

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.02.022

镇脑宁胶囊联合舒血宁注射液治疗脑动脉硬化症临床研究*

高 杨¹, 金俊杰^{2△}

(1. 江苏省南京市中西医结合医院药学部, 江苏 南京 210014; 2. 南京海昌中药集团有限公司, 江苏 南京 210061)

摘要:目的 探讨镇脑宁胶囊联合舒血宁注射液治疗脑动脉硬化症(CAS)的临床疗效。方法 选取医院2020年6月至2021年6月收治的CAS患者119例,按随机数字表法分为观察组(60例)和对照组(59例)。两组患者均予舒血宁注射液静脉滴注,观察组患者加服镇脑宁胶囊。结果 观察组总有效率为96.67%,显著高于对照组的84.75%($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的甘油三酯、血清总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平均显著低于对照组,高密度脂蛋白胆固醇水平显著高于对照组($P < 0.05$);全血黏度(低切、高切),红细胞压积水平及血浆比黏度均显著低于对照组($P < 0.05$);血浆一氧化氮(NO)水平显著高于对照组,血浆内皮素(ET)及白细胞计数显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(13.33%比15.25%, $P > 0.05$)。结论 镇脑宁胶囊联合舒血宁注射液治疗CAS,可有效改善患者的血脂和血液流变学指标,同时调节血浆NO和ET水平。

关键词:镇脑宁胶囊;舒血宁注射液;脑动脉硬化症;血脂;血液流变学;临床疗效

中图分类号:R969.4;R543

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)02-0093-04

Clinical Study of Zhennaoning Capsules Combined with Shuxuening Injection in the Treatment of Cerebral Arteriosclerosis

GAO Yang¹, JIN Junjie²

(1. Department of Pharmacy, Nanjing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing, Jiangsu, China 210014; 2. Nanjing Haichang Traditional Chinese Medicine Group Co., Ltd., Nanjing, Jiangsu, China 210061)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Zhennaoning Capsules combined with Shuxuening Injection in the treatment of cerebral arteriosclerosis (CAS). **Methods** A total of 119 patients with CAS admitted to the hospital from June 2020 to June 2021 were selected and divided into the observation group (60 cases) and the control group (59 cases) by the random number table method. The patients in the two groups were given intravenous drip of Shuxuening Injection, and the patients in the observation group were given Zhennaoning Capsules. **Results** The total effective rate in the observation group was 96.67%, which was significantly higher than 84.75% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum triglyceride (TG), serum total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The whole blood viscosity (low-shear, high-shear), hematocrit level and plasma-specific viscosity in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

*基金项目:江苏省科技成果转化专项资金项目[BA2018002]。

第一作者:高杨,女,大学本科,主管中药师,研究方向为中药学,(电话)025-85370528。

△通信作者:金俊杰,男,硕士,副研究员,研究方向为中药炮制机制及质量标准,(电子信箱)poi13321@163.com。

2021,30(20):1867-1870.

[10] 蒋菁,顾长明. 黄连上清胶囊联合抗敏牙膏治疗慢性牙周炎效果及对Th17/Treg、复发的影响[J]. 日用化学工业, 2022,52(5):539-544.

[11] IMAI K, OGATA Y. How Does Epstein-Barr Virus Contribute to Chronic Periodontitis?[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(6):1940.

[12] 颜孟雄,黄婧,杨再波. 慢性牙周炎龈沟液IL-10、IL-23、MCP-1与牙周指数的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志,2021,13(2):255-258.

[13] EMAMPANAHI M, RAD SM, JAZI MS, et al. Association between interleukin-10 gene polymorphisms and severe chronic periodontitis[J]. Oral Dis, 2019,25(6):1619-1626.

[14] 段立江,聂於凯. 光动力学疗法对慢性牙周炎患者龈沟液MMP-9、IL-8、HMGB1及TGF- β_1 的影响[J]. 检验医学

与临床,2020,17(16):2312-2315.

[15] SØRENSEN CG, KARLSSON WK, AMIN FM, et al. Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review [J]. J Neurol, 2020,267(1):1-13.

[16] 郑苔菁,白远亮,郑佳雯,等. 克拉霉素和甲硝唑治疗慢性牙周炎疗效的Meta分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019,45(1):130-136.

[17] 董子洵,韩晟,林丽开,等. 盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片药学特性综合评价[J]. 药物评价研究,2022,45(6):1092-1098.

[18] 顾晓红,陈卫,郝刚,等. 盐酸克林霉素棕榈酸酯含量测定方法的改进研究[J]. 药物分析杂志,2020,40(4):717-721.

(收稿日期:2022-06-20;修回日期:2022-09-14)

The level of plasma nitric oxide (NO) in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the plasma endothelin (ET) and leukocyte count in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (13.33% vs. 15.25%, $P > 0.05$). **Conclusion** Zhennaoning Capsules combined with Shuxuening Injection in the treatment of patients with CAS can effectively improve the blood lipid and hemorheology indexes, and regulate the levels of plasma NO and ET.

Key words: Zhennaoning Capsules; Shuxuening Injection; cerebral arteriosclerosis; blood lipid; hemorheology; clinical efficacy

脑动脉硬化症(CAS)表现为多发性梗死、软化、坏死等病理变化,最终导致神经衰弱、假性延髓麻痹等慢性脑病^[1],临床主要症状为失眠,患者后期多出现嗜睡、思维缓慢、记忆力衰退等症状。随着病情加重,脑组织会因缺血而呈现软化、坏死等,最后导致脑萎缩、动脉硬化性痴呆等,严重者会出现脑卒中,治疗后仍有较严重的后遗症^[2]。中成药镇脑宁胶囊有镇痛、镇静、解痉等功效,舒血宁注射液有扩张血管、改善机体微循环作用,两药联用治疗CAS效果显著^[3]。本研究中在此基础上进一步验证该联合用药对患者血脂与血液流变学的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合CAS诊断标准(血脂、血清胆固醇含量增高,持久的记忆力减退,影像学检查显示弥散性脑损害症状或脑电图异常)^[4];入院治疗前半个月内无阿司匹林、双嘧达莫(潘生丁)、肝素等药物服用史;年龄不小于45岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:其他脑部疾病;较严重的心、肝等功能障碍或其他急性、难控制的疾病;头痛由其他疾病造成;对本研究拟用药物过敏;其他部位感染或服用过影响白细胞计数的药物;精神障碍。

病例选择与分组:选取医院2020年6月至2021年6月收治的CAS患者119例,按随机数字表法分为观察组(60例)和对照组(59例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组患者均予舒血宁注射液[神威药业集团有限公司,国药准字Z13020796,规格为每支2 mL(含总黄酮

醇苷1.68 mg、银杏内酯0.28 mg)]6 mL,加入5%葡萄糖注射液250 mL静脉滴注,每日1次,2周为1个疗程。观察组患者同期加服镇脑宁胶囊(通化东宝药业股份有限公司,国药准字Z10920037,规格为每粒0.3 g),每次4粒,每日3次。治疗及观察期间禁用其他治疗CAS的药物,详细记录并发症必服药物的用量、用法。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血脂指标。于治疗前和治疗后1个月采集患者空腹静脉血,离心,分离得血清,采用全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。2)血液流变学指标。取上述血液,采用全自动血流变分析仪检测患者全血黏度(低切、高切)、血浆比黏度及红细胞压积水平。3)取上述血液,采用放射免疫法检测患者血浆一氧化氮(NO)、血管内皮素(ET)水平及白细胞计数(WBC),试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供。

疗效判定^[5]:显效,临床症状消失,检查指标恢复正常;有效,临床症状大部分消失,检查指标及体征均有所改善;无效,临床症状、体征、检查指标等均无改善或更严重。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察患者治疗期间皮疹、发热、恶心、呕吐、头痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
观察组($n = 60$)	40/20	54.63 \pm 1.36	4.62 \pm 1.08
对照组($n = 59$)	38/21	54.52 \pm 1.41	5.01 \pm 1.12
χ^2/t 值	0.067	0.433	1.934
P 值	0.795	0.666	0.056

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n = 60$)	35(58.33)	23(38.33)	2(3.33)	58(96.67)
对照组($n = 59$)	31(52.54)	19(32.20)	9(15.25)	50(84.75)
χ^2 值				5.039
P 值				0.025

表3 两组患者血脂指标比较($\bar{X} \pm s, \text{mmol/L}$)

Tab. 3 Comparison of blood lipid indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	TG		TC		HDL - C		LDL - C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=60)	2.78 ± 0.48	1.28 ± 0.32*	5.82 ± 1.67	3.64 ± 1.37*	1.21 ± 0.31	1.52 ± 0.28*	5.27 ± 0.88	4.22 ± 1.04*
对照组(n=59)	2.79 ± 0.51	1.85 ± 0.41*	5.78 ± 1.73	4.53 ± 1.42*	1.19 ± 0.32	1.38 ± 0.26*	5.32 ± 0.91	4.82 ± 1.05*
t值	0.110	8.462	0.128	3.479	0.346	2.825	0.305	3.132
P值	0.912	0.000	0.898	0.001	0.729	0.006	0.761	0.002

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, *P < 0.05 (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of hemorheology indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	全血黏度低切(mPa·s)		全血黏度高切(mPa·s)		血浆比黏度		红细胞压积(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=60)	9.64 ± 1.11	5.82 ± 1.08*	5.95 ± 0.54	3.66 ± 0.62*	1.98 ± 0.58	1.06 ± 0.55*	48.76 ± 5.22	40.87 ± 4.82*
对照组(n=59)	9.35 ± 1.06	7.98 ± 1.11*	5.87 ± 0.62	4.38 ± 0.63*	1.92 ± 0.61	1.46 ± 0.35*	48.23 ± 4.83	44.14 ± 5.08*
t值	1.457	10.759	0.751	6.283	0.549	4.724	0.575	3.603
P值	0.148	0.000	0.454	0.000	0.583	0.000	0.567	0.000

表5 两组患者血浆NO,ET水平及WBC比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of plasma NO,ET levels and WBC between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	NO(μmol/L)		ET(ng/L)		WBC(×10 ⁹ /L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=60)	61.41 ± 19.25	83.28 ± 21.64*	84.25 ± 15.26	66.94 ± 14.36*	8.24 ± 0.34	6.65 ± 0.27*
对照组(n=59)	60.58 ± 18.95	72.06 ± 20.54*	83.39 ± 15.74	74.61 ± 15.22*	8.25 ± 0.36	7.78 ± 0.35*
t值	0.237	2.900	0.303	2.828	0.156	19.739
P值	0.813	0.004	0.763	0.006	0.876	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%)]

组别	皮疹	发热	恶心	呕吐	头痛	合计
观察组(n=60)	1(1.67)	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	8(13.33)
对照组(n=59)	2(3.39)	2(3.39)	1(1.69)	2(3.39)	2(3.39)	9(15.25)
χ ² 值						0.089
P值						0.765

3 讨论

CAS为各种因素引起的脑动脉管壁变性、硬化的总称,包括脑动脉粥样硬化、小动脉硬化及微小动脉的玻璃样变等^[5]。动脉血管内血小板、沉淀纤维素等受损时,会使得血管结缔组织发生增生,管腔逐渐狭窄,内膜不断加厚,进而造成机体血管的弹性降低,血管堵塞,形成血栓,同时由于纤维组织的不断增生和钙质的沉着及动脉中膜的不断退化、钙化,在动脉内膜的脂质外观呈黄色粥样,最终引起脑动脉粥样硬化,对正常的血液循环影响较大,长期脑部供血及供氧的不足极易使患者出现神经障碍症候、弥漫性脑功能障碍等^[6-7]。

动脉硬化属中医“中风”“眩晕”“头痛”等范畴,

与脂淤阻络、清空蒙闭等有关,而津血互生、痰淤同源,特别是45岁以上人群,因其机体的年老或久病而导致脏腑虚弱,且主要是肝、脾、肾的虚损,气虚则机体无法正常行血,血滞形成淤,脾无法正常运作时,肾失蒸腾气化,同时津液散布异常,聚之形成痰,体虚而致痰生,而痰淤结于脑络,致使脑络不通,形成此病^[8-9]。有研究显示,舒血宁注射液可通过化痰祛痰治疗淤痰阻络,而镇脑宁胶囊可补精填髓、镇痛解痉^[10]。单用舒血宁注射液疗效较好,但关于此两药联用的报道较少^[11]。

舒血宁注射液是银杏叶经提取制成的灭菌水溶液,提取物所含银杏苦内酯可有效抑制血小板聚集,同时降低血浆纤维蛋白含量、血浆黏度,抑制血栓的形成^[12-13];还可直接渗入红细胞膜磷脂层,加强红细胞的应变能力,降低其脆性,同时可增强超氧化物歧化酶活性,有效调节血脂水平。含有的黄酮苷,可有效扩张血管,促进脑组织血液供应恢复,同时维持机体红细胞的变形能力^[14-15]。镇脑宁胶囊组方中,丹参可化痰活血,丹参中的丹参酮可有效改善机体微循环,并扩张血管,加强抗血栓作用;葛根可较好地扩张脑血管,抑制血小板聚集^[16-17]。中医理论认为,头属诸阳之会,而镇脑宁胶囊具有疏散风邪、清解内热、活血化瘀等功效。现代医学研究表明,镇脑宁胶囊可有效作用于中枢神经系统,可镇痛、解痉^[18]。两药联用,可在镇痛、镇静、解痉的同时有效调脂、降黏,改善血脂和血液流变学。本研究中,观察组患者的血脂和血液流变学指标改善程度均较对照组明显。

ET属于内皮细胞分泌出来的环形多肽,可促进血管平滑肌细胞增殖及收缩血管^[19]。有研究表明,当患者

发生CAS时,其机体的ET水平显著升高,因此在治疗CAS的同时降低ET水平具有积极意义^[20]。血浆NO可有效舒张血管、清除氧自由基、保护细胞,同时抑制血小板的聚集,若NO失调则会导致动脉收缩,加强血小板附着,堆积在血管壁,而且会导致ET受刺激而释放,使得血管内皮细胞增殖,加重CAS^[21-22]。舒血宁注射液具有化痰祛瘀作用,从而控制脑动脉粥样硬化,镇脑宁胶囊可扩张脑血管,改善微循环。两药联用,可有效改善患者血浆NO和ET水平^[23]。本研究结果也显示,观察组患者血浆NO和ET水平改善更明显。机体WBC与CAS的病情严重程度及预后关系非常密切,可能是由于患者发生CAS时某些炎性物质刺激导致外周粒细胞增多,从而导致趋化因子释放,使得白细胞循环池数目增多,趋化因子可促使白细胞聚集于病灶,故患者的WBC与正常时相比较高^[19]。有研究显示,白细胞的增多可导致机体微血管破坏,加重CAS,故WBC可作为脑动脉硬化的参考指标^[24]。本研究中观察组患者WBC降低更明显,与上述文献结果一致。

综上所述,镇脑宁胶囊联合舒血宁注射液治疗CAS可有效改善患者的血脂、血液流变学指标,同时调节患者血浆NO和ET水平。

参考文献

- [1] 顾 军,王 竟,张丹凤,等. 大脑中动脉粥样硬化性狭窄患者高分辨率磁共振成像血管壁特征与缺血性卒中风险[J]. 国际脑血管病杂志,2021,29(6):401-406.
- [2] 刘 莎,杨志宏,朱晓娜,等. 调脂柔脉颗粒联合西药治疗脑动脉硬化症的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(8):1392-1394.
- [3] 杨东亮. 镇脑宁胶囊联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛的临床效果观察[J]. 医学理论与实践,2021,34(14):2418-2420.
- [4] 李常新,魏利华,朵振顺. 脑动脉硬化症及其早期诊断探索[J]. 中国慢性病预防与控制,2000,5(5):239-241.
- [5] SUN ZQ, ZHAO MZ, BIAN WW, et al. Associations of severity of fatty liver with oxidative stress, SAA, CRP and degree of cerebral arteriosclerosis in cerebral arteriosclerosis patients who have fatty liver[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2019, 12(8): 3022-3026.
- [6] 艾璐璐,陈小东,张炳俊,等. 动脉硬化性脑小血管病与阿尔茨海默病认知功能损害特征比较[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(4): 349-353.
- [7] WEIGAND S, SAALFELD S, HOFFMANN T et al. Suitability of intravascular imaging for assessment of cerebrovascular diseases[J]. Neuroradiology, 2019, 61(9): 1093-1101.
- [8] 马伟杰,丁小强,杨 靖. 养血清脑颗粒联合马来酸桂嗪特异性治疗脑动脉硬化的疗效分析及作用机制研究[J]. 河北医学, 2020, 26(1): 150-154.
- [9] XIA WQ, NIU GZ, YIN CG, et al. Effects of lncRNA gm4419 on rats with hypertensive cerebral atherosclerosis through NF- κ B pathway[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(24): 10976-10981.
- [10] 杨保华,付 胜,伏冬梅. 舒血宁注射液联合重组组织纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中疗效及对血清脂蛋白相关磷脂酶A2,同型半胱氨酸,高敏C反应蛋白水平的影响[J]. 实用医院临床杂志,2020,17(6):87-90.
- [11] 李 婧. 舒血宁注射液治疗老年缺血性脑血管病的疗效及安全性[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2020, 8(3):46.
- [12] 陈 冬,欧阳存,张淑琴,等. 舒血宁注射液联合氨氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床效果观察[J]. 世界中医药, 2020, 16(6):887-891.
- [13] 江 雪,江海燕. 吡拉西坦联合舒血宁注射液对高血压并脑梗死患者血液流变学及血清Hcy和hs-CRP水平的影响[J]. 河北医学,2022,28(2):331-336.
- [14] 周有婷,侯 倩,才 鼎,等. 舒血宁联合复方丹参片对急性脑梗塞患者血清超敏C反应蛋白、脂蛋白的影响及其临床疗效[J]. 西部医学,2019,31(8):1232-1236.
- [15] 聂小萍. 舒血宁注射液治疗缺血性脑血管病的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(9):50-51.
- [16] SOMEYA Y, TAMURA Y, KAGA H, et al. Skeletal muscle function and need for long-term care of urban elderly people in Japan (the Bunkyo Health Study): a prospective cohort study[J]. BMJ Open, 2019, 9(9): e031584.
- [17] 肖悠美. 镇脑宁胶囊联合阿魏酸钠治疗偏头痛的临床研究[J]. 现代药物与临床,2019,34(1):41-44.
- [18] BAKHSHANDEH E, SOBHANI S, CROUTXÉ - BARGHORN C, et al. Siloxane - modified waterborne UV - curable polyurethane acrylate coatings: Chemorheology and viscoelastic analyses[J]. Progress in Organic Coatings, 2021, 158(6): 106323.
- [19] 吴晓峰,李文玉,李志丹,等. 通脑方治疗脑动脉硬化症的疗效以及对血脂、Hcy水平的影响[J]. 四川中医,2018,36(4): 116-119.
- [20] 颜立群,颜 瑾,侯亚平,等. 症状性颅内动脉硬化性狭窄下游晚期到达逆向血流比率与神经功能缺损的相关性分析[J]. 河北医科大学学报,2022,43(5):6.
- [21] 翟 云,杨 柳,任薇薇,等. 脑梗死患者血浆晚期糖基化终产物、一氧化氮水平与颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. 临床误诊误治,2020,33(2):90-95.
- [22] 胡明哲,陈香岩,吴光亮,等. 中性粒细胞淋巴细胞比值、淋巴细胞单核细胞比值与症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的关系[J]. 天津医药,2022,50(5):493-497.
- [23] LAMBY P, KRÜGER - GENGE A, FRANKE RP, et al. Effect of iodinated contrast media on the oxygen tension in the renal cortico - medullary region of pigs[J]. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2019, 73(5): 1-10.
- [24] 赵学廉,方敬献,朱洋洋. 阿托伐他汀联合丹参注射液对脑动脉硬化症患者血脂、血液流变学的影响[J]. 哈尔滨医药, 2020, 40(6): 521-523.

(收稿日期:2022-02-23;修回日期:2022-08-21)