

山玫胶囊治疗慢性脑供血不足属气滞血瘀证的临床观察

刘珠^{1*},高振强^{2#},刘俊艳²(1.石家庄市食品药品检验所,石家庄 050031;2.河北医科大学第三医院,石家庄 050051)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)36-3408-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.36.16

摘要 目的:观察山玫胶囊治疗慢性脑供血不足属气滞血瘀证的疗效和安全性。方法:将211例患者按照3:1的比例随机分为两组,试验组159例、对照组52例,其中试验组153例、对照组50例符合方案集,纳入分析。试验组患者口服山玫胶囊每次0.75 g, tid;对照组患者口服心脑血管康胶囊每次1 g, tid。两组疗程均为4周。治疗结束后评价两组的疗效和安全性。结果:试验组与对照组的症状疗效总有效率分别为84.96%和74.00%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);中医证候疗效总有效率分别为83.00%和76.00%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等指标变化组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:山玫胶囊治疗慢性脑供血不足属气滞血瘀证疗效确切,安全性较好,与心脑血管康胶囊相仿。

关键词 山玫胶囊;慢性脑供血不足;气滞血瘀证;疗效;安全性

Clinical Observation of Shanmei Capsules in the Treatment of Chronic Cerebral Circulation Insufficiency Complicating with Qi-stagnancy and Blood Stasis Syndrome

LIU Zhu¹, GAO Zhen-qiang², LIU Jun-yan²(1. Shijiazhuang Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050031, China; 2. The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of Shanmei capsules in the treatment of chronic cerebral insufficiency with qi-stagnancy and blood stasis. METHODS: 211 patients were randomly divided into 2 groups in accordance with the ratio of 3:1, i.e. 159 cases in trial group and 52 cases in control group, among which 153 cases of trial group and 50 cases of control group were in line with scheme volume and included in study. Trial group orally received Shanmei capsules 0.75 g, 3 times a day; control group was given Xinnaokang capsule 1 g, 3 times a day for 4 weeks. After the treatment, clinical efficacy and safety of 2 groups were evaluated. RESULTS: The total effective rates of trial group and control group were 84.96% and 74.00%; there was no statistical significance ($P>0.05$). Total effective rates of TCM syndromatology were 83.00% and 76.00%; there was no statistical significance ($P>0.05$). There was no statistical significance in the change of levels of TG, TC, LDL-C and HDL-C ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups during study ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Shanmei capsules are effective and safe in the treatment of chronic cerebral insufficiency complicating with Qi-stagnation and blood stasis.

KEY WORDS Shanmei capsules; Chronic cerebral circulation insufficiency; Qi-stagnation and blood stasis; Therapeutic efficacy; Safety

- [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995, 19(6):437.
- [7] Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation[J]. *Lancet*, 1994, 344(8 926):837.
- [8] 刘俊,夏强,彭志海,等.肝移植术后营养支持的应用[J]. *外科理论与实践*, 2004, 9(5):383.
- [9] 周凯,洪华章,王俊,等.肝移植术后早期肠内肠外营养支持的随机对比研究[J]. *南昌大学学报:医学版*, 2011, 51(2):31.
- [10] 张霖,任辉.不同营养方式对肝移植术后临床恢复的影响[J]. *护士进修杂志*, 2007, 22(16):1 451.
- [11] 武正山,王学浩,张峰,等.肝移植术后早期肠内营养支持的研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21(1):19.
- [12] 殷蓉,许勤,王红霞,等.43例肝移植患者术后早期营养支持的观察与护理[J]. *现代护理*, 2005, 11(8):613.
- [13] 江华,李波,严律南,等.静脉谷氨酰胺双肽强化的肠内营养对肝移植术后患者临床结局的影响:前瞻性、随机对照研究[J]. *中国临床营养杂志*, 2007, 15(1):21.
- [14] 罗文峰,时军,丁利民,等.肝移植术后早期不同营养方式对感染率的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(7):736.
- [15] 罗艳丽,邬涛,东爱华,等.早期肠内营养对肝移植患者术后转归的影响[J]. *护士进修杂志*, 2005, 20(8):679.
- [16] 鱼晓波,夏强,张建军,等.肝移植术后早期肠内营养支持的安全性和有效性[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2006, 26(6):647.

* 主任药师。研究方向:药品不良反应。电话:0311-67803303。
E-mail: lz2728@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药物临床试验。电话:0311-87019941。E-mail: gzq2728@163.com

(收稿日期:2013-04-12 修回日期:2013-06-13)

慢性脑供血不足(Chronic cerebral circulation insufficiency, CCCI)是中老年人的常见病、多发病。国内、外大量研究^[1]结果显示,在“老年痴呆症”和“脑梗死”的发病前期都曾长期有慢性脑供血不足的存在。山玫胶囊是从山楂叶、刺玫果中提取有效成分研制而成,具有益气活血、祛瘀通络之功效,适用于慢性脑供血不足属气滞血瘀证。本研究对比观察了山玫胶囊与心脑康胶囊治疗慢性脑供血不足属气滞血瘀证的疗效和安全性,旨在为该病的临床治疗用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2005年11月—2007年7月在课题组所属4家医院接受治疗的CCCI患者。本试验方案经河北医科大学第三医院(为该多中心临床试验的牵头单位)伦理委员会批准。纳入标准:符合西医诊断标准、分型为I型和II型的CCCI患者;中医辨证为气滞血瘀证者;年龄45~75岁,性别不限;本人或法定代理人知情同意接受本临床试验者。排除标准:中医辨证与气滞血瘀证候不符者;有严重心、肝、肾、血液系统和内分泌系统等严重原发性疾病;肾功能异常,血肌酐 ≥ 133 mmol/L;肝功能异常,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)为正常上限3倍以上者;有临床意义的心律失常;妊娠或哺乳期妇女;过敏体质者;精神病患者;近1个月之内参加其他临床试验者。符合纳入/排除标准的共211例,按照3:1的比例采用随机数字表法分为试验组(159例)和对照组(52例)。211例病例中203例患者无严重方案偏离,纳入最终的疗效和安全性评价,其中试验组153例,对照组50例。两组患者入组时性别、年龄、身高、体质量等人口学资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of General information of patients in 2 groups

项目	试验组	对照组
例数	153	50
性别(男性/女性),例	73/80	25/25
年龄,岁	62.62 \pm 9.85	61.96 \pm 9.50
身高,cm	166.25 \pm 7.74	166.08 \pm 7.62
体质量,kg	67.77 \pm 9.07	68.62 \pm 13.09

1.2 给药方法

试验组:患者口服山玫胶囊(石家庄乐仁堂制药有限责任公司,规格:每粒0.25 g)每次3粒,tid;对照组:患者口服心脑康胶囊(贵州同济堂制药有限公司,规格:每粒0.25 g)每次4粒,tid。两组患者疗程均为4周。

1.3 观察指标及方法

疗效性指标:主要指标包括慢性脑供血不足临床症状、中医证候评分^[2];次要指标包括血脂水平、脑血流速度。安全性指标:生命体征、实验室检查(血常规、尿常规、心电图、肝功能、肾功能)、不良事件和不良反应。所有病例于用药前以及用药后4周末进行全面体格检查,检测肝、肾功能,血、尿常规及血脂,检查12导联心电图和经颅多普勒超声(TCD)评价病情(根据患者临床症状和中医证候评分)。比较两组患者治疗前、后各项指标,观察并记录用药期间的药品不良反应发生情况。

1.4 疗效评价

1.4.1 主要指标评价 症状疗效判定标准:痊愈指症状消失或基本消失;显效指疼痛发作次数、程度及持续时间有明显减轻;进步指疼痛发作次数、程度及持续时间减轻;无效指症状基本与治疗前相同。

中医证候疗效判定标准:疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。痊愈指疗效指标 $\geq 95\%$;显效指 $70\% \leq$ 疗效指标 $< 95\%$;进步指 $30\% \leq$ 疗效指标 $< 70\%$;无效指疗效指标 $< 30\%$ 。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 次要指标评价 参照《中药新药临床指导原则》对血脂水平的降低程度^[3]及脑血流速度各项指标的前、后变化进行评价,采用描述性统计分析。

1.5 统计学方法

采用统计软件SAS 6.23进行数据处理。所有统计检验均采用双侧检验,计数资料用 χ^2 检验,或Fisher确切概率法检验;计量资料采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对用药后综合指标、主要疗效指标同时进行PP分析(PPS)和ITT分析(FAS)。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

因脱落病例均无给药后疗效评价数据,故实际上纳入PP集和FAS集的病例数相同。

2.1.1 主要疗效指标 症状疗效评价:试验组患者痊愈率为24.18%,总有效率为84.96%;对照组患者痊愈率为24.00%,总有效率为74.00%,痊愈率和总有效率两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacies between 2 groups(case)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	进步	无效	痊愈率,%	总有效率,%
试验组	153	37	93	21	2	24.18	84.96
对照组	50	12	25	11	2	24.00	74.00

中医证候疗效评价:试验组患者痊愈率为54.90%,总有效率为83.00%;对照组患者痊愈率为48.00%,总有效率为76.00%,痊愈率和总有效率两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者中医证候疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of curative effect of TCM syndromatology between 2 groups(case)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	进步	无效	痊愈率,%	总有效率,%
试验组	153	84	43	14	12	54.90	83.00
对照组	50	24	14	9	3	48.00	76.00

2.1.2 次要疗效指标 试验组患者治疗后甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均较治疗前显著下降($P<0.05$),而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)较治疗前显著升高($P<0.05$),显示山玫胶囊具有一定程度的调脂作用;对照组患者治疗后TC水平较治疗前变化不明显($P>0.05$),TG与LDL-C较治疗前显著降低($P<0.05$),HDL-C则较治疗前显著升高($P<0.05$)。两组治疗前、后血脂四项水平变化比较,差

异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后血脂四项水平变化比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of the levels of 4 blood lipid index between 2 groups before and after treatment (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	试验组	对照组	统计量	P	方法
TG	-1.66±1.26	-1.83±1.38	0.5	0.620 5	t检验
t/P	-10.27/<0.000 1	-5.64/<0.000 1			
TC	-1.12±1.30	-0.33±1.91	-1.82	0.073 7	t检验
t/P	-6.20/<0.000 1	-0.64/0.530 9			
HDL-C	0.24±0.70	0.45±0.30	-1.58	0.122 2	t检验
t/P	2.31/0.025 7	5.29/0.000 3			
LDL-C	-0.70±0.83	-0.61±0.84	-0.69	0.492 0	t检验
t/P	-10.98/<0.000 1	-5.01/<0.000 1			

治疗前TCD检查异常而治疗后转为正常的病例,试验组为7例(23.3%),对照组为2例(20.0%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5(两组部分病例未作TCD检查)。

表5 两组患者治疗前后TCD检查情况比较

Tab 5 Comparison of TCD between 2 groups before and after treatment

项目	试验组	对照组	P	方法
正常→正常的例数	109	31	0.319 0	Fisher检验
正常→异常的例数(转异率,%)	3(2.7)	2(6.1)		
异常→异常的例数	23	8	1.000 0	Fisher检验
异常→正常的例数(转正率,%)	7(23.3)	2(20.0)		
合计	142	43		

2.2 安全性评价

2.2.1 生命体征 治疗前、后两组患者生命体征及体格检查比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.2 实验室检查 两组均有少量患者的部分实验室检查项目,在治疗前判定为正常而治疗后判定为异常,两组情况相近,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.3 不良事件和不良反应 试验期间对照组有1例患者发生了2次不良事件,经判定与试验药物可能有关,不良反应发生率为1.92%,试验组不良反应发生率为0。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

CCCI最早是在1990年由日本学者提出的,以替代既往的脑动脉硬化症,是指各种原因导致大脑出现慢性的广泛的供血不足,引发脑部缺血缺氧而出现一系列脑部功能障碍的疾病,临床及影像学检查均无脑血管器质性改变,且不属于一过性脑缺血发作^[4]。长期的CCCI可使脑产生慢性缺血,从而产生不同程度的病理损伤,包括能量代谢障碍、蛋白合成异常、氧化损伤、神经递质改变、发生免疫炎症性反应、渐进性神经细胞凋亡、神经元缺失、皮质萎缩、皮质和海马神经元变性、骨质疏松、胶质细胞增生和毛细血管床改变等,最终导致永久性或进行性的神经功能障碍^[5]。

CCCI的致病因素,第一是血管因素;第二是血流动力学因素;第三是血液成分的变化^[6]。血液流变学异常是CCCI常见的原因。血液流变学异常以高黏滞血症为主,分为高浓稠型、高黏型和混合型。高浓稠型高黏滞血症的特点是全血黏

度升高,红细胞的聚集性和刚性增加,变性能力下降,红细胞相互间易于形成团或呈线串状重叠,使得血液流动性下降,尤其是微循环部位,红细胞通过毛细血管的能力下降,且通过速度减慢,表现为微循环血液瘀滞而引起全身组织器官缺氧,尤其是对缺氧较敏感的心、脑等重要器官的临床表现更为突出。高黏型高黏滞血症以血浆中各种蛋白(纤维蛋白、球蛋白)升高以及血糖、血脂等成分升高为主要致病原因,血液黏稠性升高表现为血浆及全血黏度升高,同样也导致血液在微循环中的流动性减慢,但红细胞性状改变少。混合型高黏滞血症具有上述共同的特点^[7]。无论哪一类型的血流变异常,均在CCCI的形成中起重要的作用。因此,降低血液黏度是治疗CCCI的切入点^[8]。

山玫胶囊是从山楂叶、刺玫果中提取有效成分研制而成。从药理作用看,山楂叶能够降低脑血管阻力,显著抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集,此外还有非常显著的降血脂作用。刺玫果能够降低血压及脑血管阻力,增加冠脉血流量,减少冠脉阻力,并能够抑制血小板聚集及血栓形成。由两药组成的山玫胶囊具有益气活血、祛瘀通络之功效,能够对脑供血不足产生的病因起作用,因此可用于治疗CCCI。

本试验结果显示,山玫胶囊治疗CCCI的疗效确切,其症状疗效与中医证候疗效均与对照药物心脑康胶囊相当,且安全性较好。试验结果还提示,血脂水平异常的患者用药后血脂水平有一定程度的改善。其调脂效果在治疗CCCI属气滞血瘀证中的协同作用,值得医学工作者在临床实践中予以关注。

参考文献

- [1] 杨任民.椎基底动脉短暂缺血发作、椎基底动脉供血不足与慢性脑供血不足[J].临床神经病学杂志,2002,15(4):247.
- [2] 王永炎,鲁兆麟.中医内科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:288-291、340-343.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:102-105.
- [4] 任聘,段云友,刘禧,等.彩色多普勒超声与数字减影血管造影对比评价不同节段下肢深静脉血栓的诊断价值[J].中华超声影像学杂志,2009,18(2):146.
- [5] 王延江,周华东,李敬诚,等.养血清脑颗粒剂治疗脑动脉硬化症患者的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2004,24(3):202.
- [6] 陈红霞,杨世臣.清脑汤治疗慢性脑供血不足患者的临床疗效观察[J].新疆中医药,2012,30(3):22.
- [7] 李永祥,杨荣,何金昌,等.脑供血不足患者血液流变学特点及降黏治疗意义[J].中国血液流变学杂志,2002,12(2):138.
- [8] 宋春霞,李亚军,何芳梅,等.养血清脑颗粒联合氟桂利嗪治疗慢性脑供血不足的临床研究[J].山西医科大学学报,2012,43(9):671.

(收稿日期:2012-12-28 修回日期:2013-07-29)