

益气养阴、活血解毒法对冠心病患者血管内皮损伤、血小板活化及炎症因子的影响

张振贤¹ 江艳芬² 符德玉¹ 吴丽丽¹ 周 婷³

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院内科, 上海市虹口区甘河路 110 号, 200437;

2. 上海市中西医结合医院心内科; 3. 上海市普陀区中医医院中医内科)

[摘要] **目的** 探讨益气养阴、解毒活血组方对冠心病患者血小板活化、内皮功能紊乱和炎症反应相关指标的影响。**方法** 将 86 例冠心病患者随机分为益气养阴、活血解毒组(治疗 1 组)、益气养阴组(治疗 2 组)及对照组,观察患者治疗前后血浆中血管性假性血友病因子(vWF)、 α 颗粒膜蛋白 140(GMP-140)、血清 C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)含量变化。**结果** 治疗后治疗 1 组 vWF、GMP-140、CRP、TNF- α 、IL-6 含量均明显低于其他组($P < 0.05$)。**结论** 益气养阴、解毒活血方治疗冠心病能起到改善其内皮细胞损伤、抑制血小板活化、抗动脉炎症反应、改善动脉硬化的作用。

[关键词] 血管性假性血友病因子; α 颗粒膜蛋白 140; C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素 6; 益气养阴、活血解毒

Effect of Reinforcing Qi, Replenishing Yin, Activating Blood and Removing Toxins on the Endothelial Injury of Vessels, Platelet Activation and Inflammatory Factor in Coronary Heart Disease Patients

ZHANG Zhen-xian¹, JIANG Yan-fen², FU De-yu¹, et al.

(1. Yueyang Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437; 2. Shanghai TCM-integrated Hospital)

ABSTRACT **Objective** To study the effect of prescriptions of reinforcing qi, replenishing yin, activating blood and removing toxins on the platelet activation, vessel endothelial disorders and inflammatory reactions in coronary heart disease patients. **Methods** The 86 patients were randomized into the group of reinforcing qi, replenishing yin, activating blood and removing toxins (treatment group 1), the group of reinforcing qi and replenishing yin (treatment group 2), and the control group. Before and after treatment, the level of plasma von willebrand factor (vWF), alpha-granular membrane protein (α GMP-140), serum C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) was measured respectively. **Results** After treatment, vWF, α GMP-140, CRP, TNF- α and IL-6 of treatment group 1 were significantly lowered than those of other groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The prescriptions of reinforcing qi, replenishing yin, activating blood and removing toxins can obviously repair the endothelial injuries, inhibit the platelet activation, resist the arterial inflammatory reactions, and improve the arteriosclerosis.

Key Words von willebrand factor (vWF); alpha-granular membrane protein (α GMP-140); Serum C-reactive protein (CRP); Tumor necrosis factor- α (TNF- α); Interleukin 6 (IL-6); Reinforcing qi, replenishing yin, activating blood and removing toxins

血管内皮损伤和血小板活化在冠心病血栓形成过程中起着重要的作用。本研究以血浆血管性假性血友病(vWF)含量作为血管内皮受损的标志物, α 颗粒膜蛋白 140(GMP-140)作为血小板活化的标志物,同时以 C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)作为炎症指标,探讨冠心病的发病原因及益气养阴、活血解毒法的可能作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准

西医诊断参照 1979 年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》^[1]选择:(1)无严重感染;(2)6 个月内无心肌梗死史;(3)心功能 II 级以上;(4)

无肝肾功能损害;(5)无出血及血栓史;(6)1 周内未用影响纤溶药物的冠心病患者。同时符合《中药新药临床研究指导原则》^[2]中胸痹气阴两虚证。

1.2 排除标准

(1)经检查证实为冠心病急性心肌梗死以及其他心脏疾患、重度神经官能症、更年期症候群及颈椎病、胃及食管反流等所致胸痛者。(2)合并重度以上高血压,重度心肺功能不全,重度心律失常,肝、肾、造血系统等严重原发性疾病,精神病患者。(3)妊娠或哺乳期妇女。(4)过敏体质及对本药过敏者。(5)合并急慢性感染者。

1.3 一般资料

86 例患者来源于 2005 年 6 月~2007 年 1 月在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、上海市中西医结合医院、上海市普陀区中医医院内科门诊及住院患者,按随机数字表法随机分为 3 组,治疗 1 组 29 例,

治疗 2 组 29 例及对照组 28 例。治疗 1 组中男 12 例,女 17 例;平均年龄(68.34±11.15) 岁;平均病程(6.09±2.42) 年;不稳定性心绞痛 16 例,稳定性心绞痛 13 例;合并糖尿病 5 例(17.24%),高血压病 13 例(44.82%),高脂血症 4 例(13.79%)。治疗 2 组中男 12 例,女 17 例;平均年龄(68.45±11.62) 岁;平均病程(6.48±2.23) 年;不稳定性心绞痛 15 例,稳定性心痛 14 例;合并糖尿病 6 例(20.68%),高血压病 12 例(41.37%),高脂血症 3 例(10.34%)。对照组中男 11 例,女 17 例,平均年龄(69.17±8.80) 岁;病程(6.25±2.35) 年;不稳定性心绞痛 15 例,稳定性心绞痛 13 例;合并糖尿病 5 例(17.85%),高血压病 12 例(42.85%),高脂血症 4 例(14.28%)。各组性别、年龄、病程、心绞痛类型以及合并疾病分布差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 方药组成 益气养阴方:黄芪 15g,党参 15g,麦冬 15g,生地黄、熟地黄各 20g,葛根 20g 等。益气养阴、活血解毒方:黄芪 15g,党参 15g,麦冬 15g,生地黄、熟地黄各 20g,葛根 20g,景天三七 15g,羌活 10g,连翘 6g 等。

2.1.2 分组治疗 治疗 1 组:常规西医治疗基础上用益气养阴、活血解毒方每日 1 剂,水煎 2 次,取汁 200ml,分两次早晚温服。治疗 2 组:常规西医治疗基础上用益气养阴方每日 1 剂,分两次早晚温服。对照组:给予常规西医治疗:硝酸酯类:消心痛(上海复旦复华药业有限公司,国药准字:H31021370) 10mg,每日 3 次口服; β 受体阻滞剂:倍他乐克(阿斯利康制药有限公司,国药准字:H32025390) 12.5mg,每日两次口服;钙通道阻滞剂:合心爽(天津田边制药有限公司,国药准字:H12020126) 30mg,每日 3 次口服;抗血小板凝聚药:阿司匹林(上海信宜百路达药业有限公司,国药准字:H31022475) 75mg,临睡前口服。心绞痛发作时可含化硝酸甘油或临时服用消心痛,但需记录所用药量,3 组均连续观察 2 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 vWF、血小板 GMP-140 水平测定

3 组患者均在入组当天、服用药物 2 个月后采静脉血,取血清用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 vWF 和 GMP-140 含量。

2.2.2 TNF- α IL-6、CRP 作为炎症指标含量测定 3 组患者均在入组当天、服用药物 2 个月后采静脉血,取血清用免疫浊度法测定。

2.2.3 安全性指标 常规检测血、尿、便常规;采用全

自动生化仪测定血糖、尿素氮、肌酐。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件分析处理。计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用 t 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 各组治疗前后 vWF、GMP-140 及 CRP 比较

表 1 示,治疗前各组 vWF、GMP-140 及 CRP 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗 1 组和治疗 2 组指标都明显降低($P<0.01$),且两治疗组疗效除治疗 2 组在 GMP-140 方面外均优于对照组($P<0.05$),治疗 1 组在 CRP 方面疗效优于治疗 2 组($P<0.05$)。

表 1 3 组治疗前后 vWF、GMP-140、CRP 变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	vWF(%)	GMP-140 (ng/ml)	CRP(mg/L)
治疗 1 组	治疗前	28	158.28±2.42	19.11±0.34	7.40±0.21
	治疗后	28	118.35±1.60* Δ	13.55±0.47* Δ	2.09±0.07* Δ
治疗 2 组	治疗前	28	157.70±2.17	20.07±0.39	6.78±0.18
	治疗后	28	126.46±2.55* Δ	15.89±0.33*	3.04±0.18* Δ
对照组	治疗前	29	157.03±2.60	20.83±0.57	7.15±0.24
	治疗后	29	157.13±3.20	19.08±0.51	6.49±0.24

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$;与治疗 2 组治疗后比较, $\blacktriangle P<0.05$

3.2 3 组治疗前后 TNF- α IL-6 变化比较

表 2 示,治疗前各组 TNF- α IL-6 差异无统计学意义;各组治疗后 TNF- α IL-6 均显著降低($P<0.01$);与对照组比较,治疗 1 组、治疗 2 组 TNF- α 和治疗 1 组 IL-6 亦显著降低($P<0.05$),治疗 1 组比治疗 2 组 IL-6 降低显著($P<0.05$)。

表 2 3 组治疗前后 TNF- α IL-6 变化比较(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	TNF- α	IL-6
治疗 1 组	治疗前	29	34.64±21.83	17.48±7.80
	治疗后	29	14.63±8.16* Δ	7.52±4.67* Δ
治疗 2 组	治疗前	29	35.58±20.33	17.92±7.81
	治疗后	29	14.18±9.38* Δ	9.17±3.40*
对照组	治疗前	28	35.61±17.50	19.66±6.74
	治疗后	28	19.65±8.47*	10.15±3.84*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$;与治疗 2 组治疗后比较, $\blacktriangle P<0.05$

3.3 安全性检测

患者治疗前后血糖、尿素氮、肌酐等变化差异无统计学意义($P>0.05$),血、尿、便常规治疗前后均正常,无明显毒副作用。

4 讨论

冠心病属中医学“胸痹”范畴^[3],活血化瘀被认为是理想的治疗方法。本研究认为,冠心病的基本病机不单纯是瘀血内阻的标实之证,其血瘀证的出现是建立

在脏器亏损基础之上的,本虚为脏腑亏虚,主要表现为心气不足,亦可见心阴亏损,气虚进一步发展可出现阳虚的表现。既往研究表明^[3~5],益气养阴药亦可提高心功能,抑制血小板聚集,改善患者的血流动力学,且无损伤动脉内膜的副作用,故益气养阴与活血解毒法配伍应用,可加强治疗效果。

研究表明^[6~8],炎症在动脉粥样硬化和缺血事件的发生和发展过程中起着重要的作用。与冠心病心绞痛有关的各种炎性介质,均属中医毒邪学说的内毒或外毒范畴,因毒邪致病后,脏腑气机功能失调,津液凝聚为痰,血滞聚集而为瘀。毒、痰、瘀等三者相互为用,而致冠状动脉粥样硬化、痉挛、斑块破裂以致发生不稳定心绞痛或急性冠脉综合征。

血管内皮损伤在动脉粥样硬化和血栓形成过程中起着重要的作用。内皮细胞产生的多种调节因子中,目前研究最多、最有价值的是vWF,vWF由内皮细胞合成并储存于内皮细胞内,vWF浓度升高反映内皮功能损害并反映心血管疾病的不良预后。血浆中vWF含量增多,可促进血小板黏附和聚集而使机体有促血栓形成倾向。本研究结果表明,中药组益气养阴、活血解毒方可显著降低vWF水平,说明该组方可改善内皮功能,改善动脉粥样斑块。

血管内皮损伤可直接影响血小板活化反应,而血小板活性增高,又是血栓倾向和加速动脉粥样硬化病变的一个重要因素,故血小板活化在血栓形成中起着重要的作用^[9]。GMP-140为血小板膜糖蛋白,被激活后释放,参与和加速血栓形成。本组资料显示,治疗前冠心病患者血浆中GMP-140含量明显升高,说明其存在高度血小板活化,在通过益气养阴、活血解毒方治疗后,血浆中GMP-140含量下降幅度明显大于对照组,提示该组方有减少血小板激活的作用,可能是直接或间接拮抗血小板活化的某一个环节,减少血栓形成,从而限制动脉粥样斑块病变的形成,发挥其疗效。

冠心病是以在动脉壁中脂质积累为特征的进行性的动脉硬化疾病,且以炎症反应及纤维细胞增殖为特征^[9~11]。CRP通常被作为评价心血管疾病危险性的炎症指标。本研究以CRP作为炎症的标志物,结果发现,治疗1组血清CRP含量较治疗前明显降低,与对照组都存在明显的差异。

TNF- α 是重要的促炎因子,同其他细胞因子一起激活巨噬细胞和平滑肌细胞,影响动脉斑块的稳定性,促进斑块的不稳定性。IL-6是一种作用广泛的细胞因子,它可通过体液和细胞免疫功能影响炎症、宿主防御和组织损伤,并在急性期反应和肝细胞合成CRP中起

重要的作用可促使T淋巴细胞增殖、分化、生成和释放细胞因子;促使B淋巴细胞增殖、分化、产生抗体,参与炎症的过程^[10,11]。本研究显示,两治疗组和对照组治疗前比较血清TNF- α IL-6差异无统计学意义;治疗后,治疗1组血清TNF- α IL-6水平较对照组明显下降($P < 0.05$),两治疗组比较,TNF- α 下降差异无统计学意义,但治疗1组IL-6水平降低,说明益气养阴、活血解毒能显著降低血清前炎症因子IL-6的水平,从而达到较好的临床疗效。因此推测,益气养阴、活血解毒法不仅从抑制血小板活化途径,而且还可能通过抑制炎症反应,改善动脉硬化病变的临床症状。

参考文献

[1]屈晓冰,孙振球,孙美娟,等.冠心病患者P-选择素水平及其与冠状动脉病变程度间的关系.中华流行病学杂志,2005,26(8):617~621.

[2]郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则.北京:中国医药科技出版社,2002:171~173.

[3]张秋雁,邓冰湘.冠心病心绞痛临床中医证型分布的回顾性分析.中医杂志,2005,18(11):23~24.

[4]陈伟,林钟香,何燕,等.舒心饮改善冠心病左心室舒张功能障碍的临床研究.中国中西医结合杂志,1995,15(5):271~273.

[5]邓跃毅,林钟香,何燕.舒心饮对气阴两虚型冠心病患者血浆肾素-血管紧张素系统的影响.上海中医药杂志,1997,9(1):42~43.

[6]陈伟,林钟香,何燕,等.舒心饮改善冠心病左心室舒张功能障碍的临床研究.中国中西医结合杂志,1995,15(5):271~273.

[7]惠汝太.炎症反应与动脉粥样硬化及急性冠状动脉综合征.中国循环杂志,2000,15(4):259~260.

[8]Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, et al. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction: a 10 year follow-up study. Atherosclerosis, 2002,160(6):433~440.

[9]Phillips JW, Barringhaus KG, Sanders JM, et al. Single injection of P-selectin or P-selectin glycoprotein ligand-1 monoclonal antibody blocks neointima formation after arterial injury in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation, 2003, 107(17):2244~2249.

[10]陈绍宇.急性心肌梗死患者血清TNF、IL-6、SIL-2水平的变化.临床心血管病杂志,1999,18(9):425.

[11]Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, et al. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease. JAMA, 2001, 286(17):2107~2113.