

# 长春西汀联合丹参川芎嗪对脑梗死血液流变学的影响

祁涛<sup>1</sup> 李莉<sup>2</sup> 李贤玉<sup>2</sup> 陈德森<sup>2</sup>

(1 河南省平煤神马医疗集团总医院神经内科,平顶山,467099; 2 湖北医药学院机能实验室,十堰,442000)

**摘要** 目的:观察长春西汀联合丹参川芎嗪治疗脑梗死的疗效并分析其对血液流变学的影响。方法:脑梗死患者 212 例,随机分为对照组、联合治疗组,对照组口服阿托伐他汀+肠溶拜阿司匹林并静脉滴注丹参川芎嗪注射液;联合治疗组在此治疗基础上静脉滴注长春西汀注射液 20 mg;动态记录治疗前及治疗 5 d、10 d、15 d、21 d 局部脑血流(rCBF)及脑电图(EEG)。测定治疗前及治疗 3 周后患者总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血沉、血液血小板聚集率、纤维蛋白原活性、全血高切黏度、全血底切黏度及红细胞压积等血液流变学指标,计算治疗前后卒中量表(NIHSS)及 Barthel 指数量表 ADL,并计算总有效率。结果:长春西汀联合丹参川芎嗪能显著降低血液血小板聚集率、纤维蛋白原活性、全血高切黏度、全血底切黏度,增加 rCBF 并恢复 EEG 至正常状态,NIHSS 评分明显下降,ADL 明显好转,总有效率达 97%,与对照组比较, $P < 0.05$ ,差异有统计学意义。结论:长春西汀联合丹参川芎嗪对脑梗死有理想的治疗作用。

**关键词** 脑梗死;长春西汀注射液;丹参川芎嗪;血液流变学

## Effect of Vinpocetine Combined with Danshen Ligustrazine on Hemorrhheology of Patients with Cerebral Infarction

Qi Tao<sup>1</sup>, Li Li<sup>2</sup>, Li Xianyu<sup>2</sup>, Chen Desen<sup>2</sup>

(1 Neurological Department of Internal Medicine, General Hospital of Henan Pingmei Shenma Medical Group, Pingdingshan 467099, China; 2 Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

**Abstract Objective:** To observe the curative effect of vinpocetine combined with salvia ligustrazine in treating cerebral infarction and its influence on blood rheology. **Methods:** Two hundred and twelve cases of patients with cerebral infarction were randomly divided into control group and treatment group. Patients in the control group received oral atorvastatin and enteric coated aspirin and intravenous infusion of Danshen Ligustrazine Injection. Patients in the treatment group not only received the above treatment, but also were given 20 mg intravenous drip of vinpocetine injection; dynamic recorded before treatment and regional cerebral blood flow (rCBF) and electroencephalogram (EEG) on 5d, 10d, 15d, 21d after treatment. The levels of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, ESR and blood platelet aggregation rate and fibrinogen activity, whole blood high shear viscosity, whole blood viscosity and bottom hematocrit and blood rheological index before and after the treatment, calculation of Stroke Scale (NIHSS) and Barthel index ADL were measured before and 3 weeks after treatment (W) in patients, and the total efficiency was calculated. **Results:** Vinpocetine combined with Danshen Ligustrazine could significantly reduce blood platelet aggregation rate and fibrinogen activity, whole blood high shear viscosity, whole blood viscosity increase bottom cut, rCBF and restore EEG to the normal state, the score of NIHSS decreased significantly, ADL was significantly improved, and the total effective rate was 97%, compared with the control group,  $P < 0.05$ , there were significant differences. **Conclusion:** The therapeutic effect of vinpocetine combined with Danshen Ligustrazine on cerebral infarction is ideal.

**Key Words** Cerebral infarction; Vinpocetine injection; Danshen ligustrazine; Blood rheology

中图分类号:R285.6;R256 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.08.015

脑梗死是临床常见的严重威胁人类健康的疾病,脑局部血液供应障碍、颈动脉和颅内动脉粥样斑块突然破损、血小板激活及血栓形成等是脑梗死的重要发病机制<sup>[1]</sup>。长春西汀可促进大脑新陈代谢,丹参川芎嗪具有扩张小动脉、改善微循环、增加脑血流量及活血化瘀等作用<sup>[2]</sup>,二者已广泛应用于脑梗死等心脑血管栓塞性疾病治疗中,本文就长春西汀

联合丹参川芎嗪治疗脑梗死患者进行临床研究,探讨其治疗机制,为临床用药提供可靠的理论依据。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 我院神经内科于 2010 年 11 月至 2014 年 1 月收治的 212 例急性脑梗死住院患者。并且经头颅 MRI 或 CT 证实没有严重心、肝、肾等脏器疾病,排除意识障碍或癫痫间患者及脑出血患者(包

基金项目:湖北医药学院研究生启动基金(编号:2008QDJ9)

作者简介:祁涛(1967.2—),女,大学本科,主治医师,从事临床药理学及神经内科诊疗

通信作者:陈德森(1970.6—),男,大学本科,副教授,研究方向:从事临床药理学研究,E-mail:cdscds1226@126.com

括蛛网膜下腔出血)。年龄 41 ~ 89 岁,根据患者入院先后顺序按照随机分配表分为对照组及治疗组。对照组男 87 例,女 71 例,年龄 40 ~ 86 岁,平均年龄 63 岁;治疗组男 82 例,女 76 例,年龄 46 ~ 89 岁,平均年龄 62 岁。入选病例均符合 1995 年中华医学会第四次脑血管病学术会议制定的标准<sup>[3]</sup>,以《神经疗效评定标准》<sup>[4]</sup>评定疗效。2 组病例在年龄、性别及病程时间、梗死区域等方面经统计学处理,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗药品及检测仪器 长春西汀注射液(郑州铃锐制药股份有限公司,国药准字 H20010467);拜阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130078,100 mg/片);丹参川芎嗪(成都亨达药业有限公司,国药准字 H52020959);脑电图仪(英国 Companion III);TCD 脑血流仪(北京太阳电子科技有限公司)。

1.3 治疗方法 对照组缓慢滴注长春西汀注射液(30 mg + 0.9% 氯化钠注射液 500 mL),加服拜阿司匹林 + 阿托伐他汀常规治疗;联合治疗组在此基础上静滴丹参川芎嗪注射液(0.4 g + 0.9% 氯化钠 250 mL),2 组病例均 1 次/d,住院治疗 3 周。

1.4 检测指标及方法 患者入院当天(治疗前)及治疗两周后,经静脉分别(当天及 4 周)采血测定血液纤维蛋白原、血小板集聚率、全血高切黏度、全血底切黏度及红细胞压积,总胆固醇(mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)及血沉。EEG 波幅由心电室采用脑电图仪记录,rCBF 采用 TCD 行顶叶测量<sup>[5]</sup>,记录治疗前及治疗 1 d、5 d、9 d、14 d 实验组及联合治疗组 EEG、rCBF。

1.5 日常生活能力及神经功能缺损评分标准 分别于治疗前后(当天及 4 周后)对 2 组患者作日常生活能力及卒中量表(NIHSS)评定<sup>[6]</sup>

1.6 统计学处理 采用 SPSS 15.0 软件进行统计处理<sup>[7]</sup>,实验数据均以( $\bar{x} \pm s$ )表示,指标的比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间差异则采用 Dunnett 检验。

## 2 结果

2.1 治疗前后 ADL、NIHSS 及总有效率比较 2 组患者在采用不同治疗方案治疗 4 周后,ADL、NIHSS 评分与治疗前比较均有不同程度改善, $P < 0.05$ ,差异有统计学意义;联合治疗组 NIHSS 及 ADL 评分改变幅度则更显著,与对照组比较, $P < 0.05$ ,差异有统计学意义。总有效率达到 96%,与对照组比较, $P < 0.01$ ,差异有统计学意义,说明联合治疗组疗效优于对照组。结果见表 1。

2.2 2 组治疗前后血液流变学各指标比较 在治疗 4 周后 2 组病例总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血液血小板集聚率、纤维蛋白原活性、全血高切黏度、全血底切黏度等较治疗前显著改善,与本组治疗前比较, $(P < 0.05)$ ,差异有统计学意义;而联合治疗组改善优于对照组,与对照组比较( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义。2 组病例治疗对血沉及红细胞压积均无明显影响,总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇 2 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。提示长春西汀联合丹参川芎嗪应用,具有明显的促进纤维蛋白溶解、抑制血小板集聚、降低血脂及全血黏滞度、改善血液流变性及微循环障碍等作用。结果见表 2。

表 1 2 组病例治疗前后 NIHSS、ADL 评分比较及治疗效果比较( $\bar{x} \pm s$ ,例数 = 106)

组别	NIHSS		ADL		总有效率
	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	
对照组	38.01 ± 4.32	17.29 ± 2.20	51.21 ± 5.02	62.47 ± 4.52	83
联合治疗组	37.73 ± 4.27	10.12 ± 1.07* <sup>△</sup>	49.99 ± 4.97	71.30 ± 6.26* <sup>△</sup>	96 <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 2 组病例治疗前后血液流变学指标比较( $\bar{x} \pm s$ ,例数 = 106)

检测指标	治疗前		治疗 4 周后	
	对照组	联合治疗组	对照组	联合治疗组
总胆固醇(mmol/L)	5.69 ± 0.61	5.72 ± 0.22	4.82 ± 0.61*	4.70 ± 0.55*
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	4.33 ± 0.11	4.35 ± 0.21	3.34 ± 0.14*	3.07 ± 0.20*
血沉(mm/h)	23.29 ± 2.10	24.30 ± 2.01	23.37 ± 2.14	21.35 ± 2.12
血小板集聚率(%)	1.02 ± 0.07	0.93 ± 0.24	0.72 ± 0.24	0.60 ± 0.17* <sup>△</sup>
纤维蛋白原(g/L)	4.36 ± 0.47	4.42 ± 0.51	3.58 ± 0.45	2.33 ± 0.28* <sup>△</sup>
全血高切黏度(mPa·s)	7.30 ± 0.51	7.22 ± 0.59	6.71 ± 0.16*	5.52 ± 0.19* <sup>△</sup>
全血底切黏度(mPa·s)	12.10 ± 2.15	11.25 ± 1.01	9.53 ± 1.01*	7.91 ± 0.53* <sup>△</sup>
红细胞压积(%)	48.31 ± 4.22	48.20 ± 4.05	44.24 ± 3.22	43.37 ± 3.02

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表3 患者不同时间段测得 EEG (%) 及 rCBF (mL/100 g · min) ( $\bar{x} \pm s$ , 例数 = 106)

组别	治疗前	1 d	5 d	10 d	15 d	21 d
rCBF (mL/100 g · min)						
对照组	39.19 ± 2.70	41.59 ± 3.41	47.28 ± 4.88	55.12 ± 5.21	61.20 ± 5.31	66.24 ± 4.25* $\Delta$
联合治疗组	40.30 ± 2.41	40.52 ± 3.74	65.05 ± 5.60* $\Delta$	71.45 ± 5.01* $\Delta$	73.95 ± 4.25* $\Delta$	75.95 ± 4.01* $\Delta$
EEG (%)						
对照组	59.05 ± 4.71	62.23 ± 5.39	70.24 ± 6.83	79.81 ± 7.33	87.02 ± 7.67* $\Delta$	89.86 ± 8.33
联合治疗组	60.41 ± 4.52	61.35 ± 5.70	82.81 ± 7.22* $\Delta$	91.02 ± 8.15* $\Delta$	96.02 ± 9.02* $\Delta$	98.02 ± 9.557* $\Delta$

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 2组病例治疗前后 rCBF、EEG 变化 见表3,2组病例在入院当天测得 rCBF 均较低,对照组 rCBF 在为期 14 d 的治疗过程中逐渐升高,但未达到正常水平;联合治疗组在治疗第 5 d 时就已明显升高,至 14 d 时已基本恢复至正常水平,与对照组及治疗前比较, $P < 0.05$ ,差异有统计学意义。2组病例在入院当天测得 EEG 在低水平,联合治疗组在治疗 5 d 后开始明显恢复,至 14 d 恢复至正常水平,与对照组及治疗前比较, $P < 0.05$ ,差异有统计学意义。在治疗第 14 d 后联合治疗组 ESS 评分得分较高,其总有效率达到 97%,与对照组(85%)比较, $P < 0.01$ ,差异有统计学意义,说明联合治疗组疗效优于对照组。

### 3 讨论

丹参又名赤参、红根等,双子叶植物唇形科,味苦性微寒,活血调经,祛瘀止痛,凉血消痈,清心除烦,养血安神之功效<sup>[7-8]</sup>,主要成分为三七皂苷 R、人参皂苷 Rg、人参皂苷 Rb<sup>[9]</sup>,川芎嗪为伞形科植物川芎的根茎,出自《中华本草》,具有活血祛瘀、行气开郁、祛风止痛之功效<sup>[10]</sup>。两味中药经现代工艺加工而成注射液,具有改善微循环、扩张冠状动脉、增加冠脉流量、减少血小板黏附聚集功能<sup>[11]</sup>。

脑梗死多发于动脉粥样硬化基础上,动脉内膜损伤及动脉粥样斑块破裂,纤维蛋白激活凝造成血小板聚附而形成动脉血管壁血栓<sup>[12]</sup>。当脑梗死后由于脑组织局部缺血,可使线粒体的结构和功能破坏,也导致细胞能量代谢障碍,并触发一系列酶促反应,加速细胞损伤的进程。在本研究中我们使用血液流变学、卒中量表(NIHSS)及日常生活能力(ADL)评分等指标来评价丹红注射液对脑梗死的影响。由于脑梗死多发于高血压、冠心病等动脉粥样硬化性疾病,故临床治疗脑梗死多以活血化瘀降脂降脂为主。长春西汀能促进大脑新陈代谢,增加大脑组织对葡萄糖和氧气的摄入与消耗,改善大

脑的缺氧耐受力,加强脑唯一能量来源—葡萄糖—透过血脑屏障的运输,将葡萄糖的代谢转换到更有利的有氧代谢通路,可选择性抑制钙离子—钙调蛋白依赖的 cGMP—磷酸二酯酶,增加脑中 cGMP 和 cAMP 水平<sup>[13]</sup>。也能提高 ATP 的浓度和 ATP/AMP 比率;促进大脑中去甲肾上腺素和 5—羟色胺更新及有抗氧化作用<sup>[14]</sup>。在治疗 4 周后,联合治疗组血液流变学数据显示其据有提高纤溶活性、减低纤维蛋白原激活、降低全血黏滞度并减少血小板聚集率、进而改善卒中血流动力学。长春西汀联合丹参川芎嗪可提高脑部血流量(rCBF),缩短脑电图恢复至正常水平时程,进而证实丹参川芎嗪能扩张脑局部血管,增加脑血流量,这与郭自强<sup>[15]</sup>报道丹参川芎嗪能松弛血管平滑肌的结论相符。2组治疗前后 ADL 及 NIHSS 评分比较亦证实联合治疗组神经功能恢复较对照组提高更明显。综上所述,长春西汀联合丹参川芎嗪可降低脑梗死患者血液流变学各指标,增加 rCBF 并缩短 EEG 恢复时间,有效改善脑梗死患者神经功能缺损及临床症状,提高疗养,具有抑制凝血酶原活性、降低血液黏稠度、刺激血管内皮细胞释放组织纤溶酶活性物质,阻止动脉血管壁血栓的形成,并促进血栓溶解,临床疗效确切,值得推广应用于治疗脑梗死。

### 参考文献

- [1] 蓝晓红,周永刚,李祥,等.三种联合用药方案对大鼠动脉粥样硬化及脂肪的影响[J].中华医学杂志,2012,92(23):1635-1640.
- [2] 朱怡,陈霞,黄屏,等.丹参川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].现代中西医结合杂志,2011,20(7):802-804.
- [3] 中华医学会全国第四次脑血管病学术会议,脑血管疾病诊断分类要点[J].中华神经杂志,1996;29(6):379-380.
- [4] 陈清棠.脑卒中病人神经功能缺损程度疗效评定标准(1995)[S].中华神经杂志,1996,29(6):381-382.
- [5] 郭茹.依达拉奉联合血栓通粉针对急性脑梗死患者神经功能缺损和日常生活能力的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(1):39-41.

(下接第 1200 页)

- 中华危重病急救医学,2013,25(4):194-107.
- [3] Dellinger RP, Levy M M, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock;2012[J]. Crit Care Med,2013,41(2):580-637.
- [4] 杜慧,徐丽婷,孙爱军,等.中性粒细胞表面抗原 CD64 在脓毒症诊断中的应用价值[J].中国医药,2014,9(6):919-921.
- [5] 刘慧,黄艳.血必净注射液辅助治疗脓毒症的疗效观察[J].中国现代医学杂志,2012,22(26):109-112.
- [6] 何慧敏,段美丽.脓毒症血管内皮细胞损伤的研究进展[J].中国全科医学,2010,13(11):3603-3606.
- [7] 郑东海.丹红注射液治疗椎动脉型颈椎病的临床观察[J].中国药师,2011,14(11):1654-1655.
- [8] 黎晓莉,何亦龙,陈利玲,等.丹参多酚酸盐在矽肺合并肺心病急性发作期的疗效观察[J].世界中医药,2014,9(4):446-448.
- [9] 郭艳萍,谌河琴,王昭兰.丹红注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J].中医临床研究,2010,2(18):34.
- [10] 宋春伶,姚建华,南善姬,等.丹红注射液对脑梗死患者白细胞介素-1,6及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的影响[J].中国老年学杂志,2011,31(13):2452-2453.
- [11] 王涛.丹红注射液对下肢骨折患者凝血及局部微循环状态的影响研究[J].世界中医药,2014,9(8):1020-1022.
- [12] 顾俊泉,胡玲玲,孔亮.丹红注射液对急性脑梗死患者疗效及血清炎性细胞因子水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(7):841-842.
- [13] 崔英华,王林.丹红注射液对急诊经皮冠状动脉介入治疗后急性心肌梗死患者氧化应激和炎性反应的影响[J].中国医院药学杂志,2014,34(3):215-218.
- [14] 王鹏,赵启韬,郭庆梅,等.丹参活性成分保护血管内皮细胞研究进展[J].山东中医药大学学报,2011,26(2):184-186.
- [15] 周鹏,何昱,杨洁红,等.丹红注射液对缺氧损伤脑微血管内皮细胞的保护机制[J].中国中药杂志,2014,39(24):4844-4848.
- [16] 高玉琪,吴宗贵,梁春,等.丹参多酚酸盐对 ApoE 基因敲除小鼠血清 TNF- $\alpha$  的影响[J].放射免疫学杂志,2008,21(6):547-549.
- [17] Li M, Zhang L, Cai R L, et al. Lipid-soluble extracts from *Salvia miltiorrhiza* inhibit production of LPS-induced inflammatory mediators via NF- $\kappa$ B modulation in RAW 264.7 cells and perform anti-inflammatory effects in vivo[J]. Phytother Res,2012,26(8):1195-2004.
- [18] Kim J K, Jun J G. Ailanthoidol suppresses lipopolysaccharide-stimulated inflammatory reactions in RAW 264.7 cells and endotoxin shock in mice[J]. J Cell Biochem,2011,112(12):3816-3823.
- [19] 张辉,张杨,杨荣,等.丹参多酚酸盐对急性冠脉综合征患者炎症因子影响的相关研究[J].中国中西医结合杂志,2014,33(5):598-601.
- [20] 齐海宇,阴赓宏.严重脓毒症及其治疗中的相关问题[J].中国医刊,2011,46(12):82.

(2015-03-11 收稿 责任编辑:王明)

### (上接第 1196 页)

- [6] 扬树源,杨新宁.急性脑创伤后继发性神经细胞损伤的研究进展[J].中华神经外科杂志,2004,20(21):91-95.
- [7] 黎晓莉,何亦龙,陈利玲,等.丹参多酚酸盐在矽肺合并肺心病急性发作期的疗效观察[J].世界中医药,2014,9(4):446-447.
- [8] 仲蕾,徐立平,钱先中.丹红注射液对 SMMC-7721 肝癌细胞的促凋亡作用[J].医药导报,2014,33(5):565-566.
- [9] 吴笛,叶秋雄,王德勤,等.HPLC-ELSD 法同时测定复方丹参片中 4 种皂苷的含量[J].世界中医药,2013,8(2):201-203.
- [10] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.川穹化学成分及药理作用[M].3版,上海:上海科技教育出版社,2009:3114-3116.
- [11] 王羽馨.丹参有效成分的分离与提取[J].吉林中医药,2008,28(3):204-206.
- [12] 刘士平.脑梗死应用丹红与脑心通联合治疗临床观察[J].医学信息,2013,26(11):513-515.
- [13] 周金龙.长春西汀联合疏血通治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(8):944-945.
- [14] 赵俞平,武红斌,焦俊利,等.长春西汀注射液治疗急性脑梗死 50 例临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(12):1517-1518.
- [15] 郭自强,王硕仁,朱陵群,等.丹参素和川芎嗪对血管紧张素 II 诱导乳鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(6):494-495.

(2014-08-15 收稿 责任编辑:徐颖)