

临床 研究

心和颗粒剂保护冠心病患者血管内皮损伤的临床研究

李 晓* 丁书文* 姜 萍*

摘要 选择不稳定心绞痛病人,符合中医郁热伤络、营阴亏虚辨证分型,根据心绞痛病情轻重分级,随机分为治疗组(45例,采用自拟心和颗粒剂合并常规西药治疗)对照组(42例,单纯采用常规西药治疗)。治疗前后测定静脉血中P-选择素(Ps)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)并与10例健康人对比。结果表明,治疗组心绞痛总有效率86.7%,心电图总有效率53.3%,中医症状总有效率88.9%,两者均优于对照组,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);患者血中Ps、TNF、IL-1水平明显高于健康人,治疗后均有下降,治疗组优于对照组,两组比较差异有显著性($P<0.01$)。提示郁热伤络是胸痹心痛(冠心病心绞痛)的重要病机之一。心和颗粒剂的疗效机理与降低血中粘附分子Ps、细胞因子TNF、IL-1等炎症因子水平,保护血管内皮损伤,进而防止动脉痉挛、血栓形成、不稳定斑块的破裂等有关。

主题词 冠状动脉疾病/中药疗法 内皮,血管/药物作用 @心和颗粒剂

在多年临床中发现,冠心病心绞痛患者有郁热伤络、营卫不和的表现,在运用清热通络、滋阴和营中药后,取得良好效果。经反复验证确定组方、加工制作成心和颗粒剂,以观察治疗不稳定心绞痛的疗效。并检测治疗前后静脉血中P-选择素(Ps)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)等炎症因子的变化,以探讨其疗效机理。

1 临床资料

根据国家技术监督局发布《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分》^[1],综合心阴虚证、心热阴虚证证候表现,制订郁热伤络、营阴亏虚型胸痹辨证分型标准:胸痛胸闷,心悸心烦,失眠,倦怠,头晕,口干,自汗或盗汗;舌红或暗红,少津,苔黄或薄黄,脉细数或弦。

参照国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告《缺血性心脏病的命名及诊断标准》,选择不稳定心绞痛病人,按照分层随机设

计方法:根据心绞痛轻重分级标准(参照1979年中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》^[2]),将合适的入选病例分为轻度、中度、较重度、重度4个亚层,各亚层按随机方法,分配至治疗组和对照组。共纳入病例87例,病人来源于山东中医药大学附属医院心内科、山东省千佛山医院心脏病研究室门诊及病房。其中治疗组45例,对照组42例。治疗组男25例,女20例;年龄42~76岁,平均年龄55.7岁;病程1~18年,平均病程6.3年;心绞痛程度分级:轻度6例,中度21例,较重度14例,重度4例;心绞痛类型:恶化劳累型25例,自发型20例。对照组男23例,女19例;年龄40~72岁,平均年龄57.6岁;病程1~20年,平均病程6.5年;心绞痛程度分级:轻度5例,中度20例,较重度13例,重度4例;心绞痛类型:恶化劳累型22例,自发型20例。两组一般情况、病情比较差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组在常规西药治疗基础上加用心和颗粒剂(每克相当于原生药量4g),每次12g,每日3次。常规西药包括:消心痛10mg,每日3次,美多心安12.5mg,每日3次(劳累型),心痛定10mg,每日3次(自发型),阿司匹林50mg,每日1次,心绞痛重度加用肝素100mg,静脉滴注,每日1次,5~7天。对照组服用常规西药。两组疗程均为4周,观察期间患者心绞痛发作时可服用硝酸甘油。

2.2 观察项目:每周观察1次心绞痛发作情况、中医临床症状、体征、舌象、脉象。每周作1次12导联心电图。治疗前后作血、尿、大便、肝肾功能检查,观察不良反应。治疗前后测定静脉血中血清肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1),血浆中P-选择素(Ps)水平,方法采用放射免疫法,其中TNF、IL-1检测药盒由北京东亚免疫技术研究所提供,Ps药盒由苏州医学院血栓止血研究室提供,标本采集及测定严格按照试剂盒说明书进行。

2.3 统计学处理:计数资料用 χ^2 分析,计量资料用 t 检验,等级资料用Ridit分析。

基金项目:山东省中医药管理局课题项目资助(98-9)

* 山东中医药大学附属医院心内科,济南市文化西路42号(250011)

收稿日期:2000-03-24;修回日期:2000-07-18

附表 两组患者治疗前后及健康组血中炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF(ng/ml)		IL-1(ng/ml)		Ps(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	22	0.95 $\pm$ 0.47*	0.38 $\pm$ 0.14 $\Delta\Delta\Delta$	0.69 $\pm$ 0.39*	0.24 $\pm$ 0.13 $\Delta\Delta\Delta$	81.64 $\pm$ 12.18*	58.9 $\pm$ 12.5 $\Delta\Delta\Delta$
对照组	20	0.96 $\pm$ 0.27*	0.71 $\pm$ 0.17 $\Delta\Delta$	0.49 $\pm$ 0.23*	0.35 $\pm$ 0.18 Δ	85.07 $\pm$ 13.08*	71.9 $\pm$ 11.0 $\Delta\Delta$
健康组	10	0.34 $\pm$ 0.11		0.18 $\pm$ 0.05		48.00 $\pm$ 12.83	

与健康组比较, * $P < 0.01$; 与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta\Delta\Delta P < 0.01$

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准:参照1979年中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》^[2]。

3.2 两组心绞痛疗效比较:治疗组显效28例,有效11例,无效6例,总有效率86.7%;对照组显效11例,有效21例,无效8例,加重2例,总有效率76.2%。治疗组显效率明显优于对照组($P < 0.01$)。

3.3 两组心电图疗效比较:治疗组显效6例,有效18例,无效21例,总有效率53.3%;对照组显效2例,有效12例,无效25例,加重3例,总有效率33.3%。治疗组总有效率明显优于对照组($P < 0.05$)。

3.4 2组中医症状疗效比较:治疗组显效30例,有效10例,无效5例,总有效率88.9%;对照组显效5例,有效23例,无效11例,加重3例,总有效率66.7%。治疗组总有效率优于对照组($P < 0.01$)。

3.5 两组患者治疗前后及健康组血中炎症因子水平比较:共有42例患者(治疗组22例,对照组20例)治疗前后做血中炎症因子水平检测,另有10例健康人做相同检测。附表示,两组患者血中TNF、IL-1、Ps治疗前水平均明显高于健康人,经统计学处理,差异有显著性($P < 0.01$)。治疗后两组炎症因子水平均有明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但治疗组下降程度明显优于对照组($P < 0.01$)。

3.6 不良反应:治疗组共有5例轻度便秘,1例胃脘不适,嘱其饭后服药后好转。两组病人共有6例(各3例)服用消心痛后头胀。治疗前后查血、尿、便常规,肝肾功能未见异常。

4 讨论

近年来,中医学对冠心病心绞痛(胸痹心痛)进行了广泛而深入的研究,认为其病机为本虚标实,气血阴阳失调,实者有寒凝、气滞、血瘀、痰浊,虚为气虚、阴虚、阳虚。以往研究多认为病机特点为寒、痰、瘀、虚。我们结合多年临床经验认为,郁热伤络、营阴亏虚也是胸痹心痛的重要病机之一。现代医学提示,A型性格、形体肥胖、高血脂均为冠心病的重要危险因素。从中医理论分析,李东垣云:“心君不宁,化而为火”,《医编》也云:“劳扰之人多火”,A型性格的个人成功欲望强、压

抑强迫、思虑烦多、急躁易怒等都易肝郁化火,耗伤心络;饮食肥甘厚腻、辛辣刺激,均易聚湿生痰,郁而化热;或缺乏运动,气血郁结,化而生热;或年过四十,阴气自半,肾阴亏虚,水不济火;或多服温阳益气、活血理气等辛香燥烈之品,也可化热伤阴,理气耗阴伤络。郁热煎熬营阴,心络损伤,营阴亏虚。“壅遏营气,令无所避,是谓脉”,脉络功能正常,营卫和谐,方能渗灌血气,通行气血。若营阴亏虚,不荣则痛;心络损伤,不能渗灌血气,可致有形实邪如血瘀、痰浊、气滞,不通则痛;营阴亏虚或郁热扰心易为心悸失眠,心烦意乱;营阴亏虚,营卫不和,故常有冷汗、自汗、盗汗等出汗异常。对两组共87例患者的临床表现分析,有心悸表现者75例(86.2%),心烦79例(90.8%),失眠71例(81.6%),口干38例(43.7%),自汗盗汗39例(44.8%),舌暗红35例(40.2%),舌红34例(39.1%),少津27例(31.0%),苔黄或薄黄44例(50.6%),脉数41例(47.1%)。说明冠心病患者中,存在郁热伤络、营卫不和的病机。

心和颗粒剂主要由桂枝12g,白芍12g,连翘15g,玄参15g,甘草6g等组成,本方以桂枝汤为基础,循“火郁发之”经旨,连翘、桂枝透热外出,通畅血脉,连翘、玄参清热散结,玄参、白芍清热养阴,桂枝、甘草辛甘化阳,畅通心阳,芍药、甘草酸甘化阴,滋其营阴,共奏清热通络、滋阴和营之功。本方又宗“损其心者,调其营卫”大法,合并常规西药治疗不稳定心绞痛取得了较好的疗效。

中医学之“脉络”与现代医学之“血管内皮”较其他脏腑组织有更大的相关性。现代医学认识到不稳定心绞痛的病理基础有血栓形成、动脉痉挛、不稳定斑块的破裂。血栓形成、动脉痉挛易发生于血管内皮损伤处,斑块的破裂也与内皮损伤有密切关系。现代医学认为,动脉粥样硬化(AS)的生成是一种慢性炎症,而急性冠脉综合征如不稳定心绞痛的发生是一种急性炎症过程^[3]。粘附是炎症反应的重要特征,粘附分子促进炎症细胞的粘附聚集,内皮损伤有利于炎症细胞的聚集,炎症反应释放炎症因子如TNF、IL-1等又加剧内皮的损伤。故本研究又观察了与上述病理机制密切相关的粘附分子Ps,细胞因子TNF、IL-1。

P-选择素(Ps)又称 GMP-140。Ps 正常贮存在静止的血小板颗粒及内皮细胞的 Weibel-palade bodies 小体中。既在血小板活化粘附中起关键作用,又在中性粒细胞(PMN)、单核细胞游向内皮,维持其在内皮游动,最终粘附于内皮这一过程中起决定性作用。血小板在受损血管内膜下的粘附与聚集是血栓形成的重要启动因素之一。Ps 是目前所知反映血小板活化与释放反应最特异的标志物,在炎症和栓塞中起中心环节作用^[4]。另外,粘附和激活的 PMN 能够释放细胞毒物质如弹性蛋白酶、花生四烯酸而损害内皮细胞。

TNF、IL-1 两者作用较为类似,并且可以相互诱导。可损伤血管内皮细胞(EC),促使血栓形成,促进白细胞粘附,刺激单核细胞活化,诱导单核巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)产生,促进单核细胞向巨噬细胞转化,一方面促进 AS 形成和发展,一方面增强斑块的炎症细胞浸润导致不稳定斑块的破裂^[5~8]。

目前不稳定斑块的破裂作为不稳定心绞痛的发生机制是研究重点,与稳定型斑块相比,不稳定斑块(或易破裂斑块)的特点^[9]是,大而富含脂质的斑块内核、较薄的纤维帽、炎症细胞浸润。纤维帽及血管内皮的连接处(也称为肩区)是炎症细胞如单核细胞、单核细胞源性的巨噬细胞、泡沫细胞及淋巴细胞^[10]易于侵入的部位。一般情况下,斑块表面由内皮覆盖^[11],阻止白细胞粘附于内膜,若内皮激活或受损,可经过粘附分子介导,引发炎症细胞浸润。炎症反应可释放炎症反应物如 IL-1、TNF 等,一方面促进粘附^[9],又可促进单核细胞向巨噬细胞转化激活,这些炎症细胞可产生金属蛋白

酶如间质胶原酶、基质酶,这些酶可分解纤维帽中的所有结构性基质成分,还可使其合成减少,因而使斑块变得更脆弱而易于破裂^[9]。本研究资料发现,不稳定心绞痛患者静脉血中炎症因子水平明显升高,心和颗粒剂对其有明显调节作用。因此,心和颗粒剂的疗效机理可能在于调节炎症因子,保护血管内皮细胞,进而防止动脉痉挛及血栓形成、不稳定斑块的破裂,从而防止不稳定心绞痛的发生。

参考文献

- 1 中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分. 北京:中国标准出版社,1997:18-19.
- 2 中华人民共和国卫生部. 中药新药研究指导原则. (第一辑),1993:41-45.
- 3 顾江涛. 急性炎症在急性冠脉事件发生机制中的作用. 国外医学·心血管疾病分册,1999,26(4):198-199.
- 4 许丹焰. P-选择素在心血管疾病中的研究进展. 国外医学·生理病理科学与临床分册,1997,17(3):252-254.
- 5 关瑜. 细胞因子与冠心病. 国外医学·生理病理科学与临床分册,1996,16(2):89-92.
- 6 田庆印. 肿瘤坏死因子与动脉粥样硬化及冠心病. 医学综述,1997,3(7):313-315.
- 7 陈明哲等主编. 心脏病学. 北京:北京医科大学出版社,1999:1655-1657.
- 8 秦树存. 细胞因子与动脉粥样硬化. 国外医学·老年医学分册,1994,15(5):193-196.
- 9 刘锡强,王军. 粥样斑块破裂的病理生理学. 心血管病学进展,1999,20(6):372-374.
- 10 郭爱桃. 冠状动脉粥样硬化斑块组成成分与斑块破裂的关系. 中国动脉硬化杂志,1999,7(4):357-359.
- 11 江一清. 冠状动脉痉挛与斑块破裂、急性缺血性冠脉综合症的机理及防治. 心血管病学进展,1999,20(1):29-32.

《中医杂志》征订启事

《中医杂志》由中国中医药学会和中国中医研究院联合主办,1955 年创刊,是我国中医药界创刊早、发行量大、具有权威和影响的国家级医药学术期刊之一,为中国自然科学核心期刊。本刊已从 2000 年起作了较大的调整:(1)改为国际标准大 16 开本;(2)正文改用胶版纸印刷;(3)进一步扩充容量,提高学术水平。主要栏目中“临证心得”介绍名老中医辨证用药治疗疑难病的经验,即学即用;“专题笔谈”每期由几位学者介绍常用中药扩大治疗范围的新经验,启发思路;“临床研究”介绍中医药治疗疾病的新方法、新成果,真实可靠;“临床解惑”回答读者所遇到的各类疑难问题,深入浅出。此外,还辟有病例讨论、针灸经络、临床报道、证的研究、思路与方法、综述、百家言等栏目。读后可使您掌握中医、中西医结合的最新信息,使您临证得心应手,大大提高临床疗效,跟上时代的步伐。

因纸张价格大幅上调导致杂志成本增加,经研究并报请上级主管部门批准,自 2001 年 1 月起,本刊价格将做适当调整,敬请广大读者见谅。

《中医杂志》中文版(月刊)2001 年每册 6.50 元,全国各地邮局办理订阅,邮发代号:2-698,国外代号:M140,国外订阅:北京 399 信箱中国国际图书贸易总公司。

《中医杂志》英文版(季刊),自办发行,每册定价 22.00 元。

本刊地址:北京东直门内北新仓 18 号,邮政编码:100700,电话:(010)64035632。

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

The Protective Action of Xin He Ke Li Ji on Endothelial Injury in Coronary Diseases—A Clinical Study

Li Xiao, Ding Shuwen, Jiang Ping

Patients with unstable angina pectoris who conform with the category of impairment of the channels and collaterals due to stagnated heat and insufficiency of ying-yin were enrolled in the study and randomly assigned to treatment and control groups. In the treatment group (N=45) Xin He Ke Li Ji, a prescription of our own, was administered with routine Western drugs; in the control group (N=42) only with routine drugs. The baseline values of P-selectin, tumor necrotizing factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) were higher than normal subjects (N=10). The total effective rate of angina pectoris was 86.6%, that in EKG examination, 53.3% and that in symptoms in TCM terms, 88.9% after treatment and was significantly better than in control group ($P < 0.05$ or 0.01). The blood P-selectin, TNF and IL-1 of the patients were decreased both in the treatment and control group and the decrease in the treatment group was significantly greater than that of the control group ($P < 0.01$). The results suggested that impairment of the channels and collaterals due to stagnated heat is one of the important mechanisms in occurrence of angina. It is showed that Xin He Ke Li Ji can decrease the content of P-selectin, TNF and IL-1, protect the endothelium against injury and further against vascular spasm, thrombus formation and the rupture of the unstable plaques.

Authors' add: Shandong University of TCM and Pharmacy, Jinan 250011

Key words: coronary diseases/TCM treatment, endothelium, vascular/pharmacological action @Xin He Ke Li Ji

(Original article on page 661)

Treatment of Chronic Hepatitis B with Tiao Zhi Qu Xie Liao Gan Fang in 240 Cases

Zhang Shaojian

240 cases of chronic hepatitis B were treated with Tiao Zhi Qu Xie Liao Gan Fang, a prescription of our own. The prescription has the following actions: supplementing qi and invigorating the spleen; tonifying the liver and kidney; enriching the liver and blood; promoting the flow of qi by soothing the liver; promoting the circulation of blood circulation and removing stasis; detoxifying, expelling the pathogenic dampness and heat. In the control group, 100 cases were treated with concentrated pills of Yi Gan Ling plus composite Shu She tablets. The total and markedly effective rates of the treatment group were significantly higher than the

control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The negative turnover rates of HBeAg and HBV-DNA were also significantly higher ($P < 0.01$) than the control group.

Authors' add: TCM Hospital of Zuoshui County, Shaanxi Province 711400

Key word: hepatitis B, chronic/TCM treatment

(Original article on page 664)

An Experimental Study on the Effect of Modified Xian Xiong Tao Cheng Tang Plus Shen Mai Zhen in Treating Pulmonary Injury after Abdominal Infection in Rats

Ma Chaoying, Geng Yun, Cheng Linhui, et al

To elucidate the mechanism of Modified Xian Xiong Tao Cheng Tang plus Shen Mai Zhen, a prescription of our own, in treating acute respiratory failure. We established an animal model by inducing abdominal infection after ligation of the caecum. In comparison with the model group, the contents of tumor necrotizing factor (TNF α), thromboxan (TXB $_2$), and prostaglandin (6-keto-PGF 1α) in plasma were significantly decreased in the treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The morphologic changes were also much less prominent. The result showed that this prescription is effective in treating acute respiratory failure in the model animals; its mechanism is probably contributed by inhibition of the inflammatory cells and their mediators.

Authors' add: Jiangxi TCM College, 330006

Key words: Modified Xian Xiong Tao Cheng Tang, Shen Mai Zhen, ligation of caecum, ARDS, experimental study, infection/complication, pulmonary diseases/TCM treatment, abdominal cavity/microbiology

(Original article on page 683)

The Experimental Study of Zhen Wu Tang on the Extracellular Matrix Synthesis of Fetal Glomerulomesangial Cells

Geng Jianguo, Wang Changsong

To elucidate the mechanism of Zhen Wu Tang in preventing and treating sclerosis of the glomeruli we quantitatively determined the components of the extracellular matrix of the fetal glomerulomesangial cells after giving the preparation. The significantly decreased concentrations of laminin (LN) and collagen IV (Col IV) in the serum suggested that Zhen Wu Tang is markedly inhibitory in their synthesis.

Authors' add: Nanjing University of TCM and Pharmacy, Nanjing 210029

Key words: Zhen Wu Tang/pharmacology, glomerulomesangial cells/pharmacological action

(Original article on page 686)