

脑安胶囊的实验研究与临床效果评价¹⁾

郭吉平, 黄久仪

摘要:就脑安胶囊的药理、药效、毒理及临床评价研究进行综述。
关键词:脑安胶囊; 实验研究; 临床效果

Experimental Study and Evaluation of Clinical Effectiveness of Naoan Capsule

Guo Jiping, Huang Jiuyi // Shanghai Institute of Cerebrovascular Disease Prevention and Treatment (Shanghai 201318)

Abstract: Pharmacology, pharmacodynamics, toxicology and clinical evaluation of Naoan Capsule were reviewed.

Key words: Naoan Capsule; pharmacology; toxicology

中图分类号: R917 R289.5 文献标识码: A 文章编号: 1672-1349(2006)07-0609-02

脑安胶囊是在经典方补阳还五汤基础上, 经过改进研发而成的原国家三类新药。是一种改善脑供血、抑制血小板聚集、抑制血栓形成、保护缺血缺氧脑组织损伤、预防和治疗脑血管病的复方中药。在临床观察过程中, 不仅在预防和治疗脑卒中方面取得了良好效果, 同时也在治疗血管性痴呆和偏头痛等方面也具有良好的疗效。尤其在脑卒中预防领域, 已经显示出广阔的应用前景。现就其药理、药效、毒理及临床研究进行综述。

1 实验研究

脑安胶囊由川芎、当归、红花、人参等纯中药组成, 具有行气活血、逐瘀通经、补气生津、活血养血、破血行瘀、益气生津等功效。其实验研究包括药效学、药理学和毒理学 3 个部分。

1.1 药效学研究 陈解春等^[1]发现脑安胶囊中剂量和高剂量对血栓形成的抑制率分别为 42.6% 和 56.2%。小白鼠整体抗血栓试验发现, 脑安胶囊 30 mg/kg 组与阿司匹林组对二磷酸腺苷(ADP) 诱导的小鼠血栓性死亡无统计学意义, 但 100 mg/kg 和 300 mg/kg 组抑制率分别达 41% 和 86%, 均显著高于阿司匹林组。陈解春等^[2]观察脑安胶囊对兔脑血管血液动力学的影响, 发现其能显著降低兔椎动脉阻力, 且与给药剂量呈正相关。张旭静等^[3]的研究也发现, 脑安胶囊可明显增加犬脑血流量, 而对血压没有明显的影响。

张旭静等^[4]参照动-静脉旁路血栓形成法, 建立大鼠血栓形成模型。发现脑安萃取液高剂量组(80 mg/kg) 和阿司匹林(300 mg/kg) 组的血栓湿重与溶剂对照组比较均显著降低, 但两组间比较无统计学意义。表明脑安萃取液高剂量组对实验性大鼠血栓形成具有抑制作用, 其抑制的强度与阿司匹林相当。范柳等^[5]采用大鼠中动脉高频电凝手术建立 Wistar 大鼠急性脑梗死动物模型, 发现脑安萃取液及阳性药物组(尼莫地平) 的大鼠行为积分值明显低于对照组, 且脑部病理损害程度明显轻于溶剂对照组。表明脑安萃取液能够减轻急性脑梗死大鼠的行为障碍, 并能减轻缺血所致的脑组织病理损害。

脑安胶囊具有抑制血小板聚集、抗血栓形成、扩张脑血管、降低脑血管阻力、增加脑血流量、减轻缺血脑组织损伤等功效。

1.2 药理学研究 范柳等^[6]观察了脑安萃取液对内皮细胞凋

亡的影响, 脑安萃取液对低切应力条件下内皮细胞的凋亡具有明显的抑制作用, 同时也可以抑制内皮细胞的过度增殖。张旭静等^[7]观察到在低切应力条件下, 脑安萃取液能够显著上调一氧化氮合酶(eNOS) 表达, 而且具有明显的剂量反应关系, 提示脑安萃取液具有调节血管舒张的功能。刘玲等^[8]应用膜片钳技术初步观察了脑安萃取液对海马神经元膜 NMDA 受体的影响。结果表明, 脑安萃取液对缺血缺氧引起的海马神经元 NMDA 受体活性过度增强有抑制作用, 而不影响正常神经元 NMDA 受体的功能。提示脑安萃取液对缺血缺氧引起异常增大的 NMDA 电流有抑制作用, 从而减少了钙内流, 减轻了钙超载引发的神经元兴奋性毒性损伤, 对缺血缺氧神经元具有保护作用。

1.3 毒理学研究 上海第二军医大学新药评价中心完成的急性毒性试验结果显示, 以大于临床 1 800 倍以上的剂量给小鼠连续服药 7 d, 所有动物活动、食量等项指标正常, 生长良好, 无任何不良反应。用大鼠进行了长期毒性试验观察, 结果动物在连续服用推荐剂量 105 倍的脑安胶囊 60 d 后, 所观察的 28 项生理、血象、血液生化指标均未见异常, 对心、肺、肾、脑、肠、胃等 22 个器官进行病理解剖检查, 也均未见药物引起的毒性病理改变。可以认为, 以推荐剂量口服脑安胶囊, 对机体无明显毒性。

2 治疗效果评价

我国临床药理研究基地多家医院参加完成了脑安胶囊二期临床研究, 选择急性期、恢复期脑梗死病人, 以脑安胶囊为治疗组, 以国内常用的另一种治疗中风的中药作为对照, 观察两组临床疗效及血液流变学、血流动力学指标变化。经过 1 个疗程治疗, 总有效率为 88.9%, 显效率 50.7%, 在改善各种临床症状方面, 脑安胶囊治疗组均显示良好疗效, 血液流变学、血流动力学指标也明显改善, 上述改变明显优于对照组。病程在两周以上的病人, 治疗后总有效率和显效率均相近, 表明脑安胶囊治疗中风病人, 无论急性期或恢复期, 疗效均佳。曹晓岚等^[9]将明确诊断的 90 例急性缺血性中风病人随机分为两组, 治疗组给予脑安胶囊, 对照组给予消栓口服液, 结果表明治疗组疗效显著高于对照组, 提示脑安胶囊对急性缺血性中风有明显的治疗作用。杨永举^[10]应用脑安胶囊为 1 例脑出血后遗症患侧肢体运动和感

1) 本课题为上海市科技发展基金资助项目(No. 984119080)

觉功能丧失 10 年的病人进行治疗,经脑安胶囊和降压治疗 8 个月,运动、感觉和脑血管功能明显恢复,提示脑安对脑出血后遗症病人的功能恢复可能具有良好的效果。

3 预防效果评价

脑安胶囊预防卒中的效果经历了大规模人群、长期的干预效果评价。王桂清等^[11]应用随机双盲对照试验(1991 年~1993 年),在 25 万人群中筛选出具有卒中危险因素暴露、年龄 40 岁以上的人群,随机分成试验组(2 387 人)和对照组(2 406 人)。分别给予脑安胶囊与单川芎进行干预。干预 3 年后,试验组和对照组卒中的累积发病率分别为 650.24/10 万和 1 350.05/10 万,试验组比对照组下降 51.8%;上海市南汇区 70 万人群卒中预防试点的干预效果显示(1999 年~2001 年)^[12,13],实施高危人群筛选与脑安胶囊重点干预后,干预第 1 年至第 3 年全区的卒中发病率较干预前(1996 年~1998 年)分别下降 31.2%、38.2%和 52.3%,脑安胶囊干预组比对照组下降 53.8%(男)和 58.4%(女)。脑安胶囊应用高危个体的重点干预,能够显著降低卒中的发病率。

4 其他应用评价

4.1 治疗血管性痴呆 张金玉等^[14]将 60 例接受治疗的血管性痴呆病人随机分成两组进行了研究。两组病人在性别、年龄、病程、缺血计分等方面具有可比性。治疗组服用脑安胶囊,对照组服用脑复康片。两组均以 3 个月为 1 疗程,观察期间停用其他促智药物,1 个疗程后判断疗效。治疗组中医临床症状总有效率 80%,对照组总有效率 50%。脑安胶囊能缓解脑组织的缺血、缺氧,保护大脑神经元,促进智力的恢复。

4.2 治疗血管性头痛 张金玉等^[15]应用脑安胶囊观察治疗 35 例偏头痛病人。脑安胶囊有稳定持久的止痛作用,坚持治疗 15 d 以上,可明显减轻头痛发作的疼痛程度,减少发作频度,直到使发作停止,不管病程长短、发作频度高,脑安均有显著的治疗和预防作用。杨永举等^[16]将 301 例明确诊断的血管性头痛病人,治疗组给予脑安胶囊,对照组给予镇脑宁胶囊。结果显示,采用脑安胶囊治疗后,头痛发作的频率减少、发作持续时间缩短、伴随症状减轻、35.8%的病人近期治愈,治疗效果明显高于镇脑宁对照组。提示脑安胶囊抗血小板聚集,抑制血小板聚集释放各种血管活性物质,以此调节自主神经功能,防止血管痉挛等作用,调节血管舒缩功能,达到防止偏头痛的目的。

4.3 治疗斑秃和癫痫 王智康^[17]对 79 例斑秃病人进行随机分组,在常规治疗方法的基础上,分别用单纯的西药及脑安胶囊进行治疗,结果显示脑安组治疗斑秃的远期效果较好。大补元气、活血通络、疏通脑部血管、缓解血管痉挛的功能,改善了头皮微循环。于香安等^[18]以自身对照双周期试验的方法,观察了单用丙戊酸镁片组及合用丙戊酸镁片加脑安组实验兔丙戊酸镁的血药浓度,实验证明合用脑安能显著提高丙戊酸镁的生物利用度,与临床将两者合用后治疗癫痫疗效增强相一致。

5 结论

脑安胶囊是一种毒性低、毒副反应小的复方中药制剂,而且在卒中的预防和在治疗应用中,已经展露出良好的效果。随着中药现代化技术的推进,作为更新换代产品脑安软胶囊研制正在进行^[19],相信通过改进,提取工艺,提高药物有效成分的含量和

质量标准,一定能为脑卒中防治提供一种更加安全、有效的药物。

参考文献:

- [1] 陈解春, 闵阳, 王桂清, 等. 脑安胶囊与阿司匹林抗血栓作用比较[J]. 中国临床药理学杂志, 1998, 7(3): 144-145.
- [2] 陈解春, 闵阳, 王桂清, 等. 脑安胶囊对家兔脑血管的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 1998, 7(5): 236-237.
- [3] 张旭静, 范柳, 曹奕丰, 等. 川芎当归超临界 CO₂ 萃取液对犬脑血液动力学影响[J]. 药学实践杂志, 2002, 20(4): 231-233.
- [4] 张旭静, 曹奕丰, 冯春红, 等. 川芎、当归萃取液对大鼠血栓形成的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 11(1): 45-42.
- [5] 范柳, 孙继虎, 王春安, 等. 川芎、当归萃取液对实验性急性脑梗死大鼠行为学和脑组织损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 11(2): 81-83.
- [6] 范柳, 王素春, 张旭静, 等. 川芎、当归、红花和人参萃取液对低切应力环境下血管内皮细胞凋亡的影响[J]. 解剖学杂志, 2003, 26(3): 239-241.
- [7] 张旭静, 王素春, 范柳, 等. 当归、川芎、红花、人参萃取液对离体培养血管内皮细胞一氧化氮合酶的影响[J]. 解剖学杂志, 2004, 27(1): 36-38.
- [8] 刘玲, 范柳, 王素春, 等. 川芎、当归、红花和人参萃取液对缺氧海马神经元 NMDA 受体的抑制[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(12): 1357-1360.
- [9] 曹晓岚, 关新华, 张秀清, 等. 脑安胶囊治疗急性缺血性中风 20 例[J]. 中国中医急症, 1999, 8(2): 70-71.
- [10] 杨永举. 脑安胶囊对脑出血后后遗症患者运动功能及脑血流改变的作用[J]. 中国临床康复, 2003, 7(3): 413.
- [11] 王桂清, 郭佐, 王耀山, 等. 中国卒中高危人群干预试验效果[J]. 中华国际医学杂志, 2003, 3(1): 22-24.
- [12] 王桂清, 沈凤英, 曹奕丰, 等. 上海市南汇区脑卒中“高危人群筛查与干预”策略 3 年实施效果[J]. 中国临床康复, 2003, 7(19): 2096-2098.
- [13] 王桂清, 黄久仪, 沈凤英, 等. 上海市南汇区 18 271 例脑卒中高危人群重点预防效果评价[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(5): 335-338.
- [14] 张金玉, 张文芝. 脑安胶囊治疗脑血管性痴呆疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2002, 18(12): 32.
- [15] 张金玉, 金东钟, 李顺姬, 等. 脑安胶囊治疗偏头痛 35 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 1999, 6(6): 400-401.
- [16] 杨永举, 郭吉平, 牟维艳, 等. 脑安胶囊治疗血管性头痛双盲对照[J]. 中国临床康复, 2003, 7(13): 1997.
- [17] 王智康. 脑安胶囊治疗斑秃 41 例[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2004, 3(2): 100-101.
- [18] 于香安, 周素琴, 骆勤, 等. 活血化痰药物脑安胶囊对丙戊酸镁药动学影响的研究[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(9): 687-688.
- [19] 张旭静, 范柳, 王素春, 等. 脑安胶囊的不同制剂对大鼠血小板聚集的影响[J]. 医药导报, 2003, 22(2): 77-79.

作者简介: 郭吉平(1963—), 男, 毕业于吉林职工医科大学, 副主任医师, 现工作于上海市脑血管病防治研究所(邮编: 201318); 黄久仪, 工作于上海市脑血管病防治研究所。

(收稿日期: 2006-04-24)

(本文编辑 郭怀印)