

• 论著 •

通心络对未发生急性卒中缺血性脑血管病患者的治疗作用

姚存姗¹, 孟晓落¹, 江 波¹, 王燕华², 包鹤丘²

(1. 解放军总医院第一附属医院神经内科, 北京 100037; 2. 北京大学第一医院神经生化研究室 北京 100034)

【摘要】 目的: 探讨通心络对未发生卒中的缺血性脑血管病患者治疗作用机制。方法: 将入选的 266 例脑供血不全患者按 1:6 比例随机分为治疗组(228 例)和阳性对照组(38 例), 并选择 36 名健康成人作为正常人组。治疗组服用通心络胶囊每日 3 次, 每次 2 粒, 饭后 1 h 服用, 并加服阿司匹林 80 mg, 连服 15~30 d; 阳性对照组服用甲磺酸二氢麦角碱, 每日 3 次, 每次 5 mg, 饭后 1 h 服用并加服阿司匹林 80 mg, 连服 15 d。参考美国卒中学会的标准将缺血性脑血管病患者的症状进行分类, 并用比色法测定血浆溶血磷脂类标记物血浆溶血磷脂酸 C。结果: 未发生急性卒中的缺血性脑血管病患者临床症状的分布很不均匀, 以表现为行走困难、头晕或失衡, 失定向力的 1 类症状为最常见, 达 60% 以上; 表现为突然意识模糊、语言不清或理解困难的 2 类症状发生最少, 不足 1%。通心络对改善患者症状有明显作用, 在这些患者中, 血浆 LPA 水平明显增高。通心络对 LPA 的作用具有时间-效应关系, 对伴有糖尿病、高血压、高血脂患者, 延长治疗时间, 效果有增加趋势。结论: 在未发生急性卒中缺血性脑血管病患者的症状中, 以头晕、行走不稳最为常见, 其血浆 LPA 水平明显增高。通心络对脑供血不全患者有一定的治疗作用。

【关键词】 脑血管疾病, 缺血性; 通心络; 溶血磷脂酸

中图分类号: R285.6; R277.7 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)03-0182-03

Curative effects of Tongxinluo (通心络) on patients with ischemic cerebrovascular diseases and without acute stroke YAO Cun-shan¹, MENG Xiao-luo¹, JIANG Bo¹, WANG Yan-hua², BAO He-qiu². 1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of General Hospital of PLA, Beijing 100037, China; 2. Research Office of Neurology and Biochemistry, The First Hospital, Peking University, Beijing, 100034, China

【Abstract】 **Objective:** To explore the curative effects of Tongxinluo (通心络) on patients with ischemic cerebrovascular diseases (ICD) and without acute stroke, and study the characters of the changes of lysophospholipid. **Methods:** Two hundred and sixty-six patients with ICD were randomly divided into treatment group ($n=228$) and positive control group ($n=38$) as the ratio of 1:6, and 38 healthy adults were selected as normal controls. Patients in treatment group were treated with Tongxinluo capsules (通心络胶囊) 2 pills for 3 times per day, taking 1 hour after meals, combined with aspirin 80 mg for 15-30 days consecutively. Patients in positive control group took hydergine 5 mg for 3 times per day, taking 1 hour after meals, combined with aspirin 80 mg for 15-30 days consecutively. The clinical symptoms were classified according to the standards of American Stroke Union. Lysophosphatidic acid (LPA) was assayed by colorimetric method. **Results:** The clinical symptoms of patients with ICD were distributed asymmetrically. The first kind of symptoms, such as trouble in walking, dizziness, loss of balance and incoordination appeared frequently, accounting for more than 60%. Sudden confusion, trouble in speaking or understanding appeared less than 1%. Tongxinluo improved clinical symptoms evidently. The plasma LPA levels were elevated in these patients. The effect of Tongxinluo on reducing LPA levels was time-dose dependent. The effect increased by prolongation of the therapeutic time for patients with diabetes, hypertension and hyperlipemia. **Conclusion:** Trouble in walk and dizziness occurs more frequently in patients with ICD and without acute stroke, and plasma LPA level is significantly elevated. Tongxinluo is effective in treatment of ICD.

【Key words】 ischemic cerebrovascular disease; Tongxinluo; lysophosphatidic acid

在神经内科的缺血性脑血管病患者中, 有相当一部分患者虽然没有发生急性缺血性卒中(如脑梗死、脑栓塞等)^[1,2], 但其临床症状和体征的特点, 以

作者简介: 姚存姗(1966-), 女(汉族), 河北张家口人, 医学硕士, 主治医师。

及实验室检查结果, 使临床医生有理由将其诊断或拟诊为缺血性脑血管病^[3], 并给予抗血小板药、活血化瘀、抗凝及神经保护剂等治疗, 其目的是为了预防急性缺血性卒中的发生。根据美国卒中学会近年的归纳结果, 缺血性卒中发生前的症状可分为 5 类, 这

些症状在卒中发生时或发生前多数是典型而明显的。但是,对于未发生卒中缺血性脑血管病患者的临床症状,目前还缺乏系统分析,同时也缺乏治疗前后症状改善的研究,而这种研究对于判断缺血性卒中发展过程很有帮助。对此,本研究中拟以小样本量进行初步研究,并探讨通心络胶囊对缺血性脑血管病症状的改善,以及对有关生化标记物的影响。

1 对象及方法

1.1 研究对象

1.1.1 脑供血不全患者:参考美国卒中学会的标准,选择至少有以下 5 类症状之一的患者。①1 类:脸或上下肢麻木或无力,特别是一侧;②2 类:突然意识模糊、语言不清或理解困难;③3 类:突然单或双眼视物不清;④4 类:行走困难、头晕或失衡,失定向力;⑤5 类:原因不明的严重头痛。在具有以上症状的患者中,排除可引起上述症状的其他疾病,并排除有新发生卒中证据的患者(头颅 MRI 结果证实)。入选患者除具备以上症状之一外,并伴有以下 3 种情况之一:①眼底检查动脉硬化;②收缩压高于 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa);③经颅多普勒检查(TCD)示脑血流减慢。对入选的 266 例患者进行临床症状分析和实验室检查。

1.1.2 正常人:选择同期健康体检者 36 名,年龄 43~55 岁,平均(55.00±0.57)岁。无心脑血管病史,且近 1 个月内无任何怀疑心脑血管病症状者。

1.2 分组及给药方法:将患者按 1:6 比例随机分为两组。治疗组 228 例,男 108 例,年龄 41~69 岁,平均(56.00±0.30)岁;女 120 例,年龄 38~67 岁,平均(52.00±0.36)岁。阳性对照组 38 例,男 17 例,年龄 43~71 岁,平均(58.00±0.11)岁;女 21 例,年龄 37~67 岁,平均(55.00±0.68)岁。治疗组服用通心络,每日 3 次,每次 2 粒,饭后 1 h 服用;且每日加服阿司匹林 80 mg,连用 15~30 d。阳性对照组服用甲磺酸二氢麦角碱,每日 3 次,每次 1.5 mg,饭后 1 h 服用;且每日加服阿司匹林 80 mg,连用 15 d。

1.3 检测指标

1.3.1 症状的自我评分方法:由于患者的症状是以自己感觉为依据,各不相同,因此,制定统一标准让患者评分很困难。我们将脑供血不全患者的主要症状用患者自己的相对感觉表示,以尺度形象衡量,即:治疗前全都是 1;治疗后让患者指出尺子的位置,从而定量表示治疗前后症状的变化。

1.3.2 血浆溶血磷脂酸(LPA)与溶血磷脂酸相似磷脂(AP)测定:用北京泰福仕科技开发有限公司生

产套试剂,操作按说明书。过程:将有机溶剂加入贫血小板血浆中提取 LPA,合并有机提取液后吹干,用层析进一步分离,用比色法确定 LPA 含量。

1.3.3 血脂测定:总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)检测按常规生化法。

1.4 统计学处理:所有资料采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数的比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 通心络对未发生急性卒中的缺血性脑血管病患者临床症状分布的改善作用:本组未发生急性卒中的缺血性脑血管病患者临床症状分布很不均匀。以患者第一主诉的症状作为采信依据。4 类症状最常见占 62.0%(165/266 例);2 类症状发生最少,占 0.8%(2/266 例);5 类症状和 1 类症状也是较为常见症状,分别为 17.3%(46/266 例)和 14.3%(38/266 例);3 类症状占 5.6%(15/266 例)。

治疗组治疗前神经系统症状自我评分为 1 分,治疗后为(0.610±0.318)分;阳性对照组治疗前神经系统症状自我评分为 1 分,治疗后为(0.816±0.788)分,两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。

2.2 未发生急性卒中的缺血性脑血管病患者血浆 LPA 及脂类变化(表 1):未发生急性卒中的缺血性脑血管病患者血浆 LPA 水平明显增高($P < 0.001$);但 LDL、HDL、TC、TG 水平与正常人组比较差异无显著性。治疗组与阳性对照组相比有较好的降低 LPA 水平的作用。

2.3 未发生急性卒中的缺血性脑血管病患者药物治疗的特点:由于 LPA 是缺血性脑血管病患者明显增高的一种脂类^[4],我们以其为标记物。

2.3.1 通心络治疗前后 LPA/AP 的变化(图 1):通心络对 LPA 的降低作用与服药时间有关,随着服药时间的延长治疗组患者的 LPA 水平逐渐下降,而 AP 水平的变化幅度变化不大。

2.3.2 通心络对伴高血压患者 LPA 的作用(图 2):通心络对伴有高血压病史的患者治疗时间需要较长,30 d 后才显示出较满意效果。而通心络对无高血压病史患者的效果作用更明显,且治疗时间较有高血压病史者短。

2.3.3 通心络对高血脂患者 LPA 的作用(图 3):通心络对高血脂患者的治疗与时间呈良好的线性关系,在治疗 30 d 内 CPA 下降明显。

表 1 缺血性脑血管病患者 LPA 和血脂变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes of LPA and blood lipids in patients with ischemic cerebral diseases($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	LPA($\mu\text{mol/L}$)		LDL(mmol/L)		HDL(mmol/L)		TC(mmol/L)		TG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常人组	36	2.78 $\pm$ 1.05	2.67 $\pm$ 1.16	3.64 $\pm$ 1.05	3.53 $\pm$ 1.01	1.87 $\pm$ 1.45	1.98 $\pm$ 1.86	5.34 $\pm$ 1.80	5.21 $\pm$ 2.02	1.66 $\pm$ 1.02	1.98 $\pm$ 1.47
治疗组	228	4.22 $\pm$ 1.85	3.82 $\pm$ 1.58*	4.19 $\pm$ 1.81	4.28 $\pm$ 1.79*	2.58 $\pm$ 1.28	2.48 $\pm$ 1.19	6.33 $\pm$ 2.80	6.31 $\pm$ 2.52	3.26 $\pm$ 1.25	3.19 $\pm$ 1.28
阳性对照组	38	4.33 $\pm$ 1.66	4.01 $\pm$ 1.49	4.36 $\pm$ 1.56	4.16 $\pm$ 1.46	2.74 $\pm$ 1.81	2.69 $\pm$ 1.53	6.10 $\pm$ 1.65	6.29 $\pm$ 2.19	3.04 $\pm$ 1.24	2.94 $\pm$ 1.32

注:与治疗前比较; * $P<0.05$

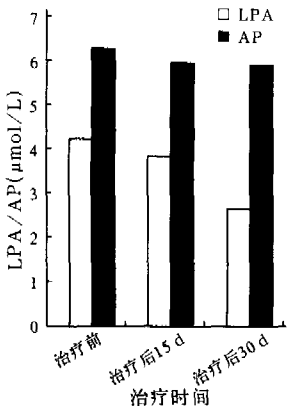


图 1 通心络治疗前后 LPA/AP 的变化

Figure 1 Change of LPA/AP before and after Tongxinluo treatment

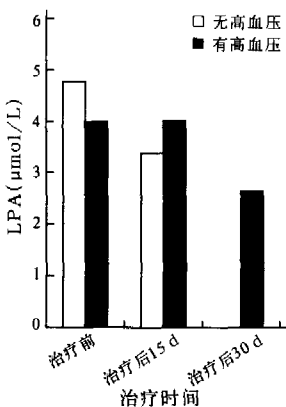


图 2 通心络对是否伴有高血压患者 LPA 水平的影响

Figure 2 Effects of Tongxinluo on LPA level in patients with or without hypertension

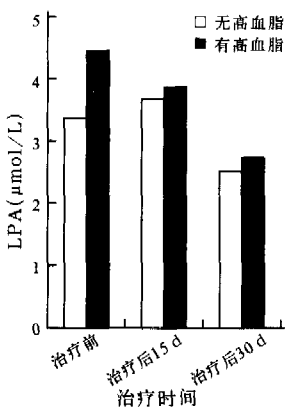


图 3 通心络对是否伴有高血脂患者 LPA 水平的影响

Figure 3 Effects of Tongxinluo on LPA level in patients with or without hyperlipemia

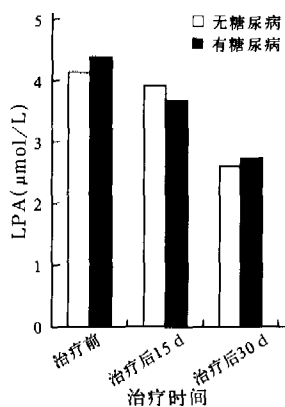


图 4 通心络对有无糖尿病患者 LPA 水平的影响

Figure 4 Effects of Tongxinluo on LPA level in patients with or without diabetes

2.3.4 通心络对糖尿病患者 LPA 的作用(图 4): 通心络对有无糖尿病的患者治疗均与时间呈良好关系,在治疗 30 d 内下降明显。

3 讨论

本研究结果表明,未发生急性卒中的缺血性脑血管病患者临床症状分布很不均匀,以椎-基底动脉系统的症状最多见。由于本研究中所选样本量较小,还不能完全肯定这一结论,值得进一步以较大样本量深入研究。并与不同部位脑梗死发生比例相比较后发现,从现在例 60% 以上的看这样高的比例是否是由于患者对于眩晕、行走不稳较敏感所致,这需要进一步研究。

通心络胶囊是用中医络病理论研制而成的中药复方制剂,具有益气活血、通络止痛等功效。近年来研究表明,通心络可以降低血管内皮素,增加降钙素基因相关肽的含量,因此,具有解除血管痉挛、扩张血管、改善血液循环的作用,还具有降脂、抗凝、抑制血小板聚集和黏附、降低血液黏度等功效^[5]。本研究结果显示,通心络可显著改善未发生急性卒中的缺血性脑血管病患者临床症状,并且有明显的降低 LPA 的作用,对无高血压的患者治疗时间较有高血压

者为短,对有高血脂和有糖尿病的患者降低 LPA 的作用更好。其机制也可能与通心络的降脂及解除血管痉挛、扩张血管、改善血液循环作用有关^[6,7]。

参考文献:

[1] Bernstein R A, Alberts M J. Transient ischemic attack — proposed new definition[J]. N Engl J Med, 2003, 348: 1607 — 1609.
[2] Eimer M J, Rajamannan N M. Transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2003, 348: 1606.
[3] Lovett J K, Dennis M S, Sandercock P A, et al. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack[J]. Stroke, 2003, 34: e138 — 140.
[4] Siess W. Athero- and thrombogenic actions of lysophosphatidic acid and sphingosine-1-phosphate[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1582: 204 — 215.
[5] 杨春娟. 通心络对不稳定型心绞痛患者血脂影响的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 238.
[6] Yoshida K, Nishida W, Hayashi K, et al. Vascular remodeling induced by naturally occurring unsaturated lysophosphatidic acid in vivo[J]. Circulation, 2003, 108: 1746 — 1752.
[7] Rother E, Brandl R, Baker D L, et al. Subtype-selective antagonists of lysophosphatidic acid receptors inhibit platelet activation triggered by the lipid core of atherosclerotic plaques[J]. Circulation, 2003, 108: 741 — 747.

(收稿日期: 2006-04-28 修回日期: 2006-05-20)

(本文编辑: 李银平)