

参松养心胶囊联合依达拉奉治疗脑血管疾病并发脑心综合症的临床观察^Δ

李 敬*,张俊岭,姜瑞博,李 颖,郑 群,闫小菊(哈励逊国际和平医院心内科,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)33-4633-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.07

摘要 目的:观察参松养心胶囊联合依达拉奉治疗脑血管疾病并发脑心综合征(CCS)的疗效和安全性。方法:128例脑血管疾病并发CCS患者随机分为对照组(64例)和观察组(64例)。对照组患者给予常规治疗,观察组患者在对照组治疗的基础上给予参松养心胶囊1.6g,每日3次,口服+依达拉奉注射液30mg,加入0.9%氯化钠溶液250mL中,静脉滴注,每日2次。两组疗程均为10d。观察两组患者的临床疗效,治疗前后血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、儿茶酚胺[去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、多巴胺(DA)]水平、肌钙蛋白I(cTnI)、美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS),分析cTnI水平与NIHSS评分相关性,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者神经系统、心电图总有效率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者血清MDA、SOD、NE、E、DA、cTnI水平、NIHSS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清MDA、NE、E、DA、cTnI水平、NIHSS评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者血清SOD水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。cTnI水平与NIHSS评分呈正相关($r=0.956, P=0.001$)。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,参松养心胶囊联合依达拉奉可显著提高脑血管疾病并发CCS患者的疗效,改善儿茶酚胺、MDA、SOD水平,且未增加不良反应的发生。

关键词 脑心综合征;参松养心胶囊;依达拉奉;疗效;安全性

Clinical Observation of Shensong Yangxin Capsules Combined with Edaravone in the Treatment of Cerebrovascular Disease Complicated with Cerebrocardiac Syndrome

LI Jing, ZHANG Junling, JIANG Ruibo, LI Ying, ZHENG Qun, YAN Xiaojun (Dept. of Cardiovascular Disease, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of Shensong yangxin capsules combined with edaravone in the treatment of cerebrovascular disease complicated with cerebrocardiac syndrome (CCS). METHODS: A total of 128 cerebrovascular disease patients with CCS were randomly divided into control group (64 cases) and observation group (64 cases). Control group received routine treatment, observation group was additionally given Shensong yangxin capsule 1.6 g orally, 3 times a day+ Edaravone injection 30 mg added into 0.9% Sodium chloride solution 250 mL intravenously, 2 times a day. Treatment courses of 2 groups lasted for 10 d. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and MDA, SOD, catecholamine (NE, E, DA) levels, cTnI, NIHSS scores, correlation of cTnI level with NIHSS score were also observed before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Total response rate of nervous system and electrocardio gram in observation group were significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in MDA, SOD, NE, E, DA, cTnI levels or NIHSS scores between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, MDA, NE, E, DA, cTnI levels and NIHSS scores of 2 groups were significantly lower than before, and the observation group was significantly lower than the control group; SOD of 2 groups were significantly higher than before, and the observation group was significantly higher than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). cTnI level was positively correlated with NIHSS score ($r=0.956, P=0.001$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on routine treatment, Shensong yangxin capsules combined with edaravone can significantly improve therapeutic efficacy of cerebrovascular disease patients with CCS, and improve the levels of catecholamine, MDA and SOD without increasing the occurrence of ADR.

KEYWORDS Cerebrovascular disease complicated with cerebral cardiac syndrome; Shensong yangxin capsule; Edaravone; Therapeutic efficacy; Safety

^Δ 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(No.20160326)

* 副主任医师,硕士。研究方向:冠心病、心律失常。电话:0318-2187071。E-mail:zhiyeyishi007@sina.com

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

脑血管疾病是一种发病率、致残率、病死率均较高的内科疾病,常常继发心肌损害,临床上称为脑心综合征(Cerebrocardiac syndrome, CCS),体现为心脏功能紊乱及心电活动改变,临床表现为心电图改变、心律失常、心功能障碍乃至心跳停止,加速原有病情恶化,影响患者预后^[1]。脑卒中后机体产生应激反应,使神经体液调节、自主神经功能障碍、心脏传导系统、心肌复极均受到影响,是造成CCS的重要机制^[2-3]。参松养心胶囊以生脉散为基础方,可通过扩张冠状动脉,增加心肌供血及心肌收缩力;减少丙二醛(MDA)含量,升高超氧化物歧化酶(SOD)水平,抑制氧化应激反应程度,清除氧自由基。依达拉奉是一种新型自由基清除剂,具有升高SOD水平,提高机体清除自由基能力的作用。为此,在本研究中笔者观察了参松养心胶囊联合依达拉奉治疗脑血管疾病并发CCS的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年1月—2017年1月我院住院治疗的128例脑血管疾病并发CCS患者,其中男性62例,女性66例,年龄(61.37±5.61)岁。按随机数字表法将所有患者分为对照组(64例)和观察组(64例)。对照组男性30例,女性34例;平均年龄(62.75±7.05)岁。观察组男性32例,女性32例;平均年龄(61.48±5.54)岁。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。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均经头部CT或磁共振成像(MRI)检查确诊;(2)发病时间<24 h;(3)既往无明确的心脏疾病病史;(4)发病后心电图出现的心肌缺血、心律失常等症,可随原患疾病的好转而好转。排除标准:(1)既往心血管病者;(2)合并严重肝肾功能障碍者。

1.3 治疗方法

对照组患者均给予降颅压、脱水、改善脑组织代谢等常规治疗。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) 1.6 g,口服,每日3次+依达拉奉注射液(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,规格:5 mL:10 mg,批准文号:国药准字H20130133) 30 mg,加入0.9%氯化钠溶液250 mL中,静脉滴注,每日2次。两组疗程均为10 d。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后血清MDA、SOD、儿茶酚胺[去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、多巴胺(DA)]水平、

肌钙蛋白I(cTnI)、美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS),分析cTnI水平与NIHSS评分相关性,并记录不良反应发生情况。采用化学比色法检测MDA、SOD水平(试剂盒购自南京建成生物有限公司);采用高效液相色谱法检测NE、E、DA水平;采用7600全自动日本生化分析仪(日本日立公司)检测cTnI水平。

1.5 疗效判定标准

1.5.1 神经系统疗效判定标准 显效:NIHSS评分减少>90%;有效:NIHSS评分减少18%~90%;无效:NIHSS评分减少<17%或者恶化^[4]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5.2 心电图疗效判定标准 显效:心电图ST段异常改变恢复正常,心律失常消失或发生次数减少>90%;有效:心电图ST段与治疗前比较回升>0.05 mV,T波由平坦转为直立或倒置,T波变浅>50%,心律失常发生次数减少≥50%;无效:心电图表现无明显变化,甚至恶化,心律失常发生次数减少<50%^[5]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×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。相关性分析采用Pearson相关检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者神经系统疗效比较

观察组患者神经系统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1。

表1 两组患者神经系统疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of nervous system efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	64	17(26.56)	12(18.75)	35(54.69)	45.31
观察组	64	28(43.75)	16(25.00)	20(31.25)	68.75*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.2 两组患者心电图疗效比较

观察组患者心电图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 两组患者心电图疗效比较[例(%)]

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

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	64	22(34.38)	12(18.75)	30(46.87)	53.13
观察组	64	31(48.44)	15(23.44)	18(28.13)	71.87*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.3 两组患者治疗前后血清MDA、SOD水平比较

治疗前,两组患者血清MDA、SOD水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清MDA水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者血清SOD水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血清MDA、SOD水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of MDA and SOD levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MDA, $\mu\text{mol/L}$		SOD, U/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	7.32 \pm 0.09	5.61 \pm 0.08*	56.27 \pm 6.87	81.16 \pm 6.27*
观察组	64	7.29 \pm 0.10	3.43 \pm 0.11**	58.03 \pm 7.26	97.82 \pm 7.14**

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, ** $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后儿茶酚胺水平比较

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,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4。

表4 两组患者治疗前后儿茶酚胺水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

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

组别	n	NE		E		DA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	7.86 \pm 0.46	6.46 \pm 0.42*	6.71 \pm 0.40	6.02 \pm 0.36*	15.04 \pm 1.64	8.48 \pm 2.38*
观察组	64	7.63 \pm 0.51	6.14 \pm 0.37**	6.78 \pm 0.37	5.64 \pm 0.33**	15.53 \pm 1.37	6.61 \pm 2.07**

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, ** $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后cTnI水平、NIHSS评分比较

治疗前,两组患者cTnI水平、NIHSS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者cTnI水平、NIHSS评分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5。

表5 两组患者治疗前后cTnI水平、NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of cTnI levels and NIHSS scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	cTnI, ng/mL		NIHSS 评分,分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	3.03 \pm 0.53	1.81 \pm 0.09*	14.95 \pm 2.17	8.42 \pm 1.72*
观察组	64	3.12 \pm 0.37	0.97 \pm 0.11**	15.31 \pm 2.25	5.57 \pm 1.81**

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, ** $P<0.05$

2.6 cTnI水平与NIHSS评分相关性分析

cTnI水平与NIHSS评分呈正相关($r=0.956$, $P=0.001$),详见图1。

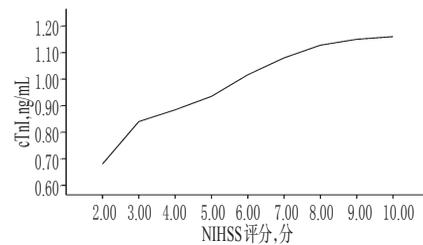


图1 cTnI水平与NIHSS评分相关性分析

Fig 1 Correlation analysis between cTnI level and NIHSS score

2.7 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

表6 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	丙氨酸转氨酶升高	皮疹	发热	暖气	胃胀	总发生率, %
对照组	64	1(1.56)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1.56
观察组	64	2(3.12)	1(1.56)	0(0)	1(1.56)	2(1.28)	9.37

3 讨论

CCS时心脏损伤程度随脑卒中病理状态改变而变化,可加重病变,影响患者预后^[6];其发病机制可能为:脑卒中时,机体处于应激状态,颅内压升高,交感神经过度兴奋,肾上腺皮质功能亢进,体内的儿茶酚胺大量释放。当儿茶酚胺作用于 β_1 受体时,可增强心肌细胞的自律性;当作用于 β_2 受体时,可诱发室性心律失常^[7];当刺激 α 受体时,可产生心肌迟发后除极^[8]。有研究表明,CCS患者的心脏自主神经活性失去了昼夜节律,心脏神经支配的不对称以及交感和副交感神经的不平衡在CCS中起了重要作用^[9]。由神经内分泌的变化到血管活性物质分泌的平衡紊乱,最终导致心肌缺血缺氧性损害。本研究结果显示,治疗后,两组患者儿茶酚胺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。

脑卒中后机体产生应激反应,造成冠状动脉痉挛,心肌缺血缺氧,自由基产生远远超过自身抗氧化系统的清除能力,自由基增多,引起氧化应激反应,损害心肌细胞,引起冠状动脉持续而剧烈收缩,心肌组织缺血缺氧加重,血管内皮损伤加剧^[10]。氧化应激反应和血管活性物质调节紊乱的机制相互影响,互为因果,形成恶性循环,共同造成心肌损伤^[11]。MDA是评价自由基损伤的重要指标,可间接反映自由基的释放与清除情况;也可通过交联作用对细胞及大分子物质产生破坏作用。SOD

是最重要的自由基清除剂,可直接反映机体清除自由基的能力,保护机体免受自由基攻击,其水平的降低预示组织内有大量的自由基生成^[12]。MDA、SOD水平间接反映了脑卒中后脑组织氧化应激水平的高低^[13]。本研究结果显示,治疗后,两组患者血清MDA水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者血清SOD水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。

中医认为,心律失常由气血阴阳亏损、心失所养、心神不宁导致。参松养心胶囊具有益气养阴、活血通络、清心安神之功效^[14],可调和多离子通道和调节心脏传导功能,对抑制心肌重构的非离子通道具有双重作用^[15];此外,该药还可降低心肌细胞自律性,调整心脏起搏传导系统、改善心率变异性;同时具有调节自主神经等综合抗心律失常作用^[16]。依达拉奉可抑制MDA产生,通过多途径减少自由基产生,有效清除脑内具有细胞毒性的羟自由基及体内活性氧分子,阻止血管内皮细胞损伤,降低自由基浓度,阻断自由基的级联反应^[17],同时抑制脂质过氧化,抑制神经细胞发生迟发型损伤、死亡,有效地保护中枢神经系统,减轻脑水肿和脑组织损伤程度,阻止脑细胞凋亡,促进神经功能的修复,有利于患者预后^[18]。本研究结果还显示,观察组患者神经系统、心电图总有效率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。CCS患者心脏损伤标志物cTnI水平与NIHSS评分呈正相关。治疗后,两组患者cTnI水平、NIHSS评分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。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,参松养心胶囊联合依达拉奉可显著提高脑血管疾病并发CCS患者的疗效,改善儿茶酚胺、MDA、SOD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,故此结论有待大样本、多中心、长期临床对照研究进一步证实。

参考文献

[1] 李洋阳,郎野,孟然.急性脑梗死脑心综合征发生的时间规律及其持续时间与临床预后的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(10):1061-1065.

[2] Chen CF, Lin HF, Lin RT, et al. Relationship between ischemic stroke location and autonomic cardiac function[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(3): 406-409.

[3] Chen CF, Lai CL, Lin HF, et al. Reappraisal of heart rate variability in acute ischemic stroke[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2011, 27(6): 215-221.

[4] 中华神经科学会,神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(60):379.

[5] 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:IV.抗心律失常药V.抗心力衰竭药VI.抗心肌缺血药VII.溶血栓、抗凝血和抗血小板药[J].中华心血管病杂志,1998,26(6):405.

[6] 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.

[7] 印婷婷,汤宝鹏.β受体阻滞剂对心肌梗死后室性心律失常和交感神经重构的影响[J].心血管病学进展,2015,36(1):58-62.

[8] 徐春芳,王铁锚,杨晓云,等.急性脑卒中患者异常宽大T波心电图的临床意义探讨[J].华中科技大学学报(医学版),2015,44(1):96-99.

[9] 杨玉春,周晓欢,木胡牙提,等.脑卒中患者心律失常的发病类型和危险因素分析[J].重庆医学,2014,43(9):1151-1152.

[10] 邱海鹏,张晓璇,申兴斌.丁苯酞治疗阿尔茨海默病的效果及氧化应激反应机制[J].中国老年学杂志,2016,36(10):4767-4768.

[11] 稽云鹏,付凌云,张彦燕,等.清热、益气及活血化痰类中药对血管内皮细胞保护作用的研究进展[J].贵阳医学院学报,2015,40(8):781-784.

[12] 周艳艳,郭煜晖,周安方.肾脾阳虚对实验大鼠血清SOD活力MDA含量及海马组织形态的影响[J].时珍国医国药,2013,24(11):2819-2821.

[13] 陈宏宝.依达拉奉注射液对重症高血压性小脑出血患者微创血肿碎吸术后血肿引流物SOD、MDA及血清IL-6、TNF-α的影响[J].河北医药,2016,38(13):1998-2000.

[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] 刘自强,王晔,党松.参松养心胶囊对心梗后心肌的保护作用及机制研究[J].海南医学,2015,26(24):3589-3592.

[16] 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.

[17] 陆秀芬,陆小华,周红,等.依达拉奉联合奥拉西坦治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J].山西医药杂志,2016,45(19):2254-2257.

[18] 刘磊,蒋小建,樊菲菲,等.依达拉奉缓解大鼠急性一氧化碳中毒所致脑损伤机制探讨[J].解放军医药杂志,2016,28(8):6-9.

(收稿日期:2017-02-27 修回日期:2017-09-17)

(编辑:陈宏)