

活血通络方干预不稳定型心绞痛的临床疗效

谢 晶 张大炜

(首都医科大学附属北京中医医院心血管科, 北京, 100010)

摘要 目的:观察活血通络方治疗冠心病不稳定型心绞痛(UAP)的临床疗效及对血浆高敏C反应蛋白(hs-CRP)和脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)的影响。方法:52例UAP患者随机分为对照组26例和治疗组26例。对照组给予常规治疗,治疗组加服中药活血通络方,1个疗程为8周。观察临床症状和心电图,测定治疗前后高敏C反应蛋白(hs-CRP)和脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)的变化情况。结果:治疗组心绞痛和心电图总有效率为92.3%和84.6%,均明显高于对照组的73.1%和61.5% ($P < 0.05$);治疗后治疗组Lp-PLA2及hs-CRP均显著下降,且均优于对照组 ($P < 0.05$)。结论:活血通络方对UAP具有良好辅助治疗作用,其部分机制与降低Lp-PLA2和hs-CRP,减轻炎症反应有关。

关键词 活血通络方;不稳定型心绞痛;疗效;hs-CRP;Lp-PLA2

Clinical observation of Activating-blood and Tong Luo Formula on Unstable Angina Pectoris and Its Impacts on High Sensitive C-reactive Protein (hs-CRP) and Lipoprotein-associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2)

Xie Xiao, Zhang Dawei

(Cardiovascular Division, Beijing Chinese Medicine Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effects of Blood-activating and collaterals-dredging Formula on the treatment of unstable angina pectoris (UAP), and its impacts on high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2). **Methods:** A total of 52 patients with UAP were randomly divided into control group (26 cases) and study group (26 cases). The control group received conventional treatment; the study group was treated with Blood-activating and collaterals-dredging Formula additionally on the basis of the control group. Both were treated for 8 weeks. The clinical symptoms and cardiographs were observed, the contents of Lp-PLA2 and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in serum were determined before and after treatment. **Results:** The clinical efficiency of angina pectoris and cardiograph was 92.3% and 84.6%, respectively in study group, both were higher than the control group (73.1% and 61.5%, respectively) ($P < 0.05$); the contents of Lp-PLA2 and CRP decreased greatly ($P < 0.05$), and there were significant differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Blood-activating and collaterals-dredging Formula is suitable for treating UAP, partly because of its function of lowering the contents of Lp-PLA2 and hs-CRP, as well as alleviating inflammation.

Key Words Blood-activating and collaterals-dredging Formula; Unstable angina pectoris; Clinical effects; hs-CRP; Lp-PLA2

中图分类号: R256.22 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.015

不稳定型心绞痛(Unstable Angina Pectoris, UAP)是心血管科常见疾病,与稳定型心绞痛(Stable Angina Pectoris, SAP)相比,UAP疼痛更为明显且持续时间长,严重影响患者生活质量。大量研究表明,血栓形成UAP重要的病理基础,炎症反应尤其是急性炎症反应在这些急性血栓形成过程中起了决定作用^[1]。作为一种在感染和组织损伤时快速升高的急性期蛋白,高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive Protein hs-CRP)已被认为是与动脉粥样硬化关系最密切的炎症反应标志物之一^[2-3];脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)是心血管疾病中一种新的炎性

反应酶,是预示急性冠脉综合征(ACS)预后的独立危险因素^[4,5]。本研究旨在观察临床经验方活血通络方治疗UAP的疗效,同时观察其对CRP及Lp-PLA2的影响,来探讨其治疗不稳定型心绞痛的机理。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究观察病例为首都医科大学附属北京中医医院心内科2013年9月至2014年3月收治入院的52例冠心病不稳定型心绞痛心血瘀阻证的确证病例。西医诊断标准:符合2000年中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委

员会制定《不稳定心绞痛诊断和治疗建议》UAP 标准;中医诊断标准:心胸刺痛、绞痛,固定不移,入夜更甚,时或心悸不宁,舌质紫暗,脉沉弦。辨证为心血瘀阻证。研究经院伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。按随机数字表法随机分为治疗组和对照组,每组 26 例。治疗组男 17 人,女 9 人,平均年龄(67.5±7.5)岁,平均病程(6.5±2.3)年;合并高血压病 23 例,糖尿病 19 例,高脂血症 6 例,吸烟 14 例;其中劳力型心绞痛患者 20 人,劳力型心绞痛分级:I 级 4 人,Ⅱ级 9 人,Ⅲ级 6 人,Ⅳ级 1 人,非劳力型心绞痛患者 6 人。对照组男 18 人,女 8 人,平均年龄(68.3±6.8)岁,平均病程(6.9±2.6)年,合并高血压病 21 例,糖尿病 18 例,高脂血症 9 例,吸烟 17 例;其中劳力型心绞痛患者 18 人,劳力型心绞痛分级:I 级 3 人,Ⅱ级 8 人,Ⅲ级 6 人,Ⅳ级 1 人;非劳力型心绞痛患者 8 人。经统计,2 组患者在性别、年龄、病程及合并病方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:1)符合西医不稳定型心绞痛诊断标准同时符合中医心血瘀阻证候诊断标准;2)年龄 35~70 岁;3)自愿纳入研究并签署知情同意书。

排除标准:1)稳定性心绞痛,变异性心绞痛及急性心肌梗死;2)合并肝肾等脏器严重功能障碍;3)近期 4 周内手术、活动性胃溃疡、大便潜血阳性等出血倾向者;4)孕妇、哺乳期妇女;4)接受介入治疗,血管完全重建者;5)不接受研究方案或配合检查等。

1.2 治疗方法 对照组西药常规治疗(阿司匹林肠溶片抗血栓,瑞舒伐他汀降脂,心绞痛发作时予硝酸甘油)。治疗组加服活血通络方(丹参 15 g、当归 10 g、川芎 10 g、红花 10 g、葛根 15 g、枳壳 10 g、水蛭 10 g、蜈蚣 2 条、地龙 10 g)水煎取汁 400 mL 口服,日 1 剂,1 个疗程 8 周。

1.3 观察指标 观察患者治疗前后症状、体征,血

尿常规、肝肾功能、心电图改变,取空腹静脉血,分离血清,免疫比浊法测定高敏 C 反应蛋白(hs-CRP),ELISA 法测定血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)。疗效判定参考《中药新药临床研究指导原则》(2002 年版)制定:1)显效:劳力型心绞痛的症状分级降低 2 级,无需服用硝酸甘油。非劳力型心绞痛,症状消失或基本消失,心绞痛发作每周≤2 次,基本不用硝酸甘油。2)有效:劳力型心绞痛症状分级降低 1 级,硝酸甘油用量减少 1/2。非劳力型心绞痛的心绞痛次数和硝酸甘油用量减少≥1/2。3)无效:未达到上述标准者。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件包进行统计分析,计量资料间比较采用 t 检验,计数资料间比较用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 治疗过程中 2 组均未观察到不良反应出现。所有患者均完成治疗并进行疗效评价。治疗后,2 组患者临床症状、心电图 ST 段等均有不同程度改善。经统计,治疗组心绞痛、心电图有效率分别为 92.3% 和 84.6%,对照组分别为 73.1% 和 61.5%;组间比较,治疗组均明显较高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较(例)

组别	心绞痛		心电图	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
显效	10	7	6	3
有效	14	12	16	13
无效	2	7	4	10
总有效率(%)	92.3	73.1	84.6	61.5

2.2 hs-CRP 及 Lp-PLA2 水平比较 治疗前,2 组患者 hs-CRP 及 Lp-PLA2 水平相近。治疗后,2 组 hs-CRP、Lp-PLA2 均显著下降($P<0.05$);与对照组相比,治疗组各指标水平更低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 hs-CRP 及 Lp-PLA2 水平比较($\bar{x}\pm s,n=26$)

组别	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
hs-CRP(mg/L)	20.5±4.9	15.1±3.2	21.8±3.3	8.2±2.0* [△]
Lp-PLA2(mg/L)	423.9±55.6	370.4±70.2*	414.8±78.0	290.5±48.1* [△]

注:治疗前后比较,* $P<0.05$;组间比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

冠状动脉内不稳定的粥样斑块继发引起的病理改变是不稳定型心绞痛发生的主要机理之一,局部血小板聚集、斑块出血、炎性反应等均可诱发冠状动脉痉挛,出现缺血性心绞痛。hs-CRP 是由肝脏合成

的一种急性时相反应蛋白,在正常人血清中含量很少,当机体有急性炎症反应、创伤或发生心肌梗死时,hs-CRP 迅速升高,是判断机体组织损伤的一个敏感可靠的指标,其含量的高低可间接反映冠脉粥样硬化的程度^[5-6]。Lp-PLA2 可水解 LDL 中的氧化

磷脂(ox-LDL),形成溶血卵磷脂和氧化脂肪酸,是介导 ox-LDL 产生系列生物学效应的关键性酶,在动脉粥样硬化引起的缺血性胸痛的发展中起到重要的作用^[7-8]。

中医学将冠心病心绞痛归于心痛、胸痹等病证的范畴内,其中对心血瘀阻型患者治疗以活血化瘀为主。活血通络方中丹参含有脂溶性成分(如丹参酮 I、丹参酮 II A、丹参酮 II B 等),以及水溶性成分(如丹参素、丹酚酸等),具有减轻内皮损伤、抗炎、抑制血小板聚集等多重作用^[9-11],在多种治疗心绞痛的中成药中均有应用^[12]。红花与丹参皆入心、肝经,两药合用滋补肝肾、活血祛瘀、通脉疏络、安神宁心^[13],从红花中得到的化学成分包括黄酮、生物碱、红花黄色素等,其中红花黄色素可明显增加冠脉血流量,改善心肌缺血,且有一定抗炎镇痛活性^[14]。当归补血活血,川芎行气活血,二者也是临床常用的药对,含有阿魏酸、藁本内酯等,配伍后活血作用更为明显^[15-16];与葛根、枳壳、水蛭、蜈蚣、地龙配伍后,共收活血化瘀、通络止痛之效。

本研究显示,在常规治疗的基础上加用活血通络方治疗 8 周后,治疗组心绞痛(92.3% vs 73.1%)和心电图有效率(84.6% vs 61.5%)均较对照组明显提高($P < 0.05$);同时测得治疗组血清中 hs-CRP 及 Lp-PLA2 较治疗前及治疗后的对照组显著下降($P < 0.05$),推测活血通络方通过增强抗炎作用发挥对 UAP 的辅助治疗作用。此外,2 组均未观察到明显不良反应出现,表明药物安全性良好。然而,本研究入选患者不多,其研究结果仍有待大规模临床数据的进一步验证。

参考文献

- [1] Neri SGG, Coppo M, Bandinelli M, et al. Exaggerated myocardial ox-LDL amount and LOX-1 receptor over-expression associated with coronary microvessel inflammation in unstable angina[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 226(2):476-482.

- [2] 崔跃起,江文科. 高敏 C 反应蛋白与不稳定型心绞痛的相关性研究[J]. *中国当代医药*, 2013, 20(24):113-114.
- [3] Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6):5126-5134.
- [4] Jabor B, Choi H, Ruel I, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A (2) (Lp-PLA(2)) in acute coronary syndrome: relationship with low-density lipoprotein cholesterol[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(12):1679-1686.
- [5] Yan J, Zang X, Chen R, et al. The clinical implications of increased cyclophilin A levels in patients with acute coronary syndromes[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(7/8):691-695.
- [6] Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(6):712-723.
- [7] 潘晨亮,彭瑜,张钰. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(1):90-94.
- [8] White HD, Simes J, Stewart RA, et al. Changes in lipoprotein-Associated phospholipase A2 activity predict coronary events and partly account for the treatment effect of pravastatin: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(5):e000360.
- [9] 赵春娟,马玉清,郭杨志,等. 丹参提取物药理作用研究进展[J]. *光明中医*, 2014, 29(9):2013-2015.
- [10] 杨巧玉,刘杨,包华音. 近 5 年丹参化学成分及药理作用研究进展[J]. *食品与药品*, 2014, 16(2):145-146.
- [11] 杨翠荣. 丹参现代研究概况[J]. *中国临床研究*, 2014, 6(14):147-148.
- [12] 周松,范叔清,张喜民,等. 丹参在治疗心绞痛中成药组方中的应用分析[J]. *中成药*, 2015, 37(4):924-928.
- [13] 李淑娇,唐于平,沈娟,等. 药对研究(Ⅷ)——丹参-红花药对[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(24):4227-4231.
- [14] 唐晓佳,殷莎,袁婷婷,等. 红花的化学成分及其药理活性研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2013, 31(3):161-168.
- [15] 尹辉. 当归化学成分及药理活性研究进展[J]. *重庆科技学院学报:自然科学版*, 2015, 17(1):100-101.
- [16] 周鸿,黄含含,张静泽,等. 川芎-当归药对研究进展[J]. *中成药*, 2015, 37(1):184-188.

(2016-01-11 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 995 页)

- [8] 曲森,唐启盛. 抑郁症与中医“郁证”的关系探讨[J]. *北京中医药大学学报*, 2004, 27(1):11-13.
- [9] 罗和春,库宝善. 电针治疗常见精神病[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993:144-147.
- [10] 李清亚,王晓慧,程俊. 针刺治疗抑郁症研究现状[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(23):2989-2991.
- [11] 魏波,徐伊. 针刺治疗抑郁症 72 例临床观察[J]. *暨南大学学报:自然科学与医学版*, 2013, 34(6):664-666.

- [12] 唐胜修,徐祖豪,唐萍,等. 针刺治疗抑郁性神经症的临床研究[J]. *中国针灸*, 2003, 23(10):585-586.
- [13] 张丽萍. 抑郁症治疗中重视调理脾胃气机的作用探讨[J]. *陕西中医*, 2005, 26(1):45-47.
- [14] 于佳卫,顾锡镇. 中医药治疗抑郁症研究进展[J]. *广西中医药*, 2011, 34(2):6-7.

(2015-03-25 收稿 责任编辑:王明)