

舒脑欣滴丸佐治后循环缺血性眩晕血瘀证临床研究

耿彦婷¹, 徐士欣², 朱亚萍², 任晓晨², 张军平²

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

【摘要】目的: 观察舒脑欣滴丸佐治后循环缺血性眩晕血瘀证的临床疗效及对血小板活化指标的影响。方法: 纳入后循环缺血性眩晕血瘀证患者 127 例, 随机分为对照组(神经内科常规治疗) 62 例和试验组(加用舒脑欣滴丸配合治疗) 65 例。2 组患者均于入院时、14 天、28 天进行眩晕障碍量表的筛查表(DHI-S)、眩晕评定量表的评分系统(DARS)、血瘀证积分评价, 并测定血清血小板 α 颗粒蛋白(GMP-140)、溶血磷脂酸(LPA)及血栓素 B_2 (TXB₂)、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF_{1 α})水平。结果: 治疗 14 天和 28 天后, 2 组 DHI-S、DARS 评分均呈时间依赖性降低; 28 天时, 试验组的 DHI-S 及 DARS 评分改善均优于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。治疗 14 天和 28 天, 2 组血瘀证积分均呈现下降趋势, 28 天时, 试验组的血瘀证积分改善优于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。2 组治疗 14 天、28 天分别与组内入院时比较, GMP-140、LPA、TXB₂水平及 TXB₂/6-keto-PGF_{1 α} 比值均呈时间依赖性下降, 6-keto-PGF_{1 α} 水平呈时间依赖性升高, 差异均有显著性意义($P < 0.05$)。28 天时, 与对照组比较, 试验组 GMP-140、LPA、TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 、TXB₂/6-keto-PGF_{1 α} 的改善均优于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$); 且 14 天时, 试验组对于 GMP-140 及 TXB₂的下调作用优于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。结论: 舒脑欣滴丸配合治疗可以改善血小板活化相关因子水平, 提高后循环缺血性眩晕血瘀证的临床疗效。

【关键词】后循环缺血性眩晕; 血瘀; 舒脑欣滴丸; 眩晕障碍量表的筛查表(DHI-S); 眩晕评定量表的评分系统(DARS); 血清血小板 α 颗粒蛋白(GMP-140); 溶血磷脂酸(LPA)

【中图分类号】 R255.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 0256-7415(2014)03-0058-03

后循环缺血患者常伴发眩晕或以眩晕为首发症状, 目前认为动脉粥样硬化是后循环缺血的主要病理基础, 而血小板活化进而介导血栓形成及免疫炎症反应在动脉粥样硬化病变的发生、发展过程中发挥重要作用, 因此抑制血小板活化是本病的重要干预手段之一。舒脑欣滴丸由当归、川芎组成, 当归养血活血, 川芎调气行血, 两者合方, 养血而不滞血, 行血而不破血。本研究旨在评价舒脑欣滴丸配合神经内科常规治疗后循环缺血性眩晕血瘀证的临床疗效, 并探索其抗血小板作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入 2012 年 7~12 月天津中医药大学第一附属医院针灸部收治的后循环缺血性眩晕血

瘀证患者 138 例, 随机分为对照组和试验组。对照组脱落 7 例, 完成 62 例, 男 45 例, 女 17 例; 年龄 42~79 岁, 平均(63.48±9.44)岁。试验组脱落 4 例, 完成 65 例, 男 45 例, 女 20 例; 年龄 27~79 岁, 平均(60.37±11.62)岁。无患者因不耐受药物脱落。2 组性别、年龄、血压、合并症、美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分等基线比较, 差异均无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照 2006 年《中国后循环缺血专家共识》^[1]的诊断标准; 中医诊断标准参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[2]中关于眩晕诊断标准; 血瘀证诊断标准参照《血瘀证诊断标准》^[3]。

【收稿日期】 2013-08-02

【基金项目】 天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(编号: 11037)

【作者简介】 耿彦婷(1988-), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 中医心血管病研究。

1.3 排除标准 不符合诊断标准者；年龄<18或>80岁者；发病前2周内常服用舒脑欣滴丸、活血化瘀药及降纤药物的患者；良性发作性位置性眩晕患者；合并有肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重疾病及骨关节病者；精神障碍或严重痴呆患者；除外美尼尔、肿瘤、贫血、脑出血等；妊娠期、计划妊娠或哺乳期妇女。

2 治疗方法

2.1 对照组 神经内科基础治疗参照2010年中华医学会神经病学分会《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[4]制定的脑梗死治疗方案。主要包括一般处理、抗血小板聚集、保护脑神经、急性期并发症的处理、康复和护理方案等。

2.2 试验组 在对照组神经内科基础治疗上加用舒脑欣滴丸(天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂提供,批准文号:国药准字Z20050041,产品批号670012),每次4粒,每天3次,口服。

均除外抗凝、降纤治疗,疗程为28天。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 眩晕程度及血瘀程度评定:按照眩晕障碍量表的筛查表(DHI-S)、眩晕评定量表的评分系统(DARS)分别于入院时、14天、28天评定眩晕严重程度^[5-6]。DHI-S最高分为40分,最低分为0分;DARS最高分为36分,最低分为0分。两个评分系统的评分越高表示眩晕程度越重,评分越低,则眩晕程度越轻。参照定量血瘀证诊断标准记分方法分别于入院时、14天、28天量化评定血瘀证严重程度^[3],判断标准:在19分以下为非血瘀证;20~49分为轻度血瘀证;50分以上为重度血瘀证。不良反应的观察:观察本药服用后有无不适感觉,以及牙龈出血、皮肤黏膜出血、颅内出血或其他脏器出血等不良反应。血小板活化相关指标检测:于入院时、14天、28天检测采集患者外周血4 mL,3 000 r/min离心,分离血清保存于-80℃冰箱待测。血清血小板α颗粒蛋白140(GMP-140)、溶血磷脂酸(LPA)及血栓素B₂(TXB₂)、6-酮-前列腺素F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})水平均采用双抗体夹心ELISA法检测(试剂盒均购自天津索罗门生物科技有限公司)。

3.2 统计学方法 采用SPSS13.0统计分析软件;所有统计检验均采用双侧检验,计量资料采用

Kolmogorov-Smirnov 检验方法检验资料是否服从正态分布,符合正态分布的资料采用t检验,组内差异采用配对t检验,组间差异采用两独立样本t检验,数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

4 治疗结果

4.1 2组DHI-S、DARS评分比较 见表1。治疗14天和28天后,2组DHI-S、DARS评分均呈时间依赖性降低;28天时,试验组的DHI-S及DARS评分改善均优于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表1 2组DHI-S、DARS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	DHI-S			DARS		
		入院时	14天	28天	入院时	14天	28天
试验组	65	18.09±8.96	10.75±6.31	6.05±4.18 ^①	10.08±5.87	5.45±3.20	3.26±1.89 ^①
对照组	62	17.56±8.28	13.02±6.98	9.39±5.40	9.66±5.48	6.13±3.67	4.08±2.23

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.2 2组血瘀证积分比较 见表2。治疗14天和28天,2组血瘀证积分均呈现下降趋势,28天时,试验组的血瘀证积分改善优于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表2 2组血瘀证积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	入院时	14天	28天
		试验组	65	58.68±31.74
对照组	62	62.89±37.42	62.81±34.84	56.76±29.47

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.3 2组血小板活化相关因子比较 见表3。2组治疗14天、28天分别与组内入院时比较,GMP-140、LPA、TXB₂水平及TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值均呈时间依赖性下降,6-keto-PGF_{1α}水平呈时间依赖性升高,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。28天时,与对照组比较,试验组GMP-140、LPA、TXB₂、6-keto-PGF_{1α}、TXB₂/6-keto-PGF_{1α}的改善均优于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$);且14天时,试验组对于GMP-140及TXB₂的下调作用优于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$)。

4.4 不良反应 在临床观察期间,2组均未出现明显牙龈出血、皮肤黏膜出血、颅内出血或其他脏器出血等不良反应。

5 讨论

后循环缺血多因瘀致眩,其病理机制同时存在缺血核心部位血行的迟滞和缺血半暗带脑组织缺血缺氧

表3 2组血小板活化相关因子比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	入院时	14天	28天
TXB ₂ (pg/mL)	试验组	65	93.81±17.19	87.99±14.99 ^②	79.43±16.55 ^②
	对照组	62	95.17±15.55	93.74±14.66 ^①	91.80±14.20 ^①
6-keto-PGF _{1α} (pg/mL)	试验组	65	170.56±35.32	183.62±37.26 ^①	201.25±46.63 ^②
	对照组	62	171.56±26.41	179.14±28.35 ^①	185.53±31.63 ^①
TXB ₂ /6-keto-PGF _{1α}	试验组	65	0.532±0.057	0.484±0.079 ^②	0.406±0.099 ^②
	对照组	62	0.547±0.097	0.513±0.080 ^①	0.509±0.119 ^①
GMP-140(ng/mL)	试验组	65	8.75±2.52	7.57±2.94 ^②	6.45±3.26 ^②
	对照组	62	9.08±2.88	8.65±3.08 ^①	7.46±2.44 ^①
LPA(nmol/mL)	试验组	65	17.39±4.53	15.39±3.53 ^①	13.30±3.93 ^②
	对照组	62	17.84±4.25	16.62±3.65 ^①	15.14±6.21 ^①

与本组入院时比较, ① $P < 0.05$; 与对照组同时段比较, ② $P < 0.05$

的病理情况, 因而治疗既需活血又需兼顾养血, 活血太过易致破血, 单纯养血易致血滞。舒脑欣滴丸源于芎归汤, 其组方药少力专, 由当归、川芎组成, 当归养血和血, 川芎行气活血且上行头窍, 两者合方, 共奏养血而不滞血, 行血而不破血之功。

血小板膜糖蛋白在血小板的黏附、聚集和释放反应中发挥关键作用。GMP-140在血小板激活时随 α 颗粒内容物的分泌而迅速分布于血小板表面, 被认为是最具特异性的血小板活化标记物之一^[7]。LPA是氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoproteins, oxLDL)的主要活性脂质成分, 可由活化血小板释放, 且正向调节血小板进一步活化聚集, 并可通过增加氧化应激影响血管内皮功能, 介导促炎介质的释放, 上调穿透素3的分泌介导单核细胞在动脉粥样硬化损伤部位的聚集^[8]。LPA是反映血小板活化程度的特异指标之一, 也是缺血性脑血管疾病的特异性生物学标志物之一^[9]。TXA₂是血小板环氧合酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)的产物。TXA₂和前列腺素2(PGI₂)为一对天然拮抗物, 生理状态下二者处于平衡状态, 维持血小板内环境稳定。但TXA₂及PGI₂的生物半衰期较短, 难以直接测定, 故目前以其代谢产物TXB₂和6-keto-PGF_{1α}作为判断其浓度的指标, 间接反映TXA₂和PGI₂含量的变化。

本研究证实, 舒脑欣滴丸配合治疗可以提高后循环缺血性眩晕血瘀证的临床疗效, 在改善患者眩晕症

状及血瘀证积分方面均优于神经内科常规基础治疗, 尤其在28天时, 其疗效优势更为显著。通过观察患者治疗前后血小板活化相关指标的改变, 发现舒脑欣滴丸配合治疗可下调患者外周血GMP-140、LPA、TXB₂水平及TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值、上调6-keto-PGF_{1α}水平, 结果优于对照组, 提示舒脑欣滴丸的增效作用与抑制血小板活化、改善患者血瘀状态有关。后循环缺血性眩晕血瘀证的病理机制复杂, 本研究仅从干预血小板活化这一途径初步探讨舒脑欣滴丸临床有效性的作用机理, 是否还有其他起效途径尚需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 中国后循环缺血专家共识组. 中国后循环缺血专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(9): 786-787.
- [2] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [3] 中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊断标准[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(3): 129.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [5] Jacobson GP, Calder JH. A screening version of the Dizziness Handicap Inventory (DHI-S) [J]. Am J Otol, 1998, 19(6): 804-808.
- [6] Felisati G, Battaglia A, Papini M G, et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly Patients: A double-blind, placebo-controlled Study [J]. Clinical Drug Investigation, 2002, 22(10): 731-740.
- [7] Reed GL. Platelet secretory mechanisms [J]. Semin Thromb Hemost, 2004, 30(4): 441-450.
- [8] Schober A, Siess W. Lysophosphatidic acid in atherosclerotic diseases [J]. Br J Pharmacol, 2012, 167(3): 465-482.
- [9] Zhen-Guang Li, Zhan-Cai Yu. Lysophosphatidic Acid Level and the Incidence of Silent Brain Infarction in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation [J]. Int J Mol Sci, 2010, 11(10): 3988-3998.

(责任编辑: 骆欢欢)