

养血清脑颗粒剂治疗脑动脉硬化症患者的临床观察

王延江 周华东 李敬诚 邓娟 高长越 田玉静 温建良 陈曼娥

摘要 目的 观察养血清脑颗粒剂治疗脑动脉硬化症的疗效,并探讨其机制。方法 167 例脑动脉硬化症患者随机分为治疗组(在常规西药治疗的基础上加用养血清脑颗粒剂)和对照组(单用常规西药治疗),观察两组患者治疗前后主要症状积分、脑动脉平均血流速度(VM)及血浆一氧化氮(NO)、降钙素基因相关肽(CGRP)和内皮素(ET)水平的变化。结果 (1)治疗后治疗组眩晕、头痛和耳鸣等主要症状积分值均显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。 (2)与治疗前比较,治疗组治疗后血浆 NO 和 CGRP 显著增高($P < 0.01$) ET 水平和 VM 显著下降($P < 0.01$)。对照组上述指标无显著变化。结论 养血清脑颗粒剂对脑动脉硬化症有较好的疗效,调控血管活性物质水平是其治疗作用的重要机制。

关键词 养血清脑颗粒剂;脑动脉硬化症;一氧化氮;降钙素基因相关肽;内皮素

Clinical Observation on Effect of Yangxue Qingnao Granule in Treating Patients with Cerebral Arteriosclerosis

WANG Yan-jiang, ZHOU Hua-dong, LI Jing-cheng, et al *Second Cerebral Department, Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing (400042)*

Objective To observe the efficacy of Yangxue Qingnao granule (YXQN) in treating cerebral arteriosclerosis and to explore its mechanisms. **Methods** One hundred and sixty-seven patients with arteriosclerosis were randomly divided into the treated group treated with conventional medical treatment plus YXQN and the control group treated with conventional medical treatment alone, to observe the changes before and after treatment in scores of chief symptoms, mean velocity of cerebral blood flow (VM), plasma nitric oxide (NO), calcitonin gene related peptide (CGRP) and endothelin (ET) levels. **Results** (1) After treatment in treated group, the scores of chief symptoms such as vertigo, headache and tinnitus were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); (2) NO and CGRP level in the treated group after treatment obviously elevated, and ET and VM markedly reduced ($P < 0.01$), while no evident change of these parameters was found in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The efficacy of YXQN in treating cerebral arteriosclerosis is definite, modulating the level of vasoactive factors was its important mechanism.

Key words Yangxue Qingnao granule; cerebral arteriosclerosis; nitric oxide; calcitonin gene related peptide; endothelin

养血清脑颗粒剂具有滋阴补血、平肝潜阳、活血通络、解除头晕、制止头痛的作用。2002 年 10 月—2003 年 4 月,我们用养血清脑颗粒剂治疗脑动脉硬化症患者 84 例,观察其疗效,并探讨治疗机制,现报告如下。

临床资料

1 病例入选条件 所有患者均符合脑动脉硬化症诊断标准^[1],即(1)年龄 ≥ 45 岁(2)具有持久而固定的高级神经活动功能减退,如记忆力减退、倦怠或失眠、易激动或易疲劳、性格改变等,且随脑力与体力活动而有间隙性加重(3)有脑缺血表现,如眩晕、耳鸣、头痛(4)具有一定而弥漫的脑损害症状和体征(如肢

端麻木)(5)具有全身性动脉硬化症的旁证(如眼底动脉硬化Ⅱ级以上,主动脉弓增宽,冠心病或颞动脉、桡动脉壁变硬等)。排除(1)调查者认为患者有急性或难以控制的疾病,如严重的心、肝、肾功能异常(2)诊断为精神障碍(3)低血压患者(4)过敏体质和(或)药物过敏史(5)不愿参加本研究者。

2 一般资料 185 例患者依就诊顺序,按数字表法随机分为两组,治疗组 91 例,对照组 94 例(治疗组有 7 例,对照组有 11 例患者失访或退出观察)。治疗组完成研究者 84 例,其中男 47 例,女 37 例;年龄 50~75 岁,平均 (60.8 ± 7.9) 岁;平均病程 (5.5 ± 2.9) 年;合并症:有卒中史 28 例,冠心病 33 例,高血压病 53 例,糖尿病 19 例,高脂血症 25 例。对照组完成研究者 83 例,其中男 45 例,女 38 例;年龄 50~75 岁,平均

(61.1±8.4)岁;平均病程(5.3±3.1)年;合并症:有卒中史 31 例,冠心病 30 例,高血压病 56 例,糖尿病 16 例,高脂血症 20 例。两组患者资料经统计学处理差异无显著性,具有可比性。

方 法

结 果

1 治疗方法 两组均用阿司匹林肠溶片 75mg,每日 1 次口服;潘生丁片 50mg,每日 3 次口服。治疗组同时加用养血清脑颗粒剂(由当归、川芎、熟地、白芍、珍珠母、决明子、夏枯草、细辛等组成,每包 4g,天津天士力制药集团生产)4g 冲服,每日 3 次,均连续用药 1 个月。两组均不用其他改善血液循环、镇痛及镇静药物。

2 观察指标

2.1 主要症状 包括头痛、眩晕、耳鸣、失眠、肢体麻木。头痛程度评定按数字分级法(NRS):0-10 数字代表不同程度的疼痛,0 为无痛,10 为最剧烈的疼痛,其中 1-3 为轻度,4-6 为中度,7-10 为重度,由患者圈出一个最能代表疼痛的数字。眩晕、耳鸣、失眠和肢体麻木的症状评定按记分法具体为:显著程度、持续时间、轻重分别记 4 分、3 分、2 分、1 分,无症状为 0 分,4 分为重度,2-3 分为中度,1 分为轻度。所有经治医生经统一培训,Kappa 值=0.89。

2.2 血浆一氧化氮(NO)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide,CGRP)、内皮素(ET)的测定 分别于用药前和用药 1 个月后采集血样,CGRP 和 ET 的测定采用放射免疫法,药盒由北京华英生物技术研究提供;NO 的测定采用酶法,药盒由深圳晶美生物工程有限公司提供。

2.3 平均血流速度(VM)测定 治疗前后经颅脑彩色多普勒(TCD)检查,以治疗前 VM 最大的血管

作为观察目标,按下列公式计算 VM 值,VM 值=实际测定 VM 值/正常参照值中位数×100%。

3 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件对数据进行 t 检验和 χ^2 检验。

1 疗效标准 疗效判断标准参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》拟定^[2]。显效:症状基本消失(积分值减少>70%);有效:症状大部分消失(积分值减少 36%~69%);无效:症状无显著改善(积分值减少<36%)。

2 两组疗效比较 治疗组 84 例,显效 25 例(29.8%),有效 37 例(44.0%),无效 22 例(26.2%),总有效率为 73.8%;对照组 83 例,显效 7 例(8.4%),有效 22 例(26.5%),无效 54 例(65.1%),总有效率为 34.9%。治疗组显效率和总有效率均显著高于对照组($P<0.01$)。

3 两组患者治疗前后主要症状积分值比较 见表 1。与本组治疗前比较,治疗组眩晕、头痛、失眠和耳鸣的积分值均显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),对照组只有眩晕和头痛积分值显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与对照组治疗后比较,治疗组眩晕、头痛和耳鸣的积分值显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

4 两组患者治疗前后 NO、CGRP、ET 和 VM 测定结果比较 见表 2。治疗前两组各指标比较差异无显著性。治疗后治疗组血浆 NO 和 CGRP 水平显著升高($P<0.01$),而 ET 水平和 VM 测定值均显著下降($P<0.01$),且均优于对照组($P<0.01$)。对照组治疗前后 NO、CGRP、ET 和 VM 比较差异均无显著性。

5 不良反应情况 两组患者均未观察到不良反应发生。治疗前后两组患者体温、脉搏、呼吸、血压、体

表 1 两组患者治疗前后主要症状积分值比较 (分 $\bar{x}\pm s$)

组别		眩 晕	头 痛	耳 鸣	失 眠	肢端麻木
治疗	治疗前	2.59±1.16(64)	4.37±1.97(61)	2.45±1.16(58)	2.36±1.17(36)	2.44±1.16(25)
	治疗后	1.13±0.72(64)**△△	1.77±1.21(61)**△△	1.95±1.03(58)*△	1.96±0.87(36)**	2.27±1.12(25)
对照	治疗前	2.61±1.17(59)	4.41±1.92(66)	2.34±1.16(56)	2.30±1.10(33)	2.34±1.14(23)
	治疗后	1.86±0.83(59)**	3.90±1.60(66)*	2.12±1.05(56)	2.07±0.92(33)	2.22±1.09(23)

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$ ()内数据为例数

表 2 两组患者治疗前后 NO、CGRP、ET 和 VM 测定结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		NO	CGRP	ET	VM
			($\mu\text{mol/L}$)	(ng/L)	(ng/L)	(%)
治疗	84	治疗前	64.3±18.7	55.5±15.1	83.5±14.6	157.0±33.4
		治疗后	86.5±19.2*△	78.3±12.0*△	55.3±11.7*△	123.5±26.7*△
对照	83	治疗前	65.9±16.4	55.4±14.6	79.4±12.7	158.4±32.3
		治疗后	68.7±17.3	67.2±13.7	77.8±10.3	144.1±30.7

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$,与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

重、血尿常规和肾功能均无显著变化。

讨 论

研究表明养血清脑颗粒剂合并西药治疗可改善脑动脉血流量,缓解眩晕、头痛、耳鸣和失眠等症状。脑动脉硬化症的病理生理机制在于因脑动脉粥样硬化、小动脉硬化、细动脉透明变性等脑动脉壁变性而引起的脑部供血障碍和脑细胞弥漫性缺血性改变^[3]。中医学认为脑动脉硬化症的表现系因肾虚精亏,肝阳偏亢和血瘀痰阻所致^[4]。改善脑部血液循环是治疗脑动脉硬化症的关键,养血清脑颗粒剂对其治疗具有较强的针对性。从中药组方来讲,君药当归、川芎具有补血活血、养肝行气和祛风止痛的功效;臣药熟地、白芍和珍珠母则具有补血养肾、养血滋阴和平肝潜阳的作用;佐药决明子、夏枯草药性寒凉,能清肝之热而抑阳之亢,使药细辛则起通窍之作用。从药物成分来讲,养血清脑颗粒剂组方中所含有的川芎嗪、阿魏酸、芍药甙和梓醇类物质等成分具有扩张血管、抑制血小板聚集和镇静镇痛的作用^[5-8]。NO 和 CGRP 是扩张血管的重要物质^[9,10],ET 是目前所知作用最强的缩血管物质^[11]。NO 和 ET 失衡在动脉硬化症的病理生理机制中具有重要地位^[12],而 CGRP 则具有拮抗动脉硬化的作用^[10]。本研究观察到养血清脑颗粒剂能提高脑动脉硬化症患者血浆的 NO 和 CGRP 水平,降低 ET 水平,表明调节血管活性物质水平是养血清脑颗粒剂改善脑动脉硬化症患者脑部血液循环的重要机制。但目前尚不清楚养血清脑颗粒剂中的哪些成分参与了血管活性物质的调控,这一问题值得进一步研究。

参 考 文 献

- 1 中华神经精神科杂志编委会. 脑动脉硬化症诊断标准. 中华神经精神科杂志 1978;11:128.
Editorial Board of Chinese Journal of Neurology and Psychiatry. Diagnosis Standard of Cerebral Arteriosclerosis. Chin J Neurol Psychiat 1978;11:128.
- 2 中华人民共和国卫生部颁布. 中药新药临床研究指导原则,第2辑. 1995:210.
Ministry of Health, P.R. China. Guideline to clinical research of Chinese traditional medicine and new drug (2nd ed) 1995:210.
- 3 Torigoe R, Hayashi T, Anegawa S, et al. Effect of propentofylline and pentoxifylline on cerebral blood flow using 123I-IMP SPECT in patients with cerebral arteriosclerosis. Clin Ther 1994;16(1):65-73.

- 4 林于雄,朱亨,林求诚. 冠心病和脑动脉硬化症易患因素的病例对照研究. 中国中西医结合杂志 1996;16(5):299-300.
Lin YX, Zhu HZ, Lin QC. A case-control study of risk factors for coronary heart disease and cerebral arteriosclerosis. Chin J Integr Tradit West Med 1996;16(5):299-300.
- 5 李尚珠,黄平平,刘春华,等. 川芎嗪治疗闭塞性动脉硬化症及其对血管内皮细胞作用的临床观察. 中国中西医结合杂志 2000;20(6):412-414.
Li SZ, Huang PP, Liu CH, et al. Effect of Ligustrazine injection on vascular endothelial cell of the patients with arteriosclerosis obliterans. Chin J Integr Tradit West Med 2000;20(6):412-414.
- 6 王万铁,林丽娜,徐正. 川芎嗪对心脏瓣膜患者血小板聚集功能的影响. 中国中西医结合杂志 2000;20(1):25.
Wang WT, Lin LN, Xu ZJ. Effect of Ligustrazine on platelet aggregation in patients undergoing heart valve replacement. Chin J Integr Tradit West Med 2000;20(1):25.
- 7 王汝涛,熊晓云,梅其炳,等. 阿魏酸乙酯抗 ADP 诱导的血小板聚集及其机制. 第四军医大学学报 2002;23(6):537-539.
Wang RT, Xiong XY, Mei QB, et al. Inhibitive effect and mechanism of Ethyl ferulate on platelet aggregation induced by ADP. J Fourth Milit Med Univ 2002;23(6):537-539.
- 8 Goto H, Shimada Y, Akechi Y, et al. Endothelium-dependent vasodilator effect of extract prepared from the roots of Paeonia lactiflora on isolated rat aorta. Planta Med 1996;62(5):436-439.
- 9 Lavi S, Egbarya R, Lavi R, et al. Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans: chemoregulation versus mechanoregulation. Circul 2003;107(14):1901-1905.
- 10 Ludman PF, Maseri A, Clark P, et al. Effects of calcitonin gene-related peptide on normal and atheromatous vessels and on resistance vessels in the coronary circulation in humans. Circul 1991;84(5):1993-2000.
- 11 Jordan W, Decker M, Kamrowski H, et al. Effects of cerebrovascular challenges on plasma endothelin. Neurosci Res 2002;43(2):127-134.
- 12 王春喜,齐清会,吴贤中. 内皮素、一氧化氮等内皮细胞活性因子与动脉硬化症血瘀证关系的研究. 中国中西医结合杂志 1999;19(8):463-464.
Wang CX, Qi QH, Wu XZ. Relationship between endothelin, nitric oxide and other endothelial active factors and blood stasis syndrome in patients with arteriosclerosis obliterans. Chin J Integr Tradit West Med 1999;19(8):463-464.

(收稿 2003-08-20 修回 2003-11-20)