当归注射液治疗急性脑梗塞患者的临床疗效观察

刘煜敏[1] 章军建[1] 姜 健[2] 黄朝云[2] 任善玲[2] 高永哲[2]

摘要 **目的** 研究当归注射液对急性脑梗塞的治疗效果。**方法** 急性脑梗塞患者 1 404 例，分别用当归（当归组，692 例）、低分子右旋糖酐（低右组，322 例）、复方丹参注射液（丹参组，390 例）治疗，以入院前后 CT 扫描梗塞灶体积，治疗后第 1、3、7、15、25 天临床神经功能缺损评分以及停药后 2 周末临床疗效评定，Barthel 指数评分作为观察指标。**结果** 3 组治疗总有效率分别为 78.7%、59.3%、63.6%，当归组总有效率显著高于其他两组（$P<0.05$）；神经功能缺损评分及 Barthel 指数评分改善当归组优于丹参组及低右组（25 天时 $P<0.01$），梗塞灶体积缩小幅度当归组大于低右组（$P<0.01$）。**结论** 当归注射液对急性脑梗塞具有明显疗效。

关键词 当归注射液；急性脑梗塞；神经功能缺损评分；Barthel 指数评分

Observation on Clinical Effect of Angelica Injection in Treating Acute Cerebral Infarction LIU Yu-min, ZHANG Jun-jian, JIANG Jian, et al *Department of Neurology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan (430071)*

Objective To study the therapeutic effect of Angelica Injection (AI) in treating acute cerebral infarction (ACI). **Methods** One thousand four hundred and four patients, who were treated with AI (692 patients in Group A), compound salvia (390 patients in Group B) and low molecular dextran injection (322 patients in Group C) respectively. Indexes such as CT scanning on infarcted volume, scoring of clinical neuro-function deficit taking on the 1st, 3rd, 7th, 15th and 25th day, clinical therapeutic effectiveness evaluated by the end of the 2nd week and the improvement of Barthel index scores were observed. **Results** The total effective rate in Group A, B and C was 78.7%, 63.6% and 59.3% respectively, that in Group A was significantly higher than in the other two groups ($P<0.05$). The improvement of neuro-function deficit scores and Barthel scores in Group A were better than those in Group B and C (on the 25th day, $P<0.01$), and the decrement of infarcted volume in Group A was larger than that in Group C ($P<0.01$). **Conclusion** AI has evident therapeutic effect in treating ACI.

Key words Angelica injection; acute cerebral infarction; neuro-function deficit scoring; Barthel index scoring

20 世纪 70 年代初，我院率先在国内研制出浓当归注射液（25%），首先在血栓闭塞性脉管炎的治疗上取得良好的效果，以后在心脑血管病治疗中大量应用，结果表明其疗效好，安全性高。我们从上世纪 80 年代起开始研究当归注射液对急性缺血性脑血管病（acute ischemic cerebrovascular disease，AICD）的疗效。本文总结了 1990 年 3 月－2001 年 9 月期间我们在这方面的研究工作，以期评价当归注射液治疗 AICD 的临床疗效及安全性，现将结果报告如下。

临 床 资 料

1 **入选病例** 选择临床首次发病，病程＜48h，伴有明显的中枢神经系统功能缺损症状和体征。诊断标准依据中华医学会第二次全国脑血管疾病学术会议修订的诊断标准[1]，并均经 CT 脑扫描证实。有亚临床小腔隙灶的患者仍可入选。排除：有明显出血倾向，严重心、肝、肾功能不全，或心房纤颤，人工心脏瓣膜置换术后正在使用抗凝剂者；患继发性高血压，高黏滞综合征，脑血管畸形，出血性脑梗塞患者，入院时有多器官功能衰竭，严重感染者。

2 **一般资料** 选取 1990 年 3 月－2001 年 9 月期间的连续住院的 1 570 例患者，按入院次序编号的

基金项目：国家自然科学基金项目（No. 30270483）和湖北省自然科学基金项目（No. 99J116）资助

作者单位：1. 武汉大学中南医院神经科（武汉 430071）；2. 武汉大学医学院脑血管病研究中心

通讯作者：章军建；Tel：（027）67812774；E-mail：zhangjj@public.wh.hb.cn

万方数据

奇偶数分组,奇数号入当归组,偶数号入对照组,按同样的方法将对照组分入丹参组和低右组,166 例脱落,其中当归组脱落 93 例,对照组共脱落 73 例,最终 1404 例完成观察。当归组 692 例,男 401 例,女 291 例;年龄 49～90 岁,平均(61.6±4.7)岁;病程(19.2±8.9)h。丹参组 390 例,男 207 例,女 183 例;年龄 48～88 岁,平均(64.3±4.9)岁;病程(17.4±11.2)h。低右组 322 例,男 190 例,女 132 例;年龄 46～86 岁,平均(58.7±5.6)岁;病程(21.3±9.5)h。病情程度(按上述组别顺序):轻度分别为 291、165、96 例,中度分别为 300、174、187 例,重度分别为 101、51、39 例。其他相关资料见表 1。3 组资料经统计学处理差异无显著性,具有可比性。

表 1　3 组患者一般资料情况

	当归组	丹参组	低右组
主要症状及体征〔例(%)〕			
偏瘫	608(87.9)	312(80.0)	259(80.4)
交叉瘫	19(2.7)	14(3.6)	11(3.4)
偏身麻木	610(88.2)	325(83.3)	268(83.2)
失语	143(20.7)	94(24.1)	51(15.8)
共济失调	58(8.4)	31(7.9)	13(4.0)
癫痫发作	13(1.9)	6(1.5)	5(1.6)
嗜睡	31(4.5)	24(6.2)	11(3.4)
昏迷	14(2.0)	9(2.3)	2(0.6)
梗塞部位〔例(%)〕			
基底节区	465(67.2)	248(63.6)	235(73.0)
放射冠区	118(17.1)	69(17.7)	44(13.7)
皮层区	63(9.1)	41(10.5)	18(5.6)
脑干区	26(3.8)	19(4.9)	13(4.0)
小脑区	20(2.9)	13(3.3)	12(3.7)
平均动脉压(kPa)	16.9±3.8	15.5±4.1	14.7±4.7
空腹血糖(mmol/L)	5.2±1.8	5.4±1.6	5.7±1.9
红细胞比容(L/L)	4.0±3.1	45.0±2.9	38.0±3.8
合并腔隙灶〔例(%)〕	43(6.2)	23(5.9)	17(5.3)

方　　法

1　治疗方法　3 组基础用药均相同(主要为钙离子拮抗剂、阿司匹林、甘露醇、扩容药、神经细胞活化剂等)。当归组用 25% 当归注射液(每 100ml 含当归 25g,武汉大学中南医院制剂室提供)250ml 静脉滴注。丹参组用复方丹参注射液(每毫升含丹参和降香各 1g,上海第一生化制药厂生产)10ml 溶入 250 ml 生理盐水静脉滴注。低右组用低分子右旋糖酐(浓度 6%,武汉滨湖制药厂生产)500ml 静脉滴注。3 组均每天 1 次,疗程为 14 天。

2　测定指标　按文献[2]方法对患者进行入院第 1、3、7、15、25 天临床神经功能缺损评分及停药后第 2 周末临床疗效评定;治疗后 1 个月时按文献[3]方法进行 Barthel 指数评分。所有患者于入院时作头颅 CT 扫描,有 58 例 CT 结果未发现责任病灶,于入院第 2 天或第 3 天复查 CT,1 255 例于治疗满 1 个月后再次复查 CT,另 149 例未能作 CT 复查。

3　统计学方法　建立数据库后由 SAS 软件进行统计分析,计量资料用 t 检验或方差分析,计数资料用 χ^2 及 Nemenyi 法秩和检验。

结　　果

1　神经功能缺损评分动态结果(分值下降代表病情改善)　见图 1。3 组治疗后第 3 天分值均轻度上升,第 7 天时,当归组分值均明显下降,与低右组和丹参组比较差异有显著性($P<0.05$),丹参组与低右组间比较差异无显著性;第 15、25 天时当归组仍优于低右组和丹参组($P<0.01$ 和 $P<0.05$);丹参组和低右组比较差异有显著性(15 天时 $P<0.05$,25 天时 $P<0.01$)。

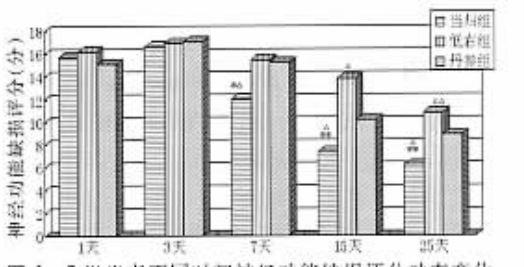

图 1　3 组患者不同时间神经功能缺损评分动态变化

注:与低右组比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与丹参组比较,△$P<0.05$

2　3 组患者治疗后梗塞灶变化比较　见表 2。3 组入院时(治疗前)和停药 2 周末(治疗后)CT 检查梗塞灶体积,当归组和丹参组梗塞体积均比治疗前缩小($P<0.05$ 或 $P<0.01$),低右组治疗前后变化比较差异无显著性。

表 2　3 组患者治疗前后 CT 梗塞灶体积比较　(cm^3, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
当归	620	16.03±3.40	9.98±4.10**
低右	290	16.78±4.50	13.01±7.80
丹参	345	15.56±5.10	11.98±5.40*

注:与本组治疗前比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$

3　临床疗效　疗效评定标准按文献[2],具体疗效见表 3。当归组与低右组、丹参组比较,总有效率差异有显著性($\chi_1^2=40.73$, $\chi_2^2=29.31$, $P<0.01$);丹参组与低右组比较,差异无显著性($\chi^2=1.362$, $P<0.25$)。

4　3 组患者治疗后 1 个月时生活能力状态评定(Barthel评分)比较　见表4。当归组生活自理的例数

万方数据

表 3 3 组患者疗效比较 〔例(%)〕

组别	例数	基本痊愈	显著进步	进 步	无变化	恶 化	死 亡	总有效
当归	692	134(19.4)	222(32.1)	189(27.3)	102(14.7)	42(6.1)	3(0.4)	545(78.8)*△
低右	322	55(17.1)	61(18.9)	75(23.3)	78(24.2)	48(14.9)	5(1.6)	191(59.3)
丹参	390	68(17.4)	86(22.1)	94(24.1)	107(27.4)	32(8.2)	3(0.8)	248(63.6)

注:与低右组比较,* $P<0.05$;与丹参组比较,△ $P<0.05$

表 4 3 组患者治疗后 1 个月时生活能力评定 〔例(%)〕

组别	例数	极度残疾	严重	中度	轻度	生活自理
当归	692	50(7.2)	49(7.1)	137(19.8)	55(8.0)	401(57.9)*△
低右	322	42(13.0)	40(12.4)	56(17.4)	74(23.0)	110(34.2)
丹参	390	39(10.0)	28(7.2)	80(20.5)	86(22.1)	157(40.3)

注:与低右组比较,* $P<0.05$;与丹参组比较,△ $P<0.05$

明显高于低右组和丹参组($P<0.05$),但低右组和丹参组之间比较差异无显著性。

5 不良反应情况 治疗期间,当归组有 12 例出现少量皮下淤斑,21 例出现烦躁、失眠,但未影响治疗,均停药后消失。余均未见严重不良反应。

讨 论

当归具有调节血压和心脏收缩[4]、抗血栓形成、抑制血小板的释放和聚集、平衡 TXA_2/PGI_2 的代谢、降低血浆纤维蛋白原含量、改善缺血组织中血液供应[5]等作用,对缺血性疾病具有潜在的疗效,值得临床研究探讨。AICD 病发后迅速形成梗塞中心灶和缺血性半暗带,1 周内缺血灶出现不同程度的水肿、软化、坏死,症状体征达高峰;2 周左右缺血灶水肿消退,坏死组织被吸收,症状缓解,此期间为治疗干预的关键时期。本研究应用当归的水煮醇沉制剂静脉滴注两周,对 AICD 患者作随机对照开放式大样本治疗研究,结果观察到治疗 1 个月后的总有效率达 78.7%,明显优于低右组和丹参组($P<0.05$)。低分子右旋糖酐系一种胶体溶液,具有扩容、降低红细胞聚集性等作用;复方丹参注射液具有明显的改善血液循环,减低组织缺血缺氧性损害的功效,是临床常用的治疗脑血管病的有效药物。该结果显示当归注射液对 AICD 患者具有早期疗效,由于 AICD 患者 3 周后病情渐趋稳定,主要恢复过程在病程的第一个月内实现,因此早期治疗对整个疾病的康复具有重要意义。以 Barthel 指数反映的生活能力状态改善当归组也优于对照组($P<0.05$)。表明经当归注射液治疗后,患者的残障程度减轻,康复过程加快。由此说明,当归注射液对 AICD 具有实质性治疗价值。

当归注射液治疗作用机制尚不完全清楚。本研究观察到:治疗后 CT 示脑梗塞体积明显缩小($P<0.05$),提示当归注射液可通过某种机制缩小缺血半暗带。廖维靖等[6]证实:给局灶性脑缺血动物模型注射当归注射液能显著缩小梗塞灶体积,且效果显著优于 MK-801。我们早期的临床研究显示:当归注射液能改善缺血性脑血管病的血液流变学性状[7],降低血清丙二醛(MDA)及 TXB_2 含量,提高 6-keto-$PGI_{1\alpha}$[8]。从临床神经功能缺损评分的动态观测结果来看,当归注射液显示临床疗效的时间要早于其他两组($P<0.05$)。推测当归注射液可能对脑缺血/再灌注损伤级联反应的早期环节(如能量代谢衰竭、兴奋性氨基酸释放、钙超载及自由基损伤和 DNA 氧化损伤等)起阻断作用,缩小缺血半暗带。当归组临床神经功能缺损评分的改善作用持续至疗程结束后 10 天,治疗 1 个月后 Barthel 指数评分明显高于其他两组。提示当归注射液对脑缺血病灶迟发性损害也可能有阻断作用。我科章军建等[9]也观察到:在局灶性脑缺血/再灌注动物模型上,当归注射液可以显著减少缺血半暗带凋亡细胞数量,抗凋亡基因 bcl-2 表达则显著增加,从而减轻迟发性损害。另一方面,当归注射液中含多种有效成份,如阿魏酸钠、正丁烯基苯酞、蒿本内酯、5-羟甲基呋喃甲醛、丁苯酞,它们可能同时抵制脑缺血性损伤的不同环节[10]。

研究中没有记录到当归注射液的明显的毒副反应,少数患者出现轻度皮下淤斑和躁性症状,但均呈一过性,用药前后肝肾功能无明显变化,显示出天然中草药的原样作用的优势和我国传统医学长期实践的价值。综上所述,当归注射液有治疗缺血性脑血管病的实用价值,但其更确切的作用机制尚待进一步研究。

参 考 文 献

1 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经精神科杂志 1988;21(1):60.
Diagnosis standard of various cerebrovascular diseases. Chin J Neurol Psych 1988;21(1):60.

2 对脑卒中临床研究工作的建议. 中华神经精神科杂志 1988;21(1):57.
The proposal about clinical research work of cerebral apoplexy. Chin J Neurol Psych 1988;2(1):57.

3 Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: the Bathel index. Md Med J 1965;14:61.

4 肖 林. 当归的药理研究进展. 中成药 1989;11(2):6.

万方数据

Xiao L. The development about pharmacological research of Angelica. Chin Tradit Patent Med 1989;11(2):6.

5 王亚平,祝彼得. 当归的药理学研究进展. 重庆医药 1989;18:231.
Wang YP, Zhu BD. The development about pharmacological research of Angelica. Chongqing Med J 1989;18:231.

6 廖维靖,杨万同,周云峰. 当归对大鼠脑缺血损伤保护作用的实验研究. 中草药 1999;30(4):273.
Liao WJ, Yang WT, Zhou YF. Experimental study on the neuroprotective effects of Chinese angelica (Angelica sinensis) on cerebral ischemia injury in rats. Chin Tradit Herb Drug 1999;30(4):273.

7 涂俊杰. 当归注射液对急性脑血栓血液流变学的影响. 中医杂志 1982;23(10):762.
Tu JJ. The effects of Chinese angelica injection on blood rheology of patients with acute cerebral thrombosis. J TCM 1982;23(10):762.

8 袁先厚,袁忠惠,江普查,等. 当归注射液对脑血栓形成的治疗探讨. 华中医学杂志 1997;21(5):215.
Yuan XH, Yuan ZH, Jiang PC, et al. Exploration of treatment of Chinese angelica injection to patients with cerebral thrombosis. Cent China Med J 1997;21(5):215.

9 章军建,黄建英,张晓琴. 当归对大鼠脑缺血半暗带细胞凋亡的抑制作用. 卒中与神经疾病 2001;8(1):8.
Zhang JJ, Huang JY, Zhang XQ. The inhibitory function of Angelica sinensis in cell apoptosis in half dark band following middle cerebral artery occlusion in the rat. Stroke Nerv Dis 2001;8(1):8.

10 中国医学科学院药物研究所. 中草药现代研究(第 2 卷,第 17 章). 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1996:11,26,45.
Medicinal Institute of Chinese Academy of Medical Sciences. Modern research of Chinese traditional and herbal drugs (The second volume, the 17th chapter). Peking: The United Publishing House of Peking Medical University and Peking Union Medical College, 1996:11,26,45.

(收稿:2003-05-28　修回:2004-01-08)

复方黄金合剂对人体细胞因子的影响

刘瑞娟　林　勇　周　凌　黄翠敏　肖跃来　葛善义　孙逢国

SARS 流行期间,我院生产中药汤剂黄金合剂提供一线医护人员预防用药。2003 年 5—7 月我们探讨了其对人体细胞因子的影响。

临床资料　我院呼吸内科及发热门诊医护人员 30 名,男 12 名,女 18 名;年龄 21～39 岁,中位年龄 32 岁。试验期间均在岗,身体健康,无肝炎、结核等传染病史,无急、慢性呼吸道疾患。

方　法

1　用药方法　复方金黄合剂组成(参照国家卫生部推荐中草药配方):黄芪 30kg　金银花 30kg　柴胡 20kg　黄芩 20kg　板蓝根 20kg　贯众 30kg　苍术 20kg　薏苡仁 30kg　藿香 20kg　防风 20kg　甘草 10kg,加水煎煮两次,第 1 次浸泡 0.5h,首煎 1.5h,滤过;第 2 次煎 1h,滤过,滤液合并,浓缩至 600L(每毫升含生药 0.417g),灌装,每袋 150ml,由本院中药房完成。均全程服药。服药方法:抽取血样后第 2 天开始服用复方黄金合剂,每天用 2 袋,早晚各 1 袋,连服 5 天,停药后 2 天再取血样。

2　测定指标和方法　服药前后各取血样 2ml,白细胞介素 2、10(IL-2、IL-10)、干扰素-γ(IFN-γ),采用双抗体夹心(ABC-ELISA)法检测,试剂盒由北京中山生物技术有限公司提供,严格按产品说明书操作。在 492nm 处测 OD 值,通过标准曲线求出标本中 IL-2、IL-10、IFN-γ 浓度。

3　统计学方法　用 SPSS 软件处理,采用 t 检验。

结　果　30 名服药后血清 IL-2、IFN-γ 均升高,与服药前比较差异有显著性($t_1=5.252$, $t_2=4.067$, $P<0.01$)。血清 IL-10 服药前后比较差异无显著性($t=0.541$, $P>0.05$)。见表 1。

表 1　30 名服药前后血清 IL-2、IL-10、IFN-γ 测定结果比较　(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

	IL-2	IL-10	IFN-γ
服药前	244.50±21.19	111.0±8.9	79.57±18.09
服药后	347.20±21.98*	116.8±8.0	161.40±26.38*

注:与服药前比较,* $P<0.01$

讨　论　有文献报道 SARS 患者 CD_4^+ 细胞下降,且 CD_4^+ 细胞降低与病情严重程度呈正相关,提示细胞免疫功能在 SARS 发病机理中的重要作用。IL-2、IFN-γ 主要由 Th1 细胞分泌产生,具有促进 T 细胞生长分化、增强杀伤性 T 细胞及 NK 细胞杀伤活性,对人体细胞免疫有正向调节作用。IL-10 由 Th2 类细胞分泌产生,它具有抑制 Th1 细胞分泌 IL-2、IFN-γ 等细胞因子、抑制 NK 细胞及单核/巨噬细胞活性等多种免疫抑制活性,可抑制机体的抗病毒免疫,是细胞免疫的一种负向调节因子。

复方黄金合剂能显著提高人体 IL-2、IFN-γ 水平,可以推测其对 Th1 细胞的调动强于 Th2,Th1/Th2 比值升高。由于 Th1、Th2 分别调节细胞免疫、体液免疫,我们认为复方黄金合剂主要对提高细胞免疫功能产生作用。而且由于 IL-10 的不升高,IL-2、IFN-γ 可以更好的发挥作用。

(收稿:2003-08-07　修回:2003-11-26)

作者单位:山东省济宁市第一人民医院内科(济宁 272011)

万方数据