

补肾通脉方对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后患者血清 TLR4/NF- κ B 炎性信号通路的影响

张庆^{1,2}, 梁田^{1,2}, 卢磊², 刘敏², 刘晓丹^{1,2}, 张培影^{3*}

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市仙林大学城仙林大道 138 号, 210046; 2. 徐州市中医院; 3. 徐州市中心医院)

摘要 目的 观察补肾通脉方干预急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后患者的疗效及可能作用机制。方法 将 96 例急性心肌梗死且急诊行 PCI 术后患者随机分为治疗组和对照组各 48 例, 对照组给予常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上, 于术后第 2 天开始加用补肾通脉方口服 4 周。于治疗前后测定两组患者血清 TLR4/NF- κ B 炎性信号通路相关因子表达, 包括白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平及 Toll 样受体 4 (TLR4) 蛋白、核转录因子 κ B (NF- κ B) 蛋白; 并于治疗后评价心功能疗效。结果 治疗后治疗组心功能疗效总有效率为 95.8%, 高于对照组的 85.4% ($P < 0.05$); 治疗组与对照组治疗前 IL-6、TNF- α 水平及 TLR4 蛋白、NF- κ B 蛋白水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组 IL-6、TNF- α 水平及 TLR4 蛋白、NF- κ B 蛋白均低于本组治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 补肾通脉方对急性心肌梗死 PCI 术后患者具有心肌保护作用, 其机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B 炎性信号通路的激活, 减少其下游炎症因子 TNF- α 、IL-6 的表达有关。

关键词 急性心肌梗死; 补肾通脉方; 经皮冠状动脉介入治疗; 炎性信号通路

急性心肌梗死是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征, 包括 ST 段抬高型心肌梗死和非 ST 段抬高型心肌梗死。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术因可以迅速有效开通病变血管, 及时恢复心肌组织的再灌注, 减少心肌细胞的进一步损伤和坏死, 极大地降低了死亡率, 广泛应用于临床。然而在这一过程中多伴有心肌缺血/再灌注损伤, 对心肌有很大地伤害^[1]。目前这一问题成了临床实践中的难题, 引起了医学界高度关注。本研究以 TLR4/NF- κ B 炎性通路为切入点, 观察补肾通脉方对白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、Toll 样受体 4 (TLR4)、核转录因子 κ B (NF- κ B) 的影响, 探讨补肾通脉方对于急性心肌梗死 PCI 术后患者的心肌保护作用及其可能机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照美国心脏学会/美国心脏病

学会《2013 急性心肌梗死诊断与治疗指南》^[2]。

中医辨证标准参照《中医虚证辨证参考标准》^[3]、《血瘀证研究进展》^[4]及《中医痰证诊断标准》^[5]拟定, 主症: 脘酸腰软, 倦怠乏力, 畏寒肢冷; 次症: 眩晕, 健忘, 胸闷, 胸痛, 头痛, 耳鸣, 夜尿频多, 肢体麻木; 舌脉: 舌淡胖而黯, 苔白腻或白滑, 脉弦细尺弱。主症必备, 次症具备 2 项以上, 舌、脉具备 1 项即可辨证为脾肾两虚、痰瘀阻络证。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断及中医辨证标准者; 年龄 18~80 岁; 入院后即可接受 PCI 术; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 妊娠及哺乳期妇女; 2) 长期口服抗凝药治疗; 3) 已知血小板数计数 $< 100\,000/\mu\text{l}$ 或具有出血倾向; 4) 入组前 6 个月内出现中风或短暂性缺血性脑病; 5) 直接的临床证据显示伴有胃肠道或泌尿系统活动性出血; 6) 入组前 6 周内接受过

* 通讯作者: 912539286@qq.com, 13952130988

大型手术; 7) 合并肾功能不全或肝功能异常者。

1.4 一般资料

选择 2014 年 3 月至 2017 年 3 月就诊于南京中医药大学附属徐州中医院确诊为急性心肌梗死脾肾两虚、痰瘀阻络证的住院患者 96 例, 入院后急诊行 PCI 术。按随机数字表分为治疗组和对照组各 48 例, 治疗组中男性 36 例, 女性 12 例; 年龄 18 ~ 80 岁, 平均 (59.7 ± 8.7) 岁; Killip 分级^[8]: I 级 20 例、II 级 19 例、III 级 7 例、IV 级 2 例; 合并高血压病 28 例、高脂血症 18 例; 有吸烟史 23 例; 血管病变情况: 单支血管 26 例、双支血管 18 例、三支血管 4 例。对照组中男性 32 例, 女性 16 例; 年龄 18 ~ 80 岁, 平均 (61.1 ± 9.3) 岁; Killip 分级: I 级 18 例、II 级 20 例、III 级 9 例、IV 级 1 例; 合并高血压病 30 例、高脂血症 20 例; 有吸烟史 29 例; 血管病变情况: 单支血管 24 例、双支血管 21 例、三支血管 3 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。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者术前均给予常规治疗: 拜阿司匹林片 (拜耳医药保健有限公司, 国药准字 J20130078) 口服, 每次 100 mg, 每日 1 次; 氯吡格雷片 (杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司, 国药准字 J20080090) 口服, 每次 75 mg, 每日 1 次; 阿托伐他汀片 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20051408) 口服, 每次 20 mg, 每晚 1 次; 倍他乐克缓释片 (阿斯利康制药, 国药准字 J20150044) 口服, 每次 47.5 mg, 每日 1 次。其他相关合并疾病对症治疗。

治疗组在常规治疗基础上术后第 2 天开始加用补肾通脉方, 组成: 制何首乌 10 g, 枸杞子 15 g, 女贞子 12 g, 决明子 10 g, 丹参 10 g, 三七粉 (冲) 5 g, 醋大黄 10 g, 山楂 15 g, 瓜蒌 12 g, 陈

皮 12 g, 牛膝 12 g。每次 125 ml, 早晚各 1 次, 徐州市中医院心内科自制制剂。

两组均治疗 4 周。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 炎症指标 PCI 术后 24 h 及治疗 4 周后抽取静脉血, 应用 Elisa 法测定 IL-6 (Abcam 公司, 批号 ab4602)、TNF- α (Abcam 公司, 批号 ab100744) 水平, 采用免疫印迹法测定血清 TLR4 (Abcam 公司, 批号 ab16502)、NF- κ B (Abcam 公司, 批号 ab136812) 蛋白表达。

2.2.2 心功能 根据 Killip 心功能分级^[8] 评定患者治疗前后心功能, 并依据《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 评价心功能疗效, 治疗后心功能提升 2 级或以上为显效, 提升 1 级为有效, 无提升或恶化为无效, 总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件进行统计分析, 定量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验; 定性资料比较采用 χ^2 检验, 两组间有序资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后心功能疗效比较

治疗组 48 例中显效 19 例, 有效 28 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.8%。对照组 48 例中显效 15 例, 有效 26 例, 无效 7 例, 总有效率为 85.4%。治疗组疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 及 TLR4 蛋白、NF- κ B 蛋白水平比较

表 1 示, 治疗组与对照组治疗前 IL-6、TNF- α 及 TLR4 蛋白、NF- κ B 蛋白水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组及对照组 IL-6、TNF- α 及 TLR4 蛋白、NF- κ B 蛋白均低于本组治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组急性心肌梗死脾肾两虚、痰瘀阻络证患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 及 TLR4、NF- κ B 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	TLR4 蛋白	NF- κ B 蛋白
治疗组	术后 24 h	48	28.14 $\pm$ 4.21	40.23 $\pm$ 12.67	2.69 $\pm$ 0.43	2.73 $\pm$ 0.41
	治疗后	48	19.51 $\pm$ 6.12 ^{*Δ}	33.94 $\pm$ 14.22 ^{*Δ}	1.21 $\pm$ 0.11 ^{*Δ}	1.01 $\pm$ 0.21 ^{*Δ}
对照组	术后 24 h	48	27.98 $\pm$ 5.46	39.81 $\pm$ 13.21	2.73 $\pm$ 0.38	2.71 $\pm$ 0.38
	治疗后	48	25.31 $\pm$ 5.15 [*]	37.72 $\pm$ 13.86 [*]	2.43 $\pm$ 0.12 [*]	2.42 $\pm$ 0.22 [*]

注: IL-6, 白细胞介素 6; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; TLR4, Toll 样受体 4; NF- κ B, 核转录因子 κ B; 与本组术后 24 h 比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组同时间比较, ^{Δ} $P < 0.05$

4 讨论

近年来,大量实验研究证实,炎症反应和免疫应答机制直接参与了 PCI 术后心肌损伤及支架内再狭窄发生过程^[8]。因此,研究与急性心肌梗死发生相关的炎症因子及炎症信号通路对于开展冠心病的防治工作存在重要意义。TLR4 是 Toll 样受体家族成员之一,近年来的研究表明,粥样硬化、心肌梗死、心力衰竭等疾病所引起的非细菌性炎症反应与 TLR4 密切相关^[9]。当 TLR 4 与相应配体结合后,信号转导到 TIR 区域,然后进一步激活 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,从而促进各种炎症细胞因子基因表达的激活^[10]。

补肾通脉方原名调脂消斑合剂,前期研究^[11-12]显示,其对高脂血症及颈动脉粥样硬化有较好疗效。方中制何首乌为君药,味苦、甘、涩,性微温,归肝、肾经,功能补肾益精,生发乌发。枸杞子、女贞子、决明子亦入肝肾,为肾之要药,可加强何首乌滋补肝肾、填精养血、调脂抗衰之作用,是为臣药。山楂入脾胃肝经,有消食散瘀、消肉积作用,有助于消导食源性脂质;丹参、三七、大黄活血化瘀;瓜蒌、陈皮燥湿化痰健脾,既可辅佐君臣补益肝肾,调节血脂平衡,又具有一定的活血通脉、化痰燥湿健脾的作用,故为佐药。牛膝可补肝肾,兼能活血,能引诸药下行以补益肝肾,助山楂、三七、丹参等活血,有利于痰瘀的清除,是为使药。该方配伍严谨,健脾滋阴补肝肾以治本,化痰祛瘀通络以治标。

本研究结果表明,与对照组比较,治疗组患者 IL-6、TNF-α 及 TLR4、NF-κB 蛋白表达水平显著降低,说明补肾通脉方具有抗炎作用,其抗炎机制可能通过减少炎症因子 IL-6、TNF-α、TLR4、NF-κB 的表达发挥作用。我们考虑补肾通脉方的抗炎机制或可通过抑制 TLR4/NF-κB 炎症信号通路的

激活,从而减少其下游炎症因子 TNF-α、IL-6 的表达发挥作用,而其中更为具体、明确的作用机制仍需通过更为深入全面的实验研究进行验证。

参考文献

- [1] 王彩歌,王永霞. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(8):734-735.
- [2] O' GARA PT, KUSHNER FG, ASCHEIM DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): e78-140.
- [3] 沈自尹. 中医虚证辨证参考标准 [J]. 临床荟萃, 1983, 3(2): 117-118.
- [4] 郭强中, 李云英. 血瘀证研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(8): 45.
- [5] 吴焕林, 毛威, 邓悦, 等. 中医痰证诊断标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 776-779.
- [6] 叶任高, 陆再英, 谢毅. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 285.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-70.
- [8] 夏霓, 程翔. 心肌缺血再灌注损伤的免疫学机制研究进展 [J]. 中国医学前沿杂志, 2013, 5(4): 42-46.
- [9] SHI H, KOKOEVA MV, INOUE K, et al. TLR 4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance [J]. J Clin Invest, 2006, 116(11): 3015-3025.
- [10] YAN ZQ. Regulation of TLR 4 expression is a tale about tailar teriosclerosis [J]. Thromb Vasc Biol, 2006, 26(4): 2582-2584.
- [11] 张庆, 张培影, 梁田. 调脂消斑合剂联合耳穴贴压治疗高脂血症临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2): 161-163.
- [12] 张庆, 张培影, 梁田. 调脂消斑合剂联合西药治疗高脂血症合并颈动脉粥样硬化 40 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2014, 55(15): 1311-1313.

Effect of *Bushen Tongmai Decoction* (补肾通脉方) on Serum TLR4/NF-κB Inflammatory Signaling Pathway in Patients with Acute Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention

ZHANG Qing^{1,2}, LIANG Tian^{1,2}, LU Lei², LIU Min², LIU Xiaodan^{1,2}, ZHANG Peiying³

(1. First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210046; 2. Xuzhou City Hospital of TCM; 3. Xuzhou Central Hospital)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy and its possible mechanism of *Bushen Tongmai Decoction* in the treatment of acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Ninety six patients with acute myocardial infarction after emergency PCI were randomly divided into a treatment group and a control group, with 48 cases in each group. The control group was given the conventional therapy. In addition to the conventional therapy, the treatment group was given *Bushen Tongmai Decoction* orally for 4 weeks from the second day after PCI. Serum levels of TLR4/NF-κB inflammatory signaling pathway-related factors were measured before and after

treatment. The related factors included interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), Toll-like receptor4 (TLR4) protein and nuclear factor- κ B (NF- κ B) protein. Cardiac function efficacy was evaluated after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of cardiac function efficacy in the treatment group was 95.8%, which was higher than that in the control group (85.4%, $P < 0.05$). There was no statistical significant difference in levels of IL-6, TNF- α , TLR4 protein and NF- κ B protein between the treatment group and control group before treatment ($P > 0.05$). The levels of IL-6, TNF- α , TLR4 protein and NF- κ B protein in each group after treatment were both lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of those indicators in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bushen Tongmai Decoction seems to have myocardial protective effect on patients with acute myocardial infarction after PCI. The possible mechanism may be related to the inhibition of the activation of TLR4/NF- κ B inflammatory signaling pathway and the decrease of the expression of the downstream inflammatory factors TNF- α and IL-6.

Keywords acute myocardial infarction; Bushen Tongmai Decoction; percutaneous coronary intervention; inflammatory signaling pathway

(收稿日期: 2017-07-23; 修回日期: 2017-08-15)

编辑: 叶 晨

中医杂志社北京医海林音像书店销售 VCD 光盘目录

计算机光盘 (CD - ROM)

针灸治疗大师—贺普仁教授 80 元, 国医圣手杂症克星—路志正教授 80 元, 脏腑辨证 160 元

VCD 光盘

中医

经外奇穴的部位和临床应用 48 元, 针灸方法 (上下) 96 元, 耳针疗法 48 元, 八纲辨证 48 元, 中医舌诊 48 元, 中医按诊 48 元, 腧穴疗法 48 元, 坐骨神经痛的中医治疗 48 元, 痛经的针灸治疗 48 元, 针灸推拿应用精选 45 元, 实用针灸 45 元, 中国腕踝针疗法 35 元

诊断学

导尿术和灌肠术 38 元, 脊柱与四肢体格检查 48 元, 骨伤科临床常用检查方法 48 元, 神经系统阳性体征 48 元, 心脏体格检查 48 元

内科学

腹部检查 (解放军音像出版社出版) 35 元, 肺部检查 (解放军音像出版社出版) 45 元, 心脏听诊 (多普乐超声) 45 元, 腹部体格检查 (人民卫生出版社) 48 元, 慢性肾功能衰竭的诊断和治疗 38 元, 急性脑血管疾病的诊断和治疗 48 元, 肺结核的诊断和治疗 38 元, 甲型肝炎的诊断与治疗 38 元, 乙型肝炎的诊断与治疗 48 元, 脂肪肝的防治 38 元, 老年常见急病的诊治 38 元, 关节炎的康复 48 元

外科学

前列腺增生的诊断与治疗 48 元, 腰椎间盘突出症 38 元

妇产科学

人工流产 48 元, 药物流产 48 元

皮肤病学

淋病的诊断与治疗 38 元, 真菌性皮肤病的诊断与治疗 38 元

皮肤病诊断

梅毒的诊断与治疗 (上下) 76 元, 性传播疾病 淋病 35 元
《全息经络刮痧》系列

刮痧走罐刺络拔罐 50 元

中华医学会音像出版社 VCD 光盘

1. 中国针灸学

第 9 辑内科证治 (一) 40 元, 第 10 集内科证治 (二) 40 元, 第 12 辑内科证治 (四) 40 元, 第 24 辑颞三针和围针法 40 元, 第 30 辑心悸心痹 40 元

2. 针灸

头针 50 元

3. 中国骨伤学

第 1 辑中国骨伤学发展史 50 元, 第 2 辑骨折总论 50 元, 第 3 辑上肢骨折 (1) 50 元, 第 4 辑上肢骨折 (2) 50 元, 第 5 辑下肢骨折 (1) 50 元, 第 6 辑下肢骨折 (2) 50 元, 第 7 辑躯干骨折 50 元

4. 中医推拿按摩

石氏伤科 50 元, 急性腰扭伤 50 元, 急性腰扭伤 40 元, 头颈部疾病按摩基本手法 50 元, 骨关节损伤治疗手法 50 元, 骨伤科外用药物的配制与应用 50 元, 外洗药在骨伤科临床应用 50 元, 牵引技术 50 元

5. 中医基础

六淫 50 元, 藏象 50 元, 金匱要略 (脏腑经络篇) 50 元, 金匱要略 (妇人篇) 50 元

6. 诊断学

体格检查手法操作规范 50 元, 中医体格检查 50 元

7. 其他

激光治疗皮肤病 50 元, 常用中草药 50 元

以上音像制品一律五折免邮资。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社, 收款人: 北京医海林音像书店收, 邮编: 100700, 联系人: 张伟平, 购买地址: 北京市东直门内南小街 16 号中国中医科学院大白楼 831 房间 (周六、日休息), 电话: (010) 64035632, 开户行: 北京工商银行北新桥支行
户名: 北京医海林音像书店, 帐号: 0200004309006536006