

养阴活血解毒法对冠心病患者心功能储备及内皮功能的影响

谢雄伟¹ 庄汉屏¹ 唐凤英² 姚佳梅¹

(1. 中南大学湘雅医院干部医疗心血管内科, 湖南省长沙市湘雅路141号, 410008; 2. 中南大学湘雅二医院肾内科)

[摘要] **目的** 研究养阴活血解毒中药对伴心功能储备减低的冠心病患者的临床疗效及其对内皮功能的影响。**方法** 选择临床拟诊为冠心病的患者60例,按照就诊顺序随机分为治疗组和对照组,每组30例,对照组常规给予β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂或长效硝酸酯类药物,治疗组在对照组基础上联合养阴活血解毒中药治疗,观察临床疗效并复查平板运动试验。**结果** 治疗组疼痛发作次数较治疗前显著减少,血清C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、内皮素1(ET-1)和内皮素(ET)/一氧化氮(NO)显著降低,血清NO水平显著升高,运动终点时间显著延长($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);在降低血清CRP、IL-6、ET-1水平、升高NO水平、改善心功能储备方面亦优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 养阴活血解毒中药对冠心病患者有较好的临床缓解作用,能有效地改善患者的冠状动脉内皮炎症反应、内皮功能和心功能储备能力。

[关键词] 养阴活血解毒;冠心病;心功能储备;内皮功能;炎症因子

Effect of Yangyin Huoxue Jiedu Therapy on Storage of Heart Function and Endothelial Function of the Patients with Coronary Heart Disease

XIE Xiongwei¹, ZHUANG Hanping¹, TANG Fengying², et al.

(1. Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008; 2. The Second Hospital of Central South University)

ABSTRACT **Objective** To study the therapeutic effect of Yangyin (Replenishing Yin) Huoxue (Activating blood) Jiedu (Clearing toxic) therapy on coronary heart disease (CHD) and on endothelial function. **Methods** Totally 60 coronary heart disease patients were randomized into treatment and control groups, 30 in each. The control group received routine treatment including β-receptor blocker, calcium channel blocker (CCB) and long-acting nitrate. The treatment group received the routine treatment and Yangyin Huoxue Jiedu therapy. The effect was observed and treadmill exercise test (TET) was performed before and after treatment. **Results** In the treatment group, the frequency of chest pain was greatly lowered than that in the control group, the levels of serum C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), endothelin-1 (ET-1) and endothelin (ET) /nitric oxide (NO) were significantly decreased, the level of NO was tremendously increased, the time in TET was obviously prolonged ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In decreasing CRP, IL-6 and ET-1, increasing NO, and improving the storage of heart function, the effect of treatment group was also better than that of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Yangyin Huoxue Jiedu therapy is effective in relieving endothelial inflammatory reactions in coronary and improving the endothelial function and storage of heart function.

Key Words Yangyin (Replenishing Yin) Huoxue (Activating blood) Jiedu (Clearing toxic) therapy; Coronary heart disease (CHD); Storage of heart function; Endothelial function; Inflammatory factor

自动脉粥样硬化的“损伤反应”学说提出以来,越来越多的研究提出此过程即是一个血管受损伤后的炎症反应过程,内皮损伤是炎症反应的始动因素^[1]。我们根据多年的临床实践,认为冠心病患者通常具有阴虚、血瘀、热毒的病理特点,与炎症发病学说具有一定的相关性,探讨两者的关系对冠心病病理实质的认识及其治疗具有一定的临床意义。

1 资料

1.1 一般资料

选取2007年1~12月在中南大学湘雅医院心内科住院临床拟诊为冠心病患者60例,按就诊顺序采用数

字表法随机分为治疗组30例,其中男16例,女14例;年龄60~85岁,平均 (68.35 ± 12.26) 岁;病程1~10年,平均 (5.76 ± 2.12) 年;合并高血压者10例,合并糖尿病6例;平均体重指数 (26.38 ± 3.00) ,平均血糖 (5.38 ± 0.78) mmol/L,平均血浆黏度 (1.99 ± 0.39) mPa·s。对照组30例,其中男性15例,女性15例;年龄59~85岁,平均 (68.35 ± 11.73) 岁;病程2~12年,平均 (5.49 ± 3.36) 年;合并高血压者9例,合并糖尿病6例;平均体重指数 (25.83 ± 3.07) ,平均血糖 (5.51 ± 0.86) mmol/L,平均血浆黏度 (1.99 ± 0.42) mPa·s。两组患者性别、年龄、病程、合并症、体重指数、血糖、血液流变学方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入临床资料完整,符合1979年世界卫生组织(WHO)冠心病诊断标准^[2],并经平板运动试验及冠状动脉造影确诊,均有心绞痛、胸闷、心悸、气短等症状,心电图有缺血性ST-T改变。排除心力衰竭、急性心肌梗死者,排除合并有严重肝、肾功能不全及其他重大躯体疾病者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组采用常规 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂或长效硝酸酯类药物治疗,治疗组在常规对症治疗基础上加服中药养阴活血解毒汤,处方:五味子10g,麦冬10g,黄芩9g,黄连9g,栀子12g,制大黄6g,半枝莲15g,虎杖12g,丹参30g,川芎12g,赤芍12g,益母草30g,水蛭12g,三七粉3g(冲服),等,上述药物水煎,分2次口服。两组均以21天为1个疗程。

2.2 观察方法

2.2.1 疗效判定标准 参照心血管药物临床试验评价方法的建议^[3]。显效:胸闷、心悸、气短、心绞痛等发作次数较治疗前减少 $\geq 90\%$,心电图恢复正常或大致正常;有效:胸闷、心悸、气短、心绞痛等发作次数较治疗前减少 $\geq 50\%$ 且 $< 90\%$,心电图ST段的降低经治疗后回升0.05mV以上,主要导联T波倒置变浅达25%以上,或由平坦变直立;无效:与治疗前相同或加重。

2.2.2 平板运动试验(TET) 所有对象均于上午8:00~10:00行平板运动试验,使用Centra Marquette型(美国产)平板运动仪冠心病心电诊断系统,采用改良的Bruce方案分别于运动前、运动中及终止即刻、2、4、6、8min描记12导联心电图。判断标准^[4]:①运动中典型心绞痛;②平板运动试验运动中或恢复期以R波为主的导联,ST段呈水平型或下垂型压低 $\geq 1\text{mm}$ 为阳性。③运动中血压下降。记录治疗前后达到运动终点时间、运动当量、平均心率、疼痛次数变化。

2.3 样本采集与检测

分别于治疗前后抽取空腹静脉血6ml,分装于含有抑肽酶40U、EDTA 30U试管和两个空白试管中,用于测定内皮素1(ET-1)、一氧化氮(NO)、白细胞介素6(IL-6)和C-反应蛋白(CRP)。ET-1管立即于4℃,以3000r/min离心10min,取上清液,NO温浴1h(37℃)后,以2000r/min离心10min,取上清液,分别储存于-70℃冰箱待测。标本测定:ET-1应用放免法(试剂盒购自解放军总院东亚免疫技术研究所,批号:20031128),试剂配置和操作步骤按说明书进行。NO

化学性质活泼,在体内与分子氧反应生成NO₂,NO₂在1h内有95%转化为NO₃,故测定血清NO₃、NO₂浓度,以NO₃-NO₂=NO作为NO生成的指标。测定采用硝酸还原酶法(试剂盒购自晶美生物工程北京有限公司,批号:20031125),测定方法按照试剂盒说明书进行操作。IL-6试剂由北京华英物技术研究所提供(型号:48/96T;批号:FMK 0005-96),西安国营二六二厂生产的XH6020Y免疫计数器。CRP试剂由上海荣盛生物技术有限公司提供(批号:723007),东芝TBA-40FR型全自动生化分析仪。分别采用放射免疫法和酶免疫比浊法检测。

2.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行分析,计量资料用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用配对样本 t 检验比较;计数资料采用Ridit分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组显效11例,占36.7%,有效17例,占56.6%,无效2例,占6.7%,总有效率为93.3%;对照组显效9例,占30.0%,有效16例,占53.3%,无效5例,占16.7%,总有效率为83.3%,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后达到运动终点时间、运动当量、平均心率、疼痛次数变化比较

表1示,与治疗前比较,两组达到运动终点时间、运动当量均明显升高,疼痛时间及平均心率均明显降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与对照组治疗后比较,治疗组达到运动终点时间、运动当量明显升高($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后CRP、IL-6、ET-1、NO和ET/NO变化比较

表2示,与治疗前比较,两组血清NO水平明显升高,血清ET-1、IL-6、CRP水平、ET/NO明显降低,差异均具有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组血清NO水平明显升高,血清ET-1、IL-6、CRP水平明显降低,差异亦均具有统计学意义($P < 0.05$)。

3.4 冠心病患者疼痛次数与各项指标的关系

冠心病患者疼痛次数与运动终点时间、运动当量、平均心率、CRP、IL-6、ET-1、NO及ET/NO进行相关分析显示,疼痛次数与ET/NO呈正相关($r = 0.747$, $P < 0.01$);与运动终点时间及运动当量呈负相关($r = 0.526$, $P < 0.01$),与其他指标之间未见明显的关联性。

表1 两组患者治疗前后达到运动终点时间、运动当量、平均心率、疼痛次数变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	终点时间(min)	运动当量(METs)	平均心率(次/min)	疼痛次数(次/天)
治疗组	治疗前	30	6.21±1.82	6.27±1.93	76.92±9.10	4.67±1.45
	治疗后	30	8.81±2.30*△	9.82±2.34*△	65.82±4.33**	1.26±0.77**
对照组	治疗前	30	6.53±1.92	5.91±2.07	77.26±9.42	4.34±2.08
	治疗后	30	7.22±2.01*	7.49±1.91*	67.73±4.65**	1.35±0.82*

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

表2 两组患者治疗前后 CRP、IL-6、ET-1、NO 和 ET/NO 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ET-1(ng/L)	NO(μ mol/L)	ET/NO	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)
治疗组	治疗前	30	104.32±8.91	72.11±18.89	1.46±0.42	3.97±0.42	168.47±34.62
	治疗后	30	76.52±11.25**△	88.91±11.49**△	1.08±0.26*	2.76±0.38**△	129.26±29.17**△
对照组	治疗前	30	103.27±9.63	73.22±15.43	1.47±0.41	3.86±0.44	165.38±34.59
	治疗后	30	89.51±10.19*	81.52±13.17*	1.13±0.40*	3.19±0.52*	145.36±37.21*

注: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

炎症以及炎性血清标志物在动脉硬化的发生发展过程中及动脉硬化斑块由稳定向不稳定发展方面起着极为重要的作用。这些标志物主要有 CRP、IL-6、肿瘤坏死因子 α TNF- α 等^[5]。血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞均可以产生 IL-6, 与炎症反应、组织损伤关系密切^[6], 各项研究表明, IL-6亦是预测心血管事件的独立危险因子^[7]。当血管内皮功能障碍时, 血管收缩因子内皮素等异常或过多地释放, 内皮源性的 NO 合成、释放和活性受损, 导致 NO 和 ET-1的动态失衡^[8]。

近年来, 随着中医对冠心病认识的不断深入, 人们开始重视热毒在冠心病发病中的作用。中医学有“邪盛谓之毒”的观点, 内生之热毒常发生于内伤杂病基础上, 由于人们生活水平的提高, 生活方式及饮食结构的改变, 加之现代人心理压力大, 多致肝气郁滞, 气郁化火; 吸烟饮酒、多食肥甘厚味皆生热毒; 或者痰瘀蓄积, 日久生热, 或阴虚生内热, 热蕴成毒, 损伤脉络, 形成阴虚血瘀热毒相互夹杂的病理机制, 热毒壅滞气血, 毒邪内壅, 气血不畅, 气滞血瘀, 痹阻心脉发为心痛。本研究结果显示, 运用解毒活血汤治疗后, CRP、IL-6等炎性因子明显下降, 表明解毒活血中药可能具有抑制冠脉内皮损伤后炎症反应的作用。黄芩、黄连、栀子, 是黄连解毒汤主药, 药理研究表明, 其具有抗炎、解热、抗血栓、降脂、抗血小板、抗氧化等多种药理活性。制大黄、半枝莲、虎杖、稀莪草清热解毒、活血化瘀、通经活络, 丹参、川芎、赤芍、水蛭、三七粉等活血化瘀、通经活络, 五味子、麦冬养阴润燥, 全方共奏养阴清热解毒、活血化瘀、通经活络的功效。TET 可简便、安全地检测运动诱发心肌缺血, 对冠心病有较高的诊断和评估价值^[9-10], 本研究运用 TET 评估患者的心脏功能储备

能力, 结果表明, 应用养阴活血解毒中药能明显延长运动终点时间, 增强运动耐量而减少疼痛发作次数以缓解临床症状。

参考文献

[1] Ross R, Glomset J, Kariya B, et al. A platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation smooth muscle cells in viro[J]. Proc Nead Sci USA, 1974, 71(4) : 1207—1210.

[2] 国际心脏病学会和协会及 WHO 临床命名标准化联合专题组报告. 缺血性心脏病命名及诊断标准[J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1) : 75.

[3] 刘国仗, 吴宁, 胡大一, 等. 心血管药物临床试验评价方法的建议[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(6) : 405—413.

[4] 胡大一主编. 冠心病的诊断与治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 40—42.

[5] 程文立. 炎性血清标记物与动脉硬化斑块稳定性的研究近况[J]. 心血管病学进展, 2005, 26(3) : 262—265.

[6] Stouthard JM, Levi M, Hack CE, et al. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans [J]. Thromb Haemost, 1996, 76(5) : 738—742.

[7] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and risk of future myocardial infarction among apparently healthy men [J]. Circulation, 2000, 101(15) : 1767—1772.

[8] Sarker R, Meinborg EG, Standery JC, et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smoothmuscle cells[J]. Circ Res, 1996, 78(3) : 225—230.

[9] 李秀花. 活动运动实验与冠状动脉造影对比分析[J]. 中国误诊学杂志, 2002, 2(9) : 1340—1341.

[10] 王海霞, 周素敏, 王筱梅, 等. 冠脉造影对平板运动实验诊断冠心病价值的评估[J]. 中国误诊学杂志, 2003, 3(8) : 1187—1189.