

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.005

## · 临床研究 ·

# 基于 SDF-1/CXCR4 信号通路探讨醒脑静注射液联合尼莫地平促进 高血压脑出血患者神经功能恢复的作用研究\*

褚秀丽<sup>1</sup> 张琳<sup>2Δ</sup> 丁军<sup>2</sup> 曹合利<sup>2</sup> 徐晨<sup>2</sup>

(1 上海交通大学医学院附属第六人民医院神经内科 上海 200233;

2 上海交通大学医学院附属第六人民医院神经外科 上海 200233)

**摘要 目的:**基于基质细胞衍生因子-1(SDF-1)/CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)信号通路,探讨醒脑静注射液联合尼莫地平促进高血压脑出血(HICH)患者神经功能恢复的作用。**方法:**采用随机数字表法将 132 例 HICH 患者分为对照组(接受尼莫地平治疗,66 例)和研究组(对照组基础上接受醒脑静注射液治疗,66 例)。对比两组血清神经细胞因子指标、血清 SDF-1、CXCR4 水平、脑卒中患者生活质量疾病专用量表(SIS)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良 Rankin 量表(mRS)评分的变化情况。**结果:**治疗 14 d 后,两组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、SDF-1、CXCR4 水平均下降,且研究组下降更为明显( $P<0.05$ )。治疗 3 个月后,两组 NIHSS、mRS 评分均下降,且研究组改善幅度更大( $P<0.05$ );两组 SIS 各维度评分均升高,且研究组改善幅度更大( $P<0.05$ )。**结论:**醒脑静注射液联合尼莫地平可显著改善 HICH 患者预后,促进神经功能恢复,其作用机制可能与调控 SDF-1/CXCR4 信号通路有关。

**关键词:**高血压脑出血;SDF-1/CXCR4 信号通路;醒脑静注射液;尼莫地平;神经功能

**中图分类号:**R-33;R743.34 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)22-4224-03

## Exploring the Effect of Xingnaojing Injection Combined with Nimodipine on the Recovery of Neurological Function in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage Based on SDF-1/CXCR4 Signaling Pathway\*

CHU Xiu-li<sup>1</sup>, ZHANG Lin<sup>2Δ</sup>, DING Jun<sup>2</sup>, CAO He-li<sup>2</sup>, XU Chen<sup>2</sup>

(1 Department of Internal Medicine-Neurology, The Sixth People's Hospital to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200233, China; 2 Department of Neurosurgery, The Sixth People's Hospital to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200233, China)

**ABSTRACT Objective:** Based on the stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) signaling pathway, to investigate the effect of xingnaojing injection combined with nimodipine on the recovery of neurological function in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods:** Using a random number table method, 132 patients with HICH were divided into control group (treated with nimodipine, 66 cases) and research group (treated with xingnaojing injection on the basis of control group, 66 cases). The changes of serum nerve cell factor indexes, serum SDF-1, CXCR4 levels, quality of life disease scale (SIS) score, national institutes of health stroke scale (NIHSS) score and modified Rankin scale (mRS) score were compared in two groups. **Results:** After 14 days of treatment, the levels of serum neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP), glial fibrillary acidic protein (GFAP), SDF-1 and CXCR4 in two groups decreased, and the decrease was more significant in the research group ( $P<0.05$ ). After 3 months of treatment, the NIHSS and mRS scores in two groups decreased, and research group improved more significantly ( $P<0.05$ ). The scores of SIS in each dimension in two groups increased, and research group improved more significantly ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Xingnaojing injection combined with nimodipine can significantly improve the prognosis of HICH patients, and promote the recovery of neurological function, the mechanism may be related to the regulation of SDF-1/CXCR4 signaling pathway.

**Key words:** Hypertensive intracerebral hemorrhage; SDF-1/CXCR4 signaling pathway; Xingnaojing injection; Nimodipine; Neurological function

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R743.34 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)22-4224-03

\* 基金项目:上海市科委科技创新行动计划项目(19411968100)

作者简介:褚秀丽(1985-),女,博士,主治医师,研究方向:脑血管病和神经重塑,E-mail: hushangyizhe@163.com

Δ 通讯作者:张琳(1981-),男,博士,副主任医师,研究方向:颅脑损伤及脑血管疾病治疗,E-mail: zhanglin82819@163.com

(收稿日期:2024-07-02 接受日期:2024-07-28)

## 前言

高血压脑出血(HICH)所形成的血肿会压迫脑组织,同时还会促进炎症细胞活化,导致 HICH 患者的神经功能受损<sup>[1]</sup>。尼莫地平具有抑制平滑肌,促进血液循环的作用,可用于治疗 HICH,但单一用药效果不佳<sup>[2]</sup>。中医学认为 HICH 属于“出血性中风”范畴,因脏腑气血失调,瘀血溢于脉外致使神明失养,因此治疗以活血化瘀、开窍醒脑为主<sup>[3]</sup>。相关研究显示<sup>[4]</sup>,醒脑静注射液可用于治疗 HICH,具有调节脑内代谢和微循环、缓解神经损伤症状等作用。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)可结合特异性受体参与神经前体细胞的增殖、迁移和分化。相关研究显示,SDF-1/CXCR4 信号通路可以调控 HICH 患者内皮祖细胞的迁移,影响 HICH 患者神经功能恢复<sup>[5]</sup>。本研究基于 SDF-1/CXCR4 信号通路,探讨醒脑静注射液联合尼莫地平促进 HICH 患者神经功能恢复的作用,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用随机数字表法,将我院 2020 年 4 月~2022 年 5 月期间收治的 132 例 HICH 患者分为对照组(接受尼莫地平治疗,66 例)和研究组(对照组基础上接受醒脑静注射液治疗,66 例)。本研究已通过我院医学伦理委员会审批。对照组,男 35 例,女 31 例;年龄 45~78 岁,平均(63.94±6.27)岁。研究组,男 36 例,女 30 例;年龄 43~77 岁,平均(63.82±5.97)岁。两组一般资料对比未见差异( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)符合 HICH 相关诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)均符合手术指征,并于发病 48 h 内完成微创血肿清除术;(3)有明确的高血压既往史者;(4)患者或家属已签署同意书。排除标准:(1)对研究药物过敏或存在禁忌证者;(2)存在凝血功能障碍者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)其他原因所

致的脑出血或蛛网膜下腔出血者。

### 1.2 方法

两组均接受微创血肿清除术,待患者生命指征恢复正常后,对照组予以尼莫地平注射液(规格:50 mL:10 mg,国药准字 H20043517)治疗,持续静脉泵注,1 次/d。研究组在对照组基础上肌肉注射醒脑静注射液(规格:2 mL,国药准字 Z41020665),一次 2~4 mL,一日 1~2 次。两组均治疗 14 d。

### 1.3 观察指标

(1)采集患者治疗前、治疗 14 d 后空腹外周静脉血 4 mL,离心后留取上层血清,采用酶联免疫吸附法检测血清神经细胞因子指标[神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)及神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)]、血清 SDF-1、CXCR4 水平。(2)两组治疗前、治疗 3 个月后采用脑卒中患者生活质量疾病专用量表(SIS)<sup>[7]</sup>评价患者的生活质量。SIS 量表总分 100 分,分数越高,患者生活质量越好。(3)两组治疗前、治疗 3 个月后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS,总分 42 分,分数越高,表示患者的神经功能受损程度越严重)<sup>[8]</sup>评估神经功能恢复情况。(4)两组治疗前、治疗 3 个月后采用改良 Rankin 量表(mRS)<sup>[9]</sup>评价患者的预后情况。mRS 评分 $>2$ 分表示患者预后不良;mRS 评分 $\leq 2$ 分表示患者预后良好。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 28.0 进行数据分析。计数资料以“n(%)”表示,行 $\chi^2$ 检验。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,行 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 NSE、MBP、GFAP、SDF-1、CXCR4 水平比较

两组治疗 14 d 后 NSE、MBP、GFAP、SDF-1、CXCR4 均下降( $P<0.05$ ),研究组低于对照组( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 NSE、MBP、GFAP、SDF-1、CXCR4 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of NSE, MBP, GFAP, SDF-1 and CXCR4 levels ( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	NSE( $\mu\text{g/L}$ )		MBP( $\mu\text{g/L}$ )		GFAP( $\text{ng/L}$ )		SDF-1( $\mu\text{g/L}$ )		CXCR4( $\mu\text{g/L}$ )	
	Before treatment	After 14 days of treatment	Before treatment	After 14 days of treatment	Before treatment	After 14 days of treatment	Before treatment	After 14 days of treatment	Before treatment	After 14 days of treatment
Control group (n=66)	52.29±6.57	29.83±3.68*	8.17±0.54	5.13±0.59*	23.79±3.48	14.21±2.36*	13.15±1.75	8.26±1.69*	12.92±2.48	8.97±1.72*
Research group (n=66)	52.57±6.64	16.89±3.56*	8.12±0.42	2.37±0.24*	23.82±3.51	8.98±1.17*	12.86±1.37	6.34±1.48*	12.74±2.51	6.42±0.89*
t	-0.244	20.532	0.594	35.203	-0.049	16.130	1.060	6.944	0.414	10.697
P	0.808	<0.001	0.554	<0.001	0.961	<0.001	0.291	<0.001	0.679	<0.001

Note: Compared with same group before treatment, \* $P<0.05$ .

### 2.2 NIHSS、mRS 评分比较

两组治疗 3 个月后 NIHSS、mRS 评分下降( $P<0.05$ ),研究组低于对照组( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 SIS 各维度评分比较

两组治疗 3 个月后 SIS 各维度评分均下降( $P<0.05$ ),且

研究组下降更为明显( $P<0.05$ ),见表 3。

## 3 讨论

HICH 是临床常见的危重症之一,会造成脑血管损伤,导致颅内血肿,从而影响患者的局部脑神经功能<sup>[10]</sup>。炎症反应是影

表 2 NIHSS, mRS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)  
Table 2 Comparison of NIHSS, mRS score ( $\bar{x} \pm s$ , score)

Groups	NIHSS		mRS	
	Before treatment	After 3 months of treatment	Before treatment	After 3 months of treatment
Control group(n=66)	21.37± 4.10	10.19± 1.73*	3.15± 0.26	2.38± 0.29*
Research group(n=66)	21.72± 4.75	7.33± 1.56*	3.13± 0.24	1.59± 0.24*
t	-0.453	9.974	0.459	17.050
P	0.651	<0.001	0.647	<0.001

Note: Consistent with Table 1.

表 3 SIS 各维度评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)  
Table 3 Comparison of SIS each dimension score ( $\bar{x} \pm s$ , score)

Groups	Time point	Action capability	Force	Hand function	Viability	Social participation	Communicative competence	Emotion	Memory and thinking
Control group(n=66)	Before treatment	53.49± 5.87	66.52± 5.48	59.43± 6.65	65.76± 5.84	68.67± 4.17	54.61± 5.89	63.53± 5.09	60.41± 8.08
	After 3 months of treatment	69.23± 6.65*	78.06± 5.27*	70.81± 5.39*	76.41± 4.62*	79.41± 4.53*	67.48± 6.36*	74.51± 6.08*	74.32± 5.26*
Research group (n=66)	Before treatment	54.08± 6.33	66.83± 6.98	60.85± 3.28	66.14± 7.23	67.73± 6.63	53.90± 6.28	64.06± 7.51	60.85± 6.75
	After 3 months of treatment	78.14± 7.45* <sup>¥</sup>	85.49± 5.76* <sup>¥</sup>	81.68± 7.94* <sup>¥</sup>	83.94± 5.19* <sup>¥</sup>	88.81± 6.34* <sup>¥</sup>	79.43± 4.17* <sup>¥</sup>	82.56± 6.32* <sup>¥</sup>	83.61± 4.63* <sup>¥</sup>

Note: Compared with same group before treatment, \* $P < 0.05$ . Compared with control group after 3 months of treatment, <sup>¥</sup> $P < 0.05$ .

响 HICH 预后的重要因素之一, HICH 病灶区形成血肿后刺激性因子大量合成, 通过血液释放, 引发全身炎症反应, 导致 HICH 患者预后不良<sup>[1]</sup>。中医学认为 HICH 病机主要在于机体脏腑功能失调进而造成神明失养、清窍蒙蔽, 治疗以疏经通络、开窍醒脑为主<sup>[2]</sup>。本次研究结果显示, 醒脑静注射液联合尼莫地平治疗可显著改善 HICH 患者预后, 促进神经功能恢复。分析其原因, 现代药理学研究证实, 栀子可消肿、降压、镇静, 具有保护脑组织的作用; 郁金可生肌止血; 冰片能够改善脑血管通透性; 天然麝香具有抗氧化、抗炎作用; 诸药合用, 共奏活血化瘀、开窍醒脑之功<sup>[2]</sup>。而尼莫地平属于钙离子拮抗剂, 能够作用于神经细胞和脑血管, 增加侧支循环的血供, 减轻脑水肿, 并改善 HICH 患者的脑血流量<sup>[3]</sup>。醒脑静注射液联合尼莫地平, 二者一起发挥协同增效作用, 改善 HICH 患者预后, 并促进患者的神经功能恢复。

本次研究结果显示, 醒脑静注射液联合尼莫地平治疗可显著改善 HICH 患者的血清 NSE、MBP、GFAP 水平。分析其原因, 郁金具有抗炎、抗氧化应激的作用, 并能够改善脑血液循环; 天然麝香可松弛血管, 增加脑灌注血流量, 减轻神经损伤, 醒脑静注射液能够改善脑部血液循环, 保护脑组织, 利于神经功能恢复。SDF-1/CXCR4 信号通路与炎症的发生关系密切, SDF-1、CXCR4 可通过激活内质网应激信号通路, 加剧 HICH 患者的炎症反应<sup>[4]</sup>。本次研究结果还显示, 二者联合治疗 HICH, 有助于改善患者血清 SDF-1/CXCR4 水平。我们推测醒脑静注射液可能通过调控 SDF-1/CXCR4 信号通路调节 HICH

患者的脑内代谢和微循环, 有效抑制炎症反应及细胞凋亡, 从而促进患者的神经功能恢复。

综上所述, 醒脑静注射液联合尼莫地平可通过调节神经细胞因子、血清 SDF-1/CXCR4 水平, 促进 HICH 患者的神经功能恢复, 并显著改善患者的预后和生活质量。

#### 参考文献(References)

- [1] Xu S, Du B, Shan A, et al. The risk factors for the postoperative pulmonary infection in patients with hypertensive cerebral hemorrhage: A retrospective analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(51): e23544.
- [2] 燕翔, 吴咚咚. 安宫牛黄丸联合尼莫地平治疗对高血压脑出血患者神经功能的影响[J]. *中华保健医学杂志*, 2022, 24(2): 159-161.
- [3] 孙龙, 董致邳, 王革生, 等. 凉血散瘀汤对高血压脑出血微创术后患者中医症候积分、神经功能缺损评分的影响 [J]. *陕西中医*, 2023, 44(8): 1061-1064.
- [4] 贾敏, 梁晓, 杜琬晴, 等. 醒脑静注射液治疗高血压脑出血随机对照试验的证据图[J]. *中国中医急症*, 2023, 32(1): 26-32, 67.
- [5] 张振华, 于宁, 郭校, 等. 基质衍生因子-1 联合趋化因子受体 4 预测高血压脑出血早期血肿扩大应用与价值 [J]. *临床外科杂志*, 2023, 31(11): 1031-1034.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 994-1005.
- [7] 兰月, 黄东峰, 胡昔权, 等. 脑卒中患者生活质量量表中文版信度研究[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(28): 6009-6011. (下转第 4239 页)

获得较好的疗效有关。有研究显示<sup>[12]</sup>,在至少 12 个月的随访后,达沙替尼治疗 CML 患者的 CCyR 应答率为 77%。本研究中氟马替尼治疗 3、6、12 月时的 CCyR 率较高的原因可能是返院复查患者依从性较高,但在 12 月时,仅有 9 例患者完成了细胞遗传学检测,故该细胞遗传学数据也存在着样本量不足的缺点。可能是一部分患者初始治疗获得较好的治疗效果后,会出现随访不及时情况,服药依从性也难以保证。此外本研究也发现,低中危组在治疗后 3~6 月时保持较高的最佳反应率,说明氟马替尼治疗 CML 患者的疗效较好。目前 CML 患者的管理趋向于慢性病管理,对患者的指导教育是治疗中很重要的一部分<sup>[13]</sup>。本研究结果也显示,氟马替尼治疗 CML 患者安全性良好。治疗初期主要血液学不良反应为中性粒细胞减少、贫血,血小板,集中在 I-III 级,非血液学不良反应主要为 I 级。本研究也发现大部分患者出现不良反应集中在开始服药时,且大多不需停药或药物干预,而 TKI 不良反应导致死亡的病例也少有报道。

综上所述,对于治疗 CML 患者,选择氟马替尼可获得良好的早期临床疗效,患者的 CHR 率、MMR 率和 CCyR 率均呈现出积极的改善趋势,且安全性可靠,氟马替尼有望成为 CML 治疗领域的重要药物之一。

#### 参考文献(References)

- [1] 郑一敏,刘晶晶,胥秀英,等.慢性髓性白血病发病机制及药物研究进展[J].重庆理工大学学报(自然科学版),2021,35(9):204-213.
- [2] Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future [J]. Cells, 2021, 10(1): 117.
- [3] Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring [J]. Am J Hematol, 2022, 97(9): 1236-1256.
- [4] 中华医学会血液学分会.中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(8):633-639.
- [5] Phillips LN, Hijiya N. Tyrosine Kinase Inhibitors and Beyond for Chronic Myeloid Leukemia in Children [J]. Paediatr Drugs, 2021, 23(3): 241-251.
- [6] Kantarjian HM, Jabbour E, Deininger M, et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. Am J Hematol, 2022, 97(11): 1419-1426.
- [7] Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL[J]. Leukemia, 2023, 37(3): 617-626.
- [8] 李子郁,张梦雨,张小帅,等.伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病慢性期患者获得分子学反应的临床预测模型 [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(2): 106-111.
- [9] 郭勇鑫,陆天,陈文明,等.氟马替尼治疗伊马替尼耐药或不耐受慢性粒细胞白血病的效果及安全性 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2023, 32(1): 45-50.
- [10] 杨文蓓.原研伊马替尼转换国产伊马替尼胶囊治疗慢性髓性白血病慢性期患者的疗效和安全性临床研究[D].安徽:安徽医科大学,2021.
- [11] 郑引索,田昱平,陈峰云,等.国产甲磺酸伊马替尼一线治疗慢性髓性白血病慢性期患者的临床效果及安全性分析[J].临床血液学杂志,2020,33(9):640-643.
- [12] Malkan UY, Haznedaroglu IC. Chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors and cardiovascular system [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(12): 5493-5506.
- [13] Phillips LN, Hijiya N. Tyrosine Kinase Inhibitors and Beyond for Chronic Myeloid Leukemia in Children [J]. Paediatr Drugs, 2021, 23(3): 241-251.
- [14] 田帆.高血压脑出血患者预后与全身炎症指标相关性的研究[D].甘肃:兰州大学,2023.
- [15] 郭金赫,范祥.醒脑静注射液治疗脑出血研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43(2): 450-453.
- [16] 李嘉,王全力,刘亚坤,等.尼莫地平用于基底节区高血压脑出血开颅血肿清除术后临床研究[J].中国药业,2021,30(8):36-39.
- [17] 白万胜,黎柏源,赵永博,等.基质衍生因子 1 诱导高血压脑出血患者内皮祖细胞增殖迁移的机制[J].中华实验外科杂志,2014,31(11):2582-2584.

(上接第 4226 页)

- [8] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61.
- [9] Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis[J]. Stroke, 2007, 38(3): 1091-1096.
- [10] 邱锋,费智敏,蔡佩浩,等.神经导航辅助下神经内镜血肿清除术治疗高血压脑出血的疗效及预后的影响因素分析[J].现代生物医学进展,2024,24(7):1271-1275.