

枳实胶囊对急性冠脉综合征患者 血栓前状态危险因子的影响

吉中强¹ 纪文岩¹ 吴立华² 李 红¹ 宋鲁卿³

(1. 青岛市海慈医疗集团中医院中医心内科, 山东省青岛市四方区人民路 4 号, 266033;
2. 北京航空工业中心医院; 3. 青岛市人民医院)

[摘要] **目的** 观察枳实胶囊对急性冠脉综合征(ACS)患者血栓前状态危险因子的影响。**方法** 67 例 ACS 患者随机分成枳实组(34 例, 给予常规治疗加枳实胶囊)和常规组(33 例, 给予常规治疗), 另设健康对照组(对照组)30 名。患者分别于入院时及用药 3 周后空腹静脉取血, 测定血小板聚集率、红细胞变形指数、红细胞聚集指数、血小板表面 P-选择素(CD62p)、D-二聚体(D-Dm)、血清一氧化氮(NO)、血浆内皮素-1(ET-1)、氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)。**结果** 与对照组比较, ACS 患者红细胞聚集指数、D-Dm、CD62p、ET-1、Ox-LDL 水平明显升高, NO 水平明显下降; 治疗后枳实组与常规组 NO 明显上升, 血小板聚集率、红细胞聚集指数、CD62p、D-Dm、ET-1、Ox-LDL 明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 与常规组比较, 枳实组血清 NO 明显上升, 红细胞聚集指数、D-Dm、ET-1、Ox-LDL 水平明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 枳实能改善 ACS 患者内皮功能, 降低血小板聚集率、红细胞聚集指数, 增强抗氧化功能。

[关键词] 枳实胶囊; 急性冠脉综合征; 血栓前状态

Study on the Effect of Immature Bitter Orange Capsule on the Risk Factors of Pre-thrombotic State in Acute Coronary Syndrome Patients

Ji Zhong-qiang¹, Ji Wen-yan¹, Wu li-hua², et al.

(1. TCM Hospital of Qingdao Hiser Medical Central, Qingdao 266033; 2. Beijing Central Hospital of Aviation Industry)

ABSTRACT **Objective** To study the effect of Immature Bitter Orange (Zhishi, Fructus Aurantii Immaturus) Capsule on the risk factors of pre-thrombotic state in acute coronary syndrome (ACS) patients. **Methods** The 67 ACS patients were randomly divided into Fructus Aurantii Immaturus treatment group (34 cases) and routine therapy group (33 cases), and 30 healthy people patients were chosen as control group. The risk factors of pre-thrombotic state such as platelet aggregation, erythrocyte deformation index, red blood cell (RBC) aggregation, platelet surface P-selectin (CD62p), D-dimer, serum nitric Oxide (NO), plasma endothelin-1 (ET-1), and Oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) were measured before and three weeks after treatment respectively. **Results** Compared with the control group, the levels of RBC aggregation, D-dimer, CD62p, ET-1 and Ox-LDL were obviously higher, while NO was lower in ACS patients. After treatment, NO of treatment group and routine therapy group was obviously higher, while platelet aggregation, RBC aggregation, CD62p, D-dimer, ET-1, and Ox-LDL were obviously lower ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the routine therapy group, NO of treatment group was obviously higher, while RBC aggregation, D-dimer, ET-1, and Ox-LDL were obviously lower ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** For the ACS patients, the Immature Bitter Orange Capsule functions to improve endothelial cells as well as lower the platelet aggregation and RBC aggregation to strengthen antiOxidation.

Key Words Immature Bitter Orange (Zhishi, Fructus Aurantii Immaturus) Capsule; Acute coronary syndrome; Pre-thrombotic state

血栓前状态常发生在多种疾病的不同阶段, 可属中医血瘀证的范畴。临床对血瘀证的治疗常用活血化瘀法, 传统活血化瘀方剂中常配合的理气药是以“气行则血行”为理论依据的。我们既往的研究^[1,2]表明, 枳实、陈皮等理气药具有良好的抗血小板聚集和改善血液流变学指标的作用。为进一步探讨其作用原理, 我们选择枳实胶囊观察了其对急性冠脉综合征(ACS)患者血栓前状态危险因子的影响, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准

符合美国心脏病学会(ACC)、美国心脏学会(AHA)制定的急性心肌梗死和不稳定型心绞痛的诊断标准^[3], 并且胆固醇 $>4.68\text{mmol/L}$ 、低密度脂蛋白 $>2.6\text{mmol/L}$ 。

1.2 排除标准

感染性疾病、肿瘤患者; 射血分数小于40%的心力衰竭患者; 高血压、肝肾功能不全者; 近期接受手术治疗者。

1.3 一般资料

病例来自2005年9月~2006年9月海慈医疗集团中医院心内科住院患者, 其中不稳定型心绞痛40例, 急性心肌梗死27例。按随机数字表分成枳实组和常规组。枳实组34例, 男19例, 女15例; 平均年龄 (66.18 ± 10.62) 岁; 有吸烟史9例, 糖尿病史3例; 平均心率

(66.47 ± 12.42) 次/分, 血压($118.42 \pm 11.20/73.59 \pm 7.66$) mmHg。常规组 33 例, 男 19 例, 女 14 例; 平均年龄(67.94 ± 11.21) 岁; 有吸烟史 8 例, 糖尿病史 4 例; 平均心率(71.52 ± 8.20) 次/分, 血压($114.09 \pm 10.35/71.70 \pm 8.69$) mmHg。两组一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。另选取本院门诊健康查体者 30 名为正常对照组(对照组), 经临床、心电图及有关实验室检查排除心、脑、肝、肾、内分泌、感染及免疫等方面疾病, 采血前两周未服用任何药物。

2 方法

2.1 治疗方法

常规组给予阿司匹林(拜耳医药保健有限公司, 批号 H20050059) 每次 100mg, 每日 1 次; 硝酸盐制剂(长效异乐定, 珠海许瓦兹制药有限公司, 批号 050203), 每次 50mg, 每日 1 次; 钙通道阻滞剂(洛活喜, 辉瑞制药有限公司, 批号 0501131), 每次 5mg, 每日 1 次; 血管紧张素转换酶抑制剂(蒙诺, 上海罗氏有限公司, 批号 0506088), 每次 10mg, 每日 1 次; β 受体阻滞剂(倍他乐克, 阿斯利康制药有限公司, 批号 0508022), 每次 25mg, 每日 2 次, 以上常规治疗均连续进行 3 周。枳实组在常规组治疗基础上加用枳实胶囊(青岛海慈医疗集团中医院制剂室制备, 每粒含枳实粉末 0.4g, 相当生药枳实 1.2g) 4 粒, 每日 3 次, 连服 3 周。

2.2 观察指标

分别于入院时及用药 3 周后空腹肘静脉取血, 测定血小板表面 P-选择素(CD62p, CD62p 单克隆抗体 PE 标记, BD Biosciences, 流式细胞仪法); D-二聚体(D-Dm, 上海太阳生物技术公司, ELISA 法), 内皮素-1(ET-1, ET-1 试剂盒由北京北方生物技术研究提供, 放射免

疫法), 一氧化氮(NO, NO 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供, 硝酸还原酶法), 氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL, 德国, 北京诺美医药公司惠赠, ELISA 法); 血小板聚集及红细胞流变性的测定: 测定红细胞聚集指数、变形指数; 血小板聚集取 5 分钟内最大聚集率(Amax)。

2.3 统计学方法

采用 SPSS8.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间差异性比较采用 t 检验。

3 结果

3.1 各组血小板聚集率、红细胞聚集指数及 CD62p、D-Dm 变化比较

表 1 示, 治疗前枳实组与常规组 ACS 患者红细胞聚集指数、D-Dm、CD62p 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后枳实组与常规组红细胞聚集指数、D-Dm、CD62p 均明显降低, 与本组治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 与常规组治疗后比较, 枳实组红细胞聚集指数、D-Dm 水平明显降低($P < 0.05$), CD62p 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 各组 NO、ET-1、Ox-LDL 变化比较

表 2 示, 治疗前枳实组与常规组 ACS 患者 ET-1、Ox-LDL 明显高于对照组, NO 明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后枳实组与常规组血清 NO 水平明显升高, 血浆 ET-1、Ox-LDL 水平明显降低, 与本组治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 两组比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 枳实组优于常规组。

表 1 各组血小板聚集率、红细胞变形指数、红细胞聚集指数、CD62p 和 D-Dm 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	血小板最大聚集率(%)	红细胞变形指数	红细胞聚集指数	CD62p(%)	D-Dm(mg/L)
对照组		30	13.02 ± 5.23	46.20 ± 2.12	40.68 ± 3.73	11.85 ± 2.67	0.21 ± 0.04
常规组	治疗前	33	12.36 ± 4.68	54.06 ± 1.98	$50.63 \pm 4.62^{\blacktriangle}$	$22.10 \pm 5.25^{\blacktriangle}$	$0.68 \pm 0.14^{\blacktriangle}$
	治疗后	33	10.23 ± 3.64	53.92 ± 2.65	$47.86 \pm 3.73^*$	$18.98 \pm 4.58^*$	$0.39 \pm 0.07^*$
枳实组	治疗前	34	11.63 ± 5.69	53.90 ± 1.83	$51.30 \pm 3.45^{\blacktriangle}$	$21.59 \pm 8.36^{\blacktriangle}$	$0.65 \pm 0.19^{\blacktriangle}$
	治疗后	34	9.50 ± 5.48	53.02 ± 2.42	$41.80 \pm 5.34^{*\triangle}$	$18.74 \pm 8.68^*$	$0.29 \pm 0.06^{*\triangle}$

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与常规组治疗后比较, $\triangle P < 0.05$; 与对照组比较, $\blacktriangle P < 0.01$

表 2 各组 NO、ET-1、Ox-LDL 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NO(μmol/L)	ET-1(pg/ml)	Ox-LDL(U/ml)
对照组		30	14.85 ± 2.67	33.98 ± 7.41	25.31 ± 6.23
常规组	治疗前	33	$11.53 \pm 3.86^{\blacktriangle}$	$67.56 \pm 15.17^{\blacktriangle}$	$39.08 \pm 5.67^{\blacktriangle}$
	治疗后	33	$16.25 \pm 5.14^{**}$	60.61 ± 10.49	$32.87 \pm 4.19^*$
枳实组	治疗前	34	$11.98 \pm 3.78^{\blacktriangle}$	$63.68 \pm 13.93^{\blacktriangle}$	$37.13 \pm 10.08^{\blacktriangle}$
	治疗后	34	$20.63 \pm 5.80^{**\triangle}$	$49.56 \pm 13.07^{*\triangle}$	$28.11 \pm 5.72^{*\triangle}$

(C)1994-2021 China Academic Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与常规组治疗后比较, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$; 与对照组比较, $\blacktriangle P < 0.01$

4 讨论

枳实始载于《神农本草经》，性味苦辛微寒，主归脾、胃经，辛散苦降，气锐力猛，具有行气、散结、化痰、除痞之功效，是行气活血治法中常使用的行气药。现代药理研究表明，其成分主要有柠檬烯(limonene)等挥发油、新橙皮苷(neohesperidin, 2)、橙皮苷(hesperidin, 3)等及黄酮苷和辛弗林(synephrine, 1)、N-甲基酪胺(N-methyltyramine)等生物碱^[1]，其中辛弗林具有升高血压、促进脂肪分解、降低血脂等作用；黄酮苷类具有抗炎、抗氧化、清除自由基和抗过敏等药理作用。体外实验证实其具有抗血栓作用，能降低家兔的血小板聚集，增强家兔的红细胞变形能力^[5,6]，但有关的临床研究少见报道。

ACS 患者红细胞聚集指数、D-D₂、CD_{62_p}、ET-1、Ox-LDL 水平明显升高，NO 水平明显下降。常规治疗基础上加服枳实胶囊治疗后，血 NO 明显上升，红细胞聚集指数、D-D₂、ET-1、Ox-LDL 明显下降，说明加用枳实可进一步改善红细胞聚集、纤溶活性和血管内皮功能，并具有抗氧化的作用，而 CD_{62_p} 两组治疗后均较治疗前明显降低，差异有统计学意义($P < 0.01$)，但组间比较无明显变化($P > 0.05$)，提示枳实对血小板活化无明显影响，这与我们以往的研究一致^[1,2]。在本研究中，患者发病前大都服用阿司匹林，已对血小板聚集造成抑制，ACS 患者血小板聚集率与对照组之间差异无统计学意义。

血瘀证存在于多种疾病的不同病理阶段，其患者在血液流变学、血小板功能、血管内皮功能、纤溶功能等方面均有不同程度的改变^[7~9]。血小板被激活后可发生聚集与活化，易于发生血栓。血小板表面 CD_{62_p} 含量的变化是体内血小板功能变化的特异性指标，血管内皮细胞也释放 CD_{62_p} 进入血浆，因此血浆中 CD_{62_p} 含量的变化还反映内皮损伤情况，D-D₂ 是血液高凝状态时纤溶发生最敏感的指标，血管性血友病因子(vWF)由血管内皮细胞合成并分泌，是内皮细胞损伤的重要标志物。Ox-LDL 能够引起内皮的活化、功能失调和损伤，影响内皮功能，损伤血管，参与动脉粥样硬化、血栓症等疾病的形成，与 CD_{62_p}、vWF、纤维蛋白原(Fg)同为血栓前状态的特异分子标志物^[10,11]。急性冠脉综合征是在冠状动脉粥样硬化基础上，冠脉内粥样斑块不稳定，出现裂隙或破裂，引起血小板聚集，形成血栓，导致冠脉管腔不完全或完全阻塞而引起的一组临床综合征，其临床表现常符合中医血瘀证的特点。

本研究结果提示，枳实对多种血栓病危险因子具有抑制作用，这和其在中医活血化瘀处方中行气以活

血的作用是相一致的。

参考文献

[1]吉中强,高晓昕,宋鲁卿,等.调脂中药抗血小板聚集和对红细胞流变性影响的实验研究.中医药研究,1999,15(5):47~49.

[2]吉中强,宋鲁卿,牛其昌.15种理气中药体外对人血小板聚集的影响.中草药,2001,32(5):428~430.

[3]Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3):970~1062.

[4]袁丹,王青,王启隆,等.枳实及其提取物质量评价法的研究.中国药学杂志,2005,40(15):1179.

[5]欧兴长,丁家欣,张玲.枳实等11种中药体外抗血栓作用研究.中西医结合杂志,1989,9(6):358~359.

[6]冯亚,林炳辉,吴作干,等.行气祛痰化浊中药对血小板聚集性红细胞变形性及血液黏度作用初探.福建中医学院学报,1998,8(1):24~26.

[7]陈奇主编.中药药理研究方法学.北京:人民卫生出版社,1993:438~439.

[8]陈可冀主编.活血化瘀研究与临床.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1993:239~242.

[9]马民,陈利国.血瘀证及活血化瘀疗法客观化研究综述.中医动态,2002,1(6):45~51.

[10]戴瑞鸿,李勇,范维琥,等.保护内皮细胞功能在防治心血管疾中的重要作用.国际心血管杂志,2000,2(4):328~332.

[11]王鸿利,宋善存.分子标志物在诊断血栓前状态的意义.国外医学输血及血液学分册,1995,18(2):68~72.

(收稿日期:2008-03-10;修回日期:2008-06-11)
[编辑:崔京艳]



真空式全自动煎药器

海元牌真空式全自动煎药器是新型实用专利产品(ZL200720116054.X)。本产品采用电加热,在密闭状态下可一次煎煮完成整剂中草药。采用内外两层特殊轻质耐高温玻璃真空煎煮,符合卫生标准。利用真空原理挤压药物,使中药有效成分得到充分析出,浓度高,成分均匀,煎完后不必人工榨药。自动控制药量、电源定时、调高低温3种控制系统。采用高效率的加热器,加热均匀,热效率高,省时、省电。产品有:3000ml真空式全自动、3000ml陶瓷全自动,适用于家庭;7000ml、12000ml、14000ml、18000ml真空式全自动,适用于中小中医院。产品还有简易封袋机,高温药液真空包装袋。

天津塘沽塑胶有限公司,地址:塘沽区邓善沽金光路1998号,邮编:300455,电话:022-25391437、25391741,手机:13212071778、13821868189。网址:www.jyq.sz667.com