

· 临床论著 ·

川芎嗪治疗闭塞性动脉硬化症及其对血管内皮细胞作用的临床观察

李尚珠 黄平平 刘春华 王书桂 钱冠清

内容提要 **目的:**通过观察川芎嗪对血管内皮细胞的影响,探讨其治疗闭塞性动脉硬化症的疗效机理。探索从中药中寻找有效的血管保护剂的新途径。**方法:**使用川芎嗪治疗闭塞性动脉硬化症 46 例(治疗组),观察患者治疗前后循环内皮细胞的数量,同期观察 53 名健康人的循环内皮细胞数量,并进行对比。**结果:**治疗组近期治愈 21 例(45.7%),显效 17 例(36.9%),有效 8 例(17.4%)。治疗前循环内皮细胞数量为 (4.39 ± 1.76) 个/ $0.9\mu\text{l}$,明显高于健康人组 $[(1.53 \pm 0.42)$ 个/ $0.9\mu\text{l}]$,治疗后随着临床症状和体征的好转,循环内皮细胞数下降为 (2.43 ± 0.87) 个/ $0.9\mu\text{l}$ ($P < 0.01$)。**结论:**川芎嗪治疗闭塞性动脉硬化症不仅疗效显著,而且对血管内皮细胞损伤也有较好的治疗作用。

关键词 闭塞性动脉硬化症 血管内皮细胞 川芎嗪

Effect of Ligustrazine Injection on Vascular Endothelial Cell of the Patients with Arteriosclerosis Obliterans LI Shangzhu, HUANG Pingping, LIU Chunhua, et al *Hospital of Blood Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin (300020)*

Objective: To study the effect of ligustrazine injection (LI) on vascular endothelial cell of the patients with arteriosclerosis obliterans (ASO) and explore the new pathway of investigating effective vascular protective agents in Chinese medicinal herbs. **Methods:** Forty-six patients with ASO in the LI group treated by LI were observed, their circulating endothelial cells (CEC) were detected quantitatively before and after treatment. The results were compared with the CEC of 53 cases of healthy persons (control group) in the same period. **Results:** In the LI group, the immediate cure rate was 45.7% (21 cases), markedly effective rate 36.9% (17 cases) and the effective rate 17.4% (8 cases). The CEC of patients before treatment was $4.39 \pm 1.76/0.9\mu\text{l}$, which was significantly higher than that of the healthy persons ($1.53 \pm 0.42/0.9\mu\text{l}$). It could be reduced after treatment, along with the improvement of symptoms and signs, to $2.43 \pm 0.87/0.9\mu\text{l}$, $P < 0.01$. **Conclusion:** LI in treating ASO not only displays extraordinary effect, but also has good effect in curing the damage of endothelial cells.

Key words arteriosclerosis obliterans, vascular endothelial cell, Ligustrazine

血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC)损伤是动脉硬化(atherosclerosis, AS)发病的始动环节。为了观察闭塞性动脉硬化症(arteriosclerosis obliterans, ASO)VEC受损伤情况及川芎嗪治疗对VEC损伤的作用,进一步了解活血化瘀药物的作用机理,探索从中药中寻找有效的血管保护剂的新途径。我们观察了46例ASO患者的循环内皮细胞(circulating endothelial cells, CEC)变化,并与53名健康者进行了对比观察,现将结果报告如下。

资料与方法

1 一般资料 46例ASO患者的诊断和分期标准均按中国中西医结合学会周围血管疾病委员会制定的标准^{〔1〕}。46例患者中,男28例,女18例,年龄53~84岁,平均 (64.8 ± 8.7) 岁,病程8~74个月,平均 (28.6 ± 16.3) 个月。分期:早期11例,中期27例,晚期8例。健康人组53名均为老年体检健康者,男24名,女29名,年龄55~73岁,平均 (62.3 ± 6.8) 岁。

2 治疗方法 川芎嗪注射液(每支2ml,含川芎嗪40mg,北京第四制药厂生产,批号:980207),每天7.5mg/kg,加入5%葡萄糖注射液或生理盐水500ml

中静脉滴注,每天 1 次,15 天为 1 个疗程,疗程间间隔 3~5 天,再进行第 2 个疗程,根据病情治疗 2~4 个疗程。在每 1 疗程治疗前均检查血小板计数,如低于正常值则停用。合并溃疡感染者,用抗生素及局部换药。

3 观察项目和检测方法 主要观察治疗前后患者的临床症状和体征指数,检测治疗前后的 CEC 数量、血粘度、血脂(TC、TG)、纤维蛋白原、末梢血流量和踝肱指数。临床症状和体征指数标准参考文献^[1],将疼痛、冷感、跛行、溃疡分为 5 级计分,积分越高表示病情越重。CEC 检测采用免疫荧光涂片法^[2]。运用 PVL 血流仪(美国产)测定四肢末梢血流量和同侧踝部血压与肱部血压比(踝/肱指数),以反映血管狭窄血流减少程度,正常时踝/肱指数值为 ≥ 1 。

4 统计学方法 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验方法分析差异显著性。

结 果

1 疗效 按文献^[1]评定。近期治愈:临床症状基本消失,肢体创面完全愈合,肢体末梢血液循环障碍及血流图明显改善,步行速度每分钟 100~120 步并能持续步行 1500 米以上无不适者。显效:临床症状明显改善,肢体创面愈合或接近愈合,肢体末梢血液循环障碍及血流图均有改善,步行速度每分钟 100~120 步并能持续步行 500 米以上者。有效:临床症状减轻,肢体创面接近愈合或缩小,肢体末梢血液循环障碍及血流图有改善,步行速度每分钟 100~120 步并能行走 300 米左右。无效:症状及体征无改善或病情继续发展者。本组 46 例,近期治愈 21 例(45.7%),显效 17 例(36.9%);有效 8 例(17.4%)。总有效率为 100%。

2 46 例 ASO 患者治疗前后临床指数的变化比较 见表 1。治疗后 46 例 ASO 患者的疼痛、冷感、跛行、溃疡指数均有显著改善($P < 0.01$)。

表 2 ASO 患者治疗前后血粘度、血脂、纤维蛋白原变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

n	全血粘度		血浆粘度	纤维蛋白原	TC	TG
	(mpa·s)			(g/L)	(mmol/L)	
治疗前	46	14.76 ± 2.95	1.96 ± 0.21	4.10 ± 0.92	6.16 ± 0.96	2.31 ± 0.44
治疗后	46	12.50 ± 1.84*	1.60 ± 0.16*	2.83 ± 0.71*	6.29 ± 1.08	2.03 ± 0.39

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

表 3 ASO 患者治疗前后四肢末梢血流量及踝肱指数变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

n	上肢血流(mV)		下肢血流(mV)		踝肱指数		
	左	右	左	右	左	右	
治疗前	46	7.06±1.19	6.76±1.69	3.96±1.87	2.65±1.03	0.52±0.15	0.58±0.11
治疗后	46	10.39±1.76*	10.39±1.54*	7.58±2.19*	6.37±1.37*	0.81±0.19*	0.84±0.26*

注:与治疗前同侧比较, * $P < 0.01$

表 1 ASO 患者治疗前后临床指数的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	疼痛	冷感	跛行	溃疡
治疗前	46	2.32 ± 0.85	3.21 ± 0.99	2.44 ± 0.95	1.28 ± 0.73
治疗后	46	1.47 ± 0.57 *	1.96 ± 0.93 *	1.59 ± 0.76 *	0.21 ± 0.15 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.01$

3 各组 CEC 变化比较 ASO 组治疗前 CEC 数量[(4.39 ± 1.76)个/0.9 μ l]明显高于健康对照组[(1.53 ± 0.42)个/0.9 μ l, $P < 0.01$],说明 ASO 患者存在严重的 VEC 损伤。经治疗后,CEC 数量[(2.43 ± 0.87)个/0.9 μ l]显著下降,治疗前后比较有显著性差异($P < 0.01$),说明损伤的 VEC 得到修复。

4 46 例 ASO 患者治疗前后血粘度、血脂、纤维蛋白原变化比较 见表 2。ASO 患者经治疗后,全血粘度、血浆粘度、纤维蛋白原含量均有明显下降($P < 0.05$);而对血脂无明显影响。

5 46 例 ASO 患者治疗前后四肢末梢血流量及踝肱指数变化比较 见表 3。ASO 患者治疗后四肢末梢血流量均显著增加($P < 0.01$),双侧踝肱指数也有明显提高($P < 0.01$)。

讨 论

关于 AS 的发病,70 年代 Ross 提出并于 1986 年进一步完善的“损伤-反应”学说得到普遍接受。该学说强调,在 VEC 损伤-动脉硬化-血栓症整个过程中,VEC 损伤是始动和关键环节。既往用以监测 VEC 功能和损伤的方法,主要有测定血液中血管性假血友病因子相关抗原(VWF:Ag)、前列环素(PGI₂)和凝血酶调节蛋白(TM)等,但这些方法特异性差。CEC 的检查是一种特异性较高的检测方法。Takahashi 等^[3]明确提出,CEC 是目前在体内唯一可以特异而直接地反应血管损伤的指示物。1985 年,Samaden 等^[4]采用 PVP-Silica 密度梯度法,从动脉硬化患者的外周血中分离出了具有活性的 VEC,并在体外培养获得成功,

使得对来源于活的个体的成年内皮细胞的研究获得重大进展。1986 年, Sinzinger 等进一步观察了 107 例确诊为外周血管疾病(PVD)患者的 CEC 变化, 发现 PVD 患者的 CEC 增多, 经 Calcium, dobesilate 治疗后, CEC 降低。除证实 PVD 时 CEC 增多外, 还提示 CEC 可作为一个灵敏的指标用于临床药效药理的研究⁽⁵⁾。目前 CEC 被公认为是活体内唯一可以特异而直接地反映血管损伤的指示物, 在评价血管损伤程度, 阐明临床药理和寻找血管保护剂等研究中起着重要作用。本研究观察的 46 例 ASO 患者中 CEC 数量明显高于健康对照组, 与上述文献结果一致, 并且观察到用川芎嗪治疗后, CEC 数量明显下降。

川芎嗪是中药川芎的有效成分, 具有抗血小板聚集, 降低血粘度、改善微循环, 保护心肌细胞等多种作用^(6,7), 用于治疗 PVD 疗效肯定。本研究结果进一步肯定了其疗效, 并且观察到用川芎嗪治疗 ASO 患者后, 随着病情好转, CEC 数量也相应减少, 提示川芎嗪对于 ASO 患者 VEC 损伤具有很好的治疗和保护作用。此结果为进一步研究中药活血化瘀药物的疗效机

理和从中药中寻找有效的血管保护剂提供了新的途径。

参 考 文 献

1. 舒麟荪, 姜子恩整理. 闭塞性周围血管病诊断及疗效标准. 临床荟萃 1990;5(增):39—40.
2. Sbarbati R, De Boer M, Marzilli M, et al. Immunologic detection of endothelial cells in human whole blood. Blood 1991;77:764.
3. Takahashi H, Harker LA. Measurement of human endothelial cells in whole blood. Thromb Res 1983;31:1—12.
4. Samaden A, Piovelia F, Almasio P, et al. Isolation and growth of human endothelial cells from peripheral blood by pvp-silica density gradients. Boll Soc It Biol Sper 1985;61:957—963.
5. 杨映波, 王正国. 循环内皮细胞研究进展. 生理科学进展 1993;24(1):71.
6. 李家泰主编. 临床药理学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998:1407—1408.
7. 傅春景, 赵根尚, 张建芳, 等. 川芎嗪对离体大鼠心肌缺血灌注损伤的影响. 中国中西医结合杂志 1993;13(4):228.

(收稿:1999-12-15 修回:2000-02-21)

垂体后叶素加云南白药治疗胃、十二指肠大出血 45 例

陈伟民 徐亦益 吴葆仁

1995 年 1 月~1998 年 12 月, 本院内科共收治胃、十二指肠病变所致上消化道出血(因门静脉高压所致食道及胃部病变出血除外)307 例, 其中对经静脉应用制酸药、局部应用缩血管药等治疗 24h 血仍不止者 45 例, 应用中西医结合方法, 即静脉加用垂体后叶素、局部改用云南白药治疗后取得较满意疗效, 现报告如下。

临床资料 45 例中男性 31 例, 女性 14 例, 年龄 16~81 岁, 平均 51.6 岁; 病程 0.5~28 年, 平均 17.3 年。原发病经内镜及病理证实: 胃溃疡 23 例, 十二指肠溃疡 8 例, 复合性溃疡 5 例, 胃癌 6 例, 糜烂出血性胃炎 3 例。本组病例出血时间 1~3 天, 均有呕血、柏油样便。其中出血量 800~1500ml 者 14 例, >1500ml 者 31 例, 出血量根据《消化系疾病诊治图表指南》(李仲孝, 刘志法. 北京: 人民卫生出版社, 1991:167)判断。

治疗方法 本组患者入院后给予禁食, 静脉应用制酸药(雷尼替丁 0.15g, 每日 2 次静脉滴注, 共 24 例; 奥美拉唑 40mg, 每日 1~2 次静脉推注, 共 21 例)。留置胃管, 用浓度为 6%~8% 去甲肾上腺素生理盐水冲洗胃腔, 冲洗液变淡后, 每次 200ml 保留胃腔, 每 2h 1 次, 并给以补液、输血, 维持水、电解质平衡等对症处理。经上述治疗 24h 后, 对胃管引流液仍为血

性、柏油样便次数增多或变稀, 血红蛋白继续下降, 血压不稳定者加用垂体后叶素 0.2u/min 微泵静脉注射, 另改用云南白药(每粒 0.25g, 云南白药集团股份有限公司生产)4g 溶于 200ml 生理盐水中, 胃管(保留)注入, 每日 3~4 次。出血停止后将垂体后叶素减至 0.1u/min 微泵静脉注射, 维持 24~48h; 稳定后再减至 0.05u/min, 维持 24~48h 停药。云南白药则酌情减量, 疗程 3~5 天。

结 果 (1)疗效判定: 呕血或(和)黑便停止, 胃管引流液变清, 血液动力学稳定为出血停止指标。用药后 24h 内止血为显效; 48h 内止血为有效; 48h 以上仍未止血转外科急诊手术者为无效。(2)治疗结果: 本组患者显效 33 例(73.33%), 有效 5 例(11.11%), 总有效率为 84.44%, 无效 7 例转外科急诊手术。

讨 论 上消化道出血系内科急重症, 有 20% 左右患者需要手术治疗。严重病例及应激引起的出血患者急诊手术的危险性较大, 一般先主张保守治疗。垂体后叶素能收缩内脏血管, 减少 60%~70% 内脏动脉血流, 可使上消化道出血量明显减少。著名中成药云南白药由三七、麝香、重楼、草乌等中药组成, 具有祛瘀止血功效, 并有收缩血管作用; 三七还能使血小板增加, 缩短凝血时间, 从而起止血或减少出血作用; 中西药合用能够增强止血功效。

(收稿:1999-12-18 修回:2000-02-07)