

新正天丸对偏头痛患者血小板膜粘附分子表达的影响^{*}

朱成全 谢 炜 陈宝田

内容提要 目的 研究新正天丸对偏头痛患者血小板膜粘附分子表达的影响。方法 将 68 例患者分为两组,治疗组(35 例)口服新正天丸,对照组(33 例)口服氟桂嗪胶囊,疗程均为 30 天。应用流式细胞仪检测患者治疗前后全血血小板膜粘附分子 GP II b/III a(CD₄₁)和 P-选择素(CD₆₂P),并与健康人作对照。结果 治疗组疗效(显效率和总有效率)优于对照组($P<0.05$ 和 $P<0.01$)。偏头痛患者发作期、间隙期血小板膜粘附分子表达均较健康人为高($P<0.01$),而新正天丸能明显降低其表达($P<0.01$)。结论 新正天丸可降低血小板膜粘附分子的表达,并能抑制血小板的活化。

关键词 新正天丸 偏头痛 血小板膜粘附分子 流式细胞仪

Effect of New Zhengtian Pill on Expression of Whole Blood Platelet Membrane Adhesion Molecules in Patients of Migraine ZHU Cheng-quan, XIE Wei, CHAN Bao-tian *Department of TCM, Nanfang Hospital, the First Military Medical University, Guangzhou (510515)*

Objective : To investigate the effect of New Zhengtian Pill (NZTP) on expression of whole blood platelet membrane adhesion molecules (PMAM) in patients of migraine. **Methods** : Sixty-eight patients were divided into two groups, the 35 patients in the treated group treated by NZTP orally and the 33 patients in the control group treated by Fuguiqin Capsule with a therapeutic course of 30 days for both groups. Changes of PMAM GP II b/III a(CD₄₁) and P-selectin (CD₆₂P) were observed by flow-cytometry and compared with those in healthy persons. **Results** : The markedly effective rate and total effective rate in the treated group was higher than those in the control group respectively ($P<0.05$ and $P<0.01$). The PMAM expression was also higher in patients, both at onset stage and intermittent stage, than in healthy persons ($P<0.01$), NZTP treatment could reduce their increased expression significantly ($P<0.01$). **Conclusion** : NZTP could reduce the PMAM expression and inhibit the activation of platelet.

Key words New Zhengtian Pill, migraine, whole blood platelet membrane adhesion molecule, flow-cytometer

为进一步探讨新正天丸作用机理,尤其是其活血化瘀在偏头痛作用中的体现,我们自 1998 年 6 月~2000 年 2 月,对 35 例偏头痛患者进行治疗前后血小板膜粘附分子检测,并与健康人比较,现将检测结果分析如下。

临 床 资 料

偏头痛诊断按 1988 年国际头痛分类及诊断标准⁽¹⁾。选择第一军医大学南方医院头痛专科门诊患者 68 例,随机分为两组(按单周应诊者为治疗组,双周应诊者为对照组)。治疗组 35 例,男 14 例,女 21 例;年

龄 15~47 岁,平均(30.1±7.4)岁;病程 0.5~18 年,平均(9.3±4.7)年;发作期(头痛发作 1 天内)16 例,间隙期(头痛缓解 1 天以上)19 例;偏头痛发作以左侧为主 12 例,以右侧为主 14 例,双侧头痛 9 例。对照组 33 例,男 11 例,女 22 例;年龄 15~48 岁,平均(30.4±7.6)岁;病程 0.5~19 年,平均(9.4±4.5)年;发作期 14 例,间隙期 19 例;偏头痛发作以左侧为主 11 例,以右侧为主 12 例,双侧头痛 10 例。健康人组选择无偏头痛发作病史的健康人 15 名,均系本院职工,男 4 名,女 11 名;年龄 18~46 岁,平均(31.7±8.3)岁;作为测定指标的正常参考值。

方 法

1 治疗方法 治疗组用新正天丸(组成:川芎、当

^{*} 广东省“五个一科教兴医工程”重点项目资助课题(粤卫 1996-

归、白芍、生地、桃仁、红花、羌活、独活、防风、附子、细辛、麻黄、钩藤、鸡血藤、黄芪、泽泻、茯苓、生龙骨、生牡蛎 按药物用量比例,取各药清洗后烘干,粉碎,过 120 目筛,混匀,用冷开水泛丸,干燥包生地黄炭衣,每克含生药 1.0g,本校中医系制剂室制作)6g,每天 3 次,温开水送服,30 天为 1 个疗程。对照组每次服用氟桂嗪胶囊(每粒 5mg, $C_{26}H_{26}F_2N_2 \cdot 2HCl$,陕西西安杨森制药有限公司出品)10mg,每天 1 次,30 天为 1 个疗程。两组治疗期间停用其他药物和疗法,戒除烟酒。

2 测定指标和方法 清晨空腹抽健康人及偏头痛患者治疗前后肘静脉血检测 CD_{41} 、 $CD_{62}P$,采血前停用各种影响血小板活化的药物 2 周以上,采血 3ml,取后 1ml 置于硅化试管中,按文献^(2,3)操作,其中各用 0.5u 凝血酶 5 μ l 和 1mmol/L 二磷酸腺苷(ADP)0.5 μ l 激活后,37℃ 温浴避光反应 20min。 CD_{41} 和 $CD_{62}P$ 的表达以流式细胞仪检测的阳性血小板百分数(fluorescence cell percentage, FC%)和平均荧光强度(mean fluorescence dense, MFD)表示。

3 统计学方法 采用 χ^2 检验, t 检验。

结 果

1 疗效判定标准 按国家中医药管理局脑病急症协作组制定的标准⁽⁴⁾执行,根据治疗前后头痛指数的变化计算疗效百分数。基本恢复 :治疗后观察 1 年,疗效百分数为 90% ~ 100% ;显效 :治疗后观察 0.5 年,疗效百分数为 55% ~ 90% ;有效 :疗效百分数为 20% ~ 55% ;无效 :疗效百分数 < 20% 。

2 两组患者偏头痛的临床疗效 见表 1。治疗组与对照组比较,无论显效率或总有效率差异均有显

著性($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组疗效高于对照组。

表 1 两组患者临床疗效 (例(%))

组别	例数	基本恢复	显效	有效	无效	总有效
治疗	35	12(34.3)	13(37.1) *	8(22.9)	2(5.7)	33(94.3) **
对照	33	5(15.2)	5(15.2)	10(30.3)	13(39.4)	20(60.6)

注 :与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 新正天丸对 ADP 激活的全血血小板 CD_{41} 和 $CD_{62}P$ 表达的影响 见表 2。无论是 FC%, 还是 MFD, CD_{41} 、 $CD_{62}P$ 表达患者均增高,偏头痛发作组的表达则最高,新正天丸均能明显抑制偏头痛患者 CD_{41} 、 $CD_{62}P$ 表达的增高($P < 0.01$),但以发作期更为显著(与间隙期治疗后比较, $P < 0.01$)。

4 新正天丸对凝血酶激活的全血血小板 CD_{41} 和 $CD_{62}P$ 表达的影响 见表 3。在凝血酶刺激下,健康人组 CD_{41} 和 $CD_{62}P$ 表达仍然很低,偏头痛发作期的表达明显增高,新正天丸能减少二者的表达($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

讨 论

反复发作性搏动性头痛是偏头痛的特征表现。有人提出,偏头痛的周期性发作与血小板聚集的周期性增强、血小板功能异常密切相关⁽⁵⁾。头痛先兆期,血小板明显聚集,并释放大量的 5-羟色胺(5-HT),引起脑内血管收缩,产生视觉先兆和其他神经症状 随之,5-HT 消耗大量单胺氧化酶,并使之活性降低,迅速降解形成 5-羟吲哚乙酸,从尿中排出,5-HT 的耗竭,致使颅外动脉扩张,头痛发作⁽⁶⁾。当然有关偏头痛发病机制很多,上述理论只是其中较为重要的一种。

$CD_{62}P$ 亦称 P-选择素,是目前最具特征的血小板

表 2 新正天丸对 ADP 激活的 CD_{41} 和 $CD_{62}P$ 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD_{41}		$CD_{62}P$	
		FC%	MFD	FC%	MFD
健康人	15	1.7 $\pm$ 0.6	1.3 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.6
头痛发作期	治疗前 16	43.7 $\pm$ 8.6 *	8.1 $\pm$ 1.6 *	12.3 $\pm$ 3.5 *	5.7 $\pm$ 0.9 *
	治疗后 10	14.3 $\pm$ 3.3 * $\triangle$ $\blacktriangle$	2.4 $\pm$ 0.9 * $\triangle$ $\blacktriangle$	1.6 $\pm$ 0.9 $\triangle$ $\blacktriangle$	2.6 $\pm$ 1.0 $\triangle$ $\blacktriangle$
头痛间隙期	治疗前 19	36.9 $\pm$ 5.3 *	5.2 $\pm$ 1.3 *	9.6 $\pm$ 3.2 *	3.7 $\pm$ 1.4 *
	治疗后 10	9.4 $\pm$ 4.7 * $\triangle$	2.1 $\pm$ 0.8 * $\triangle$	1.1 $\pm$ 0.8 $\triangle$	2.3 $\pm$ 0.9 $\triangle$

注 :与健康人组比较, * $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\triangle$ $P < 0.01$;与头痛间隙期组治疗后比较, $\blacktriangle$ $P < 0.01$

表 3 新正天丸对凝血酶激活的 CD_{41} 和 $CD_{62}P$ 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD_{41}		$CD_{62}P$	
		FC%	MFD	FC%	MFD
健康人	15	2.1 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.7	1.4 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.6
头痛发作期	治疗前 16	62.6 $\pm$ 12.5 *	9.2 $\pm$ 2.3 *	27.5 $\pm$ 4.6 *	6.1 $\pm$ 1.3 *
	治疗后 10	28.4 $\pm$ 4.6 * $\triangle$ $\blacktriangle$	3.3 $\pm$ 1.2 * $\triangle$ $\blacktriangle$	2.1 $\pm$ 0.9 $\triangle$ $\blacktriangle$	2.8 $\pm$ 1.2 $\triangle$ $\blacktriangle$
头痛间隙期	治疗前 19	45.3 $\pm$ 7.6 *	6.8 $\pm$ 2.5 *	19.4 $\pm$ 5.7 *	3.5 $\pm$ 1.8 *
	治疗后 10	12.3 $\pm$ 6.1 * $\triangle$	2.8 $\pm$ 1.5 * $\triangle$	2.2 $\pm$ 0.8 $\triangle$	2.1 $\pm$ 0.8 $\triangle$

注 :与健康人组比较, * $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\triangle$ $P < 0.01$;与头痛间隙期组治疗后比较, $\blacktriangle$ $P < 0.05$

活化的分子标志物,它具有介导活化血小板或内皮细胞与中性粒细胞及单核细胞粘附的功能,可使血小板与中性粒细胞粘附、聚集,形成血栓⁽³⁾。而 CD₄₁ 在血小板活化时,介导着血小板聚集作用⁽⁷⁾。因此二者表达增高说明了血小板处于活化状态。

偏头痛属于中医‘头风病’的范畴,在长期的临证实践中我们认为该病以虚为本,风、湿为其标,瘀则始终贯穿其中^(8,9)。瘀既是偏头痛的病理表现,又是偏头痛反复发作、迁延不愈的发病基础⁽¹⁰⁾。我们研究发现偏头痛患者发作期外周血血小板 CD₆₂P 及血小板膜 Fg 表达显著高于健康人,显示偏头痛患者血小板活化程度增加,聚集性增强,这可能在偏头痛发作中发挥重要作用。并发现经过新正天丸治疗后,患者血小板 CD₆₂P、CD₄₁ 表达显著降低,这与病情变化相一致。

新正天丸方中大量活血药如川芎、桃仁、红花、芍药、当归活血行血,以防风、白芷、羌活、独活疏风散邪,麻黄附子细辛汤温之,用茯苓、泽泻淡渗利湿,细辛温化湿邪,头痛日久可耗伤元神,用大量活血药易伐气血,故加黄芪、四物汤以补虚扶正。诸药相合,可瘀散风消湿除,扶正不留邪,祛邪不伤正,头痛可止。现代药理研究证实其川芎嗪可提高血小板内环核苷酸(cAMP)水平,对 Ca²⁺ 内流有双向调节作用,可促进血管内皮细胞分泌前列环素(PGI₂),抑制血栓烷 A₂(TXA₂)合成酶的活性,进一步实验还证明活血化瘀复方较川芎嗪明显⁽¹¹⁾;黄芪能扩张血管,调节细胞内环核苷酸浓度,这与服药后患者血小板膜粘附分子表达较低基本吻合。新正天丸药效学试验表明⁽¹²⁾,该药有一定的镇痛作用,可抑制血小板聚集,降低血液粘稠度,这可能是降低偏头痛血小板膜粘附分子表达的重要原因。

参 考 文 献

1. Headache Classification Committee of the International

Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988 8(Suppl 7):1-13.

2. Harrison B, Wilbourn P, Savidge G. Expression of fibrinogen receptors in platelets of migraine patients correlation with GP II b content and plasma cholesterol-reply. Thromb Haemost 1990 33(2):318.
3. Kozubski W, Walkowiak B, Cierniewski CS, et al. Platelet fibrinogen receptors in migraine patients. Headache 1987 27(8):431-434.
4. 国家中医药管理局全国脑病急症协作组. 头风诊断与疗效评定标准. 北京中医学院学报 1993 16(3):69.
5. D'Andrea G, Cananzi AR, Perini F, et al. Platelet models and their possible usefulness in the study of migraine pathogenesis. Cephalalgia 1995 15(4):265-271.
6. Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. Cephalalgia 1993 13(3):151-165.
7. 董为人,李 进. 胰岛素抗血小板聚集的一氧化氮机制. 国外医学内分泌学分册 1997 17(3):135-137.
8. 谢 炜,陈宝田. 头风病的病因病机新观点. 江苏中医 1996 17(11):8-10.
9. 朱成全,陈宝田,谢 炜,等. 新正天丸对偏头痛患者血液流变性和甲襞微循环的影响. 中国血液流变学杂志 1999 9(4):223-226.
10. 王冬娜,陈宝田,周轶琳. 新正天丸对偏头痛患者血小板和血浆 5-HT 含量的影响. 中国中西医结合杂志 1996 16(5):280-282.
11. 吴余升,陈可冀. 活血化瘀复方和川芎嗪抑制血栓素 A₂ 生物合成的研究. 中西医结合杂志 1985 5(3):169-171.
12. 谢 炜,陈宝田. 痛必克丹治疗慢性头痛的临床与实验研究. 第一军医大学学报 1993 13(增刊 1):396-397.

(收稿 2000-08-08 第 2 次修回 2001-07-26)

·征订启事·

《新医学》杂志是由卫生部主管,中山医科大学主办的全国性医学期刊。本刊于 1969 年创办以来多次荣获国家级、省级评比一、二等奖。本刊的内容以内儿科为主,兼顾各科。版面活泼,形式多样,知识面广,内容新颖。设有查房选录、临床经验之谈、专题讨论、病例报告、进修讲坛、临床常见诊疗错误汇编、思考病例、业务测验、临床用药、急诊之窗、讲座、国外医学简讯等 20 余个栏目。近年来,为了适应传统生物医学模式向生物—心理—社会医学模式转变的新形势,社会进步及生活水平提高带来的医疗纠纷的增加等热点问题,先后推出医学长廊、心理学荟萃、重症监护、检查与临床、21 世纪医学展望、国家执业医师考试辅导等新栏目。

本刊每月 10 日出版,大 16 开,64 页,每期定价 4.95 元。国内外公开发行。医学院校学生可在本校通讯员处集体订阅,每月由通讯员到编辑部领取可获八折优惠,若由通讯员集中订阅要求邮寄者则给予九折优惠,附:广州市各医学院校通讯员名单:中山医大 许志科(96 级 11 班) 汪川(96 级 12 班) 江鳌峰(96 级 11 班) 劳国娟(96 级 7 班) 广东药学院 辜洁妮(97 级营养) 林文红(97 级卫管) 钟思群(97 级预防医学) 广州医学院 苏宇(95 级 1 班) 毛之奇(95 级临床医学) 杨耀明(96 级临床医学)。

编辑部地址:广州市中山二路 74 号中山医科大学内 邮政编码 510089 电话 020-87330826。