

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00105

• 短篇论著 •

盐酸甲氯芬酯对脑梗死患者心率变异性的影响

Meclofenoxate improves heart rate variability in patients with acute ischemic stroke

刘宏鸣,樊济海,李亚维,顾秀莲,巢胜吾,王丽娜,潘瑞麟

解放军第 455 医院心内科,上海 200052

[摘要] **目的:**观察盐酸甲氯芬酯对脑梗死患者心率变异性(heart rate variability, HRV)的影响,探讨其对脑梗死患者心脏自主神经功能损伤的疗效。**方法:**选择 91 例脑梗死患者,随机分为 2 组(甲氯芬酯治疗组 46 例、吡拉西坦对照组 45 例),选取同期 50 例健康体检者作为正常对照;甲氯芬酯治疗组静滴盐酸甲氯芬酯,吡拉西坦对照组静滴吡拉西坦,共 15 d;比较各组 HRV 各项参数的变化。**结果:**与健康人群相比,脑梗死患者 SDNN、SDANN、SDNN Index、RMSSD、PNN₅₀、HRVTI 各项指标均显著降低($P<0.05$)。甲氯芬酯治疗后 HRV 各项指标均明显高于治疗前($P<0.05$);吡拉西坦治疗后 SDNN、SDANN、SDNN Index 较治疗前增高($P<0.05$),而 RMSSD、PNN₅₀、HRVTI 无显著变化。治疗前 2 组各项指标无统计学差异,治疗后甲氯芬酯治疗组各项指标高于吡拉西坦对照组($P<0.05$)。**结论:**脑梗死后心脏自主神经活动受到抑制,甲氯芬酯能改善脑梗死后心脏的自主神经功能,对预防心血管事件有一定价值。

[关键词] 甲氯芬酯;脑梗死;心率

[中图分类号] R 743.33

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2008)01-0105-03

脑血管疾病致脑组织受损会导致心脏自主神经的调节功能异常,提高心律失常的发生率,增高患者发生猝死的危险性^[1-4]。盐酸甲氯芬酯(meclofenoxate)是一种传统的中枢兴奋药,主要用于脑外伤昏迷、新生儿缺氧、小儿遗尿、脑梗死后尿失禁等的治疗,具有清除氧自由基和脂褐素、促进脑代谢、保护细胞膜、增加脑血流量和改善脑缺血、缺氧、促进损伤神经功能恢复的作用^[5-8]。最近的研究^[9-10]发现,盐酸甲氯芬酯还具有抑制心脏衰老、保护胃肠黏膜的功能。本实验在上述研究的基础上,观察盐酸甲氯芬酯对脑梗死患者心脏自主神经功能的影响,寻求预防脑梗死患者心律失常,降低患者脑血管意外发生率的新途径。

1 材料和方法

1.1 研究对象及入选标准 选择 2004 年 6 月至 2006 年 7 月本院住院脑梗死患者,发病 6~72 h,均经头颅 CT 和(或)MRI 证实,符合 1995 年中华医学会第 4 次全国脑血管病学术会议修订的诊断标准。入选标准:(1)无影响心率变异性(heart rate variability, HRV)的其他疾病,如扩张性或肥厚性心肌病、急性冠脉综合征包括急性心梗、不稳定性心绞痛、3 级及以上充血性心衰、肾病、肺部疾病、糖尿病、乙醇中毒、电解质紊乱及机械通气;(2)未服用影响心脏自主神经功能的药物(如 β -受体阻滞剂、洋地黄等);(3)无房颤。在 HRV 测定期间发生发热、低氧血症及严重高血压(BP>170/100 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)均剔除。符合上述标准的患

者共 91 例,随机分为 2 组:甲氯芬酯治疗组 46 例,男性 27 例,女性 19 例,年龄 45~81 岁,平均(68.4±11.1)岁;吡拉西坦对照组 45 例,男性 23 例,女性 22 例,年龄 43~78 岁,平均(67.3±10.6)岁。2 组患者在年龄、性别及脑梗死病程上无统计学差异。选取同期健康体检人员 50 例(正常对照组),其中男性 34 例,女性 16 例,平均年龄(68.1±11.7)岁。所有研究对象均知情同意。

1.2 各组研究对象的处理 所有治疗组患者的基础治疗均为丹参注射液 20 ml+右旋糖酐-40 500 ml。甲氯芬酯治疗组患者加用盐酸甲氯芬酯(针剂,上海新亚药业有限公司,批准文号:H31020012)500 mg+生理盐水 250 ml,静脉滴注,每日 1 次,疗程 15 d。吡拉西坦对照组加用吡拉西坦氯化钠注射液(piracetam,江苏晨牌药业有限公司,批准文号:H20040085)20 g/100 ml,静脉滴注,每日 1 次,疗程 15 d。正常对照组不作任何处理。

1.3 各组研究对象 HRV 的观察 HRV 检测采用美国 PI200 型 3 通道 Holter 分析系统,连续检测 24 h 心电信号。采用专人分析、人机对话方式识别各种心律失常,剔除异位搏动及伪差。采用由欧洲心血管学会和北美起搏电生理学学会组成的 HRV 专题委员会推荐的方法及指标,并参照中华医学会 HRV 协作组规定的统一方法^[11],由计算机自动计算正常窦性心搏 R-R 间期,并计算出以下心率变异指标。SDNN(ms):全部正常窦性心搏间期 NN 的标准差;SDANN(ms):全程按 5 min 分成连续的时间段,先计算每 5 min 的

[收稿日期] 2007-07-30 **[接受日期]** 2007-11-23

[基金项目] 上海市卫生局科研基金(054108). Supported by Science Foundation of Health Department of Shanghai Municipal Government (054108).

[作者简介] 刘宏鸣,主任医师, E-mail: hmluiyang@126.com

NN 间期平均值,再计算所有平均值的标准差;SDNN Index (ms):全程按 5 min 分成连续的时间段,先计算每 5 min 的 NN 间期标准差,再计算这些标准差的平均值;RMSSD (ms):全程相邻 NN 间期之差的均方根值;PNN₅₀(%):NN₅₀除以总的 NN 间期个数乘以 100;HRVTI:心率变异三角指数即窦性 R-R 周期的总数除以窦性 R-R 周期直方图的高度。在治疗前后对 HRV 上述各指标进行分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 10.0 软件包进行分析,计量

资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较采用 t 检验。

2 结 果

2.1 脑梗死患者与健康人群间 HRV 各项指标的比较 与健康人群相比,脑梗死患者 SDNN、SDANN、SDNN Index、RMSSD、PNN₅₀、HRVTI 各项指标均显著降低($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 脑梗死与健康组 HRV 各项指标的比较

组别	例数	年龄	SDNN <i>t</i> /ms	SDANN <i>t</i> /ms	SDNN Index <i>t</i> /ms	RMSSD <i>t</i> /ms	PNN ₅₀ (%)	HRVTI
健康组	50	68.1±11.7	139.41±38.37	127.14±33.21	54.17±15.99	27.21±14.05	15.81±9.12	36.77±12.83
脑梗死组	91	67.8±10.9	102.12±36.61*	89.56±31.76*	39.89±15.43*	21.97±12.45*	11.58±8.94*	28.98±12.14*

* $P<0.05$ 与健康组比较

2.2 甲氯芬酯治疗组与吡拉西坦对照组治疗前后 HRV 各指标比较 甲氯芬酯治疗组治疗后 HRV 各项指标均明显高于治疗前($P<0.05$ 或 0.01);吡拉西坦对照组治疗后 SDNN、SDANN、SDNN Index 较治疗前增高($P<0.05$),而

RMSSD、PNN₅₀、HRVTI 无显著变化。治疗前 2 组各项指标无统计学差异,治疗后甲氯芬酯治疗组各项指标高于吡拉西坦对照组($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 甲氯芬酯组与吡拉西坦组治疗前后 HRV 指标的变化

组别	例数	SDNN <i>t</i> /ms	SDANN <i>t</i> /ms	SDNN Index <i>t</i> /ms	RMSSD <i>t</i> /ms	PNN ₅₀ (%)	HRVTI
吡拉西坦组							
治疗前	45	104.58±37.24	89.25±31.66	39.09±16.17	22.04±12.11	12.12±9.11	28.81±11.96
治疗后	45	121.14±36.58*	103.79±32.04*	46.41±15.82*	22.18±13.11	12.36±9.23	29.34±12.28
甲氯芬酯组							
治疗前	46	99.71±36.93	89.96±32.17	40.67±15.78	21.90±13.09	11.05±8.98	29.15±12.37
治疗后	46	137.68±37.71**△	118.97±31.88**△	54.47±16.22**△	27.87±12.54*△	16.84±9.08*△	34.82±12.14*△

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 与治疗前比较;△ $P<0.05$ 与吡拉西坦组治疗后比较

3 讨 论

急性缺血性脑卒中因脑组织缺氧引发兴奋毒性、超钙负荷、自由基损伤、梗死周围去极化、炎症、神经元凋亡等病理生理改变,导致脑损伤。王艺明等^[12]研究发现,某部位脑组织受损后,与此有联系的远隔部分功能也会受抑受损。因此,早期应用脑细胞代谢活化剂能在细胞水平提高脑功能下调区代谢,消除远隔抑制,促进神经缺失功能的恢复。本研究表明,脑梗死后 HRV 各项指标明显降低,提示脑梗死后心脏自主神经调节功能发生障碍,从而导致心律失常及猝死的发生率增高。若能针对受损脑组织进行早期干预治疗,减缓或抑制 HRV 各项指标的降低,可防止脑血管意外或心律失常的发生。

甲氯芬酯作为传统的中枢兴奋剂在治疗脑梗死中与其他脑细胞功能活化剂相比,具有其独特的药理学作用机制。甲氯芬酯可阻断脑缺血级联反应的不同环节^[13-16]:(1)它具有很强的神经细胞膜的亲和力和自由基清除作用,减少蛋白质的交联,阻止蛋白质变性和稳定细胞膜;(2)甲氯芬酯影响中枢神经系统内多种神经递质的含量及其与相应受体的亲

和力,通过调节脑内单胺氧化酶的活性而影响单胺类递质的含量,降低脑内去甲肾上腺素的含量,提高多巴胺及 5-HT 水平,减轻神经功能损伤;(3)通过抑制脑细胞凝血噁烷 A₂ (TXA₂) 的合成促进前列环素 (PGI₂) 的合成,从而升高 PGI₂/TXA₂ 的比值,降低 TXA₂ 介导血管收缩,缓解脑血管痉挛和抗血小板聚集,改善脑血流量;(4)通过调节三羧酸循环、磷酸戊糖通路及线粒体电子传递链中一些关键酶的活性,刺激葡萄糖摄取,增加氧耗及 CO₂ 的产生,抑制葡萄糖酵解,促进磷酸戊糖通路,促进脑细胞的能量代谢。

本研究表明,对脑梗死患者进行甲氯芬酯治疗后,患者 HRV 各指标有显著改善,明显升高,效果优于吡拉西坦治疗组。这表明甲氯芬酯有助于脑梗死神经功能缺损的恢复和心脏自主神经功能的修复。本研究中应用吡拉西坦后,脑梗死患者反映自主神经功能的 HRV 部分指标有一定的改善,但与甲氯芬酯比较效果不显著。这说明吡拉西坦作为氨基酸的同类物,具有一定的保护和修复脑细胞的作用,当然,也不能排除疾病的自然转归过程。

总之,本研究表明,甲氯芬酯能明显提高脑梗死患者 HRV 各项指标,对脑梗死患者心脏自主神经功能损伤具

有一定的修复和治疗作用,且未发现明显的不良反应,值得进一步研究以推广使用。

[参 考 文 献]

- [1] Yamauchi H, Kudoh T, Kishibe Y, Iwasaki J, Kagawa S. Selective neuronal damage and chronic hemodynamic cerebral ischemia[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61: 454-465.
- [2] Pomytkin N A, Storozheva Z I, Semenova N A, Proshin A T, Sherstnev V V, Varfolomeev S D. [Neuroprotective effect of choline succinate in rats with experimental chronic cerebral ischemia evaluated by cognitive ability tests][J]. *Izv Akad Nauk Ser Biol*, 2007, (2): 183-187.
- [3] 胡克霞, 毕建忠, 王建华, 马伟红, 来超, 周国钰. 脑梗死患者心率变异的研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2004, 17: 125-126.
- [4] 刘宏鸣, 樊济海, 刘晓英, 顾秀莲, 卢静, 李亚维, 等. 不同部位脑梗死对心脏自主神经功能的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2004, 25: 994-996.
- [5] Lederer J, Verheyden C. Action d'epressive de la centroph' enoxine sur la fonction thyro'etropie de l'hypophyse. [Depressive action of centrophenoxine on the thyrotropic function of the pituitary][J]. *Ann Endocrinol(Paris)*, 1964, 25: 374-377.
- [6] Nehru B, Bhalla P, Garg A. Further evidence of centrophenoxine mediated protection in aluminium exposed rats by biochemical and light microscopy analysis[J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45: 2499-4505.
- [7] Nehru B, Bhalla P, Garg A. Evidence for centrophenoxine as a protective drug in aluminium induced behavioral and biochemical alteration in rat brain[J]. *Mol Cell Biochem*, 2006, 290(1-2): 33-42.
- [8] Voronina T A. [Hypoxia and memory. Specific features of neurotropic agents effects and their use][J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2000, (9): 27-34.
- [9] Eli R, Fasciano J A. An adjunctive preventive treatment for heart disease and a set of diagnostic tests to detect it: insulin-like growth factor-1 deficiency and cell membrane pathology are an inevitable cause of heart disease[J]. *Med Hypotheses*, 2006, 66: 964-968.
- [10] Al-Moutaery A R. Effect of centrophenoxine on water-immersion restraint stress- and chemically-induced gastric ulcers in rats[J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 2003, 113-114: 39-56.
- [11] 孙瑞龙, 吴宁, 杨世豪, 陆再英, 郭林妮, 屈建石, 等. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. *中华心血管病杂志*, 1998, 26: 252-255.
- [12] 王艺明, 刘兴德, 董为伟. 电刺激小脑顶核对脑源性自主神经活性的保护作用[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28: 221-224.
- [13] Liao Y, Wang R, Tang X C. Centrophenoxine improves chronic cerebral ischemia induced cognitive deficit and neuronal degeneration in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25: 1590-1596.
- [14] Nehru B, Bhalla P. Reversal of an aluminium induced alteration in redox status in different regions of rat brain by administration of centrophenoxine[J]. *Mol Cell Biochem*, 2006, 290(1-2): 185-191.
- [15] Bhalla P, Nehru B. Modulatory effects of centrophenoxine on different regions of ageing rat brain[J]. *Exp Gerontol*, 2005, 40: 801-806.
- [16] 鲍贤俊, 叶军强. 盐酸甲氯芬酯和灯盏花联合应用治疗急性脑梗死的疗效[J]. *中国急救医学*, 2003, 23: 813.

[本文编辑] 尹 茶