

藏药脑神宝丸方中应用培育牛黄与天然牛黄对高原性心脏病患者症状表现、心功能、凝血功能及血清氧化应激水平的影响[△]

桑德才让^{1*}, 拉毛措², 华青加³(1. 果洛州藏医院高原心脏病专科, 青海 果洛 814000; 2. 果洛州藏医院妇儿科, 青海 果洛 814000; 3. 果洛州藏医院制剂管理部, 青海 果洛 814000)



中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0042-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.010

摘要 目的:探讨藏药脑神宝丸方中应用培育牛黄与天然牛黄对高原性心脏病(HAHD)患者症状表现、心功能、凝血功能及血清氧化应激水平的影响。方法:按照单盲随机数字表法将2019年9月至2022年8月该院收治的80例HAHD患者分为天然组、培育组,各40例。两组患者在常规治疗基础上给予藏药脑神宝丸方治疗,天然组患者方中应用天然牛黄,培育组患者方中应用培育牛黄。比较两组患者治疗前后临床症状变化、心率、心功能[右心室射血分数(RVEF)、右心房收缩波(As)和肺动脉收缩压(SPAP)]、凝血功能[活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白原降解产物(FDP)和凝血酶原时间(PT)]、氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化物(LPO)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和丙二醛(MDA)]及安全性。结果:治疗后,两组患者疲乏、呼吸困难、胸闷、头晕/头痛和烦躁不安评分均显著低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,天然组患者临床症状各维度评分与培育组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者心率、SPAP和As水平较治疗前降低,RVEF水平较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,天然组患者心功能指标、心率与培育组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者PT、APTT均长于治疗前,FDP、FIB水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者凝血功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后SOD、GSH-Px水平升高,LPO、MDA水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者血清氧化应激指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。天然组患者的不良反应发生率为7.50%(3/40),与培育组(2.50%,1/40)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:藏药脑神宝丸方中应用天然牛黄与培育牛黄效果一致,联合常规治疗均可缓解HAHD患者的氧化应激损伤,改善凝血指标,促进临床症状好转,且安全性高。

关键词 藏药; 脑神宝丸; 培育; 天然; 牛黄; 高原性心脏病

Effects of Cultivated and Natural Calculus Bovis in Xizang Drugs Naoshenbao Pills Formula on Manifestations of Plateau Heart Disease, Cardiac Function, Coagulation Function and Serum Oxidative Stress Levels in Patients with High Altitude Heart Disease[△]

CAIRANG Sande¹, Lamaocuo², HUA Qingjia³(1. Dept. of High Altitude Cardiology, Golog Xizang Autonomous Prefecture Xizang Hospital, Qinghai Guoluo 814000, China; 2. Dept. of Gynecology and Pediatrics, Golog Xizang Autonomous Prefecture Xizang Hospital, Qinghai Guoluo 814000, China; 3. Dept. of Preparation Management, Golog Xizang Autonomous Prefecture Xizang Hospital, Qinghai Guoluo 814000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of cultivated and natural calculus bovis in the formula of Xizang drugs Naoshenbao pills on manifestations of plateau heart disease, cardiac function, coagulation function and serum oxidative stress levels in patients with high altitude heart disease (HAHD). **METHODS:** Eighty patients with HAHD admitted into the hospital from Sept. 2019 to Aug. 2022 were divided into the natural group and cultivated group via the random number table method, with 40 patients in each group. Both groups were given Xizang drugs Naoshenbao pills formula on the basis of conventional treatment, with the application of natural calculus bovis in the natural group and cultivated calculus bovis in the cultivated group. Changes of clinical symptoms, heart rate, cardiac function [right ventricular ejection fraction (RVEF), right atrial systolic wave (As), systolic pressure of pulmonary artery (SPAP)], coagulation function [activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), fibrinogen degradation product (FDP), prothrombin time (PT)], oxidative stress [superoxide dismutase (SOD), lipid peroxidation (LPO), glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA)] and safety of two groups were

△ 基金项目:青海省科技支撑计划项目(No. 090NKCA155)

* 主任医师。研究方向:天然牛黄等禁制后对中医药民族医药药效研究。E-mail:tisekos@21cn.com

compared. RESULTS: The scores of fatigue, dyspnea, chest tightness, dizziness/headache, and irritability were significantly lower in both groups after treatment than before treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in clinical symptom scores of each dimension between natural group and cultivated group after treatment ($P > 0.05$). After treatment, heart rate, SPAP and As were lower in both groups than before treatment, and RVEF was higher than before treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in cardiac function indicators and heart rate between natural group and cultivated group after treatment ($P > 0.05$). After treatment, PT and APTT were higher in both groups than before treatment, FDP and FIB were lower in both groups than before treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in coagulation function indicators between two groups after treatment ($P > 0.05$). Compared with before treatment, SOD and GSH-Px increased and LPO and MDA decreased in both groups after treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, there was no statistical significance in serum oxidative stress indicator between two groups ($P > 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the natural group was 7.50% (3/40), higher than 2.50% (1/40) in the cultivated group, with no significant difference ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The application of natural and cultivated calculus bovis in the formula of Xizang drugs Naoshenbao pills has the same effect, and the combination with conventional treatment can alleviate the oxidative stress injury of patients with HAHD, improve the coagulation indicator, and promote the improvement of the patients' clinical conditions with higher safety.

KEYWORDS Xizang drugs; Naoshenbao pills; Cultivated; Natural; Calculus bovis; High altitude heart disease

高原性心脏病(high altitude heart disease, HAHD)是慢性心血管疾病,多发于海拔3 000 m以上地区,因机体长时间处于低压低氧环境中,肺小动脉出现功能性、器质性变化引起肺动脉高压,进展引起心力衰竭^[1-2]。藏药脑神宝丸是治疗心血管疾病的常用药物之一,主要成分包括丁香、水牛角、麝香、肉豆蔻、牛黄和沉香等,具有滋补肝肾、通经活血和养心安神的功效,对血运受阻引起的头痛头晕、精神紧张、情绪波动和心慌心悸等具有良好效用,符合中医治疗高血压通窍活血、调理脏腑的治疗原则。但组方中牛黄为罕见、珍贵中药材,价格较高,增加了患者经济负担。自20世纪90年代体外培育牛黄研制成功以来,其培训工艺及技术不断完善,产量不断增加,可弥补天然牛黄获取稀少的局限性^[3]。且既往有研究证实,培育牛黄在不同疾病中具有良好的使用价值^[4-5]。但关于天然牛黄与培育牛黄在心血管疾病中的作用效果对比研究较少。为探明培育牛黄与天然牛黄制成的藏药脑神宝丸在HAHD患者治疗中是否存在疗效差异,本研究分析了藏药脑神宝丸方中应用天然牛黄与培育牛黄对患者症状表现、凝血功能、心功能及血清氧化应激水平的影响,以期临床选择经济学价值更高的治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年9月至2022年8月就诊于我院的HAHD患者80例。纳入标准:(1)符合HAHD诊断标准^[6], ①心电图

显示右心室肥厚;②超声心电图显示右心室内径 ≥ 23 mm,右心室流出道 ≥ 33 mm;③胸部X线检查显示右肺下动脉干横径与气管横径比值 ≥ 1.1 或右肺下动脉干横径 ≥ 17 mm;④心导管显示肺动脉平均压 ≥ 25 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);符合以上2项即确诊为HAHD;(2)患者来自高原地区(海拔3 000 m以上);(3)年龄18~60岁;(4)患者自愿参与本研究,已签署同意书。排除标准:(1)合并心脏病、先天性心脏病、慢性阻塞性肺疾病、冠心病和急性心肌梗死等心脏疾病者;(2)合并免疫、凝血功能障碍者;(3)严重感染者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)重要器官出现器质性病变者;(6)精神类疾病者;(7)依从性较差,不能完成饮食、运动、用药等要求者。

以单盲随机数字表法分为天然组($n=40$)、培育组($n=40$)。具体分组步骤:预设1—80个编号,将编号导入随机数字表中,按照1:1的比例随机生成两组,于患者就诊确诊后,征求患者同意将其纳入研究对象,根据就诊顺序将对应编号患者归于相应组别,同时向患者设盲,由医师给予对应方案治疗。本研究经我院伦理委员会审核批准[院科伦审:(2019)伦审第(263)号]。两组患者临床资料均衡可比,见表1。

1.2 方法

两组患者均根据病情给予常规治疗:指导患者卧床休息,采用持续或间断吸氧干预;对症给予强心、平喘、利尿或维持电解质平衡等药物治疗;治疗期间,指导患者清淡饮食,禁食辛辣、刺激食物,杜绝烟酒等不良生活习惯,禁止剧烈运动。

表1 两组患者临床资料比较

项目	天然组($n=40$)	培育组($n=40$)	$t/\chi^2/u$	P
性别(男性/女性)/例	27/13	29/11	0.238	0.626
年龄/[范围($\bar{x}\pm s$),岁]	38~60(49.36 \pm 4.26)	39~60(50.01 \pm 4.19)	0.688	0.494
病程/[范围($\bar{x}\pm s$),年]	1~7(4.03 \pm 0.64)	1~6(3.97 \pm 0.53)	0.457	0.649
体重指数/[范围($\bar{x}\pm s$),kg/m ²]	21.8~27.9(24.97 \pm 0.65)	21.4~28.1(25.03 \pm 0.59)	0.432	0.667
心功能分级/例(%)			0.460	0.646
Ⅱ级	21(52.50)	19(47.50)		
Ⅲ级	17(42.50)	18(45.00)		
Ⅳ级	2(5.00)	3(7.50)		

(1)天然组患者在常规治疗的基础上联合藏药脑神宝丸治疗,组方为水牛角 15 g、丁香 15 g、麝香 10 g、牛黄 15 g、肉豆蔻 15 g 和沉香 15 g,其中牛黄采用天然牛黄。由我院制剂科制成丸剂,每丸 6 g,口服,1 次 1 丸,1 日 2 次,连续用药 14 d。(2) 培育组患者在常规治疗基础上联合藏药脑神宝丸治疗,组方中牛黄选用培育牛黄,其他药材种类、剂量等与天然组完全一致,且保持两组患者药丸外观、性状和包装一致,服用方法同天然组,连续用药 14 d。

1.3 观察指标

(1)临床症状:参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[7],将患者呼吸困难、头晕/头痛、疲乏、烦躁不安和胸闷症状按照无、轻、中及重分别记为 0、2、4 及 6 分,得分越高,提示患者临床症状越严重。(2)心率、心功能:治疗前后采用 IE33 型心脏彩色超声仪测定患者心率、右心室射血分数(RVEF)、肺动脉收缩压(SPAP)和右心房收缩波(As)。(3)凝血功能:治疗前后采集患者静脉血,抗凝后离心,后取血浆,采用 SysmexCA-1500 型全自动凝血分析仪检测活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白原降解产物(FDP)

和凝血酶原时间(PT)。(4)血清氧化应激指标:治疗前后采血分离后取血清,采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)、脂质过氧化物(LPO)水平,采用双抗体夹心法测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。(5)安全性:统计两组患者在治疗过程中出现的恶心、腹痛、腹泻和头晕等不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 对数据进行分析,计量资料如临床症状评分、心率、心功能指标等以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料如不良反应以率(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状

两组患者治疗后呼吸困难、疲乏、头晕/头痛、胸闷和烦躁不安评分低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05);天然组患者治疗前后呼吸困难、疲乏、头晕/头痛、胸闷和烦躁不安评分与培育组同时间比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	呼吸困难评分	疲乏评分	头晕/头痛评分	胸闷评分	烦躁不安评分
天然组(<i>n</i> =40)	治疗前	3.81±1.04	4.08±0.85	3.47±1.10	4.20±0.75	3.52±0.97
	治疗后	0.68±0.22	0.57±0.17	0.49±0.12	0.62±0.20	0.35±0.10
	<i>t</i>	18.622	25.610	17.033	29.170	20.560
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
培育组(<i>n</i> =40)	治疗前	3.77±0.95	4.13±0.79	3.52±1.06	4.15±0.82	3.60±0.89
	治疗后	0.71±0.23	0.60±0.19	0.52±0.13	0.65±0.18	0.38±0.12
	<i>t</i>	19.800	27.477	17.767	26.367	22.677
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 心率、心功能

两组患者治疗后心率、As 和 SPAP 水平低于治疗前,RVEF 水平高于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05);天然组患者治疗后心率、RVEF、As 和 SPAP 水平与培育组比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后心率、心功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	心率/(次/min)	RVEF/%	As/(cm/s)	SPAP/mm Hg
天然组(<i>n</i> =40)	治疗前	142.35±11.98	32.50±5.06	29.84±7.33	56.14±8.77
	治疗后	113.06±6.85	44.29±4.58	23.77±5.18	37.29±6.86
	<i>t</i>	13.424	10.926	4.277	10.707
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
培育组(<i>n</i> =40)	治疗前	139.86±13.54	31.84±5.47	30.56±6.91	58.05±9.38
	治疗后	112.78±7.94	43.87±5.11	24.26±4.85	38.34±5.99
	<i>t</i>	10.911	10.164	4.720	11.201
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 凝血功能

两组患者治疗后 APTT、PT 长于治疗前,FIB、FDP 水平低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05);天然组患者治疗后 APTT、PT、FIB 和 FDP 水平与培育组比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 4。

2.4 血清氧化应激指标

两组患者治疗后 SOD、GSH-Px 水平高于治疗前,LPO、MD

表 4 两组患者治疗前后凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PTT/s	FIB/(g/L)	FDP/(g/L)	PT/s
天然组(<i>n</i> =40)	治疗前	26.45±3.49	3.56±0.37	2.82±0.49	12.00±1.32
	治疗后	31.06±4.78	2.84±0.33	2.36±0.36	13.56±0.67
	<i>t</i>	4.926	9.185	4.785	6.665
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
培育组(<i>n</i> =40)	治疗前	27.13±4.50	3.60±0.41	2.76±0.50	11.89±1.17
	治疗后	30.89±4.25	2.90±0.35	2.38±0.32	13.48±0.70
	<i>t</i>	3.842	8.213	4.049	7.376
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

水平低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05);天然组患者治疗后 SOD、LPO、GSH-Px 和 MD 水平与培育组比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SOD/(U/L)	LPO/(nmol/mL)	GSH-Px/(U/L)	MD/(μ mol/L)
天然组(<i>n</i> =40)	治疗前	28.79±6.35	48.44±9.57	182.49±18.57	4.06±0.88
	治疗后	35.38±8.46	29.75±8.72	214.50±13.33	2.34±0.60
	<i>t</i>	3.940	9.130	8.856	10.214
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
培育组(<i>n</i> =40)	治疗前	29.01±7.64	50.23±11.60	179.85±21.30	3.95±0.94
	治疗后	33.99±9.27	30.64±7.08	216.19±15.08	2.45±0.72
	<i>t</i>	2.622	9.117	8.807	8.012
	<i>P</i>	0.011	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 安全性

天然组患者出现腹泻 2 例,恶心 1 例,不良反应发生率为 7.50%(3/40);培育组患者出现腹泻 1 例,不良反应发生率为 2.50%(1/40)。两组患者不良反应均为轻度,未停药未干预,在疗程中自行恢复。天然组、培育组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.263, P=0.608$)。

3 讨论

HAHD 以心悸、胸闷和呼吸困难为典型特征,成人 HAHD 多为慢性疾病,治疗不当易发展为心力衰竭,危及患者生命^[1]。相关研究表明,长期低强度、慢性缺氧会促使肺血管壁异常收缩,刺激内皮细胞过量分泌内皮素,引起肺动脉血管重构,造成肺动脉高压,损伤患者右心室结构与功能^[8]。中医尚无关于 HAHD 的明确解释,根据患者临床症状尝试将其归于“心悸”“胸痹”和“水肿”范畴,其病位在心,心主血脉,心气虚弱,鼓动无力,久则水湿痰饮内生,故治疗应温补心阳、通路活血^[9]。藏药脑神宝丸方中含有多种中药材,其中丁香可助阳补肾,温中降逆;麝香有通经活络之效;沉香可温中止呕,纳气平喘,止行气痛;水牛角有凉血定惊之效;肉豆蔻可温中行气;牛黄有清心开窍、解毒凉肝之效^[10-12]。现代药理学研究证实,麝香、水牛角和牛黄均具有良好的强心效果,联合施治,可增强疗效^[13]。陈海等^[14]在动物实验中指出,联合培育牛黄可促进大鼠血管新生。王素玉等^[15]在相关研究中表示,安宫牛黄丸以牛黄为主药,应用安宫牛黄丸治疗可调节患者血液黏度,改善局部微循环,这有助于缓解缺氧缺血引起的心肌损伤。本研究中,两组患者服用的藏药脑神宝丸组方完全一致,且方中天然牛黄与培育牛黄纯度一致、用量一致,仅制备方法不同。治疗后,两组患者临床症状、心功能和心率均显著改善,而组间比较的差异无统计学意义($P>0.05$),说明藏药脑神宝丸方辅助治疗可缓解 HAHD 患者的临床症状,改善心功能,且培育牛黄与天然牛黄效果相当。Yu 等^[16]也在研究中表示,培育牛黄可发挥与天然牛黄相似治疗作用。

高原环境具有显著的生物学效应。既往研究证实,在慢性缺氧状态下,机会会通过自我调节以维持生命活动平衡,促使红细胞生成速率增加,而血液中红细胞水平升高,会导致血液黏滞,加重肺动脉高压及心脏负荷的同时,还会刺激炎症因子大量分泌,损伤血管内皮细胞^[17]。APTT、PT、FIB 和 FDP 为血液检查常见指标,可反映机体凝血系统功能状态。段唐海等^[18]指出,老年冠心病患者处于高凝状态。本研究对 HAHD 患者治疗前数据进行统计,也发现相似情况,提示患者血栓形成风险较高。两组患者治疗前后 APTT、PT、FIB 和 FDP 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后的 APTT、PT 均长于治疗前,FIB、FDP 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示患者的凝血功能得到改善。分析原因,牛黄具有抑制血小板聚集的作用;水煎水牛角可抑制实验性凝血障碍;丁香具有良好的抗凝血作用^[19]。匡柏成等^[20]的研究证实,丁香中的有效成分甲基丁香酚还能抗缺氧。多种药物联合,可降低血小板聚集效应,改善

凝血功能。本研究中,两组患者治疗后凝血指标水平的差异无统计学意义($P>0.05$),也在一定程度上说明培育牛黄与天然牛黄在抗血小板聚集中具有相似效力。进一步分析 HAHD 的发生机制,发现低压低氧带来的氧化应激损伤与 HAHD 密切相关。温玉等^[21]的动物实验也证实,心功能异常大鼠存在明显的氧化应激。

LPO 具有细胞毒性,可改变细胞膜通透性,诱导溶酶体酶释放,破坏细胞结构,其参与脂质过氧化过程,会产生大量自由基,经过一系列断裂反应最终会分解为 MDA^[22]。MDA、SOD 为氧化应激常用评价指标,MDA 可反映机体受自由基攻击的严重程度;SOD 是机体中重要的抗氧化酶,可清除多余自由基,缓解细胞损伤^[23]。GSH-Px 也是一种分解酶,可通过清除细胞外过氧化氢产物参与氧化应激过程^[24]。机体氧化应激反应越明显,对血管细胞的损伤越严重,从而影响局部血液微循环,加重 HAHD 患者的临床症状。本研究中,两组患者治疗后的 SOD、GSH-Px 水平均较治疗前升高,LPO、MDA 水平均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),且两组患者氧化应激指标改善幅度的差异无统计学意义($P>0.05$),提示在常规治疗的基础上联合天然牛黄或培育牛黄配制的藏药脑神宝丸治疗均可减轻机体氧化应激损伤,有助于恢复血管等组织细胞代谢稳定,缓解病症。

综上所述,藏药脑神宝丸方中选用天然牛黄或培育牛黄均能促进 HAHD 患者病情好转,还能缓解氧化应激损伤,调节凝血功能,且不良反应少。本研究仅从药效价值进行调查,发现培育牛黄与天然牛黄作用相当,但未对其微量元素的差异进行分析,可以肯定的是,培育牛黄的胆红素含量可稳定控制在 35%以上,已达到良好药用价值,具体的微量元素差异还需进一步实验学数据予以验证。提示临床还需开展专项研究,从分子学角度分析培育牛黄的作用。

参考文献

- [1] 韩艺玮,张致英,郝美莉,等. 能量代谢紊乱在高原心脏病发生过程中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(6): 1135-1141.
- [2] SYDYKOV A, MAMAZHAKYPOV A, MARIPOV A, et al. Pulmonary hypertension in acute and chronic high altitude maladaptation disorders [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(4): 1692.
- [3] 周琦,吉红玉,朱向东. 牛黄的临床应用及其用量探究[J]. 吉林中医药, 2021, 41(3): 381-383.
- [4] 刘雅楠,贺雯茜,张程亮,等. 体外培育牛黄对非酒精性脂肪肝病小鼠肝脏胆汁酸代谢轮廓的影响研究[J]. 中国药师, 2020, 23(6): 1009-1015.
- [5] 赵荣华,郭姗姗,孙静,等. 体外培育牛黄对人冠状病毒肺炎湿毒疫模型的机制研究[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(12): 1117-1122.
- [6] 国际高原医学会慢性高原病专家组. 第六届国际高原医学和低氧生理学术大会颁布慢性高原病青海诊断标准[J]. 青海医学院学报, 2005, 26(1): 3-5.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国

- 医药科技出版社, 2002: 81.
- [8] MALLET R T, BURTSCHER J, RICHALET J P, et al. Impact of high altitude on cardiovascular health: current perspectives [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17: 317-335.
- [9] 刘敏超, 呼永河. 基于《血证论》之“健脾补肾活血”法探析高原性心脏病的治疗[J]. *成都中医药大学学报*, 2022, 45(3): 24-27.
- [10] 任九卓林, 高继海, 郑程莉, 等. 麝香的历史与文献考证[J]. *中国现代中药*, 2023, 25(3): 608-615.
- [11] 吴愉, 赵容, 于莹, 等. 中药丁香的本草考证[J]. *国际中医中药杂志*, 2022, 44(8): 841-845.
- [12] 伊博文, 赵洁, 赖华清, 等. 基于“质谱分析-网络药理学预测-活性验证”的牛黄解毒丸抗炎作用研究[J]. *世界中医药*, 2022, 17(7): 925-934.
- [13] 杜惠清, 刘志超, 黄宇虹, 等. 麝香通心滴丸联合常规西药改善冠心病心绞痛的系统评价[J]. *天津中医药大学学报*, 2020, 39(2): 193-196.
- [14] 陈海, 郭晓庆, 任救宏, 等. 体外培育牛黄配伍冰片对脑缺血再灌注模型大鼠脑血管及神经元的保护作用[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2023, 52(5): 622-629.
- [15] 王素玉, 崔亚丽, 刘树理, 等. 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[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29(3): 311-314.
- [16] YU Z J, XU Y, PENG W, et al. *Calculus bovis: A review of the traditional usages, origin, chemistry, pharmacological activities and toxicology* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 254: 112649.
- [17] IBA T, LEVY J H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 231-241.
- [18] 段唐海, 刘庆, 缪希莉, 等. 老年冠心病患者血栓弹力图与常规凝血试验的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(21): 4499-4501.
- [19] 付文娇, 黄明安, 田双桂. 安宫牛黄丸的药理及临床应用研究进展[J]. *医学综述*, 2023, 29(1): 122-126.
- [20] 匡柏成, 侯仲恒, 张季, 等. 甲基丁香酚对人肾小管上皮细胞缺氧/复氧损伤的影响及其机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(24): 6502-6510.
- [21] 温玉, 胡琨建, 李欧, 等. 红参水煎液对心衰大鼠心功能及氧化应激的影响[J]. *中国中医急症*, 2022, 31(4): 584-587.
- [22] 张建玲, 黄学玲. 还原型谷胱甘肽对慢性肺源性心脏病急性加重期患者血流动力学及氧化和抗氧化指标的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(6): 104-106, 113.
- [23] 李建瑞, 马冉冉, 樊新红, 等. 血清 MDA、SOD、IL-1 β 、IFN- γ 在血管性痴呆中的表达及与神经功能、预后的关系[J]. *海南医学*, 2020, 31(4): 433-437.
- [24] 周吉, 王子晨, 辛颖倩, 等. 芪归药对干预气虚血瘀型 T2DM 大血管病变患者血清 MDA、GSH-Px 水平的临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(12): 2879-2882.

(收稿日期:2022-11-23 修回日期:2023-03-15)

(上接第 41 页)

- [13] 张力, 张守宇, 李方玲, 等. 中西医结合治疗血管性痴呆的疗效及对患者预后生存质量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(1): 29-31.
- [14] WANG X X, ZHANG B, XIA R, et al. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9601-9614.
- [15] ZHANG Y Q, SHAO T G, YAO L, et al. Effects of tirofiban on stent thrombosis, Hs-CRP, IL-6 and sICAM-1 after PCI of acute myocardial infarction [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3383-3388.
- [16] WANG H Y, ZHOU H F, HE Y, et al. Protective effect of Naoxintong Capsule (脑心痛胶囊) combined with Guhong Injection (谷红注射液) on rat brain microvascular endothelial cells during cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(10): 744-751.
- [17] 陈萍. 脑心痛胶囊联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效观察及对血清炎症因子、氧化应激反应、血液流变学的影响[J]. *中国基层医药*, 2021, 28(10): 1516-1520.
- [18] 杨曦, 姜黎, 杨文友, 等. 依达拉非注射液联合脑心痛胶囊治疗气虚血瘀型急性脑梗死的临床疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(24): 4249-4252.
- [19] ZHANG W J, SU W W, LIN Q W, et al. Protective effects of Naoxintong Capsule on rats with blood stasis syndrome [J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 2020, 34(1): 1077-1086.
- [20] 杨超群, 张俊玲. 脑心痛胶囊联合开窍针法治疗血管性痴呆疗效及对血清 Livin、VEGF、IL-18、IFN- γ 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(19): 2088-2091.
- [21] 姚玉娇, 杨鹏飞. 脑心痛胶囊联合尼莫地平治疗血管性痴呆的效果[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(17): 3211-3213.
- [22] LYU Z K, LI Q Y, YU Z H, et al. Yi-Zhi-Fang-Dai Formula Exerts Neuroprotective Effects Against Pyroptosis and Blood-Brain Barrier-Glymphatic Dysfunctions to Prevent Amyloid-Beta Acute Accumulation After Cerebral Ischemia and Reperfusion in Rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 791059.
- [23] GUO Q Y, ZHANG B, ZHANG H T, et al. Naoxintong capsules modulates tumor necrosis factor--induced endothelial senescence through silent information regulator 1 signaling [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(2): 212-218.
- [24] 卢丽波, 李雯, 张煜, 等. 脑心痛胶囊对血管性痴呆患者认知功能的改善效果及对血管内皮糖萼指标的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3): 625-628.
- [25] 耿洪娇, 谢雁鸣, 王志飞. 脑心痛胶囊治疗气虚血瘀证脑梗死及冠心病心绞痛的临床综合评价[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(23): 6087-6095.
- [26] 黄光明. 脑心痛胶囊对血管性痴呆病人脑血流及神经营养、神经损伤的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(6): 1040-1043.

(收稿日期:2022-11-28 修回日期:2023-08-11)