

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.05.010

冠心丹参滴丸对慢性稳定型心绞痛血瘀证患者血瘀证计分及血清相关黏附因子水平的影响

曲华^{1,2}, 郭明¹, 柴华^{1,2}, 梁芳^{1,2}, 高铸焯¹, 史大卓^{1*}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号 100091; 2. 北京中医药大学)

摘要 目的 观察冠心丹参滴丸治疗慢性稳定型心绞痛血瘀证患者临床疗效。方法 采取随机、双盲、安慰剂对照的方法将 240 例慢性稳定型心绞痛血瘀证患者分为治疗组与对照组各 120 例。治疗组在西药常规治疗基础上给予冠心丹参滴丸口服, 对照组在西药常规治疗基础上给予安慰剂口服, 均每次 0.4 g, 每日 3 次, 连续 1 个月。观察治疗前后患者的中医主症计分、血瘀证计分及血清可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1)、可溶性血管细胞间黏附分子 1 (sVCAM-1) 水平变化, 并观察不良反应。结果 治疗组纳入统计 108 例, 对照组纳入统计 104 例。两组患者治疗后中医主症计分、血瘀证计分、血清 sVCAM-1 及 sICAM-1 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后血瘀证计分、血清 sVCAM-1 及 sICAM-1 水平治疗后均较对照降低明显 ($P < 0.05$)。治疗期间两组均未出现严重的不良反应。结论 冠心丹参滴丸可有效的降低慢性稳定型心绞痛血瘀证患者血瘀证计分及血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平。

关键词 慢性稳定型冠心病; 血瘀证; 冠脉丹参滴丸; 可溶性细胞间黏附分子 1; 可溶性血管细胞间黏附分子 1

慢性稳定型心绞痛是冠心病发展过程中一个相对稳定的阶段, 是治疗过程中的关键时期^[1]。血清中可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1) 及可溶性血管细胞间黏附分子 1 (sVCAM-1) 作为血清中主要的黏附因子, 是冠心病发生发展的重要预测指标, 其血清含量的变化对判断慢性稳定型冠心病的预后具有重要意义^[2-3]。本试验运用随机、双盲、安慰剂对照的方法, 观察活血化瘀中药制剂冠心丹参滴丸干预慢性稳定型心绞痛血瘀证患者, 通过对比治疗前后中医主症计分、血瘀证计分以及血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平的变化, 评价冠心丹参滴丸治疗慢性稳定型心绞痛血瘀证的临床疗效。

1 临床资料

1.1 研究对象

收集自 2011 年 9 月至 2012 年 9 月于首都医科大学附属安贞医院、阜外医院、中日友好医院、中国中医科学院西苑医院门诊就诊的慢性稳定型心绞

痛患者 240 例 (每个医院各 60 例)。运用 SAS 8.2 统计软件, 按参加单位病例分配数及随机比例生成随机数字分组表, 采用中心随机系统实施随机分配方案的隐藏。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照 2007 年我国中华医学会心血管病学分会制订的《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[4] 中的诊断标准。中医辨证标准参照冠心病中医辨证 (血瘀证) 标准^[5]。

1.3 纳入标准

符合上述西医诊断及中医辨证标准; 年龄 35 ~ 70 岁; 自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准

1) 3 个月内有经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉搭桥史; 2) 稳定型劳累性心绞痛分级为 I 级、IV 级者; 3) 合并其他心脏疾病或重度心肺功能不全者 (心功能 III 级以上、重度肺功能不全); 4) 合并重度神经官能症、更年期综合征者; 5) 高血压控制不良 (收缩压 ≥ 160 mmHg 且舒张压 ≥ 100 mmHg) 或合并急性脑血管病者; 6) 恶性心律

基金项目: 国家科技重大专项 (2009ZX09502-031)

* 通讯作者: shidazhuo_hua@163.com, (010) 62835037

失常（阵发性室速）近期反复发作者；7）合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病、精神病者，妊娠、计划妊娠或哺乳期妇女；8）近 4 周内作过头颅及胸腹部大手术及有出血倾向者；9）近 1 个月内参加其他临床试验者；10）过敏体质或对试验药物已知成分过敏者。

1.5 剔除标准

1) 受试者依从性差，未按规定用药，无法判定疗效或资料不全等影响疗效或安全性判定者。2) 观察中自然脱离、失访者，包括治疗过程中有效，但不能取得联系获得有效临床资料。3) 发生严重不良反应或并发症，不宜继续接受研究而被迫中止研究者。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组给予冠心丹参滴丸（每粒 0.04 g，含丹参、三七、降香油，中发实业集团业锐药业有限公司生产，批号 20010037）口服。对照组给予安慰剂（每粒 0.04 g，含丹参、三七、降香油等有效成分 5%），中发实业集团业锐药业有限公司生产，批号 20010038] 口服。两组均每次 10 粒，每日 3 次，连续治疗 1 个月。

合并用药：试验期间禁止使用其他治疗冠心病心绞痛的中药。可依据患者病情，根据西医指南^[4]合理使用抗血小板药物、他汀类调脂药、硝酸酯类药物、抗凝药物、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）等。但需详细记录使用药物原因、记录药物名称、剂量等。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医主症及血瘀证量化指标 1) 中医主症计分：计分标准参照 1990 年中西医结合心血管学会修订的《冠心病中医辨证标准》^[5]。2) 血瘀证计分：参照文献^[6]中计分标准，分别于治疗前后各计分 1 次。

2.2.2 血清 sICAM-1 及 sVCAM-1 水平 sICAM-1 ELISA 试剂盒（货号：SBJ-H0419）、sVCAM-1 ELISA 试剂盒（货号：SBJ-H0146，均购自南京森贝伽生物科技有限公司），具体操作按照试剂盒说明进行。

2.2.3 安全性指标 治疗前后分别检测血、尿、便常规，肝功能、肾功能，凝血四项（凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原和凝血

酶时间）。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，符合正态分布者方差齐性进行方差分析，方差不齐时选用校正的 t 检验，不符合正态分布者用秩和检验。计数资料采用卡方检验，Fisher 精确概率法，Wilcoxon 秩和检验。假设检验采用单侧检验，检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 一般资料

28 例患者被剔除，其中治疗组 12 例，对照组 16 例。最终纳入统计 212 例，其中治疗组 108 例，对照组 104 例。治疗组 108 例中男 83 例，女 25 例；平均年龄 (61.93 ± 8.50) 岁；合并高血压病 68 例，糖尿病 36 例，高脂血症 65 例，脑卒中 13 例，陈旧性心肌梗死 44 例。对照组 104 例中男 81 例，女 23 例；平均年龄 (61.55 ± 9.12) 岁；合并高血压病 59 例，糖尿病 38 例，高脂血症 64 例，脑卒中 9 例，陈旧性心肌梗死 44 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

3.2 两组患者治疗前后中医主症计分、血瘀证计分、血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平比较

表 1 示，治疗前两组患者中医主症计分、血瘀证计分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后中医主症计分、血瘀证计分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)；治疗组治疗后血瘀证计分较对照降低明显 ($P < 0.05$)，而中医主症计分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组慢性稳定型心绞痛血瘀证患者治疗前后中医主症计分、血瘀证计分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医主症计分	血瘀证计分
治疗组	治疗前	108	6.59 ± 5.32	15.62 ± 4.51
	治疗后	108	$4.39 \pm 4.67^*$	$10.30 \pm 4.77^{*\Delta}$
对照组	治疗前	104	7.65 ± 6.08	15.07 ± 5.12
	治疗后	104	$5.47 \pm 5.17^*$	$12.63 \pm 5.94^*$

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较， $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平比较

表 2 示，治疗前两组患者血清 sICAM-1 及 sVCAM-1 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后血清 sVCAM-1 及 sICAM-1 均较治疗前

明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后血清 sVCAM-1 及 sICAM-1 均较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。

表 2 两组慢性稳定型心绞痛血瘀证患者血清 sICAM-1 及 sVCAM-1 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	sICAM-1	sVCAM-1
治疗组	治疗前	108	331.46 ± 28.40	356.84 ± 56.06
	治疗后	108	240.95 ± 69.73 ^{*△}	280.77 ± 35.50 ^{*△}
对照组	治疗前	104	330.84 ± 29.56	362.55 ± 75.27
	治疗后	104	280.09 ± 55.45 [*]	299.47 ± 44.05 [*]

注: sICAM-1, 可溶性细胞间黏附分子 1; sVCAM-1, 可溶性血管细胞间黏附分子 1; 与本组治疗前比较, $* P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.4 安全性检测

治疗前后两组血、尿、便常规, 肝功能, 肾功能, 凝血四项均未出现明显异常。

4 讨论

慢性稳定型心绞痛作为冠心病发展过程的关键时期, 合理完善的干预对降低心血管不良事件的发生具有重要意义。前期临床试验证实冠心丹参滴丸联合常规西药治疗可以降低冠心病介入治疗后再狭窄发生率^[8-9], 并能改善心绞痛症状、提高患者生活质量^[10-11], 其机制可能与抑制炎症、改善血管内皮功能反应机制相关^[12-14]。本研究将慢性稳定型心绞痛血瘀证患者这一特殊人群作为观察对象, 将冠心丹参滴丸作为主要的药物干预措施, 采取了随机、双盲、安慰剂对照的临床试验方法, 证实冠心丹参滴丸联合西药可以显著降低慢性稳定型心绞痛患者的中医主症计分、血瘀证计分及血清 sVCAM-1、sICAM-1 水平。sICAM-1 和 sVCAM-1 主要存在于内皮细胞表面, 其主要作用是介导白细胞与内皮细胞的黏附, 产生炎症反应, 促进动脉粥样硬化的进展, 引起动脉粥样硬化斑块从稳定向不稳定状态转化^[15-16], 在冠状动脉疾病的发生发展中起重要作用^[17]。因此, 血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平是心血管疾病的重要预测指标和病变炎症活动程度的判断指标。

研究显示, 血瘀证是冠心病发生发展的重要因素, 对于判断稳定性冠心病的转归预后具有一定意义^[1]。司外揣内是中医诊疗的重要特色之一, 《黄帝内经·本脏篇》亦有云“视其外应, 以知其内者……”, 临床症状体征可以为血瘀证改善提供一定依据, 但是由内及外的过程往往具有一定的滞后性。选取合理确切血瘀证的微观指标观察药物干预血瘀证疗效, 对慢性稳定型心绞痛的治疗具有重要

意义。前期研究发现, 血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平在冠心病血瘀证患者普遍存在高表达, 与冠心病血瘀证呈现出明显的相关性^[18-19]。综上, sICAM-1 和 sVCAM-1 可作为血瘀证的敏感指标, 通过对 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平的监测, 可为血瘀证改善提供疗效评判的标准。本研究结果发现, 冠心丹参滴丸联合西药在改善血瘀证、降低 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平上优于单纯的西药治疗, 从而为慢性稳定型心绞痛血瘀证的治疗提供了新思路。

参考文献

- WINDECKER S, ALFONSO F, COLLET JP, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. Eur Heart J, 2014, 31(4): 264-267.
- BLANKENBERG S, RUPPRECHT HJ, BICKEL C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. [J]. Circulation, 2001, 104(12): 1336-1342.
- SILVESTRO A, BREVETTI G, SCHIANO V, et al. Adhesion molecules and cardiovascular risk in peripheral arterial disease. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 improves risk stratification. [J]. Thromb Haemost, 2005, 93(3): 559-563.
- 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- 付长庚, 高铸焯, 王培利, 等. 冠心病血瘀证诊断标准研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1285-1286.
- GARRATT KN. Stable angina pectoris [J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2000, 2(2): 161-172.
- 中国中西医结合学会心血管学会. 冠心病中医辨证标准 [J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(5): 257.
- 邓悦, 闫凤杰, 孙颖, 等. 冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛 100 例临床总结 [J]. 中国中医急症, 2001, 10(4): 183-185.
- 谭劭, 郭永谊, 张红雨. 冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛临床观察 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(11): 1836-1837.
- 张瑛. 冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛疗效观察 [J]. 吉林中医药, 2008, 28(10): 722.
- 张青. 冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛疗效观察 [J]. 中外医疗, 2012, 31(15): 103-104.
- 张琳琳, 狄长华, 陈凤. 冠心丹参滴丸对冠心病心绞

痛患者血清 C 反应蛋白及基质金属蛋白酶-9 的影响

田 . 实用临床医药杂志, 2013, 17(15) : 64-65.

〔3〕 赵敏, 袁宇红. 冠心丹参滴丸对冠心病心绞痛血浆内皮素及一氧化氮水平的影响 田 . 中医学刊, 2002, 20(9) : 99, 108.

〔4〕 杨巧宁, 谷丰, 高铸辉, 等. 冠心丹参滴丸治疗冠心病随机对照试验的系统评价 田 . 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16) : 218-224.

〔5〕 KOCIJANCIC M, CUBRANIC Z, VUJICIC B, et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 and omentin-1 as potential biomarkers of subclinical atherosclerosis in hemodialysis patients 田 . Int Urol Nephrol, 2016, 48(7) : 1145-1154.

〔6〕 HALIGA RE, IANCU RI, BUTCOVAN D, et al.

Flaxseed prevents leukocyte and platelet adhesion to endothelial cells in experimental atherosclerosis by reducing sVCAM-1 and vWF 田 . Scientific World Journal, 2013; 303950. doi: 10. 1155/2013/303950. eCollection2013.

〔7〕 MIZIA-STEC K, GASIOR Z, ZAHORSKA-MARKIEWICZ B, et al. Inflammatory markers in a 2-year follow-up of coronary artery disease 田 . Heart Vessels, 2006, 21(5) : 302-308.

〔8〕 李艳, 刘卫星. 血浆 sICAM-1、sVCAM-1 含量与冠心病气虚血瘀证的相关性研究 田 . 山东中医药大学学报, 2012, 36(6) : 487-488.

〔9〕 杨宝元, 李继安, 董印宏, 等. 冠心病气虚血瘀证血管内皮细胞功能失调相关性研究 田 . 江苏中医药, 2011, 43(8) : 28-30.

Effects of *Guanxin Danshen Dripping Pill* (冠心丹参滴丸) on Blood Stasis Syndrome Scores and Levels of Serum associated Adhesion Factors in Chronic Stable Angina Patients with Blood Stasis Syndrome

QU Hua^{1,2}, GUO Ming¹, CHAI Hua^{1,2}, LIANG Fang^{1,2}, GAO Zhuye¹, SHI Dazhuo¹

(1. Xiyuan Hospital, China Academy, Chinese Medical Sciences; Beijing 100091; 2. Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe clinical curative effect of *Guanxin Danshen Dripping Pill* (冠心丹参滴丸) on chronic stable angina patients with blood stasis syndrome. **Methods** Using randomized, double-blind, placebo controlled method, divided 240 cases of chronic stable angina patients with blood stasis syndrome into a treatment group and a control group, with 120 cases in each group. In addition to the conventional western medicine treatment, the treatment group was orally given *Guanxin Danshen Dripping Pill*, the control group was given placebo, 0. 4 g each time, 3 times per day, for 1 month. Before and after treatment, observed Chinese medicine main symptom scores, blood stasis syndrome scores, and levels of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and also observed the adverse reaction. **Results** Totally 108 cases were included in the treatment group, 104 cases included in the control group. After treatment, Chinese medicine main symptom scores, blood stasis syndrome scores, the levels of sICAM-1 and sVCAM-1 in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0. 05$). After treatment, the reduction of the blood stasis syndrome scores, sICAM-1 and sVCAM-1 levels in the treatment group were more significant than those in the control group ($P < 0. 05$). There were no serious adverse reactions during the treatment in both groups. **Conclusion** In chronic stable angina patients with blood stasis symptom, *Guanxin Danshen Dripping Pill* could significantly reduce the blood stasis symptom scores as well as the levels of sICAM-1 and sVCAM-1.

Keywords chronic stable coronary heart disease; blood stasis syndrome; *Guanxin Danshen Dripping Pill*; soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1); soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1)

(收稿日期: 2016-06-26; 修回日期: 2016-09-28)

编辑: 叶晨

欢迎访问《中医杂志》微信小店

为了方便读者购买《中医杂志》期刊、光盘、合订本, 我们的微信小店上线了。手机操作即可查询、购买。

请扫描二维码直接访问《中医杂志》官方微信小店。

