文章编号:1000-5404(2012)03-0239-05

论著

重组人促红细胞生成素对癫痫大鼠海马齿状回的影响

王海全[1],杨福兵[2],徐 辉[1],刘 阳[3],刁正文[4] (615000 四川 西昌,凉山州第二人民医院神经外科[1];646000 四川 泸州,泸州医学院附属医院神经外科[2]; 621000 四川 绵阳,绵阳市第三人民医院神经外科[3]; 625000 四川 雅安,雅安市人民医院神经外科[4])

[**摘要**] **目的** 探讨重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropietin,r-HuEPO)对癫痫大鼠海马齿状回的影响。**方法** 140 只大鼠按随机数字表法分为正常对照组 20 只,余 120 只制作氯化锂-匹罗卡品颞叶癫痫模型,符合条件者采用随机数字表将其分为癫痫治疗组和癫痫组;各组均经腹腔注射 BrdU,治疗组同时予以 r-HuEPO 处理;以 FJ-B (Fluoro-Jade B)免疫荧光观察神经元变性情况,BrdU 免疫组化观察细胞增殖情况,Timm's 染色观察齿状回苔藓纤维发芽情况。**结果** 海马齿状回神经元变性在癫痫组(32.32 ± 5.09)较治疗组(11.12 ± 0.75)和对照组(6.50 ± 1.08)明显($P < 0.01$),而治疗组和对照组相比无显著差异;第 9 天细胞增殖在癫痫组(92.8 ± 2.97)较治疗组(16.95 ± 0.54)和对照组(12.80 ± 2.13)明显($P < 0.01$),治疗组和对照组相比无显著差异;第 28 天细胞增殖在癫痫组(146.45 ± 5.91)较治疗组(46.27 ± 2.93)和对照组(38.52 ± 3.10)明显($P < 0.01$),治疗组和对照组相比无显著差异;Timm's 染色结果表明在第 14 天,癫痫组(0.45 ± 0.19)苔藓纤维发芽比对照组(0.10 ± 0.11)明显($P < 0.05$),第 28 天癫痫组(3.60 ± 0.16)比治疗组(0.55 ± 0.10)和对照组(0.30 ± 0.11)更加明显($P < 0.01$),治疗组与对照组比差异不明显($P > 0.05$)。**结论** 癫痫能诱发大鼠海马齿状回神经元变性、细胞增殖和苔藓纤维发芽;r-HuEPO 处理能降癫痫大鼠海马齿状回神经元变性和细胞增殖,并能抑制苔藓纤维发芽。

[**关键词**] 重组人促红细胞生成素;齿状回;细胞增殖;神经元变性;苔藓纤维发芽
[**中图法分类号**] R329.24; R338.26; R749.17 [**文献标志码**] A

Effect of recombinant human erythropoietin on dentate gyrus in epileptic rats

Wang Haiquan[1], Yang Fubing[2], Xu Hui[1], Liu Yang[3], Diao Zhengwen[4] ([1]Department of Neurosurgery, Second People's Hospital of Liangshan, Xichang, Sichuan, 615000; [2]Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan, 646000; [3]Department of Neurosurgery, Third People's Hospital of Mianyang, Mianyang, Sichuan, 621000; [4]Department of Neurosurgery, People's Hospital of Ya'an, Ya'an, Sichuan, 625000, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of recombinant human erythropietin (r-HuEPO) on dentate gyrus of rats with status epilepticus. **Methods** A total of 140 SD adult male rats were randomly divided into a control group including 20 rats and a model group including 120 rats, which were intraperitoneally injected with lithium chloride-pilocarpine to establish rat model of temporal lobe epilepsy. Then the survival rats were randomly and equally subdivided into an r-HuEPO + SE group and a SE group. All rats were injected with BrdU intraperitoneally for 6 d, and rats of the r-HuEPO + SE group were additionally injected with r-HuEPO. Rats' neuronal degeneration was observed by Fluoro-Jade B (FJ-B) immunofluorescence on the 4th day, cell proliferation was observed by BrdU immunohistochemistry on the 9th and 28th days, and mossy fiber sprouting was observed by Timm's staining on the 14th and 28th days. **Results** Neuronal degeneration in dentate gyrus in the SE group (32.32 ± 5.09) was more serious than that in the r-HuEPO + SE group (11.12 ± 0.75) and control group (6.50 ± 1.08) ($P < 0.01$), but the difference between the r-HuEPO + SE group and the control group was not statistically significant ($P > 0.05$). Cell proliferation on the 9th and 28th days in the SE group [(92.8 ± 2.97) and (146.45 ± 5.91)] was more obvious than that in the r-HuEPO + SE group [(16.95 ± 0.54) and (46.27 ± 2.93)] and the control group [(12.80 ± 2.13) and (38.52 ± 3.10) ($P < 0.01$)], but the difference between the r-HuEPO + SE group and the control group was not statistically significant ($P > 0.05$). Mossy fiber sprouting on the 14th day in the SE group (0.45 ± 0.19) was more obvious than that in the control group (0.10 ± 0.11) ($P < 0.05$). On the 28th day, mossy fiber sprouting in the SE group (3.60 ± 0.16) was more obvious than that of the r-HuEPO + SE group (0.55 ± 0.10) and control group (0.30 ± 0.11)

[**通信作者**] 杨福兵,E-mail: fubingyang1@hotmail.com

($P<0.01$), but the difference between the control group and the r-HuEPO + SE group was not significant ($P>0.05$). **Conclusion** r-HuEPO can reduce neuronal degeneration, cell proliferation and mossy fiber sprouting in dentate gyrus of epileptic rats.

[**Key words**] recombinant human erythropoietin; dentate gyrus; neuronal degeneration; cell proliferation; mossy fiber sprouting

Corresponding author: Yang Fubing, E-mail: fubingyang1@hotmail.com

癫痫后细胞死亡、增殖和苔藓纤维发芽及其突触重建可能在后续的癫痫反复发作中起着关键作用。目前研究显示重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin,r-HuEPO)除参与造血功能外,还能通过不同的机制减轻或阻止疾病导致的神经损伤[1],但其抗癫痫作用和机制的研究起步相对较晚,并多集中于抗凋亡和癫痫发作前预处理的研究,而临床中见到的癫痫患者,在形成所谓"自发性再发作"(spontaneous recurrent seizure ,SRS)之前,很难处理,实际是出现癫痫后,再竭力治疗;本实验在癫痫后数小时给予r-HuEPO,比较符合临床实际情况,通过观察其对大鼠海马齿状回病理改变的影响,以期能为难治性癫痫治疗新思路的探索提供更多的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及饲养

健康成年雄性SD大鼠140只,由泸州医学院实验动物中心提供,体质量200~250 g,饲养环境温度20~25 ℃,湿度30%~70%,自然光照,12 h昼/夜循环环境,适应性饲养7 d后开始实验。

1.2 主要试剂和仪器

r-HuEPO购于成都地奥九泓制药厂,氟玉-B(Fluoro-Jade B,FJ-B)购于Chemicon公司,BrdU、小鼠来源抗BrdU单克隆抗体、葡萄糖氧化酶、硝酸银购于Sigma公司,硫酸镍铵购于天津博迪化工股份有限公司,石蜡切片机RM2035型(德国Leica),冰冻切片机Leica CM1950(德国Leica),OLYMPUS BX-50荧光显微镜,GD-8病理彩色图像分析系统为电子科技大学生产。

1.3 动物分组

采用随机数字表法将大鼠分为正常对照组20只,余120只采用氯化锂+匹罗卡品腹腔注射法制作颞叶癫痫模型,记录各组大鼠发作情况。采用Racine(1972年)分级标准进行评判[2],持续出现Racine Ⅳ~Ⅴ级发作超过60 min者为符合要求的模型大鼠,癫痫持续时间未达到预定要求或中途死亡者从本实验中剔除,将符合要求的大鼠再随机等分为治疗组和癫痫组,治疗组6 h后腹腔注射r-HuEPO 5 000 U/kg,对照组和癫痫组腹腔注射等量生理盐水;之后,各组均腹腔注射BrdU 50 mg/kg,2次/d,间隔4 h,共注射6 d。将最终存活的大鼠用于下一步实验,每次每组动物数均为4只。

1.4 FJ-B荧光检测

参照Liu等[3]的方法在第4天以10%水合氯醛麻醉动物,用磨钝的一次性腰穿针(直径约2 mm)经心脏升主动脉插管灌注,先快速灌注4 ℃生理盐水100 ml;换用4 ℃的4% PBS多聚甲醛400 ml灌注,灌注充分后,完整取出脑组织,留取含海马结构的脑组织,置于4%的PBS多聚甲醛液中后固定4 h,随后转移到30%的PBS蔗糖液中,4 ℃下平衡沉底,行冠状位冰冻切片,片厚30 μm,贴片干燥,70%乙醇和超纯水处理后,浸入0.06%高锰酸钾溶液中摇匀,超纯水清洗,再入0.001% FJ-B和0.1% 醋酸的染液中处理,避免强光;水洗、干燥、透明、封片。在荧光显微镜下(×400)采用蓝色滤色片定量分析海马齿状回FJ-B阳性反应细胞数量,并采集图像。

1.5 BrdU免疫组化检测

分别在第9、28天,先后以4 ℃生理盐水和4 ℃的4%的PBS多聚甲醛灌注,留取含海马的脑组织,梯度乙醇和二甲苯透明后依次以不同熔点石蜡浸蜡,冠状切片厚4 μm,乙醇展片,温水捞片,贴片、烘片,常规二甲苯和乙醇脱蜡,参照Osato等[4]的方法经预实验确定合适的一抗浓度及孵育时间后,各组切片在相同条件下行免疫组化反应:10 mmol/L柠檬酸盐(pH 6.0)中加热以解除DNA的双链结构,暴露BrdU;山羊血清封闭非特异性结合位点,3%过氧化氢TBS(Tris-buffered saline,三羟甲基氨基甲烷缓冲盐水)封闭内源性过氧化物酶,加入用血清稀释液稀释的小鼠来源抗BrdU单克隆抗体(1∶500),室温下湿盒中过夜,加入生物素化山羊抗小鼠IgG抗体(1∶200),室温孵育1 h,加入卵白素-生物素-过氧化酶复合物(avidin-biotin peroxidose complex,ABC),室温孵育1 h,葡萄糖氧化酶-DAB-硫酸镍铵混合液中显色(25 mg 0.5 mg/ml DAB + 50 ml蒸馏水+50 ml 15 mg/ml硫酸镍铵醋酸缓冲液+200 mg 2 mg/ml葡萄糖+40 mg 0.4 mg/ml氯化铵+1 mg 0.01 mg/ml葡萄糖氧化酶),待细胞核着色而背底色较淡时吸去显色液,蒸馏水冲洗,PBS终止反应。计数颗粒细胞层和门区核抗原呈蓝黑色的BrdU免疫反应阳性细胞数。

1.6 Timm's染色

分别在第14、28天行Timm's染色,先快速灌注4 ℃生理盐水约100 ml,随之灌注4 ℃的0.1%的硫化钠约100 ml,再用生理盐水约50 ml灌洗,之后换用4 ℃的4% PBS多聚甲醛400 ml继续灌注,取脑并修剪,将标本置入4 ℃的4% PBS多聚甲醛后固定过夜,蔗糖液中沉底,冠状位切片,片厚30 μm,贴片干燥,于暗室和染色盒中参照Buckmaster等[5]的方法进行染色:将切片置入Timm's染色液中在25 ℃下避光浸染80 min,水洗,脱水、透明、封片,参照Holmes等[6]的方法对齿状回内分子层苔藓纤维出芽进行半定量评分;0分:齿状回颗粒细胞上区无Timm's染色颗粒;1分:齿状回颗粒细胞上区有稀少的Timm's染色颗粒;2分:齿状回颗粒细胞上区有较多的Timm's

染色颗粒;3 分:齿状回颗粒细胞上区有大量的 Timm's 染色颗粒,偶见融合成片状的 Timm's 染色颗粒;4 分:齿状回颗粒细胞上区有大量的 Timm's 染色颗粒,可融合成带状;5 分:齿状回颗粒细胞上区有融合的 Timm's 染色颗粒带,并伸入分子层。每只大鼠切片隔 5 张取 1 张,每只取 6 张,实验结果由两名技术人员双盲法评估。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 造模成功率和动物存活率

造模用 120 只大鼠成功诱发 Racine Ⅳ级和Ⅴ级发作的 104 只(86.67 %),随机分为癫痫组和治疗组各 52 只,癫痫组死亡 31 只,最终存活 21 只(35.00%);治疗组死亡 29 只,最终存活 23 只(38.33%)。Racine Ⅳ级发作表现为面部抽搐、节律性点头、前肢阵挛、后肢站立或跌倒;Ⅴ级发作表现为反复的Ⅳ级发作呈持续状态或抽搐致死。

2.2 各组海马齿状回 FJ-B 荧光染色阳性细胞数比较

FJ-B 检测结果显示:癫痫后第 4 天,海马齿状回变性神经元在癫痫组较治疗组和对照组明显,主要集中于齿状回颗粒下区和门区;癫痫组[(32.32 ± 5.09)个/高倍视野]与对照组[(6.50 ± 1.08)个/高倍视野]相比,差异有统计学意义($P < 0.01$);癫痫组与治疗组[(11.12 ± 0.75)个/高倍视野]相比,也差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗组与对照组相比,差异无统计学意义。

2.3 各组海马齿状回苔藓纤维发芽比较

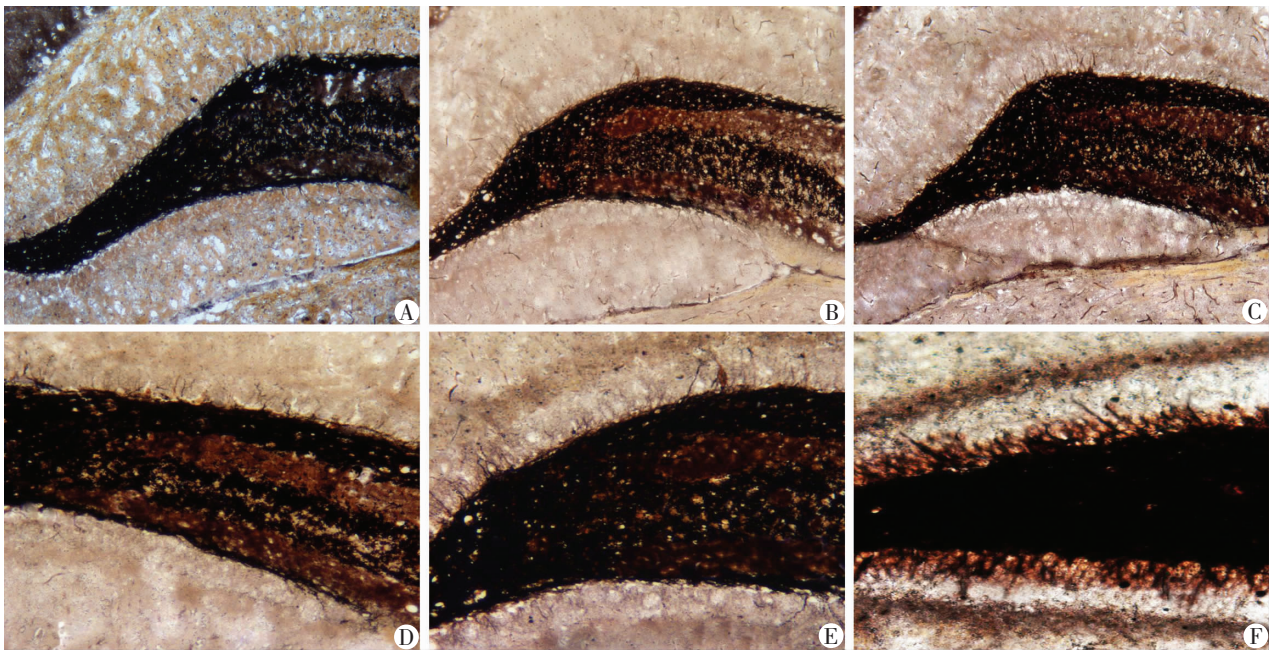
癫痫后第 14 天,各组 Timm's 染色颗粒增加均不明显,但癫痫组(0.45 ± 0.19)与对照组(0.10 ± 0.11)相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);第 28 天,癫痫组苔藓纤维发芽明显,并在内分子层连接成致密的带状,治疗组(0.55 ± 0.10)评分虽有增加,但与对照组(0.30 ± 0.11)比较差异无统计学意义($P > 0.05$);癫痫组(3.60 ± 0.16)与对照组、癫痫组与治疗组相比,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1。

2.4 各组海马齿状回 BrdU 阳性细胞的比较

未加一抗的替代实验组切片(以正常大鼠血清代替一抗进行实验作为阴性对照)未显示有 BrdU 免疫反应阳性细胞;癫痫后第 9 天,阳性反应细胞在癫痫组明显增加,丛集性分布于颗粒下区,治疗组增加不明显,散在分布于颗粒下区,对照组有很少量阳性细胞散在分布;癫痫组(92.80 ± 2.97)与对照组(12.80 ± 2.13)相比,差异有统计学意义($P < 0.01$);癫痫组与治疗组(16.95 ± 0.54)相比,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗组与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);第 28 天,癫痫组阳性反应细胞进一步明显增多,并大量向门区迁移,部分分布到颗粒细胞层和内分子层,治疗组阳性细胞数虽有增加并也有部分向门区迁移,但增加不明显,对照组阳性细胞增加不明显,且仍主要位于颗粒下区;癫痫组(146.45 ± 5.91)与对照组(38.52 ± 3.10)比差异有统计学意义($P < 0.01$),癫痫组与治疗组(46.27 ± 2.93)比差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗组与对照组比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 2。

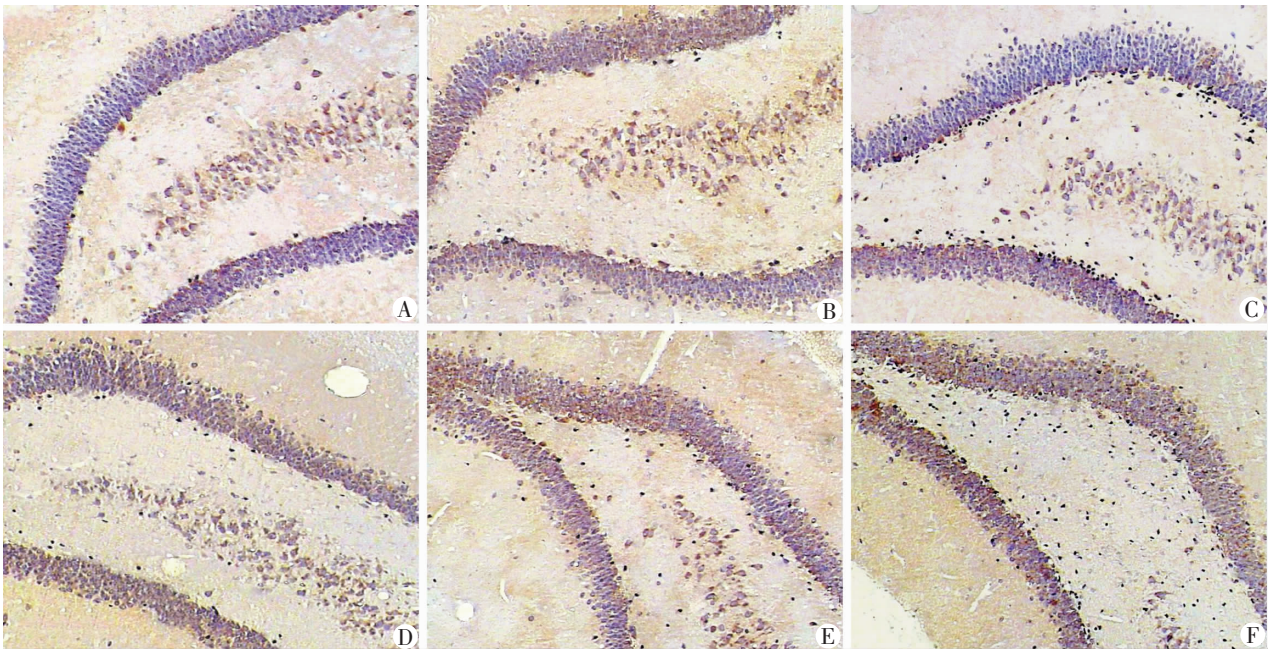
3 讨论

FJ-B 是一种阴离子荧光素衍生物,能选择性地标记变性神经元及其轴突、树突[7];BrdU 是反映细胞增殖和分化状态的一个重要标记物,掺入强度可直接表现细胞增殖能力的大小[8];Timm's 染色法能显示苔藓纤维终末,常用于显示海马突触重建的程度[9]。本实验的给药方案是在癫痫发作后 6 h 给予 r-HuEPO 进行干预,结果显示,r-HuEPO 在癫痫模型大鼠中发挥了有意义的神经保护作用。



A:对照组第 14 天;B:治疗组第 14 天;C:癫痫组第 14 天;D:对照组第 28 天;E:治疗组第 28 天;F:癫痫组第 28 天

图 1 第 14 和 28 天大鼠海马齿状回苔藓纤维发芽情况 (Timm's 染色 ×200)



A:对照组第9天;B:治疗组第9天;C:癫痫组第9天;D:对照组第28天;E:治疗组第28天;F:癫痫组第28天

图2 第9和28天大鼠海马齿状回BrdU阳性细胞的比较 (ABC ×200)

目前已经知道癫痫会导致大量的海马齿状回神经元死亡和抑制性神经元的丢失[10],而神经元坏死会增加齿状回细胞的更新速度,并导致齿状回异常的神经发生[11],这些新生细胞80%~90%分化为颗粒细胞;同时,在癫痫后神经元异常增殖过程中,齿状回祖细胞异常迁移到门区和内分子层,这些异位的新生颗粒细胞发生苔藓纤维出芽,并与原来的和同期新生的颗粒细胞形成大量的异常突触和神经环路,并与CA3区和CA1区残存的锥体细胞同步暴发性放电,使海马结构的兴奋性和致痫性明显增高,整个系统的自身抑制功能降低,使海马结构处于一种动荡不稳的状态,在内外各种诱发因素的作用下,导致癫痫发作,进一步加重海马结构的损害,如此形成恶性循环[12],因此,癫痫后细胞死亡、增殖和苔藓纤维发芽及其突触重建可能在后续的癫痫反复发作中起着关键作用。

r-HuEPO在正常人或神经组织损伤时,可透过血脑屏障进入脑实质[13];EPO受体广泛分布于中枢神经系统中,在癫痫、脑缺血等脑损伤情况下,脑组织EPO受体表达将增加;r-HuEPO能通过与中枢神经系统中广泛存在的EPO受体结合而发挥抗凋亡、抗炎、抗氧化、减轻兴奋性氨基酸毒性损害、营养神经、直接的组织保护等作用[13];而采用抗EPO阻断其作用则会加剧癫痫发作的严重度。最近研究表明,r-HuEPO能抑制齿状回异常的细胞增殖及高兴奋性,从而抑制癫痫的发作[14];但r-HuEPO的抗癫痫作用和机制研究起步相对较晚,并多集中于其抗凋亡方面的研究[15],而且绝大多数的r-HuEPO给药方案集中在癫痫发作前的预处理,但实际上,临床见到的癫痫患者,在SRS形成之前,很难进行药物预处理,实际情况是在癫痫诊断明确后,再进行相应的治疗包括药物、手术等。实验中治疗组给予较高剂量(5 000 IU/kg)的r-HuEPO后,明显地降低了齿状回神经元的坏死,其神经保护作用在后续观察中得到进一步的验证,其降低了坏死导致的齿状回神经发生,并抑制新生神经元的异常迁移和新生神经元的异常突触形成,使得"神经元死亡增加-神经元的异常增殖加剧-异常的苔藓纤维发芽增加-异常突触和神经环路形成增多-海马结构的兴奋性和致痫性增高-癫痫发作加剧"这一恶性循环链条被抑制。

但对于r-HuEPO潜在的副作用,如有可能导致红细胞生成过多而致血液浓缩、加重血栓形成倾向、升高血压、促进肿瘤的生长、产生r-HuEPO抗体等[16],应采取各种策略增加其生物利用度而降低其潜在的副作用。

参考文献:

[1] Siren A L, Fasshauer T, Bartels C, *et al*. Therapeutic potential of erythropoietin and its structural or functional variants in the nervous system [J]. Neurotherapeutics, 2009, 6(1): 108-127.

[2] Racine R J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1972, 32(3): 281-294.

[3] Liu F, Schafer D P, McCullough L D. TTC, fluoro-Jade B and NeuN staining confirm evolving phases of infarction induced by middle cerebral artery occlusion[J]. J Neurosci Methods, 2009, 179(1): 1-8.

[4] Osato K, Sato Y, Ochiishi T, *et al*. Apoptosis-inducing factor deficiency decreases the proliferation rate and protects the subventricular zone against ionizing radiation[J]. Cell Death Dis, 2010, 1: e84.

[5] Buckmaster P S, Ingram E A, Wen X. Inhibition of the mammalian target of rapamycin signaling pathway suppresses dentate granule cell axon sprouting in a rodent model of temporal lobe epilepsy[J]. J Neurosci, 2009, 29(25): 8259 - 8269.
[6] Holmes G L, Sarkisian M, Ben-Ari Y, *et al*. Mossy fiber sprouting after recurrent seizures during early development in rats[J]. J Comp Neurol, 1999, 404(4): 537 - 553.
[7] Kondo A, Shingo T, Yasuhara T, *et al*. Erythropoietin exerts anti-epileptic effects with the suppression of aberrant new cell formation in the dentate gyrus and upregulation of neuropeptide Y in seizure model of rats[J]. Brain Res, 2009, 1296: 127 - 136.
[8] Seaberg R M, van-der-Kooy D. Adult rodent neurogenic regions: the ventricular subependyma contains neural stem cells, but the dentate gyrus contains restricted progenitors[J]. J Neurosci, 2002, 22(5): 1784 - 1793.
[9] Cavazos J E, Cross D J. The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2006, 8(3): 483 - 493.
[10] Kim Y B, Ryu J K, Lee H J, *et al*. Midkine, heparin-binding growth factor, blocks kainic acid-induced seizure and neuronal cell death in mouse hippocampus[J]. BMC Neurosci, 2010, 11: 42.
[11] Parent J M. Adult neurogenesis in the intact and epileptic dentate gyrus[J]. Prog Brain Res, 2007, 163: 529 - 540.
[12] Scharfman H E. The CA3 "backprojection" to the dentate gyrus[J]. Prog Brain Res, 2007, 163: 627 - 637.
[13] Brines M L, Ghezzi P, Keenan S, *et al*. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(19): 10526 - 10531.
[14] Marti H H. Erythropoietin and the hypoxic brain [J]. J Exp Biol, 2004, 207(Pt 18): 3233 - 3242.
[15] 史志勤, 王维平, 于江华, 等. 重组人红细胞生成素对癫痫持续状态大鼠海马 p-Akt 和 XIAP 的影响[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(15): 1453 - 1457.
[16] Bennett C L, Silver S M, Djulbegovic B, *et al*. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia[J]. JAMA, 2008, 299(8): 914 - 924.

(**收稿**:2011-10-11;**修回**:2011-11-07)
(编辑 王小寒)

文章编号:1000-5404(2012)03-0243-01

个案与短篇

磷酸吡哆醛丁咯地尔胶囊治疗慢性脑供血不足临床分析

郭 科,李 琳,资晓宏 (410013 长沙,中南大学湘雅三医院神经内科)

[**关键词**] 磷酸吡哆醛丁咯地尔胶囊;慢性脑供血不足;疗效观察
[**中图法分类号**] R973.2 [**文献标志码**] B

为观察磷酸吡哆醛丁咯地尔胶囊治疗慢性脑供血不足(chronic cerebral circulation insufficiency, CCCI)的疗效,我院神经内科在2009 年 6 月至2010 年 6 月使用磷酸吡哆醛丁咯地尔胶囊治疗 CCCI 50 例,并设丁咯地尔片对照组比较,证明其疗效确切、显著,报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 2009 年 6 月至 2010 年 6 月在我科门诊和住院 CCCI 患者。磷酸吡哆醛丁咯地尔胶囊治疗组,50 例,男 22 例,女 28 例,年龄 61 ~ 86 岁,平均 72.5 岁;合并 2 级高血压 11 例,1 级高血压 23 例,心肌缺血 4 例,糖尿病 3 例,血脂异常 11 例。随机选择同期患者作为对照组 50 例,男性 24 例,女性 26 例,年龄 60 ~ 87 岁,平均 74.3 岁;合并 2 级高血压 10 例,1 级高血压 25 例,心肌缺血 3 例,糖尿病 3 例,血脂异常 12 例。两组间年龄、性别、合并症均无明显差异。所有患者发病时间 >3 个月,且符合 CCCI 诊断标准[1]。

1.2 治疗方法

治疗组:磷酸吡哆醛丁咯地尔胶囊胶囊 1 粒,2 次/d,口服,对照组:丁咯地尔片 1 粒,2 次/d,口服 + 维生素 B6 2 粒,3 次/d,口服,疗程均为 14 d;对高血压病者给予适当降压,使血压稳定在 140/90 mmHg 左右。冠心病患者无心绞痛或心律失常者无需特殊处理,糖尿病者应用降糖药物,使空腹血糖降至 8.0 mmol/L 以下。在治疗后观察症状、体征变化情况,复查 TCD。

1.3 疗效观察指标及统计学方法

在治疗后观察症状、体征变化情况,复查 TCD,观察椎动脉系统血流速度,评定疗效,并进行统计学处理。两组疗效比较采用 χ^2 检验,治疗前、后两样本椎动脉系统血流速度、血液流变学特点的比较采用两组独立样本的 t 检验;同一组样本治疗前后椎动脉系统血流速度、血液流变学特点的比较采用前后比较的 t 检验。均采用 SPSS16.0 软件完成。按文献[2]报道的标准判断疗效。

2 结果

2.1 14 d 后两组疗效比较

治疗组显效率为 68%(34 例),对照组为 38%(19 例),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组组总有效率(痊愈 + 有效 + 一般)为 96%(48 例),对照组为 78%(39 例)($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后血液流变学变化

治疗组及对照组全血黏度(mPa/s)高切治疗前分别为(5.30 ± 0.71)、(5.51 ± 0.39),治疗后分别为(4.31 ± 0.85)、(5.50 ± 0.39);治疗组及对照组全血粘度(mPa/s)低切治疗前

(下转 249 页)

[**通信作者**] 资晓宏,E-mail: lixiaoz2002@ yahoo. com. cn