

银杏叶制剂对心脑血管疾病血瘀证候和血液流变学的影响

★ 裴维焰 (浙江省立同德医院 杭州 310012)

摘要:目的:观察银杏叶口服液和片剂对心脑血管疾病血瘀证候、血液流变学、血脂的影响。方法:以银杏叶片为对照,采用按中心分层随机、阳性药平行对照的多中心临床试验,对242例受试者进行研究,观察血瘀证、血液流变学、血脂变化。结果:两组症状积分较治疗前明显好转($P<0.01$),血瘀证候总有效率银杏叶口服液组95%,银杏叶片组96.1%,治疗后血液流变学指标全血比粘度(低切)、全血比粘度(高切)、血浆粘度及纤维蛋白原较治疗前都有改善($P<0.05, 0.01$),血脂指标甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白较治疗前有明显改善($P<0.05$)。治疗过程中无不良事件发生。结论:银杏叶制剂有改善血瘀证候、改善血液流变学及调脂作用,是治疗缺血性心脑血管疾病一种有效而安全的药物。

关键词:银杏叶口服液;心脑血管疾病;血瘀证;血液流变学;血脂

中图分类号:R 285.6 **文献标识码:**A

银杏叶是传统中药,现代药理学研究显示其有降血脂、抗动脉粥样硬化和改善心脑血管循环等作用,用于心脑血管疾病的治疗。浙江省立同德医院等4家医院于2005年10月~2006年6月采用随机对照的临床研究方法,采用银杏叶口服液和片剂治疗心脑血管疾病(稳定型心绞痛、脑栓塞),观察其疗效和安全性,现就其改善血瘀证候和血液流变学指标做一分析。

1 资料与方法

1.1 入选病人条件 稳定型心绞痛、脑栓塞疾病诊断标准、中医证候标准、入选标准、排除标准均参照《中药新药临床研究指导原则》(2002年)^[1]制定。血瘀证以胸痛、胸闷,肢体麻木、偏瘫为主症,以心悸、气短、疲倦乏力、口舌歪斜、言语蹇涩或不语为次症,舌紫、脉涩,符合主症、次症数项及舌脉即可。

1.2 一般资料 四个中心共入组251例,完成242例,9例病人因失访而脱落(未列入统计),其中试验组120例(心绞痛和脑栓塞各60例),对照组122例(心绞痛和脑栓塞各61例)。试验组男66例,女54例,平均年龄(62.75 ± 7.88)岁;对照组男62例,女60例,平均年龄(63.53 ± 8.48)岁。两组病人在性别、年龄、病程、心绞痛疼痛程度、发作频率、持续时间、分级、硝酸甘油使用情况、CT评分、生活能力状态、临床神经功能缺损程度评分等基线情况有可比性($P>0.05$)。

1.3 研究方法 (1)试验设计:采用按中心分层随机、阳性药平行对照的多中心设计方法,由3个中心协同完成。根据公认有效、安全、可比原则,选择“银杏叶片”作为对照药物。

(2)试验用药:试验组:银杏叶口服液(浙江大学药业有限公司生产),口服,每次1支[总黄酮含量20 mg/(10mL·支)],每日3次;对照组:银杏叶片(宁波立华制药有限公司生产),口服,每次2片(总黄酮含量9.6 mg/片),每日3次。连服4周。(3)基础用药:心绞痛基础使用硝酸异山梨酯片(或长效片),可同时服用肠溶阿司匹林、倍他乐克,心绞痛发作时可临时含服硝酸甘油;脑栓塞可合用阿司匹林片,及神经保护剂、降压、调脂、控制颅压药物。禁止使用其他与本试验药物作用相同或相似的中药品种。

1.4 观察指标 中医症状积分情况采用评分法,血液流变学、凝血、血脂指标治疗前后检测。

1.5 中医证候疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[1]制定。临床痊愈:治疗后临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:治疗后临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:治疗后临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:治疗后临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足30%。

1.6 统计学处理 数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 中医证候分析 治疗后中医症状均较治疗前明显改善,治疗前后差异均有统计学意义($P<0.01$);试验组和对照组组间治疗后中医症状比较,试验组疗效与对照组相当($P>0.05$);试验组与对照组间治疗前后差值比较,除疲倦乏力有差别外($P<0.05$),其余均无差别($P>0.05$)。见表1。

表1 中医症状评分及总积分变化($\bar{x} \pm s$)

项目	n	试验组		差值	n	对照组		差值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后	
胸痛	51	2.76±0.97	0.72±0.96*	2.00±0.89	55	2.79±1.05	0.93±1.07*	1.89±1.24
胸闷	59	1.45±1.04	0.45±0.54*	1.63±1.25	61	1.59±0.81	0.38±0.57*	1.59±1.15
心悸	53	1.59±0.56	0.41±0.49*	1.17±0.76	57	1.39±0.52	0.52±0.54*	0.85±0.74
气短	40	1.27±0.45	0.33±0.47*	0.95±0.53	43	1.21±0.41	0.46±0.55*	0.76±0.53
疲倦乏力	49	1.34±0.51	0.50±0.54*	0.84±0.54	52	1.28±0.45	0.66±0.57*	0.62±0.49 [▲]
肢体麻木	42	3.14±1.17	1.05±1.18*	2.05±1.19	39	3.45±1.41	1.4±1.20*	2.10±1.35
偏瘫	53	3.04±1.19	1.33±1.09*	1.62±0.96	52	3.40±1.45	1.51±1.31*	1.93±1.19
口舌歪斜	40	1.53±0.66	0.61±0.62*	0.93±0.69	46	1.57±0.65	0.57±0.62*	1.05±0.65
言语謇涩	47	1.61±0.69	0.60±0.64*	1.04±0.71	45	1.55±0.65	0.61±0.68*	0.91±0.78
总积分	120	8.81±2.26	2.83±1.46*	6.00±2.70	122	8.66±2.44	3.52±1.74*	5.10±1.73

注:治疗前后自身比较,* $P<0.01$,两组差值比较,[▲] $P<0.05$ 。

2.2 血瘀证疗效 治疗后试验组总有效率95%,对照组96.1%,血瘀证改善疗效明显,试验组疗效与对照组疗效相当($P>0.05$)。见表2。

表2 血瘀证疗效比较 例(%)

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
试验组	120	24(20)	43(35.8)	47(39.2)	6(5)	95
对照组	122	15(12.3)	42(34.4)	59(48.4)	6(4.9)	96.1

2.3 血液流变学变化 治疗后血液流变学指标全血比粘度低切、比粘度高切、血浆粘度及纤维蛋白原较治疗前都有改善,差异有统计学意义($P<0.05, 0.01$)。见表3。

表3 血液流变学变化

项目	全血比粘度低切/mPa·s	全血比粘度高切/mPa·s	血浆粘度/mPa·s	红细胞压积(%)	纤维蛋白原/g·L ⁻¹
试验组 治疗前	8.58±2.35	3.98±0.79	1.56±0.13	39.5±3.91	3.02±0.54
(n=120) 治疗后	7.54±2.43**	3.73±0.74*	1.33±0.34*	38.7±4.08	2.84±0.53*
对照组 治疗前	8.43±1.74	3.99±0.95	1.59±0.48	38.5±3.62	3.16±0.71
(n=122) 治疗后	7.62±1.93**	3.71±0.85*	1.28±0.52*	37.9±3.91	2.89±0.61**

注:治疗前后自身比较* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

2.4 血脂变化 治疗后两组甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白较治疗前有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 血脂变化 mmol·L⁻¹

项目	甘油三酯	胆固醇	低密度脂蛋白	高密度脂蛋白
试验组 治疗前	1.62±0.79	5.30±1.04	2.51±1.02	1.44±0.56
(n=60) 治疗后	1.31±0.82*	4.83±0.98*	2.31±0.88	1.69±0.50*
对照组 治疗前	1.68±0.84	5.21±1.02	2.57±0.96	1.43±0.53
(n=61) 治疗后	1.39±0.68*	4.77±0.89*	2.46±0.97	1.64±0.48*

注:治疗前后自身比较* $P<0.05$ 。

3 讨论

心脑血管疾病目前是危害人类健康和致死的最重要的一类疾病,大量的研究资料证明了此类疾病患者血液流变学的各项指标均有明显改变,血液粘度的异常是促进和加剧心脑血管疾病发生发展的重要危险因素。同时高血压、脑梗死、脑动脉硬化、冠心病还伴有甘油三酯、纤维蛋白原的升高,这些因素都是引起血液粘度进一步增高的原因^[2-3]。中医血瘀证候的研究也表明,虽然引起血瘀的原因各有不同,但心脑血管疾病血瘀证与血液高凝状态密切相关^[4]。在心脑血管疾病临床治疗上应用降粘、解聚、扩容、溶栓等方案治

疗,以达到增加血液流动性,改善血液循环的目的。

银杏叶提取物含有银杏黄酮类、苦内酯、酚类等药理活性物质,大量研究提示银杏叶提取物通过加强心肌组织代谢,抑制心肌纤维化,通过舒张血管、改善微循环等,来保持营养成分及氧气的供给,阻止心肌功能衰退;抑制血小板的功能,降低血浆纤维蛋白含量,降低全血粘度,抑制血栓形成^[5];降低血脂含量,使血浆粘度下降,防止高脂血症对血管内皮的损伤^[6],从而达到治疗心脑血管疾病的目的。

本次研究采用随机、对照、多中心的方法,以达到客观反应银杏叶制剂缺血性心脑血管疾病的疗效,结果显示银杏叶口服液和银杏叶片两组的临床疗效均有明显改善,中医症状较治疗前也明显好转($P<0.01$),血瘀证候总有效率银杏叶口服液组95%,银杏叶片组96.1%,治疗后血液流变学指标全血比粘度低切、比粘度高切、血浆粘度及纤维蛋白原较治疗前都有改善($P<0.05, 0.01$),血脂指标甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白较治疗前有明显改善($P<0.05$)。试验过程中无不良事件发生,各项指标安全指标无异常发现。临床研究提示缺血性心脑血管疾病在使用降粘、解聚、扩容等治疗基础上,合用银杏叶制剂可以较快改善血液粘度、减低血脂、缓解血瘀证,从而迅速改善病人的症状体征,但远期疗效和对疾病预后的影响尚需进一步进行临床观察。

参考文献

- [1]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002
- [2]吴汉卿,陈琢,董伟.214例的心脑血管病的血液流变学分析[J].微循环杂志,1997,4(8):31~32
- [3]赵颖宇.进展性卒中危险因素分析[J].中国误诊学杂志,2006,6(21):4131~4132
- [4]郭忠,韩明向,周宜轩,等.300例高粘综合征临床证候学调查与分析[J].中医临床杂志,2006,6(18):335~337
- [5]潘苏华.异银杏叶双黄酮对血小板聚集和纤维蛋白原含量的影响[J].安徽中医学院学报,1994,13(4):59
- [6]罗玫,邓杰.银杏叶冲剂治疗高脂血症的临床研究[J].南京医药大学学报,1996,12(2):13

(收稿日期:2006-12-19)