

# 安宫牛黄丸对高血压合并 2 型糖尿病患者心脑血管疾病的预防作用

王素玉<sup>1</sup> 崔亚丽<sup>2</sup> 刘树理<sup>3</sup> 崔秀卿<sup>3</sup> 陈淑敏<sup>3</sup> 邢金梅<sup>3</sup>

保定市第二医院老年病科,河北保定 071000

通信作者:崔亚丽, Email: 15933968757@163.com

**【摘要】** 目的 探讨安宫牛黄丸对高血压合并 2 型糖尿病患者心脑血管疾病的预防作用。方法 选择 2019 年 6 月至 12 月保定市第二医院老年病科的 120 例高血压合并 2 型糖尿病患者,按随机数字表法分为对照组和试验组,每组 60 例,对照组采用常规西医治疗方案控制血压和血糖;试验组在对照组常规西医治疗的基础上加服安宫牛黄丸(1 粒溶于 50 mL 温开水中顿服,每年惊蛰、夏至、霜降、冬至各服 1 粒)。监测患者的血压、血糖水平,定期复查颈动脉超声有无新发颈部血管斑块,于治疗后 1 年和 2 年时评价新发急性脑梗死、脑出血和冠心病事件。**结果** 治疗 1 年后,试验组患者新发急性脑梗死和冠心病的发生率均低于对照组(均为 1.67% 比 3.33%),但差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗 2 年后,试验组新发急性脑梗死的发生率明显低于对照组(3.33% 比 13.33%,  $P < 0.05$ ),急性脑出血和冠心病的发生率低于对照组,但差异无统计学意义(1.67% 比 3.33%, 3.33% 比 6.67%, 均  $P > 0.05$ )。治疗 2 年后,试验组收缩压和颈部血管斑块发生率均明显低于对照组[mmHg (1 mmHg  $\approx$  0.133 kPa):  $137.33 \pm 10.56$  比  $147.93 \pm 14.96$ , 6.67% 比 20.00%, 均  $P < 0.05$ ]。两组治疗 2 年后舒张压、血糖水平均有所下降,但下降幅度不大,两组间比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。**结论** 安宫牛黄丸对预防急性脑梗死有一定作用,其预防急性脑梗死的作用考虑与能降低收缩压、预防颈部血管斑块相关。

**【关键词】** 安宫牛黄丸; 心脑血管疾病; 急性脑梗死; 预防

基金项目:河北省保定市科技计划项目(1941ZF009)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.012

## Preventive effect of Angong Niu Huang Pill on cardiovascular and cerebrovascular diseases in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus

Wang Suyu<sup>1</sup>, Cui Yali<sup>2</sup>, Liu Shuli<sup>3</sup>, Cui Xiuqing<sup>3</sup>, Chen Shumin<sup>3</sup>, Xing Jinmei<sup>3</sup>

Department of Geriatrics, Baoding Second Hospital, Baoding 071000, Hebei, China

Corresponding author: Cui Yali, Email: 15933968757@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the preventive effect of Angong Niu Huang Pill on cardiovascular and cerebrovascular diseases in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 120 patients with hypertension and type 2 diabetes admitted in the department of geriatrics in Baoding Second Hospital from June to December, 2019 were randomly divided into control group and experimental group, with 60 cases in each group. The patients in control group were received western medicine to control blood pressure and blood glucose. On the basis of the western medicine treatment in the control group, the patients in experimental group were received Angong Niu Huang Pill (1 pill was dissolved in 50 mL warm water, and each pill was taken at day of awakening of insects, summer solstice, frost's descent and winter solstice every year). Blood pressure and the level of blood glucose of patients were monitored, and newly formed cervical vascular plaques were regularly reviewed by carotid ultrasound. The acute cerebral infarction, cerebral hemorrhage and coronary heart disease events were evaluated at 1 and 2 years after treatment. **Results** After 1 year of treatment, the incidence of acute cerebral infarction and coronary heart disease in experimental group were lower than those in control group (1.67% vs. 3.33%, 1.67% vs. 3.33%, respectively), but there were no significant differences between the two groups (both  $P > 0.05$ ). After 2 years of treatment, the incidence of acute cerebral infarction in experimental group was significantly lower than that in control group (3.33% vs. 13.33%,  $P < 0.05$ ), and the incidence of acute cerebral hemorrhage and coronary heart disease in experimental group were lower than those in control group, but there were no significant differences between the two groups (1.67% vs. 3.33%, 3.33% vs. 6.67%, respectively, both  $P > 0.05$ ). After 2 years of treatment, the systolic blood pressure and the incidence of cervical vascular plaques in experimental group were significantly lower than those in the control group [mmHg (1 mmHg  $\approx$  0.133 kPa):  $137.33 \pm 10.56$  vs.  $147.93 \pm 14.96$ , 6.67% vs. 20.00%, both  $P < 0.05$ ]. After 2 years of treatment, the diastolic blood pressure and the level of blood glucose in the two groups decreased, but the decrease was not significant, but there were no significant differences between the two groups (both  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Angong Niu Huang Pill has a certain effect on the prevention of acute cerebral infarction, which is related to the reduction of systolic blood pressure and the prevention of cervical vascular plaque.

**【Key words】** Angong Niu Huang Pill; Cardiovascular and cerebrovascular diseases; Acute cerebral infarction; Prevention

**Fund program:** Science and Technology Project of Baoding in Hebei Province (1941ZF009)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.012

随着我国老龄化的进程,高血压和 2 型糖尿病的患病率不断升高,高血压合并糖尿病的患病率可达 18%<sup>[1]</sup>。而高血压和糖尿病是最常见的心脑血管疾病的危险因素,有调查显示,当糖尿病、高血压两者同时存在,将使心血管疾病的病死率增加 2~8 倍<sup>[2]</sup>。本研究旨在观察安宫牛黄丸对肝火亢盛型高血压合并 2 型糖尿病患者心脑血管疾病的预防作用,为中医药预防心脑血管疾病探索出新的道路和方法。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**本研究病例均来源于 2019 年 6 月至 12 月保定市第二医院老年病科的住院病例,符合纳入标准且在治疗过程中无不良反应者共 120 例,按在治疗过程中是否应用安宫牛黄丸分为两组。两组患者性别、年龄、病程、吸烟史、饮酒史、合并基础病等比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ),说明两组患者的一般资料具有可比性。

### 1.1.1 纳入和排除标准

**1.1.1.1 纳入标准:**① 年龄 18~80 岁;② 符合高血压、2 型糖尿病的西医诊断标准;③ 中医辨证属肝火亢盛者;④ 患者知情并签署知情同意书。

**1.1.1.2 排除标准:**① 合并急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS),既往有脑梗死、脑出血病史;② 妊娠或哺乳期妇女,过敏体质及对多种药物过敏者;③ 不能言语或不能行动的患者;④ 合并肝、肾及内分泌系统、造血系统等严重原发性疾病;⑤ 有精神异常及不愿合作者。

**1.1.1.3 病例脱落标准:**① 患者依从性差,不能按治疗方案进行治疗,影响药物疗效评价及安全性判断;② 患者治疗期间未达到治疗疗程或自行退出。

### 1.1.2 西医诊断标准

**1.1.2.1 高血压诊断:**参照人民卫生出版社第九版《内科学》的诊断标准,在未用抗高血压药的情况下,非同日 3 d 内测量收缩压  $\geq 140$  mmHg(1 mmHg  $\approx$  0.133 kPa)和(或)舒张压  $\geq 90$  mmHg。

**1.1.2.2 2 型糖尿病诊断:**参照人民卫生出版社第九版《内科学》的诊断标准,糖尿病症状(高血糖所导致的多饮、多食、多尿、体质量下降、皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱表现)加随机血糖  $\geq 11.1$  mmol/L,或空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L,或葡萄糖负荷试验 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L;无糖尿病症状者,需改日重复检查。

**1.1.3 中医证候诊断标准:**高血压病肝火亢盛证中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》。

主症:眩晕、头痛、急躁易怒;次症:面红、目赤、口干、口苦、便秘、溲赤、舌红苔黄、脉弦数。

## 1.2 试验设计

**1.2.1 病例分组:**将符合纳入标准的患者按照随机数字表法分为对照组和试验组,每组 60 例。

### 1.2.2 治疗方案

**1.2.2.1 对照组:**根据《2018 中国高血压防治指南》、《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》进行西医标准化治疗。

**1.2.2.2 试验组:**在对照组西医标准化治疗基础上加用安宫牛黄丸进行治疗,将安宫牛黄丸 1 粒溶于 50 mL 温开水中顿服,每年惊蛰、夏至、霜降、冬至各服 1 粒。

**1.2.3 疗程:**两组患者治疗疗程均为 2 年。

**1.2.4 终止临床治疗标准:**① 治疗过程中患者发生较明显的不良反应;② 治疗过程中患者出现病情严重恶化或出现严重并发症,可能发生危及生命事件时。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 信息收集:**根据纳入、排除标准,制定患者一般情况采集表,收集患者信息,最终获得符合标准的病历信息,形成原始数据库。完善数据,检查数据的完整性和一致性。

**1.3.2 安全指标:**分别于治疗前以及治疗后对患者进行一般体格检查,记录症状,并检测血、尿、便常规;监测患者肝肾功能、血压、电解质、血糖、血脂、心电图及出入量等;记录患者出现的不良反应。

**1.3.3 疗效指标:**① 临床观察:观察每天的血压变化;随访患者有无新发的心脑血管疾病,如冠心病、急性脑梗死、急性脑出血。② 实验室指标:血糖、血脂、双侧颈椎锁骨下动脉彩超。

**1.4 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会审批(审批号:KY2021013)。

**1.5 统计学处理:**所有统计资料采用 Excel 2013 建立数据库,运用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学处理。计数资料以率和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,单向有序等级资料组间比较采用秩和检验。计量资料符合正态分布者采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )进行统计描述,组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD 检验;偏态分布则采用秩和检验。所用统计推断均采用双侧检验,具有统计学意义的检验水准  $\alpha = 0.05$ ,参数的可信区间估计采用 95% 的可信区间。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效分析

**2.1.1** 两组患者治疗 2 年内新发急性脑梗死事件比较(表 1): 治疗 1 年后, 对照组患者急性脑梗死发生率高于试验组, 但两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 2 年后, 对照组患者急性脑梗死发生率明显高于试验组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 表明安宫牛黄丸对预防急性脑梗死事件的发生具有一定作用。

**表 1** 是否加用安宫牛黄丸两组高血压合并 2 型糖尿病患者新发急性脑梗死和脑出血事件比较

组别	例数 (例)	脑梗死发生率 [% (例)]		脑出血发生率 [% (例)]	
		治疗 1 年后	治疗 2 年后	治疗 1 年后	治疗 2 年后
对照组	60	3.33 (2)	13.33 (8)	0 (0)	3.33 (2)
试验组	60	1.67 (1)	3.33 (2)	0 (0)	1.67 (1)
$\chi^2$ 值		0.342	3.972		0.342
$P$ 值		0.559	0.048		0.559

注: 空白代表无此项

**2.1.2** 两组患者治疗 2 年内新发急性脑出血事件比较(表 1): 治疗 1 年后, 两组患者均无新发急性脑出血事件; 治疗 2 年后, 对照组脑出血发生率高于试验组, 但两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 表明安宫牛黄丸对预防急性脑出血事件的发生无明显作用

**2.1.3** 两组患者治疗 2 年内新发冠心病事件比较(表 2): 治疗 1 年后, 对照组冠心病发生率高于试验组, 但两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 2 年后, 对照组冠心病发生率高于试验组, 但两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 表明安宫牛黄丸治疗 2 年对预防冠心病事件发生无明显作用。

**表 2** 是否加用安宫牛黄丸两组高血压合并 2 型糖尿病患者新发冠心病和颈部血管斑块事件比较

组别	例数 (例)	冠心病发生率 [% (例)]		颈部血管斑块发生率 [% (例)]	
		治疗 1 年后	治疗 2 年后	治疗 1 年后	治疗 2 年后
对照组	60	3.33 (2)	6.67 (4)	6.67 (4)	20.00 (12)
试验组	60	1.67 (1)	3.33 (2)	3.33 (2)	6.67 (4)
$\chi^2$ 值		0.342	0.702	0.702	4.615
$P$ 值		0.559	0.402	0.402	0.032

**2.1.4** 两组患者治疗 2 年内新发颈部血管斑块情况比较(表 2): 治疗 1 年后, 两组患者颈部血管斑块发生率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 2 年后, 两组患者颈部血管斑块发生率比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 表明安宫牛黄丸对预防颈部血管斑块的发生具有一定作用。

**2.1.5** 两组患者血糖控制结果比较(表 3): 治疗 2 年后, 两组患者血糖水平均较治疗前有所下降, 但治疗前后比较差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 两组间比较差异也无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**表 3** 是否加用安宫牛黄丸两组高血压合并 2 型糖尿病患者治疗前后血糖控制结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	治疗前 (mmol/L)	治疗 2 年后 (mmol/L)	$t$ 值	$P$ 值
对照组	60	9.12 $\pm$ 4.01	8.80 $\pm$ 2.66	0.979	0.336
试验组	60	9.09 $\pm$ 3.64	8.80 $\pm$ 2.84	1.186	0.245
$t$ 值		-0.030	0.193		
$P$ 值		0.976	0.662		

**2.1.6** 两组患者收缩压控制结果比较(表 4): 治疗 2 年后, 两组患者收缩压均较治疗前有所下降, 治疗前后比较差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); 试验组收缩压下降程度较对照组更明显, 两组间比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 表明安宫牛黄丸对降低收缩压有一定作用。

**表 4** 是否加用安宫牛黄丸两组高血压合并 2 型糖尿病患者治疗前后收缩压控制结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	治疗前 (mmHg)	治疗 2 年后 (mmHg)	$t$ 值	$P$ 值
对照组	60	152.00 $\pm$ 19.82	147.93 $\pm$ 14.96	3.387	0.002
试验组	60	150.27 $\pm$ 18.29	137.33 $\pm$ 10.56	8.174	<0.001
$t$ 值		-0.352	5.945		
$P$ 值		0.726	0.018		

注: 1 mmHg  $\approx$  0.133 kPa

**2.1.7** 两组患者舒张压控制结果比较(表 5): 治疗 2 年后, 两组患者舒张压均较治疗前有所下降, 治疗前后比较差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); 但两组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**表 5** 是否加用安宫牛黄丸两组高血压合并 2 型糖尿病患者治疗前后舒张压控制结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	治疗前 (mmHg)	治疗 2 年后 (mmHg)	$t$ 值	$P$ 值
对照组	60	88.33 $\pm$ 13.81	85.80 $\pm$ 11.30	3.640	0.001
试验组	60	87.27 $\pm$ 10.12	79.43 $\pm$ 8.08	13.426	<0.001
$t$ 值		-0.341	2.181		
$P$ 值		0.734	0.145		

注: 1 mmHg  $\approx$  0.133 kPa

**2.2** 两组安全性观察: 治疗期间两组患者心率、呼吸、血压未见明显异常; 治疗前及治疗后监测两组便常规、尿常规、肝肾功能及心电图, 均未见明显异常; 且两组在治疗过程中无恶心、呕吐等不良反应发生。通过上述安全性指标观察, 表明安宫牛黄丸无明显毒副作用。

### 3 讨论

本研究通过 2 年的随访观察,发现安宫牛黄丸对肝火亢盛型高血压合并 2 型糖尿病患者急性脑梗死的发生具有一定的预防作用;而对预防脑出血、冠心病事件无明显作用,考虑本研究随访时间较短,研究病例数较少,有待于大规模、多中心的随机对照研究,延长随访时间等进行进一步研究。安宫牛黄丸对肝火亢盛型高血压合并 2 型糖尿病患者急性脑梗死的预防作用,考虑与安宫牛黄丸能降低收缩压、预防颈部血管斑块有关,具体的降压、预防颈部血管斑块发生机制,有待于行动物实验进行进一步的研究。

从传统医学来看,急性脑梗死属“中风病”的范畴,中风的病理因素主要为风、火、痰、气、瘀,其病位主要在心脑,其病机关键为风、火、痰、气、瘀诸邪气内闭脑窍或阻塞经络,蒙蔽神窍。安宫牛黄丸针对中风病脑窍不通的病机关键,具有极强的芳香开窍及畅通经络的作用。吴鞠通对安宫牛黄丸自作方论曰:此芳香化秽浊而利诸窍,咸寒保肾水而安心体,苦寒通火腑而泻心用之方也<sup>[3]</sup>。安宫牛黄丸方中除芳香之品外,还兼具咸寒与苦寒共用的特点,可兼顾中风病阴虚为本,风、火、痰、气、瘀为标的病机。现代药理学亦表明安宫牛黄丸对预防中风具有一定作用,如刘宗涛等<sup>[4-5]</sup>研究发现,安宫牛黄丸可以改善全血黏度和血浆黏度,可显著提高血小板聚集率和红细胞聚集指数等。黄玉芳等<sup>[6]</sup>的研究显示,该药可保护血-脑屏障,降低毛细血管通透性,提高组织缺血、缺氧的耐受性,而且具有明显的镇

静、抗惊厥和消炎作用,增加机体免疫功能。还有研究证实,安宫牛黄丸能有效抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集,预防血栓形成<sup>[7-8]</sup>;并且能够促进微血管再生,重建微循环,抑制炎症反应,保护血管内皮,并且具有清除氧自由基、抗氧化等作用,进而对中枢神经系统有明显调节作用<sup>[9]</sup>。邵华<sup>[10]</sup>的研究显示,不论是从传统医学还是从现代医学角度来看,安宫牛黄丸对预防脑梗死都具有一定的理论基础,本研究亦提供了一定的佐证。不过因本研究病例数较少、随访时间较短,仍有待于大规模、多中心、延长随访时间等进行进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 高妍. 糖尿病与高血压的治疗进展 [J]. 中华内科杂志, 1999, 38 (10): 714. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.1999.10.034.
- [2] 苗庆. 糖尿病高血压诊治进展 [J]. 中国疗养医学, 2007, 16 (12): 716-717. DOI: 10.3969/j.issn.1005-619X.2007.12.011.
- [3] 吴塘. 温病条辨 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 26.
- [4] 刘宗涛, 沙地克·沙吾提, 李继斌, 等. 安宫牛黄丸对实验性大鼠脑缺血的保护作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9 (6): 710-712. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2011.06.037.
- [5] 刘宗涛, 刘江, 李继斌, 等. 安宫牛黄丸对实验性大鼠脑缺血模型的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (23): 188-191. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2011.23.056.
- [6] 黄玉芳, 郑耀年, 何原惠, 等. 安宫牛黄丸脑水肿家兔心肺肾病变的影响 [J]. 南京中医学院学报, 1991, 7 (2): 92-94.
- [7] 朱晓宇, 郭胜亚, 徐懿乔, 等. 安宫牛黄丸防治脑血管疾病作用研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40 (8): 1067-1072. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.005.
- [8] 邓晰明, 邹琪, 郑胜永, 等. 安宫牛黄丸对脓毒症大鼠脑功能保护作用的机制研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (8): 979-984. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210506-00659.
- [9] 郭宝平, 何炳威, 钱东翔. 中西医结合治疗老年急性出血性卒中 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (6): 374. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2000.06.024.
- [10] 邵华. 不同生化指标在脑梗死患者中的表达及对神经功能损伤程度和预后的评估价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2020, 12 (2): 65-68. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.001.

(收稿日期: 2022-03-30)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《中国中西医结合急救杂志》关于作者署名的写作要求

所有作者姓名写在题名下,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更改,作者署名有争议或投稿后申请变更作者顺序者,需附全部作者亲笔签名的作者贡献说明,并加盖所有作者单位的公章。作者所属单位不同时,要求在作者名后用上角码编号,同时作者单位前均冠上编号,作者与作者单位通过编号对应。作者单位置于题名和作者姓名下一行,作者单位需署全称并具体到科室,如作者为同一机构的不同科室,要全部署录,不做缩略处理。作者单位名称不能体现所在地者,在邮政编码前给出单位所在地。通信作者在作者单位下另起一行署录,注明其电子邮箱。作者应具备的条件为: ① 参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者; ② 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; ③ 能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行答辩,并最终同意该文发表者; ④ 除负责本人的研究贡献外,同意对研究工作的诚信问题负责。作者中若有外籍作者,应附其本人同意的书面材料,并应用其本国文字和中文同时注明其通信地址,地名以国家公布的地图上的英文名为准。集体署名的论文必须明确对该文负责的关键人物,以通信作者的形式将其姓名、工作单位、邮政编码和电子邮箱注于题名下。整理者姓名列于文末; 协作组成员在文后、参考文献前一一列出。虽对本文有贡献,但不具备作者条件者,在文后、参考文献前志谢。除指南、共识或集体署名的文章可以列多名通信作者外,其余文章只列 1 名通信作者,有关该论文的一切事宜均与通信作者联系。本刊对所有论文的作者署名均不标注论文的“同等贡献”; 由不同组织联合发布的指南或专家共识类论文,可按照不同组织标注多个“通信作者”。