

心脉通胶囊对急性心肌梗塞患者存活心肌保护作用的临床观察

丘瑞香^{*} 冯 君^{*} 孟 君^{*}

摘要 目的:研究中药复方心脉通胶囊对急性心肌梗塞(AMI)患者缺血存活心肌的保护作用。方法:将成功进行PTCA术的AMI患者16例随机分为治疗组(23例)和对照组(23例),在AMI常规治疗基础上,治疗组在术前3天开始服用心脉通胶囊,治疗1周,观察治疗前后核素静息心肌显像节段数、核素心肌灌注缺损范围分数(ES)和核素心肌灌注缺损严重程度积分(SS)以及循环血血管内皮生长因子(VEGF)水平的变化。结果:记分为1的静息心肌显像节段数转变2分的变化率治疗组(58.33%)明显大于对照组(53.33%)($P<0.05$),ES、SS治疗组明显小于对照组($P<0.05$);术后3天和1周VEGF浓度治疗组明显高于对照组($P<0.05$)。结论:中药复方心脉通胶囊能促进存活心肌的代谢活动,促进循环VEGF的表达,对AMI患者缺血存活心肌起积极保护作用;益气活血中药有血管新生样作用,有助于梗塞区新生血管的形成和侧支循环的建立,对改善缺血存活心肌的低灌注状态将起重要作用。

关键词 心肌梗塞/中医药疗法 心肌/代谢 @ 心脉通胶囊

急性心肌梗塞(AMI)的早期治疗,尽早逆转冠脉功能障碍,有效地改善存活心肌的低灌注状态,力争挽救濒死的心肌,促使梗塞区周围的心肌向正常转化,是限制梗塞面积扩大、降低早期病死率的有效措施。侧支循环的建立和开放在心梗区存活心肌的保护作用中有重要意义。在复方心脉通胶囊抗心肌缺血研究基础上,为探讨中药对AMI患者缺血存活心肌的保护作用及其可能机制,我们观察了心脉通胶囊对AMI患者核素心肌显像及血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准及病例选择:按照AMI的诊断标准,选择确诊为AMI并在发病2周内成功进行PTCA术的患者46例。

1.2 一般资料:46例患者来源于我院心血管内科冠心病监护室(CCU)及心血管内科介入病区,男38例,女8例,年龄51~65岁,平均 57.6 ± 8.5 岁;冠心病病程3个月~6年;前壁心梗(包括高侧壁、前间壁、广泛

前壁)34例,下壁心梗(包括正后壁、右室)10例,下壁+前壁心梗2例;其中合并3期原发性高血压者7例,高脂血症18例,非胰岛素依赖型糖尿病患者4例。随机分为治疗组23例,对照组23例,两组患者的性别、年龄、病程、伴随疾病具有可比性($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 复方心脉通胶囊:由吉林红参、三七、大黄、川芎、地龙干等组成,由我院药剂科按《中华人民共和国药典》要求制成胶囊,每粒含生药400mg,由本院药学部提供,院内制剂批号980120。

2.2 治疗方法:两组患者均按AMI常规处理,一般处理如绝对卧床、吸氧、镇痛镇静、通便等,药物治疗使用长效异乐定(Elantan-long),每日50mg,肠溶阿司匹林(Aspirin),每日0.3g,培垛普利(Acertil),每日4mg,辅酶Q₁₀(CO-Q₁₀)20mg,每日3次等。所有患者入院初均用硝酸甘油静脉滴注。有心力衰竭、心律失常、血压下降等并发症分别予以强心、利尿、扩血管、纠正心律失常、升压等对症处理,有高血压、糖尿病、肺部感染等病的患者分别予以常规降压、降血糖、控制感染等治疗。病情稳定后2周内行PTCA术。治疗组在上述治疗基础上,术前3天开始服用心脉通胶囊,每日3次,每次2粒,疗程为4周。

2.3 核素心肌显像(SPECT)检查:应用TOSHIBA 9-01A型SPECT系统,按文献[1],注射^{99m}Tc-MIBI 925MBq进行核素静息心肌断层显像。计算治疗前后核素静息心肌显像节段数,参照文献[2,3],计算治疗前后核素心肌灌注缺损范围分数(ES)和核素心肌灌注缺损严重程度积分(SS)。

2.4 VEGF测定:分别于PTCA术前,PTCA术后6、24、72小时和1周取外周静脉血2ml,置干净玻璃试管,静置至血液凝固后,4000r/min离心10分钟,取血清分装于数支0.5ml塑料离心管,置-80℃超低温冰箱保存批量检测。药盒由CYTIMMUNE SCIENCES INC提供,按说明书在中山医科大学放射免疫中心进行检测。

2.5 统计学处理:计数资料采用四格表法或列联表作 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行方差齐性检验和 t 检验。采用SPSS 10.0统计软件进行分析。

基金项目:广东省中医药管理局科研基金资助课题(3000319)

^{*} 中山医科大学附属第一医院中医科,广州市中山二路58号(510080)

收稿日期:2002-02-25;修回日期:2003-04-14

3 治疗结果

3.1 两组核素静息心肌显像计分 ≤ 1 的节段数治疗前后变化比较:表 1 示,两组记分为 0 的静息心肌显像节段数治疗后均减少,转变为 1 分、2 分的节段数增加,变化率两组比较无显著意义($P>0.05$);两组治疗前记分为 1 的静息心肌显像节段数治疗后均减少,转变为 2 分和 3 分的节段数均增加,1 分的变化率治疗组明显小于对照组,而 2 分的变化率却明显大于对照组,差异均有显著意义($P<0.05$),显示治疗组存活心肌对 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 摄取量明显增加,表明治疗组存活心肌的代谢明显改善。

表 1 两组核素静息心肌显像计分 ≤ 1 的节段数治疗前后变化比较

组别	静息显像节段数	治疗后			
		0 分	1 分	2 分	3 分
治疗组	0 分	60	33(55.0)	21(40.0)	3(5.0)
	1 分	21	0	7(29.17)	14(58.33)
对照组	0 分	69	43(62.31)	22(31.88)	4(5.81)
	1 分	30	0	10(33.33)	16(53.33)

注:括号内为变化率(%)

3.2 两组核素心肌灌注 ES 及 SS 治疗前后的变化比较:表 2 示,与治疗前比较,两组治疗后 ES、SS 均明显降低($P<0.05$),治疗后 ES、SS 两组比较,虽然无明显差异,但治疗组治疗前后差值明显低于对照组($P<0.05$)。显示治疗组核素心肌灌注缺损范围明显缩小,缺损严重程度明显减轻,治疗组对缺血存活心肌具一定的保护作用,需扩大样本量继续观察。

表 2 两组核素心肌灌注 ES 及 SS 治疗前后变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ES(分)	SS(分)
治疗组	23 治疗前	0.45 ± 0.16	5.47 ± 3.61
	23 治疗后	$0.27 \pm 0.10^*$	$1.96 \pm 1.17^*$
	治疗前后差值	0.18 ± 0.08	3.51 ± 0.35
对照组	23 治疗前	0.44 ± 0.12	5.38 ± 3.27
	23 治疗后	$0.32 \pm 0.10^*$	$2.12 \pm 1.08^*$
	治疗前后差值	0.12 ± 0.04	3.26 ± 0.28

* 与同组治疗前比较, $P<0.05$; Δ 与对照组治疗前后差值比较, $P<0.05$

3.3 两组 PTCA 术前和术后不同时间点循环 VEGF 水平变化比较:表 3 示,PTCA 术后,两组患者血清 VEGF 水平开始升高,在 24 小时内均达到一峰值水平,与同组治疗前比较差异非常显著($P<0.01$),以后 VEGF 水平开始下降,约 1 周时降至最低。两组患者术后血清 VEGF 水平的变化在 24h 以后开始出现差异,并逐渐加大,当术后第 3 天和 1 周时,两组循环 VEGF 水平虽无明显差异,但治疗组治疗前后差值明显高于对照组($P<0.05$),显示心脉通胶囊可促进循环 VEGF 的表达,以稳定外周循环血液中 VEGF 水平。需扩大样本量继续观察。

4 讨论

冠心病急性心肌梗塞中医属“胸痹、真心痛”,其基本病机为本虚标实。多年的研究显示,冠心病中西医结合治疗,益气活血是常用而有效方法,并贯穿于始终。中药复方心脉通胶囊是根据中医气血理论,在多年临床实践基础上总结出来的有效方剂,主要由人参、三七、大黄等组成,具益气活血、降脂通脉、祛瘀生新等作用。临床观察表明,该药对冠心病心绞痛的防治具有良好效果,在抗心肌缺血研究过程中,也观察到心脉通胶囊对血管内皮具有较好的保护作用,可通过调节血管活性因子一氧化氮(NO)、内皮素(ET)的代谢,逆转冠状动脉机能障碍,提高冠状动脉血流灌注,限制 AMI 患者梗塞面积扩大^[3~4]。

代谢活动的存在是心肌细胞存活最可靠的指标。有研究表明,心肌细胞对 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 摄取量与局部血流灌注和心肌细胞的活性成线性正相关,它不仅反映心肌血流量变化,还代表心肌微循环与细胞的存活状态,核素心肌灌注断层显像缺血心肌定量分析方法可比较客观地评价梗塞相关动脉再通后心肌的活性状态和受损程度,被用于心肌活力的评估,同时也是客观反映药物疗效的可靠方法^[5~7]。本研究资料显示,经心脉通治疗后,治疗组原静息心肌显像计分为 1 分的节段数转变至 2 分的节段数明显增加,其变化率明显大于对照组,同时与对照组比较,治疗组核素心肌灌注缺损范围明显缩小、缺损严重程度明显减轻,表明在心脉通

表 3 两组 PTCA 术前和术后不同时间点循环 VEGF 水平变化比较($\text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后			
			6h	24h	3d	1w
治疗组	23	79.28 ± 61.55	$124.5 \pm 45.72^*$	$167.8 \pm 98.02^{**}$	$105.1 \pm 38.09^*$	$91.22 \pm 42.67^*$
对照组	23	78.57 ± 50.17	$121.8 \pm 40.07^*$	$162.7 \pm 56.81^{**}$	96.60 ± 29.12	75.54 ± 20.02
治疗组	23	治疗前后	45.22 ± 31.23	88.52 ± 21.31	25.82 ± 12.23	$11.94 \pm 5.23^*$
对照组	23	差值	43.23 ± 30.15	84.13 ± 20.56	11.03 ± 13.15	3.03 ± 4.85

与同组术前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组同时间比较, $\Delta P<0.05$

治疗后梗塞区存活心肌对 ^{99m}Tc -MIBI 摄取量增加,存活心肌的代谢活动明显改善并逐渐恢复,进一步证实心脉通胶囊能较好改善冠脉血流量,增加缺血区心肌的血流灌注,能有效改善缺血存活心肌的低灌注状态,促使梗塞区周围的心肌向正常转化。结果表明,心脉通胶囊对 AMI 缺血存活心肌具有积极的保护作用。

冠脉侧支循环的存在可以减轻心肌缺血和心肌坏死的程度,可保护存活心肌,维持心脏功能,维持心肌电活动的稳定性,降低心脏猝死的发生率,因此,侧支循环的建立和开放在存活心肌的保护中有其重要意义。本研究资料显示,PTCA 术后第 3 天和 1 周,治疗组循环 VEGF 水平变化差值明显高于对照组,表明心脉通胶囊能在有效改善缺血存活心肌低灌注状态的同时,可促进循环 VEGF 的表达,且起效较慢而作用较为持久,有研究证明,VEGF 是特异性的内皮细胞促有丝分裂剂,它以内皮细胞为特异的靶细胞,在体内有强大的促血管新生作用^[8,9],可促进血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖、分化、迁移、生长,诱导血管腔的形成,也可促进蛋白激酶的释放以加速基底膜的降解,从而有利于新生血管的形成^[10,11]。结果提示,益气活血中药的应用具有促血管新生活性样作用。既往研究表明,心脉通胶囊在限制 AMI 患者梗塞面积扩大的同时,可提高循环血中 NO 水平,降低 ET 浓度^[2],认为心脉通胶囊在对 AMI 缺血存活心肌的保护的过程中,与其血管内皮保护效应及血管新生活性样作用有关。心脉通胶囊提高 VEGF 的表达,将有助于梗塞区新生血管的形成和侧支循环的建立。这对改善缺血存活心肌的低灌注状态将起重要作用。特别是该药血管新生活性样作用与人参、三七、大黄的益气活血、祛瘀生新有何内在联系则有待于深入探讨。

参考文献

- 1 Ritchie J, Bateman TM, Bonow RO, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. A report of the AHA/AC Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. Committee on Radionuclide Imaging, developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation*. 1995, 91(4): 1278-1303.
- 2 丘瑞香, 兰军, 邝翠仪. 心脉通胶囊对急性心肌梗塞面积的影响及其作用机理探讨. *中华中西医结合杂志*, 2001, (8): 15-17.
- 3 丘瑞香, 贺敬波, 蓝军. 心脉通胶囊保护血管内皮损伤的临床研究. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(2): 74-76.
- 4 丘瑞香, 贺敬波, 蓝军, 等. 心脉通胶囊对冠心病患者心肌缺血总负荷影响极其作用制探讨. *中国中西医结合杂志*, 2000, 20(1): 19-21.
- 5 Christian TF, O'Connor MK, Schwartz RS, et al. Related Article. Technetium-99m MIBI to assess coronary collateral flow during acute myocardial infarction in two closed-chest animal models. *J Nucl Med*. 1997, 38(12): 1840-1846.
- 6 Sinusas AJ, Trautman KA, Bergin JD, et al. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion with ^{99m}Tc -methoxyisobutyl isonitrile. *Circulation*. 1990, 82(4): 1424-1437.
- 7 曾俊. ^{99m}Tc -MIB 评价心肌活力的现状和展望. *国外医学放射医学核医学分册*, 1995, 19: 244-249.
- 8 Sellke FW, Wang SY, Stamler A. Enhanced microvascular relaxations to VEGF and bFGF in chronically ischemic porcine myocardium. *Am J Physiol*. 1996, 271(2 Pt 2): H713-720.
- 9 Kornowski R, Fuchs S, Leon MB, et al. Delivery strategies to achieve therapeutic myocardial angiogenesis. *Circulation*. 2000, 101(4): 454-458.
- 10 Lazarous DF, Shou M, Scheinowitz M, et al. Comparative effects of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor on coronary collateral development and the arterial response to injury. *Circulation*. 1996, 94(5): 1074-1082.
- 11 Ware JA, Simons M. *Angiogenesis and cardiovascular disease*. Oxford University Press. New York. 1999: 3-142.

第 11 届大肠肛门病全国学术交流研讨会征文通知

由中华中医药学会肛肠专业学会举办的“第 11 届大肠肛门病全国学术交流研讨会”, 将于 2003 年 10 月底在北京召开。现征文如下。

中医治疗大肠肛门病新经验; 临床辨证论治肛肠病经验总结; 大肠肛门病病因、发病机理等基础研究新成果; 诊治大肠肛门病新设备、新疗法; 中西医结合诊治大肠肛门疑难病研究进展; 大肠肛门病术前、术后护理新思路、新方法; 大肠肛门病并发症的处理; 大肠肛门病临床综述与展望。

征文要求: 每篇论文 3500 字以内, 请用 A4 纸打印, 附 600 字以内摘要 1 份。经专家评审, 入选论文将刊登在《中医杂志》2003 年增刊上。参会代表将由中华中医药学会肛肠专业学会颁发大会交流证书, 并授予继续教育学分。每位作者只限投 1 篇, 文稿要求尽量不用表格, 请自留底稿, 文稿中的计量单位均须采用法定计量单位, 如“克”应为“g”, “毫升”应为“ml”, “白细胞 $5000/\text{mm}^3$ ”应为“白细胞 $5 \cdot 10^9/\text{L}$ ”等等; 文题下署作者姓名, 作者单位名称、地址、邮政编码请写在稿纸首页末尾; 文稿务请加盖单位公章; 会议具体时间、地点另行通知。欢迎计算机软盘及电子邮件投稿。本次征文不收任何费用。征文截止日期为 2003 年 8 月 31 日。

来稿请寄至北京市宣武区北线阁街 5 号, 中国中医研究院广安门医院王奎收, 邮政编码: 100053, 电话 (010) 88001025, E-mail: 88001025@sohu.com

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Effect of Needling Method for Regulating Mental Activity and Tonifying the Kidney on Aromatase Cytochrome P450 mRNA Expression in the Ovary of Climacteric Rats

Shen Xiaoming, Du Yuanhao, Hu Ling, et al.

Objective: To study the effect of needling method for regulating mental activity and tonifying the kidney on expression of aromatase cytochrome P450 (P450 arom) in climacteric rats. **Methods:** Hybridization in situ and computer-aided image analysis were adopted. **Results:** Expression of P450 arom mRNA in cells of sinusoidal follicles and the mature corpus luteum of the ovary decreased and in the interstitial adenocytes basically kept normal in climacteric rats. After acupuncture, expression of P450 arom mRNA in these parts, particularly in the sinusoidal follicle and the mature corpus luteum were significantly strengthened. **Conclusion:** Promotion of expression of P450 arom mRNA in the ovary is beneficial to increase of the content of rate-limiting enzyme for synthesis of estrin, which is possibly one of molecular mechanisms of the needling method for regulating mental activity and tonifying the kidney increasing estrin level in the body.

Author's address: Second Clinical Medicine Department of Anhui TCM College, Hefei 230038

Key Words: Cytochrome P450/acup-mox eff. Climacterium/acup-mox eff. @ Needling method for regulating mental activity and tonifying the kidney

(Original article on page 589)

Clinical Observation on Protective Action of Xinmaitong Capsules on Survival Myocardium in the Patient of Acute Myocardial Infarction

Qiu Ruixiang, Feng Jun, Meng Jun

Objective: To study protective action of TCM complex prescription Xinmaitong Capsules on survival myocardium in the patient of acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** 46 cases of AMI who had successfully received PTCA operation were randomly divided into treatment group and control group with 20 cases in each. On the basis of routine treatment of AMI, 3 days before the operation, treatment group began to take Xinmaitong Capsules for 4 weeks. Nuclide resting myocardium development segment numbers, nuclide myocardium perfusion defect range score (ES) and nuclide myocardium perfusion defect severe extent cumulative scores (SS), as well as the level of blood vascular endothelial growth factor (VEGF) were investigated before and after treatment. **Results:** The varying rate of the resting myocardium development segment number from score 1 to 2 was

58.33% in treatment group, significantly higher than 53.33% in control group ($P < 0.05$). and ES and SS in treatment group was significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). VEGF levels of 3 days and one week after the operation in treatment group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xinmaitong Capsules can promote metabolic activity of the survival myocardium and expression of blood VEGF, exerting positive protective action on ischemic myocardium in the patient of AMI. Chinese drug for supplementing Qi and promoting blood circulation is of action like blood vessel neogenesis activity, contributing to formation of neonatal vessels and establishment of collateral circulation in the infarction region, which plays an important role in improvement of low perfusion state in ischemic survival myocardium.

Author's address: TCM Department, First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen Medical University, Guangzhou 510080

Key Words: Myocardial infarction/TCM ther. Myocardium/metabolism. @Xinmaitong Capsules

(Original article on page 598)

Effect of TCM Complex Prescription for Invigorating Qi and Hemostasis on POMC mRNA Expression in the Brain Tissue in Rats of Failure of Spleen to Control the Blood

Chen Jiaxu, Qu Dehong, Ji Shaoliang

Objective: To explore the effect of Chinese drugs for invigorating Qi and hemostasis on POMC mRNA expression in the model rats of failure of spleen to control the blood. **Methods:** Hybridization in situ and image analysis were used for determination of cumulative optical density and area of POMC mRNA in the cortex, hippocampus and hypothalamus. **Results:** The cumulative optical density and area of POMC mRNA in the brain tissues in model rats of failure of spleen to control blood were increased as compared with control rats, and the complex prescription for invigorating Qi and hemostasis could down-regulate the expression of POMC gene in the brain tissues. **Conclusion:** The complex prescription for invigorating Qi and hemostasis has a better regulative action on POMC gene expression in the brain tissues with a stronger action than Guipi Pills.

Author's address: College of Basic Medicine, Beijing University of TCM, Beijing 100029

Key Words: Failure of spleen to control blood/TCM ther. Gene expression. Brain/drug action

(Original article on page 612)