

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.008

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.008

## 三七总皂甙对急性脑梗死重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓后缺血再灌注损伤及出血性转化的影响

张榆佳, 吴萍, 许平, 阳明

(成都市双流区第一人民医院康复科, 成都 610200)

**[摘要]** 目的: 探讨三七总皂甙(panax notoginseng saponins, PNS)对急性脑梗死重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓后缺血再灌注损伤及出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)的影响。方法: 回顾性分析131例早期(发病后就诊时间<4.5 h)急性脑梗死患者, 其中PNS + rt-PA静脉溶栓治疗(PNS组)66例和rt-PA静脉溶栓治疗(对照组)65例。两组均常规治疗, PNS组中PNS注射液400 mg + 5%葡萄糖注射液500 mL, 1次/d, 静脉滴注。观察两组治疗24 h和15 d后的治疗效果, 用试剂盒检测两组患者血液中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、细胞纤维连接蛋白(human cellular fibronectin, c-Fn), CT检测两组HT情况, 用美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)和Barthel指数评价其神经功能。结果: 溶栓后24 h, 与溶栓前相比, 两组MDA, MMP-9, c-Fn及Barthel指数均显著升高, SOD及NIHSS评分均显著降低, PNS组的各项指标较对照组明显改善( $t=2.54, 2.50, 2.52, 2.55, 2.55, 2.57$ , 均 $P<0.05$ )。治疗15 d后, 两组患者的各项指标(MDA, SOD, MMP-9, c-Fn, NIHSS评分及Barthel指数)较治疗前均显著改善(均 $P<0.01$ ), 且PNS组较对照组显著改善( $t=4.61, 4.98, 4.46, 4.68, 4.38, 5.87$ , 均 $P<0.01$ ); CT检测显示PNS组患者出血性转化率显著低于对照组( $\chi^2=4.15$ ,  $P<0.05$ )。结论: PNS减轻急性脑梗死患者rt-PA静脉溶栓后缺血再灌注损伤可能与降低溶栓后出血转化率有关。

**[关键词]** 急性脑梗死; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 三七总皂甙; 缺血再灌注损伤; 出血性转化

## Effects of panax notoginseng saponins on ischemia reperfusion injury and hemorrhagic transformation after recombinant tissue plasminogen activator intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction

ZHANG Yujia, WU Ping, XU Ping, YANG Ming

(Department of Rehabilitation, First People's Hospital of Shuangliu District, Chengdu 610200, China)

收稿日期 (Date of reception): 2016-09-30

通信作者 (Corresponding author): 张榆佳, Email: 12208889@qq.com

**Abstract** **Objective:** To study the effect of panax notoginseng saponins (PNS) on ischemia reperfusion injury and hemorrhagic transformation (HT) after recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction. **Methods:** We conducted retrospective analysis on 131 patients with early acute cerebral infarction (the time of disease attack to reception no less than 4.5 h), including the PNS group with 66 cases and the control group with 65 cases. The control group was treated with rt-PA + routine treatment, on the basis of the control group treatment, the PNS group was treated with PNS injections 400 mg + 5% glucose injection, intravenous drip, once a day. Two groups were treated for 15 days, and we investigated the clinic effective of two treatment after 24 h and 15 d. The ischemia reperfusion injury index superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and the hemorrhagic transformation prediction index matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), fibronectin (c-Fn) were test by reagent kit according Operation instructions for blood sample of patients. The HT was test by computerized tomographic scanning, and stroke scale (NIHSS) and index Barthel were used to evaluate the nerve function. **Results:** Compared with thrombolysis before, at post-thrombolysis 24 h, the result of MDA, MMP-9, c-Fn and Barthel index in the two groups were significantly increased, the scores of SOD and NIHSS were significantly decreased, and the clinical index of the PNS group was significantly improved compared with the control group ( $t=2.54, 2.50, 2.52, 2.55, 2.55, 2.57$ , all  $P<0.05$ ). Clinical indicators (MDA, SOD, MMP-9, c-Fn, NIHSS score and Barthel index) improved compared with before treatment in patients of two groups (all  $P<0.01$ ), and the PNS group improved more significantly than the control group ( $t=4.61, 4.98, 4.4589, 4.68, 4.38, 5.87$ , all  $P<0.01$ ). The result of CT showed that Hemorrhagic transformation rate of the PNS group was lower than those of the control group within 15 days of treatment ( $\chi^2=4.15, P<0.05$ ). **Conclusion:** PNS reduces ischemia reperfusion injury after intravenous thrombolysis with rt-PA intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction, and it may be related with reducing the rate of hemorrhagic transformation after thrombolysis.

**Keywords** acute cerebral infarction; recombinant tissue plasminogen activator; panax notoginseng saponins; ischemia reperfusion injury; hemorrhagic transformation

急性脑梗死是严重威胁生命的疾病之一, 早期及时处理与其愈后效果密切相关<sup>[1]</sup>。重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓对发病在3 h内急性脑梗死疗效显著, 该药物已获得美国食品和药品监督管理局(FDA)批准上市<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3-4]</sup>表明: 10%~40%的急性脑梗死患者溶栓后发生出血性转化(hemorrhagic transformation, HT), HT的风险在于妨碍早期静脉溶栓, 这与患者的病死率和残疾率增高密切相关。因此, 寻找既能治疗脑梗死又能预防HT的药物成为业界关注的焦点。动物实验<sup>[5]</sup>表明: 三七总皂甙(panax notoginseng saponins, PNS)可抑制大鼠溶栓后MMP-9高表达, 并减轻溶栓后血脑屏障破坏和颅内出血性转化。PNS是否有效地降低急性脑梗死患者rt-PA静脉溶栓后HT发生率鲜见临床应用报道。本文旨在探讨PNS对急性脑梗死患者rt-PA静脉溶栓后HT的影响, 为PNS的临床应用及其机理研究提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

#### 1.1.1 研究对象

回顾性分析了2014年3月至2015年12月在本院神经内科急性脑梗死患者136例(表1), 按照发病时间均小于4.5 h, 发病年龄相近, 并符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》<sup>[6]</sup>诊断要求, 其中接受PNS + rt-PA静脉溶栓治疗(PNS组)66例, 男38例, 女28例, 年龄( $65.35\pm 11.42$ )岁, 发病时间( $3.45\pm 0.93$ ) h, 体重指数( $25.16\pm 3.15$ ) kg/m<sup>2</sup>, 其中并发糖尿病29例, 高血压病47例, 冠心病42例, 心房颤动11例(快室率2例, 慢室率9例); rt-PA静脉溶栓治疗(对照组)65例, 男36例, 女29例, 年龄( $63.92\pm 13.15$ )岁, 发病时间( $3.38\pm 0.86$ ) h, 体重指数( $24.87\pm 2.98$ ) kg/m<sup>2</sup>, 其中并发糖尿病26例, 高血压病45例, 冠心病43例, 心房颤动9例(快室率2例, 慢室率7例)。两组患者的性别、年龄、发病时间、体重指数及伴发疾病等方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 两组脑梗死患者的临床基线资料

Table 1 Data of patients with cerebral infarction in both groups

项目	PNS组	对照组
性别(男/女)/例	66 (38/28)	65 (36/29)
年龄/岁	65.35 ± 11.42	63.92 ± 13.15
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	25.16 ± 3.15	24.87 ± 2.98
高血压/例	47	45
糖尿病/例	29	26
冠心病/例	42	43
心房颤动/例	11(快室率2例, 慢室率9例)	9(快室率2例, 慢室率7例)
脑梗死发病时间/h	3.45 ± 0.93	3.38 ± 0.86

### 1.1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 1) 年龄18~80岁, 首次发病, 发病时间<4.5 h, 有局灶性神经系统定位体征, 持续时间超过0.5 h, 瘫痪肢体的肌力0~Ⅲ级; 2) 脑CT尚未出现与局灶性神经系统定位体征相对应的脑梗死低密度变化, 脑磁共振弥散加权成像出现缺血半暗带或分供血区梗死, 无脑出血或脑占位性病变。符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》<sup>[6]</sup>中急性脑梗死诊断标准; 3) 无磁共振检查及溶栓治疗的禁忌证; 4) 患者神志清楚, 能配合治疗和检测, 同意接受rt-PA静脉溶栓及随机分组治疗, 并签署知情同意书。排除标准: 1) 包括尚未控制的严重高血压, 收缩压BP ≥ 180 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 及/或舒张压 ≥ 110 mmHg、血液系统疾病、颅内动脉瘤、动静脉畸形、恶性肿瘤、既往有颅内出血史; 2) 严重心、肺、肝、肾等脏器功能不全, 近期感染, 免疫系统疾病; 3) 妊娠期或哺乳期妇女。

## 1.2 方法

### 1.2.1 对照组

参考2016年脑血管病诊疗指南, 根据病情采用溶栓治疗及常规治疗: 1) 静脉溶栓。重组组织型纤溶酶原激活剂(艾通立-Actilyse, rt-PA, 德国勃林格殷格翰制药公司), 按照0.9 mg/kg体重计算总量, 但最大量 ≤ 90 mg, 静脉推注。2) 脱水降颅压。20%甘露醇注射液250 mL/次, 静脉滴注, 剂量和疗程依照病情调整。3) 抗心律失常。胺碘酮150~300 mg, 静脉滴注, 根据病情调整剂量。4) 护脑。单唾液酸四己糖神经节苷脂钠40 mg+生理盐水250 mL, 静脉滴注。5) 严格监测和控制血压、血糖、血脂, 防止感染, 维持水电解质平衡等。

### 1.2.2 PNS组

在对照组治疗的基础上(入院采集静脉血后)即开始应用PNS注射液(血塞通注射液, 黑龙江珍宝岛药业股份有限公司, 国药准字Z23020787) 400 mg + 5%葡萄糖注射液500 mL, 1次/d, 静脉滴注。对照组用5%葡萄糖注射液500 mL, 1次/d, 两组均连续治疗15 d为1个疗程。糖尿病患者可用生理盐水代替葡萄糖注射液稀释后使用。

### 1.2.3 检测指标及方法

#### 1.2.3.1 生物化学指标

两组患者均于入院溶栓治疗前1天、溶栓后24 h及治疗开始后第15天清晨空腹采集静脉血, 标本均无溶血。置于真空抗凝采血管中, 立即将采血管上下颠倒5次, 离心15 min(1 000 g), 分离血清和血浆置-80 °C冻存待测。1) 血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测定采用化学比色法, 血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量测定采用硫代巴比妥酸比色法(南京聚力生物医学工程研究所); 2) 血清MMP-9采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法(上海森雄科技实业有限公司), 血浆细胞纤维连接蛋白(human cellular fibronectin, c-Fn)含量测定采用酶联免疫吸附法(美国Uscnlife公司)。仪器为瑞典SUNRISE酶标仪, 测定步骤均按照试剂盒说明书严格执行。

#### 1.2.3.2 美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分及Barthel指数

两组患者分别于入院溶栓治疗前1天、溶栓后24 h及治疗开始后第15天由同一主治医师(不知道分组用药情况)进行评定。1) 神经功能缺损评分采用NIHSS评定。2) 日常生活能力评分采用Barthel指数量表评定。

#### 1.2.3.3 HT检测及判定标准<sup>[7]</sup>

将两组患者溶栓治疗后15 d行头颅CT检

测<sup>[7]</sup>, 根据欧洲合作急性卒中研究 II (European Cooperative Acute Stroke Study II, ECASS II) 的标准, 将 HT 患者头颅 CT 表现分为出血性梗死 (hemorrhagic infarction, HI) 和脑实质血肿 (parenchymal hematoma, PH), 其中, 1) HI<sub>1</sub>: 沿梗死边缘的小点状出血, 无占位效应; 2) HI<sub>2</sub>: 梗死区内多个融合的片状出血, 无占位效应; 3) PH<sub>1</sub>: 出血灶 ≤ 30% 的梗死灶大小并有轻微占位效应; 4) PH<sub>2</sub>: 出血灶 > 30% 的梗死灶大小并有明显占位效应或远离梗死灶的出血。

#### 1.2.4 随访

治疗后 12 个月后随访两组患者的死亡人数, 分别对两组存活的患者采用 Barthel 指数量表评定日常生活能力。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 各组数据, 先行正态性检验, 组内前后比较用配对 *t* 检验, 组间均数比较

采用 *t* 检验, 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床指标比较

由表 2 知, 治疗前两组患者的各项临床指标 (MDA, SOD, MMP-9, c-Fn, NIHSS 评分及 Barthel 指数) 经正态性检验, 各组数据符合正态性分布, 经 *t* 检验比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。溶栓后 24 h, MDA, SOD, MMP-9, c-Fn, NIHSS 评分及 Barthel 指数经正态性检验, 各组数据符合正态性分布, 经配对 *t* 检验两组 MDA, MMP-9, c-Fn 及 Barthel 指数均有显著升高 (均  $P < 0.05$ ), SOD 及 NIHSS 评分均有显著降低 (均  $P < 0.05$ ), 经 *t* 检验, PNS 组各项临床指标较对照组明显改善 ( $t = 2.54, 2.50, 2.52, 2.55, 2.55, 2.57$ , 均  $P < 0.05$ )。治疗 15 d 后, 两组患者的各项临床指标均较治疗前显著改善 (均  $P < 0.05$ ), 而 PNS 组较对照组显著改善 (均  $P < 0.01$ )。

表 2 两组患者治疗前后各项临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of each clinical index before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

疗效指标	时相点	PNS组 (n=66)	对照组 (n=65)
再灌注损伤			
MDA/(nmol·mL <sup>-1</sup> )	溶栓前	9.24 ± 2.02	9.16 ± 1.97
	溶栓后 24 h	10.38 ± 2.14*	11.16 ± 2.20*
	溶栓后 15 d	6.38 ± 1.51 <sup>#</sup>	7.33 ± 1.40 <sup>#</sup>
SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )	溶栓前	62.72 ± 18.75	64.06 ± 20.14
	溶栓后 24 h	61.50 ± 19.44	54.63 ± 18.62
	溶栓后 15 d	110.46 ± 23.20 <sup>#</sup>	96.53 ± 21.75 <sup>#</sup>
预测出血性转化			
MMP-9/(μg·L <sup>-1</sup> )	溶栓前	196.08 ± 75.13	192.74 ± 73.52
	溶栓后 24 h	275.36 ± 85.41*	306.94 ± 92.85*
	溶栓后 15 d	140.73 ± 46.27 <sup>#</sup>	175.46 ± 52.13 <sup>#</sup>
c-Fn/(μg·mL <sup>-1</sup> )	溶栓前	6.62 ± 2.75	6.49 ± 2.65
	溶栓后 24 h	6.85 ± 2.87*	7.86 ± 2.79*
	溶栓后 15 d	3.20 ± 1.36 <sup>#</sup>	4.15 ± 1.64 <sup>#</sup>
神经功能			
NIHSS评分	溶栓前	16.13 ± 4.25	15.81 ± 3.97
	溶栓后 24 h	9.97 ± 2.83**	11.06 ± 3.15**
	溶栓后 15 d	4.03 ± 1.32 <sup>#</sup>	5.16 ± 1.40 <sup>#</sup>
Barthel指数	溶栓前	47.56 ± 3.81	48.22 ± 4.05
	溶栓后 24 h	60.32 ± 7.45**	57.86 ± 6.11*
	溶栓后 15 d	86.13 ± 9.47 <sup>#</sup>	80.29 ± 8.12 <sup>#</sup>

与溶栓前比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与溶栓 24 h 比较, <sup>#</sup> $P < 0.01$ ; 与对照组相比, <sup>&</sup> $P < 0.05$ 。

Compared with before thrombolysis, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; compared with 24 h post-thrombolysis, <sup>#</sup> $P < 0.01$ ; compared with the control group, <sup>&</sup> $P < 0.05$ .

## 2.2 出血性转化

两组治疗15 d后, 经CT检测, PNS组发生HT: HI<sub>1</sub>型4例, HI<sub>2</sub>型3例, PH<sub>1</sub>型1例, PH<sub>2</sub>型1例, 共9例(9/66); 对照组发生HT: HI<sub>1</sub>型8例, HI<sub>2</sub>型6例, PH<sub>1</sub>型3例, PH<sub>2</sub>型2例, 共19例(19/65)。治疗组患者出血性转化率低于对照组, 差异有统计学意义( $\chi^2=4.15$ ,  $P<0.05$ )。

## 2.3 不良反应

治疗15 d期间, PNS组: 头晕2例, 皮肤黏膜出血3例, 皮疹2例, 心悸2例, 恶心1例, 肝功能轻度异常4例, 共14例; 对照组: 头痛1例, 皮肤黏膜出血2例, 胸闷2例, 咽干1例、便秘1例, 血小板减少2例, 肝功能轻度异常2例, 共11例。两组患者的不良反应经对症处理后或停药后均能恢复正常。两组患者的不良反应发生率无统计学意义( $\chi^2=0.41$ ,  $P>0.05$ )。

## 2.4 临床预后

治疗后12个月内, PNS组中死亡1例(死于急性心肌梗死); 对照组死亡5例(2例死于急性心肌梗死, 1例死于再发大量脑出血, 1例死于脑梗死后遗症, 吸入性肺炎, 呼吸衰竭, 1例死于褥疮败血症)。PNS组(存活65例)Barthel指数 $88.46\pm 11.52$ ; 对照组(存活60例)Barthel指数 $84.53\pm 9.86$ 。PNS组患者的Barthel指数高于对照组( $t=2.53$ ,  $P<0.05$ )。

## 3 讨论

脑缺血再灌注时可产生大量氧自由基, 它可破坏细胞膜, 导致血脑屏障受损, 血管通透性增加, 毛细血管壁完整性破损和血液外渗进入脑实质, 最终导致HT<sup>[8-9]</sup>。脑缺血再灌注损伤时MDA显著升高, 作为氧自由基与生物膜不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应的代谢产物, MDA水平间接地反映组织细胞损伤程度<sup>[10]</sup>。SOD能够清除氧自由基, 能抗氧化拮抗自由基损害, 其水平间接反映机体清除氧自由基的能力<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12-13]</sup>表明: 脑缺血再灌注损伤时, 梗死灶内多种蛋白水解酶活性均有明显升高。如: 1)MMP-9可通过降解及重新塑造细胞外基质, 造成毛细血管间的紧密连接和基底膜破坏, 导致血浆及红细胞外渗, 诱发血管源性脑水肿及HT。这提示MMP-9水平升高与溶栓后HT的发生密切相关, 对预测溶栓后HT的发生及其预后具有重要价值<sup>[14-17]</sup>。2)c-Fn是一种具有重要生

物学活性的非胶原糖蛋白, 也是基底膜的组成成分, 促进细胞与细胞、细胞与基质的粘连, 参与机体的上皮组织的修复、排列规律化、增殖分化、促凝血等多种生理活动。同时, MMP-9可降解血管基底膜, 使得外周血中的c-Fn的水平增高<sup>[18]</sup>。因此, 血液中MDA, SOD, MMP-9和c-Fn的水平可提示脑缺血再灌注损伤程度<sup>[19]</sup>。

在本研究中, rt-PA静脉溶栓后24 h, 两组患者的MDA, MMP-9, c-Fn较治疗前升高, SOD下降, 这可能因缺血再灌注后产生了氧自由基, 它参与细胞膜中的多种不饱和脂肪酸的过氧化反应, 使SOD消耗量增加和氧自由基酶性清除系统受损; PNS组中应用PNS + rt-PA静脉溶栓治疗患者的MDA, MMP-9, c-Fn及SOD水平较对照组(rt-PA静脉溶栓治疗)显著改善, 治疗15 d后, 其改善更显著, 这提示PNS + rt-PA静脉溶栓治疗较明显的减轻急性脑梗死rt-PA静脉溶栓后缺血再灌注损伤的炎症反应。治疗15 d后, CT检测显示: 与对照相比, 应用PNS + rt-PA静脉溶栓治疗降低了HT, 且无明显药物不良反应。经12月随访, PNS组患者的Barthel指数显著高于对照组。这可能与PNS含有人参皂苷Rb1, Rg1, Rg2, 黄酮苷和黄酮等多种有效活性成分有关<sup>[20-23]</sup>。

PNS的这些有效成分具有多个治疗靶点。1)清除自由基, 人参皂苷Rb1及Rg1为O<sup>2-</sup>的天然清除剂, 抑制黄嘌呤氧化酶(XOD)形成, 保护内源性过氧化酶活性, 对黄嘌呤氧化酶氧化黄嘌呤产生的氧自由基也具有清除作用<sup>[20]</sup>。本文结果显示PNS可提高血液SOD活性, 降低MDA含量, 这与文献<sup>[20]</sup>一致。2)抗脂质过氧化损伤: PNS的黄酮类化合物具抗炎作用, 抑制白细胞释放氧自由基, 可通过激活抗氧化酶SOD活性, 降低脂质过氧化物<sup>[21]</sup>。3)改善微循环, PNS为神经元Ca<sup>2+</sup>拮抗剂, 防止细胞内Ca<sup>2+</sup>超载, 抑制血管内皮的收缩, 促进微动脉和微静脉的扩张, 增加缺血半暗带区脑组织侧枝循环的血流灌注量, 改善缺血半暗带区的代谢促进梗死后受损神经功能的恢复<sup>[22]</sup>。PNS通过降低红细胞比容和纤维蛋白原含量来降低血液黏度, 通过抑制血小板的合成及聚集, 抑制血栓的形成<sup>[23]</sup>。4)促进血管内皮细胞生成, 保持内皮细胞完整性, 降低毛细血管及脑细胞通透性, 减轻间质性脑水肿, 促进神经功能恢复<sup>[24]</sup>。5)保护神经元, 抑制caspase-3 mRNA的转录及caspase-3蛋白的裂解活化, 减少细胞凋亡, 促进脑出血后前脑内神经元的存活及损伤修复<sup>[25]</sup>。

综上所述, PNS + rt-PA静脉溶栓治疗有效地

防治脑缺血再灌注损伤, 保护脑细胞, 减少静脉溶栓后HT。但因本研究的样本量有限, 观察的时间较短, 在后期的随访过程中常有失访病例; 研究的短期指标评价较难预测该治疗方式作用下的较长时间预后效果, 有一定局限性。在治疗过程中, 在抗凝的同时不增加出血的风险也是值得关注, PNS在rt-PA静脉溶栓治疗后作为治疗急性脑梗死预防HT的药物, 值得研究。

## 参考文献

1. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 567-574.
2. Daou B, Deprince M, D'Ambrosio R, et al. Pennsylvania comprehensive stroke center collaborative: Statement on the recently updated IV rt-PA prescriber information for acute ischemic stroke[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 139: 264-268.
3. Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(2): 185-199.
4. Hafez S, Abdelsaid M, El-Shafey S, et al. Matrix metalloproteinase 3 exacerbates hemorrhagic transformation and worsens functional outcomes in hyperglycemic stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 843-851.
5. 蒋国会, 王子军, 李光勤, 等. 三七总皂甙对不同时间尿激酶溶栓出血性转化的干预研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(9): 1058-1060.  
JIANG Guohui, WANG Zijun, LI Guangqin, et al. Study of panax notoginseng saponins on thrombolysis-induced hemorrhagic transformation in rats with thrombusoccluded cerebral ischemia[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease*, 2009, 7(9): 1058-1060.
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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.  
Chinese Society of Neurology of Chinese Medical Association, Chinese Stroke Society in Chinese Society of Neurology of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2015, 48(4): 246-257.
7. 田洪, 刘磊, 郝磊, 等. 急性脑梗死后出血性转化48例临床特点分析[J]. *重庆医学*, 2015, 44(2): 183-185.  
TIAN Hong, LIU Lei, HAO Lei, et al. The clinical characteristics analysis of 48 cases with hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction[J]. *Chongqing Medicine*, 2015, 44(2): 183-185.
8. 陈春燕, 孙晓江, 陆学胜. 依达拉奉对于急性脑梗死溶栓患者MMP-9水平及出血性转化的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(13): 3788-3790.  
CHEN Chunyan, SUN Xiaojiang, LU Xuesheng. Effects of Edaravone on MMP-9 levels and hemorrhagic transformation in patients with acute cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35(13): 3788-3790.
9. Khanna A, Walcott BP, Kahle KT, et al. Effect of glibenclamide on the prevention of secondary brain injury following ischemic stroke in humans[J]. *Neurosurg Focus*, 2014, 36(1): E11.
10. 程冉冉, 李焰, 周燕, 等. 丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者血清SOD、MDA的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(11): 2974-2975.  
CHENG Ranran, LI Yan, ZHOU Yan, et al. Effects of Butylphthalide combined with Edaravone on serum SOD and MDA in patients with acute cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2014, 34(11): 2974-2975.
11. Ciancarelli I, Di Massimo C, De Amicis D, et al. Uric acid and Cu/Zn superoxide dismutase: potential strategies and biomarkers in functional recovery of post-acute ischemic stroke patients after intensive neurorehabilitation[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(2): 120-127.
12. Chaturvedi M, Kaczmarek L. Mmp-9 inhibition: a therapeutic strategy in ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 563-573.
13. 张兰珂, 魏素志, 张延, 等. 急性缺血性卒中出血性转化的血清生物学标记物[J]. *国际脑血管病杂志*, 2014, 22(6): 440-444.  
ZHANG Lanke, WEI Suzhi, ZHANG Yan, et al. Serum biomarkers of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke[J]. *International Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2014, 22(6): 440-444.
14. 孙威, 马舒贝, 李雪媛, 等. MMP-9与高龄老年人急性脑梗死静脉溶栓治疗预后的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(7): 1756-1757.  
SUN Wei, MA Shubei, LI Xueyuan, et al. Prognostic relativity of MMP-9 in elderly patients with acute cerebral infarction after intravenous thrombolysis[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2014, 34(7): 1756-1757.
15. 常焕显, 刘丽艳, 王以翠, 等. 血清基质金属蛋白酶9水平与急性脑梗死溶栓后出血性转化的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(23): 6558-6560.  
CHANG Huanxian, LIU Liyan, WANG Yicui, et al. The relativity between serum matrix metalloproteinase-9 levels and hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2014, 34(23): 6558-6560.
16. Mallolas J, Rodríguez R, Gubern C, et al. A polymorphism in the promoter region of the survivin gene is related to hemorrhagic

- transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neuromol Med*, 2014, 16(4): 856-861.
17. Miyamoto N, Pham LD, Maki T, et al. A radical scavenger edaravone inhibits matrix metalloproteinase-9 upregulation and blood-brain barrier breakdown in a mouse model of prolonged cerebral hypoperfusion[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 573: 40-45.
  18. 黄凯达, 毛红丽, 徐岷, 等. 脑出血早期血肿扩大的分子标志物检测及意义[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(23): 31-32.  
HUANG Kaida, MAO Hongli, XU Min, et al. Detection and clinical significance of molecular markers in patients with early hematoma enlargement of cerebral hemorrhage[J]. *Chinese Journal of Practical Medicine*, 2015, 42(23): 31-32.
  19. Miao Y, Liao JK. Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke[J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(2): 173-185.
  20. Meng X, Wang M, Wang X, et al. Suppression of NADPH oxidase- and mitochondrion-derived superoxide by Notoginsenoside R1 protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through estrogen receptor-dependent activation of Akt/Nrf2 pathways[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(7): 823-838.
  21. Zhou N, Tang Y, Keep RF, et al. Antioxidative effects of Panax notoginseng saponins in brain cells[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(10):1189-1195.
  22. Liu L, Zhu L, Zou Y, et al. Panax notoginseng saponins promotes stroke recovery by influencing expression of Nogo-A, NgR and p75NNGF, in vitro and in vivo[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(4): 560-568.
  23. 卫国, 阮波群. 血塞通对偏头痛患者发作情况和血流动力学指标的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(9): 60-61.  
WEI Guo, RUAN Boqun. The effect of Xuesaitong on the occurrence and hemodynamics in patients with migraine[J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2015, 18(9): 60-61.
  24. Li C, Li Q, Liu YY, et al. Protective effects of Notoginsenoside R1 on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 306(2): G111-G122.
  25. Zeng XS, Zhou XS, Luo FC, et al. Comparative analysis of the neuroprotective effects of ginsenosides Rg1 and Rb1 extracted from Panax notoginseng against cerebral ischemia[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(2): 102-108.

**本文引用:** 张榆佳, 吴萍, 许平, 阳明. 三七总皂甙对急性脑梗死重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓后缺血再灌注损伤及出血性转化的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(2): 264-270. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.008

**Cite this article as:** ZHANG Yujia, WU Ping, XU Ping, YANG Ming. Effects of panax notoginseng saponins on ischemia reperfusion injury and hemorrhagic transformation after recombinant tissue plasminogen activator intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(2): 264-270. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.008