

山莨菪碱联合血浆置换对血栓性血小板减少性紫癜患者神经系统症状的影响

刘庆荣^{1*}, 刘洪涛¹, 杨春华¹, 王欢¹, 刘明远^{2#}, 高彩凤¹, 刘艳春¹, 李伟¹, 史研¹, 陈曦¹(1.河北医科大学附属唐山市工人医院血液科, 河北唐山 063000; 2.佳木斯大学基础医学院药理教研室, 黑龙江佳木斯 154007)

中图分类号 R554⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4177-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.14

摘要 目的:观察山莨菪碱(Ani)联合血浆置换(PE)对血栓性血小板减少性紫癜(TTP)患者神经系统症状的影响。方法:选择58例伴有神经系统症状的TTP患者随机分为联合治疗组(31例)和对照组(27例)。联合治疗组患者给予PE治疗,置换剂量为40 ml/(kg·d),置换频率为:第1周1次/d,第2周1次/2d,第3周1次/3d;同时给予Ani 25 mg/(m²·d),加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,持续2~2.5 h。对照组患者单用PE治疗,方案同联合治疗组。两组患者疗程均为21 d。观察两组患者治疗后头痛、癫痫大发作、意识障碍、语言障碍、精神异常等症状改善情况,并观察治疗期间药物相关不良反应。结果:联合治疗组患者头痛、癫痫大发作、意识障碍、语言障碍、精神异常等症状在治疗过程中消失时间显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Ani相关不良反应均较轻微,可耐受。结论:Ani联合PE治疗TTP能快速改善患者的神经系统症状,且安全性较好。

关键词 血栓性血小板减少性紫癜;神经系统症状;山莨菪碱;血浆置换;改善

Effect of Anisodamine Combined with Plasma Exchange on the Improvement of Neurological Symptoms in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

LIU Qing-rong¹, LIU Hong-tao¹, YANG Chun-hua¹, WANG Huan¹, LIU Ming-yuan², GAO Cai-feng¹, LIU Yan-chun¹, LI Wei¹, SHI Yan¹, CHEN Xi¹(1.Dept. of Hematology, The Affiliated Tangshan Worker's Hospital of Hebei Medical University, Hebei Tangshan 063000, China; 2.Dept. of Pharmacology, Basic Medical College, Jiamusi University, Heilongjiang Jiamusi 154007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects and safety of anisodamine (Ani) combined with plasma exchange (PE) on the improvement of neurological symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). METHODS: 58 TTP patients were randomized into combined treatment group (31 cases) and control group (27 cases). Both groups were given PE with daily dose of 40 ml/(kg·d), replacement frequency of once a day for the first week, every other day for the second week and every 3 days for the third week; combined treatment group was additionally given Ani 25 mg/(m²·d) added into 5% Glucose injection 250 ml intravenously, lasting for 2-2.5 h. Treatment course of 2 groups lasted for 21 d. Headache, epilepsy gravior, disorder of consciousness, language barrier and psychosis of 2 groups were improved after treatment, and related ADR was observed during treatment. RESULTS: The symptoms such as headache, epilepsy gravior, disorder of consciousness, language barrier and psychosis in treatment group disappeared more quickly than in control group; there was statistical significance ($P<0.05$). Ani related ADR was slight and tolerable. CONCLUSIONS: Ani combined with PE can improve neurological symptoms rapidly with good safety.

KEY WORDS Thrombotic thrombocytopenic purpura; Neurological symptoms; Anisodamine; Plasma exchange; Improvement

- [3] 徐振华,徐晓众,武斌,替米沙坦、非洛地平联合二甲双胍治疗高血压合并糖尿病36例[J].中国药业,2010,19(11):53.
- [4] 李航,骆英,熊景,等.盐酸小檗碱治疗糖尿病肾病的临床和实验研究进展[J].中国中西医结合杂志,2012,32(12):1714.
- [5] 张继英,杨造成,李慧芳,等.大剂量黄连素对2型糖尿病患者血液流变学影响的临床研究[J].武警医学,2000,11(11):643.
- [6] 郝钰,邱全璞,吴珺,等.小檗碱对IL-1或TNF诱导的多形核白细胞与内皮细胞粘附的影响[J].中国病理生理杂志,2000,16(7):585.
- [7] 刘慰华,黄河清,邓艳辉,等.黄连素对糖尿病肾损伤大鼠肾功能、氧化应激、肾脏醛糖还原酶的影响[J].中国药理学通报,2008,24(7):955.
- [8] 吕俊华,张世平,潘竟铨.小檗碱对D-半乳糖诱导糖基化模型大鼠血糖、血脂和肝肾功能的影响[J].中国中医基础医学杂志,2007,13(1):47.
- [9] 刘长山,王秀军,柳林,等.黄连素对醛糖还原酶活性的抑制及其防治DN的意义[J].辽宁实用糖尿病杂志,2002,10(3):22.

(收稿日期:2013-06-02 修回日期:2013-08-20)

* 副主任医师,硕士。研究方向:血栓与止血。电话:0315-3722196

通信作者:副教授,博士。研究方向:药动学。电话:0454-8618576。E-mail:liumingyuan12@163.com

血栓性血小板减少性紫癜(Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种相对少见的急性病,临床表现为血小板减少性紫癜、微血管病性溶血性贫血、神经精神症状、肾损害及发热,即所谓的“五联征”。该病临床表现复杂多变,且往往有神经系统受累^[1]。TTP疾病早期约有60%的患者因以神经系统的首发症状而就诊于神经内科^[2]。我院自2005年1月—2013年3月,以山茛菪碱(Ani)联合血浆置换(PE)治疗TTP,观察其对患者神经系统症状的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象均为我院患者,其中血液科34例、重症监护科(ICU)7例、妇产科4例、肾脏内科6例、烧伤科4例、感染科2例、创伤外科1例,共计58例,均符合TTP诊断标准^[3],均伴有头痛、癫痫大发作、意识障碍、语言障碍或精神异常等神经系统症状。经头颅CT或MRI检查,结果仅15例患者的头部CT检查有异常改变,表现为大脑白质低密度影8例,其中双侧顶叶4例,颞枕叶2例,基底节区2例;双侧小脑低密度灶2例;合并白质点、片状出血5例。头颅MRI检查发现54例(93.1%)有不同程度异常,仅有4例(6.9%)未见明显异常改变,主要表现为皮层下白质(40例,74.1%)和皮层下白质累及灰白质交界区、脑皮质(14例,25.9%)呈斑片状影及边缘不清晰的长T1、长T2 FLAIR高信号灶,表现为缺血性损害;另外,54例中有10例(18.5%)表现为混杂信号,提示有出血性改变。按随机数字表法将58例TTP患者分为两组。联合治疗组31例,男性11例,女性20例,年龄22~74岁,平均(46.91±9.67)岁;对照组27例,男性11例,女性16例,年龄22~73岁,平均(46.89±9.70)岁。两组患者性别、年龄等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本试验经我院伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

病例确诊后即行PE治疗,使用美国OBE Spectra血细胞分离器,采用ACD-A抗凝剂,用新鲜冰冻血浆作为置换液,术前以10%葡萄糖酸钙注射液20 ml静脉滴注或口服,并以苯海拉明20 mg肌肉注射,以预防枸橼酸引起的低钙反应及血浆引起的过敏反应。联合治疗组给予PE治疗,置换剂量为40 ml/(kg·d),置换频率为:第1周1次/d,第2周1次/2 d,第3周1次/3 d;同时给予Ani(天津金耀氨基酸有限公司生产)25 mg/(m²·d),加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,持续2~2.5 h。对照组单用PE治疗,方案同联合治疗组。两组患者疗程均为21 d。

1.3 观察指标及方法

治疗过程中以小时为单位进行临床观察,比较两组患者头痛、癫痫大发作、意识障碍、语言障碍、精神异常等神经系统症状消失时间。治疗期间对患者进行密切观察,记录并及时对症处理发生的各种与Ani相关的不良反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者神经系统症状消失时间比较

治疗后,两组患者神经系统症状消失时间比较,联合治疗组显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗后神经系统症状消失时间比较($h, \bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of neurological symptoms disappearing time between 2 groups after treatment($h, \bar{x} \pm s$)

组别	项目	头痛	癫痫大发作	意识障碍	语言障碍	精神异常
联合治疗组	例数	7	6	8	4	6
	症状消失时间	70.1±19.2	62.5±21.3	72.4±18.7	50.8±11.3	108.8±28.5
对照组	例数	6	5	8	3	5
	症状消失时间	99.8±26.1	94.8±25.2	98.5±24.8	89.7±19.1	157.6±49.6
t		-2.245	-2.308	-2.377	-3.414	-2.345
P		0.049	0.046	0.032	0.019	0.044

2.2 不良反应

联合治疗组患者应用Ani治疗期间,均未发生烦躁、兴奋、惊厥、心绞痛、谵语、尿潴留等不良反应,然而均有轻微的口干、视物模糊现象,其中7例患者出现了轻微的心悸症状,但上述症状均为一过性,1.5~2.0 h后症状均消失,且3 d之后患者均耐受治疗,上述症状均未再次出现。

3 讨论

1924年,Moschowitz首次报道了1例TTP患者^[4]。此后我国关于TTP的报道越来越多。目前一致认为,TTP的发病机制为:血管内皮细胞损伤,大分子量及超大分子量的血管性血友病因子(vWF)多聚体(UL-vWF)大量释放入血液,当裂解vWF的酶(vWF-CP)即ADAMTS-13的裂解能力不足时^[5],导致血小板和UL-vWF聚集,致使广泛微血管血栓形成,从而引起微血管病性溶血、血小板减少。其典型病理学改变表现为内皮细胞肿胀,导致内皮下无定形绒毛状物沉积、血管腔内血小板聚集而引起微血栓形成、血管腔内栓塞、红细胞碎裂等微循环异常^[6],从而出现一系列并发症。

TTP与溶血性尿毒症从临床严格意义上讲是有差别的,TTP除了溶血性尿毒症的微血管病性溶血性贫血、血小板减少、肾损害“三联征”外,还有发热、神经精神症状。TTP会引起患者脑组织血流灌注障碍,从而使脑部海马区及颞叶、额叶、顶叶大脑皮层等处发生缺血缺氧性损伤。TTP神经精神症状产生的病理生理学基础正是神经元不同程度的缺血缺氧反应^[7]。国外文献报道,TTP的神经精神症状发生率约52%~95%^[8]。而以神经系统症状为主要临床表现的TTP往往容易漏诊、误诊。樊春秋等^[9]曾对26例以神经精神症状为首发临床表现的TTP患者进行分析,结果显示其往往容易被误诊为病毒性脑炎、脑血管意外或流行性出血热等。另据文献报道,TTP常见的神经精神症状表现为头痛、视觉障碍、失语、癫痫发作、偏瘫、昏迷、意识模糊、谵语等,这与笔者临床观察的神经精神症状基本相符^[8-11]。上述症状出现的主要病因与TTP患者广泛脑血管微血栓产生,导致微小的梗死灶形成,并且TTP患者血小板减少、凝血机制异常,导致脑白质点、片状出血灶形成等有关。

国内关于TTP的治疗,以在PE治疗的基础上给予辅助药物的较多,常见有大剂量丙种球蛋白、环孢素、糖皮质激素等,但Dervenoulas J等^[12]对44例TTP患者进行了回顾性分析,认

为静脉注射丙种球蛋白治疗没有确切的疗效;而对于环孢素,在TTP抢救的关键时期起不到作用,需要长期治疗才能产生远期的疗效^[13];此外,糖皮质激素亦缺乏TTP治疗的理论依据。Ani为抗胆碱药,是M胆碱受体阻滞药,可缓解平滑肌痉挛,同时还能抑制Ca²⁺内流^[14],防止钙超载,解除微血管痉挛,从而达到改善微循环的目的。Ani亦能起到抗自由基过氧化的作用,可减轻脂质过氧化物对血管内皮及白细胞膜的损伤^[15],其还可嵌入细胞膜脂质双层^[16],增强细胞膜流动性,进一步改善血液流态及微循环,并提高白细胞变形能力,以达到抑制血液中粒细胞和血小板聚集的效果;同时,其能够成功地抑制血栓素的合成。基于上述药理学作用基础,Ani可使中枢神经受损部位血流灌注得以有效改善,并能很好地改善TTP患者神经元程度不等的缺血缺氧状态。

本研究中,笔者对TTP患者采用Ani联合PE治疗,并以单用PE治疗作对照,观察其头痛、癫痫大发作、意识障碍、语言障碍、精神异常等5种神经系统症状消失时间,发现联合治疗组5种神经系统症状消失时间显著短于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),且Ani的用药安全性较好,显示了其在TTP治疗中的价值。

参考文献

[1] Forzley BR, Clark WF. TTP/HUS and prognosis: the syndrome and the disease (s) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2009 (112):S59.

[2] Meloni G, Proia A, Antonini G, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: prospective neurologic, neuroimaging and neurophysiologic evaluation[J]. *Haematologica*, 2001, 86(11):1 194.

[3] 张之南.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,1998:285-289.

[4] Moake JL. Moschowitz, multimers, and metalloprotease [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(22):1 629.

[5] Takatsuka H, Wakae T, Mori A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome following allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29(11):907.

[6] Mayer SA, Aledort LM. Thrombotic microangiopathy: differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies[J]. *Mt Sinai J Med*, 2005, 72(3):166.

[7] 朱明伟,王鲁宁,钟定荣.血栓性血小板减少性紫癜的临床神经精神表现和病理改变[J].解放军医学杂志,2002, 27(11):1 031.

[8] Anony. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 30-1991. An 85-year-old woman with renal failure, neurologic deterioration, and seizures[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(4): 265.

[9] 樊春秋,赵弘,黄小钦,等.以神经系统症状为首发的血栓性血小板减少性紫癜26例分析[J].中国神经精神疾病杂志,2011, 37(2):88.

[10] 袁毓贤,侯平.血栓性血小板减少性紫癜的典型与非典型临床表现[J].内科急危重症杂志,1996, 2(3):127.

[11] 邹外一,石菁华,温春光.血栓性血小板减少性紫癜19例临床分析[J].广州医药,2000, 31(4):8.

[12] Dervenoulas J, Tsigiriotis P, Bolla G, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. A study of 44 cases[J]. *Acta Haematol*, 2001, 105(4):204.

[13] Nosari A, Bernuzzi P, Corneo R, et al. Late response to cyclosporine in refractory thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Int J Hematol*, 2002, 76(3):284.

[14] 于春华,许开利,刘宗宝,等.急性心肌缺血再灌注家兔白细胞变形能力变化及654-2对其影响[J].青岛医学院学报,1998, 34(3):188.

[15] 沈成兴,梁春,陈良龙,等.山莨菪碱改善大鼠冠状动脉微循环及其机制的研究[J].东南大学学报:医学版,2003, 22(6):369.

[16] 杨国栋,周文华,徐飞,等.山莨菪碱对红细胞膜流动性和膜内源荧光的影响[J].中国现代应用药理学,1993, 10(1):4.

(收稿日期:2013-05-22 修回日期:2013-09-03)

国家卫生和计划生育委员会副主任徐科出席中国-默沙东艾滋病综合防治合作项目签字仪式

本刊讯 2013年10月9日,国家卫生和计划生育委员会副主任徐科出席“中国-默沙东艾滋病综合防治合作项目”(二期)谅解备忘录签字仪式,并会见了来访的美国默克公司总裁福维泽(Kenneth C. Frazier)、默克基金会主席里特(Geralyn Ritter)一行。

徐科介绍了我国艾滋病防控形势,并强调,中国将进一步提高艾滋病防控宣传教育的广度和针对性,加大检测力度,提高高危人群干预工作质量,进一步扩大抗病毒治疗覆盖面;积

极会同有关部门,研究鼓励社会组织参与艾滋病防治工作的有关政策措施,探索建立相关工作机制。她感谢默克基金会支持开展的艾滋病综合防治合作项目,希望在一期项目成功合作的基础上,双方继续积极协作,共同推动二期项目取得圆满成功和可持续发展。

中默项目(二期)实施自2013年至2016年,为期3年,默克基金会支持600万美元,在四川省、重庆市和福建省的部分地区开展艾滋病患者发现和医疗服务。