

不同剂量的川芎嗪对急性缺血性脑血管疾病的疗效观察

蔡永亮 任明山 杨任民 王共强

内容提要 目的:探讨不同剂量的川芎嗪对急性缺血性脑血管疾病(ICVD)的临床疗效及血液流变学的影响。方法:69例ICVD患者随机分为A组(川芎嗪120mg)、B组(川芎嗪240mg)、C组(川芎嗪480mg)3组,观察3组患者治疗前后临床疗效、神经功能缺损评分及血液流变学指标的变化。结果:神经功能缺损评分、B组、C组与治疗前比较,差异有显著性;总有效率:A、C两组间比较,差异有显著性;血液流变学,与治疗前比较,A组1项、B组3项、C组7项差异有显著性。结论:大剂量川芎嗪治疗ICVD具有临床疗效好,血液流变学改善明显,基本无因药物剂量大而出现的副反应等优点。

关键词 川芎嗪 急性缺血性脑血管疾病 血液流变学

Observation on Curative Effect of Acute Ischemic Cerebrovascular Disease Treated with Different Dosage of Ligustrazine CAI Yongliang, REN Mingshan, YANG Renmin, et al. *Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei (230031)*

Objective: To compare clinical curative effect of acute ischemic cerebrovascular diseases (ICVD) treated with different dosage of ligustrazine and to observe the effect of ligustrazine on hemorrheology. **Methods:** Sixty-nine patients with ICVD were randomized into three groups, the Group A, B and C treated with 120 mg, 240 mg and 480 mg of ligustrazine respectively, the clinical curative effect, the changes in nerve function deficit score and hemorrheologic parameters before and after treatment were observed. **Results:** The clinical curative effect and improvement of hemorrheologic parameters in Group C were better than those in Group A and B significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$ respectively). Ligustrazine also showed obvious effect in lowering blood level of fibrinogen in Group C. **Conclusion:** Treatment of acute ICVD with large dose of ligustrazine is good in improving clinical effect and hemorrheology, and without side effect basically.

Key words ligustrazine, acute ischemic cerebrovascular disease, hemorrheology

川芎嗪用于缺血性脑血管疾病(ICVD)的治疗已有20余年,但临床疗效不尽理想,因此我们于1998年10月~1999年10月分别采用3种不同剂量的川芎嗪治疗ICVD,观察其治疗前后临床疗效及血液流变学变化,报告如下。

资料与方法

1 临床资料 69例ICVD均为我院住院患者,诊断标准均符合1995年全国第四届脑血管病会议通过的标准^[1],发病均在0.5~14天,平均 (6.42 ± 3.82) 天;经头颅CT或MRI确诊。69例患者随机分为3组,A组22例,男12例,女10例;年龄45~75岁,平均 (61.82 ± 9.38) 岁;颈内动脉系统梗塞18例,椎-基

底动脉系统梗塞2例,CT未见异常2例。B组24例,男15例,女9例;年龄42~77岁,平均 (61.33 ± 9.62) 岁;颈内动脉系统梗塞20例,椎-基底动脉系统梗塞2例,CT未见异常2例。C组23例,男16例,女7例;年龄44~80岁,平均 (62.02 ± 11.52) 岁;颈内动脉系统梗塞19例,椎-基底动脉系统梗塞3例,CT未见异常1例。

2 治疗方法 A、B、C3组分别用盐酸川芎嗪注射液(无锡市第七制药厂提供,批号:9805291)120mg(小剂量)、240mg(中剂量)、480mg(大剂量),均分别加入0.9%生理盐水250ml静脉滴注(滴速 < 2 ml/min),每天1次,连续使用14天。其他常规对症治疗的药物3组基本相同;有嗜睡及意识障碍者采用甘露醇、速尿等脱水降颅内压治疗;合并有高血压、糖尿病患者分别予以抗高血压及降血糖药物治疗。

各组分别在治疗前后观察记录临床体征变化及药

物副反应,检测血尿常规、血小板、出凝血时间、肝肾功能及血液流变学变化等。

3 统计学处理 3 组治疗前后神经功能缺损总分及血液流变学指标的均值差异采用自身配对 t 检验,3 组疗效对比采用 χ^2 检验。

结 果

1 临床疗效标准评定 根据全国第四届脑血管病会议制定的脑卒中临床神经功能缺损评分标准(0~45 分),患者生活能力评分(评定时的病残程度为 0~7 级),以及疗效评定标准^[2]。基本痊愈:神经功能缺损评分减少 91%~100%,病残程度 0 级;显著进步:功能缺损评分减少 46%~90%,病残程度 1~3 级;进步:功能缺损评分减少 18%~45%;无变化:功能缺损评分减少 <17%。

2 临床疗效

2.1 3 组患者神经功能缺损的评分 结果见表

表 2 3 组患者治疗前后血液流变学测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		高切	低切	血浆粘度	HT	血沉	RBC 聚集指数	纤维蛋白原(g/L)
		(mpa·s)			(%)	(mm/h)		
A	治疗前	5.66 ± 0.88	11.51 ± 2.64	1.93 ± 0.20	40.77 ± 5.23	30.64 ± 14.90	2.01 ± 0.37	4.59 ± 1.00
(22)	治疗后	5.15 ± 0.65	10.88 ± 2.70	1.82 ± 0.16 [*]	39.59 ± 4.43	28.72 ± 11.54	1.99 ± 0.38	4.32 ± 0.62
B	治疗前	5.41 ± 0.98	11.70 ± 4.77	1.94 ± 0.26	43.35 ± 5.41	27.27 ± 10.93	2.14 ± 0.51	4.50 ± 0.78
(24)	治疗后	5.13 ± 0.68	10.80 ± 3.87	1.78 ± 0.22 [*]	41.35 ± 4.72 [*]	21.30 ± 10.19 ^{**}	2.12 ± 0.36	4.33 ± 0.65
C	治疗前	5.46 ± 1.10	10.67 ± 3.32	2.05 ± 0.40	41.33 ± 5.07	28.08 ± 14.08	1.98 ± 0.51	4.35 ± 0.93
(23)	治疗后	4.81 ± 0.69 ^{**}	9.74 ± 2.16 [*]	1.87 ± 0.33 [*]	39.65 ± 3.94 [*]	22.85 ± 10.11 ^{**}	1.89 ± 0.40 [*]	3.98 ± 0.73 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;()内为例数

3 3 组患者治疗前后血液流变学测定结果 见表 2。治疗后 A 组仅血浆粘度下降显著,B 组血浆粘度、红细胞压积(HT)、血沉 3 项比治疗前显著下降, ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);C 组 7 项血液流变学指标均有显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

4 3 组患者治疗前后血尿常规、血小板、出凝血时间、肝肾功能等均无明显变化。均未见任何副反应。

讨 论

川芎嗪是从川芎中提取的,其主要成分为四甲基吡嗪,现已可人工合成,药理及动物试验证明,本品可透过血脑屏障,是一种新型的钙离子拮抗剂及自由基清除剂^[3,4],除有扩张血管平滑肌的作用外,还能抑制血小板凝聚,提高红细胞表面电荷,使受损的红细胞恢复变形能力,增强血液流动性^[5],从而降低血粘度,改善微循环而起到治疗作用。但由于该药物的半衰期仅为 25 min^[6],维持有效作用时间短,所以常规的治疗剂量难以取得较好的临床疗效。本研究采用的大剂量(480 mg)治疗,临床总有效率显著优于小剂量

1。治疗前后 A 组差异无显著性,B 组($t = 2.59$, $P < 0.05$)和 C 组($t = 3.15$, $P < 0.01$)差异有显著性。

2.2 3 组疗效 A 组 22 例,基本痊愈 1 例,显著进步 3 例,进步 9 例,无变化 9 例;B 组 24 例,基本痊愈 3 例,显著进步 5 例,进步 11 例,无变化 5 例;C 组 23 例,基本痊愈 3 例,显著进步 8 例,进步 10 例,无变化 2 例。A、B、C 3 组总有效率分别为 59.09%、79.17%、91.30%,A、B 两组间比较差异无显著性($\chi^2 = 2.17$, $P > 0.05$),A、C 两组间比较差异有显著性($\chi^2 = 6.30$, $P < 0.05$)。

表 1 3 组患者治疗前后神经功能缺损积分值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
A	22	18.86 ± 7.91	18.22 ± 7.27
B	24	19.58 ± 7.00	18.79 ± 6.31 [*]
C	23	19.92 ± 7.66	18.14 ± 5.84 ^{**}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

(120 mg)组,而中剂量(240 mg)组与小剂量(120 mg)组间比较差异无显著性。从治疗前后神经功能缺损积分值比较来看,虽然中剂量组总分下降差异有显著性,但仍以大剂量组更显著。本研究通过治疗前后血液流变学的动态观察发现,大剂量组治疗后 7 项血液流变学指标均有显著改善,由于大剂量川芎嗪有显著降低血纤维蛋白原的作用,因此对缺血性脑血管疾病有治疗和减少复发机会的作用。本研究全部病例均未见川芎嗪的任何副反应。几点体会:(1)大剂量川芎嗪(480 mg)对急性缺血性脑血管病疗效显著,可能与大剂量弥补了该药的半衰期短、有效作用时间短暂之不足有关。(2)大剂量川芎嗪可显著降低血纤维蛋白原,显示该药在防治脑血管疾病中的价值。(3)未发现川芎嗪的因剂量大而出现副反应,因此有安全、可靠、价格低等优点,特别适用于高龄患者,但建议静脉滴注时速度应控制在 2 ml/min 以内。

参 考 文 献

1. 中华医学会神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神

- 经科杂志 1996;29:379.
2. 中华医学会神经科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准. 中华神经科杂志 1996;29:381.
3. 李成辉, 金士皋, 马自成, 等. 川芎嗪对缺血性脑损害的复苏效应. 中华麻醉学杂志 1991;11(6):337-341.
4. 樊光辉. 川芎嗪对冠心病患者血脂质过氧化物等含量的影

响. 中国中西医结合杂志 1994;14(1):27-29.

5. 梁子均. 血液流变学基础理论与临床应用. 上海:上海医科大学出版社,1991:76-79.
6. 李广勋. 中药药理毒理与临床. 天津:天津科技翻译出版社,1992:231-233.

(收稿:2000-01-03 修回:2000-06-06)

中西医结合治疗女童特发性中枢性性早熟 28 例

杨立础 张 宇 黄建婷

1997 年 3 月~1999 年 9 月,我们用中西医结合方法治疗女童特发性中枢性性早熟 28 例,并与抑那通治疗的 16 例作比较,现报道如下。

临床资料 根据《实用儿科学》(诸福棠主编,第 6 版,北京:人民卫生出版社,1996:1915)诊断标准,选择真性性早熟青春期发育开始于 8 岁以前女童 44 例。所有患儿经头颅核磁共振检查垂体的矢状面、冠状面均无异常发现;性激素[促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)]激发试验峰值均超过正常值;无心、肝、肾、肾上腺、甲状腺等疾病。中医辨证属阴虚火旺型(以舌质红绛、烦躁易怒、口渴、便秘为主症)。根据家庭经济状况及家属协商分为两组。治疗组 28 例,年龄(CA)2.2~8.8 岁,平均(6.3 ± 2.5)岁;骨龄(BA)3.2~14.1 岁,平均(9.0 ± 4.1)岁;BA/CA=1.5;乳房发育 Tanner III 期 22 例、IV 期 6 例,其中月经初潮 4 例。对照组 16 例,年龄 2.1~8.6 岁,平均(6.2 ± 2.5)岁;骨龄 3.0~14.2 岁,平均(8.9 ± 4.0)岁;BA/CA=1.5;乳房发育 Tanner III 期 12 例、IV 期 4 例,其中月经初潮 3 例。两组一般资料相似,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 治疗组:口服知柏地黄丸(浓缩剂,河南宛西制药厂生产)15 粒,每日 2 次;大补阴丸(杭州胡庆余堂制药有限公司生产)50~60 粒,每日 2 次;同时加服甲地孕酮(上海信谊药厂生产,每片 1 mg),每天 0.2 mg/kg,分 3 次空腹口服,

控制乳房萎缩至 Tanner II 期后甲地孕酮逐渐减半量维持 1 年,中成药剂量不变。对照组:皮下注射醋酸亮丙瑞林缓释剂(抑那通针剂,天津武田药品有限公司生产,每支 3.75 mg,批号:981107),每次 60~80 μ g/kg,每 4 周 1 次,疗程为 1 年。

2 观察项目 (1)乳房大小:根据 Tanner 分期。(2)身高测定:治疗前测量 2 次,测定时间定为上午 8:00,治疗后 3、6、12 个月各测量 1 次。(3)骨龄判定及预测身高:于治疗前后分别摄左手腕 X 线片;骨龄判定依 TW2 法骨龄发育等级标准评分预测身高。(4)测定治疗前后血清 FSH、LH、 E_2 (放免法);(5)B 超检查患子宫、卵巢变化情况。

3 统计学方法 用 t 检验。

结 果

1 性腺及第二性征变化 两组 34 例 III 期乳房均于治疗 2~3 个月后开始出现乳核缩小;5~6 个月后乳核直径 < 2 cm。治疗组 4 例患儿 3 个月后乳房从 IV 期降到 III 期(乳核直径缩小至 2.5 cm),出现阴道少量出血,3~5 天自止。对照组 4 例于第 1 次注射后 1~2 周内阴道少量出血,3~5 天自止,3~4 个月后乳核缩小至 2 cm。全部患儿于治疗后 3 个月复查 B 超示子宫、卵巢,均有不同程度缩小。

2 两组患儿治疗前后各项参数值结果 见表 1。两组患儿治疗后各项参数均较治疗前有明显改善($P < 0.05$),但两组间比较差异无显著性。

表 1 两组患儿治疗前后各项参数值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		BA/CA	预测身高(cm)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	E_2 (pmol/L)
治疗	28	治疗前	2.63 ± 1.20	151.5 ± 8.3	23.0 ± 7.0	33.2 ± 15.0	98.5 ± 28.4
		治疗后	$1.81 \pm 0.69^*$	$158.5 \pm 7.7^*$	$6.1 \pm 3.1^*$	$8.1 \pm 2.7^*$	$22.2 \pm 10.2^*$
对照	16	治疗前	2.62 ± 1.22	151.8 ± 8.1	22.0 ± 6.5	32.9 ± 14.5	97.8 ± 30.1
		治疗后	$1.80 \pm 0.71^*$	$158.7 \pm 6.8^*$	$6.2 \pm 2.8^*$	$8.0 \pm 2.6^*$	$21.5 \pm 11.2^*$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

讨 论 女性中枢性特发性性早熟是指女孩 8 岁之前出现第二性征发育,身高增快,骨骼成熟加速,月经初潮过早来临。过早性征发育不但给幼小女孩生活带来不便,而且会造成患儿心理障碍;骨骺过早融合会导致成人后身材矮小。下丘脑—垂体—性腺轴成熟是因为下丘脑促性腺激素释放激素过早分泌而启动。抑那通治疗性早熟疗效是肯定的,但由于该药价格昂贵,一般家庭难以接受。我们根据患儿临床表现为阴虚火

旺症状,按照辨证施治的原则,予以滋阴泻火的中药治疗,随着阴虚火旺症状改善,患儿的第二性征明显消退,骨骺融合延缓。表明中西医结合治疗可以取长补短,既可以抑制第二性征,推迟月经初潮,又可以实现患儿年龄对骨龄的追赶,骨龄预测身高明显上升,取得了与抑那通相当的疗效,并且即使长期使用也能为一般家庭所接受。治疗组治疗 1 年期间未发现肝肾功能损害。

(收稿:1999-12-29 修回:2000-02-28)