

2.8 临床实例测定 分别选口服帕罗西汀和舍曲林片(帕罗西汀剂量为 30 mg/d,舍曲林剂量为 150 mg/d)2 周以上的患者各 5 例测定血中药物浓度。血药浓度分别为 0.062~0.447 mg/L 和 0.042~0.351 mg/L。不同患者服用相同剂量的药物,稳态血药浓度存在较大差异,因此,必须加强该类药物的临床监护。

3 讨论

帕罗西汀和舍曲林是近年来在临床上应用最广泛的抗抑郁药之一,主要通过抑制 5-HT 的再摄取,提高突触间隙 5-HT 浓度而发挥抗抑郁的药理作用。5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)与另一种抗抑郁药 TCAs 在疗效上类似,但是前者对患者的安全性好于后者,同时患者的耐受性较好,因此更适用于需要长期服药的抑郁障碍患者^[8-10]。基于上述优点,5-HT 摄取抑制剂在临床上有更广泛的应用。研究证实,SSRIs 在老年性抑郁障碍、抑郁障碍与焦虑障碍共病、消化系统和心血管系统疾病伴发的抑郁症、神经系统伴发的抑郁症、焦虑障碍等都显示了较好的临床效果^[11-14]。

但是 SSRIs 的药理作用和不良反应(如神经精神症状、低钠血症及抗利尿激素分泌失调综合征、性功能障碍、急性闭角型青光眼、体位性低血压、自发性瘀斑等)均与药物的血药浓度紧密相关。本文发现不同个体的病例,在服用相同剂量的帕罗西汀和舍曲林后,患者体内的血药浓度差别较大。因此,开发快速、准确的监测帕罗西汀和舍曲林血药浓度对于指导临床用药有重要参考价值。通过测定患者体内的血药浓度,运用药动力学的基本原理,制定个体化治疗方案,对于提高临床治疗效果,减少药物的不良反应具有重要的意义。本文采用高效液相色谱法以盐酸阿米替林为内标对帕罗西汀和舍曲林进行测定(色谱柱为安捷伦 Zorbax SB C18 (4.6 mm×50 mm,3.5 μm),紫外检测波长为 205 nm;进样量为 40 μL;流速为 1.0 mL/min,柱温 30℃)。结果发现帕罗西汀舍曲林及内标在 5 分钟内完全分离。因此,本文建立了快速检测人血清中帕罗西汀和舍曲林含量的 HPLC-紫外检测法,可以为临床该类药物的合理应用提供指导和参考。

帕罗西汀和舍曲林在结构上有较大的差异性,但是具有紫外吸收较弱的共性^[15-17]。考虑到仪器条件及成本,本文在进行上述两种物质检测时采用紫外检测方法,选取 205 nm 波长处进行检测,发现在该波长处具有较高的检测灵敏度(帕罗西汀和舍曲林的检测限分别可达到 8 μg/L 和 5 μg/L),同时内源性物质干扰较小,具有较高的适用性。但此波长下甲醇有干扰,故选择乙腈作为 B 相洗脱相。进行色谱分析内标应性质稳定,容易检测且不影响待检测的组分。本文在进行内标选择时同时考察了卡马西平、苯妥英钠、阿米替林等作为内标,发现以阿米替林作为内标时,帕罗西汀和舍曲林具有较好的分离度,并且理论塔板数高,出峰时间早。

临床常用提取方式萃取考虑到成本及效率多采用有机溶剂液液萃取。本实验过程中曾分别使用甲苯、正己烷、二

氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯等为萃取剂,萃取率都达不到要求。而且单用乙酸乙酯或正己烷萃取时容易出现乳化现象,改用甲苯与正己烷(25:75)混合萃取,不易出现乳化现象,且萃取率最高,背景干扰小,因而采用该混合萃取剂萃取。

另外,流动相的 pH 值对待检测药物的峰形状及出峰时间具有较大的影响;pH 值过高时出峰时间推后,并且一般伴随峰形展宽,严重拖尾。本文中采用 pH2.5 的流动相时具有较好的峰形与较早的出峰时间。

4 参考文献

- [1] 隋玉辉. 文拉法辛与帕罗西汀治疗抑郁症的临床疗效比较[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(7): 641-643.
- [2] 辛霏霏. 舍曲林与帕罗西汀治疗抑郁症首次发病患者认知功能的效果分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(1): 72-73.
- [3] 张泽花. 卒中后抑郁特点及舍曲林治疗临床效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(3): 5-7.
- [4] 孟新玲, 房江山, 刘远新, 等. 盐酸帕罗西汀片对帕金森病患者合并抑郁和焦虑症状的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(6): 403-405.
- [5] 顾钟忠, 艾宗耀, 嵇冰, 等. 帕罗西汀联合中药治疗抑郁症的疗效及安全性评估[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(6): 697-700.
- [6] 陈永法, 曹文帅. 帕罗西汀与氟西汀治疗抑郁症效果和不良反应的 Meta 分析[J]. 中国药物评价, 2012, 29(2): 143-154.
- [7] 李伟冬, 贾林, 江舒曼, 等. 联合运用抗抑郁药治疗功能性消化不良疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(3): 1151-1156.
- [8] 郭蕾. 联合不同抗抑郁药治疗功能性消化不良的疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(4): 190-191.
- [9] 许月芳, 姜玲敏. 2006~2008 年我院抗抑郁药应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(3): 237-239.
- [10] 粟英, 向毓明. 抗精神病药物在老年精神病患者中的合理应用情况[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(13): 3151-3152.
- [11] 陈浙丽, 兰光华, 沈鑫华, 等. 老年抑郁症患者抗抑郁药治疗期间认知与抑郁症状的变化及其与 ApoEε4 等位基因的关系(英文)[J]. 上海精神医学, 2013, 25(2): 99-106.
- [12] 郝军锋, 王美, 刘联琦, 等. SSRIs 和非 SSRIs 类药物对住院患者焦虑和抑郁情绪改善情况的比较[J]. 国际精神病学杂志, 2013, 40(1): 1-4.
- [13] 高金松, 宋学勤, 庞礼娟, 等. 坦度螺酮联合 SSRIs 类药物治疗抑郁症疗效和安全性的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 35(8): 279-283.
- [14] 马永盛. 银杏叶提取物联合 SSRIs 对老年冠心病患者合并抑郁的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(19): 49-50.
- [15] 果伟, 赵晔, 郭桂欣, 等. 高效液相色谱法同时测定中毒患者血清中 5 种精神活性物质的浓度[J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(2): 270-274.
- [16] 彭东明, 刘艳飞, 王福东, 等. 高效液相色谱法拆分盐酸舍曲林顺式光学异构体的研究[J]. 中南药学, 2011, 9(11): 817-820.

(收稿 2013-08-12)

导致椎动脉先天纤细患者眩晕发生的因素与分析

王海音¹⁾ 张薇²⁾ 高敏³⁾ 于梦因¹⁾ 张建玲¹⁾ 王学良¹⁾ 李利¹⁾ 王新宴^{1)△} 王建昌¹⁾

1)空军总医院特诊科 北京 100142 2)总后勤部机关第一门诊部 北京 100032 3)武警总医院 北京 100039

【摘要】 目的 探讨影响椎动脉先天纤细患者眩晕发生的因素。方法 利用彩色多普勒血流显像(CDFI)检测椎动脉走行、内径及收缩期峰值流速(PSV),共筛选出椎动脉先天纤细患者 233 例后,利用 TCD 检测颅内段椎动脉 PSV、血管搏动指数(PD),并收集患者的临床资料,包括年龄、性别、临床症状、血糖、血脂和患高血压的病程时间,行 Logistic 二元回归分析上述临床因素与椎动脉先天纤细患者眩晕发生的相关性。结果 Logistic

基金项目:空军后勤科研计划项目(BKJ10J038);全军后勤科研

“十二五”重大项目(AKJ11J004)

△通讯作者:王新宴, E-mail: kztzk2012@yahoo.cn

回归年龄($OR=1.052, 95\%CI$ 为 $1.023\sim 1.081, P<0.001$)、高血压病程时间($OR=1.074, 95\%CI$ 为 $1.006\sim 1.146, P=0.032$)、血糖($OR=1.044, 95\%CI$ 为 $1.022\sim 1.067, P=0.048$)以及基底动脉的 PSV($OR=1.047, 95\%CI$ 为 $1.004\sim 1.092, P=0.033$)和 PI($OR=1.065, 95\%CI$ 为 $0.991\sim 1.145, P=0.041$), 进入回归方程, 与椎动脉先天纤细患者的眩晕发生密切相关。结论 椎动脉先天纤细是导致眩晕发生的病因之一, 这可能与椎-基底动脉的血流动力学紊乱相关, 年龄、血糖、血压是影响椎动脉先天纤细患者血流动力学改变、发生眩晕的重要临床因素。

【关键词】 先天性椎动脉纤细; 椎-基底动脉系统; 眩晕; 动脉硬化

【中图分类号】 R743.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-5110(2013)21-0041-03

椎动脉先天纤细是椎动脉发育不良的一种, 可分为单侧或双侧纤细, 研究发现椎动脉先天纤细是导致眩晕发作的病因之一^[1-2]。一部分椎动脉纤细患者由于一侧椎动脉血流暂时降低时, 可通过对侧椎动脉的血流充盈基底动脉, 营养双侧的供血结构, 代偿后可不引起症状^[3], 但另一部分椎动脉纤细患者会出现眩晕症状。因此, 本文重点探讨影响椎动脉纤细患者眩晕发作的临床因素, 以期能够尽早干预, 预防椎动脉纤细患者眩晕的发生。

1 对象和方法

1.1 对象 通过彩色多普勒血流显像(CDFI)检测椎动脉走行、内径及收缩期峰值流速(PSV), 共筛选出椎动脉先天纤细患者 233 例(2010—2013 年)。男 112 例, 平均年龄(52.70 ± 21.86)岁, 女 121 例, 平均年龄(50.56 ± 18.34)岁。椎动脉单侧纤细患者 225 例, 其中右侧纤细患者 204 例, 左侧纤细患者 21 例; 双侧纤细患者 8 例。椎动脉先天纤细伴眩晕患者 101 例, 不伴眩晕患者 132 例。且经临床相关检查排除耳源性、颈椎病性眩晕患者。

1.2 诊断标准 椎动脉纤细的诊断标准为椎动脉内径 ≤ 2.5 mm^[4]。椎动脉收缩期峰值流速降低, 即椎间段 $V_{max}\leq 30$ cm/s, 颅内段椎动脉 $V_{max}\leq 30$ cm/s^[4]。

1.3 仪器与方法

1.3.1 CDFI 检查方法: 采用 Philips, iU22, HDI5000, iE33 彩色多普勒超声仪, 探头频率 5.0~12.0 MHz。椎动脉位置较深, 高频探头显示不满意的患者, 可改用腹部凸阵探头, 频率 2.0~5.0 MHz。受检者平卧, 颈部轻度后屈体位, 纵向探

查显示清晰的颈总动脉后, 调整探头检测角度, 在颈总动脉影像的后方出现不连续的彩色血流影像特征, 就是椎动脉的椎间隙段, 沿椎间隙段向上依次探查颈段与椎间段直至颅内段, 椎动脉显示清楚后于椎间段测量椎动脉内径, 多普勒取样容积长度范围 1.0~2.0 mm, 取样线与血流方向夹角为 60°, 在椎动脉的同一部位测量收缩期峰值流速(V_{max})、血流量(Q)。

1.3.2 TCD 检查方法: 使用美国 Nicolet 公司生产的 Campaign III 脑血流检测仪, 探头频率为 200MHz。受检查者去坐位或侧卧位, 探头置于患者的枕骨大孔旁, 声束朝向眉弓, 取样容积深度为 60~80 mm, 检测双侧椎动脉颅内段血流信号, 获得椎动脉颅内段的血流频谱, 并记录颅内段椎动脉的 PSV 和 PI。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 用独立样本 t 检验分析, 其中性别的差异分析采用卡方检验。各指标与椎动脉先天纤细患者是否有眩晕进行 Logistic 二元回归模型分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 椎动脉先天纤细患者眩晕组与无眩晕组的临床资料数据比较 与不伴有眩晕的椎动脉先天纤细患者相比, 伴有眩晕的椎动脉先天纤细患者年龄增高($P<0.001, t=4.938$); 高血压的病史年限更长($P=0.001, t=3.352$), 血糖增高($P<0.001, t=3.651$), 其余各指标无差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 眩晕组与无眩晕组的各临床指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别		年龄/岁	血糖 (mmol/L)	胆固醇	甘油三酯	低密度 脂蛋白	高密度 脂蛋白	高血压 病程时间
		男	女							
眩晕	101	47	54	60.81 \pm 21.92	6.82 \pm 2.90	4.84 \pm 1.37	1.66 \pm 1.04	3.15 \pm 1.10	1.26 \pm 0.32	8.63 \pm 3.32
无眩晕	132	65	67	43.68 \pm 18.05	5.37 \pm 1.33	4.64 \pm 0.98	1.99 \pm 0.94	2.98 \pm 0.86	1.29 \pm 0.62	3.73 \pm 2.92

2.2 椎动脉先天纤细患者眩晕组与无眩晕组的椎-基底动脉血流动力学数据比较 左椎动脉颅内段的流速眩晕组低于无眩晕组($P=0.046, t=2.22$), 基底动脉流速眩晕组低于

无眩晕组($P=0.033, t=2.16$), 其余各指标差异无统计学意义。

表 2 眩晕组与无眩晕组血流动力学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	左椎动脉流速 (颅外段)	右椎动脉流速 (颅外段)	左椎动脉流速 (颅内段)	右椎动脉流速 (颅内段)	基底动脉 流速	左椎动脉 PI 值	右椎动脉 PI 值	基底动脉 PI 值
眩晕	43.61 \pm 11.73	38.30 \pm 13.04	45.41 \pm 10.17	41.55 \pm 10.41	46.74 \pm 10.35	0.92 \pm 0.21	0.94 \pm 0.24	1.87 \pm 0.97
无眩晕	47.34 \pm 11.50	41.68 \pm 13.09	49.27 \pm 13.07	41.84 \pm 10.79	50.65 \pm 10.50	0.89 \pm 0.19	0.90 \pm 0.29	0.92 \pm 0.22

2.3 Logistic 回归结果 Logistic 回归结果显示年龄、高血压病程时间、血糖以及基底动脉的 PSV、PI, 进入回归方程, 与椎动脉先天纤细患者的眩晕发生密切相关。见表 3。

3 讨论

3.1 椎动脉先天纤细与眩晕 有研究发现椎动脉先天纤细是导致眩晕发生的重要病因之一, 如在飞行员中, 眩晕患者中椎动脉纤细者占 28.2%^[5], 可能因为椎动脉的纤细可致椎动脉颅内段的供血不足, 从而导致眩晕的发生。因两侧椎

动脉汇合成基底动脉, 基底动脉的分支包括小脑前下动脉、脑桥支、内听动脉、小脑上动脉和大脑后动脉, 当椎-基底动脉供血不足时, 会影响前庭-神经系统的供血, 产生以周围前庭神经为主的功能失调现象, 如导致眩晕的发生^[6]。在本研究中也发现基底动脉的 PSV 和 PI 与椎动脉与眩晕的发生相关; 眩晕组患者基底动脉的 PSV 减慢, PI 值增高, 这与前述理论吻合, 椎-基底动脉的供血不足是椎动脉先天纤细患者发生眩晕的病因。

但在实际工作中, 我们发现并非所有椎动脉纤细患者均

伴有颅内血流动力学的异常,椎动脉纤细患者可无临床症状,可能为对侧椎动脉的血流代偿所致^[3,7-8]。因此,本文就导致椎动脉纤细患者眩晕发生的临床因素做了分析。Logistic 回归结果显示年龄、高血压病程时间、血糖是影响椎动脉纤细患者发生眩晕的重要因素。

表 3 影响椎动脉先天纤细患者眩晕的因素分析

影响因素	B	SE	Wald	P	OR	CI
年龄	0.050	0.014	12.533	0.000	1.052	1.023~1.081
高血压病程时间	0.071	0.033	4.588	0.032	1.074	1.006~1.146
血糖	0.059	0.031	3.623	0.048	1.044	1.022~1.067
基底动脉 PSV	0.046	0.021	4.564	0.033	1.047	1.044~1.092
基底动脉 PI 值	0.039	0.019	4.222	0.041	1.065	0.991~1.145

3.2 导致椎动脉先天纤细患者眩晕发生的因素分析

3.2.1 年龄: 本研究发现年龄与椎动脉纤细患者,与眩晕症状的发生密切相关。可能因为随着年龄的增长,动脉可能会出现一系列增龄性变化^[9],导致动脉弹性和顺应性进行性下降,可导致动脉内膜损伤、脂质沉积,从而使内膜增厚,斑块形成。这些增龄性改变可导致对侧椎动脉的代偿性下降,导致颅内后循环血流动力学的改变,从而使眩晕发生。

3.2.2 空腹血糖: 本研究中,眩晕组 101 例椎动脉纤细患者中,有糖尿病史 48 例,血糖控制欠佳(空腹血糖 > 8.0 mmol/L) 25 例。研究发现血糖增高可引起脂质代谢障碍,促进胆固醇的合成,从而加重和加速动脉粥样硬化,是中老年人动脉硬化的独立危险因素^[9]。由血糖增高所引起的动脉病变亦可使纤细侧椎动脉流速减低,健侧椎动脉的代偿能力下降,引起眩晕。

3.2.3 血压: 血压增高是引起动脉粥样硬化的关键因素,本研究发现高血压病史的长短与椎动脉纤细患者侧颅内、外的 PSV 显著相关,与 PI 相关,是引起眩晕的因素之一。长期血压增高^[11-12],可引起血管平滑肌细胞肥大、增生及结缔组织增加,引起动脉内膜和中层增厚、胶原增生、弹性纤维减少和断裂,导致管壁钙化和动脉内皮功能异常,引起动脉顺应性减退,动脉硬化发生。上述由于血压增高所致的血管病变可能会引起椎动脉纤细患者椎动脉血流速度的改变,影响颅内后循环的血供,诱发眩晕。

3.2.4 动脉硬化: 年龄、空腹血糖增高、高血压均是导致动脉硬化的重要因素,而脑动脉粥样硬化最常发生在椎基底动脉,该处动脉内膜和中膜粥样斑块的形成,可导致管腔狭窄,影响颅内的血流,易引起眩晕的发生^[13]。对于椎动脉先天纤细患者而言,动脉硬化更易使其发生颅内血流动力学的紊乱,导致后循环供血不足,引起眩晕发作。血脂是另一导致动脉硬化的关键因素,但本研究并未发现血脂(胆固醇、甘

油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)与椎动脉先天纤细患者的眩晕相关,可能因为纳入本研究的患者,有高脂血症者已服用他汀类降脂药,血脂控制较好,与不伴有眩晕的患者差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究发现导致椎动脉先天纤细患者颅内血流动力学的改变与年龄、空腹血糖、血压增高等临床因素相关,上述因素亦与椎动脉先天纤细患者的眩晕症状发生密切相关。有学者推测^[8],因一侧椎动脉发育不良,可通过对侧椎动脉及 Willis 环的代偿,使患者暂不出现临床症状,但随着年龄的增长,动脉硬化的形成,出现失代偿而患病^[14],本文通过对 101 例椎动脉先天纤细患者相关临床因素的分析,支持这一理论。因此,对于椎动脉先天纤细患者,要着重对血糖、血脂、血压等可引起动脉硬化的指标进行筛查,及早发现、及时干预,以保证椎-基底动脉的血供,延缓或减少椎动脉先天纤细患者眩晕症状的发生。

4 参考文献

- [1] Katsanos AH, Kosmidou M, Kyritsis AP, et al. Is vertebral artery hypoplasia a predisposing factor for posterior circulation cerebral ischemic events: A comprehensive review [J]. Eur Neurol, 2013, 70(1/2): 78-83.
- [2] 孟秀峰, 华扬, 凌晨, 等. 超声检测分析椎动脉走行变异与眩晕发作的关系 [J]. 中国脑血管病杂志, 2007, 4(10): 458-462.
- [3] 李桂英, 金琪美, 张佩华, 等. 头晕或眩晕患者超声检测椎动脉异常变化相关性分析 [J]. 上海医学影像, 2005, 14(1): 73-74.
- [4] 华扬. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学 [M]. 北京: 科学出版社, 2002: 19-23.
- [5] 李文秀, 姚克纯, 李利, 等. 飞行员颈性眩晕与椎动脉先天发育异常的关系 [J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(2): 225-227.
- [6] 周双健. 椎基底动脉供血不足 109 例分析 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(15): 1397.
- [7] 林玲, 赵建华. 老年眩晕患者椎动脉颅外段的彩色多普勒研究 [J]. 福建医药杂志, 2004, 26(6): 110-111.
- [8] 乔彦生. 颈部血管彩超、MRA 对椎基底动脉供血不足病因的诊断价值 [J]. 实用医技杂志, 2004, 11(5): 712-713.
- [9] 薛明华, 刘振军, 吴美玲. 中年人群血清生化指标与颈动脉硬化化的关系 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2011, 9(5): 425-427.
- [10] 祝连生, 谭倩. 椎基底动脉供血不足患者 LDL 水平测定 [J]. 神经损伤与功能重建, 2007, 2(2): 84.
- [11] 鄂璐莎. 高血压病人昼夜血压节律及脉压与颈总动脉 IMT 的关系 [J]. 内蒙古医学院学报, 2012, 34(5): 762-764.
- [12] 穆玉明, 吴伟春, 韩伟, 等. 不同类型高血压患者颈部动脉结构及血流动力学变化特征的超声研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2004, 20(10): 761-764.
- [13] 叶青. 动脉硬化性眩晕的中医药治疗进展 [J]. 安徽医药, 2007, 11(8): 746.
- [14] 黄文琴, 黎红华, 陈信坚, 等. 后循环缺血的血管形态学研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 10(22): 25-26.

(收稿 2013-05-29)

CT 灌注扫描评价尤瑞克林对急性脑梗死的疗效

刘希奇

河北沧州市中心医院神经内五科 沧州 061000

【摘要】 目的 通过 CT 灌注扫描评价尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效。方法 随机选取到本院就诊并确诊为急性脑梗死患者 216 例,其中 108 例(常规治疗组)采取传统的基础药物治疗,其余 108 例(尤瑞克林组)在基础用药前提下配合使用尤瑞克林静滴,分别在治疗前后对 216 例患者进行 CT 灌注扫描。记录 2 组总有效率、治疗前后脑灌注扫描指标相对值及梗死面积。结果 (1)尤瑞克林组总有效率达 87.04%,常规治疗组 64.82% ($P < 0.05$)。(2)脑梗死区域的血液灌注得到明显改善,尤其半暗带区域改善更为显著,rCBF、rCBV 和 rTTP 值得到显著提高 ($P < 0.05$)。(3)尤瑞克林组患者治疗前后梗死面

基金项目:河北省沧州市科技项目(编号:10ZD103)