

References:

[1] Guo X F, Lai S L. Meta-analysis of Qingkailing injection for treating acute stroke [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医药大学学报), 2000, 17(1): 9-14.

[2] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.

[3] Bederson J B, Pitts L H, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: Evaluation of the model and development of neurologic examination [J]. *Stroke*, 1986, 17(3): 472-476.

[4] Bevilacqua M P, Stengelin S, Gimbrone M A, et al. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: An inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins [J]. *Science*, 1989, 243(4895): 1160.

[5] Zhang R, Chopp M, Zhang Z, et al. The expression of P- and s in three models of middle cerebral artery occlusion [J]. *Brain Res*, 1998, 785(2): 207-214.

[6] Zhang R L, Chopp M, Zhang Z G, et al. In focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(6): 1126-1136.

[7] Forlow S B, White E J, Barlow S C, et al. Severe inflammatory defect and reduced viability in CD18 and double-mutant mice [J]. *Clin Invest*, 2000, 106(12): 1457.

[8] Haring H P, Berg E L, Tsurushita N, et al. Appears in non-ischemic tissue during experimental focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 1996, 27(8): 1386-1391.

[9] Ge H, Wen Y, Yang G, et al. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 in mouse focal cerebral ischemia model [J]. *Chin Med J*, 2000, 113(1): 75-79.

[10] Kitagawa K, Matsumoto M, Mabuuchi T, et al. Deficiency of intercellular adhesion molecule 1 attenuates microcirculatory disturbance and infarction size in focal cerebral ischemia [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18(2): 1336-1345.

[11] Lindsberg P J, Carpen O, Paetau A, et al. Endothelial ICAM-1 expression associated with inflammatory cell response in human ischemic stroke [J]. *Circulation*, 1996, 94(5): 939-945.

[12] Wang W N, Cai D F, Lu C Z. Effects of baicalin on cerebral ischemia-reperfusion injury in diabetic rats [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med Intens Crit Care* (中国中西医结合急救杂志), 2002, 9(2): 111-113.

## 养血清脑颗粒改善头痛头晕症状的临床观察

常蜀英<sup>1</sup>, 常有进<sup>2</sup>, 郝晓玲<sup>1</sup>, 王北林<sup>1</sup>, 祖玉梅<sup>1\*</sup>

(1. 空军总医院 门诊部, 北京 100036; 2. 沈阳炮兵学院 门诊部, 辽宁 沈阳 110162)

养血清脑颗粒 (YXQN Granula) 由当归、川芎、熟地、白芍、珍珠母、决明子、夏枯草、细辛等 20 余味中药合理配方、科学提取有效成分制成, 具有滋阴补血、平肝潜阳、活血通络的作用, 用于治疗偏头痛、血管紧张性头痛有良好疗效<sup>[1]</sup>。为进一步了解该药对神经系统疾病的治疗作用和机制, 对 54 例头痛头晕患者服用养血清脑颗粒的情况进行了观察, 并采用经颅血管彩色超声检查 (TCD) 对服药前后脑血管机能状况进行对比分析, 现报道如下。

### 1 临床资料

1.1 一般资料: 54 例观察对象均为 2002 年 6 月—2003 年 6 月在本院神经内科门诊以头痛头晕症状为主诉的神经科疾病患者, 其中男性 28 例, 女性 26 例; 平均年龄 (55 ± 17) 岁。

1.2 临床诊断及病程: 临床诊断分别为腔隙性脑梗死 21 例, 短暂脑缺血发作 2 例, 脑动脉硬化症合并脑供血不足 14 例, 脑出血后遗症 1 例, 脑膜瘤 1 例, 紧张性头痛 11 例, 偏头痛 4 例; 54 例中合并高血压病 25 例 (21 kPa/12 kPa), 合并颈椎病或颈椎曲度异常 25 例, 合并高血脂症 14 例, 高血糖 4 例。其中以

头痛症状为主诉者 16 例, 头痛头晕者 16 例, 头晕头昏者 22 例。间断头痛头晕病程 1 ~ 30 年, 平均 (47 ± 76) 个月; 就诊时症状发作时间平均 (31 ± 30) d。

### 2 方法

2.1 服药: 口服养血清脑颗粒 (天津天士力联合制药公司生产, 批号为 20020123, 20020916, 20021143, 20021206, 规格 4.0 g/袋), 每次 1 袋, 每天 3 次, 平均 28 d 连续服药。此期间尽可能不用其他治疗药物, 原用降压药者视情况减量或停止服用。

2.2 疗效评定指标: ① 阳性次数积分: 记录服药当日及平均服药 28 d 后头痛头晕症状发作次数, 单有头痛或头晕一项记 1 分, 同时有头痛头晕者 2 分, 症状消失为 0 分; ④ 程度积分: 采用数字分级法 (NRS): 0 ~ 10 的数字代表不同程度的疼痛和头晕, 0 为无头痛和头晕, 10 为最剧烈的疼痛和头晕, 1 ~ 3 为轻度, 4 ~ 6 为中度, 7 ~ 10 为重度。

2.3 TCD 检查方法: 采用 EME TC2000 型经颅多普勒超声血流分析仪, 用 2 MHz 探头分别经颞窗、眶窗和枕窗探测每例患者服药前后左侧和右侧大脑中动脉 (LMCA, RMCA), 左侧和右侧大脑前动脉

\* 收稿日期: 2003-09-16

(LACA, RACA), 左侧和右侧大脑后动脉 (LPCA, RPCA), 左侧和右侧椎动脉 (LVA, RVA) 和单支基底动脉 (BA), 共 9 条动脉。获取其血流速度 (BFR)、血流方向和血管弹性等参数。

TCD 异常标准: 脑动脉 BFR 和搏动指数高于正常值上限或低于正常值下限, 双侧平均 BFR 不对称, 频谱可见涡流信号<sup>[2]</sup>。选择 50 例 TCD 检查正常者 [年龄 (54 ± 12) 岁] 的相应各支血管的平均血流速度 ( $V_m$ )、收缩峰值流速 ( $V_s$ )、舒张峰值流速 ( $V_d$ )、搏动指数 ( $PI$ ) 和阻力指数 ( $RI$ ) 等指标作为服药前后血流动力学变化的正常参照值。

2.4 数据处理: 用 SPSS 软件进行  $t$  检验和  $\chi^2$  检验。

### 3 结果

#### 3.1 临床疗效分析

3.1.1 症状比较: 54 例患者服药后头痛头晕阳性次数较服药前明显下降 ( $\chi^2$  检验,  $P < 0.01$ ), 头痛头晕程度积分均值较服药前均值显著减少 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

3.1.2 血压均值比较: 25 例患者服药前有轻中度血压升高 (18.7 ~ 22.7 kPa/12 ~ 13.3 kPa), 服药后 54 例患者收缩压平均下降 1.6 kPa, 舒张压平均

下降 0.9 kPa; 前后比较差异显著 ( $t$  检验,  $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 养血清脑颗粒服药前后头痛头晕积分和血压比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of headache-vertigo and blood pressure changes by pre- and post-administration of YXQN Granula ( $\bar{x} \pm s$ )

例数	头痛头晕 发作/次	头痛头晕 程度积分	血压/kPa	
			收缩压	舒张压
服药前	54	388	5.6 ± 1.2	18.1 ± 2.5
服药后	54	146**	2.3 ± 1.7**	16.5 ± 1.8**

与服药前比较: \*\*  $P < 0.01$

\*\*  $P < 0.01$  vs pre-administration group

#### 3.2 TCD 资料分析

3.2.1 颅内动脉 BFR 异常血管数比较: 见表 2。54 例患者共受检 486 条血管, 其中除 BA 为单支血管外, 余 216 对为双侧对应动脉血管。服药后 BFR 异常血管支数和 BFR 异常血管对数均较服药前下降, 差异显著 ( $\chi^2$  检验,  $P < 0.01$ )。

3.2.2 对颅内动脉 BFR 增高的改善作用: 见表 3。54 例患者中有 24 例 TCD 异常改变以 1 支或多支颅内动脉 BFR 增高为主, 其服药前 LMCA, RM -

表 2 服药前后颅内动脉 TCD 检查 BFR 异常血管比较

Table 2 Comparison of numbers of intracranial arteries with abnormal BFR in TCD data by pre- and post-administration of YXQN Granula

	流速增高		流速降低		流速不对称	
	血管支数	%	血管支数	%	血管对数	%
服药前	49	10 (49/486)	72	15 (72/486)	41	19 (41/216)
服药后	17**	3 (17/486)**	19**	4 (19/486)**	19**	9 (19/216)**

与服药前比较: \*\*  $P < 0.01$

\*\*  $P < 0.01$  vs pre-administration group

表 3 24 例颅内动脉 BFR 增高患者 TCD 检查服药前后 BFR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of BFR in 24 patients with increased BFR of intracranial arteries in TCD data by pre- and post-administration of YXQN Granula ( $\bar{x} \pm s$ )

血管名称	组别	血管支数	$V_m / (cm \cdot s^{-1})$	$V_s / (cm \cdot s^{-1})$	$V_d / (cm \cdot s^{-1})$
LMCA	正常	50	50.8 ± 7.8	77.3 ± 12.7	33.2 ± 6.7
	服药前	24	82.8 ± 33.8	123.9 ± 49.7	59.1 ± 29.9
	服药后	24	75.5 ± 31.6*	111.3 ± 46.0*	51.6 ± 23.1*
RMCA	正常	50	50.8 ± 8.6	76.3 ± 12.5	33.7 ± 6.9
	服药前	24	71.7 ± 21.1	106.9 ± 31.3	47.4 ± 15.6
	服药后	24	65.4 ± 21.1*	96.4 ± 29.9*	43.8 ± 14.8
LACA	正常	50	47.3 ± 9.6	71.1 ± 15.9	30.5 ± 8.8
	服药前	24	61.3 ± 25.0	92.7 ± 39.4	40.1 ± 16.9
	服药后	24	61.6 ± 25.1	92.7 ± 41.1	40.5 ± 16.1
RACA	正常	50	44.4 ± 11.8	67.5 ± 17.8	29.2 ± 10.7
	服药前	24	58.2 ± 20.4	86.7 ± 28.6	37.8 ± 15.5
	服药后	24	51.1 ± 15.7*	77.0 ± 21.8*	33.6 ± 11.5

与正常组比较:  $P < 0.05$   $P < 0.01$ ; 与服药前比较: \*  $P < 0.05$

$P < 0.05$   $P < 0.01$  vs normal group; \*  $P < 0.05$  vs pre-administration group

CA, LACA, RACA 的  $V_m, V_s, V_d$  与 50 例正常对照者的均值比较, 均有显著增高 ( $t$  检验,  $P < 0.05, 0.01$ ); 尽管服药后仍未完全恢复正常均值水平, 但 24 例流速增高者的 LMCA、RMCA、RACA 的  $V_m, V_s, V_d$  较服药前均有显著下降 ( $t$  检验,  $P < 0.05$ )。PI 和 RI 变化不大。

3.2.3 对颅内动脉 BFR 降低的改善作用: 见表 4。54 例中 30 例 TCD 异常改变以 1 支或多支颅内动脉 BFR 降低为主者, 服药前 LMCA, RMCA, LVA, RVA, BA 的  $V_m, V_s, V_d$ , 以及 LACA 的

$V_d, LACA$  的  $V_m, V_d$  较 50 例正常对照者的均值显著降低 ( $t$  检验,  $P < 0.05, 0.01$ ); 而 PI 和 RI 则显著增高 ( $t$  检验,  $P < 0.05, 0.01$ )。服药后上述动脉 BFR 升高, PI 和 RI 下降, 部分动脉 (LMCA、LPCA、RVA) 的流速、PI 和 RI 均值多数与正常者均值差异消失。此外, LMCA、LPCA、RVA、BA 的  $V_m, V_s, V_d, LACA$  的  $V_s, V_d, RMCA$  的  $V_d$  和 LVA 的  $V_s$  服药后均较服药前显著增高 ( $t$  检验,  $P < 0.05, 0.01$ ); LPCA、RVA、BA 的 PI 和/或 RI 服药后均较服药前显著下降 ( $t$  检验,  $P < 0.05, 0.01$ )。

表 4 30 例颅内动脉 BFR 降低患者 TCD 检查服药前后 BFR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of BFR in 30 patients with decreased BFR of intracranial arteries in TCD data by pre- and post-administration of YXQN Granula ( $\bar{x} \pm s$ )

血管名称	组别	支数	$V_m / (cm \cdot s^{-1})$	$V_s / (cm \cdot s^{-1})$	$V_d / (cm \cdot s^{-1})$	PI	RI
LMCA	正常	50	50.8 ± 7.8	77.3 ± 12.7	33.2 ± 6.7	0.89 ± 0.15	0.57 ± 0.07
	服药前	30	44.4 ± 11.0	70.1 ± 16.2	27.6 ± 8.3	1.00 ± 0.24	0.61 ± 0.07
	服药后	30	47.5 ± 9.9*	75.4 ± 14.7*	30.2 ± 7.3*	0.96 ± 0.18	0.60 ± 0.06
RMCA	正常	50	50.8 ± 8.6	76.3 ± 12.5	33.7 ± 6.9	0.85 ± 0.11	0.56 ± 0.05
	服药前	30	44.3 ± 9.7	69.6 ± 13.7	27.6 ± 8.6	0.96 ± 0.19	0.60 ± 0.08
	服药后	30	46.8 ± 9.7*	73.4 ± 13.7	30.0 ± 8.1*	0.96 ± 0.16	0.59 ± 0.06
LACA	正常	50	47.3 ± 9.6	71.1 ± 15.9	30.5 ± 8.8	0.88 ± 0.20	0.58 ± 0.08
	服药前	30	41.8 ± 14.9	61.4 ± 23.3	25.2 ± 10.1	0.93 ± 0.25	0.60 ± 0.10
	服药后	30	44.9 ± 13.7	71.1 ± 22.8**	28.2 ± 10.1*	0.89 ± 0.23	0.60 ± 0.06
LPCA	正常	50	30.4 ± 8.0	46.4 ± 14.1	20.1 ± 6.0	0.87 ± 0.30	0.57 ± 0.10
	服药前	30	26.5 ± 8.4	43.4 ± 14.5	16.4 ± 6.7	1.03 ± 0.33	0.62 ± 0.10
	服药后	30	30.1 ± 7.6**	47.4 ± 14.3*	19.0 ± 6.0*	0.90 ± 0.29*	0.62 ± 0.10
LVA	正常	50	33.9 ± 5.5	47.6 ± 10.3	22.7 ± 4.3	0.75 ± 0.16	0.53 ± 0.06
	服药前	30	26.5 ± 8.9	39.3 ± 13.6	16.8 ± 7.8	0.84 ± 0.18	0.58 ± 0.09
	服药后	30	28.5 ± 6.2	43.0 ± 10.7*	18.7 ± 4.5	0.81 ± 0.21	0.56 ± 0.06
RVA	正常	50	31.9 ± 6.9	48.4 ± 10.2	21.0 ± 5.1	0.82 ± 0.18	0.56 ± 0.06
	服药前	30	23.7 ± 9.5	37.4 ± 15.2	14.3 ± 8.6	0.94 ± 0.21	0.65 ± 0.12
	服药后	30	28.8 ± 7.2**	43.4 ± 11.7**	17.9 ± 4.9**	0.85 ± 0.17**	0.59 ± 0.08**
BA	正常	50	35.2 ± 6.1	53.3 ± 9.8	22.6 ± 4.9	0.86 ± 0.19	0.58 ± 0.06
	服药前	30	26.0 ± 10.2	40.6 ± 15.0	15.6 ± 9.1	0.94 ± 0.25	0.64 ± 0.13
	服药后	30	30.5 ± 8.4**	46.1 ± 13.1**	20.2 ± 6.4**	0.82 ± 0.20**	0.56 ± 0.09**

与正常组比较:  $P < 0.05$   $P < 0.01$ ; 与服药前比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

$P < 0.05$   $P < 0.01$  vs normal group; \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  vs pre-administration group

#### 4 讨论

头痛头晕是神经内科疾病最常见的临床症状, 可见于偏头痛、紧张性头痛等患者, 也可为脑血管病、颈椎病和颅内疾病的临床表现。临床上通过 TCD 检测发现脑血管机能紊乱与头痛头晕症状的发生密切相关<sup>[3-5]</sup>。实验证明养血清脑颗粒具有减少偏头痛、紧张性头痛发作次数和总发作时间的可靠疗效<sup>[1]</sup>。笔者对 54 例头痛头晕患者服用该药前后的症状改善情况进行了对比分析, 发现除原发性头痛患者外, 养血清脑颗粒对继发于脑动脉硬化、脑供血不足、各类颈椎病以及个别脑肿瘤患者的头晕症状亦有明显改善作用, 同时能显著降低高血压患者的血压。为深入探讨该药改善头痛头晕症状的机制,

笔者采用无创性的 TCD 检查方法比较研究了 54 例患者服药前后颅内 9 条动脉的  $V_m, V_s, V_d, PI$  和 RI 等指标; 结果表明养血清脑颗粒可明显改善颅内多支动脉的 BFR 异常增高或降低, 具有双向调节脑血管机能紊乱的作用, 提高双侧对应动脉 BFR 等的对称性; 同时对颅内动脉的 PI 和 RI 有降低作用, 提示该药可降低颅内血管紧张度, 缓解血管平滑肌痉挛, 减少涡流产生, 提高脑组织供血, 从而减轻脑血管机能紊乱引起的头痛头晕症状。

#### References:

[1] Wang X D, Kuang P G, Luo S, et al. A clinical study of the efficacy and safety of Yangxueqingnao Granule in treatment of tonic headache [J]. Chin New Drugs J (中国新药杂志), 2001, 10(7): 532-534.  
 [2] Jiao M D. Practice of Transcranial Doppler Ultrasound (实

用经颅多普勒超声学 [M]. Beijing: Beijing Medical University and Chinese Union Medical College Associated Publishing House, 1995.

- [3] Barnett H J M, Mohr J P, Stein B M, et al. *Stroke pathophysiology Diagnosis, and Management* [M]. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1998.
- [4] Gao P, Ding C E. Application of TCD to study the hemody-

namics in the patients with migraine during the headache-free period [J]. *J Chin Physician* (中国医师杂志), 1999, 1(5): 10-11.

- [5] Chang S Y, Zhang G Q, Jia W Q, et al. Clinical study of youth headache with abnormal cervical vertebrae curvature (120 cases analysis) [J]. *Chin J Pain Med* (中国疼痛医学杂志), 2002, 8(2): 70-73.

## 天然冰片在复方丹参滴丸中的作用及量效关系研究

王 怡, 高秀梅, 张伯礼\*

(天津医学院 中医药研究中心, 天津 300193)

复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片组成, 具有活血化瘀、理气止痛作用, 主要治疗冠心病心绞痛、胸闷、憋气等。大量的实验及临床研究证明复方丹参滴丸具有明显的抗心肌缺血作用<sup>[1]</sup>。冰片有合成冰片和天然冰片之分, 该方中的冰片为合成冰片, 合成冰片是常用的中药之一, 并收载于历版《中华人民共和国药典》, 其主要是由樟脑、松节油等为主要原料经化学方法加工合成。而天然冰片主要产于印尼, 我国天然冰片药源短缺, 因此大多用合成冰片代替天然冰片<sup>[2]</sup>。目前在江西和湖南等地发现樟科中樟属植物广泛含有龙脑, 尤其是梅片树和龙脑樟可提取获得 98% 以上纯度的右旋龙脑, 在国内增添了天然冰片新药源。前期研究结果显示由合成冰片和天然冰片组成的复方丹参滴丸均有抗垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血的作用, 且二者之间无显著差异, 说明假设在两种冰片的毒性相当的情况下, 天然冰片可以与合成冰片互相代替使用。本实验通过研究不同剂量天然冰片组成的复方丹参滴丸抗心肌缺血作用, 探讨天然冰片在该方中的最佳剂量及量效关系。

### 1 材料与方

1.1 主要仪器: 多道生理记录仪 (MP-100, 美国 BIOPAC 公司)、半自动生化分析仪 (荷兰威图 Dpu-411Type )

1.2 药物与试剂: 复方丹参滴丸由天津天士力制药集团有限公司提供, 丹参与三七生药出膏率为 202.6 g/kg, 批号 20020923, 实验前按每 30 粒复方丹参滴丸的浸膏量分别加入天然冰片 1, 7.5, 10, 15, 30 mg。消心痛, 5 mg/片, 天津市海光制药厂生产, 批号 000901; 垂体后叶素 (Pit), 10 U/mL, 天津

市生物化学制药厂生产, 批号 20000501; 乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 试剂盒购于南京建成生物研究所。

1.3 动物分组及给药: SD 大鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 (215 ± 24) g, 北京维通利华动物中心提供, 动物合格证号: Scxk11-00-0008。实验随机分 8 组, 每组 10 只。模型组、正常对照组 ig 生理盐水; 消心痛组 ig 消心痛 2.47 mg/kg; 复方丹参滴丸各剂量组 (30 粒复方丹参滴丸分别含天然冰片 1, 7.5, 10, 15, 30 mg), 均 ig 生药 1.52 g/kg; 复方丹参滴丸各组给药剂量均相当于临床用药的 20 倍, 给药量为 1 mL/100 g, 实验前 1 h 用生理盐水配制。

1.4 实验方法: 选取对 Pit 敏感大鼠用于试验。各组分别 ig 给药, 1 h 后用 3% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) ip 麻醉, 将动物仰位固定在鼠台上, 与多道生理记录仪相接, 描记 导联心电图, 心电图正常的大鼠舌下 iv Pit 0.35 U/kg (浓度为 0.5 U/mL, 正常对照组舌下 iv 生理盐水), 于 5 s 内恒速注射, 连续记录 导联心电图。于注射 Pit 后 3 h 心脏取血, 检测各项生化指标。实验结束后统计注射 Pit 前、注射后 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 min 各时间点心电图 T 波高度, 并计算 T 波变化百分率。

1.5 统计方法: 采用 Stata4.0 软件包进行 *t* 检验。

### 2 结果

2.1 对 Pit 致大鼠心肌缺血 导联心电图 T 波变化百分率的影响: 大鼠注射 Pit 后, 观察 导联心电图 T 波的变化, 结果可以看出, 正常对照组大鼠舌下 iv 生理盐水后心电图 T 波基本无变化, 模型组大

\* 收稿日期: 2003-10-22

基金项目: 国家重点基础研究发展规划项目 (973) - 方剂关键科学问题基础研究 (1999054403)

作者简介: 王 怡 (1965—), 女, 满族, 河北省承德市人, 硕士, 副研究员, 主要从事中药治疗心脑血管疾病的药理与临床研究。

Tel: (022) 23051076 E-mail: happywy@eyou.com