

新血府逐瘀软胶囊对高血压病患者心肌纤维化相关因子的影响

吉中强^{1*} 纪文岩¹ 王 慧² 于广宇¹ 卢英红¹ 迟伟峰¹ 李 洁¹ 聂颖颖¹

(1. 青岛海慈医疗集团中医内科, 山东省青岛市人民路 4 号, 266033; 2. 青岛大学医学院 2008 级硕士研究生)

基金项目: 青岛市科技发展计划资助项目(06-2-2-4-NSH)

* 通讯作者: jizq1958@163.com, (0532) 83777009

[摘要] **目的** 观察新血府逐瘀软胶囊对高血压病患者心肌纤维化的影响。**方法** 将 60 例高血压病合并心肌纤维化患者随机分为西药组和中药组各 30 例, 西药组给予血管紧张素转化酶抑制剂类降压药治疗, 中药组在西药组基础上加用新血府逐瘀软胶囊, 两组共治疗 12 周, 分别于治疗前后测定血氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、一氧化氮(NO)、I 型前胶原羧基端肽(P I CP)、III 型胶原(PC III)、转化生长因子- β (TGF- β) 浓度及血浆内皮素(ET) 水平。**结果** 两组患者治疗后 ox-LDL、ET、P I CP、PC III 及 TGF- β 水平下降, NO 水平明显升高, 与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$); 治疗后中药组 ox-LDL、ET、P I CP、PC III、TGF- β 及 NO 水平与西药组比较亦均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 新血府逐瘀软胶囊能调整血脂、改善内皮功能, 降低心肌胶原含量, 有效抑制血管平滑肌细胞增殖以逆转心肌纤维化。

[关键词] 新血府逐瘀软胶囊; 高血压病; 心肌纤维化; 心肌胶原

Influence of New Xuefu Zhuyu Soft Capsule on the Myocardial Fibrosis Related Factors of Hypertension Patients

Ji Zhongqiang¹, Ji Wenyan¹, WANG Hui², Yu Guangyu¹, Lu Yinghong¹, Chi Weifeng¹, Li Jie¹, Nie Yingying¹

(1. Qingdao Haici Medical Group, Qingdao 266033; 2. Postgraduate of Medical College, Qingdao University)

ABSTRACT **Objective** To observe the influence of New Xuefu Zhuyu Soft Capsule (New Soft Capsule of decoction for removing blood stasis in the chest) on the myocardial fibrosis of hypertension patients. **Methods** Sixty cases of hypertension accompanied with myocardial fibrosis were randomized into western medicine group and Chinese medicine group, 30 in each. The western medicine group was administered antihypertensive agents of angiotension-converting enzyme inhibitors (ACEI), in addition, the Chinese medicine group was given New Xuefu Zhuyu Soft Capsule. Both groups were treated for 12 weeks, and before and after treatment, the level of oxidized low density lipoproteins (ox-LDL), nitric oxide (NO), procollagen I carboxyterminal propeptide (P I CP), procollagen III (PC III), transforming growth factor- β (TGF- β), and endothelin (ET) was determined. **Results** After treatment, the levels of ox-LDL, ET, P I CP, PC III and TGF- β in both groups were decreased, while the level of NO was significantly increased, compared with those before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Compared with those in the western medicine group, the levels of ox-LDL, ET, P I CP, PC III, TGF- β , and NO in the Chinese medicine group were also statistically different ($P < 0.01$). **Conclusion** New Xuefu Zhuyu Soft Capsule is effective to regulate the blood lipid, improve the endothelial function, decrease the myocardial collagen content, and significantly suppress the proliferation of vascular smooth muscle cells to reverse myocardial fibrosis.

Key Words New Xuefu Zhuyu Soft Capsule (New Soft Capsule of decoction for removing blood stasis in the chest); hypertension; myocardial fibrosis; myocardial collagen

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF) 表现为单位计量心肌组织中胶原含量增加, 心肌间质中胶原异常堆积, 胶原浓度增加, 心功能障碍, 心律失常, 甚至猝死。目前中医中药对高血压病患者心肌纤维化影响的研究逐渐成为抗高血压病患者心肌纤维化的热点之一。我们以活血化瘀治法的代表方剂血府逐瘀汤合通脉降脂一号加减组方成新血府逐瘀软胶囊, 通过临床观察其对高血压病患者心肌纤维化

的干预作用, 为行气活血中药治疗高血压病心肌纤维化提供理论依据。

1 资料及方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准: 符合 2004 年《中国高血压防治指南》^[2] 高血压病诊断标准者, 并经超声心动图确认有左心室肥厚。排除标准: 年龄 < 30 岁或 > 80 岁, 妊娠或哺乳期妇女, 对本药过敏者, 合并有肝、肾和造血

系统等严重原发性疾病,精神病患者,继发性高血压病患者,患有肝、肾、肺等其他脏器纤维化病变,风湿病等;未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.2 一般资料

选自2008年9月~2010年9月在青岛市海慈医疗集团心内科收治并确诊的高血压病患者60例。按随机数字表法分成西药组和中药组,每组30例。西药组男16例,女14例,平均年龄(55±21)岁,平均病程(23±15)年;中药组男15例,女15例,平均年龄(57±22)岁,平均病程(20±10)年。两组患者在年龄、性别、病程方面无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

西药组以血管紧张素转化酶抑制剂类降压药为基本用药,如血压不能达到目标值140/90mmHg以下者,可加用钙拮抗剂等,马来酸依那普利片(依苏),10mg/片,扬子江药业集团,批号0810192;氨氯地平片(络活喜),5mg/片,美国辉瑞制药有限公司,批号0810126。中药组加服新血府逐瘀软胶囊(4粒,3次/日)。组成:当归9g,生地黄9g,桃仁12g,红花9g,赤芍6g,川芎5g,牛膝9g,何首乌9g,泽泻9g,枳实6g,生山楂6g,由青岛海慈医疗集团中药制剂室制备,质量标准参照2005版《中华人民共和国药典》项下规定。两组均治疗12周。

1.4 观察指标及方法

各组于治疗前后抽空腹血,ELISA法测定氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、Ⅰ型前胶原羧基端肽(PⅠCP)、Ⅲ型胶原(PC

Ⅲ)及转化生长因子-β(TGF-β)水平。试剂:PⅠCP、PCⅢ、TGF-βELISA试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司,批号分别为1007151、1007201、1007221,NO、ox-LDL、ET ELISA试剂盒购自上海史瑞克生物科技有限公司,批号分别为1008121、1008091、1007262。

1.5 统计学方法

数据以SPSS 11.0统计软件处理,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间差异性比较采用方差分析,治疗前后的组间比较用配对 t 检验。

2 结果

表1、表2示,两组患者治疗后ox-LDL、ET、PⅠCP、PCⅢ及TGF-β水平下降,NO水平明显升高,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.01$);治疗后中药组ox-LDL、ET、PⅠCP、PCⅢ、TGF-β及NO水平与西药组比较亦均有统计学意义($P<0.01$)。

3 讨论

高血压病心肌纤维化最主要的病理改变是细胞外基质(ECM)的大量积聚^[3],ECM含量最多的是胶原。心肌胶原以Ⅰ、Ⅲ型胶原为主,分别由其前胶原释放一个羧基端肽和一个氨基端肽生成,端肽检测较胶原更灵敏,PⅠCP完全来自Ⅰ型前胶原,而Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP)部分来自PCⅢ,因此,选择PⅠCP和PCⅢ作为心肌纤维化程度指标。心肌纤维化的发生是一个由众多体液因子参与并共同调节的过程。TGF-β是胶原纤维和其他细胞外基质成分合成和沉积的强有力的始动因子,能使细胞外基质沉积,引起心肌纤维化。ET是一种作用极

表1 两组患者治疗前后 ox-LDL、ET、NO 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ox-LDL (mmol/L)	ET (pg/ml)	NO (μmol/L)
西药组	治疗前	30	107.05±15.84	73.43±13.52	23.29±6.17
	治疗后	30	99.36±13.13*	65.78±13.99*	27.47±7.90*
中药组	治疗前	30	104.28±16.56	70.56±15.77	25.19±5.78
	治疗后	30	90.27±15.54*△	58.50±13.40*△	31.80±8.51*△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与西药组治疗后比较,△ $P<0.01$

表2 两组患者治疗前后 PⅠCP、PCⅢ、TGF-β 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PⅠCP (ng/ml)	PCⅢ (ng/ml)	TGF-β (pg/ml)
西药组	治疗前	30	101.55±8.52	12.51±2.49	104.02±12.45
	治疗后	30	96.20±6.79*	9.13±1.45*	81.90±7.62*
中药组	治疗前	30	102.45±7.51	12.61±2.37	103.52±13.40
	治疗后	30	84.20±5.88*△	8.10±1.10*△	74.20±6.97*△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与西药组治疗后比较,△ $P<0.01$

强的缩血管活性多肽,还是一种长效、强力的促有丝分裂剂,在促进心肌成纤维细胞增生和胶原蓄积方面起重要作用。NO 是由内皮细胞合成和分泌的一种内源性调节因子,内源性的 NO 可通过自分泌和(或)旁分泌的途径抑制成纤维细胞增生和胶原合成^[1],改善心肌纤维化。ox-LDL 具有细胞毒性作用,直接损伤血管内皮细胞和平滑肌细胞,刺激生长因子释放,增加胶原合成,降低心肌和动脉管壁的顺应性^[5]。

本病根据临床特点属于中医“心悸”、“胸痹”、“喘证”等范畴,血瘀是心肌纤维化病变过程中的重要病机和病理产物。因此,活血化瘀治疗高血压心肌纤维化正日益受到重视。血府逐瘀汤作为经典的活血化瘀方药被广泛应用在临床各个领域中,其疗效已被古今学者所认可。通脉降脂 I 号是我院院内制剂,由何首乌、泽泻、山楂、茵陈组成,具有祛痰湿、活血化瘀、补肾的功效。其对总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、载脂蛋白和血小板聚集均有良好的作用^[1,6]。新血府逐瘀软胶囊由传统血府逐瘀汤与我院通脉降脂 I 号加减化裁而来。方中以桃仁、红花、赤芍、川芎、牛膝、山楂活血化瘀,为君药;生地黄、当归、何首乌养血活血,为臣药;枳实行气、川芎行气活血、泽泻利湿化痰,为佐使药。两方相合,加强了血府逐瘀汤行气活血、补肾养血、利湿化痰之

功。本研究结果显示,新血府逐瘀软胶囊能调整血脂、改善内皮功能,降低心肌胶原含量,有效抑制血管平滑肌细胞增殖以逆转心肌纤维化。提示行气活血中药的多靶点作用在心肌纤维化的防治领域具有很大潜力,值得进一步深入研究。

参考文献

[1]吉中强,宋鲁卿,刘宗田,等.通脉降脂 1 号调整血脂和抗血小板聚集的临床和实验研究[J].实用中西医结合杂志,1997,10(1):49.

[2]中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南[M].北京:人民卫生出版社,2005:16-18.

[3]陈少萍.心肌细胞外基质与心脏疾病[J].国外医学心血管病分册,1998,25(2):76-79.

[4]Kim NN, Villegas S, Summerour SR, et al. Regulation of cardiac fibroblast extracellular matrix production by bradykinin and nitric oxide[J]. J Mol Cell Cardiol, 1999, 31(2):457-466.

[5]Liao JK, Shin WS, Lee WY, et al. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase [J]. J Biol Chem, 1995, 270(1):319-324.

[6]吉中强,张苗海,高晓昕,等.通脉降脂 1 号调整血脂和载脂蛋白的临床研究[J].青岛医药卫生,1996,28(1):1-3.

(收稿日期:2010-10-20;修回日期:2011-02-22)
[编辑:邓 媛]

(上接第 664 页)

本研究结果显示,3 组患者治疗后近期视力均有改善,但远期视力疗效联合组明显优于单纯中药组和激光组。中药组治疗后 3 个月视力较治疗前提高($P < 0.05$),但 6 个月视力较治疗前无提高($P > 0.05$);激光组治疗后 3 个月和 6 个月均较治疗前提高($P < 0.05$);联合组治疗后 3 个月和 6 个月均较治疗前提高($P < 0.05$)。OCT 检查表明单纯中药组减轻黄斑水肿疗效不明显,联合组和激光组近期均有疗效,但远期疗效联合组优于激光组。无论从视力还是视网膜厚度都证实联合组减轻黄斑水肿的疗效明显高于中药组和激光组。它发挥了中药和激光的各自作用,提高了疗效,具有标本兼治的作用。

参考文献

[1]张承芬,张惠蓉.糖尿病的眼部并发症及治疗[M].北京:人民卫生出版社,2003:59-60.

[2]姚毅,姜荔,陈伟民,等.糖尿病黄斑水肿的治疗进展[J].中华眼底病杂志,2003,19(3):198-199.

[3]郭凯,韩萍.糖尿病性黄斑水肿的研究进展[J].国际眼科杂志,2007,7(2):478-480.

[4]陈郁,王纯庠,黄燕凤.中医药治疗糖尿病视网膜病变辨证论治概述[J].中医通报,2008,7(6):62-63.

[5]郑俊蓓.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,2002:313-315.

[6]Ciulla TA, Armador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies[J]. Diabetes Care, 2003, 26(9):2653-2664.

[7]梁俊芳,孙景莹,纪丽君.活血利水法联合倍频固体激光治疗糖尿病弥漫性黄斑水肿的临床观察[J].中国中医眼科杂志,2008,18(2):70-72.

[8]钟剑平.活血化瘀法在眼科临床中应用[J].中西医结合眼科杂志,1995,13(4):194-195.

(收稿日期:2010-10-05;修回日期:2011-01-04)