

## • 论著 •

## 灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者血管内皮功能的影响

吴育彬, 吴映华, 庄伟端, 郑 璇

(汕头大学医学院第一附属医院神经内科, 广东 汕头 515041)

**【摘要】目的:**观察灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者血管内皮功能及神经功能缺损程度的影响。**方法:**选择轻中度急性脑梗死患者 87 例,采用信封卡片法随机分为灯盏细辛注射液治疗组 42 例和对照组 45 例,两组基础治疗相同,治疗组使用灯盏细辛注射液 40 ml,对照组用丹参注射液 16 ml 治疗,均以 14 d 为 1 个疗程,共用药 2 个疗程。比较两组治疗后循环内皮细胞(CEC)、血浆内皮素(ET)和降钙素基因相关肽(CGRP)水平以及神经功能缺损程度评分(NDS)的变化。**结果:**14 d 时,治疗组血浆 CEC、ET 水平 $[(8.0 \pm 3.6) \text{个}/0.9 \mu\text{l}]$ 和 $(52.92 \pm 4.52) \text{ng/L}$ 均低于对照组 $[(10.2 \pm 3.3) \text{个}/0.9 \mu\text{l}]$ 和 $(60.12 \pm 3.23) \text{ng/L}$ ,CGRP 高于对照组 $[(65.23 \pm 1.52) \text{ng/L}]$ 比 $(60.12 \pm 2.14) \text{ng/L}$ ,两组比较差异均有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );14 d 和 28 d 时,治疗组 NDS 明显较对照组减轻(14 d NDS:  $(15.9 \pm 3.6)$  分比  $(20.4 \pm 4.2)$  分;28 d NDS:  $(12.3 \pm 2.9)$  分比  $(15.3 \pm 4.2)$  分),差异均有显著性( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ )。**结论:**灯盏细辛注射液通过调节急性脑梗死患者的血管内皮功能,可改善患者的预后。

**【关键词】** 脑梗死,急性;灯盏细辛注射液;内皮素;降钙素基因相关肽

**中图分类号:** R285.6; R277.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-9691(2006)01-0006-03

**Influences of Dengzhan Xixin injection (灯盏细辛注射液) on vascular endothelial function in patients with acute cerebral infarction** WU Yu-bin, WU Ying-hua, ZHUANG Wei-duan, ZHENG Xuan. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Medical College, Shantou University, Shantou 515041, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective:** To observe the influences of Dengzhan Xixin injection (灯盏细辛注射液) on vascular endothelial function and neurological deficit extent in patients with acute cerebral infarction. **Methods:** Eighty-seven patients with mild to moderate acute cerebral infarction were randomly divided into Dengzhan Xixin injection treatment group (treatment group, 42 cases) and control group (45 cases) by the random method of envelope and card. The patients in both groups were treated with the same basic therapy. The treatment group was treated with 40 ml of Dengzhan Xixin injection, and the control group was treated with 16 ml of salvia miltiorrhiza injection. The therapeutic course was 14 days in both groups and 2 courses were applied. The changes of circulating endothelial cell count (CEC), the levels of endothelin (ET) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in plasma as well as neurological deficit were measured and compared. **Results:** The plasma CEC, ET in treatment group  $[(8.0 \pm 3.6) \text{cells}/0.9 \mu\text{l}]$  and  $(52.92 \pm 4.52) \text{ng/L}$  were significantly lower than those in control group  $[(10.2 \pm 3.3) \text{cells}/0.9 \mu\text{l}]$  and  $(60.12 \pm 3.23) \text{ng/L}$ , but the plasma CGRP was higher than that in the control group on 14 th days  $[(65.23 \pm 1.52) \text{ng/L}]$  vs.  $(60.12 \pm 2.14) \text{ng/L}$ . The differences were significant between the two groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The neurological deficit extent in treatment group was more obviously alleviated than that in control group on 14 th and 28 th days [14 th day:  $(15.9 \pm 3.6)$  scores and  $(20.4 \pm 4.2)$  scores; 28 th day:  $(12.3 \pm 2.9)$  scores and  $(15.3 \pm 4.2)$  scores]. The differences were significant between the two groups ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Dengzhan Xixin injection is able to improve the prognosis of patients with acute cerebral infarction by means of regulating endothelial function.

**【Key words】** acute cerebral infarction; Dengzhan Xixin injection; endothelin; calcitonin gene-related peptide

脑梗死为脑血液供应障碍引起缺血、缺氧,导致

局部性脑组织缺血性坏死或脑软化。急性期在梗死病灶区周围存在缺血半影区,改善其侧支循环血管功能,保证血液供应,抢救可逆性损伤神经元,减少再灌注损伤,对治疗尤为重要<sup>[1]</sup>。研究显示,灯盏花

基金项目:广东省中医药局科研基金资助项目(1040100)

作者简介:吴育彬(1972-),男(汉族),广东汕头人,医学硕士,主治医师(Email:wbc\_83@hotmail.com)。

素注射液或灯盏细辛对脑缺血/再灌注损伤具有明显的保护作用<sup>[2,3]</sup>。为探讨其对急性脑梗死患者血管内皮功能的影响,2004 年 1 月—2005 年 6 月,我们用灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死患者 42 例,观察了治疗前后循环内皮细胞(CEC)、血浆内皮素(ET)及降钙素基因相关肽(CGRP)的变化。

## 1 资料与方法

**1.1 病例来源及诊断标准:**参照 1995 年全国第 4 次脑血管病学术会议修订和通过的《各类脑血管病的诊断要点》<sup>[4]</sup>对患者进行诊断,并全部经 CT 和/或 MRI 确诊。将 87 例确诊患者采用信封卡片法随机分为两组。治疗组 42 例中男 26 例,女 16 例;年龄(60.00±6.12)岁;病程(8.35±1.32)d;均为大脑半球梗死;其中基底节梗死 18 例,放射冠梗死 14 例,脑叶梗死 10 例。对照组 45 例中男 27 例,女 18 例;年龄(61.00±7.15)岁;病程(8.65±1.42)d;均为大脑半球梗死;其中基底节梗死 19 例,放射冠梗死 14 例,脑叶梗死 12 例。两组性别、年龄、病程、梗死部位比较差异均无显著性,具有可比性。

**1.2 纳入标准:**符合诊断标准;有颈内动脉系统梗死症状和体征;按照神经功能缺损程度评分(NDS)标准<sup>[5]</sup>,属于中型以内(16~30分),且病程 1 周内。

**1.3 排除标准:**有同侧病灶史且有后遗症者;混合性中风者;妊娠或哺乳期妇女;合并心、肝、肾、造血系统及其他严重原发性疾病、精神病患者;不规则睡眠者。

**1.4 治疗方法:**两组均接受的共同治疗:两组患者综合治疗相同,予质量分数为 20%的甘露醇降压,降血糖,防止并发症等。对照组用复方丹参注射液 16 ml 加生理盐水 250 ml 静脉滴注,每日 1 次,14 d 为 1 个疗程;治疗组灯盏细辛注射液 40 ml 加生理盐水 250 ml 静脉滴注,每日 1 次,14 d 为 1 个疗程。两组共用药 2 个疗程。

## 1.5 观察指标及检测方法

**1.5.1 CEC 数量检测:**CEC 分离计数按乙烯吡咯烷酮硅胶颗粒(Percoll)密度梯度离心法稍加改动。取清晨空腹肘静脉血 3 ml,置于抗凝管中,加入密度 1.060 的 Percoll 离心,留取 Percoll 液界面以上液体,再次离心后弃上清,加 0.5 ml 生理盐水,振荡使细胞悬浮后备检。取上述悬液滴于血细胞计数池中,光学显微镜下计数,同一标本计数 4 次,取其均值,单位为个/0.9 μl。CEC 经免疫细胞化学染色法标记(von Willebrand 标记)后在显微镜下计数。

**1.5.2 血浆 ET 和 CGRP 水平测定:**采用放射免疫

分析法(RIA)测定。两组患者治疗前及治疗后 14 d 和 28 d 各抽取清晨空腹肘静脉血 3 ml,置于内含质量分数为 10%的乙二胺四乙酸二钠(EDTA·Na<sub>2</sub>) 30 μl 和 400 U 抑肽酶的抗凝管中混匀,随即于 4 ℃ 下,以 3 000 r/min 离心 10 min,吸取血浆,-20 ℃ 下保存待检测。测定前将标本置于室温中复融,再次于 4 ℃ 下 3 000 r/min 离心 5 min,取上清液,按 ET-RIA 和 CGRP-RIA 加液程序操作。在 γ 计数器上测定每管沉淀物的分钟脉冲数,计算出各管的结合率。药盒购自北京华英生物技术研究所,操作严格按照说明书进行。

**1.5.3 疗效评价:**分别于治疗前及治疗后 14 d 和 28 d 记录 NDS。

**1.6 统计学方法:**数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS10.0 软件包处理。两组均数比较采用 *t* 检验,等级资料比较采用 Ridit 分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后 CEC、ET 和 CGRP 水平的变化(表 1):**两组治疗后 CEC 均减少,ET 含量降低,CGRP 水平升高;治疗组治疗 14 d 与对照组差异有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

表 1 两组治疗前后 CEC、ET 和 CGRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of the levels of CEC, ET, CGRP before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数(例)	CEC(个/0.9 μl)	ET(ng/L)	CGRP(ng/L)
治疗组	治疗前	42	12.0±4.5	67.30±5.50	53.94±4.52
	治疗后 14 d	42	8.0±3.6*	52.92±4.52 <sup>△△</sup>	65.23±1.52 <sup>△</sup>
	治疗后 28 d	42	7.5±4.2	50.23±3.25*	63.12±3.12*
对照组	治疗前	45	12.1±4.3	66.10±5.20	52.14±3.13
	治疗后 14 d	45	10.2±3.3	60.12±3.23	60.12±2.14
	治疗后 28 d	45	9.2±2.2	51.20±3.15*	61.25±3.95

注:与本组治疗前比较;\* $P < 0.05$ ;与对照组同时间点比较;  
 $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$

**2.2 两组治疗前后 NDS 比较(表 2):**两组治疗后 NDS 均降低,治疗组为优( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

表 2 两组治疗前后 NDS 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of NDS before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	治疗前	治疗后 14 d	治疗后 28 d
治疗组	42	25.1±5.8	15.9±3.6 <sup>△△</sup>	12.3±2.9 <sup>△*</sup>
对照组	45	24.9±5.6	20.4±4.2	15.3±4.2

注:与本组治疗前比较; $\Delta P < 0.05$ ,与对照组治疗同时间点比较; $\Delta\Delta P < 0.01$

**2.3 不良反应:**两组治疗前后血、尿常规,肝、肾功能均无改变。2 例出现轻度头晕;2 例出现颜面潮红,

减慢输液滴速后症状基本消失。患者均能耐受,无特殊处理。

### 3 讨论

急性脑梗死病灶由中心坏死区及周围的缺血半暗带组成。坏死区由于完全性缺血导致脑细胞死亡;但缺血半暗带仍存在侧支循环,可获得部分血液供应,尚有大量可存活神经元,如果血流迅速恢复使脑代谢改善,损伤仍然可逆,神经细胞仍可存活并恢复功能。因此,保护可逆性损伤神经元是脑梗死治疗关键,改善缺血区周围侧支循环血管功能,保证供血和供氧,恢复半暗带尚存活神经细胞的功能,是急性期脑梗死治疗重点<sup>[1,6]</sup>。

CEC 是在生理或病理情况下从外周血中测得的血管内皮细胞,是目前活体内惟一可以特异而直接反映血管内皮损伤的指示物<sup>[7]</sup>,可显示内皮细胞异常变化,对临床判断血管性疾病的病情变化、指导治疗有参考价值<sup>[8]</sup>。

在正常情况下,血液循环中 ET 和 CGRP 合成很低。当机体出现缺血、缺氧时,侧支循环处于麻痹状态,血管内皮受损,出现 CEC 明显增多,ET 分泌增加<sup>[9]</sup>,使病灶区或病灶周围供血、供氧更差,并可使侧支血管收缩;另一方面 ET 还刺激兴奋性氨基酸释放,间接加速缺血区神经细胞死亡,以至加重病理改变和神经症状。CGRP 是一种生物活性多肽,广泛分布于中枢或外周神经系统及其他组织器官,其与血管平滑肌受体结合后激活腺苷酸环化酶,使细胞内 cAMP 水平升高,并促使前列环素释放,发挥强大的舒血管作用,并拮抗 ET 引起的脑血流量减少,使脑血流暂时恢复。另外,CGRP 升高可减轻缺氧对细胞形态的损伤及缺氧所致细胞内乳酸脱氢酶流出,降低神经元对缺氧的易感性和细胞内钙超载,减少再灌注损伤,从而达到保护神经细胞作用<sup>[10]</sup>。

灯盏细辛注射液为菊科植物短葶飞蓬属植物灯盏花(*Erigon breviscapus Hand Mazz*)中提纯的黄酮类化合物,有效成分为 4,5,6-三羟基黄酮-7-葡萄糖醛酸甙。经药理研究证明,灯盏细辛注射液通过抑制蛋白激酶 C(PKC),防止脑缺血诱导的钙超载所引起的一系列病理变化,具有扩张血管、改善血管功能、降低血管阻力、增加动脉流量并有效提高脑微

循环灌注、增加脑组织的血液供应,有利于建立侧支循环,改善梗死区的血氧供应,促进梗死区功能恢复<sup>[7]</sup>。本实验结果显示,治疗 14 d 后 ET 表达水平降低,CGRP 表达水平增多,CEC 计数降低;治疗 28 d 时上述变化仍在继续。表明灯盏细辛注射液可调节急性期和恢复期脑梗死患者 ET 和 CGRP 的释放,降低血浆 ET 水平,增加 CGRP 的表达水平,有助于缓解缺血区域血管痉挛,周围侧支循环血管功能得到明显改善,由麻痹痉挛状态逐渐变为微舒张状态,血液灌流量增加,改善缺氧,减轻脑组织损伤,达到脑保护作用。同时本实验结果显示,治疗组治疗后 NDS 较治疗前降低,说明急性脑梗死患者用灯盏细辛注射液治疗可以促进神经功能恢复,对急性期和恢复期均有一定的作用,可以减少致残率,改善轻或中度急性脑梗死患者的生活质量;但对神经功能缺损程度为重度患者的疗效仍需进一步研究。

### 参考文献:

- [1]熊露,田少霞,范吉平,等.脑缺血-再灌注后 BDNF 和 bFGF 表达与神经元凋亡的关系及脑脉康的干预作用[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11:271-275.
- [2]王建国,陈群,曾因明.灯盏花素注射液对沙土鼠脑缺血-再灌注后能量代谢及脑水肿的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11:25-27.
- [3]罗祖明,商慧芳,席静.灯盏细辛对脑缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J].中风与神经疾病杂志,2001,17:230-232.
- [4]中华神经科学会.脑血管疾病分类诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29:376.
- [5]陈清棠.脑卒中患者神经功能缺损程度及“临床疗效评定标准”[J].中华神经科杂志,1996,29:381-382.
- [6]王维治,罗祖明.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2004:134-135.
- [7]Takahashi H, Harker L A. Measurement of human endothelial cells in whole blood[J]. Thromb Res, 1983, 31: 1.
- [8]Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease[J]. Circ Res, 2001, 89: E1-7.
- [9]方宏.血管内皮细胞细胞损伤与常见心血管疾病[J].心血管病学进展,2001,22:34.
- [10]Johnston F G, Bell B A, Robertson I S A, et al. Effect of calcitonin-gene-related peptide on postoperative neurological deficits after subarachnoid haemorrhage[J]. Lancet, 1990, 335: 869-872.

(收稿日期:2005-09-26 修回日期:2005-12-06)

(本文编辑:李银平)

热烈祝贺天津中医学院院长

本刊副主编张伯礼教授当选中国工程院院士