

2.3 不良反应:对照组中有 4 例在服药 1 周内不同程度的失眠加重,焦虑不安和食欲不振各 2 例;治疗组有恶心、食欲不振 1 例,无失眠加重病例。

3 讨论

脑外伤后抑郁为颅脑损伤后常见的并发症,国外报道其发生率高达 77%,国内李红玲等^[1]对 100 例颅脑损伤患者的研究显示抑郁发生率为 42%。颅脑损伤后出现抑郁的发生机制目前尚不明确,国外有学者认为脑外伤后额叶的功能下降可能与抑郁有关^[2]。也有研究证实:抑郁为患者脑脊液中肽类神经递质-生长抑素水平较正常人低,且抑郁程度与脑脊液中生长抑素的水平呈负相关^[3]。重视颅脑损伤后的抑郁并给予及时、积极的治疗对改善患者的症状及提高生存质量很有意义。百忧解是一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,为新一代抗抑郁药物,研究证实百忧解对抑郁和焦虑均有良好疗效,国内已有百忧解治疗颅脑损伤后抑郁的报道,并证实其安全有效,与本研究结果相一致。但百忧解往往有起效慢、短期内出现失眠加重、焦虑不安、食欲不振等不良

反应,临床上有时合并应用苯二氮草类镇静药物,易出现成瘾等不良反应。甜梦口服液是在《奇效良方》中枸杞丸的基础上加味组方,并经提炼而成,主要组分有刺五加、淫羊藿、黄精、枸杞子、熟地黄、黄花、山楂等,具有补肾健脑,调节脑功能,镇静中枢神经,抗抑郁、抗疲劳、抗焦虑等作用,单独应用对颅脑损伤后失眠症有良好疗效。本项研究也证实:甜梦口服液合并百忧解比单纯百忧解治疗,更显著改善患者的睡眠障碍,表明中西医结合抗抑郁不仅起到了协同作用,而且还抵消了百忧解的部分不良反应,具有较好临床疗效。

References:

- [1] Li H L, Ma H L, Zhang H F, et al. The incidence of depression and its influencing factors in patients with traumatic brain injury [J]. *Chin J Phys Med Rehabil* (中华物理医学与康复杂志), 2003, 25(2): 292.
- [2] Jorge R E, Robynson R G, Moser D, et al. Major depression following traumatic brain injury [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(1): 42.
- [3] Chen Y, Zeng Y Q. Advances in studies on neurobiology of depression [J]. *Chin J Clin Rehabil* (中国临床康复), 2002, 6(5): 707.

中西药结合治疗偏头痛 51 例临床观察

王文红

(天津市第一中心医院 神经内科,天津 300192)

偏头痛是神经内科常见的疾病,发病机制尚不清楚,一般认为与颅内外血管异常收缩和舒张、血小板功能异常有关。其在临床上反复发作,严重影响个人工作和生活,对社会造成严重负担。笔者在化学药治疗的基础上,根据中医的“化瘀通络,祛风止痛”理论,利用中西药联合治疗本病,疗效较为满意,现将临床观察情况报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:本组病例均为 2004 年 1 月至 2005 年 7 月收治的病人,共 102 例,其中住院病人 35 例,门诊病人 67 例,男性 25 例,女性 77 例。年龄 20~61 岁,平均年龄 (43±5) 岁,病程在 0.5~2 年 36 例,2~5 年 27 例,5~10 年 28 例,10 年以上 11 例。病情属轻度头痛 30 例,中度头痛 45 例,重度头痛 27 例。诊断符合头痛疾病国际分类(第 2 版)标

准^[1],且排除肝肾疾病及心血管疾病和代谢内分泌疾病导致的头痛。将 102 例病人随机分为治疗组和对照组,各 51 例,两组在年龄、性别、病程、头痛轻重程度等方面无显著差异,具有可比性。102 例病人均具备主症及 2 项或 2 项以上次症。

1.2 中医症候分型:包括肝阳上亢型和瘀血内阻型头痛,主症为发作性头痛,次症为恶心、呕吐、眩晕、心悸、失眠、胸闷、肋痛、口苦、痛处固定不移、舌质红或紫暗、苔薄黄、脉弦滑或细涩。

2 方法

2.1 治疗方法:两组治疗前停用一切止痛药,治疗组 51 例,口服天舒胶囊(江苏康缘药业股份有限公司生产,批号 031011,规格:每片 0.34 g),每日 3 次,每次 4 片,同时口服盐酸氟桂利嗪(西安杨森制药有限公司生产,批号 040121585,规格:每片 5

mg),每天睡前服用 2 片。对照组仅口服盐酸氟桂利嗪,服药方法同治疗组。疗程均为 2 个月。

2.2 观察指标:头痛发作的次数和程度,中医症候变化情况,治疗前后血浆 5-羟色胺 (5-HT),血浆降钙素基因相关肽 (CGRP),血常规,尿常规,肝肾功能检查,药品的不良反应。

2.3 疗效评估:从开始服药至 2 周让病人记录好转情况。头痛程度减轻,发作次数减少 70% 以上,次症改善 2 项或 2 项以上为显效;发作次数减少 40%~70%,次症改善 1 项以上为有效;发作次数减少 40% 以下,治疗前后次症无明显改善为无效。

2.4 统计学处理:计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 总疗效:见表 1。治疗组显效 40 例,有效 6 例,显效率 78.4%,总有效率 90.1%。对照组显效 27 例,有效 15 例,显效率 52.9%,总有效率 82.3%;两组的总有效率之间差异均无显著性 ($P>0.05$);但治疗组的显效率明显高于对照组 ($P<0.01$)。

3.2 主症疗效:治疗组头痛次数显效 28 例,有效 17 例,总有效率 88.2%,头痛程度显效 29 例,有效 15 例,总有效率 86.2%。对照组头痛次数显效 12 例,有效 20 例,总有效率 62.7%,头痛程度显效 14 例,有效 21 例,总有效率 68.6%。

3.3 次症疗效:临床次症的治疗结果,治疗组均优于对照组,但无统计学意义。

3.4 对 5-HT 和 CGRP 的影响:见表 2。结果表明治疗组治疗后 5-HT 水平降低,与治疗前比较差异显著 ($P<0.05$);CGRP 明显降低,与治疗前比较差异极显著 ($P<0.001$)。对照组治疗前后 5-HT 无明显改变;CGRP 较治疗前有所降低 ($P<0.05$)。

表 1 两组疗效比较

Table 1 Comparison of therapeutic effect between two groups

组别	例数	显效		有效		无效		总有效率/ %
		/例	/%	/例	/%	/例	/%	
治疗	51	40	78.4**	6	11.8	5	9.8	90.1
对照	51	27	52.9	15	29.4	9	17.6	82.3

与对照组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

3.5 不良反应

在临床运用天舒胶囊和盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛观察期间,所有病例治疗前后经常规检查血常规,尿常规,肝功能,肾功能均无异常,无明显的不良反应。仅发现有 1 例病人诉服药后即感头胀,这可能与

表 2 两组治疗前后 5-HT 和 CGRP 的变化 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes of 5-HT and CGRP in pre- and post-treatments between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	5-HT/(ng·mL ⁻¹)		CGRP/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	51	56.73±29.56	42.30±13.01*	167.03±72.01	98.00±31.26***
对照	51	55.22±13.89	50.16±7.65	170.71±58.02	140.44±43.01*

与治疗前比较: * $P<0.05$ *** $P<0.001$

* $P<0.05$ *** $P<0.001$ vs pretreatment group

药物的扩血管作用有关,未见其他不良反应。

4 讨论

偏头痛是一种反复发作的突然性头痛,其特点为突然发作性剧痛,头痛可自动或因药物缓解,常常复发,间歇期无头痛及后遗症,已成为最严重的慢性功能性障碍性疾病之一。偏头痛的发作是多因素的,有关偏头痛发病机制的研究众说纷纭。目前普遍接受的 Woff 血管异常学说,认为发作早期的颅内动脉痉挛,发作期颅外动脉反应性扩张,高灌注,后期动脉壁水肿,管腔狭窄。其中 5-HT、前列腺素 E₁和 E₂、血小板功能异常致血栓素 A₂(TXA₂) 和前列环素 I₂的局部平衡失调,神经肽如 CGRP 等起重要作用。Vincent 认为偏头痛发作与三叉神经血管反射有关,通过包括 CGRP、一氧化氮 (NO)、5-HT 等在内的局部血管活性物质,激活脊髓三叉神经元,引起头痛发作^[2]。5-HT 具有强烈的缩血管作用,其迅速分解可引起颅内血管的扩张而导致头痛的发作。CGRP 是中枢神经递质之一,GTP 的改变产生包括强烈舒张脑血管,使三叉神经受伤害刺激的生理作用,从而导致头痛发作^[3]。目前的实验已经观察到偏头痛发作与 CGRP 释放有明确的相关性,偏头痛病人血中的 CGRP 明显增高^[4]。有学者发现选择性 Ca²⁺通道阻滞剂可抑制感觉神经释放 CGRP,有望满意地治疗偏头痛^[5]。天舒胶囊由川芎、天麻等药物组成,具有活血行气,平肝和络,祛风止痛之功效,通过“治头眩晕,目系眩急,宜行阳经风寒,疗偏正头痛,解身体拘倦,清爽神志,通利开窍”的作用,达到虚实标本兼治的目的,从而在临床上能调节血管活性物质浓度,双向调节脑血管异常舒缩功能,调节 5-HT、TXA₂等功能,以达到缓解头痛的目的。而盐酸氟桂利嗪为 Ca²⁺通道阻滞剂,阻滞 Ca²⁺跨膜内流,可抑制脑血管收缩,防止缺氧所致的脑损伤和反应性颅内外血管病理性扩张。基于以上几点,应用天舒胶囊和盐酸氟桂利嗪联合治疗偏头痛,增强了抑制致痛介质 5-HT、组胺及 CGRP 等,同时有效地防止了反应性颅内外血管扩张。本研究结果表明,中西

药联合应用适用于偏头痛患者的治疗,且在治疗过程中未发现不良反应,充分发挥了中药标本兼治的功效,值得临床推广及应用研究,并为偏头痛的预防和治疗提供了临床资料。

References:

- [1] Olesen J, Steiner T J. The International classification of headache disorders, 2nd ed (ICDH- II) [J]. *J Neur Neuros Psychia*, 2004, 75(6): 808-811.
- [2] Vincent M B. Physiopathology of migraine [J]. *Arq-Neuropsiquiatr*, 1998, 56(4): 841-851.

- [3] Samsam M, Covenas R, Ahangari R, *et al*. Alterations in neurokinin A, substance P- and calcitonin gene-related peptide immunoreactivities in the caudal trigeminal nucleus of the rat following electrical stimulation of the trigeminal ganglion [J]. *Neurosci-Lett*, 1999, 261(3): 179-182.
- [4] Wang H X, Lie Y Y, Zhou S W. The correlation between calcitonin gene-related peptide and Migraine [J]. *J Brain Nerv Dis* (脑与神经疾病杂志), 2003, 11(1): 53.
- [5] Wang Y H, Cheng J, Shao F Y. The relationship between calcitonin gene-related peptide, its receptor and migraine [J]. *Foreign Med: Neurol Neurosurg* (国外医学:神经病学神经外科学分册), 2003, 30(4): 307-320.

雷公藤内酯醇对 β -淀粉样肽诱导的 PC-12 细胞凋亡的影响

沈悦娣¹, 姚杭平², 张力三³, 赵光树², 陈 炜^{3*}

(1. 杭州师范学院医学院, 浙江 杭州 310020; 2. 浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003;

3. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 浙江 杭州 310016)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种老年人常见的神经退行性疾病, 其发病机制尚未完全阐明, 目前治疗手段如胆碱酯酶抑制剂着眼于临床症状的改善, 而不能从根本上阻断 AD 的发展^[1]。因此, 寻找新的抗 AD 药物迫在眉睫。

β -淀粉样肽 (β -amyloid, A β) 沉积在脑内引起炎症反应, 造成对神经元的损伤, 促成了 AD 的发生。因此干预炎症反应, 可能成为有效干预 AD 发病的方法之一。抗炎药是目前抗 AD 药物研发的热点之一。雷公藤内酯醇 (triptolide, TP) 是从药用植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 中分离得到的有效成分, 具有抗炎和免疫抑制的作用。以前的工作证明 TP 能抑制脂多糖诱导的 PC-12 细胞的炎症反应, 提示其具有抗 AD 作用^[2]。本研究试图从 AD 的根本发病机制上证实 TP 的抗 AD 作用。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂: 雷公藤内酯醇 (TP), Calbiochem 公司产品, 质量分数 $\geq 98\%$, 批号 645900。A β -43, 美国 ALEXIS 公司产品; 标准胎牛血清, 美国 Hyclone 公司; MTT, 美国 Sigma; DEME 高糖培养基, Hyclone; 重组鼠神经生长因子 (NGF), 美国 R&D 公司; 二甲基亚砜 (DMSO), 上海生物工程有限公司; Annexin V-FITC Apoptosis Detection

Kit, 美国 BD 公司; RIPA Lysis Buffer Kit, ECL 化学发光显色试剂、caspase-3 P11 (K-19) goat polyclonal IgG, caspase-9 P10 (H-83) rabbit polyclonal IgG 和 Rabbit anti- β -actin polyclonal IgG, 美国 Santan Cruz; PVDF 膜, 美国 Milipore 公司。

1.2 PC-12 细胞的培养和诱导: PC-12 细胞 (引种自中国科学院上海细胞所, 浙江大学卫生部传染病重点实验室传代保存) 置于 15% 胎牛血清 (FCS) 的高糖 DMEM 培养液 (含 50 ng/mL 的 NGF、青霉素钠 100 U/mL、链霉素 100 U/mL、2 mmol/L L-谷氨酰胺, pH 7.4) 中, 2 d 更换 1 次培养液, 在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。待细胞长至 80% 生长面积时, 用 0.125% 胰酶消化细胞, 加含血清培养液终止反应, 1:3 分瓶传代, 每周换液 2 次, 传代 1 次。取对数生长期细胞用于实验。

1.3 培养细胞分组及药物处理: 为了检测 caspase 的表达, 将培养的 PC-12 细胞分为 3 组, 单纯 A β 处理组、A β 与不同质量浓度药物处理组 (A β +药物)、对照组 (正常对照)。对照组加等量无血清 DMEM 培养基; 单纯 A β 处理组换以新鲜无血清培养基后加入终浓度为 5 μ mol/L 的 A β ; A β +药物处理组: 用不同质量浓度的药物预处理细胞 24 h, 弃原培养基, 用无血清 DMEM 培养基洗 3 次, 再加入终浓度为 5 μ mol/L 的 A β 的 DMEM 培养基, 继续培养 24

收稿日期: 2006-02-22

作者简介: 沈悦娣 (1969—), 女, 浙江慈溪人, 讲师, 研究生, 主要研究方向为痴呆、白血病的分子生物学研究, 已发表相关论文 20 余篇。

Tel: (0571) 28865507 Fax: (0571) 28865512 E-mail: shenyd5@hotmail.com

* 通讯作者 陈 炜 Tel: (0571) 86006096 E-mail: srrcw@zju.edu.cn