

• 临床论著 •

川芎嗪抗心肌缺血再灌注损伤的临床研究*

林丽娜¹ 王万铁² 徐正衿² 李 东³

内容提要 目的: 探讨川芎嗪对心肌缺血再灌注损伤的保护作用。方法: 将 16 例心内直视手术患者随机分为川芎嗪组 (n=8) 和对照组 (n=8), 川芎嗪组分别在阻断前及循环开放后即刻于 2~3min 内恒速静脉滴注, 术中分别于主动脉阻断前、阻断 30min 及开放 30min 采血, 测定血超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、乳酸脱氢酶 (LDH) 活性及丙二醛 (MDA) 含量。结果: 川芎嗪组与对照组各指标除 GSH-Px 外, 变化有显著性差异 ($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。结论: 川芎嗪具有明显的保护心肌作用。

关键词 川芎嗪 心肌 缺血再灌注损伤

Clinical Study on Ligustrazine in Treating Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury LIN Li-na, WANG Wan-tie, XU Zheng-jie, et al *Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang (325003)*

Objective: To explore the protective effect of Ligustrazine in treating myocardial ischemia, and reperfusion injury. **Methods:** The activities of serum superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), and lactic dehydrogenase (LDH) and the amount of malondialdehyde (MDA) as well as the effects of Ligustrazine (LGT) on them were determined in 16 patients with cardiopulmonary bypass, who were scheduled for elective cardiac surgery, were randomly divided into control group and LGT group. Ligustrazine was given by intravenous drip within 2~3minute with a definite speed before occlusion and immediately after release respectively. Their venous blood samples were collected to measure the serum levels of SOD, GSH-Px, LDH and MDA by biochemical methods before the occlusion of aorta, at 30 minutes of occlusion and at 30 minutes after release respectively. **Results:** There were significantly and very significantly differences between the values of control group and LGT group. **Conclusion:** LGT could effectively protect the myocardium from ischemia and reperfusion injury.

Key words Ligustrazine, myocardium, ischemia and reperfusion injury

动物实验证实^(1,2), 川芎嗪对心肌缺血再灌注损伤具有明显的保护作用。本研究以动物实验为依据, 对心内直视手术患者血超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 及丙二醛 (MDA) 进行测定, 观察了川芎嗪对上述各指标的影响, 初步探讨川芎嗪对心肌缺血再灌注损伤的保护作用。

资料和方法

1 临床资料 10 例先天性心脏病 (先天性房间隔缺损 6 例和先天性室间隔缺损 4 例) 及风湿性心瓣膜病瓣膜置换手术患者 6 例, 麻醉评级 (ASA) II ~ III 级, 随机分为对照组和川芎嗪组。其中对照组 8 例, 男 4 例, 女 4 例, 年龄 13~48 岁, 平均 32.1 ± 11.1 岁; 体重 28~71kg, 平均 49.3 ± 12.3 kg; 主动脉阻断时间 32~111min, 平均 69.1 ± 24.0 min。川芎嗪组 8 例, 男 3 例, 女 5 例, 年龄 20~46 岁, 平均 32.0 ± 10.7 岁; 体重 38~57kg, 平均 48.5 ± 6.6 kg; 主动脉阻断时间 24

* 浙江省教委科研基金资助项目

1. 温州医学院附属第一医院麻醉科 (浙江 325003); 2. 温州医学院病理生理教研室; 3. 温州医学院检验系分析中心

~107min, 平均 68.8 ± 31.7 min。两组平均年龄、平均体重及平均主动脉阻断时间均无统计学差异, 具有可比性。

2 方法

2.1 麻醉及体外循环方法 两组患者均在局麻下行左桡动脉、右颈内静脉穿刺置管。术中监测心电图、血压、中心静脉压、血气、鼻温及动脉血氧饱和度。静脉注射安定 (0.2mg/kg)、芬太尼 ($5.0\mu\text{g/kg}$)、乙咪酯 (0.4mg/kg)、琥珀酰胆碱 (1.5mg/kg) 进行诱导并气管内插管, 捕以北美 Drnger 麻醉机机械通气, 使 PaCO_2 维持在 $4.4 \sim 5.3\text{kPa}$, 间断吸入 $1\% \sim 2\%$ 氟醚维持麻醉。手术开始后分别行主动脉、上下腔静脉插管, 采用德国产 Stöckert 人工心及西京 90 型鼓泡式氧合器, 进行体外循环并降温, 阻断升主动脉, 从主动脉根部灌注 4°C 冷停搏液 ($10 \sim 12\text{ml/kg}$), 心脏表面用冰屑降温, 使心脏迅速停搏。停跳期间每隔 20min 从主动脉根部重复灌注冷停搏液或冷林格氏液。心内手术完成前 15min 开始复温, 开放上下腔静脉及升主

动脉, 复跳时发生室颤者以 $10 \sim 50$ 焦耳直流电除颤, 复跳后辅助循环 $15 \sim 30\text{min}$, 停机拔管后以 $1 \sim 1.5$ 倍肝素量的鱼精蛋白中和体内肝素。

2.2 测定方法 川芎嗪组在体外循环转流前(阻断前)及循环开放后即刻分别将盐酸川芎嗪注射液 2mg/kg (广东省湛江制药厂, 批号 880201, 2ml , 40mg/支) 于 $2 \sim 3\text{min}$ 内恒速静脉滴注。对照组给予等量的生理盐水 (0.1ml/kg) 静脉滴注。两组患者分别在循环阻断前、阻断 30min 及开放循环 30min 自颈内静脉取血, 测定 SOD (黄嘌呤氧化酶法)、GSH-Px (化学比色法) 乳酸脱氢酶 (LDH, 酶动力法) 活性及 MDA 含量 (硫代巴比妥酸法)。三种试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供, 测定步骤按照试剂盒说明书进行。

2.3 统计学处理 均采用 t 检验。

结 果

两组患者血 SOD、GSH-Px、LDH 活性及 MDA 含量变化, 见附表。

附表 两组患者血 SOD、GSH-Px、LDH 活性及 MDA 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数		SOD(u/ml)	GSH-Px(u)	MDA(nmol/ml)	LDH(u/L)
对 照	8	阻断前	102.0 ± 12.9	205.0 ± 24.8	3.34 ± 0.41	154.0 ± 19.7
		阻断 30min	$76.0 \pm 20.8^{**}$	$181.0 \pm 20.4^{**}$	$4.92 \pm 0.79^{**}$	$221.0 \pm 33.4^{**}$
		开放后 30min	$71.0 \pm 17.1^{**}$	$161.0 \pm 20.9^{**}$	$7.32 \pm 0.48^{**}$	$284.0 \pm 20.5^{**}$
川芎嗪	8	阻断前	102.0 ± 13.9	205.0 ± 15.7	3.34 ± 0.85	154.0 ± 18.1
		阻断 30min	$99.0 \pm 13.6^{\Delta}$	195.0 ± 14.2	$3.73 \pm 0.55^{\Delta\Delta}$	$169.0 \pm 27.0^{*\Delta\Delta}$
		开放后 30min	$93.0 \pm 22.2^{\Delta}$	178.0 ± 17.0	$3.75 \pm 0.50^{\Delta\Delta}$	$188.0 \pm 27.7^{*\Delta\Delta}$

注: 与本组阻断前比较, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 与对照组同时时间比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$

经 t 检验证实, 对照组 SOD、GSH-Px 在阻断 30min、开放后 30min 均明显下降 ($P < 0.01$), MDA、LDH 均明显上升 ($P < 0.01$); 川芎嗪组 SOD、GSH-Px、MDA 在阻断 30min、开放后 30min 均无显著变化 ($P > 0.05$), 但 LDH 有不同程度升高 ($P < 0.05$); 川芎嗪组与对照组比较, 上述各指标变化程度均较轻, 其中 SOD、GSH-Px 活性在阻断 30min、开放 30min 时较高, 尤以 SOD 活性增强显著 ($P < 0.05$), MDA 含量、LDH 活性均明显低于对照组, 其差异有非常显著性意义 ($P < 0.01$)。

讨 论

体外循环 (CPB) 心脏手术过程中由于心肌缺血后再灌注可造成氧自由基大量的产生^[3]。首先, CPB 期间血液流经人工心肺系统时发生机械性损伤, 影响了氧自由基的清除。其次, CPB 时中性粒细胞受外物刺激, 通过膜上还原型辅酶 II 氧化酶及胞浆内髓过氧化物酶的作用产生氧自由基。另外, CPB 过程中血液与某些管道等异物接触可导致补体激活, 补体介导的趋化因子

C_3 能够激活多形核细胞, 被肺截获而释放大量的氧自由基。氧自由基的大量形成, 造成细胞膜及亚细胞器膜脂质过氧化, 进而破坏其结构及功能, 导致心肌缺血再灌注损伤^[4]。而 MDA、SOD、GSH-Px 是目前公认为能较好反映氧自由基产生的间接指标。本研究结果显示, CPB 主动脉阻断后, 尤以开放后 30min, 氧自由基明显增加, 脂质过氧化显著加强; 而反映 CPB 过程中心肌损伤程度的指标——血清 LDH 活性亦明显升高, 说明氧自由基及其引发的脂质过氧化作用引起了心肌细胞的损伤^[5]。从结果可知, 应用川芎嗪的患者血清 LDH 值在阻断 30min、开放 30min 均明显低于对照组, 可见川芎嗪可减轻心肌缺血再灌注损伤, 对其有明显的保护作用。另外, 川芎嗪组患者血 MDA 含量上升不明显, SOD、GSH-Px 活性无明显减弱, SOD 与对照组相应值比较, 有显著性差异, 表明川芎嗪能增加机体内源性 SOD、GSH-Px 活性, 清除氧自由基, 进而降低组织脂质过氧化程度^[6], 抑制了自由基介导的细胞损害作用, 保护细胞膜结构和功能的完整性, 减轻心肌缺血再灌注损伤。

参 考 文 献

1. 傅春景, 赵根尚, 张建芳, 等. 川芎嗪对离体大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响. 中国中西医结合杂志 1993; 13(4): 228—229.
2. 徐正裕, 王万铁. 川芎嗪对心肌缺血再灌注损伤时心脏血流动力学的影响. 温州医学院学报 1996; 26(3): 129—130.
3. Kramer JH, Misik V, Wegliki WB. Lipid peroxidation-derived free radical production and postischemic myocardial reperfusion

- injury. Ann NY Acad Sci 1994; 723: 180—196.
4. Kirschener RE, Fantini GA. Role of iron and oxygen-derived free radicals in ischemic reperfusion injury. J An Coll Surg 1994; 179(1): 103—117.
 5. 戈继业, 张振岭. 川芎药理作用研究及临床应用新进展. 中国中西医结合杂志 1994; 14(10): 638—640.
 6. Hansen PR, Stawski G. Neutrophil mediated damage to isolated myocytes after anoxia and reoxygenation. Cardiovascular Research 1994; 28(4): 565—569.
- (收稿: 1996—09—18 修回: 1996—12—30)

博洛克治疗突发性耳聋 62 例

李唯钢¹ 徐兆芳² 郑日新²

1994 年 5 月~1995 年 10 月, 我们用博洛克(蚓激酶)治疗突发性耳聋 62 例, 并进行了治疗前后的纯音电测听、血液流变学、经颅多普勒超声对照研究, 现报告如下。

临床资料 病例选择标准参照《中华人民共和国中医药行业标准·中医病症诊断疗效标准》(国家中医药管理局, 南京: 南京大学出版社, 1994: 121); (1) 突然发生并在 3 日内达到高峰的 >30dB 的感音神经性耳聋; (2) 耳聋无波动性, 常为单侧; (3) 可有耳鸣、眩晕, 但眩晕非反复发作; (4) 除第Ⅷ对颅神经外, 无其他颅神经症状和体征。入选突发性耳聋患者 62 例, 门诊 57 例, 住院 5 例。男 33 例, 女 29 例; 年龄 26~61 岁, 平均 ($\bar{x} \pm s$) 42.0 ± 12.8 岁; 病程 3~45 天, 平均 21.0 ± 9.2 天, 纯音测听言语频率 (0.5~2kHz) 听力均值 79.03 ± 19.21 dB。

治疗方法 口服博洛克胶囊 (江西省江中制药厂生产, 批号 940311, 941006, 每粒内含蚓激酶 300u), 每次 2 粒, 每日 3 次, 1 个月为 1 个疗程。

结 果

1 总疗效 参照《中华人民共和国中医药行业标准》, 治愈: 治疗后言语频率的气导听阈平均值在 30dB 以内, 或与对侧耳相当者; 好转: 平均听阈提高 ≥ 15 dB; 无效: 平均听阈提高 <15 dB。结果: 1 个疗程后, 治愈 31 例 (50.0%), 好转 10 例 (16.1%), 无效 21 例 (33.9%), 总有效率达 66.1%。62 例患者测定治疗前后语言频率 0.5、1、2kHz 均值变化: 治疗前为 79.03 ± 19.21 dB, 1 个疗程后为 45.67 ± 24.38 dB, 经配对计量资料比较的 t 检验, $P < 0.01$ 。

2 治疗前后血液流变学比较 见附表。

附表 治疗前后血液流变学比较 ($\bar{x} \pm s$)

例数	全血比粘度 (mp)		血浆比粘度	红细胞压积 (%)	纤维蛋白原 (mg%)
	80s ⁻¹	20s ⁻¹			
治疗前	62	5.36 ± 1.02	8.11 ± 0.97	1.85 ± 0.16	48.82 ± 4.30
治疗后	62	$4.96 \pm 1.20^*$	$6.72 \pm 1.29^*$	$1.74 \pm 0.14^*$	47.27 ± 3.34

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

结果表明, 博洛克可明显降低纤维蛋白原 ($P < 0.01$), 降低全血比粘度和血浆比粘度 ($P < 0.05$)。

3 治疗前后经颅多普勒超声图谱参数比较 62 例患者经颅多普勒超声图谱参数的椎动脉、基底动脉、大脑后动脉 Peak 值 (cm/s, $\bar{x} \pm s$), 治疗前分别为 39.51 ± 6.93 、 39.56 ± 9.32 、 37.45 ± 10.81 , 治疗后分别为 43.02 ± 6.98 、 42.00 ± 7.10 、 43.28 ± 8.76 , 治疗前后比较, $P < 0.05$, 表明博洛克可提高内耳血供相关动脉

的血流峰值。

4 副作用 治疗期间 62 例患者未见链激酶等酶制剂常见的出血、头痛等副作用。

讨 论 博洛克系由蚯蚓用生化分离技术制备的蛋白水解酶。蚯蚓性寒味咸, 具平肝通络之功, 突发性耳聋系与内耳缺血有关的疾病, 博洛克在降低纤维蛋白原基础上, 改善血浆比和全血比粘度, 提高患耳供血相关动脉的血流峰速, 改善患耳供氧和营养, 促进瘀积的代谢产物转运, 进而恢复听力。

(收稿: 1996—04—22 修回: 1996—08—20)

1. 江西中医学院附属医院 (南昌 330006); 2. 安徽中医学院附属医院