

雪莲通脉丸对冠心病心绞痛患者血管内皮影响的临床研究

任小娟 祝 婕 张秀芬 帕丽旦 赵金娜 王 卫

(新疆乌鲁木齐市中医医院, 乌鲁木齐, 830011)

摘要 目的:通过观察雪莲通脉丸治疗冠心病心绞痛患者前后,血浆一氧化氮(NO)、抗氧化应激指标超氧化物歧化酶(SOD)、血栓素 B_2 (TXB₂)、P-选择素(P-selectin)等血管内皮功能指标的变化,评估雪莲通脉丸对血管内皮功能的影响。方法:选取2014年5月至2017年5月新疆乌鲁木齐市中医医院冠心病心绞痛患者60例,按随机数字表分成观察组和对照组,每组30例。对照组给予西医常规治疗,根据患者病情选用阿司匹林肠溶片100 mg,1次/d;他汀类(口服辛伐他汀片20 mg,1次/d); β -受体阻滞剂(口服比索洛尔5 mg,1次/d,或美托洛尔25 mg,2次/d),硝酸酯类(口服欣康40 mg,1次/d);疗程8周。观察组:在对照组的基础上,同时给予雪莲通脉丸,9 g/次,2次/d,疗程8周。治疗8周后观察2组患者中医证候积分、NO、SOD、TXB₂、P-selectin的变化。结果:1)中医证候:治疗后2组中医证候积分均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组改善程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。医证候临床疗效方面:观察组显效率60.00%,明显优于对照组的33.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组总有效率96.7%,明显优于对照组的80%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2)血浆一氧化氮(NO)水平:治疗后2组患者血浆NO水平升高,且观察组前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组患者血浆NO比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。3)血浆SOD水平:治疗后2组患者SOD水平均有所升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组患者血浆SOD比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。4)血浆TXB₂、P-selectin水平:治疗后2组患者TXB₂、P-selectin水平均有所下降,且观察组与治疗前比较明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后组间比较,观察组TXB₂、P-selectin水平较对照组均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:雪莲通脉丸可以有效改善冠心病稳定性心绞痛患者的临床症状,同时升高NO和SOD水平,增强抗氧化能力;降低TXB₂和P-selectin水平,减轻血管内皮细胞的损伤,使血管内皮功能部分恢复。由此推断雪莲通脉丸对血管内皮功能有保护作用。

关键词 雪莲通脉丸;冠心病;血管内皮功能

Clinical Study on the Effects of Xuelian Tongmai Pills on Vascular Endothelium of Patients with Coronary Heart Disease Angina

Ren Xiaojuan, Zhu Jie, Zhang Xiufen, Pa Lidan, Zhao Jinna, Wang Wei

(Xinjiang Urumqi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830011, China)

Abstract Objective: To observe the changes of vascular endothelial function indexes of plasma-nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD), thromboxane B_2 (TXB₂) and P-selectin of patients with coronary heart disease (CHD) angina by treating with Xuelian Tongmai Pills, and to evaluate the effects of Xuelian Tongmai Pills on vascular endothelial function. **Methods:** A total of 60 patients with CHD angina in accordance from May 2014 to May 2017 with diagnosis criteria were divided into control group (conventional western medicine treatment group) and treatment group (Xuelian Tongmai Pills + conventional western medicine treatment), 30 cases in each group. The control group was treated with conventional western medicine treatment. The patients were given Aspirin Enteric-coated Tablets 100 mg, qd, Statins (oral administration of Simvastatin Tablets 20 mg, qd), β -receptor blocker (oral administration of bisoprolol 5 mg, qd or metoprolol 25 mg, bid), Nitrates (oral administration of xinkang 40 mg, qd). The treatment course was 8 weeks. The treatment group was added Xuelian Tongmai Pills 9 g per time, bid for 8 weeks. The changes of TCM pattern scores, NO, SOD, TXB₂ and P-selectin of patients in two groups after 8 weeks' treatment were observed. **Results:** 1) For TCM pattern, TCM pattern scores of two groups were significantly improved after treatment ($P < 0.05$), and the improvement of treatment group was significantly better than that of control group ($P < 0.05$). For clinical efficacy, the effective rate of treatment group was 60.00%, which was significantly better than 33.33% in control group ($P < 0.05$). The total effective rate of treatment group was 96.7%, which was significantly better than 80% of control group ($P < 0.05$). 2) For plasma NO level, plasma NO levels of two

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2014CB542903)——“基于冠心病痰瘀互结证辨证方法的创新研究”;国家重大新药创制科技重大专项课题(2013ZX09303301)——“中药新药临床研究技术平台规范建设”;新疆乌鲁木齐市科技局科学技术计划项目(Y151310021)

作者简介:任小娟(1983.02—),女,硕士,副主任医师,研究方向:老年病的中西医结合研究,E-mail:435054996@qq.com

通信作者:张秀芬(1961.02—),女,硕士,主任医师,研究方向:心血管病的中西医结合研究,E-mail:403924993@qq.com

groups were increased after treatment, and there was significant difference in treatment group before and after treatment ($P < 0.05$), while the difference was not significant in control group ($P > 0.05$). The difference in plasma NO level of two groups was significant after treatment ($P < 0.05$). 3) For plasma SOD level, the plasma SOD levels were increased in both groups after treatment ($P < 0.05$), and the difference in treatment group was significant before and after treatment ($P < 0.05$), while no significant difference in control group ($P > 0.05$). The difference in plasma SOD of two groups after treatment was significant ($P < 0.05$). 4) For plasma TXB₂ and P-selectin levels, the plasma TXB₂ and P-selectin levels of two groups were decreased after treatment, and the decrease of treatment group was significant before and after treatment ($P < 0.05$), while no significant difference in control group ($P > 0.05$). When compared between two groups after treatment, the plasma TXB₂ and P-selectin levels of treatment group were significantly decreased when compared with that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xuelian Tongmai Pills can significantly improve the symptoms of patients with CHD stable angina, increase NO and SOD level, strengthen oxidation resistance, decrease TXB₂ and P-selectin levels, alleviate vascular endothelium damage, and partially restore the functions of vascular endothelium, which can be inferred that Xuelian Tongmai Pills has protective effect on vascular endothelial function.

Key Words Xuelian Tongmai Pills; Coronary heart disease; Vascular endothelial function

中图分类号: R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.002

随着我国人民生活水平的提高及人口老龄化的加快,冠心病是目前严重威胁中国人民生命健康的常见病、多发病^[1],其发病率、病死率、住院率呈迅速上升趋势^[2],因而积极开展冠也病的防治研究刻不容缓。研究证实,内皮功能障碍贯穿于冠状动脉粥样硬化进程的各个阶段^[3]。另有研究^[4]表明:吸烟、高血压、高血脂等原因导致动脉粥样硬化发生时,即可损伤血管内皮功能,导致 NO 分泌量及其活性降低,ET-1、AngII 等分泌增加^[5]。近年来研究发现,血管内皮功能损害已被确认为冠也病重要的独立危险因素^[6]。

中医在对冠心病的治疗中取得了良好的效果。雪莲通脉丸系名老中医验方,由天山雪莲等 20 余味中草药组成临床应用多年,长期运用于治疗冠心病稳定型心绞痛患者,取得了较好的疗效。本研究从血管内皮的角度入手,通过观察雪莲通脉丸对冠心病心绞痛患者中医症候积分、NO、SOD、TXB₂、P-selectin 的情况,探究其防治冠心病的作用机制,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月至 2017 年 5 月我院门诊气虚血瘀型冠心病稳定型心绞痛患者 60 例,随机分为观察组和对照组,每组 30 例,观察组中,男 15 例,女 15 例,平均年龄(55.14 ± 4.50)岁,对照组中,男 16 例,女 14 例,平均年龄(57.93 ± 2.44)岁。2 组性别、年龄、病程经统计学处理差异无统计学意义,具有可比性。本研究经过我院伦理委员会批准并经患者及其家属知情同意。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2007 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公布

的《慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南》^[7]。

1.2.2 心绞痛轻重分级标准 参照 2002 年国家药品监督管理局《中药新药治疗(冠心病心绞痛)的临床研究指导原则》^[8]制定。

1.2.3 中医症候判定标准及中医症状分级量化判定标准 均参照 2002 年国家药品监督管理局《中药新药治疗(冠心病心绞痛)的临床研究指导原则》^[8]制定。

1.3 纳入标准 1)符合冠心病稳定型心绞痛的诊断标准,中医符合气虚血瘀型的辨证标准;2)每周发作心绞痛 2 次或 2 次以上的患者;3)年龄在 18~80 岁之间。

1.4 排除标准 1)经检查证实为冠心病急性心肌梗死。2)经检查证实为其他心脏疾病、更年期综合征、胃及食管反流等所致胸痛者。3)合并严重且未控制的高血压、严重心律失常等急性疾病者。4)合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者。5)精神、神经异常或智力障碍。6)妊娠或哺乳期的妇女。7)过敏体质者。

1.5 治疗方法 采用随机非等量对照研究,将 60 例稳定型心绞痛患者分成观察组和对照组,每组 30 例。对照组给予西医常规治疗,根据患者病情选用阿司匹林肠溶片 100 mg,1 次/d;他汀类(口服辛伐他汀片 20 mg,1 次/d);硝酸酯类(口服欣康 40 mg,1 次/d); β -受体阻滞剂(口服比索洛尔 5 mg,1 次/d,或美托洛尔 25 mg,2 次/d)。疗程为 8 周。观察组:在对照组的基础上,给予雪莲通脉丸,9 g/次,2 次/d。方药组成:雪莲 6 g、西洋参 12 g、首乌 30 g、槐米 10 g、牛膝 15 g、肉苁蓉 20 g、泽泻 12 g 等。参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年)疗效评定标准,拟 8 周为 1 个疗程,1 个疗程后观察疗效。

根据患者合并高血压、糖尿病、血脂异常或其他疾病,而分别给予降压、降糖、调脂及其他对症治疗。

1.6 观察指标 观察 2 组治疗后患者中医症候积分、NO、SOD、TXB₂、P-selectin 的变化。

1.7 统计学方法 所有数据均输入计算机,运用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$),符合正态分布采用 *t* 检验,不符合采用非参数检验,计数资料采用卡方检验,等级资料采用秩和检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后 2 组心绞痛疗效比较 治疗后 2 组中医证候积分均有明显改善,差异有统计学意义(*P* < 0.05),且观察组改善程度明显优于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。中医证候临床疗效方面:观察组显效率 60.00%,明显优于对照组的 33.33%,差异有统计学意义(*P* < 0.05),观察组总有效率 96.7%,明显优于对照组的 80%,经卡方检验 $\chi^2 = 4.897$,2 组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),在心绞痛症状改善方面观察组优于对照组。见表 1。

表 1 2 组患者心绞痛改善情况[例(%)]

组别	显效%	有效%	无效%	总有效率%
对照组(<i>n</i> = 30)	10(33.30)	14(46.70)	6(20.00)	24(80.00)
观察组(<i>n</i> = 30)	18(60.00)	11(36.70)	1(3.30)	29(96.70)

2.2 治疗后 2 组中医症候积分的比较 2 组症状积分均有改善,治疗前 2 组经 *t* 检验,*t* = 0.2970,差异无统计学意义(*P* > 0.05),2 组间具有可比性;治疗后 2 组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05),观察组优于对照组;每组治疗前后比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05),表示治疗后有改善。见表 2。

表 2 2 组患者中医症候积分改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
对照组(<i>n</i> = 30)	13.93 ± 5.47	8.47 ± 4.55 *
观察组(<i>n</i> = 30)	13.53 ± 4.95	5.10 ± 3.488 * [△]

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;治疗后 2 组组间比较[△]*P* < 0.05

2.3 治疗后 2 组血浆一氧化氮(NO)的比较 治疗后 2 组患者血浆 NO 水平升高,且观察组前后比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),对照组前后比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后 2 组患者血浆 NO 比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 治疗后 2 组超氧化物歧化酶(SOD)的比较 治疗后 2 组患者 SOD 水平均有所升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),且观察组前后比较差异有统计

学意义(*P* < 0.05),对照组前后比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后 2 组患者血浆 SOD 比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

表 3 2 组患者 NO 变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NO/(μmol/L)
对照组(<i>n</i> = 30)	
治疗前	80.35 ± 9.63
治疗后	95.52 ± 7.29 *
观察组(<i>n</i> = 30)	
治疗前	81.72 ± 10.09
治疗后	107.34 ± 3.38 * [△]

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;治疗后 2 组组间比较,[△]*P* < 0.05

表 4 2 组患者 SOD 变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD/(U/mL)
对照组(<i>n</i> = 30)	
治疗前	58.44 ± 19.37
治疗后	60.35 ± 14.44
观察组(<i>n</i> = 30)	
治疗前	58.36 ± 17.38
治疗后	65.45 ± 14.76 [△]

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组比较,[△]*P* < 0.05

2.5 治疗后 2 组血浆 TXB₂、P-selectin 的比较 治疗后 2 组患者 TXB₂、P-selectin 水平均有所下降,且观察组与治疗前比较明显下降,差异有统计学意义(*P* < 0.05);对照组前后比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后组间比较,观察组 TXB₂、P-selectin 水平较对照组均明显下降,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 5。

表 5 2 组患者血浆 TXB₂、P-selectin 变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TXB ₂ (pg/mL)	P-selectin (ng/L)
对照组(<i>n</i> = 30)		
治疗前	138.79 ± 57.34	28.43 ± 6.25
治疗后	101.59 ± 56.43	24.91 ± 5.73
观察组(<i>n</i> = 30)		
治疗前	143.36 ± 56.32	27.85 ± 5.37
治疗后	87.37 ± 56.01 * [△]	22.07 ± 5.12 * [△]

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组比较,[△]*P* < 0.05

2.6 安全性评价 2 组均具有良好的安全性,2 组治疗前后血常规、大小便常规、肝肾功能检查及心电图均未出现明显异常。

3 讨论

冠心病属于中医学“胸痹”“真心痛”等病的范畴,其病位在心,同时又与肝、脾、肾等脏功能失调有关,其病理性质为本虚标实。有研究证实:气虚是本虚中最常见的证候要素,血瘀是标实中最常见的证候要^[9]。气虚血瘀型冠心病存在血管内皮功能异

常,并贯穿其发生发展过程的始终。

自1973年Ross等^[10]首次提出“内皮损伤反应”假说以来,血管内皮功能成为心血管领域研究的热点。血管内皮细胞功能障碍是构成冠心病发生、发展的重要病理基础^[11]。内皮功能障碍在动脉粥样硬化、心肌缺血及缺血再灌注损伤过程中发挥着重要作用^[12]。通过对内皮细胞标志物的检测,可帮助人们判断内皮细胞的功能,评估冠心病的危险分层及预后,并为冠心病的防治提供新的思路,对于降低冠心病的发病率和死亡率有重要意义^[13]。研究发现改善血管内皮功能对延缓或阻止冠状动脉粥样硬化及心血管事件的发生具有意义^[14]。

血管内皮是体积最大的内分泌系统可合成一系列重要的血管活性因子包括NO、ET、前列腺素、TXB₂等。TXB₂作为血栓素A₂的主要衍生物具有诱导血小板聚集、收缩血管作用。这些因子对调节血管舒缩功能及血流量具有重要作用。当高血脂、高血压、糖尿病、吸烟等多种危险因素通过氧化应激、炎症反应导致AS发生时,即可损伤内皮细胞功能,出现NO分泌量及活性降低,ET-1增加。此外,SOD作为体内最重要的抗氧化酶,它们的活力反映了机体清除氧自由基(OFR)的能力,当平衡状态被破坏,进而引起AS及CHD的发生。

本研究所选用的雪莲通脉丸长期临床应用有较好临床疗效,方选雪莲通脉丸是由雪莲、西洋参、红花、蒲黄、益母草等组成。方中西洋参为君药,重用西洋参扶正固本,益气养心;雪莲、红花、蒲黄、益母草为臣药,有活血祛瘀止痛的功效;有研究表明活血化瘀药可增加冠脉血流量,保护缺氧心肌,减少心肌缺血的发生^[15]。现代药理研究已证实,雪莲通脉丸组成药物如川芎、西洋参等对血管内皮细胞的增殖具有明显促进作用。本方所用活血化瘀类药物如益母草、红花、土鳖虫、水蛭、血竭等具有扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流量和保护冠状动脉血管内皮细胞等作用^[16]。雪莲通脉丸改善血管内皮细胞功能、抑制冠脉收缩、增加冠脉血流量、改善心肌供血供氧等综合效应很可能是雪莲通脉丸治疗冠心病气虚血瘀证的机制所在^[17]。本方诸药合用针对气虚血瘀型冠心病而共奏益气养阴、活血化瘀的功效。诸药合用,标本兼治,补气而不壅滞,化瘀而不伤正,从而改善气虚血瘀这一病理状态。

本研究表明,雪莲通脉丸能显著缓解心绞痛发作,提高临床疗效,其在改善血管内皮细胞功能方面,可显著升高NO,在抗氧化应激及炎症反应方面,能显著提高血SOD水平,抑制TXB₂分泌,改善血管内皮细胞功能,增加冠脉血流量,减轻心肌缺氧,进而达到防止心绞痛的发生及改善预后的作用,值得在临床进一步推广使用。

参考文献

- [1]赵冬,吴兆苏,王薇,等.北京地区1984-1997年急性冠心病事件发病率变化趋势(中国MONICA方案的研究)[J].中华心血管病杂志,2000,28(1):14-17.
- [2]He J,Gu D,Wu X,et al. Major cause of death among men and women in China[J]. N Engl J Med,2005,353(11):1124-1134.
- [3]Lusis AJ. Atherosclerosis[J]. Nature,2000,407(6801):233-241.
- [4]Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease[J]. Circ J,2002,66(6):529-533.
- [5]Cody RJ. The integrated effects of angiotensin II[J]. Am J Cardio,1997,79(5A):9-11.
- [6]李寰.内皮功能障碍与冠脉疾病[J].心血管学进展,2001,22(1):40-43.
- [7]中华医学会心血管病学分会.慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2008,35(5):195-196.
- [8]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2012:69-73.
- [9]毛静远,牛子长,张伯礼.近40年冠心病中医证候特征研究文献分析[J].中医杂志,2011,52(11):958-959.
- [10]中西医结合防治冠心病、心绞痛、心律失常研究座谈会报道.医学研究通讯,1979(12):10-14.
- [11]Gutierrez E,Flammer AJ,Lerman LO,et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery diseases[J]. Eur Heart J,2013,34(41):3175-3181.
- [12]徐雅琴,张钧华,唐朝枢.氧化修饰低密度脂蛋白和血管内皮损伤[J].中国介入心脏病学杂志,1999,7(3):143-146.
- [13]马彩云,柳景华,马芹,等.冠心病与血管内皮细胞标志物关系的研究[J].中国介入心脏病学杂志,2016,2(24):104-106.
- [14]Cozzolino M,Kettler M,Zehnder D. The vitamin D System: a crosstalk between the heart and kidney[J]. Eur J Heart Fail,2010,12(10):1031-1041.
- [15]陈可冀,张之南,梁之钧,等.血瘀证与活血化瘀研究[M].上海:上海科学技术出版社,2013:11-15.
- [16]赵亚春.温阳补气化痰法治疗冠心病心绞痛的临床观察[J].中国实用医药,2009,4(7):130-131.
- [17]秦汉,胡志希,李琳,等.雪莲通脉丸对冠心病气虚血瘀证小鼠血管内皮细胞功能相关指标ET-1、NO、ACE的影响[J].湖南中医药大学学报,2016,2(36):25-28.

(2017-07-26 收稿 责任编辑:张文婷)