

参松养心胶囊治疗脑干出血并发脑心综合征伴心律失常的临床观察^Δ

李伟^{1*}, 刘晓婷¹, 李佳¹, 李敬^{1#}, 许雪英², 杨君² (1. 哈励逊国际和平医院, 河北衡水 053000; 2. 衡水市第四人民医院, 河北衡水 053000)

中图分类号 R541.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2477-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.08

摘要 目的: 观察参松养心胶囊治疗脑干出血并发脑心综合征(CCS)伴心律失常的疗效和安全性。方法: 回顾性分析98例脑干出血并发CCS伴心律失常患者资料, 按用药的不同分为对照组(49例)和观察组(49例)。对照组患者给予甘露醇、吡拉西坦等常规治疗; 观察组患者在对照组治疗的基础上给予参松养心胶囊1.2 g, 口服或鼻饲, 每日3次。两组疗程均为4周。观察两组患者的临床疗效, 治疗前后儿茶酚胺水平[去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、多巴胺(DA)]、内皮素1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平及不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率显著高于对照组(75.51% vs. 46.93%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者NE、E、DA、ET-1、NO水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后3、7 d, 两组患者NE、E、DA、ET-1、NO水平均显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在常规治疗的基础上, 参松养心胶囊治疗脑干出血并发CCS伴心律失常的疗效显著, 可降低儿茶酚胺水平, 且未增加不良反应的发生。

关键词 脑干出血; 脑心综合征; 心律失常; 参松养心胶囊; 儿茶酚胺; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Shensong Yangxin Capsules in the Treatment of Brainstem Hemorrhage Complicated with Cerebrocardiac Syndrome Accompanied by Arrhythmia

LI Wei¹, LIU Xiaoting¹, LI Jia¹, LI Jing¹, XU Xueying², YANG Jun² (1. Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 2. The No.4 People's Hospital of Hengshui, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of Shensong yangxin capsules in the treatment of brainstem hemorrhage complicated with cerebrocardiac syndrome (CCS) accompanied by arrhythmia. **METHODS:** Medical information of 98 patients with brainstem hemorrhage complicated with CCS arrhythmia were analyzed retrospectively and divided into control group (49 cases) and observation group (49 cases) according to drug use. Control group was given routine treatment as mannitol and piracetam. Observation group was additionally given Shensong yangxin capsules 1.2 g orally or via nasal feeding, 3 times a day, on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 4 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as the levels of catecholamine [norepinephrine (NE), epinephrine (E), dopamine (DA)], ET-1 and NO, the occurrence of ADR before and after treatment. **RESULTS:** Total response rate of observation group was significantly higher than that of control group (75.5% vs. 46.93%), with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of NE, E, DA, ET-1 and NO between 2 groups ($P > 0.05$). 3 and 7 d after treatment, the levels of NE, E, DA, ET-1 and NO in 2 groups were significantly lower than before, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on routine treatment, Shensong yangxin capsules shows significant therapeutic efficacy for CCS, can reduce levels of catecholamine and doesn't increase the occurrence of ADR.

KEYWORDS Brainstem hemorrhage; Cerebrocardiac syndrome; Arrhythmia; Shensong yangxin capsules; Catecholamine; Therapeutic efficacy; Safety

脑心综合征(Cerebrocardiac syndrome, CCS)是急性脑病的常见并发症, 由于脑部病变导致心血管功能障碍, 而出现心脏功能紊乱及心电活动改变, 临床表现为

类似急性心肌梗死、心肌缺血、各种心律失常等症, 严重时可致患者猝死^[1]。恶性心律失常是CCS患者死亡的第二大主要原因^[2]。脑干出血并发CCS心律失常可能是心脏自主神经活性失去了昼夜节律, 交感和副交感神经的不平衡^[3], 使体内的儿茶酚胺大量释放, 而高浓度儿茶酚胺可造成心肌损害, 出现心肌复极化障碍。此外, 急性脑病后出现强烈的应激反应, 可造成机体自由基增多,

Δ 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题(No.2016326)

* 主治医师。研究方向: 急危重症。电话: 0318-2189120。

E-mail: liwei_325@163.com

通信作者: 副主任医师, 硕士。研究方向: 心血管急救、危重病救治。电话: 0318-2187071。E-mail: zhiyeyishi007@sina.com

内皮素1(ET-1)、血清一氧化氮(NO)水平病理性升高,而导致CCS伴心律失常的发生^[4]。参松养心胶囊以生脉散为基础方,可调节自主神经功能紊乱,疗效显著、副作用小。在本研究中,笔者分析了参松养心胶囊治疗脑干出血并发CCS伴心律失常的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2014年2月—2016年10月哈励逊国际和平医院住院治疗的98例脑干出血并发CCS伴心律失常患者资料,按用药的不同分为对照组(49例)和观察组(49例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组患者基本资料比较(例)

Tab 1 Comparison of basic data between 2 groups (case)

项目	对照组(n=49)	观察组(n=49)
男性/女性	25/24	22/27
年龄,岁	61.45±11.21	62.02±10.54
快速型心律失常		
窦性心动过速	4	2
房性期前收缩	6	7
心房纤颤	16	17
室性期前收缩	6	5
缓慢型心律失常		
窦性心动过缓	10	9
房室传导阻滞	4	5
束支传导阻滞	3	4

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》中脑干出血的相关诊断标准^[5];(2)头部CT或核磁共振成像(MRI)检查证实为脑干出血;(3)出血量 ≤ 2 mL;(4)发病时间 < 24 h;(5)既往无明确的心脏病史;(6)心电图显示各种心律失常改变。排除标准:(1)既往有心血管疾病史者;(2)肺心病、先天性心脏病、高血压心脏病等病史者;(3)脑干出血合并重要脏器损伤及其他脑器质性疾患者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予甘露醇、吡拉西坦等常规治疗;观察组患者在对照组治疗的基础上给予参松养心胶囊(北京以岭药业有限公司,规格:0.4 g/粒,批准文号:国药准字Z20103032)1.2 g,口服或鼻饲,每日3次。两组疗程均为4周,每周固定复查1次动态心电图。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前与治疗3、7 d的儿茶酚胺[去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、多巴胺(DA)]、ET-1、NO水平及不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

显效:临床症状明显改善,心律失常消失或发生次

数减少 $> 90\%$;有效:临床症状有所改善,心律失常发生次数减少 $\geq 50\%$;无效:临床症状无明显改善或加重,心律失常发生次数减少 $< 50\%$ ^[6]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	49	14(28.57)	9(18.36)	26(53.06)	46.93
观察组	49	23(46.94)	14(28.57)	12(24.49)	75.51*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后NE、E、DA水平比较

治疗前,两组患者NE、E、DA水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后3、7 d,两组患者NE、E、DA水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后NE、E、DA水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the levels of NE, E and DA between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间段	NE,mmol/L	E,mmol/L	DA,mmol/L
对照组	49	治疗前	7.71±0.67	6.83±0.37	14.92±1.89
		治疗后3 d	6.98±0.36*	6.44±0.28*	11.93±2.37*
		治疗后7 d	6.67±0.35*	6.23±0.31*	8.67±2.26*
观察组	49	治疗前	7.59±0.56	6.86±0.34	15.61±1.28
		治疗后3 d	6.57±0.29**	6.07±0.31**	9.63±2.34**
		治疗后7 d	6.33±0.24**	5.87±0.36**	6.85±2.18**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后ET-1、NO水平比较

治疗前,两组患者ET-1、NO水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后3、7 d,两组患者ET-1、NO水平均显著低于同组治疗前,并随时间延长逐渐降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 不良反应

观察组患者出现1例上腹部不适、腹胀,不良反应发生率为2.03%;对照组患者出现2例上腹部不适、腹胀,不良反应发生率为4.08%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。肝、肾功能,电解质,血、尿常规检查均未见明显变化。

表4 两组患者治疗前后ET-1、NO水平比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 4 Comparison of the levels of ET-1 and NO between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间段	ET, pg/mL	NO, $\mu\text{mol/L}$
对照组	49	治疗前	107.73 \pm 16.48	87.18 \pm 4.75
		治疗后3 d	97.57 \pm 17.47*	79.43 \pm 7.89*
		治疗后7 d	85.48 \pm 13.87*	55.62 \pm 6.24*
观察组	49	治疗前	104.26 \pm 17.83	89.80 \pm 6.29
		治疗后3 d	90.19 \pm 16.77**	62.97 \pm 6.82**
		治疗后7 d	71.32 \pm 18.79**	46.18 \pm 5.97**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

3 讨论

脑干出血并发CCS是内科常见急重症,多发生于起病数小时至1周内,心脏损伤往往可加重原发病病情^[7]。相关研究指出,自主神经系统的失衡因素引起的心血管系统反应较为明显^[8];该类患者的猝死可能与自主神经功能紊乱有关,主要因素为异常升高的儿茶酚胺可导致各种心律失常发生^[9-10]。心律失常与儿茶酚胺的高敏感性明显相关,儿茶酚胺可使心肌细胞的自律性增加,复极离散度增大,造成心脏各部位除极不同步。ET是血管内皮细胞分泌的血管收缩多肽,其可损害心肌纤维,延长心肌细胞动作电位,诱发早期后除极,具有明显诱发心律失常的作用^[11],严重影响患者预后^[12]。

CCS伴心律失常属中医“心悸”“怔忡”范畴,病因为外邪侵袭、大病失养等,导致机体虚实。实证心神扰乱而动,虚证心失所养而悸^[13]。症见心悸不安、气短乏力,动则加重,胸闷痛、盗汗、神倦懒言等。参松养心胶囊由人参、山茱萸、麦门冬、酸枣仁、丹参、甘松、赤芍药、黄连、龙骨、土鳖虫、五味子和桑寄生等中药材组成,具有滋养心阴、补中益气、活血化瘀、通络止痛等功效^[14]。组方中人参、麦门冬、五味子联用,养阴复脉益气;黄连、龙骨清心安神,具有改善心肌细胞代谢及调节自主神经功能的作用;桑寄生、山茱萸、酸枣仁补络中气血,可改善神经体液调节及心脏传导功能;丹参、甘松、赤芍药及土鳖虫脉络瘀阻,可增加冠脉血流量,改善心肌自身代谢、抗聚、抗凝以及延长动作电位,抑制细胞膜。诸药合用,可减少心律失常的发生率,阻止氧自由基损害及迟后除极,对各种类型心律失常均有疗效。

参松养心胶囊包含的多种药物成分均能调节自主神经功能,黄连素、甘松酮、缬草酮可抵抗各种因素诱发的心律失常,通过改善儿茶酚胺及对肾上腺素能受体的敏感性^[15],来改善心肌传导时间及心房、房室结、心室的不应期^[16]。本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。治疗后3、7 d,两组患者NE、E、DA水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。

生理状态下,ET、NO保持动态平衡,血管内皮细胞

分泌的舒张因子占优势;ET延长心肌细胞动作电位,诱发早期后除极,诱发心律失常发生,NO对ET具有显著的抑制作用^[17]。病理状态下,ET促进NO的合成,NO抑制ET生成,失去动态平衡,ET、NO的病理性升高状态参与了CCS心律失常的发生。参松养心胶囊通过调节自主神经系统和ET、NO水平而保护细胞及心肌损伤;其途径可能为直接作用于心脏,以预防为主,直接作用于脑,可减轻脑损害。该药通过调节NO、ET平衡,来抑制氧自由基生成或清除氧自由基,从而达到阻止氧自由基的损害及迟后除极,减少各种心律失常发生的目的。本研究结果显示,治疗后3、7 d,两组患者ET-1、NO水平均显著低于同组治疗前,随时间延长逐渐降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义。

安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,参松养心胶囊治疗脑干出血并发CCS伴心律失常的疗效显著,可降低儿茶酚胺水平,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,且未对儿茶酚胺进行深入研究,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 齐洁,高红梅,龙涛,等.急性脑梗死合并脑心综合征患者血糖水平对预后的影响[J].中华危重病急救医学,2016,28(7):646-647.
- [2] 涂霖,陈晓东,陈德军.脑出血后尼亚加拉瀑布样T波并脑心综合征1例[J].实用心电学杂志,2016,25(1):70-72.
- [3] 魏健,王海亮,赵红梅,等.脑出血并发脑心综合征的临床分析[J].中国老年学杂志,2013,33(1):444-445.
- [4] 郑黎晖,姚焰,吴灵敏,等.孤立性心房颤动患者血浆高敏C反应蛋白与大内皮素-1浓度变化及相互的关系[J].中国循环杂志,2015,30(3):240-243.
- [5] 全国第四届脑血管病学术会议组.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J].中华神经科杂志,1996,29(3):381.
- [6] 中华心血管病杂志编委会心血管药物对策专题组.心血管药物临床试验评价方法的建议[J].中华心血管病杂志,1998,26(6):405-413.
- [7] 魏勇.急性脑卒中患者发生脑心综合征的临床特点及对预后的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(2):97-99.
- [8] 鲁远君,文治成,贺传沙,等.脑卒中患者血浆去甲肾上腺素与自主神经功能障碍的变化及意义[J].重庆医学,2013,42(11):1226-1228.
- [9] Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future[J]. Eur Heart J, 2004, 35(25): 1642-1651.
- [10] Hohnloser SH, Klingenhoben T. Stratification of patients at risk for sudden cardiac death with special reference to

低分子肝素与利伐沙班预防老年患者骨折置换术后双下肢深静脉血栓的有效性和安全性比较^Δ

陆惠平^{1,2*}, 刘彦儒², 高培培², 龚婧如² (1. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 2. 上海市浦东医院, 上海 201399)

中图分类号 R683 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2480-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.09

摘要 目的: 比较低分子肝素、利伐沙班预防老年患者骨折置换术后双下肢深静脉血栓(DVT)的有效性和安全性。方法: 58例行髋关节或人工股骨头置换术的老年患者随机分为低分子肝素组(29例)和利伐沙班组(29例)。所有患者术后均给予基本治疗及物理预防DVT; 在此基础上, 利伐沙班组患者术后10 h开始口服利伐沙班片10 mg, 每日1次, 连用10 d; 低分子肝素组患者术后10 h给予低分子肝素钙注射液4 100 IU, 皮下注射, 每日1次, 连用10 d。观察两组患者术后DVT发生情况, D-二聚体阳性发生情况, 凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)及血小板计数异常发生情况。结果: 两组患者DVT发生率, 术后4、10 d两组患者D-二聚体阳性发生情况, PT、APTT、TT、FIB及血小板计数异常发生情况比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: 低分子肝素、利伐沙班均可用于预防老年患者骨折置换术后双下肢DVT, 且其疗效和安全性均相当。

关键词 低分子肝素; 利伐沙班; 深静脉血栓; 骨折置换术; 疗效; 安全性

Comparison of Effectiveness and Safety of Low-molecular-weight-heparin and Rivaroxaban in Preventing Lower Extremity Deep Vein Thrombosis in the Elderly Patients after Surgery of Replacement of Fracture

LU Huiping^{1, 2}, LIU Yanru², GAO Peipei², GONG Jingru² (1. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201399, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effectiveness and safety of low-molecular-weight-heparin (LMWH) calcium and rivaroxaban in preventing lower extremity deep venous thrombosis (DVT) in the elderly patients after surgery of replacement of fracture. METHODS: A total of 58 elderly patients underwent hip or artificial femoral head replacement were randomly divided into LMWH group (29 cases) and Rivaroxaban group (29 cases). All patients received basic prevention and physical prevention for DVT after surgery. Based on this, LMWH group was given Heparin calcium injection 4 100 IU subcutaneously 10 h after surgery, for 10 d. Rivaroxaban group was given Rivaroxaban tablet 10 mg 10 h after surgery, once a day, for consecutive 10 d. The occurrence of DVT and positive D-dimer were observed in 2 groups after surgery. The PT, APTT, TT, FIB and platelet counts abnormality were also observed in 2 groups. RESULTS: There was no statistical significance in the incidence of DVT, the occurrence of positive D-dimer, PT, APTT, TT, FIB and platelet counts abnormality 4, 10 d after surgery between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: LMWH and rivaroxaban both can be used for lower extremity DVT in the elderly patients after replacement of fracture sur-

- the autonomic nervous system[J]. *Z Kardiol*, 1996, 85(6): 35-43.
- [11] 陈世健, 胡建华, 刘韬. 参松养心胶囊对糖尿病大鼠心室电生理特性及结构功能变化的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(8): 1439-1444.
- [12] 糜家睿, 刘志敏, 杨绳文, 等. 大内皮素1对心脏再同步治疗患者临床预后的评估作用[J]. *中华心律失常学杂志*, 2015, 19(6): 411-415.
- [13] 张萍, 徐风芹, 马晓昌, 等. 延胡索碱治疗快速性心律失常的研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(5): 713-716.
- [14] 马柳一, 尹玉洁, 刘焕. 参松养心胶囊治疗心律失常药理学机制研究概况[J]. *中医杂志*, 2016, 57(9): 794-797.
- [15] Yang Z, Yu X, Yu ML. Effects of shensongyangxin capsule on heart rate turbulence and heart rate variability in chronic heart failure[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 123(22): 4389-4391.
- [16] 王晞, 段慧楠, 胡娟, 等. 参松养心胶囊对心功能及心脏电生理影响的实验研究[J]. *中华心律失常学杂志*, 2012, 16(6): 417-421.
- [17] 吴庆, 张安, 凌宗秀, 等. 脑血管病急性期血中心肌肌钙蛋白释放与内皮素及一氧化氮的关系[J]. *重庆医学*, 2000, 29(6): 487-488.

Δ 基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题(No.20134422)

* 副主任药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 021-68035692。E-mail: lhp310@126.com

(收稿日期: 2016-12-08 修回日期: 2017-04-17)

(编辑: 陈宏)