

临床 研究

心脉通胶囊抗心肌缺血与血管内皮保护的临床研究

丘瑞香¹ 贺敬波² 蓝 军³ 邱翠仪¹ 刘红健¹ 冯 君¹

摘要 为探讨中药复方心脉通胶囊对缺血性心脏病的治疗作用及其作用机理,将 60 例冠心病心肌缺血患者随机分为心脉通胶囊组 30 例与对照组 30 例,观察治疗前后临床症状计分、心肌缺血总负荷(TIB)、血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)和血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的变化。结果治疗后两组临床症状计分、TIB、MDA 均显著下降($P<0.05$),而心脉通胶囊组下降幅度明显大于对照组($P<0.01$),心脉通组 ET 显著下降($P<0.01$),而对照组下降不明显($P>0.05$);两组治疗后 NO、SOD 明显上升($P<0.05$),而心脉通组上升幅度显著高于对照组($P<0.01$)。提示心脉通胶囊有良好抗心肌缺血作用,其作用机理与血管内皮保护效应密切相关。

主题词 心肌缺血/中医药疗法 @ 心脉通胶囊

如何有效改善心肌供血、保护缺血心肌的损伤仍是缺血性心脏病的治疗目的。动态心电图(Holter)是有效评价心肌缺血的方法之一,Holter 心肌缺血总负荷(Total Ischemia Burden, TIB)的应用,使心肌缺血监测进一步定量化,并作为冠心病治疗依据和疗效评价有价值指标之一^[1,2]。我们以心肌缺血总负荷为主要观测指标,观察中药复方心脉通胶囊抗心肌缺血作用,同时观察用药前后血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)和血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平的变化,探讨心脉通胶囊抗心肌缺血作用,阐明其作用机理与血管内皮保护效应的相关性。

1 临床资料

本组病例来源于本院中医科、心内科病房和心血管专科门诊,根据 WHO《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[3],选择经 Holter 检查发现有明显发作性心肌缺血者 60 例,随机分为心脉通组 30 例,常规西药治疗组(对照组)30 例。按卫生部 1993 年制订发布《中药新药治疗胸痹(冠心病心绞痛)的临床研究指导原则》,确定冠心病分型和中医证型。心脉通组男 12 例,女 18 例;年龄 47~70 岁,平均 56.4 岁;病程 8 周~10 年,

平均 2.7 年。中医分型:气滞血瘀型 14 例,气阴两虚型 13 例,痰浊血瘀型 3 例。西医分型:冠心病心绞痛 26 例(劳力型 14 例,自发型 9 例,混合型 3 例),无痛性心肌缺血 4 例;对照组男 11 例,女 19 例;年龄 47~72 岁,平均 58.5 岁;病程 6 周~11 年,平均 2.9 年。中医分型:气滞血瘀型 12 例,气阴两虚型 14 例,痰浊血瘀型 4 例。西医分型:冠心病心绞痛 27 例(劳力型 15 例,自发型 10 例,混合型 2 例),无痛性心肌缺血 3 例。两组一般情况相似,具有可比性($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

心脉通组在常规西药治疗基础上加用心脉通胶囊(药物组成:吉林红参、三七、大黄、川芎、地龙,组成比例依次为 3:3:1.5:1.5:1,每粒含生药 350mg,由我院药学部提供,批号 9501020),每次 2 粒,每天 3 次口服。对照组用长效异乐定(德国许瓦兹大药厂生产,批号 960121)50mg,每天 1 次,辅酶 Q₁₀ 20mg,每天 3 次;阿司匹林(肠溶)100mg,每天 1 次,口服。必要时选加络活喜(辉瑞制药有限公司,批号 960324)5mg,每天 1 次,或倍他乐克(阿斯特拉有限公司生产)25mg,每天 1~2 次,口服。两组疗程均为 4 周。观察治疗期间患者心绞痛发作时可舌下含服硝酸甘油或硝酸甘油静脉缓慢滴注。

观察项目:于治疗疗程前后作 Holter 检查测定 TIB,用药前后取静脉血测定血浆 ET、NO 和血清 SOD、MDA 浓度,并进行临床证候观察和症状综合评分,以心痛、胸闷、心悸、气短等为评分依据,计分方法按照每一症状轻重和发作频率计分,如严重而经常者 3 分,如轻而经常者或重而不经常者 2 分,如轻而间歇者 1 分。

检测方法:Holter 采用美国 Marquetter (MARS8000 型)Holter System,以 MV1、MV5 两导联磁带记录 24 小时,结果采用 ST 段实时、连续计算机回放分析,心肌缺血标准定为 ST 段水平或下斜型压低,幅度 ≥ 1 mm,持续时间 ≥ 1 分钟,并与上一次缺血性发作间隔至少 1 分钟,以 ST 段压低的最大幅度及连续压低持续时间的乘积总和作为心肌缺血总负荷。ET 用放射免疫法,试剂药盒由中国人民解放军总

基金项目:广东省中医药管理局科研基金资助课题(1999076)

1 中山医科大学附属第一医院中医科,广东省广州市中山二路 58 号(510080)

2 广东省深圳市宝安区人民医院

3 广东省东莞市石龙人民医院

收稿日期:2000-01-17

医院东亚免疫技术研究所提供,在中山医科大学放射免疫中心按药盒说明进行。NO 用酶法,试剂药盒由南京建成生物研究所提供,在中山医科大学附属第一医院中医科实验室按药盒说明进行。SOD 活性用邻苯三酚法^[4],MDA 含量用 TBA 法^[5]。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 两组患者治疗前后 TIB 及症状计分变化比较:表 1 示,两组治疗后 TIB 减少,症状计分下降,与治疗前比较差异均有显著性($P<0.01$)。治疗后两组比较,心脉通组 TIB 减少及症状计分下降幅度显著大于对照组($P<0.01$),表明心脉通胶囊具较好抗心肌缺血作用。

表 1 两组患者治疗前后 TIB 及症状计分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		TIB(mm·min)	症状计分(分)
心脉通组	30	治前	74.82±17.62	13.41±1.24
		治后	15.44±3.87* Δ	3.18±1.42* Δ
对照组	30	治前	78.36±15.27	12.86±1.02
		治后	23.89±5.76*	4.75±1.31*

与本组治前比较,* $P<0.01$;与对照组治后比较, $\Delta P<0.01$

3.2 两组患者治疗前后血浆 ET 及 NO 水平变化比较:表 2 示,两组治疗后血浆 NO 浓度上升,与治疗前比较差异均有显著性($P<0.01$);治疗后心脉通组血浆 ET 水平下降,与治疗前比较差异有显著性($P<0.01$),对照组 ET 有所下降,但无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组比较,心脉通组血浆 ET 含量明显低于对照组,NO 浓度明显高于对照组($P<0.01$)。表明心脉通胶囊在心肌缺血缺氧状态下对血管活性物质的代谢起调节作用。

表 2 两组患者治疗前后血浆 ET 及 NO 浓度变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		ET(ng/L)	NO(μ mol/L)
心脉通组	30	治前	106.76±32.21	38.67±13.86
		治后	48.38±11.20* Δ	85.17±14.30* Δ
对照组	30	治前	101.81±35.52	42.69±11.23
		治后	94.99±25.52	67.16±11.38*

与本组治前比较,* $P<0.01$;与对照组治后比较, $\Delta P<0.01$

3.3 两组患者治疗前后血清 SOD 和 MDA 水平变化比较:表 3 示,心脉通组治疗后血清 SOD 含量升高,与治疗前比较差异有显著性($P<0.01$)。两组治疗后 MDA 水平降低,与治疗前比较差异有显著性($P<0.05$),而心脉通组降低幅度明显大于对照组($P<0.01$),表明心脉通胶囊可调节自由基代谢,保护血管内皮细胞缺氧再给氧所致损伤。

表 3 两组患者治疗前后血清 SOD 和 MDA

含量变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		SOD(u/ml)	MDA(nmol/L)
心脉通	30	治前	240.78±22.44	5.61±0.85
		治后	257.70±19.85**	4.73±0.52* Δ
对照组	30	治前	243.90±21.10	5.53±0.58
		治后	249.37±20.61	5.36±0.60*

与本组治前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治后比较, $\Delta P<0.01$

4 讨论

在冠心病患者中,仅仅治疗心绞痛并不能最终缓解心肌缺血,探索新的治疗方案、寻找新的药物,期求有更好的效果以改善心肌供血仍是今后研究方向。随着 Holter 普遍使用,目前多以心肌缺血总负荷代替症状评价^[6],并作为治疗依据。心脉通胶囊主要由人参、三七、大黄、地龙干等药物组成,具有益气活血、降脂通脉作用,临床用于治疗缺血性心脑血管疾病已多年,且疗效显著。本观察资料显示,加用心脉通胶囊治疗后该组患者 TIB 显著减少,临床症状计分显著降低,证实该药具有良好抗心肌缺血作用,在常规西药治疗基础上结合心脉通胶囊的应用,有利于临床症状改善和疗效提高。

《素问·举痛论》指出“心痛者,脉不通”,《千金要方·脉极》中提出:“心有病,从脉起”的论述。近年研究表明,血管内皮不仅是一机械屏障而且具有物质运转、自分泌、旁分泌等多重功能,在创伤修复、血管生成、血栓形成等心脑血管疾病的生理病理过程中起重要作用,但血管内皮也是一易损的功能界面,对各种不同的病理生理刺激均可发生形态学和生物化学方面的改变。血管内皮损伤是增加 ET 释放的重要机理,其过量释放可引起冠脉痉挛、心肌缺血、甚至坏死,降低 ET 是保护心肌重要手段^[7]。NO 具扩张血管,降低血压,抑制血小板粘附、聚集,对维护正常心输出量,控制侧支循环开放和调整局部组织血流灌注,保持心肌血流灌注等有重要作用,能拮抗 ET 收缩血管效应,是内源性心肌保护物质^[8]。两者不同生物学效应,参与心血管功能的调节及冠心病发病过程,因此保护血管内皮损伤,有效抑制 ET 分泌,促进 NO 释放,调节两者血浆浓度平衡以改善心肌供血、供氧,是治疗冠心病重要途径。本实验结果显示,心脉通胶囊用药后在心肌缺血得到明显改善同时,血浆 ET 浓度显著降低,血浆 NO 水平显著升高,表明心脉通胶囊对内源性血管活性物质和心肌保护物质的代谢起积极调节作用,能有效抑制 ET 分泌,促进 NO 的合成和释放,显示在心肌缺血状

态下心脉通胶囊对血管内皮损伤起良好保护、修复作用。提示血管内皮保护效应是该药抗心肌缺血重要机理之一。

在冠心病心肌缺血保护的研究中,缺血/再灌注损伤与自由基介导的脂质过氧化有关,自由基增多和氧自由基触发的脂质过氧化反应是导致缺血性损伤及再给氧损伤的主要原因,是引起冠心病恶化的重要环节。有动物实验表明^[9],脂质过氧化的损伤作用是内皮细胞损伤的主要原因之一,可引起血管内皮细胞结构和功能改变。因此有效清除自由基,增强机体的抗氧化能力,对血管内皮损伤和心肌缺血将起保护和治疗作用。本资料还显示,经心脉通胶囊治疗后,SOD 活性明显升高,MDA 浓度明显下降,既往研究还显示,在抗脂质过氧化过程中,心脉通胶囊可起内、外源性抗氧化剂样作用^[10],表明心脉通胶囊可保护血管内皮、对抗自由基损伤,在心肌缺血损伤的保护过程中起重要作用。显示该药在调节内源性血管活性物质、心肌保护物质代谢和氧自由基代谢方面起扶正祛邪、标本兼治作用。

现代药理研究表明,人参能纠正心肌缺氧和改善血流动力学;三七、川芎、地龙活血化瘀能抗纤溶、抗血栓,扩张冠脉,解除小动脉痉挛,增加冠脉血流量,以改善心肌供血;大黄祛瘀生新能降血脂、抗氧化,改善血液流变性,促进血液循环。近有报道^[11],红参还可促进内皮细胞生理活动,人参皂甙能保护血管内皮对抗氧自由基损伤,并能激活培养的牛主动脉内皮细胞释放 NO。推测心脉通胶囊的心肌保护作用可能通过多种

途径起综合效应,但具体药理作用有待于深入探讨。

参考文献

- 1 吴林,张钧华,汪丽蕙,等.三种无创方法诊断冠心病无症状心肌缺血的价值.中华循环杂志,1992,7:137-139.
- 2 Mulcahy D, Keegan J, Macrae A, et al. Ambulatory ST segment monitoring in the assessment of patients following PTCA. Eur Heart J, 1989, 10: 30G-32G.
- 3 国际心脏病学会和协会 WHO 命名标准化联合专题组.缺血性心脏病命名及诊断标准.中华心血管杂志,1981,9(11):75-76.
- 4 许平.超氧化物歧化酶活力测定.中华医学检验杂志,1987,10(4):245-247.
- 5 周翔,辛中国,孙国光.血清过氧化脂质的测定和意义.白求恩医科大学学报,1985,11(4):209-211.
- 6 李静,陈可冀.无症状心肌缺血及其中西医结合治疗.中国中西医结合杂志,1992,12(9):548-550.
- 7 Luscher TF, Wenzel RR. Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications. Agents Actions Suppl, 1995, 45: 237-253.
- 8 Yao SK, Akhtar S, Scott - Burden T, et al. Endogenous and exogenous nitric oxide protect against intracoronary thrombosis and reocclusion after thrombolysis. Circulation, 1995, 92 (4): 1005 - 1010.
- 9 Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, et al. Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease. Circulation, 1993, 87(3Suppl): I 3- I 16.
- 10 丘瑞香,罗致强,罗汉川,等.心脉通胶囊对冠心病心肌缺血患者抗脂质过氧化损伤的临床研究.中国中西医结合杂志,1997,17(6):342-344.
- 11 Kim H, Chen X, Gillis CN. Ginsenosides protect pulmonary vascular endothelium against free radical-induced injury. Biochem Biophys Res Commun, 1992, 189(2): 670-676.

中国中医研究院培训中心 2000 年招生通知

中国中医研究院是中国中医药研究和医疗教学的重要基地,我中心依托中国中医研究院科研医疗教学的优势,集国内大批中医药界名老中医药专家教授,雄厚的师资力量和他们丰富的临床技能知识和办学经验,为国内外广大医务工作者提供一个学习交流的机会,我中心真诚欢迎中医药界同行朋友来中心学习进修。现将 2000 年招生计划安排如下。

1. 任志远中国传统针灸刀(即小刀)疗法;薛立功古代圆针疗法的现代临床应用专题研修班,8月1日~8月7日;10月10日~10月19日;11月30日~12月6日。2. 中医美容学习班:用中医药、针灸等疗法治疗面部皮肤病,包括美白祛皱、黄褐斑、痤疮等。6月21日~6月23日;8月9日~8月11日。3. 全国高级中医进修班:8月17日~8月28日。4. 中西医结合肾病糖尿病诊疗经验专题进修班:8月30日~9月5日。5. 高级中医临床应用进修班:9月15日~9月24日。6. 继承名老中医经验专题研修班:9月25日~10月8日(1、2日休息)。7. 高级中医肛肠病诊疗技术进修班:10月10日~10月19日;12月16日~12月25日。8. 高级针灸临床应用进修班:10月20日~11月1日。9. 高级推拿按摩进修班:10月20日~11月1日。10. 高级中西医结合治疗骨折与肢体畸形矫正经验研修班:11月3日~11月12日。11. 中西医结合疼痛疗法专题进修班:6月29日~7月5日;11月14日~11月20日。12. 高级中西医结合血液病诊疗经验专题进修班:11月3日~11月19日。13. 中西医结合肿瘤综合疗法专题进修班:11月30日~12月6日。14. 中西医结合(外科)皮肤病、性病诊疗技术进修班:12月8日~12月14日。15. 中西医结合风湿病(痹证)临床诊疗进修班:7月7日~7月15日。

以上各班于开班前一日报名,上课地址:中国中医研究院培训中心第一、第二教室(内设冷暖空调)。高级中医肛肠病诊疗技术进修班学费 800 元,其他各班学费 680 元,报名费 10 元,学习结业颁发中英文对照钢印结业证书和继续教育学分证明。食宿统一安排,费用自理,请备 2 寸免冠照片 2 张,请于开学前一周电话联系。地址:北京东直门内北新仓 18 号中国中医研究院培训中心,邮编:100700,联系人:狄福金、沙力,电话:(010)64062096,64028399。京教广字(东城)2000065 号 (广告编号:200006-10)