

新血府逐瘀软胶囊对冠心病患者血瘀征象及血管内皮炎症的影响

纪文岩¹ 赵 坤² 迟伟峰¹ 林红丽¹ 于广宇¹ 吉中强^{1*}

(1. 青岛市海慈医疗集团心血管一科, 山东省青岛市四方区人民路 4 号, 266033; 2. 济南军区青岛第二疗养院)

基金项目: 青岛市科技发展计划资助项目(08-2-1-7-nsh)

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

[摘要] 目的 探讨新血府逐瘀软胶囊对冠心病(CHD)患者血瘀征象、脂质过氧化及血管内皮炎症的影响。方法 将 200 例 CHD 患者随机分为治疗组和对照组各 100 例。两组均给予常规西药治疗, 治疗组在此基础上口服新血府逐瘀软胶囊, 每次 2g, 每天 3 次, 两组均治疗 6 个月。观察两组患者治疗前后血瘀征象, 测量颈动脉内膜中层厚度(cIMT), 检测血清氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清 OX40L 水平。结果 两组血瘀征象均较治疗前改善, 治疗组血瘀征象临床疗效有效率为 83.1%、对照组为 60.9%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后两组 ox-LDL、hs-CRP、OX40L 水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 治疗组较对照组降低明显($P < 0.05$); 两组 cIMT 治疗前后及组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 新血府逐瘀软胶囊能改善 CHD 患者血瘀征象, 抑制脂质过氧化, 抗血管内皮炎症。

[关键词] 新血府逐瘀软胶囊; 冠心病; 血瘀; 颈动脉内膜中层厚度; 血清 OX40L; 超敏 C 反应蛋白; 氧化型低密度脂蛋白

Effect of New Xuefu Zhuyu Soft Capsule on the Blood Stasis Syndrome and Vascular Endothelial Inflammation in Patients with Coronary Heart Disease

JI Wenyan¹, ZHAO Kun², CHI Weifeng¹, LIN Hongli¹, YU Guangyu¹, JI Zhongqiang¹

(1. Qingdao Haici Medical Group, Shandong Province 266033; 2. Qingdao Second Sanatorium, Jinan Military Region)

ABSTRACT Objective To observe the effect of New Xuefu Zhuyu Soft Capsule (Blood Stasis-Expelling Soft Capsule) on the blood stasis syndrome, lipid peroxidation and vascular endothelial inflammation in patients with coronary heart disease (CHD).

Methods Two hundred cases of CHD were randomized into the treatment group and control group, with 100 in each. Both groups were given conventional western medicine for 6 months. The treatment group was added with New Xuefu Zhuyu Soft Capsule orally, 2g each time, 3 times daily. The signs of blood stasis syndrome, carotid artery intima-media thickness (cIMT), oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and serum OX40L were observed before and after treatment. **Results** The signs of blood stasis syndrome in both groups were relieved after treatment.

The effective rate of the treatment group and the control group was 83.1% and 60.9% respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). The level of ox-LDL, hs-CRP and OX40L was significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). There was no significant difference in cIMT between groups and in group ($P > 0.05$). **Conclusion** New Xuefu Zhuyu Soft Capsule for CHD could relieve signs of blood stasis syndrome, inhibit lipid peroxidation and anti-vascular endothelial inflammation.

Keywords coronary heart disease; blood stasis; cIMT; ox-LDL; hs-CRP; OX40L

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病(CHD), 是严重威胁人类健康, 影响生活质量的心血管疾病。我们采用新血府逐瘀软胶囊治疗 CHD, 观察其对 CHD 患者血瘀征象、颈动脉内膜中层厚度(cIMT)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清 OX40L 的影响, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照《心血管病诊断标准》^[1]制定: 有典型心绞痛和心肌梗死; 休息时心电图有明显心肌缺血表现或心电图运动试验阳性。中医血瘀证

瘀阻于心诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]制定: 胸痛, 肢体麻木, 口唇及齿龈紫暗或舌有瘀斑, 舌下脉络曲张, 脉涩或结代等。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准; 年龄男性 > 40 岁, 女性 > 45 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并重度心功能不全、肺功能不全、重度心律失常、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者; 合并感染、高热者; 合并自身免疫疾病、哮喘、肿瘤、艾滋病病毒感染; 入院前 2 周服用抗生素、非甾体类抗炎药

者;妊娠或哺乳期妇女及精神病患者;过敏体质及对药物过敏者。

1.4 剔除标准

不能坚持治疗者;使用了方案规定的禁用药品者;出现严重不良事件或不良反应者;治疗过程中出现严重的其他并发症或病情变化者。

1.5 一般资料

收集2008年12月至2010年10月青岛市海慈医疗集团心内科的CHD患者200例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各100例。治疗组脱落17例,完成研究83例,其中男43例,女40例,年龄52~83岁,平均 (66.62 ± 8.28) 岁。对照组脱落13例,完成研究87例,男40例,女47例,年龄47~85岁,平均 (65.59 ± 10.09) 岁。两组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

两组患者均给予常规西药治疗,包括抗血小板、硝酸酯类、钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂及他汀类药物。治疗组在此基础上口服新血府逐瘀软胶囊4粒,每日3次。疗程6个月。药物组成:生地黄9g、桃仁12g、红花9g、赤芍6g、川芎5g、当归9g、牛膝9g、枳实6g、山楂6g、泽泻9g、何首乌9g。将川芎、当归、桃仁、泽泻、枳实、何首乌70℃烘干,超微细粉,粗渣。与其余4味加水分别煎2h、1.5h两次,合并滤液,浓缩至比重1.08(80℃热测);将上述浓缩液与超微细粉混匀,制成软胶囊,每粒0.5g,由我院制剂室制备。

2.2 观察指标及方法

血瘀证征象:参照血瘀证评分表^[3]进行评分。每月随访记录服药及症状改善情况,填写评分表,计算治疗前、治疗后积分。

cIMT检测:服药前、服药后6个月彩色多普勒超声测量双侧cIMT,由指定专业医生操作,仪器为Vivid 7 Dimension,探头频率5~12MHz。以0.9mm为正常值,IMT ≥ 1.2 mm视为有斑块形成。

ox-LDL、hs-CRP、血清 OX40L 测定:患者治疗前后采空腹肘静脉血3ml,静置15min后,2h内以3000r/min速度离心10min,留取上清液,置于-70℃冰箱内保存待测。血清hs-CRP采用免疫透射比浊法,血清ox-LDL、OX40L水平采用酶联免疫吸附法。用药期间定期检测肝肾功能、血脂、血常规等安全性生化指标。

2.3 疗效判定标准

血瘀征象疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]制定。显效:临床症状、体征均明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$ 。无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。总有效=显效+有效。

2.4 统计学方法

应用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布资料以中位数(四分位数) $[M(Q_L - Q_U)]$ 表示,符合正态分布的数据采用 t 检验,非正态分布资料采用非参数检验,计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者血瘀征象临床疗效比较

表1示,治疗组与对照组总有效率分别为83.1%、60.9%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组患者血瘀征象临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	87	12(13.8)	41(47.1)	34(39.1)	53(60.9)
治疗组	83	42(50.6)	27(32.5)	14(16.9)	69(83.1)

3.2 两组患者治疗前后 ox-LDL、hs-CRP、OX40L 水平比较

表2示,两组治疗前 ox-LDL、hs-CRP、OX40L 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 ox-LDL、hs-CRP、OX40L 水平均较治疗前下降($P < 0.05$),治疗组下降更明显($P < 0.05$)。

表2 两组治疗前后 hs-CRP、OX40L 水平比较

组别	时间	例数	ox-LDL(mg/dL, $\bar{x} \pm s$)	hs-CRP[mg/L, $M(Q_L - Q_U)$]	OX40L(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)
对照组	治疗前	87	154.02 $\pm$ 12.68	3.37(2.13~23.79)	26.14 $\pm$ 16.23
	治疗后	87	148.25 $\pm$ 11.51*	2.26(1.02~4.32)*	14.93 $\pm$ 6.24*
治疗组	治疗前	83	154.45 $\pm$ 12.78	3.29(2.27~22.86)	26.45 $\pm$ 11.08
	治疗后	83	102.12 $\pm$ 11.60* Δ	1.26(0.42~2.21)* Δ	12.16 $\pm$ 5.78* Δ

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

3.3 两组患者治疗前后 cIMT 水平比较

表 3 示,两组治疗后 cIMT 水平较治疗前无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 cIMT 水平比较[mm, $M(Q_L - Q_U)$]

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	87	1.3(1.1~1.4)	1.3(1.1~1.4)
治疗组	83	1.3(1.1~1.4)	1.3(1.1~1.4)

4 讨论

近年来脂质与炎症已成为动脉粥样硬化研究的热点,干预脂质代谢与炎症反应在抗动脉粥样硬化中起着重要的作用^[4]。ox-LDL 水平代表体内 LDL 氧化应激程度,参与动脉粥样硬化的发生发展;hs-CRP 水平可以预测首次发生心血管事件的风险^[5];最近发现血清 OX40L 能够增强 T 细胞功能和促进 Th1 极化,从而抑制动脉粥样硬化的发展^[6-9]。

CHD 属中医学“胸痹”范畴,多数患者存在血瘀证候,新血府逐瘀软胶囊是在传统血府逐瘀汤的基础上加入枳实、山楂、何首乌、泽泻加减化裁而来。枳实是行气活血方中的重要药物,在既往研究中认为其具有抑制血小板聚集的作用,故取代原方中的理气药柴胡、枳壳、桔梗,发挥行气理气的作用^[10]。研究表明降脂通脉 I 号不但可以调整血脂和载脂蛋白,还可以抑制血小板的聚集^[11-13]。

本研究表明,新血府逐瘀软胶囊能改善 CHD 患者血瘀征象;降低血清 ox-LDL、hs-CRP、OX40L 水平,改善 CHD 患者脂质及血管内皮炎症反应,提示其可能通过抑制脂质过氧化、抗血管内皮炎症,稳定动脉粥样硬化斑块,降低心血管事件的发生率;另外,本研究结果证实了 CHD 患者确实存在 cIMT 的异常,为期 6 个月的研究显示两组用药后均未见阳性改变:①cIMT 可能需要更长期的干预才能显示出差异性;②基于医学伦理方面考虑本研究未设立空白对照组,用药后 cIMT 虽未见下降,但也未见增长,药物作用可能延缓了 cIMT 发展的趋势;③研究药物可能对 cIMT 无明显作用。

参考文献

- [1] 元柏民. 心血管病诊断标准[M]. 北京:学苑出版社, 1991:129-138.
- [2] 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, 2002:72.
- [3] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊断标准[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(3):129.
- [4] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2):115-126.
- [5] Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activi-

ty on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review[J]. Am Coll Cardiol, 2005, 45(10): 1563-1569.

- [6] Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand [J]. J Exp Med, 2005, 202(9):1213-1223.
- [7] Healy AM, Izmailova E, Fitzgerald M, et al. PKC-theta deficient mice are protected from Th1-dependent antigen-induced arthritis [J]. J Immuno, 2006, 177(3): 1886-1893.
- [8] Ishii N, Ndhlovu LC, Murata K, et al. OX40(CD134) and OX40 ligand interaction plays an adjuvant role during in vivo Th2 responses[J]. Eur J Immuno, 2003, 33(9):2372-2381.
- [9] Arestides RS, He H, Westlake RM, et al. Costimulatory molecule OX40L is critical for both Th1 and Th2 responses in allergic inflammation[J]. Eur J Immuno, 2002, 32(10):2874-2880.
- [10] 吉中强, 宋鲁卿, 牛其昌. 15 种理气药对体外人血小板聚集的影响[J]. 中草药, 2001, 32(5):428-430.
- [11] 吉中强, 魏东卉, 纪文岩, 等. 通脉降脂软胶囊对大鼠实验性高脂饮食脂肪肝模型的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(9):515-517.
- [12] 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.
- [13] 吉中强, 宋鲁卿, 刘宗田, 等. 通脉降脂 1 号抗血小板聚集的临床观察[J]. 山东医药, 1996, 36(2):13-14.

(收稿日期:2012-06-05;修回日期:2012-08-14)

[编辑:雷洪涛]

欢迎邮购医学光盘

四大经典 VCD《黄帝内经》、《伤寒论》、《金匱要略》、《温病学》全套 2500 元,其中《金匱要略》单套 800 元,其余每套 600 元。四大基础 VCD《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》全套 2700 元,单套 700 元。

“全国名老中医专家临床经验高级讲习班”自 1999 年以来举办多期,得到了 60 多位全国名老中医和专家的积极响应和大力支持。授课内容为全国名老中医和专家个人几十年临床经验的宝贵结晶。现已制作成光盘,可作为中医医疗、教育和研究机构收藏以及开展继续教育的培训教材,也可供中医医务工作者临床自学。第一期 1500 元(22DVD),第二期 1500 元(20 DVD),第三期 1130 元(16 DVD),第四期 980 元(16 DVD),第五期 1330 元(23 DVD),第六期 1050 元(16 DVD),第七期 710 元(13 DVD),第八期 700 元(11 DVD),第九期 850 元(10 DVD),第十期 680 元(10 DVD),第十一期 540 元(10 DVD)。总价 10970 元。

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,(010)64014411-3036;叶晨,(010)64013162。