

宁心膏透皮给药治疗冠心病心绞痛50例临床研究

华浩明¹ 王家骥² 姚祖培² 高 想² 张民庆¹ 李七一³

摘要 目的:观察宁心膏透皮给药治疗冠心病心绞痛(AP)的临床疗效及其对氧自由基的影响。方法:100例 AP 患者随机分为常规西药加宁心膏组(治疗组)50例和常规西药加凡士林软膏组(对照组)50例,观察临床疗效,并测定疗程前后血清超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化脂质(LPO)。结果:治疗组和对照组的 AP 疗效总有效率及心电图疗效总有效率分别是92%、63.0%和78%、37.8% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);两组均可提高 SOD 并降低 LPO,但治疗组较对照组为优 (P 均 < 0.05)。结论:宁心膏透皮给药能提高中西医结合治疗 AP 的疗效,提示该药能透皮吸收,扩张冠状动脉,改善心肌缺血及抗氧自由基。

主题词 冠状动脉疾病/中医药疗法 心绞痛/中医药疗法 @ 宁心膏

Clinical Study on Treatment of 50 Cases of Angina Pectoris of Coronary Heart Disease with Skin-Penetrating Administration of Ning Xin Plaster

Hua Haoming¹, Wang Jiaao², Yao Zupai², et al.

(1. Nanjing University of TCM, Jiangsu 210029; 2. Jiangsu Province Nantong Municipal Hospital of TCM)

Objective: To observe clinical therapeutic effect of skin-penetrating administration of Ningxin Plaster on angina pectoris of coronary heart disease (AP) and its effects on free radicals. **Methods:** 100 cases of AP were randomly divided into a treatment group treated by routine western medicine plus Ningxin Plaster ($n=50$) and a control group treated by routine western medicine plus vaseline ($n=50$). Their therapeutic effects were observed, and serum SOD activity and LPO level were determined before and after treatment. **Results:** The total effective rates for AP and for ECG in the two groups were 92.0%, 63.0%, and 78.0%, 37.8%, respectively ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); SOD increased and LPO decreased in the two groups, but the treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Skin-penetrating administration of Ningxin Plaster can increase the therapeutic effect of integrated treatment of Chinese and western medicine, indicating that the drug can be absorbed by penetrating the skin, dilate coronary artery, improve ischemic myocardium and has the action of anti-free radicals.

Key Words Coronary Heart Diseases/TCM therapy; Angina Pectoris/TCM therapy; @ Ningxin Plaster

根据中医内病外治、标本兼顾、活血化瘀、温通行气理论和现代药透皮吸收理论,依据古方制成宁心膏,贴敷相关经穴,在使用西药常规疗法的基础上,观察其治疗冠心病心绞痛(AP)的临床疗效,同时观察用药前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化脂质(LPO)的变化,疗效较好。现报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准:根据 WHO 对缺血性心脏病的命名及诊断标准^[1]和卫生部发布的《中药新药临床研究指导原则》(第1辑,1993年),选择符合西医 AP 的诊断标准者及中医胸痹心痛轻重分级的轻度、中度和较重度患者。排除急性心肌梗塞(重度胸痹心痛)、合并其他严重疾病及对外用膏药过敏的患者。

1.2 一般资料:心血管专科病房及门诊 AP 患者100例,随机分为治疗组及对照组各50例。治疗组50例中男

36例,女14例;年龄41~79岁,平均 65 ± 11 岁;住院患者34例,门诊患者16例;病程1个月~15年,平均 4.1 ± 1.9 年;AP 类型:稳定型22例,混合型10例,初发型7例,自发型9例,变异型2例,同时有陈旧性心肌梗塞者5例;胸痹心痛分级:轻度19例,中度23例,较重度8例;伴随疾病:高血压11例,高血脂13例,糖尿病7例。对照组50例中男33例,女17例;年龄42~83岁,平均 64 ± 12 岁;住院患者31例,门诊19例;病程1个月~13年,平均 3.9 ± 1.8 年;AP 类型:稳定型25例,混合型8例,初发型7例,自发型7例,变异型3例,同时有陈旧性心肌梗塞者4例;胸痹心痛分级:轻度22例,中度21例,较重度7例;伴随疾病:高血压10例,高血脂10例,糖尿病8例。以上两组病例资料相似,具有可比性 ($P > 0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:两组均采用相同的常规疗法(口服消心痛10mg,1日3次,口服肠溶阿司匹林75mg,1日3次)。治疗组取膻中、神阙和心俞(左)穴;每穴贴宁心膏(由当归、川芎、黄芩、冰片、降香等组成,南京中医药大学新药指纹图谱研究中心制备提供)3g,轻度和中度胸痹

基金项目:江苏省中医药管理局资助课题(9931)

1 南京中医药大学方剂学教研室,江苏省南京市汉中中路282号(210029)

2 江苏省南通市中医院

3 南京中医药大学附属医院

收稿日期:2003-12-25;修回日期:2004-02-16

心痛患者每次选贴2个穴位,较重度患者每次贴3个穴位;每2天贴1次。对照组贴凡士林软膏,取穴和用量等均同治疗组。两组疗程均为4周。治疗期间 AP 发作时,两组患者均可舌下含服硝酸甘油等。两组患者均于治疗前1周和疗程中不使用如维生素 C、维生素 E 和施尔康等抗氧化剂。

2.2 观察指标:每天观察并记录 AP 发作频率、部位、放射程度、持续时间以及硝酸甘油消耗量;疗程前后各做1次静息心电图;疗程开始和结束时分别于清晨空腹采血,测定血清 SOD 和 LPO, SOD 采用邻苯三酚自氧化法测定, LPO 采用改良 TBA 法测定。

2.3 统计学处理:计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:AP、心电图疗效评定标准根据《中药新药临床研究指导原则》(第1辑,1993年)评定。AP 症状疗效标准:显效:AP 消失或基本消失;AP Ⅲ级减轻到Ⅰ级。有效:AP 发作次数及持续时间有明显减轻;AP Ⅱ级减轻到Ⅰ级或Ⅲ级减轻到Ⅱ级。无效:AP 症状基本与治疗前相同或症状加重。

心电图疗效标准:显效:心电图恢复至大致正常或达到正常心电图。有效:ST 段的降低在治疗后回升 0.05mV 以上;在主要导联倒置 T 波改变变浅,或 T 波由平坦变为直立;房室或室内传导阻滞改善。无效:心电图与治疗前相同或比治疗前加重。

3.2 AP 疗效:根据上述 AP 评定标准评估两组各 50 例的症状疗效,治疗组显效 21 例(42%),有效 25 例(50%),无效 4 例(8%),总有效 46 例(92%);对照组显效 17 例(34%),有效 22 例(44%),无效 11 例(22%),总有效 39 例(78%)。治疗组的 AP 总有效率与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$),显示穴位敷贴宁心膏可明显改善患者的 AP 症状。

3.3 心电图疗效:依疗效评定标准评定外用宁心膏治疗组心电图疗效 46 例,其中显效 11 例(23.9%),有效 18 例(39.1%),无效 17 例(37.0%),总有效 29 例(63.0%);对照组 45 例 AP 患者的心电图,显效 3 例(6.7%),有效 14 例(31.1%),无效 28 例(62.2%),总有效 17 例(37.8%)。治疗组 AP 患者的心电图总有效率与对照组比较,差异有显著性($P < 0.01$),显示使用宁心膏能提高冠心病 AP 患者的心电图疗效。

3.4 对治疗前后血清 SOD 和 LPO 的影响:附表示,两组 AP 患者治疗后血清 SOD 均较治疗前活性增强,而使用宁心膏治疗组较对照组为优($P < 0.05$);治疗后两组患者的 LPO 含量亦均下降,但用与不用宁心膏

促使 AP 患者 LPO 含量下降的差异有显著性($P < 0.05$)。

附表 两组患者治疗前后血清 SOD 和 LPO 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD(U/ml)	LPO(nmol/ml)
治疗组	50 治疗前	814.62±263.15	7.46±2.02
	50 治疗后	1034.80±284.83**△	5.75±1.81**
对照组	50 治疗前	825.00±240.23	7.41±1.88
	50 治疗后	914.52±249.36*	6.56±1.69*

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$

4 讨论

冠心病的发病机理尚未完全阐明,有研究表明,机体的 LPO 和 SOD 的平衡失调与动脉粥样硬化的发生、发展有关。机体的氧自由基损伤作用,主要是脂质过氧化。LPO 为机体内的不饱和脂肪酸经过氧化作用所产生,而 SOD 则是机体清除自由基的主要活性酶。LPO 升高是自由基作用于脂质的结果,而增高的 LPO 又损伤动脉内皮细胞,从而导致并加重动脉粥样硬化。冠心病的缺血/再灌注损伤也与自由基介导的脂质过氧化有关,自由基增多和氧自由基介导的脂质过氧化反应是引起心肌细胞缺血性损伤和再灌注损伤的重要因素,是引起冠心病恶化的重要环节^[2-12]。本研究显示,宁心膏透皮给药4周后,冠心病患者体内 LPO 含量明显下降,SOD 活性显著提高,与对照组相比差异有显著性($P < 0.05$)。提示宁心膏不仅能扩张冠状动脉,抗心肌缺血,而且能通过良好的清除自由基和抗氧化途径,对缺血/再灌注损伤的心肌具有保护作用。这与中药复方多成分、多途径和多靶点的药效特点是相吻合的。

AP 相当于中医的“胸痹心痛”。其病机一般认为属于本虚标实,气血亏虚、胸阳不振与瘀血停留、痰浊阻滞并存,发作时以心脉不通为主^[13],故治疗宜标本兼顾而以治标为主。宁心膏系依据《太平圣惠方》当归散等方而成,由当归、川芎、黄芪、冰片、降香等组成,有活血化瘀,化浊通络,扶正宁心之效,全方重在活血化浊以通络,辅以益气养血而扶正治本。贴敷膻中、神阙和心俞3穴,是因膻中为气之海,神阙是生命之根、真气所系之处,心俞与心之络脉相通。宁心膏贴敷于上述穴位,在经过皮肤的吸收与贮藏基础上,再通过经络的传导与叠加等,达到治疗胸痹心痛的目的。

中医学的“内病外治”理论及其方药与现代药学的透皮给药系统理论相通交融。近年来,我国透皮给药

(下转第831页)

导致甲状腺功能减退未能及时发现的原因之一。

钱锐主治医师:患者按心衰治疗后疗效不佳,应考虑是否有其他影响心衰的原因没有解决。患者心衰症状相当重,但 LVEF45.75%似与之不完全相符。患者表情相对淡漠,利尿后小便增加但浮肿消退不明显,并且有乏力等表现,故甲状腺功能减退应考虑。通过检查得到证实。所以甲状腺功能测定可作为心衰患者的常规检查,以提高临床诊断正确率。优甲乐从小剂量开始使用 10 天,TSH 无明显改善,可以加量。中药治疗以温阳益气、利水消肿为治法。处方:熟附子 15g,桂枝 10g,条参 15g,茯苓 12g,车前草 15g,芦根 30g,丹参 15g,川芎 15g,猪苓 10g,枳壳 10g,甘草 6g。经治 10 余日,效果不佳,患者血压、心衰控制不理想,请上级医师指导。

梁小鹰主任医师:同意主治医师诊断意见,甲状腺功能减退临床表现复杂,极易混淆,以致误诊,其中又与心脏疾病混淆最为多见,临床每多报道。患者心血管病史多年,本次因劳累急性发病,首先考虑心功能不全,虽然心衰能导致甲状腺功能低下,但患者既往有类风湿性关节炎、糖尿病等病史,应充分考虑自身免疫系统疾病所致原发性甲状腺功能减退。降压能减轻后负荷,血压应严格控制,可按顽固性高血压给与三联或四联联合用药。优甲乐应用 10 天后应该起效,现每日用 50 μ g,估计用量不足,但不主张加量,因其能促进机体的新陈代谢,增加心肌耗氧,并能使机体对儿茶酚胺的敏感性增加。这些方面都不利于心衰的控制,应发挥中医药特点及优势,中西医结合治疗。

罗铨主任医师:中医治疗的特点在于辨证论治,不能拘泥于一病一方一药。心衰虽多以温阳利水为法治之,然该患者虽患甲状腺功能减退并心衰、乏力、胸闷

气短、面色无华、浮肿、心悸等症俱备,独无畏寒之象,脉弦滑略细而不迟,说明正气虚损程度仅仅伤及脏腑气血而未及阴阳。如用大量温阳之品则“壮火食气”,反致气虚加重,水湿愈发不化。故目前应以味甘性平质柔之品补益气血,方切中病机。该患者四诊合参,责之本虚以气虚为甚,兼有心阴血不足,标实以水湿流注为主,兼夹瘀血。病位在心、脾。应治以益气为主,兼以养阴补血;利水为主,兼以活血祛瘀。处方:黄芪 30g,太子参 15g,北沙参 15g,玄参 15g,麦冬 15g,五味子 10g,酸枣仁 30g,车前子 15g,葶苈子 10g,丹参 15g,桂枝 6g,甘草 6g,每日 1 剂,水煎服。

3 后记

治疗方案:每日静脉注射速尿注射液 20mg,每日口服氨氯地平 5mg、缬沙坦 30mg、优甲乐 50 μ g,配合中药汤剂。用中药 7 剂后精神开始转佳,尚不能平卧,胸闷气短乏力心悸好转,仍浮肿,血压 150/70 mmHg,中心静脉压 12cmH₂O, TSH35.40mIU/ml, T₄39.18 nmol/L, T₃0.955nmol/L,小便仍少。中药仍用上方,加琥珀末 3g,益母草 30g,以加强活血祛瘀,利尿消肿之功。用药后小便明显增多,保持在 2000ml 以上,1 周后浮肿明显减退,诸症均减,能下床解大便而无胸闷气短,血压 140/70mmHg,中心静脉压 10cmH₂O, TSH 19.86mIU/ml, T₄65.91nmol/L, T₃1.41nmol/L,给氯化钾 10ml,每日口服 3 次。停用速尿,余治疗不变。中药继服 7 剂后,浮肿消失,X 线示胸腔积液吸收,能平卧,下床能行走 20 米左右,血压 135/70mmHg, TSH4.81mIU/ml, T₄69.74nmol/L, T₃1.49 nmol/L。于是准予出院,嘱其定期复查甲状腺功能,优甲乐继续服用每日 50 μ g,中药给予香砂六君汤加减 5 剂善后。

(上接第 835 页)

研究进展和中药透皮制剂研究进展均十分迅速^[6,7],采用中药复方透皮给药治疗 AP 亦多有报道^[8]。宁心膏是将处方中药提取、浓缩,并配有透皮促渗剂的中药复方透皮制剂。本研究就宁心膏治疗 AP 进行了临床观察,并结合抗氧自由基损伤,初步探讨了其作用机理,但全方的有效或活性成分是什么?其透皮吸收、分布、代谢和排泄等药代动力学机理如何?另外,在 AP 的分型中不稳定型(UAP)与稳定型(SAP)具有不同的发病机理和预后转归,因此治疗措施也有区别^[9]。

参考文献

- 1 国际心脏病学会和协会 WHO 命名标准联合专题组.缺血性心脏病命名及诊断标准.中华心血管杂志,1981,9(11):75-77.

- 2 周玖,陈媛,李军,等.内皮细胞脂质过氧化损伤与动脉粥样硬化.中华心血管杂志,1990,18(4):248-249.
- 3 Badimon JJ, Fuater V, Chesebro JH, et al. Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease. Circulation, 1993, 87(Suppl III): 3-16.
- 4 黄宁,赵保路,陈媛,等.大鼠在体心脏缺血再灌注氧自由基产生的研究.中华医学杂志,1990,70(12):691-693.
- 5 王永炎主编.中医内科学.上海:上海科学技术出版社,1997:112-116.
- 6 胡晋红,张立超,朱全刚.我国透皮给药的研究进展.解放军药学报,2002,18(1):38-39.
- 7 许英爱,张秀荣,冯波,等.中药透皮制剂研究动向.中药材,2002,25(2):133-135.
- 8 华浩明.中药复方透皮治疗冠心病心绞痛现代研究进展述评.江苏中医药,2002,23(11):61-62.
- 9 华浩明,王灿晖,杨进.不稳定型心绞痛的研究进展及中医药防治概况.中国中西医结合急救杂志,2003,10(2):123-125.