

谷红注射液治疗缺血性脑卒中患者应激性肝损害^{*}

高吉¹ 覃渝茜² 陈悦宁¹ 于白莉³

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属四川省康复医院, 四川 成都 611135;

3. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072)

【摘要】 目的 探讨谷红注射液改善缺血性脑卒中应激性肝损害患者的临床症状及其保护作用与机制。**方法** 本研究是一项随机、双盲对照试验,选取 2019 年 1 月~2019 年 12 月成都中医药大学附属医院和成都中医药大学附属四川省康复医院收治的 80 例脑缺血诱发肝损伤的患者随机分为对照组(乙酰谷酰胺氯化钠注射液治疗, $n=40$)和谷红治疗组(谷红注射液治疗, $n=40$)。监测谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBiL),以及血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)和超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的水平,监测时间点为使用药物前、10 d 及 20 d。**结果** 治疗前,两组 ALT、AST、ALP、TBiL 和 TNF- α 、IL-6、SOD、MDA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 10、20 d,谷红治疗组 ALT、AST、ALP、TBiL 和 TNF- α 、IL-6、MDA 水平低于对照组, SOD 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 谷红注射液可有效改善缺血性脑卒中应激性肝损害患者的临床症状,谷红注射液的成分红花可能对肝损伤有一定的肝脏保护作用 and 抗氧化作用。

【关键词】 应激性肝损害;缺血性脑卒中;谷红注射液;红花

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.018

Guhong Injection in the treatment of hepatic stress injury in patients with ischemic stroke

GAO Ji¹, QIN Yuxi², CHEN Yuening¹, YU Baili³

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. The Affiliated Sichuan Provincial Rehabilitation Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 611135, China;

3. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

【Abstract】 Objective To investigate whether Guhong Injection improved the clinical symptoms of patients with Hepatic stress injury induced by ischemic stroke and explore the protective effects of Guhong Injection on cerebral ischemia-induced liver damage and its mechanism. **Methods** This was a randomized, double blind controlled trial. Patients of cerebral ischemia-induced liver damage were randomly divided into the two groups, conventional treatment ($n=40$) and Guhong Injection treatment ($n=40$). Alanine aminotransferase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP) and serum bilirubin level(TBiL) were measured on the baseline and at day 10 and 20 following treatment, at the same time, Serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and mitochondrial superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) were measured too. **Results** ALT, AST, ALP, TBiL and TNF- α , IL-6, SOD, MDA in the GH group were no statistically significant difference than in the CG group on the baseline($P>0.05$). The level of ALT, AST, ALP, TBiL and TNF- α , IL-6, MDA in the GH group were lower than those in the CG groups, while the level of SOD in the GH group was higher than that in the CG group at day 10 and 20, and the differences were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** Guhong Injection seems to be an efficient method that can improve the clinical symptoms of patients with Hepatic stress injury induced by ischemic stroke. Carthamus tinctorius L. of Guhong Injection may have hepatoprotective effects and anti-oxidant activity in liver injury.

【Key words】 Hepatic stress injury; Ischemic stroke; Guhong injection; Carthamus tinctorius L

基金项目:国家中医药管理局课题(1c20160220)

通信作者:于白莉,硕士研究生导师,主任医师, E-mail: yubaili12345@163.com

共同第一作者:覃渝茜, E-mail: 1582881952@qq.com

引用本文:高吉,覃渝茜,陈悦宁,等.谷红注射液治疗缺血性脑卒中患者应激性肝损害[J].西部医学,2022,34(3):411-414. DOI:10.3969/j.

缺血性脑卒中发病后机体免疫功能出现调节紊乱,大量炎性介质产生,会诱发全身炎症反应综合征(Systemic inflammatory response syndrome, SIRS)而出现应激性肝损害(Hepatic stress injury, HSI)^[1]。肝脏受损后肝脏清理体内有害物质的代偿功能减弱,加重缺血性脑组织的损伤,造成恶性循环。谷红注射液(国药准字:H22026582)是乙酰谷酰胺和红花提取物组成的复合制剂,有研究报道谷红注射液在缺血性脑卒中发挥包括抗炎、抗氧化、抗钙调节障碍、抗血栓形成、抗凝等多种作用^[2-3]。本研究将急性缺血性脑卒中后应激性肝损害患者作为研究对象,通过观察相关生化指标变化,旨在探讨谷红注射液对缺血性脑卒中后应激性肝功能异常患者的临床治疗作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月~2019 年 12 月成都中医药大学附属医院和成都中医药大学附属四川省康复医院 80 例住院患者为研究对象,所有患者脑卒中诊断均符合 2019 中国各类主要脑血管病诊断要点^[4],同时经头颅 CT 检查或 MRI 检查确诊为缺血性脑卒中患者。按照随机数字表随机分为两组^[5]:谷红治疗组(谷红注射液治疗, $n=40$)与对照组(乙酰谷酰胺氯化钠注射液治疗, $n=40$)。本临床研究对象护理和医疗记录均在中华人民共和国人类伦理委员会的批准下进行(伦理批准号:20200001),所有患者家属均签订知情同意书。

1.2 纳入标准 ①急性期缺血性脑卒中患者(发病时间不超过 24 h 即收治入院)。②18~80 岁。③符合早期 HSI 诊断标准:发病 72 h 后血生化指标血清谷氨酸氨基转移酶(ALT)至少高出正常上限值 2 倍以上,或者天冬氨酸氨基转移酶(AST)高于正常值 2 倍以上、部分伴有血清总胆红素(TBiL)、碱性磷酸酶(ALP)等升高,符合肝损害的诊断标准^[6-7]。

1.3 排除标准 ①发病超过 24 h 入院的缺血性脑卒中患者。②病情不稳定有再发脑卒中风险患者。③肝性昏迷患者。④已有因感染各种病毒(HAV, HBV, HCV, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus or herpes virus infection)确诊为病毒性肝炎或病毒性肝炎携带者患者。⑤饮酒造成的肝功能异常患者。⑥遗传性代谢性肝病,血流动力学异常诱导的肝损伤患者。⑦肝硬化、肝脏原发性肿瘤或转移性肿瘤患者。⑧合并结核、严重心脏疾病及其他严重疾病患者。⑨除谷红注射液以外有使用中草药及复方制剂的患者。⑩对谷红注射液过敏患者。

1.4 干预措施

1.4.1 基本干预措施 基本干预措施包括保护神经、营养支持,降压、降血脂、降血糖药物治疗,抗凝药物治疗等基础疾病治疗。

1.4.2 干预措施 谷红治疗组:20 mL 谷红注射液(谷红注射液 5 mL,含有红花提取物 0.2 g,乙酰谷酰胺氯化钠注射液 150 mg,通化谷红制药有限公司)兑入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注,每日一次,20 d 一个疗程。对照组:600 mg 乙酰谷酰胺注射液(100 mg,扬子江药业集团南京海陵药业有限公司)兑入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注,每日一次,20 d 一个疗程。

1.5 观察指标 观察指标包括肝功能指标 ALT、AST、ALP、TBiL;氧化相关指标检测超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA);炎性指标肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)。监测时间点为使用药物前(基线水平)、10 d 及 20 d。

1.6 统计学分析 所有数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,计量指标以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,若计量数据满足 Huynh-Feldt 条件,作析因素方差分析,反之作重复测量设计因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 谷红治疗组中男性 19 例,女性患者 21 例,平均(52.07 ± 14.61)岁;对照组中男性 17 例,女性 23 例,平均(53.42 ± 15.69)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。

2.2 肝功能指标 ALT、AST、ALP、TBiL 结果 治疗前,两组 ALT、AST、ALP、TBiL 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 10、20 d,谷红治疗组 ALT、AST、ALP、TBiL 水平均低于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.3 两组实验室抗氧化酶、活性氧相关指标 SOD,MDA 值比较 治疗前,两组 SOD、MDA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 10、20 d,谷红治疗组与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.4 两组实验室炎性指标 TNF- α 、IL-6 值的比较 治疗前,两组 TNF- α 、IL-6 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 10、20 d,谷红治疗组与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

缺血性脑卒中是常见的神经系统疾病^[8],是发展中国家造成死亡的第三大病因^[9]。缺血性脑卒中发生后,大脑组织的缺血作为一种强烈的应激刺激,可

表 1 两组治疗前后肝功能指标的对比($\bar{x}\pm s, n=40$)

Table 1 Comparison of liver function indexes before and after treatment between the two groups

指标	治疗前		治疗 10 d		治疗 20 d	
	谷红治疗组	对照组	谷红治疗组	对照组	谷红治疗组	对照组
ALT(U/L)	311.78±72.29	310.29±76.06	261.20±42.20 ^①	265.96±37.39	133.04±32.88 ^①	223.84±42.24
AST(U/L)	208.24±64.90	210.28±66.53	193.93±53.33 ^①	212.46±72.77	90.46±25.99 ^①	163.67±37.30
ALP(mmol/L)	169.25±39.78	172.97±46.63	154.25±37.02 ^①	166.36±41.75	116.55±32.45 ^①	159.14±34.24
TbIL(μ mol/L)	51.18±15.60	50.35±16.68	43.51±9.83 ^①	48.74±11.66	36.91±11.66 ^①	41.41±9.89

注:与对照组比较,① $P<0.05$

表 2 两组 SOD、MDA 治疗前后比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of SOD and MDA before and after treatment between the two groups

组别	n	SOD(U/g)			MDA(nmol/mg)		
		治疗前	治疗 10 d	治疗 20 d	治疗前	治疗 10 d	治疗 20 d
谷红治疗组	40	62.74±11.21	69.74±8.94 ^①	80.36±8.01 ^①	8.71±1.14	7.01±1.06 ^①	6.12±0.85 ^①
对照组	40	62.35±10.98	65.74±8.26	76.11±7.19	8.81±1.16	7.91±0.89	7.14±0.79

注:与对照组比较,① $P<0.05$

表 3 两组 TNF- α 、IL-6 治疗前后比较($\bar{x}\pm s, ng/L$)

Table 3 Comparison of TNF- α and IL-6 before and after treatment between the two groups

组别	n	TNF- α			IL-6		
		治疗前	治疗 10 d	治疗 20 d	治疗前	治疗 10 d	治疗 20 d
谷红治疗组	40	8.36±1.21	7.29±1.53 ^①	4.41±0.25 ^①	61.36±5.21	50.42±6.71 ^①	19.25±5.35 ^①
对照组	40	8.27±1.98	7.90±1.47	6.11±0.89	60.96±6.33	57.19±7.27	43.12±7.21

注:与对照组比较,① $P<0.05$

导致全身非特异性的炎症反应^[10]。目前研究发现,缺血性脑卒中早期即可出现肝脏的损伤^[11]。氧化应激被认为是主要的致病因素之一。脑缺血 6 h 后,脑组织的供血供氧不足,氧化应激反应发生,大量氧自由基进入循环,体内氧化与抗氧化之间平衡失调,肝组织中的抗氧化物质 SOD 被大量消耗,同时脂质的过氧化产物 MDA 大量生成,导致肝细胞膜的通透性增加,从而破坏肝细胞^[12],使机体内蛋白质、脂质、核酸类等大分子物质发生化学聚合反应,产生一定的细胞毒性作用^[13]。氧化应激反应还会通过激活 JNK 通路过程进而诱导细胞的凋亡,JNK 可通过转录或非转录依赖性方式,调控下游凋亡关联靶基因和靶蛋白的表达,从而引起死亡受体及线粒体途径的细胞凋亡^[14]。

脑缺血、肝脏应激性损伤、微循环变化以及大量氧自由基还引起中性粒细胞的激活,进一步导致 TNF- α 、IL-10、IL-6 等炎症趋化因子的高表达,加速炎症反应^[15]。积极预防及治疗应激性肝损害能有效提高脑卒中患者的生存率,极大改善预后。谷红注射液是由红花提取物和乙酰谷酰胺组成的中药和西药复方药物制剂,目前在临床上广泛用于治疗各种原因造成的脑血管疾病^[16]。实验证实,红花富含多种物质发挥抗氧化、抗炎作用^[17]。红花通过下调金属蛋白酶 1(Metalloproteinase-1)基因,抑制肿瘤坏死因子-1[(TGF)- β 1]的表达和 Smad4 的磷酸化作用发挥抗氧化作用^[18],还能刺激 PPAR γ 活性增强,减轻氧化应

激^[19],同时降低血清转氨酶水平和炎症因子表达,减弱肝脏炎症和肝细胞凋亡,减轻肝脏局部缺血后巨噬细胞的聚集。体外实验也证实红花能减少 RAW264.7 巨噬细胞炎性细胞因子,下调 RAW264.7 巨噬细胞中金属蛋白酶-9(Matrix matalloproteinase-9, MMP-9)的表达水平,抑制 NF- κ B 的活性和 p38MAPK 磷酸化作用,降低巨噬细胞活性减轻 I/R 诱导的严重肝损伤^[20],从而降低 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的表达,抑制炎症反应,发挥保肝作用。此外,红花还可以抑制 JNK 信号通路的激活,进而抑制死亡受体凋亡和线粒体凋亡途径的活化^[21]。

目前临床上尚无治疗应激性肝损害的特效药物^[22]。现市场上护肝药物种类单一,且都是化学合成的护肝片,其在体内作用时将经过肝脏的代谢、分解和解毒,从而增加肝脏的负担。而红花作为一种较安全的保肝中草药,因其产量高具有较大的市场潜力。因此发掘红花作为护肝药物的潜力将为进一步开展红花提取液护肝作用机制的相关研究提供基础。本研究在不增加药物使用剂量和种类的基础上使用谷红注射液治疗脑梗塞、促进心脑血管功能恢复,显示谷红注射液有效改善因脑梗塞造成的应激性肝损害。对于早期脑梗塞患者来说,减少药物使用同时减少肝脏负担,也有利于患者减少经济负担。谷红注射液中红花提取物和乙酰谷酰胺协同作用,乙酰谷酰胺作为肝脏合成谷胱甘肽中谷氨酸的来源,维持谷胱甘肽含

量,减轻氧化应激造成的肝脏损伤;红花提取物通过细胞信号通路抗炎性反应、降低巨噬细胞作用保护肝脏细胞^[23]。本研究结果显示,谷红注射液对脑梗塞肝损害具有治疗效果,可早期预防多器官障碍综合征。但目前临床上红花提取物对肝脏保护作用的研究较少,其机制仍不完全明确。另外,缺血性脑卒中诱发应激性肝损害患者是否需要长期使用谷红注射液,其用量和可能存在的副作用也不明确。谷红注射液对缺血性脑卒中诱发应激性肝损害的治疗还需进一步的研究。

4 结论

谷红注射液能够有效改善肝功能相关指标和氧化产物指标,减少炎症因子生成,谷红注射液的成分红花可能对肝损伤具有一定的肝脏保护作用 and 抗氧化作用。

【参考文献】

- [1] FEIGIN V L, MENSAH G A, NORRVING B, *et al.* GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Atlas of the Global Burden of Stroke (1990-2013): the GBD 2013 Study[J]. *Neuroepidemiology*, 2015, 45(3):230-236.
- [2] LI D, CHEN Y G, ZHANG C J, *et al.* Safflower Extract and Aceglutamide Injection Promoting Recovery of Peripheral Innervations via Vascular Endothelial Growth Factor-B Signaling in Diabetic Mice[J]. *Chinese Medical Journal*, 2017, 130(23):2829-2935.
- [3] SUN L, YANG L, FU Y, *et al.* Capacity of HSYA to inhibit nitrotyrosine formation induced by focal ischemic brain injury[J]. *Nitric Oxide*, 2013, 35:144-151.
- [4] Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese Society of Neurology[J]. *Chin J Neurol*, 2019, 5(9):710-712.
- [5] 李志春, 桂李辉. 利用 Excel 实现对实验对象随机分组的应用[J]. *毒理学杂志*, 2005, 19(3):235-237.
- [6] ZHAO S F, WANG A M, YU X J, *et al.* Association between gallstone and cardio-cerebrovascular disease: Systematic review and meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4):3092-3100.
- [7] SANCHEZ-TORRIJOS Y, AMPUERO J, ROMERO-GÓMEZ M. Cardiovascular assessment in liver transplant for non-alcoholic steatohepatitis patients: What we do, what we should do[J]. *World journal of hepatology*, 2017, 9(15):697-703.
- [8] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133(4):38-60.
- [9] PRABHAKARAN D, JEEMON P, ROY A. Cardiovascular Diseases in India: Current Epidemiology and Future Directions[J]. *Circulation*, 2016, 133(16):1605-1620.
- [10] NIGHOGHOSSIAN N, WIART M, CAKMAK S, *et al.* Inflammatory Response After Ischemic Stroke[J]. *Stroke*, 2007, 38(2):303-307.
- [11] MOLCHANOVA L V, CHERNOBAEVA G N, SHCHERBAKOVA L N, *et al.* Effect of occlusive cerebral ischemia on functional status of the internal organs[J]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2001, 5(6):54-56.
- [12] QI F, YUAN X, DONG Y, *et al.* Analysis of SOD and HCY in acute cerebral infarction and acute cerebral hemorrhage patients[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2015, 36(10):1323-1324.
- [13] QIAO H, DONG L, ZHANG X, *et al.* Protective effect of luteolin in experimental ischemic stroke: upregulated SOD1, CAT, Bcl-2 and claudin-5, down-regulated MDA and Bax expression[J]. *Neurochemical Research*, 2012, 37(9):2014-2024.
- [14] 许琳, 庄雨龙, 金哲. 丹枝饮对盆腔炎症性疾病后遗症小鼠 JNK 信号传导通路及相关炎症因子的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(10):839-84.
- [15] XIN L. Clinical significance of IL-1 β , IL-8 and TNF- α expression in patients with acute cerebral infarction[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2015, 36(10):1419-1420.
- [16] YU L, WAN H F, LI C, *et al.* Pharmacokinetics of Active Components From Guhong Injection in Normal and Pathological Rat Models of Cerebral Ischemia: A Comparative Study[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:493.
- [17] 邵礼梅, 许世伟, 苏玉娟. 红花药物分析、化学成分及现代药理研究进展[J]. *中医药信息*, 2017, 34(2):123-125.
- [18] LI C C, YANG C Z, LI X M, *et al.* Hydroxysafflor yellow A induces apoptosis in activated hepatic stellate cells through ERK1/2 pathway in vitro[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(5):397-404.
- [19] WANG C Y, LIU Q, HUANG Q X, *et al.* Activation of PPAR γ is required for hydroxysafflor yellow A of *Carthamus tinctorius* to attenuate hepatic fibrosis induced by oxidative stress[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20:592-599.
- [20] JIANG S J, SHI Z, LI C Y, *et al.* Hydroxysafflor yellow A attenuates ischemia/reperfusion-induced liver injury by suppressing macrophage activation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5):2595-2608.
- [21] 吕晓梅, 卢任玲, 马月宏, 等. 红花对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用及其机制[J]. *北京中医药大学学报*, 2018(41):943-945.
- [22] 叶超凡, 卢任玲, 谢军, 等. 古日古木-13 对 CCL-4 致慢性肝损伤小鼠保护作用的研究[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(6):1364-1366.
- [23] GONZALES S, POLIZIO A H, ERARIO M A, *et al.* Glutathione is highly effective in preventing in vivo cobalt-induced oxidative stress in rat liver[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(23):3533-3538.

(收稿日期:2021-02-09;修回日期:2022-01-19;编辑:郭翠)