

临床论著 ·

冠心爽合剂治疗不稳定性心绞痛的
疗效及作用机制

周小明 刘如秀* 李 敏 阚 杰

(中国中医科学院广安门医院心内科,北京市宣武区北线阁5号,100053)

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划资助项目(2007BA110B01-093)

* 通讯作者:liuruxiu1@yahoo.com.cn, (010) 88001134

[摘要] **目的** 观察冠心爽合剂治疗不稳定性心绞痛的疗效并探讨其作用机制。**方法** 将56例患者随机分为对照组和治疗组各28例。对照组给予阿司匹林肠溶片、单硝酸异山梨酯片和低分子量肝素钙注射液治疗,治疗组在上述治疗基础上加服冠心爽合剂。两组疗程均为1个月。观察两组患者单项症状、心绞痛及西雅图心绞痛量表(SAQ)评分并检测血清生物标记物。**结果** 治疗组可明显改善患者胸痛、胸闷、气短、腰膝酸软、头晕耳鸣症状,缩短心绞痛持续时间,减少硝酸甘油用量,增加SAQ评分($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后,两组血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)均有显著降低,但治疗组降低幅度更大($P<0.05$);对照组基质金属蛋白酶⁹(MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制剂¹(TIMP-1)均无明显变化,治疗组MMP-9明显降低($P<0.05$),而TIMP-1无明显变化。**结论** 冠心爽合剂是治疗不稳定性心绞痛的有效中药复方,抗炎、稳定动脉斑块可能是其作用机制。

[关键词] 冠心爽合剂;不稳定性心绞痛;血清超敏C反应蛋白;基质金属蛋白酶⁹;金属蛋白酶组织抑制剂¹

Effect of Guanxinshuang Mixture on Unstable Angina Pectoris and Its Mechanism

ZHOU Xiaoming, LIU Ruxiu, LI Min, KAN Jie

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medicinal Sciences Beijing 100053)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Guanxinshuang Mixture (herbal mixture for coronary heart disease) on unstable angina pectoris and to explore its possible mechanism. **Methods** Fifty-six unstable angina pectoris patients were randomized into control group and treatment group, 28 in each. The control group was given aspirin enteric-coated tablets, isosorbide mononitrate tablets and low molecular heparin, based on which, the treatment group was given Guanxinshuang Mixture as well. The treatment course was one month. Single symptom, angina pectoris and score of Seattle Angina Questionnaire were observed and the serum bioindicator was determined. **Results** The treatment group was significantly improved in relieving chest pain, chest fullness, shortness of breath, weakness and soreness in waist and knee, dizziness, and tinnitus; shortening the duration of angina pectoris, reducing the dose of nitroglycerin, and increasing SAQ score ($P<0.05$ or $P<0.01$). After treatment, the hypersensitivity C reactive protein (hs-CRP) of the two groups was significantly lowered, and the lowering in the treatment group was more significant than in the control group ($P<0.05$). In the control group, the matrix metalloproteinase⁻⁹ (MMP-9) and the tissue inhibitor of metalloproteinase⁻¹ (TIMP-1) were not changed significantly, while in the treatment group, MMP-9 was reduced ($P<0.05$) but TIMP-1 was not changed significantly. **Conclusion** Guanxinshuang Mixture is effective in treating unstable angina pectoris. The mechanism is possibly owing to its anti-inflammation and stabilization of atherosclerotic plaques.

Key Words Guanxinshuang Mixture (herbal mixture for coronary heart disease); unstable angina pectoris; hs-CRP; MMP-9; TIMP-1

冠心爽合剂是全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师刘志明治疗不稳定性心绞痛的经验方,该方由瓜蒌、薤白、(制)何首乌、三七组成,具有滋肾活血、通阳化浊的功效。本研究采用前瞻、随机、对照方法观察冠心爽合剂治疗肾阴亏虚、心阳瘀阻型不稳定性心绞痛的疗效及对血清超敏C反应蛋

白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶⁹(MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制剂¹(TIMP-1)水平的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准

不稳定性心绞痛的诊断标准参照美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)2002年制定的诊断

标准^[1-2]。

肾阴亏虚,心阳瘀阻证的诊断标准:参考《中药新药临床研究指导原则》中冠心病心绞痛部分^[3],并结合名老中医经验制定。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合诊断标准,经冠状动脉造影证实有至少1支冠状动脉血管狭窄 $\geq 50\%$,年龄35~75岁,签署知情同意书。

排除标准:心功能Ⅳ级,重度心律失常,如室性心动过速、影响血流动力学的室上性心动过速;合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病。

1.3 一般资料

本研究56例患者均来自2009年4~12月中国中医科学院广安门医院心内科病房。采用SAS 6.12软件,调用plant seed程序,给定种子数,按1:1比例进行随机分配。对照组28例,男14例,女14例;年龄38.5~74.2岁,平均 (66.9 ± 7.8) 岁;病程3~96个月,平均 (48 ± 9) 个月;其中17例合并其他心脑血管疾病,占60.71%。治疗组28例,男12例,女16例;年龄36.3~75.0岁,平均 (67.3 ± 8.3) 岁;病程2~102个月,平均 (50 ± 11) 个月,其中16例合并其他心脑血管疾病,占57.14%。两组患者的性别、平均年龄、病程、合并疾病均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。研究结束时,因违反试验用药原则,对照组脱落2例,实际完成临床观察54例。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予阿司匹林肠溶片100mg,口服,每天1次(拜耳医药保健有限公司,批号:J20080078),单硝酸异山梨酯片每次20mg,口服,每天2次(山东鲁南贝特制药公司,批号:H10940039),低分子量肝素钙注射液0.4ml,皮下注射,每隔12h 1次(天津红日药业有限公司,批号:H20020470),低分子量肝素钙注射液自入院开始连用7天停用。

治疗组在上述治疗基础上加服冠心爽合剂,药物组成:瓜蒌15g,薤白9g,(制)何首乌15g,三七6g。由中国中医科学院广安门医院制剂室提供,每次200ml,早晚各1次。两组疗程均为1个月。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 标本采集 所有受试者于试验前及试验结束时在安静平卧状态下空腹采肘正中静脉血3ml,常温放置30min,以3000r/min离心10min,取上层血清液于EP管中, -70°C 保存待测。

2.2.2 两组患者单项症状评分 本研究共入选胸痛、胸闷、气短、心悸、腰膝酸软、头晕耳鸣、舌暗、脉沉8个症状进行评分。计分标准参照文献^[3]。

2.2.3 心绞痛评分 观察心绞痛的疼痛程度、发作次数、持续时间及硝酸甘油用量等4个方面。计分标准参照文献^[3]。

2.2.4 西雅图心绞痛量表(SAQ)评分 SAQ是评价冠心病心绞痛疗效的专用量表,分为5个维度,即躯体活动受限程度(Physical Limitation, PL)、心绞痛稳定状态(Angina Stability, AS)、心绞痛发作情况(Angina Frequency, AF)、治疗满意程度(Treatment Satisfaction, TS)、疾病的认知程度(Disease Perception, DP)^[4]。

2.2.5 血清hs-CRP、MMP-9、TIMP-1值的测定 采用夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清hs-CRP、MMP-9及TIMP-1值,所有样品一次性测定,操作步骤严格按照说明书执行(hs-CRP、MMP-9及TIMP-1试剂盒均由上海依科赛生物制品有限公司提供,批号分别为:EH029、EH020、EH021)。

2.3 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,符合正态、方差齐计量资料,组内比较用配对 t 检验,组间比较用成组设计 t 检验。对于正态、方差不齐数据用 t' 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后单项症状评分比较

表1示,两组治疗前各项评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。与治疗前比较,两组患者治疗后胸痛、胸闷、气短、心悸、腰膝酸软、头晕耳鸣及总评分均有不同程度改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组胸痛、胸闷、气短、腰膝酸软、头晕耳鸣评分及总评分治疗前后差值与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),提示冠心爽合剂加西药改善胸痛、胸闷、气短、腰膝酸软、头晕耳鸣评分及总评分的疗效明显优于西药。

3.2 两组患者治疗前后心绞痛评分比较

表2示,两组治疗前各项评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。与治疗前比较,两组患者心绞痛程度、发作次数、持续时间、硝酸甘油用量评分及总评分均有不同程度改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组心绞痛持续时间、硝酸甘油用量评分及总评分与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示冠心爽合剂加西药

表1 两组患者治疗前后单项症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

评分	对照组(26例)			治疗组(28例)		
	治疗前	治疗后	前后差值	治疗前	治疗后	前后差值
胸痛	4.00±0.00	3.08±1.29*	1.00±1.02	4.07±0.67	1.25±0.97**	2.82±1.06△
胸闷	3.15±1.01	2.15±0.54*	1.00±1.02	3.71±0.90	1.86±0.53**	1.86±0.76△
气短	1.69±0.55	1.15±0.61*	0.54±0.11	3.71±0.90	1.86±0.53*	1.03±0.64△
心悸	1.73±0.45	1.04±0.60*	0.69±0.14	1.79±0.57	0.68±0.55*	1.11±0.15
腰膝酸软	1.88±0.43	1.31±0.68*	0.57±0.16	1.96±0.33	0.11±0.42**	1.85±0.12△△
头晕耳鸣	1.23±0.43	1.04±0.53*	0.19±0.63	1.46±0.51	0.75±0.44**	0.71±0.60△
舌暗	1.00±0.00	1.00±0.00	0.04±0.04	1.00±0.00	1.00±0.00	0.04±0.04
脉沉	1.00±0.00	1.00±0.00	0.04±0.04	1.00±0.00	1.00±0.00	0.04±0.04
总评分	15.69±1.49	11.77±2.64*	3.92±3.11	17.07±2.29	7.36±1.52**	9.71±2.52△△

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

表2 两组患者治疗前后心绞痛评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	程度	发作次数	持续时间	硝酸甘油用量	总评分
对照组	治疗前	26	3.62±0.80	3.46±0.91	3.19±0.99	2.78±0.99	13.04±2.70
	治疗后	26	2.31±0.80*	2.23±0.86*	2.12±0.87*	1.81±0.26*	8.46±2.55*
治疗组	治疗前	28	4.29±0.71	3.79±0.83	4.07±0.86	3.21±1.26	15.36±2.50
	治疗后	28	1.64±0.78*	1.21±1.00*	1.57±0.84*△	0.93±1.02*△	5.36±2.78*△

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

表3 两组患者治疗前后SAQ评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PL	AS	AF	TS	DP
对照组	治疗前	26	63.65±7.87	65.25±11.89	71.07±9.16	70.35±7.47	68.86±9.21
	治疗后	26	70.39±7.27	78.17±8.22*	75.25±8.32	73.15±7.89	76.38±10.12
治疗组	治疗前	28	67.43±9.18	68.75±12.17	73.85±8.97	76.02±8.47	72.05±8.02
	治疗后	28	86.03±7.43*△	85.06±8.45*△	84.14±8.92*△	85.57±8.28*△	78.65±11.02

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

表4 两组患者治疗前后血清hs-CRP、MMP-9、TIMP-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	hs-CRP(mg/L)	MMP-9(pg/ml)	TIMP-1(pg/mL)
对照组	治疗前	26	3.65±1.47	4343.27±223.76	3851.54±27.35
	治疗后	26	2.06±1.27*	4194.73±394.54	3854.46±41.34
治疗组	治疗前	28	4.87±1.30	4372.11±302.65	3842.29±53.45
	治疗后	28	1.84±1.24*△	3253.82±563.54*△	3837.21±48.24

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

改善心绞痛持续时间、硝酸甘油用量评分及总评分的疗效优于西药。

3.3 两组患者治疗前后SAQ评分比较

表3示,两组治疗前SAQ评分差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。与治疗前比较,治疗组PL、AS、AF、TS评分均有不同程度增加($P<0.05$)。治疗后,治疗组PL、AS、AF、TS评分与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示冠心爽合剂加西药能明显改善患者躯体活动受限程度、减少心绞痛的发作、使心绞痛病情趋于稳定。

3.4 两组患者治疗前后血清hs-CRP、MMP-9、TIMP-1水平比较

表4示,两组患者治疗前hs-CRP、MMP-9、

TIMP-1水平差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。与治疗前比较,两组hs-CRP均有不同程度降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比较治疗组MMP-9明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组MMP-9无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$);两组TIMP-1变化均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,治疗组hs-CRP、MMP-9降低更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$),提示冠心爽合剂加西药能显著降低血清hs-CRP、MMP-9水平。

4 讨论

不稳定性心绞痛属于中医“胸痹、心痛”范畴,冠心爽合剂是治疗肾阴亏虚、心阳瘀阻型不稳定性心

绞痛的有效方剂。

方中瓜蒌开胸涤痰,薤白通阳散结,二者合用,痰去结散而胸中大气升降有常,故胸痛、胸闷、气短明显好转。(制)何首乌补肝益肾,肾精充、肝阴足则腰膝酸软得愈。(制)何首乌和三七合用,能滋肾生髓,化瘀通络,为治疗肾虚血瘀型头晕常用药对。四药合用,共奏滋肾活血,通阳化浊之功。现代药理研究证实,瓜蒌皮具有扩张冠状动脉,改善心肌缺血的作用;特别对垂体后叶素所致急性心肌缺血有明显的保护作用^[5],可控制心绞痛症状^[6]。薤白提取物能促进纤维蛋白溶解,抑制血小板聚集和释放,抑制动脉平滑肌细胞增生等。何首乌能降低家兔血清胆固醇,减轻动脉内膜斑块形成和脂质沉积,从而缓解动脉粥样硬化斑块的形成,其提取物对蛙离体心脏有减慢心率、增加冠脉血流作用。三七主要活性成分是皂苷类,三七皂苷和黄酮苷有明显扩冠、改善心肌微循环、增加冠脉血流量的作用^[7],并可减少心肌耗氧量,增强心肌耐缺氧能力^[8]。王阶等^[9]认为,三七总皂苷可明显降低患者的血小板表面活性、抑制血小板吸附和聚集,亦有改善微循环,抗血栓形成作用。

hs-CRP 是动脉粥样硬化的炎性介质,是预测心血管事件强有力的炎性标志物^[10],可反映动脉粥样硬化损伤的脆弱性以及斑块破裂的可能性^[11]。对心脑血管疾病危险性的预测价值显著高于传统生化指标。本研究结果显示,虽然对照组和治疗组 hs-CRP 水平均有显著降低,但是治疗组降低的幅度更大,表明冠心爽合剂可明显降低体内非特异性炎症反应,这可能是其治疗不稳定性心绞痛的作用机制之一。

MMP-9 是 MMPs 家族的主要成员,是冠状动脉斑块稳定性的重要因子。MMPs 是基质降解、易损斑块破溃的主要水解酶。动脉粥样硬化斑块正是在这种破溃和修复的循环中不断进展。血液中 MMP-9 含量和活性水平变化与斑块不稳定性及心绞痛的发生密切相关,是冠状动脉斑块稳定性和病情预后评估的重要指标。TIMP-1 是 MMP-9 的内源性特异性抑制因子之一,二者以 1:1 的比例组成 MMP-TIMP 复合体,从而阻断 MMP-9 与底物结合,抑制细胞外基质的降解。在本研究中,经治疗后治疗组血清 MMP-9 水平较治疗前明显降低,而对照组治疗前后无差别。推测冠心爽合剂可能通过降低血清 MMP-9 水平,减少细胞外基质降解而稳定冠状动脉斑块,从而改善病情。这可能是冠心爽合剂治疗

冠心病不稳定性心绞痛又一作用机制。

参考文献

- [1] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(7): 1366–1374.
- [2] Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) [J]. Circulation, 2003, 107(1): 149–158.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68–73.
- [4] Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 25(2): 333–341.
- [5] Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement [J]. Thromb Haemost, 2003, 89(5): 783–787.
- [6] 高忠权, 路辉. 新通(瓜蒌皮)注射液治疗冠心病心绞痛 [J]. 航空航天医药, 2005, 16(1): 31–32.
- [7] Huang YS, Yang ZC, Yan BG, et al. Improvement of early postburn cardiac function by use of Panax notoginseng and immediate total eschar excision in one operation [J]. Burns, 1999, 25(1): 35–41.
- [8] 张喜平, 齐丽丽, 刘达人. 三七及其有效成分的药理作用研究现状 [J]. 医学研究杂志, 2007, 36(4): 97.
- [9] 王阶, 许军, 衷敬柏, 等. 三七总苷对高黏血症患者血小板活化分子表达和血小板聚集的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(4): 312–316.
- [10] Gujjarro C. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease [J]. Circulation, 2001, 104(22): e127.
- [11] Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events—exploring the hidden side of the moon [J]. N Engl J Med, 1997, 336(14): 1014–1016.

(收稿日期: 2010-07-01; 修回日期: 2010-09-15)

©1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[编辑: 叶晨]