

前列地尔和阿司匹林联合硝苯地平治疗雷诺综合征的临床疗效观察

刘启茂, 泮飞虎, 龚桂红

【摘要】 目的 观察前列地尔和阿司匹林联合硝苯地平治疗雷诺综合征的临床疗效。方法 选取2009年1月—2013年6月仙居县人民医院急诊内科诊治的雷诺综合征患者80例, 采用随机数字表法分为对照组40例、治疗组40例。对照组患者给予硝苯地平片10 mg/次, 口服, 3次/d。治疗组患者在对照组的基础上, 给予前列地尔脂微球注射液10 μg 静脉滴注, 1次/d; 阿司匹林肠溶片100 mg 口服, 1次/d, 14 d为1个疗程。记录患者手指苍白、青紫、变红缓解时间, 疼痛缓解时间, 麻木缓解时间; 治疗前后冷水试验和握拳试验阳性率; B超测定收缩期指动脉血流峰值; 治疗前后血液流变学指标。结果 治疗后, 治疗组较对照组手指苍白、青紫、变红缓解时间, 疼痛缓解时间, 麻木缓解时间均缩短; 冷水试验、握拳试验阳性率降低; 收缩期指动脉血流峰值升高; 全血高切黏度、全血中切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数降低, 红细胞变形指数升高 ($P < 0.05$)。结论 前列地尔、阿司匹林片和硝苯地平片联合用药治疗雷诺综合征疗效显著, 三药联合优于单用硝苯地平。

【关键词】 雷诺综合征; 前列地尔; 阿司匹林; 硝苯地平

【中图分类号】 R 747.3 **【文献标识码】** B doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.18.017

刘启茂, 泮飞虎, 龚桂红. 前列地尔和阿司匹林联合硝苯地平治疗雷诺综合征的临床疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2014, 17 (18): 2127-2129. [www.chinagp.net]

Effect of Lipo PGE1, Aspirin and Nifedipine in the Treatment of Raynaud Syndrome LIU Qi-mao, PAN Fei-hu, GONG Gui-hong. Department of Emergency, Xianju People's Hospital, Xianju 317300 China

【Abstract】 Objective To observe the effect of Lipo PGE1, Aspirin and Nifedipine in the treatment of Raynaud syndrome. **Methods** 80 patients with Raynaud syndrome admitted to the department of emergency of Xianju People's Hospital from January 2009 to June 2013 were randomly divided into control group (40 cases) and treatment group (40 cases). The control group was given 10 mg Nifedipine tablet three times a day per os, while the treatment group was given additional 10 μg Lipo PGE1 dissolved in 250 ml 0.9% normal saline solution once a day intravenously and 100 mg Aspirin tablet once a day per os for a treatment course of 14 days. The remission time of pale, blue or red, the remission time of pain, the remission time of numb, the positive rate of the cool water and handgrip testing, the fingers' blood peak flow velocity in the heart beating period, hemorheology indexes between the two groups of patients were analyzed after treatment. **Results** After treatment for 14 days, the remission time of pale, blue or red, the remission time of pain, the remission time of numb were decreased, the positive rate of the cool water and handgrip testing, the fingers' blood peak flow velocity in the heart beating period were increased, whole blood high shear viscosity, whole blood middle shear viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma, viscosity, the index of erythrocyte aggregation (IEA), the index of rigid erythrocyte (IRE) were decreased, the index of erythrocyte disfiguration (IED) were increased in the treatment group more obviously than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lipo PGE1, Aspirin and Nifedipine is very effective in the treatment of Raynaud syndrome, and the combination is superior to Nifedipine alone.

【Key words】 Raynaud syndrome; Alprostadil; Aspirin; Nifedipine

雷诺综合征有原发性和继发性之分, 两者的主要区别在于是否存在原发疾病, 前者即原发性雷诺综合征, 也称为雷

诺病, 一般无明显基础疾病, 后者称为继发性雷诺综合征, 由已知疾病引起的动脉痉挛而伴发, 其常见的病因有动脉硬化、系统性红斑狼疮、动脉粥样硬化等。目前认为前列腺素代谢、微循环和血管内皮细胞的功能异常是雷诺综合征的病理生理基础^[1]。由于其可出现手指(足趾)皮肤对称性的苍白、紫绀和潮红性改变, 当手指苍白、紫绀时, 指端可有麻木、刺痛、发凉或感觉迟钝, 可伴有灼样

胀痛。出现这些症状时常引起患者的焦虑和紧张, 影响生活质量。本病治疗相关的研究中外科手术和药物治疗两方面比较多。严威等^[2]曾报道一次性分节段切除腕部尺、桡动脉外膜中交感神经及手部指动脉外膜中交感神经治疗本病。本研究采用前列地尔脂微球注射液、阿司匹林肠溶片和硝苯地平片联合用药治疗雷诺综合征, 观察其临床疗效, 现报道如下。

作者单位: 317300 浙江省仙居县人民医院急诊内科

通信作者: 刘启茂, 317300 浙江省仙居县人民医院急诊内科;

E-mail: liuqimao_ll@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2009年1月—2013年6月仙居县人民医院急诊内科诊治的雷诺综合征患者80例为研究对象。采用随机数字表法分为对照组40例、治疗组40例。对照组中男17例，女23例；年龄20~52岁；原发性21例，继发性19例（分别继发于系统性红斑狼疮6例，慢性阻塞性肺疾病5例，类风湿性关节炎4例，系统性硬化2例，皮炎2例）。治疗组中男18例，女22例；年龄22~53岁；原发性20例，继发性20例（分别继发于类风湿性关节炎6例，慢性阻塞性肺疾病5例，脑梗死4例，系统性硬化3例，椎间盘突出症2例）。两组患者性别、年龄、疾病类型具有均衡性。对照组和治疗组均排除近半年到1年内有血小板计数严重减少、消化道出血、血友病、凝血功能障碍、长期服华法林抗凝治疗等情况。

1.2 诊断标准 两侧手指阵发性对称性青紫、苍白、变红、皮肤干。遇冷或情绪激动时易诱发，可通过激发试验检查确诊。且排除手足发绀症。激发试验：（1）冷水试验：将手指浸入冷水1 min即可诱发该病发作；（2）握拳试验：两手紧握拳头1~2 min，在弯曲状态下松开手指，可出现上述症状。

1.3 治疗方法 对照组患者给予硝苯地平片10 mg/次，口服，3次/d，14 d为1个疗程。治疗组患者在对照组治疗方案的基础上给予前列地尔脂微球注射液（2 ml，10 μg/支）10 μg，加入0.9%氯化钠溶液250 ml中，静脉滴注，1次/d；阿司匹林肠溶片100 mg口服，1次/d，14 d为1个疗程。

1.4 观测指标 治疗过程中严密观察并记录患者手指苍白、青紫、变红缓解时间，疼痛缓解时间，麻木缓解时间；治疗前后冷水试验和握拳试验阳性率；B超测定收缩期指动脉血流峰值。治疗前后用LBY-N6B型全自动血液流变仪（北京普利生仪器有限公司）检查，测定血液流变学指标：全血高切黏度、全血中切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数、红细胞变形指数、纤维蛋白原水平。

1.5 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用 *t* 检验；计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后症状缓解时间比较 治疗后，治疗组较对照组手指苍白、青紫、变红缓解时间，疼痛缓解时间，麻木缓解时间均缩短，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表1）。

表1 两组患者治疗后症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

Table 1 Comparison of the remission time of the symptoms and signs between control and treatment group

组别	例数	手指苍白、青紫、变红缓解时间	疼痛缓解时间	麻木缓解时间
对照组	40	5.4 ± 1.9	6.4 ± 1.5	6.1 ± 1.8
治疗组	40	3.8 ± 1.1	4.7 ± 0.9	3.7 ± 1.1
<i>t</i> 值		2.032	2.029	3.536
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.01

2.2 两组患者治疗前后冷水试验、握拳试验阳性率及收缩期指动脉血流峰值比较 治疗前，两组患者冷水试验、握拳试验阳性率及收缩期指动脉血流峰值比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后，治疗组较对照组冷水试验、握拳试验阳性率降低，收缩期指动脉血流峰值升高，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表2）。

2.3 两组治疗前后血液流变学指标比较 治疗前，两组全血高切黏度、全血中切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数、红细胞变形指数、纤维蛋白原水平比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后，治疗组较对照组全血高切黏度、全血中切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数降低，红细胞变形指数升高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表3）。

2.4 不良反应 对照组2例出现上腹部不适、恶心，予雷尼替丁胶囊口服，甲氧氯普胺肌肉注射后消失；治疗组2例出现输液部位静脉稍红，予硫酸镁液外敷后消失。对照组和治疗组均未发现有皮肤、牙龈出血或消化道出血等不良反应。

3 讨论

雷诺综合征是一种末梢血管痉挛性疾病。该病可以是各种结缔组织病的早期表现，尤其是系统性硬化。病因和发病机制存在争议。黄冰等^[3]认为交感神经活性过高是重要发病因素，曾报道神经外科手术治疗有一定疗效。Bakst等^[4]、Omole等^[5]认为动脉血管壁病变导致末梢血管对寒冷、情绪压力等刺激出现过度反应，先收缩后淤胀所致。目前认为血管内皮细胞的功能异常是本病的病理生理基础^[6]。典型的雷诺综合征发作可分为3期：缺血期、缺氧期、充血期。有报道雷诺综合征患者均存在血小板活性增强的高凝状态及血管内皮的损伤^[7]。扩血管及活血化瘀药物早期干预能改善雷诺综合征预后。目前对雷诺综合征用硝苯地平片治疗报道较多，而采用前列地尔、阿司匹林对本病的治疗鲜有文献报道。

本研究采用前列地尔、阿司匹林联合硝苯地平治疗雷诺综合征，治疗后，治疗组较对照组手指苍白、青紫、变红缓解时间，疼痛缓解时间，麻木缓解时间均缩短；冷水试验、握拳试验阳性率降低；收缩期指动脉血流峰值升高；同时血液流变学指标全血高切黏度、全血中切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数降低，红细胞变形指数升高。硝苯地平是钙拮抗剂。血管平滑肌的收缩受细胞内 Ca^{2+} 量的调控，其细胞内钙量主要来自钙通道而内流。钙拮抗剂阻滞 Ca^{2+} 的内流，能舒张血管，主要舒张动脉，对静脉影响较小。使用钙拮抗剂，外周血管如指和趾动脉可得到舒张，

表2 两组患者治疗前后冷水实验、握拳试验阳性率及收缩期指动脉血流峰值比较

Table 2 Comparison of the positive rate of cool water and handgrip test, the fingers' blood peak flow velocity in the heart beating period between control and treatment group

组别	例数	冷水试验(+)(n(%))		握拳试验(+)(n(%))		收缩期指动脉血流峰值 ($\bar{x} \pm s, cm/s$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	40(100)	35(87.5)	39(97.5)	34(87.2)	31.28 ± 6.29	36.25 ± 8.27
治疗组	40	40(100)	8(20.0)	38(95.0)	9(22.5)	32.51 ± 7.31	41.83 ± 8.45
$\chi^2(t)$ 值		-	38.95	0.34	31.43	0.807*	2.985*
<i>P</i> 值		-	0.000	0.556	0.000	0.422	0.004

注：* 为 *t* 值；- 为无此项

表3 两组治疗前后血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of hemorheology indexes between control and treatment group

组别	例数	全血高切黏度(mPa · s)		全血中切黏度(mPa · s)		全血低切黏度(mPa · s)		血浆黏度(mPa · s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	4.37 ± 0.41	4.25 ± 0.39	5.87 ± 0.65	5.82 ± 0.62	10.25 ± 1.37	10.35 ± 0.38	1.53 ± 0.17	1.52 ± 0.16
治疗组	40	4.48 ± 0.12	3.78 ± 0.28	5.94 ± 0.64	5.02 ± 0.34	10.21 ± 1.32	9.50 ± 0.78	1.58 ± 0.18	1.28 ± 0.12
t 值		1.628	6.192	0.485	7.155	0.133	6.196	1.277	7.589
P 值		0.107	0.000	0.629	0.000	0.895	0.000	0.205	0.000

组别	红细胞聚集指数		红细胞刚性指数		红细胞变形指数		纤维蛋白原(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.34 ± 0.38	2.31 ± 0.35	4.92 ± 0.89	4.79 ± 0.79	0.82 ± 0.13	1.23 ± 0.14	3.79 ± 0.57	3.67 ± 0.55
治疗组	2.39 ± 0.45	2.02 ± 0.32	4.90 ± 0.85	4.25 ± 0.78	0.74 ± 0.25	1.33 ± 0.16	3.85 ± 0.63	3.78 ± 0.70
t 值	0.537	3.868	0.103	3.076	1.796	2.975	0.447	0.782
P 值	0.593	0.000	0.918	0.003	0.076	0.004	0.656	0.437

缓解痉挛,改善其血流^[8]。此外,钙拮抗剂有一定的抑制血小板聚集和增加红细胞变形能力的作用。

血栓烷 A₂ 是花生四烯酸的代谢产物,是血小板内环氧酶的主要产物,可引起血小板变形,释放颗粒和聚集,同时有很强的收缩血管的作用。阿司匹林可阻断花生四烯酸生成血栓烷 A₂ 的代谢途径,抑制血小板聚集,阻止血栓形成,对组织细胞的缺血再灌注损伤有明显保护作用^[9-10]。阿司匹林广泛用于急性冠脉综合征和缺血性脑卒中的防治。阿司匹林用于外周血管痉挛缺血性疾病的防治能起到和钙拮抗剂良好的相加作用。

前列地尔脂微球注射液也称为前列腺素 E₁,是一种具有广泛生物活性的内源性物质,是前列地尔脂微球载体制剂,即将前列地尔包封于 0.2 μm 的脂微球载体中,由于脂微球的包裹,前列地尔不易失活,降低了前列地尔的灭活率,减少了给药剂量,延长了药效的持续时间,降低了对局部血管的刺激作用。由于前列地尔脂微球的保护,减少了其在肺脏中的失活,从而延长了药效持续时间,最大限度地减轻了其对注射部位的刺激作用^[11]。同时由于脂微球在体内的定位效果,与普通前列腺素 E₁ 相比,药效明显增强。前列地尔脂微球注射液具有以下作用:能直接舒张血管平滑肌和抑制神经末梢释放去甲肾上腺素作用,降低外周血管阻力,调节前列环素(PGI₂)和血栓素的平衡^[12];对全身的动脉、静脉的血管床都有扩张作用;还可使阻塞性血管病变区域的血流增加。用该药治疗雷诺综合征主要是针对其扩张指和趾的动静脉,改善发作的指或趾区缺血区的血液供应等作用。同时前列地尔脂微球注射液是一种温和的血小板聚集

抑制剂,前列地尔与阿司匹林相似机制通过抑制血小板释放血栓烷 A₂,降低血液黏度和红细胞聚集性,改善微循环,防止动脉粥样硬化脂质斑形成和改善神经损害等作用^[13]。有临床研究中证实前列地尔有抑制血小板聚集,降低血液黏度、红细胞聚集性,改善其变形能力从而改善血液流变学的作用,对末梢缺血明显改善^[13]。以上这些作用影响流体力学、有助于降低血管的外周阻力。另外,前列地尔除扩张血管外,还有减轻内皮细胞损伤的特殊保护功能^[13]。前列地尔与阿司匹林、硝苯地平联合使用能改善缺血指或趾的血流速度,改善末梢缺血区的血液供应。

综上所述,前列地尔、阿司匹林和硝苯地平联合用药治疗雷诺综合征能明显改善指趾末梢的缺血症状,减轻患者痛苦,改善血流速度和多种血液黏度指标,与单用硝苯地平比较,有显著优势,且无明显药物不良反应,值得临床推广。由于本研究样本量有限以及对治疗后长期如 3 年乃至数年复发率组间比较数据尚未能得到,因此远期有待进一步的研究。

参考文献

- 1 陈灏珠,廖履坦,翁心华.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2008:1608-1610.
- 2 严威,金成万,王雨露,等.手术治疗雷诺综合征方法的研究[J].当代医学,2012,18(4):15-16.
- 3 黄冰,姚明,侯健,等.CT导引下经皮穿刺胸交感神经化学切除治疗雷诺氏综合征[J].中华神经外科杂志,2012,28(2):197-199.
- 4 Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, et al. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management [J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 59(3): 633-653.

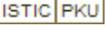
- 5 Omole FS, Lin JS, Chu T, et al. Raynaud's phenomenon, cytokines and acupuncture: a case report [J]. Acupunct Med, 2012, 30(2): 139-141.
- 6 Goldman W, Seltzer R, Reuman P. Association between treatment with central nervous system stimulants and Raynaud's syndrome in children: A retrospective case-control study of rheumatology patients [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(2): 563-566.
- 7 Sinnathurai P, Schrieber L. Treatment of Raynaud phenomenon in systemic sclerosis [J]. Internal Medicine Journal, 2013, 43(5): 476-483.
- 8 崔秀玲,奚悦,马跃.硝苯地平控释片联合缬沙坦治疗老年 2 型糖尿病肾病合并高血压的临床观察 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(7): 2440-2441.
- 9 SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RC, et al. Effects of clopidogel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke [J]. N Engl J Med, 2012, 367(9): 817-825.
- 10 韩增灿.大剂量阿司匹林联合低分子右旋糖酐治疗进展性脑梗死疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(10): 65-66.
- 11 汤莉莹,张琴,赵霞,等.前列腺素 E1 脂微球制剂治疗急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的临床观察 [J]. 中国医师杂志, 2009, 11(7): 979-980.
- 12 陆帅,王娟.前列地尔治疗 IV 期糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(4): 1388-1390.
- 13 何明坤,何筱莹,黄知敏,等.前列地尔脂微球冻干粉针治疗慢性下肢缺血性疾病的有效性及其安全性研究 [J]. 新医学, 2013, 44(3): 190-192.

(收稿日期: 2013-10-20;

修回日期: 2014-04-13)

(本文编辑: 陈素芳)

观察

作者: [刘启茂](#), [泮飞虎](#), [龚桂红](#), [LIU Qi-mao](#), [PAN Fei-hu](#), [GONG Gui-hong](#)
作者单位: [317300浙江省仙居县人民医院急诊内科](#)
刊名: [中国全科医学](#) 
英文刊名: [Chinese General Practice](#)
年, 卷(期): 2014(18)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgqkyx201418021.aspx