维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2007)09-0984-04

都可喜治疗脑微循环障碍所致脑功能失调的初步探讨

陶爱民[1],杨 军[2],杨 琴[2], 董为伟[2]

(1. 重庆市巫山县人民医院内科,重庆 404700;2. 重庆医科大学附属第一医院神内科,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察都可喜(DUXIL)在人血液中红细胞形态及数目发生改变,致脑微循环障碍,随即导致脑功能失调,而引起脑缺血、缺氧的症状时的治疗作用及机制。方法:40 例具有脑缺血、缺氧症状群的患者,随机分为两组,分别服用都可喜和尼莫地平共服 15 天,互为对照;分别于治疗前,治疗后做①查静脉血血常规;②脑循环功能(CVA)检测; ③二组中各随机抽取 2 例患者做 SPECT。结果:治疗前血常规红细胞各参数都有不同程度的增高,并伴有 CVA 各项指数的改变,SPECT 的定性分析显示均有不同程度的低灌注区;治疗后,应用都可喜组红细胞各项参数均有所下调,并伴随着 CVA 各项指数的改善,以及 SPECT 的灌注缺损显著改善,临床症状随之减轻或消失,而尼莫地平组上述各项指标改善不明显,临床症状亦改善不明显。结论:都可喜能够干预红细胞,使之具有良好的红细胞变形能力(ED),使脑微循环得到有效灌注,从而纠正脑缺血、缺氧症状。

【关键词】脑微循环;红细胞;红细胞变行能力;脑缺血、缺氧;都可喜

【中国图书分类法分类号】R742 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-12-31

Elementary investigaion of curative effects by DUXIL on cerebral dysfunction associated with disturbance of cerebral microcirculation

TAO Aimin, et al

(*Department of Internal Medicine, the People's Hospital of U'shan*)

【Abstract】*Objective*: To observe DUXIL's curative effects and mechanisms for cerebral ischemia and anoxia secondary to the alteration of altering the number and configuration of human erythrocyte, which results in cerebral microcirculatory disturbance and dysunction of cerebrum. *Methods*: The patients were divided into two groups randomly and each group had 20 patients who had the prodrome of cerebral ischemia and anoxia. One group took DUXIL and the other NIMODIPINE for 15 days for comparison. Blood test and CVA were performed separately before and after the treatment. Twenty patients were chosed randomly from each group for SPECT. *Results*: There are varging degrees increases of parameters of erythrocyte acompanyed by alteration of parameters of CVA before treatment and SPECT qualitative analysis shows areas of low perfusion with differents severities. The number and configuration of erythrocyte was changed in group taken DUXIL. The parameters of CVA had been improved and the defect of encephalic perfusion also amended. The clinical symptoms were alleviated or disappeared. But no improvement were obtained in the other group. *Conclusion*: DUXIL can improve symptoms of cerebral ischemia and anoxia by affecting erythrocyte to make it have more favourable erythrocyte deformability(ED), which can contribute to effective perfusion of cerebral microcirculation.

【Key words】 Cerebral microcirculation; Erythrocyte; Erythrocyte deformability; Cerebral ischemia and anoxia; DUXIL

最近,我们在临床上观察到一组脑功能失调症侯群患者:主诉头昏,思睡,警觉性、判断力、记忆力下降和(或)一过性脑缺血的神经功能缺失,做相应的 TCD、头颅 CT 扫描均未发现异常,而查血常规则发现其红细胞数(RBC)增多,血红蛋白(Hgb)、平均红细胞容积(MCV)、红细胞压积(HCT)等均增高,加用都可喜治疗后,其症状得到明显缓解。我们拟从血液流变学、血液动力学及能量代谢角度,从都可喜本身药物作用机制角度,证实其对血液红细胞各参数变化所致脑微微循环障碍引起脑功能失调的脑缺血、缺氧症状的治疗确实有效。

作者介绍:陶爱民(1969-),男,主治医师,
主要研究方向:脑血管疾病。

1 临床资料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 患者一般资料 随机对照研究。共 40 例,其中服都可

维普资讯 http://www.cqvip.com

喜者 20 例,男性,年龄 40～60(50.1±9.80)岁;服尼莫地平者 20 例(对照组),男性,年龄 40～62 岁(49.7±10.16)岁。

注:由于男、女血常规正常值不等,故均选男性。

1.1.2 入组标准 (1)年龄≥40 岁;(2)有吸烟或被动吸烟史;(3)TCD 仅提示动脉硬化,未提示血液流速发生改变;(4)头颅 CT/MRI 未发现异常;(5)具有头昏,思睡,记忆力、注意力、警觉性下降和(或)一过性脑缺血的神经功能缺失等脑功能失调症状的;(6) 血常规红细胞及其相关指标有异常者;(7)CVA 参数有异常;(8)SPECT 提示有低血流灌注区域者。

1.1.3 排除标准 (1)其他疾病引起者:如低血糖、低血压、代谢性脑病前趋期等;(2) 调查者认为患者有急性或难以控制疾病,严重心、肝、肾功能异常;(3)孕妇;(4)过敏体克和(或)药物过敏史;(5)患者参加了其它实验。

1.2 试验方法

1.2.1 试验对象 2001 年 12 月～2004 年 4 月在我院门诊就诊的具有头昏,思睡,警觉性、判断力、记忆力下降和(或)一过性脑缺血的神经功能缺失等脑功能失调症候群的患者。

1.2.2 给药方案 都可喜(法国施维雅药厂)30mg/片,30mg/次,2 次/天, 连续应用 15 天, 对照组选用尼莫地平 20mg/片,20mg/次,3 次/天,连续应用 15 天。

1.2.3 疗效判定 用药前和用药后各做 1 次相关检查及了解脑缺血、缺氧症状,方法:(1)治疗前、后抽取肘静脉血,测定如下指标:RBC、HCT、Hgb、MCV;(2)治疗前、后做脑循环功能检测(CVA 上海仁和医疗器械公司),了解其即时最小脑血流量(Qmin)及外周血管阻力(CVR);(3)两组中各随机抽取 2 例患者于治疗前、后做脑 SPECT;(4) 两组患者服药前、后临床症候群改善情况。

1.2.4 统计学分析 应用 SPSS 统计软件,治疗前、后两组对照,都可喜组、尼莫地平组治疗前后自身对照均采用 t 检验。

2 结 果

2.1 治疗前、后红细胞及 CVA 各测量结果(见表 1)

疗效观察显示,治疗后都可喜组红细胞各项指标均有所下降($P<0.001$),而尼莫地平组则改变不明显 ($P>0.05$), 都可喜组较尼莫地平组亦有所下降,($P<0.001$); 治疗后 CVA 检测:Qmin 都可喜组明显升高($P<0.001$),CVR 亦相应减小,($P<0.001$);而尼莫地平组 CVA 之 Qmin 及 CVR 均改善不明显 ($P>0.05$),而二者对照,都可喜组改善显著($P<0.001$)。

2.2 治疗前、后两组 SPECT 表现

具有脑缺血、缺氧症状时(治疗前)二组 SPECT 均有低灌注区,rCBF 减低;而治疗后服都可喜者 ROI 计数增加,显示缺血区域控时血流灌注有增加[1,2]见图 1,尼莫地平者则未见改变,见图 2。

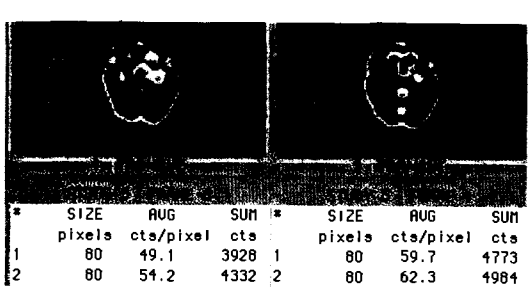
2.3 两组患者临床症状观察

都可喜组症状减轻或消失,而尼莫地平组则症状未见改善。

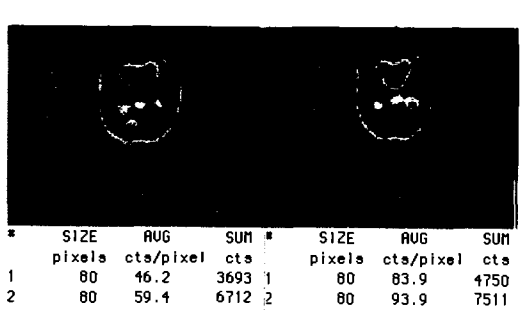
表 1 治疗前、后都可喜组和尼莫地平组红细胞及 CVA 各测量值

检测指标	例数	都可喜		尼莫地平	
		组治疗前	治疗后	组治疗前	治疗后
RBC(1012/L)	20	5.282±0.303	4.777±0.177	5.286±0.236	5.277±0.219
Hgb(g/L)	20	162.05±1.707	150.93±4.238	162.35±1.298	162.35±1.492
MCV(ft)	20	98.4±0.699	94.6±1.578	98.1±0.876	98.2±0.789
HCT(%)	20	51.2±1.601	46.24±1.214	51.69±1.724	51.6±2.221
Qmin(ml/s)	20	2.158±0.089	3.555±0.565	2.139±0.708	2.127±0.694
CVR(Pa*S/ml)	20	1601.6±443.869	950.3±145.951	1628. 5±430.031	1634.3±437.869

注:治疗前、后都可喜组各项参数比较差异显著($P<0.001$),尼莫地平组各项参数改变不明显($P>0.05$);治疗后都可喜与尼莫地平组各项参数比较差异显著($P<0.001$)。



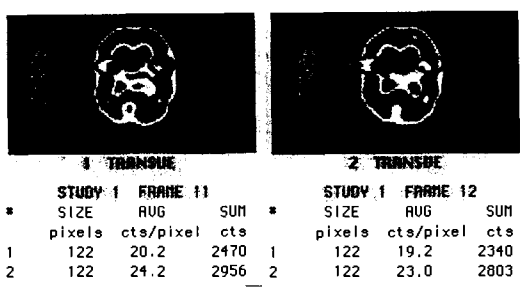
都可喜病例 1



都可喜病例 2

图 1 都可喜治疗前、后 SPECT 表现

维普资讯 http://www.cqvip.com



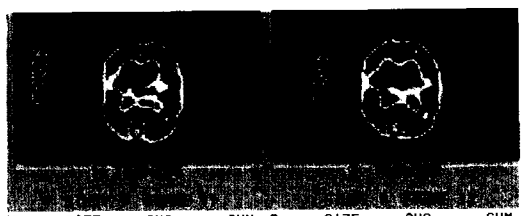
STUDY 1 FRAME 11

*	SIZE pixels	AVG cts/pixel	SUM cts
1	122	20.2	2470
2	122	24.2	2956

STUDY 1 FRAME 12

*	SIZE pixels	AVG cts/pixel	SUM cts
1	122	19.2	2340
2	122	23.0	2803

尼莫地平组病例 1



*	SIZE pixels	AVG cts/pixel	SUM cts	*	SIZE pixels	AVG cts/pixel	SUM cts
1	48	20.7	993	1	48	22.4	1073
2	48	29.9	1437	2	48	32.5	1559

尼莫地平组病例 2

图 2 尼莫地平治疗前、后 SPECT 表现

3 讨 论

脑的微循环由管径在 200μm 以下的微动脉、毛细血管和小静脉的血管网所组成，起着调节脑血流量、运送营养物质和排除代谢产物的作用。在脑与血循环自由进行物质交换之间存在一独特的“屏障”，它通过极精密的调节神经元周围的微循环而维持自体稳定。脑组织代谢率极高，其氧耗量在安静时约占全身耗氧量的 20%，正常安静时脑血管流量约占心输出量的 13%，而脑组织又不能贮存能量，其代谢、存活依赖于持续、丰富的氧及葡萄糖供给[1]，从而决定了脑具有包括微循环在内的丰富的血循环系统，每 cm^3 脑组织(约 100000 个神经元)约有 1000cm 毛细血管网，灰质内的毛细血管密度明显高于白质[3]。脑微循环障碍在许多脑疾病的发生发展中起很大作用[3,4]。红细胞约占全血容量的 1/2，红细胞血液流变学特性，如 RBC、HCT、红细胞变形能力(ED)以及红细胞凝集对脑微循环组织灌注、输送氧到组织十分重要[5]。红细胞增多及 HCT、MCV、Hgb 含量增高时，血液粘滞度增高，ED 降低[5]，血液流速及脑血容量下降，导致脑微循环改变随即引起脑功能失调，出现脑缺血缺氧综合征[3,4]。

缺血必然导致缺氧，轻至中度缺氧时可出现学习及复杂作业困难，近记忆受损，判断力丧失，头昏、思睡等频繁发作，而且神经生理改变则表现为(1)脑内糖酵解加速，最终氧的利用率下降，并抑制丙酮酸的氧化磷酸化代谢；(2) 神经递质去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)和血清素合成和代谢亦发生改变[6]。

在我们观察的 40 例患者中，均发现其红细胞数，Hgb、MCV、HCT 普遍偏高，并且都都出现了不同程度的脑缺血缺氧综合征，再做 CVA 提示其即时 Qmin 低于正常，CVR 高于正常，SPECT 则更加客观地显示其脑不同区域有低灌注，以上事实进一步为红细胞血液流变学改变，致脑微循环障碍引起脑缺血缺氧综合征提供了临床依据。

由于这 40 例患者均有不同程度的动脉硬化及长短不一的吸烟及被动吸烟史，即动脉硬化已存在，脑微循之血管口径和灌注压很难再改变，脑血管的自身调节能力丧失或降低，管径对 rCBF 的影响下降，此时血粘度和 ED 是影响脑灌注的最重要因素[7]。在 ED 良好的条件下脑组织可耐受较低的血流灌注，也许这就是为什么我们试图应用选择性扩张脑血管的 Ca^{2+}拮抗剂—尼莫地平改善脑缺血，疗效却不理想的缘故。当红细胞增多、聚集性增高时，血粘度增高[8]，而伴随着 MCV、HCT 的增高，ED 降低，导致在切应力和湍流中红细胞自身易受机械损伤而释放出 ADP，刺激血小板活性，使脑血流下降，脑缺血缺氧，线粒体 AMP 氧化磷酸化减少，ATP 迅速耗竭，细胞死亡，其周围半暗区血流量降低，神经元损害，如能改善局部缺氧，即有可能恢复功能。ATP 对脑细胞能量代谢起着重要作用，ATP 耗竭伴有 ED 降低[9]，ED 与血流 ATP 含量及年龄呈相关性降低，提示老年患者动脉硬化导致的缺血性损害逐渐开始，在此基础上，血液流变学的改变，即可引起局部脑血管缺血性症状 [7,10]。

因此我们想到了都可喜，是一种通过直接阻遏其病理、生理状态而对抗细胞缺氧的药物，其成分阿米三嗪可使肺脏水平通气血流比值(VA/Q)恢复正常而不改变通气参数，从而使病人的动脉血氧分压提高，其另一成分“萝巴新”则提高脑内线粒体的氧消耗。二者共同作用下，动脉血氧饱和度提高，动脉血氧去饱和作用减弱，从而(1)缺血组织得到逐步增加而持久的氧供应；(2) 提高组织的葡萄糖摄取和氧消耗，(3)细胞超微结构保存完整；(4)缺血后脑的结构和功能得到保护，纠正脑缺血、缺氧。因

维普资讯 http://www.cqvip.com

此,都可喜从能量代谢角度,通过增加红细胞携带氧的能力,提高线粒体氧消耗,从而提高了葡萄糖摄取和氧消耗,维持了正常的能量代谢,不致于ATP耗竭,使红细胞具有良好的变形能力,使之顺利通过毛细血管,保持脑微循环正常,改善脑的局部血流量(rCBF),以使缺血后脑的结构和功能得到保护。

正因如此,经都可喜治疗的患者,其红细胞数,MCV、HCT、Hgb均有所下调,SPECT显示缺血区域控时血流灌注有所增加,CVA所测Qmin亦有增加,从而在动脉管径无法改变的情况下,rCBF及外周血管阻力却有所改善,临床症状亦得到相应改善。我们完全有理由相信,都可喜能够纠正或干预红细胞所致的血液流变学改变,使红细胞具有良好的变形能力,从而使脑微循环得到有效灌注,改善脑缺血、缺氧症状。

(通讯作者:杨 军(1971-),男,副主任医师,主要研究方向:脑血管疾病,E-mail:yangweixiao222@yahoo.com.cn)

参 考 文 献

[1] 孙 达,耿 昱,张杨达,等. ^{99m}Tc-ECD SPECT脑血流灌注显像和EEG对脑活素辅助治疗癫痫的观察[J]. 中华核医学杂志,1999;19(4):266.

[2] 赵春燕,邹兰芳,解 萍,等. 脑血流灌注显像观察脑梗死患者药物治疗的疗效[J]. 中华核医学杂志,1999;19(4):228.

[3] James F,Tolle. Cerebrovascular Disorders[M]. Fifth edition,New York:Philadelphia press,1999.356-380.

[4] 董为伟. 实用临床神经病学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001.386-388.

[5] Chien,Sung LA.Molecular basis of red cell membrane rheology [J]. Biorheology,1990;27:327-344.

[6] 王 尧,杜子威. 神经生物化学与分子生物学[M]. 北京:人民卫生出版社,1997.385-399.

[7] Maeda N. Erythrocyte rheology in microcirculation[J]. Jpn J Physiol,1996;46:1-14.

[8] Razavian SM,Pino MD,simon A,et al. Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension[J]. Hypertension,1992;20:247-252.

[9] Aronowski J,Grotte JC,Waxham MN.Ischemia-induced translocation of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinaseII:potential role in neuronal damage[J]. J Neurochem,1992;58:1743-1753.

[10] 张国瑾,赵增荣. 国外脑血管疾病研究进展[M]. 北京:中国医药科技出版社,2000.124-128.

(上接第 979 页)

的、科学的治疗管理,不仅要确保将抗结核药物交到每一位病人手中,还要及时获取病人未取药原因并采取相应措施,从而最终达到提高患者按时取药率与规则服药率。

本项研究是在前期基线调查的基础上,制定了一个较为规范、符合当地实情的未取药肺结核病人追踪管理工作流程,在定量研究的基础上采取定性研究中的专题小组讨论和深入访谈的方法,深入、详细地了解结核病人和医务工作者对此涂阳结核病患者治疗管理干预措施的认识、态度、行为等方面的信息,真实地获得了该干预措施实施的效果、不足与建议,对改进结核病人的治疗管理方式,提高管理质量提供了有利的证据与指导。本研究的干预措施也有不足之处,我们在今后将进一步开展更深入地研究。

(通讯作者:胡代玉,联系电话:023-68789772,E-mail:hukaixiu@263.net)

参 考 文 献

[1] Bastian I,Stapledon R,Colebunders R. Current thinking on the management of tuberculosis [J]. Curr Opin Pulm Med,2003;9(3):186-192.

[2] Marrero A,Caminero JA,Rodriguez R,et al. Towards elimination of tuberculosis in a low income country:the experience of Cuba,1962-97[J]. Thorax,2000;55:39-45.

[3] Joimmy Volmink,Patrice Matchaba,Paul Garner. Directly observed therapy and treatment adherence[J]. Lancet,2000;355:1345-1350.

[4] Volmink J,Garner P.Interventions for promoting adherence to tuberculosis management[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews,2000;(4):CD000010.

[5] Volmink J,Matchaba P,Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence[J]. Lancet,2000;355(9212):1345-1350.

[6] 屠德华.肺结核病的直接督导下短程治疗[J]. 当代医学,2000;6(9):35-37.

[7] 曾国艳,刘剑梅,邓晓丽,等.健康教育提高肺结核患者遵医行为的研究[J]. 护士进修杂志,2001;16(11):807-809.

[8] 姜 苇,刘一民.肺结核化疗的依从性影响因素分析[J].中华中西医学杂志,2004;2(8):26-28.

[9] 靳鸿建.结核病人发现和治管问题研讨[R]. 2006.

[10] 马 李,叶冬青.IEC在结核病防治中的应用及发展前景[J]. 国外医学·流行病学传染病学分册,2005;32(4):246-248.