

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.19.009

临床研究

脑心通胶囊联合西药治疗急性脑梗死合并心肌缺血 291 例临床观察

张微微^{*}, 徐 琴, 王国强, 魏亚洲, 尹维民, 李 娟, 冯 军

(北京军区总医院, 北京市东四十条南口 5 号, 100700)

摘要 目的 观察脑心通胶囊治疗急性脑梗死合并心肌缺血患者的临床疗效及疗效的影响因素。方法 将 528 例急性脑梗死伴心肌缺血患者分为治疗组 291 例和对照组 237 例。对照组给予西药常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上加用脑心通胶囊, 每次 4 粒 (每粒 0.4 g), 每日 3 次。两组均治疗 12 周。采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 和改良 Rankin 评分比较两组治疗前后神经功能, 治疗后比较两组心肌缺血疗效和神经功能缺损疗效, 并采用 Logistic 回归分析方法探讨疗效影响因素。结果 治疗第 8 周、12 周时, 治疗组心肌缺血疗效有效率分别为 27.7% 和 31.3%, 对照组分别为 13.9% 和 16.9%, 治疗组心肌缺血有效率均明显高于对照组 ($P < 0.01$)。根据 NIHSS 评分、改良 Rankin 评分, 治疗组神经功能缺损有效率均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。多因素分析显示心肌缺血改善的影响因素包括脑心通治疗 ($P = 0.005$) 和第 12 周时门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平 ($P = 0.047$); 神经功能改善的影响因素包括脑心通治疗、基线收缩压和肌酐水平、既往心脏病或高脂血症病史。结论 脑心通胶囊治疗急性脑梗死合并心肌缺血临床疗效确切, 既往相关病史及症状对疗效可能产生影响。

关键词 脑梗死; 心肌缺血; 神经功能缺损; 脑心通胶囊

随着社会老龄化的发展, 颅脑动脉硬化所致的缺血性卒中与冠状动脉粥样硬化所致的冠状动脉粥样硬化性心脏病已成为严重威胁人类生命及健康的常见病^[1]。心肌缺血是指心脏的血液灌注减少, 导致心脏的供氧减少, 心肌能量代谢不正常, 不能支持心脏正常工作的一种病理状态。冠状动脉粥样硬化导致的冠脉狭窄或闭塞是引起心肌缺血最主要、最常见的病因, 进而导致心肌缺血缺氧^[2]。脑心通胶囊具有益气活血、化瘀通络等功效。本研究观察脑心通胶囊治疗急性脑梗死合并心肌缺血患者的临床疗效, 从而更进一步的做好心脑血管病二级预防的指导用药。

1 临床材料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: 急性脑梗死诊断参照《各类脑血管疾病的诊断要点》^[3], 头颅 CT/核磁共振

(MRI) 证实脑梗死。心肌缺血诊断参照《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》^[4]。

中医辨证标准: 参照中国中西医结合学会活血化瘀研究专业委员会制定的《血瘀证诊断标准》^[5]。主要指标: 胸痛位置固定; 舌质色紫或暗; 舌有瘀斑瘀点。次要指标: 胸痛夜间加重; 口唇或齿龈色暗; 舌下脉络粗胀或曲张, 或色青紫、紫红、绛紫、紫黑; 脉涩。辅助指标: 肌肤甲错, 面色黧黑, 四肢末端紫绀。其中, 符合 2 条主要指标, 或 3 条次要指标, 或 1 条主要指标加 2 条次要指标即可诊断血瘀证。

1.2 纳入标准

符合西医诊断标准及中医辨证标准; 年龄 35 ~ 80 岁; 病程 ≤ 30 天; 存在心电图心肌缺血性改变或 24 小时动态心电图提示心肌缺血 (ST 段水平型或下斜型压低 ≥ 1 mm, 伴或不伴 T 波倒置, 但无临床症状); 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分^[6] 3 ~ 20 分; 改良 Rankin 评分^[7] ≤ 3 分; 预计生存期 3 年以上; 患者签署知情同意书。

基金项目: 国家自然科学基金 (81070948)

^{*} 通讯作者: zhangvivian@vip.sina.com, (010) 66721170

1.3 排除标准

有颅内占位性病变; 合并心肌梗死、严重心律失常; 有消化道出血或溃疡者; 吞咽困难患者; 合并肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者, 且丙氨酸氨基转移酶 (ALT) ≥ 2.5 IU/L, 门冬氨酸氨基转移酶 (AST) ≥ 2.5 IU/L, 肌酐 (SCr) ≥ 1.5 μ mol/L; 对本药成分过敏者; 妊娠或哺乳期妇女; 有精神疾患或不能合作者。

1.4 一般资料

研究对象来自 2011 年 10 月至 2012 年 12 月北京 20 所三级甲等医院神经内科收治的急性脑梗死伴心肌缺血患者, 共 544 例。将进行常规治疗患者作为对照组, 在基础治疗上加服脑心通胶囊患者作为治疗组。治疗后剔除 16 例, 其中不良事件 2 例, 自动放弃 1 例, 违背规则 1 例, 失访 6 例, 其他 6 例, 实际完成试验 528 例。治疗组 291 例, 男 207 例, 女 84 例; 年龄 (65.09 $\pm$ 10.58) 岁; NIHSS 评分^[5] (5.45 $\pm$ 3.11) 分; 改良 Rankin 评分^[6] (2.10 $\pm$ 0.95) 分。对照组 237 例, 其中男 140 例, 女 97 例; 年龄 (63.52 $\pm$ 11.32) 岁; NIHSS 评分 (5.48 $\pm$ 2.68) 分; 改良 Rankin 评分 (2.15 $\pm$ 0.93) 分。两组患者除性别外, 一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予抗血小板、降血脂、控制血压、脑保护等常规治疗。

治疗组在常规治疗的基础上加用脑心通胶囊 (0.4 g/粒, 咸阳步长制药有限公司, 批号: 1307100), 每次 4 粒, 每日 3 次。两组均治疗 12 周。

2.2 观察指标和方法

治疗前后观察两组患者 NIHSS^[5] 评分和改良 Rankin^[6] 评分。治疗前及治疗第 4、8、12 周检查心电图; 治疗前后检测血常规、血压、肝肾功能。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 心肌缺血疗效判定标准 参照文献 [6] 制定, 治愈: 心电图缺血性 ST 段恢复正常; 好转: 心电图缺血性 ST 段回升 0.05mV, 但未恢复正常者, 在 I、II、aVF、V1 - V6 导联倒置的 T 波变浅 (达 25% 以上) 或 T 波直立; 无变化: 心电图 ST 段无变化; 恶化: 心电图异常加重。有效 = 好转 + 治愈; 无效 = 无变化 + 恶化。

2.3.2 NIHSS 评分神经功能缺损疗效判定标准

参照文献 [7] 制定, 有效: 第 12 周时 NIHSS 评分减小 ≥ 2 分; 否则为无效。

2.3.3 改良 Rankin 评分神经功能缺损疗效判定标准

参照文献 [7] 制定, 有效: 改良 Rankin 评分减小 ≥ 1 分; 否则为无效。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 重复测量资料组间差异采用广义估计方程分析, 等级资料采用 Ridit 分析, 疗效影响因素采用二分类 Logistic 回归逐步向前法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者不同时间心肌缺血疗效比较

表 1 示, 治疗第 8 周、12 周时, 治疗组心肌缺血有效率均明显高于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 两组急性脑梗死伴心肌缺血患者不同时间心肌缺血疗效比较 例 (%)

组别	时间	例数	有效	无效
治疗组	第 4 周	291	55 (18.9)	236 (81.1)
	第 8 周	291	66 (27.7)	225 (77.3)
	第 12 周	291	91 (31.3)	200 (68.7)
对照组	第 4 周	237	26 (10.9)	211 (89.0)
	第 8 周	237	33 (13.9)	204 (86.1)
	第 12 周	237	40 (16.9)	197 (83.1)

3.2 两组患者神经功能缺损疗效比较

表 2 示, 根据 NIHSS 评分或改良 Rankin 评分, 治疗组神经功能缺损有效率均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组急性脑梗死伴心肌缺血患者神经功能疗效比较 例 (%)

组别	例数	NIHSS 评分疗效		改良 Rankin 评分疗效	
		有效	无效	有效	无效
治疗组	291	226 (77.7)	65 (22.3)	197 (67.7)	94 (32.3)
对照组	237	162 (68.4)	75 (31.6)	133 (56.1)	104 (43.9)
P 值		0.016		0.006	

3.3 两组患者治疗前后 NIHSS 评分及改良 Rankin 评分比较

表 3 示, 两组治疗后 NIHSS 评分和改良 Rankin 评分均明显减少 ($P < 0.01$), 治疗后治疗组 NIHSS 评分和改良 Rankin 评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 两组急性脑梗死伴心肌缺血患者治疗前后 NIHSS 及改良 Rankin 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NIHSS 评分	改良 Rankin 评分
治疗组	治疗前	291	5.45 ± 3.11	2.10 ± 0.95
	治疗后	291	2.60 ± 2.37* [△]	1.24 ± 0.92* ^{△△}
对照组	治疗前	237	5.48 ± 2.68	2.15 ± 0.93
	治疗后	237	3.14 ± 2.43*	1.46 ± 0.91*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3.4 疗效影响因素分析

表 4 示, 多因素分析以 NIHSS 评分的影响因素为自变量, 最终得出的回归方程是 NIHSS 评分 = $(-0.464) + (0.015 \text{ 基线收缩压}) + (-0.011 \text{ 肌酐水平})$, 神经功能 NIHSS 评分改善的影响因素包括脑心通治疗、基线收缩压和肌酐水平, 其中脑心通治疗和 SCr 水平是 NIHSS 评分减小的保护因素 (B 值分别是 -0.464 和 -0.011)。

表 4 使 NIHSS 评分减小 ≥ 2 的影响因素二分类 Logistic 回归分析结果

变量	偏回归系数 (B)	标准误	OR 值	Waldx ²	P 值
脑心通治疗	-0.464	0.216	0.629	4.626	0.031
基线收缩压	0.015	0.006	1.015	5.955	0.015
肌酐水平	-0.011	0.005	0.989	5.029	0.025

表 5 示, 多因素分析以改良 Rankin 评分的影响因素为自变量, 最终得出的回归方程是改良 Rankin 评分 = $(-0.463) + (0.415 \text{ 心脏病史}) + (-0.804 \text{ 高脂血症史})$, 脑心通治疗、高脂血症史是改良 Rankin 评分的保护因素 (B 值分别是 -0.463 和 -0.804)。

表 5 使改良 Rankin 评分减小 ≥ 1 的影响因素二分类 Logistic 回归分析结果

变量	偏回归系数 (B)	标准误	OR 值	Waldx ²	P 值
脑心通治疗	-0.463	0.185	0.629	6.277	0.012
心脏病史	0.415	0.195	1.514	4.537	0.033
高脂血症史	-0.804	0.226	0.448	12.634	0.000

表 6 示, 以心肌缺血治疗后有效为因变量, 多因素分析得出的回归方程是: 有效 = $(-0.733) + (-0.034 \text{ AST12})$, 说明心肌缺血改善的独立影响因素是脑心通治疗 ($P = 0.005$) 和第 12 周时 AST 水平 ($P = 0.047$)。

3.5 安全性评价

两组患者观察期间未发生不良事件, 血、尿、便常规及肝肾功能治疗前后无明显变化。

表 6 心电图心肌缺血改善的影响因素二分类 Logistic 回归分析结果

变量	偏回归系数 (B)	标准误	OR 值	Waldx ²	P 值
脑心通治疗	-0.733	0.237	0.481	9.556	0.005
AST12	-0.034	0.017	0.967	4.012	0.047

注: AST12, 第 12 周时门冬氨酸氨基转移酶

4 讨论

中医学中无急性脑梗死合并心肌缺血病名, 我们认为, 急性脑梗死合并心肌缺血病因病机为气虚血滞、脉络瘀阻, 出现半身不遂、肢体麻木、口眼歪斜、舌强语蹇等表现, 治疗原则为益气活血、化瘀通络。

脑心通胶囊由黄芪、丹参、当归、川芎、牛膝、桂枝、桃仁、红花、水蛭、全蝎、地龙等组成, 是由补阳还五汤加减变化而来, 具有益气活血、化瘀通络的功效。其中水蛭、全蝎、地龙等含有大量血栓溶解因子, 它可通过抑制血小板聚集及微血栓的形成, 从而降低血液黏滞性, 减少动脉粥样硬化斑块的形成, 并能降低血管阻力, 改善心肌及脑细胞的血液循环^[8]。

本研究中两组患者性别比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.004$), 在疗效和危险因素分析中, 把性别因素作为协变量纳入统计, 从而消除性别对结果的影响。研究结果显示, 脑心通治疗分别是心电图改善、NIHSS 评分减小和改良 Rankin 评分减小的保护因素。文献报道脑心通胶囊可能通过以下 3 个方面发挥作用: 通过促进内皮细胞一氧化氮的合成与释放调整内皮素/一氧化氮比值从而发挥对血管内皮细胞的保护作用^[9]; 扩张血管, 降低血液黏度, 改善心肌缺血部位的侧支循环和组织供血; 抑制血小板聚集, 抗自由基, 改善微循环等^[10]。

脑的血供来自心脏, 有了健康的的心脏才能有充足的脑供血能力; 反之, 发生脑梗死, 不仅要检查脑内血管, 还要注意心脏、主动脉弓、颈动脉以及颅外段血管是否有粥样硬化。急性脑梗死后因发病部位的不同或多或少地存在不同程度的神经功能缺损。本研究结果显示, 脑心通治疗急性脑梗死伴心肌缺血患者心肌缺血疗效和神经功能缺损疗效均优于对照组。多因素分析显示, 心电图改善的独立影响因素是脑心通治疗和第 12 周时 AST 的降低。两组病例均未出现颅内或颅外出血事件, 没有再次复发病例, 这可能是由于入组时间比较宽泛, 允许 1 个月内发病患者入选, 有可能将最容易复发的第 1

周病程基本跨越,这也符合口服药物的临床用药期限的选择标准。因此,步长脑心通胶囊临床使用 12 周安全性好,对于脑心共病患者达到预期的脑心同治良好效果。

参考文献

- [1] Conforto AB, Leite Cda C, Nomura CH, et al. Is there a consistent association between coronary heart disease and ischemic stroke caused by intracranial atherosclerosis? [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2013, 71(5): 320-326.
- [2] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 297-302.
- [3] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [4] 周玉杰, 谢英, 杨新春, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准 [M]. 北京: 中国标准出版社, 2010: 17-19.

- [5] 中国中西医结合学会活血化瘀研究专业委员会. 血瘀证诊断标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 1987, 73(1): 129.
- [6] 沈迎, 张奇, 沈卫峰. 美国和欧洲稳定性冠心病诊治指南解读 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(1): 70-72.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [8] 杨杨, 曾令霞. 脑心通胶囊治疗冠心病心绞痛的临床疗效和安全性荟萃分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(7): 769-772.
- [9] 黄勇华, 谭静, 朱光明, 等. 步长脑心通胶囊预防脑梗死复发的临床观察 [J]. 北京医学, 2006, 11(28): 695-697.
- [10] 尹秀花, 薛彦, 刘涛. 步长脑心通胶囊对老年冠心病患者血脂及血液流变学的影响 [J]. 山东中医杂志, 2008, 27(7): 458-459.

Clinical Study on 291 Cases of Acute Cerebral Infarction with Myocardial Ischemia Treated by *Naoxintong Capsule* (脑心通胶囊) Combined with Western Medicine

ZHANG Weiwei, XU Qin, WANG Guoqiang, WEI Yazhou, YIN Weimin, LI Juan, FENG Jun

(The Military General Hospital of Beijing PLA., Beijing, 100700)

ABSTRACT Objective To observe clinical effects and its influencing factors of acute cerebral infarction with myocardial ischemia treated by *Naoxintong Capsule*. **Methods** Totally 528 patients with acute cerebral infarction with myocardial ischemia were divided into 291 cases in treatment group and 237 cases in control group. The control group was given western medicine to conventional treatment. The treatment group, on the basis of conventional treatment, took *Naoxintong Capsule*, 4 tablets each time (0.4 g each tablet), three times a day for 12 weeks. The researchers used the national institutes of health stroke scale (NIHSS) and modified Rankin to compare neurological function of both groups before and after the treatment, as well as compared curative effect in myocardial ischemia and neurological function of two groups after the treatment, and used Logistic regression analysis method to explore influencing factors of curative effect. **Results** After treatment for 8 weeks and 12 weeks, in the treatment group curative effect of myocardial ischemia took effect accounting for 27.7% and 31.3% respectively, that in the control group accounting for 13.9% and 16.9% respectively. Effective rate of myocardial ischemia in the treatment group were significantly higher than in the control group ($P < 0.01$). According to the score of NIHSS and modified Rankin, effective rate of neurological deficit in the treatment group were significantly higher than in the control group ($P < 0.05$). Multi-factor analysis showed that the influencing factors of myocardial ischemia improved involved the therapy of *Naoxintong* ($P = 0.005$) and the level of aspartate transaminase (AST) at the 12th weeks ($P = 0.047$). The influencing factors of neurological function improvement involved the treatment of *Naoxintong*, baseline systolic pressure and the level of creatinine, past heart disease or hyperlipidemia history. **Conclusion** Clinical effects of *Naoxintong Capsule* to treat acute cerebral infarction with myocardial ischemia is definite and can be impacted by past correlative medical history and symptoms.

Keywords cerebral infarction; myocardial ischemia; neurologic impairment; *Naoxintong Capsule* (脑心通胶囊)

(收稿日期: 2015-01-15; 修回日期: 2015-07-08)

编辑: 王利菊