

参元益气活血胶囊对不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者择期 PCI 围术期 ACE2 的影响

李爱勇 张玉灵 邢文龙 尚菊菊 刘红旭

(首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010)

摘要 目的:观察参元益气活血胶囊对择期经皮冠状动脉介入(PCI)气虚血瘀者患者围术期 ACE2 的影响,探讨该药的临床新用途。方法:采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂、对照的临床试验方案观察对照组及观察组对择期 PCI 的不稳定型心绞痛(UA)患者血清中 ACE2、ERK、PKC 水平的影响,同时观察参元益气活血胶囊对择期 PCI 围术期心绞痛的临床疗效。结果:2 组 PCI 术前 ACE2、ERK、PKC 差异无统计学意义($P>0.05$);对照组术后血清中 ACE2、ERK、PKC 水平有所升高,提示存在一定的围术期心肌损伤;观察组术后血清中 ACE2、ERK、PKC 水平较术前水平升高,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者 PCI 术后心绞痛发作均明显减少,显效率相当,总有效率观察组略高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:参元益气活血胶囊对择期 PCI 围术期心肌损伤具有一定的保护作用。

关键词 不稳定型心绞痛;参元益气活血胶囊;经皮冠状动脉介入;围术期心肌损伤;ACE2

Shenyuan Yiqi Huoxue Capsule on ACE2 of Patients with Unstable Angina of Qi-deficiency and Blood-stagnation Syndrome after PCI in Preoperative Period

Li Aiyong, Zhang Yuling, Xing Wenlong, Shang Juju, Liu Hongxu

(Beijing Hospital of Traditional Medicine affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Shenyuan Yiqi Huoxue capsule on ACE2 of patients with unstable angina (UA) of Qi-deficiency and Blood-stagnation syndrome after PCI in preoperative period, and explore its potential. **Methods:** Conduct RCTs in perspective with placebo to observe the ACE2, ERK, PKC level in the serum of patients with UA, thus studying the clinical effect of Shenyuan Yiqi Huoxue capsule. **Results:** Before the treatment, no statistical significance were found between the two groups in ACE2, ERK, PKC ($P>0.05$). While after the treatment there are significant difference in all those three levels in the treatment group and between the two groups ($P<0.05$). There being a rise of levels of all three in the control group after the surgery signifies myocardial damage. However, the occurrence of angina decreased in both groups after treatment, implying effectiveness; only without statistically higher total effective rate of the treatment group ($P>0.05$). **Conclusion:** Shenyuan Yiqi Huoxue capsule has effect on myocardial damage after PCI.

Key Words Unstable angina; Shenyuan Yiqi Huoxue capsule; PCI; Perioperative period of myocardial damage; ACE2

中图分类号:R285;R242;R541.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.002

心室重塑是指心肌缺血后所产生心室大小、形状和组织结构的变化过程,即梗死区心室壁心肌的变薄、拉长产生“膨出”,即梗死扩展,以及非梗死区室壁心肌的反应性增厚、拉长,致心室进行性扩张和变性伴心功能降低的过程。它可以引起心室泵血功能低下并最终发展为心力衰竭,心肌缺血后心室重构贯穿于整个病程的始终,成为影响预后的主要原因之一。参元益气活血胶囊(简称 SYYQ)是首都医科大学附属北京中医医院治疗不稳定型心绞痛血瘀证的院内制剂。本研究观察 SYYQ 对不稳定型心绞痛患者择期 PCI 围术期及围术期心绞痛的临床疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源 2016 年 7 月至 2016 年 11 月于首都医科大学附属北京中医医院内科住院符合本研究入选标准并择期行 PCI 的患者 64 例,且中医证属气虚血瘀证的不稳定性心绞痛(Unstable Angina Pectoris, UAP)患者。其中对照组 31 例,观察组 34 例。2 组患者年龄、性别、病史(糖尿病、高血压、高脂血症等)、冠状动脉病变病情程度、植入支架及服用药物情况,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照欧洲心脏病学会 2012 年 NSTEMI-ACS/NSTEMI 的诊断和治疗指

南^[1] 和美国心脏病学会 (ACC) 和美国心脏协会 (AHA) 2014 年 NSTE-ACS 患者管理指南制定^[2]; PCI 操作依据主要参考中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组 2012 年颁布的《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[3]。中医诊断标准:参照《中华人民共和国国家标准—中医临床诊疗术语证候部分》^[3] 和《中药新药临床研究指导原则》(2002 年版) 制订^[4], 选择气虚血瘀证作为观察证型。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(例)		糖尿病 (例)	高血压 (例)	高脂血症 (例)
			男	女			
观察组	34	64.59±11.43	20	14	16	12	12
对照组	31	65.40±11.57	20	11	11	10	10

注:2 组比较, $P>0.05$ 。

1.3 纳入标准 同时符合以下 5 条者:1) 年龄在 18~86 岁;2) 符合 UAP 诊断标准;3) 同意择期冠状动脉造影,并接受包括球囊扩张及置入支架在内的 PCI 治疗;4) 符合中医胸痹心痛病气虚血瘀证候诊断标准;5) 受试者或法定代理人自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 急性 ST 段抬高型心肌梗死或稳定性心绞痛;2) 高危的非 ST 段抬高 ACS(包括 UAP 和 NSTEMI) 患者,需要行急诊 PCI;3) 需要行冠状动脉旁路移植术的患者;4) 严重心功能不全(左室射血分数 $<30\%$);5) 合并其他能引起 CK-MB、TnT 水平升高的疾病,如心肌炎、心力衰竭、心肌病等;6) 恶性肿瘤或血液性疾病;7) 肝功能异常(ALT 或 AST 高于正常值上限 2 倍)、肾功能异常($Cr>3\text{ mg/dL}$);8) 对试验药物过敏者;9) 术前 1 月已经使用益气逐瘀法中药制剂或临床研究过程中要求服用其他中药者。

1.5 剔除标准 符合以下 1 条者:1) 纳入后发现不符合 NSTE-ACS 诊断标准而被误纳入者;2) 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;3) 观察中自行服用其他中成药或中药汤剂者。

1.6 中止试验标准 1) 服药后,周身出现皮疹,考虑为药物过敏者;2) 服药后,出现确定因试验用药引起的临床不适表现:如严重的恶心、呕吐,皮下瘀斑、黑便等情况者;3) 服药后,出现严重肝肾功能不全者($Cr>3\text{ mg/dL}$ 或 $265.2\text{ }\mu\text{mol/L}$;ALT、AST $>$ 正常高限 2 倍);4) 服药后,出现其他不可预知的紧急病情变化者。

1.7 治疗方法 术前所有患者均完善血尿便常规、

血凝、生化全项、人类免疫缺陷病毒(HIV)、梅毒、心脏超声、心电图、胸片、碘过敏实验等相关理化检查;术前备皮;术前用药依据指南。术中使用 6 F~8 F 动脉鞘和 5 F~7 F 导管,首剂使用肝素 5 000 U,此后每间隔 1 h 增加 1 000 U,监测其动态血压、心电监护情况。对于狭窄 $\geq 75\%$ 的冠状动脉主支,在狭窄处先通过预扩张球囊的打开与闭合,完成至少 2 次连续的 30 s 阻断至 30 s 再灌注过程,之后再植入支架。术后即查 18 导联心电图、血凝、心肌酶及肝肾功能;皮下注射低分子肝素 4 000 U~6 000 U,2 次/d,共 5~7 d;支架植入术后患者口服氯吡格雷 75 mg,1 次/d,连续服药 18 个月;阿司匹林 100 mg,1 次/d,应长期服用。PCI 术成功标准:CAG 示术后残余狭窄 $<50\%$,血流 TIMI3 级。

1.8 研究方法 本研究采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂、对照的临床试验方法,采用随机数字表及随机数余数分组法将纳入患者随机分为参元丹组和安慰剂组,并进行分配隐藏,其中盲底由本试验设计指导老师、首都医科大学附属北京中医医院药房工作负责人及国家药品临床研究基地负责人保存。并设有相应的应急信封。1) 对照组:对照组(31 例):常规西药治疗+安慰剂;常规西药治疗指拜阿司匹林 100 mg,1 次/d,氯吡格雷 75 mg/d(术前 12 h 累计服用总量 $>300\text{ mg}$),单硝酸异山梨酯片 20 mg,2 次/d,阿托伐他汀钙片(商品名:立普妥)20 mg/次,每晚 1 次。在常规西药治疗的基础上,从介入治疗前 3 d 开始,与西药间隔 0.5 h 后温开水送服安慰剂(北京中医医院制剂室制成胶囊,每粒含炒面粉 0.4 g,其外观包装、形状、颜色与 SYD 制剂完全一致)4 粒/次,3 次/d,连续服用至术后第 7 天。2) 观察组:观察组(33 例):在与对照组常规西药治疗方案相同的基础上,从介入治疗前 3 d 开始,与西药间隔 0.5 h 后温开水送服参元益气活血胶囊(北京中医医院制剂室制成提供胶囊制剂,规格:60 mg/粒,药物组成为黄芪、党参、玄参、丹参、地龙、土鳖虫、水蛭、延胡索,北京市药监局批准文号 99 京卫字[056]第 F203 号)。4 粒/次,3 次/d,连续服用至术后第 7 天。

1.9 观察指标 术后 ACE2、ERK、PKC 指标测定:每组分别于 PCI 术前及术后 24 h 抽取 4 mL 静脉血。采用酶联免疫分析法测定。试剂均购自南京建成生物工程研究所。

1.10 疗效判定标准 术后 7 d 中医证候疗效判定标准:参照中华人民共和国《中药新药临床研究指导原则》进行评定。显效:治疗后心绞痛症状分级降低

两级,心绞痛基本消失(即在较重的超过日常活动的体力活动时也不出现心绞痛),不用硝酸甘油;有效:治疗后心绞痛症状分级降低一级,硝酸甘油减用一半;无效:症状及硝酸甘油用量无改变,或虽有所减少但未达到改善程度者。

1.11 统计学方法 所有数据采用 SPSS 15.0 统计软件包进行分析处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较时采用独立样本 t 检验,组内比较时采用配对 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清中 ACE2、ERK、PKC 水平比较 2 组 PCI 术前 ACE2、ERK、PKC 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。PCI 术后与术前相比较,对照组术后血清中 ACE2、ERK、PKC 水平升高,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组术后血清中 ACE2、ERK、PKC 水平较术前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者血清中 ACE2、ERK、PKC 水平比较($\bar{x} \pm s$,U/L)

组别	例数	时间	ACE2	ERK	PKC
观察组	34	PCI 前	22.11 ± 3.70	110.11 ± 40.70	11.33 ± 3.72
		PCI 后	30.71 ± 4.07	119.71 ± 40.07	14.64 ± 3.42*
对照组	31	PCI 前	21.72 ± 3.56	111.12 ± 39.56	10.89 ± 3.87
		PCI 后	23.03 ± 3.29	111.03 ± 32.29	10.31 ± 3.17 [△]

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者 PCI 术后心绞痛疗效 2 组患者 PCI 术后心绞痛发作均明显减少,2 组显效率相当,总有效率观察组略高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者 PCI 术后心绞痛疗效[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	34	29(82.85)	4(14.28)	1(2.85)	33(97.05)
对照组	31	24(80.00)	6(16.67)	1(3.33)	30(96.77)

注:2 组比较, $P > 0.05$ 。

3 讨论

冠心病粥样硬化性心脏病,是指由于冠状动脉粥样硬化斑块及其破裂、血栓形成、血管痉挛等因素造成冠脉严重狭窄或闭塞,引起心肌缺血、缺氧、功能障碍甚至坏死的临床疾病。在心肌梗死后,心脏的细胞外基质重塑也是一个动态的进程,胶原纤维在梗死后 1 周出现形态上的改变,而在 2 周后这些胶原纤维进行重塑形成疤痕组织^[4]。有研究发现在心肌梗死后心脏中的细胞外基质的沉积不同于皮肤

组织具有自限性,由于受到不断的刺激而在心梗组织中持续性进展,进而会导致心功能不全的发生。因此,在心梗后期,特别是在心梗周边区减少胶原沉积是有益于心功能的维护^[5-7]。同时,临床研究也证明在心梗过程中使用血管紧张素受体阻滞剂来抑制心肌纤维化过程,将改善心室重塑,减少心梗后死亡率和并发症的发生率,改善心功能,有利于心肌梗死的治疗^[8-9]。ACE2 可催化 Ang I 转化为 Ang-(1-9),进而在 ACE 作用下转化为 Ang1-7,同时 ACE2 可将异常升高的 Ang II 转化为 Ang1-7,发挥对心血管的保护作用。已有实验表明,定位破坏小鼠 ACE2 基因可引起循环 Ang II 水平的显著升高和心脏功能的严重损伤^[10]。Dong 等^[11]发现 ACE2 过表达可改善糖尿病心肌病的射血分数,升高 Ang-(1-7)的浓度,减小心肌细胞直径,降低心肌 I、Ⅲ型胶原蛋白的沉积,降低心肌 ACE、Ang II 的浓度,明显改善心室重构。ACE2 通过作用于 Mas 受体起到舒张血管、抗增生、抗氧化应激的心血管保护作用。

益气逐瘀法组方的参元益气活血胶囊是首都医科大学附属北京中医医院治疗急性冠脉综合症的院内制剂,SYD 可以通过降低缺血再灌注(Ischemic/Reperfusion,I/R)大鼠血浆 LDH、CK-MB 的水平,抗脂质过氧化损伤,减少 I/R 后梗死面积的扩大变化发挥心脏多靶点保护作用,SYD 能够改善氧化应激损伤、降低炎症反应、上调 NOS 表达,提高缺氧/复氧诱导的心肌细胞活性,通过激活 PI3K/Akt 通路发挥抗心肌细胞凋亡^[12-16]。参元益气活血胶囊方中重用黄芪和党参为君药,补气扶正;土鳖虫、水蛭破血逐瘀,丹参活血祛瘀为臣药;玄参育阴软坚,延胡索行气活血,是佐使之药。全方扶正益气与破血逐瘀同用,共奏益气养阴、破血逐瘀、通络止痛之功效。本研究入选患者均为不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者,研究显示,参元益气活血胶囊组与常规治疗组相比,能明显增强血清中 ACE2、ERK、PKC 活性、提示参元益气活血胶囊可通过激活 ACE2-Ang(1-7)-MASR 保护缺血再灌注损伤的心肌,并通过减轻心室重构改善心肌缺血患者心功能。

4 结论

本研究表明参元益气活血胶囊通过激活 ACE2-Ang(1-7)-MASR 轴,减轻心肌缺血后的心室重构发挥保护围手术期心肌损伤。

参考文献

[1] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ESC 2023 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation

- Myocardial Infarction[J]. JACC 2012,50-157.
- [2] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non - ST-Elevation-Acute Coronary Syndromes; Executive Summary; A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association TaskForce on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014(130): 2354-2394.
- [3] 中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语证候部分[S]. GB/T 16751.2 — 1997.
- [4] Sun, Y. Cardiac angiotensin converting enzyme and myocardial fibrosis in the rat[J]. Cardiovasc Res, 1994, 28(9): 1423-1432.
- [5] van den Borne, S. W. Myocardial remodeling after infarction; the role of myofibroblasts[J]. Nat Rev Cardiol, 2010, 7(1): 30-37.
- [6] Small, E. M. Myocardin-related transcription factor-a controls myofibroblast activation and fibrosis in response to myocardial infarction. Circ Res, 2010, 107(2): 294-304.
- [7] Ikeuchi, M. Inhibition of TGF- β signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction[J]. Cardiovasc Res, 2004, 64(3): 526-535.
- [8] Okada, H. Postinfarction gene therapy against transforming growth factor- β signal modulates infarct tissue dynamics and attenuates left ventricular remodeling and heart failure[J]. Circulation, 2005, 111(19): 2430-2437.
- [9] Solomon, S. D. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction[J]. Circulation, 2005, 111(25): 3411-3419.
- [10] Danilczyk U, Eriksson U, Crackower MA, et al. A Story of two ACEs[J]. J Mol Med, 2003, 81(4): 227-234.
- [11] Dong B, Yu QT, Dai HY, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 over expression improves left ventricular remodeling and function in a rat model of diabetic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(8): 739-747.
- [12] 刘红旭, 金玫, 王振裕, 等. 参元丹煎剂治疗不稳定心绞痛(血瘀证) 113 例临床观察[J]. 中医杂志, 1999, 40(4): 219-221.
- [13] 刘红旭, 金玫, 王振裕, 等. 参元丹与合心爽治疗不稳定性心绞痛血瘀证疗效观察[J]. 中国中医急症, 2003, 12(4): 293 ~ 294.
- [14] 尚菊菊, 李爱勇, 杨洪志, 等. 参元丹药理预适应对大鼠缺血再灌注心肌梗死面积、蛋白激酶 C 及热休克蛋白 70 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 730-733.
- [15] 佟彤, 刘红旭, 尚菊菊, 等. 参元丹对缺血再灌注心肌细胞内质网应激相关因子 GRP78、CHOP 表达的影响[J]. 世界中医药, 2016, 10(3): 407-409.
- [16] 刘红旭, 李爱勇. 参元丹后处理对缺血/再灌注大鼠血清 MDA、SOD 水平的影响[J]. 微循环学杂志, 2010, 20(2): 66-67.

(2017-02-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 242 页)

5 “脑心同治”的适用范围

需明确脑卒中(中风病)及冠心病心绞痛(胸痹心痛病)发病时的病机、临床症状表现及体征明显不同,需针对不同的病机采取不同的中医治疗策略和方法。脑卒中急性期的治疗原则为通透表里为主,即解表降逆,又温里,兼清上焦热、活血化瘀。采用续命汤类方疗效卓著。而“阳微阴弦,即胸痹而痛”,表明胸痹心痛病的病机为上焦胸阳亏虚,中下两焦的寒邪乘虚上逆,上焦的阳气被寒邪围困而产生郁热。用瓜蒌薤白白酒汤等方剂振奋胸中阳气,通痹散结,清热涤痰。因此,脑卒中(中风)及冠心病心绞痛(胸痹心痛)急性期的治疗原则和治疗方法不同。

6 脑心同治理论提出的意义

基于以上分析,不论是针对心脑血管疾病共同的病理基础动脉粥样硬化和炎性反应,还是重视七情内伤在心脑血管疾病病理机制中的重要作用,脑心同治理论的提出,必然更加系统、全面的认识心脑血管疾病的核心病机,采用气痰瘀同治之法,祛除气滞、血瘀、痰浊等病理产物,以达到临床精准而高效治愈心脑血管疾病的目的。

参考文献

- [1] 赵步长, 庄欣. 论心脑血管疾病的脑心同治原则[J]. 世界中医

药, 2006, 1(1): 16-17.

- [2] 赵步长, 伍海勤, 赵涛, 等. 中医脑心同治论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 14-21.
- [3] 孙媛. 双心疾病辨用经方的思路探讨[J]. 天津中医药, 2012, 29(4): 361-362.
- [4] 石卫晨, 吴蓉, 蔡利红. 浅谈“双心”疾病的研究现状及方向[J]. 现代临床医学, 2015, 41(3): 230-232.
- [5] 刘其松. 调神针法治疗中风后抑郁的临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [6] Kern S, Skoog I, Östling S, et al. Retraction notice to “Lower CSF interleukin-6 predicts future depression in a population-based sample of older women followed for 17 years”[J]. Brain Behavior & Immunity, 2013, 32: 153-158.
- [7] 钟家菊, 李志伟, 谢鹏. 细胞因子与抑郁症[J]. 中风与神经疾病, 2015, 32(6): 571-572.
- [8] 许晶晶, 李向平, 陈名杰, 等. 焦虑抑郁情绪对冠心病患者血清炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 中国循环杂志, 2011, 26(6): 426-429.
- [9] 王伟玮, 王艳玲. 抑郁对老年冠心病患者血清炎症因子及血小板活性的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(11): 2060-2061.
- [10] 尚玉秀, 刘一郡. 抑郁与炎症对中老年冠心病患者预后的影响[J]. 中国老年学, 2016, 36(13): 3154-3155.
- [11] 缪学琼, 郭建军. 脑卒中后抑郁的危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(13): 35-36.
- [12] 邢玉瑞. 七情学说的发生学研究述评[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2014, 54(4): 1-3.

(2017-02-10 收稿 责任编辑:徐颖)