

脑心速通治疗急性脑梗塞的临床研究*

张久亮¹ 史载祥¹ 毛建生¹ 张铁忠¹ 黄 力¹

李海聪¹ 石义亭² 张厚毅² 自伯海²

内容提要 应用脑心速通对 41 例急性脑梗塞患者进行临床观察, 并动态观察患者的血清丙二醛(MDA)含量、治疗前后血脂、血液流变学等指标。选用川芎嗪作为对照药。结果: 脑心速通组的神经缺损的进步分数高于川芎嗪组($P < 0.05$)。脑心速通和川芎嗪组 MDA 含量明显高于健康人组($P < 0.01$); 经脑心速通治疗后患者 MDA 含量明显下降, 于治疗 3 周后接近健康人水平($P > 0.05$), 川芎嗪组血清 MDA 含量在治疗后无明显变化($P > 0.05$)。患者血液流变学等指标及血脂在脑心速通治疗后亦有明显改善。提示: 脑心速通对急性脑梗塞的疗效优于川芎嗪, 机制是其具有清除自由基、减轻脑缺血-再灌注损伤等作用。

关键词 脑心速通 急性脑梗塞 自由基 脑缺血-再灌注

Clinical Study of Naixin Sutong in Treating Patients with Acute Cerebral Infarction
Zhang Jiu-liang, Shi Zai-xiang, Shi Yi-ting, et al China-Japan Friendship Hospital,
Beijing(100029)

It was shown that the cerebral ischemia-reperfusion produced free radicals are the main factor that causes irreversible cerebral injury. The mechanism of Naixin Sutong (NXST) treated acute cerebral infarction was elucidated. It is compared with Ligustrazine(LT), which has been proved to be an effective drug for cerebral infarction. The curative effect and the changes of serum malondialdehyde(MDA) levels, blood rheology, blood lipid, etc. of 41 patients with acute cerebral infarction within 3 days, who were confirmed by CT. The therapeutic result showed that after 4 weeks of treatment the points of progress for central nervous system deficit scoring of NXST and LT group were 10.67 ± 5.02 and 6.85 ± 4.49 respectively. The difference between these two groups was significant. MDA levels of the patients and the healthy subjects were 6.46 ± 1.70 and 3.87 ± 0.67 nmol/ml respectively, the difference was also significant ($P < 0.01$). After 2 weeks of treatment, MDA content of NXST was less than before ($P < 0.05$). However the level of LT group did not reduce, while after 3 weeks of treatment, MDA content of NXST group was 4.34 nmol/ml. It was much less than that of LT group and approached that of healthy subjects. Results also showed that blood rheology improved, blood lipid reduced after NXST treatment. All these indicated that the effect of NXST in treating acute cerebral infarction was good, and the mechanism as that NXST could scavenge free radicals, ameliorate cerebral ischemia-reperfusion injury, improve blood rheology and reduce blood lipid.

Key words Naixin Sutong, acute cerebral infarction, free radicals, cerebral ischemia-reperfusion

急性脑梗塞是临床中常见的危重病, 目前

尚无满意的治疗药物。近年的研究结果证实: 脑缺血后主要病理机制是在此过程中生成大量的氧自由基, 攻击细胞膜及细胞器膜, 使细胞受到不可逆的损伤也即缺血-再灌注损伤⁽¹⁾。

*本研究为国家自然科学基金资助项目

¹中日友好医院中医心肾科(北京 100029)

²山东滕州市中心人民医院

我们在以往研究脑心速通(大蒜素)具有抗血小板凝聚,溶栓并发现其还有扩张血管及钙拮抗作用的基础上^(2,3)。应用脑心速通治疗经CT确诊的34例脑梗塞患者,已取得较好的治疗效果⁽³⁾,考虑脑心速通可能还具有清除自由基、减轻再灌注损伤的作用。为此本研究通过进一步的临床研究,观察脑心速通在体内对自由基的清除、减轻缺血-再灌注对脑细胞的损伤及保护脑细胞的作用,以阐明脑心速通治疗脑梗塞的机理。

资料与方法

1 临床资料

1.1 病例诊断标准 选发病3天以内的急性脑梗塞患者41例。临床诊断均参照1986年全国第二次脑血管病会议通过的诊断标准⁽⁴⁾,并经CT证实。中医辨证:所选的中风病例的主导病机为脑络脉阻,血瘀凝滞。血瘀的诊断标准参照第二届全国活血化瘀研究学术会议通过的血瘀证诊断标准⁽⁵⁾。神经系统损伤程度⁽⁶⁾分为轻型:≤15分;中型:16~30分;重型31~45分。

1.2 分组 全部病例分为脑心速通治疗组及川芎嗪治疗组(对照组)。脑心速通组:22例,男11例,女11例;平均年龄为 62.9 ± 9.31 岁;CT定位:梗塞位于基底节者8例,放射冠及基底节者2例,放射冠者1例,额叶者1例,半球多发者1例,顶枕者2例,额颞者1例,顶部者1例,颞顶者1例,腔隙梗塞3例,1例未见异常。合并症:伴有高血压病者7例,伴有糖尿病者2例,伴糖尿病及高血压者3例,伴心绞痛及高血压者2例,伴心绞痛及糖尿病者1例。川芎嗪治疗组:19例,男14例,女5例;平均年龄为 57.9 ± 9.53 岁;CT定位:梗塞位于基底节者6例,基底节及颞叶者1例,腔隙梗塞者3例,基底节及放射冠者3例,颞顶者1例,基底节及顶部者1例,顶部者1例,半球多发1例,2例未见异常。合并症:伴有高血压者9例,糖尿病及高血压者1例。另选与病例组年龄相当的36

名健康人,其中男22名,女14名;年龄: 61.2 ± 10.4 岁;全部经胸透、心电图、肝功、肾功、血、尿、便常规以及体检确认为正常者。用于比较健康人组与病例组血清中丙二醛(MDA)含量的差异。

2 治疗方法 脑心速通治疗组用中日友好医院药学部生产的脑心速通(大蒜素)60 mg加入5%葡萄糖注射液(5%GS)500 ml内静脉滴注,每日1次,疗程为4周。伴有糖尿病的患者用等量生理盐水(NS)代替5%GS。疗程中间停药2天。对照组用北京第四制药厂生产的川芎嗪80 ml加入5%GS 500 ml内静脉滴注,每日1次,1疗程4周。伴有糖尿病者用等量NS代替5%GS。

3 临床检验指标及测量方法

3.1 患者及健康人血清中MDA含量的测定采用硫代巴比妥酸比色法测定。所用仪器为731分光仪、离心机、混旋器等。分别于治疗前、治疗1周、治疗2周、治疗3周时采血测定各指标。

3.2 血脂 血清总胆固醇,甘油三酯的含量用酶法测定,LDL-C和HDL-C用化学沉淀法测定。分别在入院时及疗程结束时测定。

3.3 血液流变学及其它 分别测定治疗前后血浆比粘度、全血比粘度、全血还原比粘度、红细胞电泳时间、红细胞压积及血浆纤维蛋白原含量。血液流变学各指标的测定使用IS-II中风预报仪。纤维蛋白原含量使用双缩脲显色法,用100-26型分光仪测定。

结 果

1 临床疗效观察结果

1.1 疗效评价标准⁽⁶⁾ 治愈:经治疗后神经系统症状和体征基本消失或完全消失;明显进步:神经系统评分进步10分以上;进步:神经系统评分进步在4~10分;无效:神经系统评分进步不足4分;恶化:神经系统评分增加,病情加重;死亡。对于神经系统缺损评分10分以下的轻型患者,评分比原分数减少

30%~50%为进步,比原分数减少51%~90%为明显进步。分别在入院时、治疗2周及4周时进行评分。

1.2 总疗效 脑心速通组及川芎嗪组治

疗2周时有效率分别为77.27%、57.89%,治疗4周时有效率分别为87.50%、78.57%,两组之间相比均未见差异($P>0.05$)。见表1。

1.3 治疗前后神经系统缺损分数的差值

表1 脑心速通、川芎嗪治疗2周及4周的疗效比较

组别	疗程 (周)	总例数	治愈	明显进步	进步	总有效		无效	
			例数			例数	%	例数	%
脑心速通	2	22	2	2	13	17	77.27*	5	22.73
	4	16	3	8	3	14	87.50*	2	12.50
川芎嗪	2	19	2	2	7	11	57.89	8	42.11
	4	14	3	3	5	11	78.57	3	21.11

注:与川芎嗪组比较, * $P>0.05$, 总有效包括治愈、明显进步、进步; 无效包括恶化、死亡

治疗2周时脑心速通组的进步分数为 4.5238 ± 4.7183 ,川芎嗪组的进步分数为 3.8889 ± 3.4960 ,两组无明显差异($P>0.05$);治疗4周时脑心速通组的进步分数为 10.6667 ± 5.0238 ,明显高于川芎嗪组的 6.8462 ± 4.4879 ,两者比较有显著性差异($P<0.05$)(死亡者治疗未及2周,未列入统计)。

2 治疗前后各组血清MDA含量 入院时两组脑梗塞患者血清MDA含量均明显高于健康人, $P<0.01$ 。脑心速通组患者在治疗前、治疗1周、治疗2周时血清MDA含量较

健康人均明显升高($P<0.01\sim 0.05$)。治疗3周后血清MDA含量与健康人相比无明显差异($P>0.05$),治疗2周时MDA含量与治疗前、治疗1周自身对照相比明显下降($P<0.05$)。川芎嗪组患者在治疗前、治疗1周、治疗2周、治疗3周时血清MDA含量与健康人相比均显著升高, $P<0.01$,且治疗前后相比,MDA含量无明显变化, $P>0.05$ 。在入院时、入院1周、入院2周时脑心速通组的MDA含量分别与川芎嗪组同期的血清MDA含量相比未见差异($P>0.05$)。在入院3周时两组比较有显著差异(P

表2 各组血清MDA含量的动态比较 (nmol/ml, $\bar{x}\pm S$)

组别	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗3周
健康人	3.873 ± 0.695 (36)			
脑心速通	$6.367\pm 1.879^{**}$ (13)	$6.549\pm 2.013^{**}$ (13)	$5.643\pm 2.046^{*\Delta}$ (13)	$4.343\pm 1.979^{\Delta}$ (9)
川芎嗪	$6.147\pm 0.824^{**}$ (10)	$6.722\pm 1.319^{**}$ (10)	$6.926\pm 1.713^{**}$ (10)	$6.381\pm 1.360^{**}$ (9)

注: ()内为例数;与健康人比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$,与川芎嗪组比较, $\Delta P<0.05$;与治疗前、治疗后1周自身比较, $\Delta P<0.05$

<0.05)。见表2。

3 脑心速通、川芎嗪对患者血脂水平的影响 脑心速通组中LDL-C,血清总胆固醇及甘油三酯治疗4周后较治疗前均有明显下降, $P<0.05\sim 0.01$;HDL-C没有差异

($P>0.05$)。川芎嗪组中LDL-C、HDL-C、血清总胆固醇及甘油三酯治疗4周后与治疗前相比均未见明显差异($P>0.05$)。见表3。

4. 脑心速通对患者血液流变性的影响 脑心速通治疗前全血比粘度 $4.64\pm 0.87/94.5$

表3 脑心速通、川芎嗪治疗对患者血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别		LDL-C		HDL-C		胆固醇		甘油三酯	
		mmol/L				g/L			
脑心速通	疗前	3.69±1.36	(10)	1.10±0.28	(9)	2.17±0.52	(13)	1.04±0.39	(9)
	疗后	3.15±1.00**	(10)	1.10±0.26	(9)	1.88±0.43**	(13)	0.82±0.32*	(9)
川芎嗪	疗前	3.56±1.33	(8)	1.10±0.24	(8)	2.12±0.39	(9)	1.48±0.44	(8)
	疗后	3.47±1.19	(8)	1.13±0.27	(8)	2.03±0.31	(9)	1.38±0.49	(8)

注: ()内为例数; 与治疗前比, ** $P < 0.05$, * $P < 0.01$

s^{-1} (10例)、全血还原粘度 $7.89 \pm 1.50/94.5$
 s^{-1} (10例)、血浆比粘度 $1.89 \pm 0.18/94.5 s^{-1}$
 (10例)、纤维蛋白原含量 $3.24 \pm 0.80 g/L$ (9
 例)、红细胞电泳时间 $18.39 \pm 1.75 s$ (10例)、
 红细胞压积为 $49.33 \pm 8.31\%$ (9例), 治疗4
 周后上述各项指标分别为 $3.97 \pm 0.52/94.5$
 s^{-1} (10例)、 $6.64 \pm 1.03/94.5 s^{-1}$ (10例)、
 $1.57 \pm 0.09/94.5 s^{-1}$ (10例)、
 $2.90 \pm 0.64 g/L$ (9例)、 $15.88 \pm 1.34 s$ (10
 例)、 $42.67 \pm 5.32\%$ (9例)。自身前后相比均
 有明显改善, $P < 0.01$ 。

讨 论

急性脑梗塞占脑血管疾病的40%以上,
 主要是脑动脉粥样硬化性血栓形成所致。近年
 的资料表明大蒜素除具有降脂及抗真菌还具有
 抗血小板聚集、扩管及钙拮抗等作用^(2, 3)。川
 芎嗪具有相似的药理作用并对急性脑梗塞有稳
 定可靠的疗效^(7, 8)。故选择其作为脑心速通的
 阳性对照药。观察结果表明脑心速通对急性脑
 梗塞有良好的疗效, 治疗2周及4周时的有效
 率分别为77.27%、87.50%, 分别高于川芎
 嗪, 但未见统计学差异($P > 0.05$)。治疗4周
 时, 脑心速通组的神经系统评分进步分数明显
 高于川芎嗪组($P < 0.05$), 表明脑心速通的疗
 效优于川芎嗪。脑缺血-再灌注过程中可产生
 的大量氧自由基细胞及细胞器膜中的多不饱和
 脂肪酸形成瀑布式反应, 生成过氧化脂质
 (LPO), 使细胞受到不可逆的损伤⁽¹⁾。LPO
 进入血液后, 使其在血液中的含量升高。
 LPO的稳定终产物为MDA。本研究结果表

明两患者组血清MDA含量明显高于健康人
 组, $P < 0.01$ 。脑心速通治疗后3周患者
 MDA含量接近健康人($P > 0.05$); 治疗2周
 后MDA较入院及治疗1周时有明显下降(P
 < 0.05)。川芎嗪治疗组MDA含量则无明显
 变化。结合临床疗效分析表明脑心速通治疗作
 用优于川芎嗪的原因可能在于其清除自由基,
 减轻缺血-再灌注损伤的作用优于川芎嗪。观
 察结果还表明脑心速通可明显改善患者血液流
 变性, 降低血脂, 进一步说明脑心速通对急性
 脑梗塞有良好的防治作用。

参 考 文 献

- Schmidley JW. Free radical in central nervous system. Ischemia Stroke 1990; 21(7): 1086.
- 军队卫生教研室, 等. 合成大蒜素防治动脉粥样硬化症的研究. 第二军医大学学报 1981; (2): 86.
- 史载祥, 杜金行, 武泽民, 等. 大蒜素治疗脑梗塞临床及实验研究. 中国医药学报 1991; 6(1): 33.
- 中华医学会第二次全国脑血管病学术会议第三次修订. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经精神科杂志 1988; 21(1): 60.
- 第二届全国活血化瘀研究学术会议修订. 血瘀证诊断标准. 中西医结合杂志 1987; 7(3): 129.
- 孟家眉整理. 脑卒中临床研究工作的建议(附件一). 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准. 中华神经精神科杂志 1988; 21(1): 57.
- 北京制药工业研究所. 川芎嗪有效成分的研究(III). 川芎嗪治疗缺血性脑血管病218例. 中华医学杂志 1977; (8): 467.
- 王玉良, 巴彦坤. 川芎嗪对心血管等组织的药理和电生理作用——一种新的钙拮抗剂. 中西医结合杂志 1985; 5(5): 291.

(收稿: 1993-12-03 修回: 1994-05-16)