

复方丹参注射液对外伤性脑梗死患者凝血功能的影响

张荣军 游 潮 蔡博文 苑玉清 贺 民 李 浩

摘要 目的 研究复方丹参注射液对外伤性脑梗死患者凝血功能的影响。方法 将 64 例外伤性脑梗死患者随机分为治疗组和对照组,每组 32 例。治疗组给予复方丹参注射液加西药常规治疗,对照组仅西药常规治疗;观察用药前后患者症状改善程度及血浆 P-选择素(P-selectin)、血管性血友病因子(vWf)和 D-二聚体(D-dimer)水平的变化。结果 两组格拉斯格恢复评分(Glasgow Outcome Scale, GOS),治疗组优于对照组($P < 0.01$)。外伤性脑梗死患者血浆 P-selectin、vWf 和 D-dimer 治疗前明显高于健康人,治疗后两组患者 P-selectin、vWf 和 D-dimer 水平均下降,治疗组优于对照组。结论 外伤性脑梗死患者体内存在着凝血功能障碍,复方丹参注射液可改善外伤性脑梗死患者的凝血功能,可能在一定程度上减轻外伤性脑梗死患者的脑损害。

关键词 复方丹参注射液;外伤性脑梗死;凝血功能

Effect of Compound Salvia Injection on Blood Coagulation in Patients with Traumatic Cerebral Infarction
ZHANG Rong-jun, YOU Chao, CAI Bo-wen, et al *Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu (610041)*

Objective To investigate the effect of compound Salvia injection (CSI) on blood coagulatory function in patients with traumatic cerebral infarction (TCI). **Methods** Sixty-four patients with TCI were randomly divided into two groups, 32 in each group. The treated group were treated with CSI plus conventional treatment of western medicine, and the control group treated with conventional treatment alone. Changes of symptoms, levels of plasma P-selectin (P-S), von Willebrand's factor (vWf) and D-dimer were observed with ELISA. **Results** The treated group was superior to the control group in Glasgow outcome scale ($P < 0.01$). Before treatment, the levels of plasma P-S, vWf and D-dimer in the TCI patients were higher than those in healthy people. After treatment, all the parameters lowered in both groups, but the effect of lowering was greater in the treated group than that in the control group. **Conclusion** Blood coagulation disorder exists in patients with TCI, CSI could improve it, and might alleviate the cerebral damage to a certain extent.

Key words compound Salvia injection; traumatic cerebral infarction; blood coagulatory function

外伤性脑梗死(trumatic cerebral infarction, TCI)是神经外科较少见的并发症,是颅脑外伤后继发性的脑缺血改变,其临床表现缺乏特异性,易被外伤后的早期症状所掩盖,造成误诊、误治。近年来,随着影像学的发展,其早期发现率明显提高,探讨 TCI 的发病机制和治疗已成为颅脑外伤诊治的一个重要课题。复方丹参注射液是中药丹参和降香的混合制剂,具有活血化瘀、通络止痛、扩张血管的作用,笔者对于其治疗外伤性脑梗死的疗效和对患者凝血功能的影响进行了研究。

资料与方法

1 临床资料 本组 64 例病例均来自本院及兰州医学院第二附属医院住院的 TCI 患者,致伤原因:车祸伤 42 例,坠落伤 17 例,打击伤 5 例;无意识障碍者 29 例,有不同程度的意识障碍者 35 例;肢体瘫痪 19 例,偏身感觉障碍 6 例,失语 2 例,无其他合并伤。全部患者均行两次以上 CT 扫描,首次 CT 扫描发现脑挫裂伤 26 例,脑内血肿 4 例,硬膜下血肿 13 例,硬膜外血肿 10 例,蛛网膜下腔出血 23 例(其中 12 例合并脑挫裂伤,计入后者)。患者入院后按颅脑损伤常规治疗,其中 20 例行开颅手术治疗。治疗过程中由于意识障碍加重或出现新的症状和体征即复查 CT,第 2 次扫

作者单位:四川大学华西医院神经外科(成都 610041)

通讯作者:张荣军, Tel: 028-89667365, E-mail: zhangrj1972@sina.

com.cn

描为伤后 1~10 天,根据格拉斯格昏迷评分(Glasgow coma Scale, GCS),入院后先按病情轻重分为轻度颅脑损伤($GCS \geq 13$ 分)和中重度颅脑损伤($GCS < 13$ 分),每类患者分别按入院顺序编号,单数分为治疗组,双数分为对照组,每组各 32 例;治疗组 32 例中男 25 例,女 7 例;年龄 3 岁 7 个月~72 岁,平均(41.26 ± 1.45)岁; $GCS \geq 13$ 分 19 例, $GCS < 13$ 分 13 例;其中脑挫裂伤 12 例,脑内血肿 2 例,硬膜下血肿 6 例,硬膜外血肿 5 例,蛛网膜下腔出血 13 例(其中 6 例合并脑挫裂伤,计于此)。对照组 32 例中男 24 例,女 8 例;年龄 2 岁 6 个月~69 岁,平均(39.26 ± 1.56)岁; $GCS \geq 13$ 分 18 例, $GCS < 13$ 分 14 例;其中脑挫裂伤 14 例,脑内血肿 2 例,硬膜下血肿 7 例,硬膜外血肿 5 例,蛛网膜下腔出血 10 例(其中 6 例合并脑挫裂伤,计于此)。两组资料比较差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。同时选择门诊体检的健康人 20 例作为健康对照组,男 15 例,女 5 例,年龄 3 岁 10 个月~68 岁,平均(39.48 ± 1.77)岁。

2 方法

2.1 治疗方法 入院后根据患者伤情给予降颅压、抗感染等常规治疗,必要时行手术治疗,发现脑梗死后给行扩容治疗,治疗组在对照组的基础上给以复方丹参注射液(每毫升含丹参和降香各 1g,由上海中西药业股份有限公司生产)20ml 加 5% 的葡萄糖注射液 300ml 静脉滴注,每天 1 次,两组均治疗 2 周为 1 个疗程。

2.2 观察项目及检测方法 详细记录患者治疗后神经功能恢复情况,并以此作为疗效判定标准,受试者尽量不用止血药,不用肝素和阿司匹林等影响凝血与纤溶系统的药物,所有血样均在确诊后 1 天和治疗后 2 周采集,受试者清晨空腹采集静脉血 6ml,各 2ml 分别加抗凝剂处理,采用 ELISA 法测定 P-选择素(P-selectin),血管性血友病因子(vWf)和 D-二聚体(D-dimer),试剂盒由上海太阳生物技术工程有限公司提供,具体操作按说明书进行。

2.3 统计学方法 采用 χ^2 检验和 t 检验,运用 SPSS 8.0 软件进行统计学处理。

结 果

1 疗效判定标准 根据格拉斯格恢复评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)分为 5 级。V 级:良好,成人能工作、学习;IV 级:中残,生活能自理;III 级:重残,需要他人帮助;II 级:植物生存,长期昏迷,呈去皮层或去脑强直状态;I 级:死亡。

2 两组疗效比较 见表 1。两组 GOS 比较,差异有显著性($P < 0.01$),治疗组疗效优于对照组。

表 1 两组疗效比较 (例)

组别	例数	GOS				
		V 级	IV 级	III 级	II 级	I 级
治疗	32	18	8	4	2	0
对照	32	12	7	5	6	2

3 两组患者治疗前后血浆 P-selectin、vWf 和 D-dimer 水平比较 见表 2。治疗后,两组患者血浆 P-selectin、vWf 和 D-dimer 水平均明显下降,而且治疗组较对照组更为显著。

表 2 两组患者治疗前后血浆 P-selectin、vWf 和 D-dimer 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P-selectin (g/L)	vWf (%)	D-dimer (mg/L)
健康人	20	15.8 ± 5.0	90.0 ± 22.3	0.30 ± 0.10
治疗	32	治疗前	28.4 ± 4.6	129.0 ± 32.7
		治疗后	18.3 ± 4.1 *	103.0 ± 18.5 * 0.55 ± 0.10 *
		差值	10.8 ± 1.1 ^	25.0 ± 6.5 ^ 0.28 ± 0.05 ^
对照	32	治疗前	27.9 ± 5.3	131.0 ± 31.1
		治疗后	22.4 ± 4.3 *	116.0 ± 22.6 * 0.67 ± 0.10 *
		差值	5.3 ± 0.7	14.0 ± 6.1 0.13 ± 0.05

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组差值比较, ^ $P < 0.01$

讨 论

颅脑损伤能激活凝血系统造成高凝状态,这种高凝状态及其随后发生的纤溶亢进可加重脑损害,影响预后^[1]。这种高凝状态和伤后脑血管痉挛是促使外伤性脑梗死发生的主要原因。中医学认为外伤性脑梗死多属风痰瘀血、痹阻脉络所致,属于“血瘀”范畴,因而活血化痰法治疗外伤性脑梗死已成为广大医疗工作者的共识。本组患者多表现头晕目眩,半身不遂,偏身麻木,口角歪斜,舌质暗,属风痰瘀血痹阻脉络,治当活血化痰,化痰通络^[2]。复方丹参注射液是中药丹参和降香的混合制剂,丹参为传统中药材,其性微寒,味苦,归心、肝经;降香能行气祛瘀,提高红细胞的变形能力,两者合用,具有活血化痰,通络止痛,扩张血管的作用。现代药理学研究证明:复方丹参注射液其有效成分丹参酮能抑制脑膜微血管通透性及减轻脑水肿,有阻止 Ca^{2+} 向细胞内流动及清除氧自由基的作用,且能调节微循环,改善缺血区的血液供应及组织细胞对氧的利用,从而减轻并消除缺氧对脑细胞的损害,缩短病程^[3]。另外,复方丹参注射液还可以抗脂质过氧化损伤,清除自由基,促使受损脑细胞的恢复^[4]。

研究表明外伤性脑梗死患者血浆 P-selectin、

vWf 和 D-dimer 水平明显增高。P-selectin 为黏附分子选择素家族的主要成员,通常储于血小板中的 α 颗粒、致密颗粒及血管内皮细胞的分泌颗粒(Weibel palade 小体)中,可代表血小板黏附聚集功能,颅脑损伤后发生缺血再灌注损伤,P-选择素在其中起重要作用。激活多核聚细胞(PMN),黏附在受损的内皮细胞上,内皮功能更差,中性白细胞黏附增强使其更多地积聚于缺血的脑组织,导致微血管的堵塞和血管舒缩功能障碍,进一步加重损伤^[5]。在此过程中,细胞间黏附分子(ICAM)亦起重要作用^[6]。激活血小板,释放血小板活化因子(PAF),影响血栓形成,增强炎症反应,从而加重再灌注损伤,使细胞完整性和结构破坏。vWf 是一种大分子量的具有黏附功能的糖蛋白,为多聚体,其大小取决于亚单位的重复数目,主要由血管内皮细胞和巨核细胞合成,在初期止血过程中发挥重要作用,既可与血小板受体结合,又能与胶原等细胞外基质结合,从而介导血小板的黏附与聚集,是判定血管内皮损伤程度的重要指标之一^[7]。vWf 可以较好地预测重型颅脑损伤患者的内皮激活和内皮受损^[8]。D-dimer 是纤溶亢进的特异性指标。颅脑损伤的血液呈高凝状态,且常伴以纤溶亢进,血浆 D-dimer 作为交联纤维蛋白特异性降解产物,是反映高凝状态和纤溶的分子标志物之一^[9]。D-dimer 的显著升高,预示高凝血状态、纤溶亢进及凝血因子的过度消耗存在。

外伤性脑梗死的发生主要与脑外伤后的脑血管痉挛和微循环障碍有关:(1)颅脑外伤后的脑血管痉挛发生率很高,甚至引起血管内膜损伤,由此易产生附壁血栓,发生脑梗死;(2)颅脑损伤后脑挫裂伤、颅内血肿、脑水肿等因素使颅内压增高,血流缓慢;过多应用脱水药加之液体入量不足,血液黏滞度增加,导致血栓形成;(3)颅脑外伤后氧自由基产生增加,导致血小板聚集和血管收缩形成血栓,导致脑梗死。其发生与血管内皮损伤,血小板的黏附聚集和纤溶亢进及凝血因子的过度消耗密切相关,检测外伤性脑梗死患者血浆 P-selectin、vWf 和 D-dimer 水平具有重要意义。

本研究发现,复方丹参注射液可以降低血浆 P-selectin、vWf 和 D-dimer 水平,在一定程度上减轻了外伤性脑梗死患者的血管内皮损伤,减少血小板的黏附聚集和凝血因子的过度消耗,从而减少血液淤滞,降低血栓的形成,解除脑血管痉挛,提高外伤性脑梗死患者的生存质量。由于颅脑外伤后亦存在继发出血的可能,我们应该更进一步研究其治疗外伤性脑梗死患者中的早期应用问题以指导临床。

参 考 文 献

- 1 江基尧,朱诚主编.现代颅脑损伤学.上海:第二军医大学出版社,1999:163—164.
Jiang JY, Zhu C, editors. Modern craniocerebral traumatology. Shanghai: Press of the Second Military Medical University, 1999:163—164.
- 2 王永炎主编.中医内科学.上海:上海科学技术出版社,1997:124—128.
Wang YY, editor. Traditional Chinese internal medicine. Shanghai: Shanghai Science and Technical Publishers, 1997:124—128.
- 3 江凤霞,王世俊,钟 亮.复方丹参注射液治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察.中国中西医结合杂志 2001;21(12):903—905.
Jiang FX, Wang SJ, Zhong L. Clinical observation of compound Salvia injection in treating mid-severe infantile hypoxic-ischemic encephalopathy. Chin J Integr Tradit West Med 2001;21(12):903—905.
- 4 闵连秋,党立颖,马维艳,等.复方丹参注射液治疗急性脑梗死的疗效及其作用机理探讨.中国中西医结合杂志 2002;22(5):353—355.
Min LQ, Dang LY, Ma WY. Clinical study on effect and therapeutic mechanism of composite Salvia injection on acute cerebral infarction. Chin J Integr Tradit West Med 2002;22(5):353—355.
- 5 Grady MS, Cody RF, Jr Maris DO, et al. P-selectin blockade following fluid-percussion injury: behavioral and immunohistochemical sequelae. J Neurotrauma 1999;16(1):13—25.
- 6 Whalen MJ, Carlos TM, Dixon CE, et al. Reduced brain edema after traumatic brain injury in mice deficient in P-selectin and intercellular adhesion molecule-1. J Leukoc Boil 2000;67(2):160—168.
- 7 陈立杰,金永华,梁庆成.急性脑梗死患者凝血纤溶状态及血黏度检测的临床意义.中国微循环 2002;6(1):40—41.
Chen LJ, Jin YH, Liang QC. Clinical significances of blood coagulation, fibrinolysis and viscosity in patients with acute cerebral infarction. J Chin Microcirc 2002;6(1):40—41.
- 8 Yokota H, Naoe Y, Nakabayashi M, et al. Cerebral endothelial injury in severe head injury: the significance of measurements of serum thrombomodulin and the von Willebrand factor. J Neurotrauma 2002;19(9):1007—1015.
- 9 Ungerstedt JS, Grenander A, Bredbacka S, et al. Clotting onset time may be a predictor of outcome in human brain injury: a pilot study. J Neurosurg Anesthesiol 2003;15(1):13—18.

(收稿:2004-03-23 修回:2004-07-18)