

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2006)19-1789-03

# 依达拉奉对脑梗死患者血清中 TNF- $\alpha$ 和 IL-8 影响

王朝辉, 李保平 (河南大学淮河医院神经内科, 河南 开封 475000)

## Effect of edaravone on the serum levels of TNF- $\alpha$ and IL-8 in patients with cerebral infarction

WANG Zhao-Hui, LI Bao-Ping

Department of Neurology, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng 475000, China

**【Abstract】** AIM: To explore the effect of edaravone on the serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-8 in patients with cerebral infarction. **METHODS:** A total of 82 cases with cerebral infarction were divided randomly into control group (40 cases) and edaravone group (42 cases). All cases were given routine treatment, and the edaravone group were added with edaravone 30 mg, twice daily for 14 d IVGTT. The serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-8 and clinical outcome were investigated before and 15 d after treatment. **RESULTS:** The therapeutic efficacy (86.49%) of edaravone group 15 d after treatment was significantly better than that of control group (62.86%,  $P < 0.01$ ), and the serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-8 in the edaravone group were lower than those of control group [TNF- $\alpha$  (ng/L)  $6.3 \pm 1.3$  vs  $10.2 \pm 3.0$ , IL-8 (ng/L)  $10.2 \pm 3.0$  vs  $100.3 \pm 34.5$ ,  $P < 0.01$ ]. **CONCLUSION:** Eदारavone can reduce the injury of ischemic brain and improve therapeutic efficacy, probably by inhibiting the production of TNF- $\alpha$  and IL-8 and stopping the leukocytes from infiltrating into ischemic region.

**【Keywords】** cerebral infarction; Eदारavone; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin-8

**【摘要】**目的 探讨依达拉奉对脑梗死患者血清中肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和白介素-8(IL-8)的影响。方法 82例脑梗死患者随机分为对照组(常规治疗)和依达拉奉组(依达拉奉+常规治疗,生理盐水100 mL加入必存30 mg 2次/d,连续14 d,静脉点滴),检测治疗前和治疗后患者血清中TNF- $\alpha$ 和IL-8浓度的变化及两组的疗效。结果 治疗前依达拉奉组与对照组比较,血清中TNF- $\alpha$ 和IL-8浓度差别无统计学意义( $P = 0.09$ 和 $P = 0.11$ )。治疗后依达拉奉组血清中TNF- $\alpha$  [ $(6.3 \pm 1.3)$  ng/L]和IL-8 [ $(63.2 \pm 28.7)$  ng/L]浓度较对照组 [ $(10.2 \pm 3.0)$  ng/L和 $(100.3 \pm 34.5)$  ng/L]显著下降( $P < 0.01$ )。依达拉奉组总有效率86.49%,对照组62.86%,两者

差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论:早期对脑梗死患者进行依达拉奉治疗可以减轻缺血脑细胞的损害、有利于病情的康复,其对脑缺血神经元的保护机制可能与抑制TNF- $\alpha$ 和IL-8的产生、阻止白细胞向梗死区的浸润有关。

**【关键词】** 脑梗死;依达拉奉;TNF- $\alpha$ ;IL-8

**【中图分类号】** R743.32 **【文献标识码】** A

## 0 引言

脑血管病是中老年的常见病和多发病,致死率约占所有疾病的10%~50%,50%~70%的存活者遗留有严重残疾。而脑梗死约占脑血管病的70%,受到了人们极大的关注。近年来研究表明脑缺血再灌注后炎症反应是继发性脑损伤重要原因之一,缺血后早期血清中细胞因子对白细胞的激活及白细胞向病灶部位的趋化起重要作用。我们测定了脑梗死患者依达拉奉治疗前后血清中TNF- $\alpha$ 和IL-8的含量变化,探讨了依达拉奉对脑梗死的疗效和治疗机制。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 2004-07/2005-08 我院神经内科住院治疗的脑梗死患者82例(发病6~24 h),经签署知情书,同意入组治疗。所有入组患者均经头颅CT或MRI证实,排除感染、肿瘤和免疫系统疾病,诊断符合1996年全国脑血管病学术会议制定的诊断标准<sup>[1]</sup>。随机分为两组,并按照我国第四次脑血管病学术会议制定的临床神经功能缺损评分标准,纪录神经功能缺损评分。①依达拉奉组:42(男22,女20)例,年龄41~80(平均 $60.9 \pm 8.3$ )岁,神经功能缺损评分14~39(平均 $25.4 \pm 6.7$ )。②对照组:40(男19,女21)例,年龄40~80(平均 $61.5 \pm 7.6$ )岁,神经功能缺损评分15~41(平均 $24.7 \pm 5.8$ )。两组之间神经功能缺损评分 $t$ 检验具有可比性( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** 对照组治疗给予常规治疗即肠溶阿司匹林(75~100 mg/d)抗血小板聚集、胞二磷胆碱(0.75加入生理盐水250 mL,1次/d,连续14 d,静脉点滴)脑保护治疗和银杏叶针剂(10 mL加入生理盐水250 mL,1次/d,连续14 d,静脉点滴)治疗。依达拉奉组在对照组的基础上加用依达拉奉治疗,患者入院后即给予江苏先声药业生产的依达拉奉30 mg加入生理

收稿日期 2006-06-02; 接受日期 2006-07-20

作者简介:王朝辉,大学本科,主治医师。Tel (0378)3906595 Email:

wer720526@yahoo.com.cn

盐水 100 mL 2 次/d, 连续 14 d. 在治疗前和 15 d 后分别于空腹状态下抽取肘静脉血 3 mL, 室温下静置 40 ~ 50 min, 然后离心 3000 r/min, 分离血清于 -40℃ 冰箱中保存待测. 冷冻血清标本收集齐全后, 严格按照试剂盒的要求采用双抗体夹心 Elisa 法分批分别测定每份血清的 TNF- $\alpha$  和 IL-8 浓度(试剂盒购自晶美公司), 先绘出各自的标准曲线, 依据标准曲线换算出每 mL 血清中各细胞因子的含量水平.

治疗 15 d 后两组患者均进行疗效评定. 疗效评定标准参照全国第四届脑血管病学术会议所定标准<sup>[2]</sup>. 基本痊愈: 功能缺损评分减少 91% ~ 100%; 显著进步: 功能缺损评分减少 46% ~ 90%; 进步: 功能缺损评分减少 45% ~ 18%; 无变化: 功能缺损评分减少或增加 17% 以内; 恶化: 功能缺损评分增加 18% 以上; 死亡.

统计学处理: 采用统计软件 SAS6.12, 所有实验数据均用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较用重复测量方差分析及两样本 *t* 检验, 等级资料采用秩和检验进行统计学处理.

## 2 结果

**2.1 两组患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-8 浓度的比较** 治疗前两组血清浓度 TNF- $\alpha$  ( $P = 0.09$ ) 和 IL-8 ( $P = 0.11$ ) 无明显差别, 治疗后依达拉奉组明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ). 而两组治疗后 TNF- $\alpha$  和 IL-8 浓度均较治疗前有明显降低 ( $P < 0.01$ , 表 1).

表 1 两组血清 TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平的比较 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-8	TNF- $\alpha$
依达拉奉			
治疗前	42	150.7 $\pm$ 41.4	19.3 $\pm$ 4.8
治疗后	42	63.2 $\pm$ 28.7 <sup>b</sup>	6.3 $\pm$ 1.3 <sup>d</sup>
对照			
治疗前	40	158.2 $\pm$ 45.1	18.3 $\pm$ 3.8
治疗后	40	100.3 $\pm$ 34.5 <sup>d</sup>	10.2 $\pm$ 3.0 <sup>d</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 本组治疗前.

**2.2 两组疗效比较** 依达拉奉组的疗效明显优于对照组, 显效率(基本痊愈 + 显著进步)分别为 59.46% 和 40.00%, 依达拉奉组和对照组总有效率(基本痊愈 + 显著进步 + 进步)分别为 86.49% 和 62.86%, 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ , 表 2).

## 3 讨论

近年来的基础和临床研究表明缺血性脑损伤均

表 2 两组疗效比较

组别	<i>n</i>	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	死亡	显效率 (%)	总有效率 (%)
依达拉奉	42	12	14	10	4	1	1	61.90 <sup>b</sup>	85.71 <sup>b</sup>
对照	40	6	9	8	10	4	3	37.50	57.50

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照.

伴发炎症反应. 此反应是由多种细胞因子介导的一种连锁反应. 研究表明在脑梗死发生 12 h 之内外周血白细胞就已经迁移到脑实质之内<sup>[3]</sup>, 任何原因导致的组织应激都伴有 TNF- $\alpha$  的生成和释放. 脑缺血后, 缺血局部的星型胶质细胞、小胶质细胞等组织细胞被激活合成并释放 TNF- $\alpha$ , 有研究表明脑缺血后 TNF 的表达具有神经毒性作用, 但不一定是直接损伤作用, 而是通过其它组织因子的生成和释放, 引起缺血性神经组织损伤<sup>[4]</sup>. 在缺血性脑血管病中, TNF- $\alpha$  水平突然急剧升高, 触发了有害的神经毒性连锁反应. TNF- $\alpha$  能通过促进凝血, 增加内皮细胞通透性, 诱导黏附分子的产生, 加重组织损害, 还可释放氧化酶、蛋白酶等, 引起继发性脑损伤. Lavine 等<sup>[5]</sup>预先静脉内给予 TNF- $\alpha$  中和抗体, 可明显减轻皮层和皮层下的损伤, 提高再灌注时的脑血流, 同时改善神经功能. IL-8 是重要的细胞趋化因子, 体外实验表明 IL-8 对中性粒细胞有强力趋化和活化作用, 包括诱导细胞形态的变化、脱颗粒、溶菌体酶释放、诱导呼吸爆发、超氧化物和过氧化氢的产生, 同时促进中性粒细胞浸润及黏附分子的表达<sup>[6]</sup>. 樊栋梁等<sup>[7]</sup>发现在脑梗死患者血清中 IL-8 的浓度明显增高. 依达拉奉是一种小分子的自由基清除剂, 其血脑屏障穿透率据估算约为 60%, 静脉给药之后可以清除大脑内的具有高度细胞毒性的羟自由基<sup>[8]</sup>, 具有自由基清除和抑制脂质过氧化的作用, 可以抑制脑细胞的过氧化作用和延迟性神经细胞死亡, 在各种脑缺血模型中显示出对脑缺血有着非常好的保护作用<sup>[9]</sup>.

本实验结果表明, 依达拉奉组患者的神经功能的恢复明显优于对照组, 且依达拉奉组患者血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-8 较对照组明显的下降, 这就提示我们对脑梗死患者在急性期尽早应用依达拉奉可以显著地改善其神经功能缺损, 有利于患者的康复, 其机制不仅是具有清除自由基和抑制脂质过氧化的作用, 还可能与其有效降低细胞因子的产生、阻止中性粒细胞的趋化和活化有关.

## 【参考文献】

[1] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点 [J]. 中

华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.

- [2] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381.
- [3] Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, et al. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (wistar rat)[J]. Am J Pathol, 1994, 144(1): 188-199.
- [4] Yang GY, Schieike GP, Gong C, et al. Expression of tumor necrosis factor-alpha and intercellular adhesion molecule-1 after cerebral ischemia in interleukin-1 beta converting enzyme deficient mice[J]. J Cereb Flow Metab, 1999, 19(10): 109-117.
- [5] Lavine SD, Hofman FM, Zlokovic BV. Circulating antibody against tumor necrosis factor-alpha protects rat brain from reperfusion injury

[J]. J Cerebr Blood Flow Metab, 1998, 16(1): 52.

- [6] Yamasaki Y, Matsuo Y, Matsuura N, et al. Transient increase of cytokin-induced neutrophil chemoattractant, a member of the interleukin-8 family in ischemic brain areas after ischemia in rats[J]. Stroke, 1995, 26(1): 318-323.
- [7] 樊栋良, 吴秋义, 叶志刚, 等. 急性脑梗死患者血清 IL-8 水平的研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2003, 13(1): 55-56.
- [8] 杨政, 吴玉林. 治疗急性脑梗死的新型脑保护药依达拉奉[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(12): 911-913.
- [9] 顾学兰, 丁新生, 狄晴, 等. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J]. 中国新药杂志, 2005, 24(24): 113-116.

编辑 王小仲

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2006)19-1791-01

## 胸部刃器伤 260 例的外科治疗

刘志强

(天水市第一人民医院胸心外科, 甘肃 天水 741000)

【关键词】胸部; 刃器伤; 外科治疗

【中图分类号】R641 【文献标识码】B

1 临床资料 1987-08/2006-06 我院共收治胸部刃器伤患者共 260(男 221, 女 39)例, 年龄 17~65 d, 30 d 以内者 209 例, 占 80.38%。受伤至入院时间为 30 min 以内者 45 例, 1 h 44 例, 3 h 53 例, 4 h 41 例, 4~12 h 40 例, 12~24 h 25 例, 24 h 以上 12 例。有烦躁或意识障碍、面色苍白、皮肤湿冷、血压下降、脉搏细速等休克表现者 65 例, 其中重度休克伴昏迷者 11 例。X 线胸片见肺萎陷 20%~50% 者 142 例, 肺萎陷 55%~70% 者 68 例, 无肺萎陷者 34 例, 未行 X 线检查者 16 例。48~96 h 发生迟发性血气胸 11 例。胸腔积血量或胸腔闭式引流量 500~1000 mL 者 165 例, 1000~1500 mL 者 38 例, 1500~2800 mL 者 10 例。保守治疗 17 例, 胸腔穿刺术 28 例, 单纯胸腔闭式引流术 138 例, 行剖胸和(或)经膈肌行剖腹探查术 77 例。行探查术者均进行了肺修补术, 同时行右心室修补术 4 例, 右心房修补 3 例, 肋间动脉缝扎 26 例, 膈肌和脾修补 3 例, 膈肌修补和脾切除 4 例, 胃、结肠修补 5 例, 凝固性血胸或血胸感染后脓胸行纤维板剥脱术 13 例, 左锁骨下静脉断端吻合 1 例。260 例患者除 5 例死亡外余均全部治愈出院。6 例伤口感染经换药治愈外均一期愈合。住院 7~36(平均 15) d。

2 讨论 胸部刃器伤伤口直径小, 易被凝血块堵塞, 伤口的深度远较其口径大, 可能损伤多层组织或器官, 这种条件易并发厌氧菌感染<sup>[1]</sup>。我们在清创术中均进行了包括过氧化氢液、2 mL/L 灭滴灵和盐水彻底清洗, 术后应用抗生素及肌注 TAT, 有效地防治了厌氧菌的感染。全部伤口均未切除创缘组织。直接行逐层缝合 249 例达一期愈合。早期应行胸腔闭式引流术, 预防张力性气胸, 同时行深静脉穿刺置管, 应用平衡液、输液输血扩容, 防治休克。小量气胸、血胸进行胸腔穿刺,

中等量以上者置以胸腔闭式引流。对活动性出血或有明显胸内脏器损伤体征者应立即行开胸探查术。本组 28 例单纯性血胸患者行胸腔穿刺治愈外, 138 例早期行胸腔闭式引流术, 余 77 例紧急行探查术。所有患者就诊时均及时输入平衡液扩容, 有效地纠正了休克, 收到了良好的效果。胸腹联合伤主要发生在下胸部的穿透伤。横膈损伤必须修补, 然而术前诊断较困难, 吞钡后改变体位行 X 线检查有助于诊断<sup>[2]</sup>。对可保留的脏器应尽可能地修补。本组经膈肌行剖腹探查 12 例, 有 4 例因脾脏贯通伤及脾门损伤无法修补而行脾切除, 其余分别施行了膈肌、脾、胃修补术。应警惕迟发性血气胸发生<sup>[3]</sup>。受伤后因血凝块堵塞、血管痉挛回缩、血压较低而不出血, 因休克纠正、血压回升、呼吸运动、胸内压骤变、挣扎、咳嗽等剧烈运动而引起肺裂伤处或肋间血管断裂处血凝块脱落、出血漏气是发生迟发性血气胸的主要原因<sup>[4]</sup>。本组 11 例, 入院后密切观察病情变化, 床头 X 线检查及时发现, 经胸腔闭式引流、开胸探查止血而治愈。心脏及大血管损伤抢救成功的关键在于迅速正确的诊断和及时开胸手术<sup>[5]</sup>。若合并其他脏器损伤, 应首先修补心脏及大血管, 尽可能地控制出血<sup>[6]</sup>。应尽量减少不必要的检查, 争取宝贵时间, 尽早手术。修补采用无创伤缝线间断“U”字缝合及连续缝合, 如遇冠状血管, 尽量避开或缝针穿过冠状血管的深层<sup>[7]</sup>, 对离断的大血管应尽可能地予以吻合。为保证视野清晰, 可应用无创伤钳或指压止血, 不可盲目钳夹。本组有 8 例因失血量 >1500 mL 急诊剖胸, 其中 4 例右心室损伤, 4 例右心房损伤及 1 例左锁骨下静脉离断伤均行修补或吻合而获得成功。

### 【参考文献】

- [1] 郑国强, 张宏. 胸部刃器伤 187 例临床救治体会[J]. 河北医药, 2001, 10(10): 748.
- [2] 刘建军, 马富俊, 鲁子仁, 等. 胸部刃器伤 36 例外科治疗[J]. 中华胸心血管外科杂志, 1995, 6: 165.
- [3] 詹福生, 廖斌, 戴天阳, 等. 379 例胸部刃器伤的诊治体会[J]. 泸州医学院学报, 2001, 24(2): 149.
- [4] 蒋耀光. 胸部创伤——急救诊断及治疗[M]. 重庆: 科学技术文献出版社重庆分社, 1984: 186-187, 198-205, 214-217.
- [5] 赵克喜, 李小钢. 胸部刃器伤外科治疗[J]. 北京医学, 2000, 22(3): 180.
- [6] 石应康, 田子朴, 杨俊杰, 等. 胸部刀刺伤 128 例临床分析[J]. 华西医讯, 1987, 2: 240.
- [7] 郑秀木, 李树来. 38 例胸腹腔刃器伤临床报告[J]. 中华创伤杂志, 1997, 2: 115.

收稿日期 2006-08-24; 接受日期 2006-09-18

作者简介: 刘志强, 学士, 副主任医师. Tel: (0938) 8218982 Email:

cailing0818@163.com

编辑 袁天峰