

“丹芪散”对冠心病稳定型心绞痛患者的防治作用与机制研究

——附30例临床资料

张元贵 李亮 林丰夏 曾志聪 宋银枝

(深圳市宝安区中医院,广东深圳518133)

摘要 目的:观察丹芪散治疗冠心病稳定型心绞痛的临床疗效及对实验室指标内皮祖细胞(EPCs)、血管内皮生长因子(VEGF)、缩血管物质内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)的影响。方法:将符合纳入标准的冠心病稳定型心绞痛患者60例,按随机数字表法分为治疗组30例和对照组30例。对照组给予冠心病二级预防常规治疗,治疗组在对照组基础上加用中药丹芪散口服。疗程3个月。观察2组治疗前后血脂指标、心绞痛症候积分、常规心电图、心率变异性、6min步行试验及实验室指标(EPCs、VEGF、ET-1、NO)方面的变化,并比较临床疗效及心电图疗效。结果:治疗组临床总有效率90.0%,明显高于对照组的80.0% ($P<0.05$);治疗组较对照组能显著改善心电图缺血 ($P<0.05$);治疗组较对照组能显著降低总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)水平及升高高密度脂蛋白(HDL-C)水平 (P 均 <0.05);治疗组较对照组能显著增高动态心电图HRV各项指标 (P 均 <0.05);治疗组较对照组能显著升高EPCs、VEGF、NO水平及降低ET-1水平 (P 均 <0.05)。结论:丹芪散联合冠心病二级预防治疗冠心病稳定型心绞痛患者能显著提高临床疗效,显著改善血脂、心电图缺血及心率变异性,可能与通过升高外周血EPCs、VEGF和NO水平及降低ET-1水平,改善冠状动脉内皮损伤有关。

关键词 丹芪散;冠心病;稳定型心绞痛;血管内皮功能;中西医结合疗法

中图分类号 R541.405 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)10-0029-04

基金项目 2016年宝安区医疗卫生科研项目(2016CX025)

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是一种临床常见、致死率高的心血管疾病,通常由高血压、高血脂、糖尿病、吸烟、肥胖等多种危险因素长期反复刺激冠状动脉管壁,导致内皮细胞受损,使动脉内膜的完整性及平滑性均受到破坏,大量的脂质从通透性增加的血管壁进入内膜并在局部沉积,同时引发一系列炎症反应和免疫应激,加速和促进了动脉粥样斑块的形成,进而引起冠状动脉狭窄或阻塞,造成心肌缺血临床事件,最终形成冠心病^[1]。其中胸痛发作的诱因、持续时间、性质、程度、缓解方式稳定在1个月以上称之为稳定型心绞痛。本研究旨在探讨我科协定中药处方—丹芪散对冠心病稳定型心绞痛的防治效果与作用机制,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究所有病例均为2017年2月至2018年8月期间我院心血管病科住院患者,且经过我院伦理审核委员会批准通过,共60例,采用随机数字表法分为2组。治疗组30例:男20例,女10

例;平均年龄(55.9 ± 7.2)岁;平均病程(4.7 ± 1.7)年;合并高血压12例,糖尿病11例,吸烟9例。对照组30例:男18例,女12例;平均年龄(55.8 ± 7.2)岁;平均病程(4.3 ± 1.5)年;合并高血压12例,糖尿病10例,吸烟10例。2组患者一般资料比较无统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 冠心病稳定型心绞痛诊断参照《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[2]制定:有典型的胸骨后或心前区疼痛,以紧缩或憋闷感为主,持续时间3~15min,舌下含服硝酸甘油片或者经休息后可缓解;缺血性心电图变化(ST段压低、T波低平或倒置);运动负荷试验或冠脉造影检查提示冠心病诊断;上述特征在1个月以上无明显变化。

1.3 纳入标准 符合诊断标准;年龄为40~70岁,男女不限;签署知情同意书并配合治疗的患者。

1.4 排除标准 年龄小于40岁或年龄大于70岁的患者;有严重脏器功能不全(如严重的肝、肾功能衰竭,心肺功能不全等)及严重心律失常患者;植入心

脏起搏器患者;妊娠期及哺乳期妇女;不配合治疗的精神疾病患者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规冠心病二级预防药物治疗。包括拜阿司匹林肠溶片(德国拜耳医药保健公司生产,规格100mg/片)100mg口服,每日1次;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司生产,规格20mg/片)20mg口服,每晚1次;培哚普利片[施维雅(天津)制药有限公司生产,规格4mg/片]4mg口服,每日1次;美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司生产,规格47.5mg/片)47.5mg口服,每日1次;胸闷痛发作时可临时予硝酸甘油片(北京益民药业生产,规格0.5mg/片)0.5mg舌下含服。同时对合并基础疾病对症治疗。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用中药丹芪散冲服。药物组成:由黄芪、西洋参、丹参、三七以3:1:2:1比例打粉,装袋规格为15g/袋(生产批号20160531)。每日1袋,分早晚2次,饭前冲服。

2组疗程均为3个月,疗程结束后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 血脂检测 分别检测2组患者治疗前后的血脂水平,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

3.1.2 心绞痛症候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]的计算标准,分别对2组患者治疗前后的症状进行评分,包括胸闷痛发作次数、持续时间、疼痛程度、心电图变化、硝酸甘油的用量,每项症状按无、轻、中、重程度分别计0、1、2、3分,共12分,分值愈高,症状愈重。

3.1.3 6min步行试验 分别对2组患者治疗前后行步行试验测试,比较2组步行距离长短。

3.1.4 心率变异性 2组患者入院后24h内行24h动态心电图检查,在此期间维持正常的生活及活动。获取以下心率变异性(HRV)参数:24h记录的正常的NN间期的标准差(SDNN)、24h内每连续5min时间段测量的正常NN值,并计算平均值,再计算所有平均值的标准差(SDANN)、计算出24h内正常的相邻NN间期差值,再计算差值的均方平方根(rMSSD)、相邻的NN间期差值,其中超过50ms的个数占所有窦性心搏数的百分率(pNN50)。

3.1.5 实验室指标EPCs、VEGF、ET-1和NO测定 (1)外周血内

皮祖细胞(EPCs):桡动脉采血30mL,抗凝处理,加入等体积PBS液,充分混匀,加入有淋巴细胞分离液的无菌离心管中,2000r/min离心25min,单个核细胞洗涤,置于培养液,接种人纤维连接蛋白,在细胞培养箱中进行培养,并收集贴壁细胞。倒置相差显微镜下观察拍照,计算EPCs数目。(2)血管内皮生长因子(VEGF)测定:桡动脉采血,离心,ELISA法,按试剂盒说明进行测定。(3)内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO)测定:放射免疫法测定ET-1的含量,硝酸还原酶法测定NO的含量,具体操作方法按照试剂盒说明书进行。

3.2 疗效评定标准

3.2.1 临床疗效评定标准 临床疗效参照《冠心病、心绞痛及心电图疗效评定标准》^[4]制定。显效:胸闷痛症状消失,原来心电图压低的ST段、低平或倒置的T波恢复至正常,不使用硝酸甘油,疗效指数 $\geq 70\%$;有效:胸闷痛症状基本缓解,发作频率减少,心肌缺血的心电图基本恢复,硝酸甘油使用量减少,疗效指数30%~70%;无效:胸闷痛症状无缓解,缺血性心电图无改善,硝酸甘油使用量同前,疗效指数 $<30\%$ 。

3.2.2 心电图疗效评定标准 显效:静息时心电图的缺血性ST段改变较治疗前恢复至正常或者大致正常;有效:心电图缺血性ST段改变较治疗前回升达到0.05mV以上,但未完全恢复到正常;无效:缺血性ST段的心电图无改变;加重:心电图的缺血性ST段较治疗前降低0.05mV以上,或者原来心电图直立T波变为平坦,或者原来平坦T波变为倒置。

3.3 统计学方法 本研究数据采用SPSS 19.0软件分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组临床疗效比较 治疗组30例,显效15例,有效12例,无效3例,总有效率90.0%;对照组30例,显效7例,有效17例,无效6例,总有效率80.0%。2组总有效率比较具有显著性差异($P < 0.05$),治疗组临床疗效明显优于对照组。

3.4.2 2组心电图疗效比较 2组患者治疗后心电图有效率治疗组优于对照组($P < 0.05$),说明丹芪散联合常规冠心病二级预防治疗在改善心电图方面更有效。见表1。

表1 治疗组与对照组治疗前后心电图有效率比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
治疗组	30	8(26.67) [△]	17(56.67) [△]	5(16.67) [△]	0	25(83.33) [△]
对照组	30	7(23.33)	16(53.33)	7(23.33)	0	23(76.67)

注:与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$ 。

3.4.3 2组血脂比较 治疗后,治疗组较对照组能显著降低TC、TG、LDL-C水平及升高HDL-C水平(P 均 <0.05),说明丹芪散对冠心病稳定型心绞痛患者的血脂具有显著的改善作用。见表2。

组别	例数	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
治疗组	30	治疗前	5.46 $\pm$ 0.27	2.69 $\pm$ 0.24	3.67 $\pm$ 0.63	0.99 $\pm$ 0.19
		治疗后	3.75 $\pm$ 0.11 $^{\Delta}$	1.60 $\pm$ 0.08 $^{\Delta}$	2.08 $\pm$ 0.45 $^{\Delta}$	1.42 $\pm$ 0.12 $^{\Delta}$
对照组	30	治疗前	5.61 $\pm$ 0.32	2.78 $\pm$ 0.20	3.40 $\pm$ 0.56	1.10 $\pm$ 0.18
		治疗后	4.43 $\pm$ 0.26	1.75 $\pm$ 0.11	2.48 $\pm$ 0.36	1.29 $\pm$ 0.18

注:与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

3.4.4 2组6min步行试验比较 治疗组与对照组治疗后6min步行距离类似,无统计学差异($P>0.05$)。见表3。

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	357.9 $\pm$ 26.6	452.7 $\pm$ 22.8
对照组	30	358.3 $\pm$ 28.0	403.7 $\pm$ 22.8

3.4.5 2组心率变异性比较 治疗后,治疗组动态心电图HRV各项指标较对照组显著增高(P 均 <0.05),说明丹芪散有助于改善冠心病稳定型心绞痛患者的心率变异性。见表4。

3.4.6 2组实验室指标EPCs、VEGF、ET-1、NO比较 治疗后,治疗组较对照组能显著升高EPCs、VEGF、NO水平及降低ET-1水平(P 均 <0.05),说明丹芪散可显著改善冠心病稳定型心绞痛患者的冠状动脉内皮功能。见表5。

组别	例数	时间	SDNN (ms)	SDANN (ms)	rMSSD (ms)	PNN50 (%)
治疗组	30	治疗前	90.40 $\pm$ 5.72	87.55 $\pm$ 3.47	24.16 $\pm$ 1.49	5.57 $\pm$ 0.80
		治疗后	118.07 $\pm$ 10.18 $^{\Delta}$	109.93 $\pm$ 9.89 $^{\Delta}$	38.79 $\pm$ 4.60 $^{\Delta}$	9.98 $\pm$ 0.82 $^{\Delta}$
对照组	30	治疗前	90.46 $\pm$ 5.71	88.12 $\pm$ 5.50	24.14 $\pm$ 1.53	5.62 $\pm$ 0.78
		治疗后	104.94 $\pm$ 83.23	99.63 $\pm$ 5.69	29.97 $\pm$ 2.35	7.90 $\pm$ 0.84

注:与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

组别	例数	时间	EPCs (个)	VEGF (ng/L)	ET-1 (ng/L)	NO (μ mol/L)
治疗组	30	治疗前	37.8 $\pm$ 3.81	120.89 $\pm$ 13.43	82.34 $\pm$ 4.37	24.50 $\pm$ 2.72
		治疗后	67.46 $\pm$ 6.63 $^{\Delta}$	149.96 $\pm$ 12.67 $^{\Delta}$	69.53 $\pm$ 6.44 $^{\Delta}$	28.74 $\pm$ 2.60 $^{\Delta}$
对照组	30	治疗前	37.85 $\pm$ 3.96	120.83 $\pm$ 13.42	82.38 $\pm$ 4.25	24.57 $\pm$ 2.76
		治疗后	48.69 $\pm$ 5.60	140.57 $\pm$ 11.55	74.66 $\pm$ 5.01	26.72 $\pm$ 2.31

注:与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

4 讨论

现代医学认为冠心病的主要原因是冠状动脉粥样硬化使冠脉管腔狭窄或者阻塞导致心肌缺血、缺

氧,而其主要的病理变化是内皮损伤。内皮损伤的原因不仅包括修饰蛋白,还有病毒及其他微生物,现代研究证实还与内皮祖细胞(EPC)功能及数量相关^[5]。

EPCs数量减少导致内皮损伤已经被认为是心血管疾病的危险因素,可以独立预测冠心病的不良预后^[6-7]。内皮祖细胞在缺血、缺氧等各种应激条件下,将由骨髓动员到外周血液循环之中,分化为内皮细胞,内皮细胞释放ET-1、NO、前列环素等各种物质,NO和ET-1是血管内皮细胞分泌的一对重要的血管舒缩因子,两者具有拮抗作用,对维持血管正常的舒缩有重要的意义^[8]。

中医学对冠心病稳定型心绞痛的认识可归为“胸痹心痛病”范畴,如《金匱要略》:“夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛”。说明古人已经认识到该病是由于上焦阳气虚损,虚则无力驱逐邪气,致使阴寒之邪乘上焦之虚而为病,故发病的基本病机是虚中留邪^[9]。现代医家通常认为该病本虚表现为阴阳气血的亏虚,而其中又以气虚为主,气虚则患者脏腑机能减退,御病抗邪能力低下,气虚不能温煦和推动,则血行瘀滞,诱发胸痛之证。标实则是寒凝、瘀血、痰浊、气滞等相互胶着,盘踞心胸,致使胸阳不展、心体失养,故发胸痛。本虚与标实之证常相互兼夹,在不同发病时期各有侧重。通常在急性期以标实为主,而稳定期则侧重本虚,到了疾病后期,各种并发症出现,则本虚标实俱重,治疗颇为棘手^[10]。

丹芪散是我院心血管科协定处方,方中黄芪甘温补全身之气,最擅益气升阳,尤补心肺之气,使气旺则血行,阳盛而瘀散,用为君药;三七化痰止血、活血定痛兼补虚,丹参则在活血祛瘀的同时兼能凉血止痛,其略苦微寒的特性使其没有常规活血药温燥易耗伤气血的弊端,故全方寒温相制、性味平和,即便长期服用也无气血耗伤之虑,两者共为臣药。佐以西洋参养阴补气、清热生津,进一步佐治活血诸药耗气伤阴之弊。四药配伍,共奏益气活血、祛瘀通脉止痛之功。现代药理研究表明,黄芪主要成分

可通过增强EPCs的迁移、黏附、增殖及血管的生成能力,降低ET-1及提高NO水平,改善血管的内皮功能^[11-12]。丹参主要成分可通过修复和保护EPCs,降低

ET-1表达,提高血液中NO含量,发挥保护血管内皮功能^[13-14]。而三七的有效成分具有明确的改善心肌缺血、抗氧化及抗炎、改善内皮细胞功能、抑制血栓形成、抗动脉粥样硬化等作用^[15]。

本研究结果显示,在常规西药基础上运用丹芪散治疗冠心病稳定型心绞痛患者,可显著缓解患者的临床症状,改善血脂指标,改善患者心电图缺血,改善动态心电图HRV各项指标,显著提高临床疗效,可能与通过升高外周血EPCs、VEGF、NO水平及降低ET-1水平改善冠状动脉内皮损伤有关。基于本研究的局限性,下一步拟扩大样本量做进一步的临床研究。

参考文献

- [1] 陈灏珠.实用心脏病学[M].5版.上海:上海科学技术出版社,2016:3.
- [2] 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.慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(3):195.
- [3] 郑筱萸.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,2002:68.
- [4] 中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会.冠心病、心绞痛及心电图疗效评定标准[J].中国药事,1987,1(2):71.
- [5] 韩永华,牛红霞,高娜.老年冠心病患者治疗采用瑞舒伐他汀对其外周血中血管内皮祖细胞的影响探讨[J].陕西医学杂志,2015,44(1):48.
- [6] BASILE D P, YODER M C. Circulating and tissue resident endothelial progenitor cells[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(1):10.
- [7] DONAHUE M, QUINTAVALLE C, CHIARIELLO G A, et al. Endothelial progenitor cells in coronary artery disease[J]. Biol Chem, 2013, 394(10):1241.
- [8] GUAN Q B, LIU W, LIU Y T, et al. High glucose induces the release of endothelin-1 through the inhibition of hydrogen sulfide production in HUVECs[J]. Int J Mol Med, 2015, 35(3):810.
- [9] 刘渡舟,苏宝刚,庞鹤.金匱要略论解[M].北京:人民卫生出版社,2013:140.
- [10] 薛博瑜,吴伟.中医内科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:84.
- [11] 徐寒松,雷闽湘,刘泽灏,等.黄芪对外周血内皮祖细胞增殖及细胞周期的影响[J].中医杂志,2008,49(2):160.
- [12] 曹雪梅,付晓荣,陈俊芬.黄芪甲苷对自发性高血压大鼠血管内皮功能的保护作用[J].医学临床研究,2016,33(6):1075.
- [13] WANG X X, YANG J X, PAN Y Y, et al. Protective effects of tanshinone IIA on endothelial progenitor cells injured by tumor necrosis factor- α [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3):4055.
- [14] 白清.丹皮酚联合丹参素对糖尿病大鼠的内皮功能及血液流变学的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(3):110.
- [15] 韩淑娟,游云.三七总皂苷心脑血管药理作用及其溶血反应[J].中国中药杂志,2016,41(5):818.

第一作者:张元贵(1980—),女,医学硕士,主治医师,从事中医药防治心血管疾病临床工作。
378923220@qq.com

收稿日期:2019-03-26

编辑:傅如海 岐 轩

文末参考文献著录规则之文献类型和标识代码

根据国家标准GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》中的文末参考文献著录格式,应在题名后注明“文献类型标识”,各类文献类型对应的标识代码如下:

普通图书:M;会议录:C;汇编:G;报纸:N;期刊:J;学位论文:D;报告:R;标准:S;专利:P;数据库:DB;计算机程序:CP;电子公告:EB;档案:A;舆图:CM;数据集:DS;其他:Z。

举例:

- (普通图书) 黄亚博.新世纪江苏省中医药学科发展报告[M].南京:江苏科学技术出版社,2012:前言.
- (标准) 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:201.
- (期刊) 谈勇,胡荣魁.夏桂成国医大师调治复发性流产经验探赜[J].江苏中医药,2015,47(9):1.
- (报纸) 周蔓仪.109项中医药团体标准发布[N].中国中医药报,2015-11-27(1).
- (学位论文) 毕承明.肺癌证治规律文献研究[D].南京:南京中医药大学,2015.

更多参考文献著录规则及举例见本刊网站(www.jstcm.cn)首页下载专区。