

葛根素注射液联合氟桂利嗪治疗脑动脉硬化症的临床研究

董来宾

郑州市第九人民医院 神经内科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨葛根素注射液联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗脑动脉硬化症的临床疗效。**方法** 选取2017年3月—2018年2月郑州市第九人民医院收治的脑动脉硬化症患者104例为研究对象,按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各52例。对照组口服盐酸氟桂利嗪胶囊,5 mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注葛根素注射液,0.2 g加入到5%葡萄糖注射液250 mL中充分稀释,0.2 g/次,1次/d。两组患者均连续治疗4周。观察两组患者的临床疗效,比较两组治疗前后的脑血流动力学水平和血管内皮功能。**结果** 治疗后,对照组和治疗组患者的总有效率分别为78.85%、92.31%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的血管阻力(RI)、血管搏动指数(PI)水平显著降低,脑内动脉收缩期血流(MCAVs)、椎动脉收缩期血流(VAVs)水平显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后,治疗组患者的RI、PI、MCAVs和VAVs改善水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清一氧化氮(NO)水平显著升高,内皮素-1(ET-1)、促血管生成素-2(Ang-2)水平显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后,治疗组血管内皮功能明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 葛根素注射液联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗脑动脉硬化症的疗效确切,能够改善脑血流动力学和血管内皮功能,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 葛根素注射液; 盐酸氟桂利嗪胶囊; 脑动脉硬化症; 脑血流动力学; 血管内皮功能; 内皮素-1

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)11-2832-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.015

Clinical study on Puerarin Injection combined with flunarizine in treatment of cerebral arteriosclerosis

DONG Lai-bin

Department of Neurology, Ninth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Puerarin Injection combined with Flunarizine Hydrochloride Capsules in the treatment of cerebral arteriosclerosis. **Methods** Patients (104 cases) with cerebral arteriosclerosis in Ninth People's Hospital of Zhengzhou from March 2017 to February 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 52 cases. Patients in the control group were *po* administered with Flunarizine Hydrochloride Capsules, 5 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Puerarin Injection on the basis of the control group, 0.2 g added to glucose injection 250 mL, 0.2 g/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the cerebral hemodynamic levels, vascular endothelial function in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 78.85% and 92.31%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, RI and PI levels in two groups were significantly decreased, but MCAVs and VAVs levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, RI, PI, MCAVs, and VAVs levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum NO levels in two groups were significantly increased, but the ET-1, Ang-2 levels were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the vascular endothelial function in the treatment group was significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Puerarin Injection combined with Flunarizine Hydrochloride Capsules has significant clinical effect in treatment of cerebral arteriosclerosis, can improve the cerebral hemodynamic levels and

收稿日期: 2018-08-06

作者简介: 董来宾(1970—),男,河南人,副主任医师,本科,研究方向为脑血管病。E-mail: donglaibin91@126.com

vascular endothelial function, which has a certain clinical application value.

Key words: Puerarin Injection; Flunarizine Hydrochloride Capsules; cerebral arteriosclerosis; cerebral hemodynamic; vascular endothelial function; ET-1

脑动脉硬化症是各种因素引起的脑动脉管壁硬化、变性的总称,包括脑动脉粥样硬化、小动脉或微小动脉玻璃样变,是导致脑缺血的重要原因^[1]。脑动脉硬化症好发于中老年人,随着年龄的增大,其发病率呈上升趋势^[2]。目前临床常针对脑动脉硬化症的病因进行对症治疗,临床疗效不尽理想,如何提高脑动脉硬化症的临床疗效成为广大神经内科医师研究的热点。氟桂利嗪是选择性钙离子拮抗剂,可选择性作用于动脉血管,抑制血管收缩,保护血管内皮组织和脑组织^[3]。葛根素注射液是葛根中提取的异黄酮类衍生物,具有活血化瘀、改善血液循环的作用,常用于缺血性脑血管病、冠心病、心绞痛、心肌梗死等治疗^[4]。本研究对郑州市第九人民医院收治的104例脑动脉硬化症患者采用葛根素注射液联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗,探讨其临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月—2018年2月郑州市第九人民医院收治的脑动脉硬化症患者104例为研究对象。其中男63例,女41例,年龄45~73岁,平均 (65.12 ± 6.08) 岁,病程1~9年,平均 (6.80 ± 1.07) 年;其中伴有高血压46例,冠心病28例,糖尿病19例。

纳入标准:患者经颅多普勒(TCD)检测确诊为脑动脉硬化症,符合《中药新药临床研究指导原则》中相关诊断标准^[5];患者自愿参加本研究,签订知情同意书。

排除标准:严重心、肝、肾、肺、造血系统、神经系统等器官病变者;伴有其他急慢性感染、自身免疫性病变、内分泌病变者;颅内占位性病变者;依从性差,不配合治疗者;对本研究药物过敏者;参加其他相关临床研究;脑肿瘤、脑外伤、脑出血、脑血管畸形、脑卒中等其他脑部病变。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各52例。对照组男30例,女22例,年龄45~72岁,平均 (65.08 ± 6.12) 岁;病程1~9年,平均 (6.75 ± 1.10) 年;其中伴有高血压25例,冠

心病13例,糖尿病10例。治疗组男33例,女19例,年龄46~73岁,平均 (65.19 ± 6.03) 岁;病程1~9年,平均 (6.83 ± 1.04) 年;其中伴有高血压21例,冠心病15例,糖尿病9例。两组患者的性别、年龄、病程、合并症等一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服盐酸氟桂利嗪胶囊(西安杨森制药有限公司,规格5 mg/粒,产品批号161109、170617),5 mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注葛根素注射液(百正药业股份有限公司,规格2 mL:100 mg,产品批号161221、170905),0.2 g加入到5%葡萄糖注射液250 mL中充分稀释,0.2 g/次,1次/d,两组患者均连续治疗4周。

1.3 疗效评价标准^[5]

临床控制:主要症状全部消失,主要检测指标恢复正常范围;显效:大部分症状消失,主要检测指标基本恢复正常;有效:主要症状有所好转,主要检测指标有改善;无效:症状、检测指标与治疗前无明显改变。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 脑血流动力学 使用TCD检测两组患者脑血流动力学指标,包括血管阻力(RI)、血管搏动指数(PI)、脑内动脉收缩期血流(MCAVs)和椎动脉收缩期血流(VAVs)。

1.4.2 血管内皮功能 采取两组患者治疗前后的空腹肘静脉血4~8 mL,采用酶联免疫吸附法检测血清一氧化氮(NO)、内皮素1(ET-1)、促血管生成素-2(Ang-2)水平。

1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗过程中不良反应的发生情况,包括头晕、乏力、嗜睡、恶心呕吐等。

1.6 统计学分析

运用SPSS 19.0软件进行处理分析,疗效、不良反应等计数资料采用百分率表示,组间对比行 χ^2 检验,血流动力学、血管内皮功能等计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的计量资料采用独立 t 检验,组内的计量资料采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床控制 10 例, 显效 16 例, 有效 15 例, 无效 11 例, 总有效率为 78.85%; 治疗组临床控制 13 例, 显效 21 例, 有效 14 例, 无效 4 例, 总有效率为 92.31%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组脑血流动力学比较

治疗后, 两组患者的 RI、PI 水平显著降低, MCAVs、VAVs 水平显著升高, 同组治疗前后比较

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组患者的 RI、PI、MCAVs 和 VAVs 明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血管内皮功能比较

治疗后, 两组患者血清 NO 水平显著升高, ET-1、Ang-2 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血管内皮功能指标水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	10	16	15	11	78.85
治疗	52	13	21	14	4	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组脑血流动力学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cerebral hemodynamic levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	RI/(kPa·s·L ⁻¹)	PI	MCAVs/(cm·s ⁻¹)	VAVs/(cm·s ⁻¹)
对照	52	治疗前	1.52 ± 0.50	1.08 ± 0.26	43.07 ± 4.75	31.18 ± 6.20
		治疗后	0.80 ± 0.18*	0.49 ± 0.13*	52.84 ± 5.08*	38.62 ± 7.04*
治疗	52	治疗前	1.59 ± 0.52	1.10 ± 0.24	42.91 ± 4.62	31.64 ± 6.17
		治疗后	0.56 ± 0.13* [▲]	0.30 ± 0.09* [▲]	58.03 ± 5.26* [▲]	43.59 ± 7.36* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on vascular endothelial function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NO/(μmol·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	Ang-2/(ng·L ⁻¹)
对照	52	治疗前	60.10 ± 16.79	138.75 ± 36.98	128.97 ± 17.86
		治疗后	75.68 ± 19.16*	90.26 ± 29.13*	61.05 ± 14.25*
治疗	52	治疗前	59.75 ± 16.41	139.68 ± 37.24	130.52 ± 17.93
		治疗后	88.94 ± 21.05* [▲]	72.14 ± 23.96* [▲]	48.61 ± 12.40* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组的不良反应比较

在治疗期间, 对照组发生头晕 1 例, 乏力 2 例, 嗜睡 3 例, 恶心呕吐 2 例, 不良反应发生率为 15.38%; 治疗组发生乏力 1 例, 嗜睡 2 例, 恶心呕吐 1 例, 不良反应发生率为 7.69%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

脑动脉硬化症是临床神经内科的常见多发病, 病程缓慢, 随着病情发展, 患者可出现头痛、思维迟缓、睡眠障碍、注意力不集中等神经衰弱症状, 疾病后期可引起脑血管狭窄, 导致脑组织缺血缺氧, 出现不同程度的脑组织软化、坏死、变性、萎缩,

严重者可出现脑出血或脑栓塞,严重危及患者的生命健康^[6]。病理研究结果表明,高血压、冠心病、糖尿病是引起脑动脉硬化症的重要原因^[7]。目前西医尚无脑动脉硬化症的规范治疗方案,仍以对症治疗为主。氟桂利嗪是钙离子拮抗剂,可有效促进钙离子内流,促进血管平滑肌舒张,缓解血管痉挛症状,还能提高血红细胞的变形功能,促进其通过狭窄血管,改善脑部缺血缺氧症状^[8]。

中医理论认为,脑动脉硬化症属于“眩晕”“内伤头痛”等范畴,在《伤寒论》中就有葛根治疗“项背强几几”的相关描述,千百年来葛根广泛同于眩晕、头痛的临床治疗。葛根素是由葛根分离提取的有效成分,具有一定的正性肌力效果,提高心肌收缩功能,保护心肌细胞;促进血管舒张,降低血压,改善血液循环;增强红细胞的变形功能,抗血小板聚集,提高纤溶系统活性,改善血液流变学水平;还能调节机体免疫功能,保护肝肾功能。葛根素注射液能促进脑血管舒张,提高脑部血供,改善微循环,减轻脑血管痉挛状态,纠正脑组织缺血缺氧症状^[9-10]。本研究结果表明,治疗组的临床疗效高于对照组。治疗后治疗组的脑血流动力学指标水平优于对照组,提示葛根素注射液能进一步提高脑动脉硬化症的疗效,改善患者的脑血流动力学水平。

血管内皮功能与脑动脉硬化症的发生、发展、预后密切相关^[11]。NO是一种强效的血管舒张因子,能激活蛋白激酶G(PKG)途径的活性,促使钙离子内流,促使血管平滑肌舒张,缓解血管痉挛状态^[14]。NO能促进血管内皮细胞修复,保证血管的完整性。ET-1是目前最强的促血管收缩因子,作用持久,能强力促进脑血管收缩,是导致缺陷心脑血管疾病的重要因素^[13]。Ang-2是一种作用于血管内皮细胞的调节因子,能拮抗血管生长,抑制血管内皮重建。在局部炎症介质的刺激下,Ang-2的水平会迅速增加,增加了血管的不稳定性。Ang-2还作为促炎因子,能引起血管内皮的炎症反应,加剧内皮细胞的破坏,引起血管重塑^[12]。本研究结果发现,治疗后治疗组的NO水平显著高于对照组,ET-1、Ang-2水平显著低于对照组。

综上所述,葛根素注射液联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗脑动脉硬化症的疗效确切,能够改善脑血流动力学和血管内皮功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘宝宜,陈淑兰,孙爱静,等.脑动脉硬化症的临床与病理学研究[J].中国医科大学学报,1997,26(6):621-623.
- [2] 吴圣肾,林求诚.脑动脉硬化症的危险因素调查研究[J].中国中西医结合杂志,2000,20(9):656-659.
- [3] 梁健,张倩.盐酸氟桂利嗪治疗脑动脉硬化症的临床疗效及不良反应观察[J].贵州医药,2017,41(5):499-501.
- [4] 何孟国.葛根素注射液的临床应用研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(5):286-288.
- [5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:人民卫生出版社,1993:210-211.
- [6] 高伟,王艳,王芳.脑动脉粥样硬化危险因素病例对照研究[J].解放军预防医学杂志,2017,35(11):1403-1405.
- [7] 卢涛声,尤寿江,曹勇军,等.缺血性卒中患者颅内动脉粥样硬化的危险因素—344例回顾性病例系列研究[J].国际脑血管病杂志,2011,19(12):881-886.
- [8] 武志飞.辅助应用盐酸氟桂利嗪治疗脑动脉硬化症的疗效及安全性评价[J].山西医药杂志,2014,43(14):1699-1700.
- [9] 李国建.葛根素注射液治疗脑动脉硬化症47例疗效观察[J].现代预防医学,2011,38(13):2648-2649.
- [10] 胡静,徐德生.葛根素药理和临床研究进展[J].世界临床药物,2006,27(4):215-220.
- [11] 李鑫,李大勇,马贤德,等.血管内皮细胞损伤和血清内源性代谢物的变化与动脉硬化闭塞症发病的关系[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(6):541-546.
- [12] 郭凌宇,魏瑞鹏,贾永平.血管生成素1,2/Tie2系统在心血管疾病中的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(3):302-305.
- [13] 王建茹,贾丽珍,王金凯,等.内皮素与缺血性脑血管病[J].河北医学,1996,2(6):650-650.
- [14] 朱梅菊,郭振球,赵复锦.脑动脉硬化症血浆TNF- α 、NO与中医辨证分型的相关性研究[J].深圳中西医结合杂志,1999,9(2):6-7.