

• 论著 •

苯磺氨氯地平联合养血清脑颗粒对高血压亚急症伴急性头痛患者的临床疗效

刘盼 郑文武 李正业 黄立 蒋灿 黄冬梅 刘茜

646000 四川泸州，西南医科大学附属医院心内科（刘盼、郑文武、蒋灿、黄冬梅、刘茜）；646400 四川叙永，四川省叙永县人民医院心内科（李正业、黄立）

通讯作者：郑文武，Email：zhengwenwu888@163.com

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.008

【摘要】目的 观察苯磺氨氯地平联合中药养血清脑颗粒治疗高血压亚急症(HU)伴急性头痛患者的临床疗效及对血清脑源性神经营养因子(BDNF)的影响。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2014年1月至2016年12月西南医科大学附属医院心内科诊治的HU伴急性头痛患者186例,按随机数字表法分为对照组(90例)和观察组(96例)。对照组给予苯磺氨氯地平口服,每次10 mg,每日1次;观察组在对照组基础上给予中药养血清脑颗粒每次4 g,每日3次,连续治疗7 d。比较两组治疗前后平均动脉压(MAP)、头痛性质和部位及血清BDNF含量的差异,用视觉模拟评分法(VAS)评价头痛程度,并观察两组临床疗效。**结果** 两组治疗前和治疗后2 h及1、3、7 d MAP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)比较差异均无统计学意义(对照组分别为99.7±9.5、94.2±9.1、88.6±7.6、81.8±9.3、75.6±5.3, 观察组分别为95.4±13.5、91.2±8.1、88.9±8.7、83.2±8.6、77.2±4.8, 均P>0.05)。与对照组比较,观察组治疗后1、3、7 d 急性头痛性质(钝痛、胀痛)、头痛部位(全头部)例数均明显减少[钝痛(例):16、8、3比28、24、18, 胀痛(例):11、6、2比22、16、10, 全头部(例):12、5、3比26、20、16, 均P<0.05]。随治疗时间延长,两组治疗后VAS评分均逐渐降低,于治疗后7 d 达到最低水平,且观察组的降低程度较对照组更显著(分:0.5±0.4比1.4±0.9),两组治疗后1 d起BDNF均逐渐升高,于治疗7 d 达到最高水平,且观察组的升高程度较对照组更显著(ng/L:24.8±2.3比17.8±2.2)。治疗后观察组有效率明显高于对照组[70.8%(68/96)比53.3%(48/90), P<0.05]。**结论** 苯磺氨氯地平联合中药养血清脑颗粒能有效缓解HU患者急性头痛症状,其机制与BDNF表达增加有关。

【关键词】 苯磺氨氯地平； 高血压亚急症； 头痛, 急性； 养血清脑颗粒； 脑源性神经营养因子

基金项目：四川省科技支撑计划(14ZC0066)

The clinical effect of benzene sulfonic amlodipine combined with Yangxueqingnao granules on patients with hypertensive urgencies with acute headache Liu Pan, Zheng Wenwu, Li Zhengye, Huang Li, Jiang Can, Huang Dongmei, Liu Qian

Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China (Liu P, Zheng WW, Jiang C, Huang DM, Liu Q); Department of Cardiology, the People's Hospital of Xuyong, Xuyong 646400, Sichuan, China (Li ZY, Huang L)

Corresponding author: Zheng Wenwu, Email: zhengwenwu888@163.com

【Abstract】Objective To observe the clinical effect of benzene sulfonic amlodipine combined with traditional Chinese medicine (TCM) Yangxueqingnao granules for treatment of patients with hypertensive urgencies (HU) with acute headache, and its effect on serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) level. **Methods** A prospective study was conducted, 186 HU patients with acute headache admitted to the Department of Cardiology in the Affiliated Hospital of Southwest University from January 2014 to December 2016 were enrolled, and they were divided into a control group (90 cases) and an observation group (96 cases) by random number table method. The patients in control group received benzene sulfonic amlodipine (10 mg, once a day) and the patients in observation group were additionally given Yangxueqingnao granules (4 g, 3 times a day for consecutive 7 days) on the basis of treatment in control group. The mean arterial pressure (MAP), the nature and location of headache and the levels of serum BDNF were examined before and after treatment and compared between them in the two groups, the degree of headache was evaluated by visual analogue scale (VAS), and the clinical therapeutic effects in the two groups were observed. **Results** There were no statistical significant differences in MAP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) between the two groups before treatment and at 2 hours, on 1, 3, 7 days after treatment (control group: 99.7±9.5, 94.2±9.1, 88.6±7.6, 81.8±9.3, 75.6±5.3 respectively, the observation group: 95.4±13.5, 91.2±8.1, 88.9±8.7, 83.2±8.6, 77.2±4.8 respectively, all P > 0.05). Compared with the control group, after treatment for 1, 3, 7 days, the nature of acute headache (dull pain, distending pain) was relieved more significantly, the number of patients with whole head headache was decreased more obviously in observation group [dull pain (cases): 16, 8, 3 vs. 28, 24, 18, distending pain (cases): 11, 6, 2 vs. 22, 16, 10, whole head pain (cases): 12, 5, 3 vs. 26, 20, 16, all P < 0.05]. With the prolongation of treatment, the VAS scores in the two groups were gradually decreased, on 7 days after treatment they reached to the lowest levels, and the degree of descent in the observation group was more significant than that in the control group (0.5±0.4 vs. 1.4±0.9, P < 0.05); the levels of serum BDNF in the two groups were gradually increased after the 1st day of treatment, reached to the highest level on 7 days after treatment,

and the degree of increase in observation group was more obvious than that in the control group (ng/L: 24.8±2.3 vs. 17.8±2.2). The therapeutic effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group [70.8% (68/96) vs. 53.3% (48/90), $P < 0.05$]. **Conclusion** The combination of benzene sulfonic amlodipine and Yangxueqingnao granules can effectively relieve the acute headache in HU patients, and its mechanism is related to the increase in expression of BDNF.

【Key words】 Benzene sulfonic amlodipine; Hypertensive urgencies; Acute headache; Yangxueqingnao granules; Brain derived neurotrophic factor

Fund program: Sichuan Province Science and Technology Support Program (14ZC0066)

高血压是一种以收缩期和(或)舒张期血压持续升高为主的全身性疾病,其主要伴随症状有头痛、头晕、心悸、后颈部疼痛、后枕部或颞部搏动感,也有患者表现为神经系统症状如失眠、健忘或记忆力减退、注意力不集中、耳鸣、情绪易波动或发怒、神经质等^[1]。高血压亚急症(HU)属于高血压危象的一种,是指血压显著升高不伴靶器官损害^[2]。急性头痛是HU患者最常见的症状,据统计约有1/3 HU患者伴有急性头痛症状^[3],给患者身心健康造成极大的伤害。本研究观察苯磺氨氯地平联合中药养血清脑颗粒对HU急性头痛患者的临床疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择2014年1月至2016年12月在本院就诊的HU伴急性头痛患者186例,

1.1.1 入选标准:①符合高血压防治指南(2010版)诊断标准;②病程≤10年;③收缩压140~180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)且舒张压90~120 mmHg;④伴有数小时内急性头痛。

1.1.2 排除标准:①其他原因如慢性鼻窦炎、各种血管性疾病引起的急性头痛;②脑卒中、肾功能损伤、心力衰竭(心衰)、视力障碍等急进性严重靶器官损害。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准,所有治疗和检查方法取得患者或家属知情同意,并签署知情同意书。

1.2 研究分组:采用前瞻性研究方法,将患者按随机数字表法分成对照组(90例)和观察组(96例)。两组患者性别、年龄等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表1),说明两组资料均衡,有可比性。

表1 两组一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$
对照组	90	48	42	35~75	48.4±15.5
观察组	96	50	46	32~75	45.6±14.3

1.3 治疗方法:对照组给予苯磺氨氯地平(辉瑞制药有限公司)口服,每次10 mg,每日1次,观察组在

对照组基础上加用中药养血清脑颗粒(天士力制药集团股份有限公司),每次4 g,每日3次,温水冲服,连续7 d。如降压不理想可酌情加服1次苯磺氨氯地平。

1.4 观察指标

1.4.1 平均动脉压(MAP):观察两组患者治疗前和治疗后2 h及1、3、7 d MAP水平。

1.4.2 头痛性质和部位:记录两组患者急性头痛的性质和发生部位。头痛性质分为钝痛、跳痛、紧箍样疼痛、胀痛。头痛发生的部位分为前头部、后头部、枕下颈部、全头部。

1.4.3 头痛程度:根据视觉模拟评分法(VAS)评分标准^[4],0分为无头痛;3分以下为轻度,患者有轻微头痛,能忍受;4~6分为中度,患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7~10分为重度,患者有较剧烈的疼痛,难以忍受,影响食欲和睡眠。

1.4.4 血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平测定:于治疗前和治疗后2 h及1、3、7 d取患者肘静脉2 mL,肝素抗凝后以3000 g离心10 min,取血清置于-80℃冰箱保存备检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清BDNF水平,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.5 疗效判定标准:临床疗效根据患者疼痛缓解程度进行判定,治愈为疼痛程度缓解>90%~100%;显效为疼痛程度缓解>60%~90%;有效为疼痛程度缓解>30%~60%;无效为疼痛程度缓解0%~30%。

1.6 统计学方法:使用SPSS 20.0及GraphPad Prism 5统计软件处理数据,符合正态分布的计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测量的方差分析,两组间比较采用独立样本t检验,计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后MAP比较(表2):两组随着治疗时间的延长,MAP均逐渐下降,治疗后1 d起与治疗前比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$);

但两组间各时间点 MAP 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 MAP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别 (例)	例数 (例)	MAP(mmHg)				
		治疗前	治疗后 2 h	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	90	99.7±9.5	94.2±9.1	88.6±7.6 ^a	81.8±9.3 ^a	75.6±5.3 ^a
观察组	96	95.4±13.5	91.2±8.1	88.9±8.7 ^a	83.2±8.6 ^a	77.2±4.8 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$

2.2 两组治疗前后急性头痛的性质、发生部位比较(表 3~4):治疗前两组患者头痛性质、发生部位比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),观察组治疗后 1、3、7 d 钝痛、胀痛、全头部疼痛例数均较对照组减少(均 $P<0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后头痛性质比较

组别	时间	例数 (例)	头痛性质(例)			
			钝痛	跳痛	紧箍样疼痛	胀痛
对照组	治疗前	90	42	48	30	34
	治疗后 2 h	90	38	45	28	30
	治疗后 1 d	90	28	27	20	22
	治疗后 3 d	90	24	25	18	16
	治疗后 7 d	90	18	22	14	10
观察组	治疗前	96	52	54	40	38
	治疗后 2 h	96	48	52	37	36
	治疗后 1 d	96	16 ^a	48	35	11 ^a
	治疗后 3 d	96	8 ^a	25	24	6 ^a
	治疗后 7 d	96	3 ^a	23	16	2 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

表 4 两组患者治疗前后疼痛部位比较

组别	时间	例数 (例)	疼痛部位(例)			
			前头部	后头部	枕下颈部	全头部
对照组	治疗前	90	38	46	38	40
	治疗后 2 h	90	36	45	35	38
	治疗后 1 d	90	26	36	28	26
	治疗后 3 d	90	23	27	24	20
	治疗后 7 d	90	18	20	22	16
观察组	治疗前	96	42	44	40	43
	治疗后 2 h	96	42	43	38	40
	治疗后 1 d	96	32	34	31	12 ^a
	治疗后 3 d	96	24	25	24	5 ^a
	治疗后 7 d	96	20	22	18	3 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.3 两组 VAS 评分比较(表 5):两组治疗前 VAS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后随时间延长,VAS 评分均逐渐降低,治疗后 1 d 起观察组明显低于对照组($P<0.05$),且均于治疗后 7 d 达到最低水平。

2.4 两组有效率比较:观察组治疗后有效率明显高于对照组[70.8%(68/96)比 53.3%(48/90), $P<0.05$]。

表 5 两组 VAS 评分比较

组别	例数 (例)	VAS 评分(分)			
		治疗前	治疗后 2 h	治疗后 1 d	治疗后 3 d
对照组	90	4.9±1.2	4.8±1.1	4.2±1.1 ^a	3.2±1.0 ^a
观察组	96	4.8±1.1	4.7±1.1	3.6±1.2 ^{ab}	1.8±1.1 ^{ab}

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

2.5 两组治疗前后血清 BDNF 水平比较(表 6):治疗前及治疗后 2 h 两组血清 BDNF 水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后 1 d 起均较治疗前明显升高,治疗后 7 d 达高峰,且观察组的升高程度较对照组更显著($P<0.05$)。

表 6 两组患者治疗前后血清 BDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	BDNF(ng/L)			
		治疗前	治疗后 2 h	治疗后 1 d	治疗后 3 d
对照组	90	14.1±2.0	14.0±2.0	15.5±2.1 ^a	16.1±2.7 ^a
观察组	96	14.2±2.1	14.1±2.2	16.4±2.0 ^{ab}	17.2±2.4 ^{ab}

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

3 讨论

急性头痛是 HU 患者最为常见的一种症状,在控制血压的前提下,增加脑动脉供血是改善急性头痛症状的关键。HU 给予苯磺氨氯地平降压后,患者头痛性质、部位、疼痛程度均有所缓解,因此,对 HU 患者而言,控制血压可减少患者急性头痛的发生,然而本研究显示,缓解急性头痛的有效率仅 53.3%,因此,只通过控制血压缓解这类患者急性头痛症状是不够的。

养血清脑颗粒是由当归、川芎、熟地黄、决明子、珍珠母等多味中药组成的中成药制剂。现代药理学研究表明,当归、川芎能降低血液黏稠度、抗血小板聚集、扩张脑血管、改善脑供血;熟地黄可有效增加血清谷胱甘肽过氧化物酶活性,降低血清过氧脂质的含量从而达到抗衰老作用;决明子有降低血压和血清胆固醇的作用;珍珠母能有效改善记忆、精神状态、运动能力^[5-6]。养血清脑颗粒可通过解除血管痉挛,扩张脑血管起到增加脑部血流量,从而缓解脑组织缺血缺氧所致头痛症状的作用^[7]。研究证实,养血清脑颗粒有显著减轻化学和压力因素所致疼痛的作用^[8-10],国内相关文献报道,养血清脑颗粒能有效改善头痛症状^[11-12]。本研究显示, HU 患者给予苯磺氨氯地平+养血清脑颗粒治疗后,头痛性质、部位、疼痛程度均有所缓解,其缓解头痛有效率达 70.8%。因此,通过控制血压外加养血清脑颗粒是一种有效缓解 HU 患者急性头痛的治疗方案。

BDNF 作为神经营养因子家族的重要成员,最

初是由德国神经生物学家 Barde 于 1982 年在猪脑中纯化发现的一种具有防止神经元死亡的碱性蛋白质^[13]。BDNF 主要通过与相应受体结合而发挥生物学作用, 可引起神经元功能或结构改变, 进而对大脑进行相应的营养支持, 调节大脑基本功能, 其在脑保护及疼痛发生发展过程中也扮演着重要角色^[14-15]。BDNF 主要是由大脑组织分泌并广泛存在于中枢神经系统中, 但外周组织也能检测到其表达。相关文献报道, 血清 BDNF 降低与疼痛的发生密切相关, 给予相应治疗后, 其血清 BDNF 表达增高^[16]。本研究结果显示, 观察组治疗后 1、3、7 d 血清 BDNF 含量较对照组增加。因此, BDNF 参与了苯磺氨氯地平联合养血清脑颗粒治疗 HU 急性头痛过程, 具体机制仍待进一步研究。

综上所述, 苯磺氨氯地平联合中药养血清脑颗粒能在控制血压基础上有效改善 HU 患者急性头痛症状, 是一种有效缓解患者急性头痛的治疗方案, 其机制与增加 BDNF 含量有关。

参考文献

- [1] Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, et al. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 100. DOI: 10.3389/fphar.2017.00100.
- [2] 胡大一. 高血压急症——新认识与临床实践 [J]. 中华危重症急救医学, 2003, 15 (9): 516-518. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2003.09.002.
Hu DY. Hypertensive urgencies and emergencies: new understanding and clinical practice [J]. Chin Crit Care Med, 2003, 15 (9): 516-518. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2003.09.002.
- [3] Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, et al. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation [J]. Hypertension, 1996, 27 (1): 144-147.
- [4] Woodforde JM, Merskey H. Some relationships between subjective measures of pain [J]. J Psychosom Res, 1972, 16 (3): 173-178.
- [5] 李达仁. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足的疗效观察 [J]. 中药材, 2003, 26 (9): 689-691. DOI: 10.3321/j.issn:1001-4454.2003.09.038.
Li DR. The effect of Yang Xue Qing Nao Granule on chronic cerebral ischemia [J]. J Chin Med Mater, 2003, 26 (9): 689-691. DOI: 10.3321/j.issn:1001-4454.2003.09.038.
- [6] 尚桂莲. 养血清脑颗粒改善慢性脑供血不足患者头痛和失眠疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9 (2): 183-184. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2011.02.031.
Shang GL. Observation of curative effect of Yang Xue Qing Nao Granule on headache and insomnia in patients with chronic cerebral circulation insufficiency [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovascular Dis, 2011, 9 (2): 183-184. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2011.02.031.
- [7] 张建军, 董伟峰, 张俊, 等. 养血清脑颗粒治疗脑血管痉挛的临床对比观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10 (5): 293-295. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2003.05.008.
Zhang JJ, Dong WF, Zhang J, et al. Clinical comparison of cerebral vascular spasm treated with Yangxue Qingnao granular [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2003, 10 (5): 293-295. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2003.05.008.
- [8] 罗盛, 王新德, 匡培根, 等. 养血清脑颗粒预防和治疗偏头痛的临床研究 [J]. 中华神经科杂志, 2001, 34 (5): 291-294.
Luo S, Wang XD, Kuang PG, et al. A clinical study of Yangxue Qingnao Granule in preventive treatment of migraine [J]. Chin J Neurol, 2001, 34 (5): 291-294.
- [9] 陈明清, 刘林峰, 刘琪琪. 养血清脑颗粒联合钙离子拮抗剂治疗偏头痛的 Meta 分析 [J]. 四川医学, 2016, 37 (7): 755-760. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2016.07.014.
Chen MQ, Liu LF, Liu QQ. Effectiveness of migraine treated by Yangxue Qingnao Granule combined with calcium antagonists: a Meta analysis [J]. Sichuan Med J, 2016, 37 (7): 755-760. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2016.07.014.
- [10] 张硕峰, 沈欣, 吴金英, 等. 养血清脑颗粒的镇痛作用及对脑组织血流量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13 (1): 44-45, 48. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2007.01.018.
Zhang SF, Hong X, Wu JY, et al. Effects of Yangxueqingnao Granule on Analgesia and Cerebral Blood Flow [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2007, 13 (1): 44-45, 48. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2007.01.018.
- [11] 赵军. 养血清脑颗粒联合氟桂利嗪治疗急性发作期偏头痛 55 例 [J]. 陕西中医, 2013, 34 (11): 1475-1476. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2013.11.023.
Zhao J. Yangxueqingnao Granule combined with flunarizine in the treatment of acute migraine attack in 55 cases [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2013, 34 (11): 1475-1476. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2013.11.023.
- [12] 史红逸, 赵立新, 于文亚. 养血清脑颗粒联合尼莫地平治疗偏头痛 60 例 [J]. 陕西中医, 2013, 34 (6): 673-674. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2013.06.023.
Shi HY, Zhao LX, Yu WY, et al. Yangxueqingnao Granule combined with nimodipine in the treatment of migraine in 60 cases [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2013, 34 (6): 673-674. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2013.06.023.
- [13] Chen SD, Wu CL, Hwang WC, et al. More insight into BDNF against neurodegeneration: anti-apoptosis, anti-oxidation, and suppression of autophagy [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (3): DOI: 10.3390/ijms18030545.
- [14] 廖维宏, 王国强, 沈岳, 等. 腺病毒介导脑源性神经营养因子基因转移对大鼠创伤性脑损伤后诱导型一氧化氮合酶表达及细胞凋亡的影响 [J]. 中华危重症急救医学, 2002, 14 (1): 3-8. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2002.01.001.
Liao WH, Wang GQ, Shen B, et al. Effect of recombinant adenovirus-mediated brain derived neurotrophic factor gene transfer on induced nitric oxide synthase expression and apoptosis after traumatic brain injury in rats [J]. Chin Crit Care Med, 2002, 14 (1): 3-8. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2002.01.001.
- [15] Sun W, Zhang L, Li R. Overexpression of miR-206 ameliorates chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats via the MEK/ERK pathway by targeting brain-derived neurotrophic factor [J]. Neurosci Lett, 2017, 646 : 68-74. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.12.047.
- [16] Chassot M, Dussan-Sarria JA, Sehn FC, et al. Electroacupuncture analgesia is associated with increased serum brain-derived neurotrophic factor in chronic tension-type headache: a randomized, sham controlled, crossover trial [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 144. DOI: 10.1186/s12906-015-0664-x.

(收稿日期: 2017-03-20)