

益气活血化痰方干预稳定性冠心病患者炎症反应的临床研究

薛金贵¹, 王肖龙¹, 陈铁军¹, 李芹²

[摘要] 目的 观察益气活血化痰方对稳定性冠心病患者炎症反应的抑制作用。方法 60 例气虚血瘀痰阻的稳定性冠心病患者随机分为对照组 30 例(西药常规治疗)和治疗组 30 例(在西药常规治疗基础上加用益气活血化痰方),疗程 1 个月。结果 对照组和治疗组治疗前后的 CD40 配体(CD40L)浓度无显著性改变($P > 0.05$),基质金属蛋白酶 9(MMP-9)差异有显著性意义($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组治疗后 CD40L 和 MMP-9 均有显著性改变($P < 0.05$)。结论 益气活血化痰方可通过降低血清 CD40L、MMP-9 浓度,抑制炎症反应的起始和发展,稳定动脉粥样斑块,减少冠脉事件的发生。

[关键词] 益气活血化痰方;稳定性冠心病;炎症

Clinical Study of Yiqi huoxue and Huatan Formula on Inflammation Reactivation in Patients with Stable Coronary Heart Disease XUE Jin-gui, WANG Xiao-long, CHEN Tie-jun, et al. The Department of Cardiology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of Yiqi huoxue and Huatan formula on inflammation reactivation in stable coronary heart disease (CHD). **Methods** 60 cases with stable CHD were randomly divided into the control group (30 cases, treated with routine therapy) and study group (30 cases, treated with routine therapy plus Yiqi huoxue and Huatan formula). Duration was one month. **Results** There was no significant difference of concentration of CD40L before and after treatment in the control and study groups ($P > 0.05$). There was a significant difference in concentration of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) before and after treatment in the control and study groups ($P < 0.05$). There were significant changes of CD40L and MMP-9 in the study group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yiqi huoxue and Huatan formula can decrease serum concentration of CD40L and MMP-9, and inhibit initiation and development of inflammation reactivation, furthermore stable atherosclerotic plaque and reduce coronary events.

Key words: Yiqi huoxue and Huatan formula; stable coronary heart disease; inflammation

[中图分类号] R541.4 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)04-0319-02

[本文著录格式] 薛金贵,王肖龙,陈铁军,等. 益气活血化痰方干预稳定性冠心病患者炎症反应的临床研究[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(4): 319—320.

随着社会经济的发展和人民生活水平的提高,冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)已成为影响我国人民健康的主要疾病之一。稳定性冠心病患者数量众多,很大一部分患者由于控制不佳而转为急性冠脉综合征(包括不稳定心绞痛、非 ST 段和 ST 段抬高的心肌梗死),使致死率和致残率急剧上升。冠心病是一种炎症性疾病,稳定性冠心病患者可因炎症反应加剧,动脉粥样斑块破裂,急性血栓形成而发生急性冠脉综合征。因此,抑制稳定性冠心病患者的炎症反应,减少斑块破裂的机会,将会有效降低急性冠脉综合征的发生。本研究采用益气活血化痰中药干预稳定性冠心病患者,观察其临床疗效和对炎症反应的抑制情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2006 年 4 月~2007 年 3 月本院门诊和住院冠心病患者 60 例。诊断和排除标准:西医诊断符合《内科学》(人

民卫生出版社,第 5 版)冠心病稳定性心绞痛诊断标准;冠状动脉造影显示有 1 支或多支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$;中医诊断符合胸痹表现,证属气虚血瘀痰阻;年龄 > 18 周岁。排除标准:不符合纳入标准;有严重精神疾患(精神分裂症、神经症等),不能配合;有严重肝肾功能不全、严重感染、全身免疫性疾病、恶性肿瘤,可能影响实验结果;急性冠脉综合征患者。

随机将患者分为对照组和治疗组,各 30 例。对照组中,男性 20 例、女性 10 例,年龄(67.8 ± 11.7)岁;治疗组中,男性 22 例、女性 8 例,年龄(65.8 ± 8.4)岁。两组患者的年龄、性别、服药情况等差异无显著性意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 对照组 常规应用西药硝酸酯类(单硝酸异山梨酯缓释胶囊)、 β -受体阻滞剂(美托洛尔)、抗血小板药物(拜阿司匹林,1 年内行经皮冠状动脉内介入术患者加用氯吡格雷)、他汀类调脂药物(辛伐他汀片)、血管紧张素转换酶抑制剂(培哚普利),剂量根据患者个体情况增减,疗程 1 个月。

1.2.2 治疗组 在西药治疗基础上加用益气活血化痰中药,每日 1 剂。益气活血化痰中药组成:黄芪 30 g、全瓜蒌 15 g、黄连 9 g、水蛭 12 g、丹参 20 g。临床根据症状不同适当加减,疗程 1 个月。

1.3 观察指标 中医症候积分参照《中药新药临床研究指导原

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973)资助(No. 2006CB504810)

作者单位:1. 上海中医药大学附属曙光医院心内科,上海市 201203;2. 济南机车医院内科,山东济南市 250022。作者简介:薛金贵(1973-),男,山东诸城市人,副主任医师,博士研究生,主要从事中西医结合冠心病、心力衰竭的临床和基础研究。

则》制定的标准,包括胸闷、胸痛、心悸、疲倦乏力、舌苔脉象等。血清 CD40 配体(CD40 ligand,CD40L)与基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)测定:空腹抽取肘静脉血 4 ml,置于肝素抗凝离心管,离心后取血清置-80℃冰箱待测,最后采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)测定,试剂盒由上海森雄科技实业有限公司提供。实验严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 所有数据以($\bar{x}\pm s$)表示,应用 SPSS 11.5 统计软件对组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立 *t* 检验。

2 结果

对照组和治疗组治疗前后的 CD40L 浓度均无显著性改变($P>0.05$),MMP-9 差异均有显著性意义($P<0.05$);与对照组比较,治疗组治疗后 CD40L 和 MMP-9 均有显著性改变($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 CD40L 和 MMP-9 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	CD40L(ng/ml)	MMP-9(ng/ml)
对照组	30	治疗前	2.70±2.50	435.86±223.91
		治疗后	2.66±2.09	405.28±211.30 ^a
治疗组	30	治疗前	2.56±2.09	338.64±186.30
		治疗后	1.50±1.88 ^b	238.96±161.45 ^{a,b}

注:a.组内治疗前后比较, $P<0.05$;b.与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

冠心病是致死和致残率很高的疾病,严重危害人类健康,被称为“人类的第一杀手”。冠心病的首要原因是动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)。目前公认 AS 是一个慢性反应性炎症性疾病,炎症反应贯穿 AS 发生发展的整个过程。CD40L 又称 CD154,是一个肿瘤坏死因子家族的穿膜蛋白,最初在 CD4+T 细胞上被发现,最近发现活化的血小板上也有 CD40L 存在。膜结合和可溶性两种形式的 CD40L 都与 CD40 在血管细胞上相互作用,导致各种形式的炎症反应。正常动脉组织中没有 CD40 及 CD40L 表达,在人类动脉粥样硬化病变部位有 CD40L 表达^[1],而且,破坏 CD40L 基因或用抗 CD40L 抗体治疗可限制粥样斑块的进展和不稳定状态^[2]。CD40L 与 CD40 的相互作用是 AS 血栓形成的一个首发事件,依次导致一些炎症介质的活化。可溶性 CD40L(soluble CD40L,sCD40L)是血小板活化和不稳定斑块的一个指标,对于冠心病的诊断、治疗和预后都有重要意义。不稳定性心绞痛和高胆固醇血症患者 sCD40L 水平升高。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMPs)是一组同源的以无活性的酶原形式分泌的 Zn²⁺ 依赖性肽链内切酶。MMPs 的主要生物学功能是参与细胞外基质的降解及重构。巨噬细胞释放的活性氧可直接激活 MMPs。MMPs 在 AS 斑块细胞外基质重构,特别是诱导斑块破裂,诱发急性冠脉综合征的发生中有重要作用^[3]。MMP-9 可降解基底膜,有利于单核细胞入侵,加速氧化的低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,oxLDL)渗透,可诱导血管中层的平滑肌细胞向内膜下迁移和增殖,促进 AS 发展^[4]。总之,CD40L 是 AS 起始期一个重要的始动因子,显著影响 AS 相关细胞的表达;MMP-9

是反映斑块稳定与否的重要指标,与心血管事件的死亡率呈正相关,是心血管事件死亡率的一个新的指标。

本研究应用益气活血化痰方。方中黄芪能扩张冠脉,改善心肌血供和心肌代谢,提高超氧化物歧化酶活力,降低脂质过氧化物含量^[5],从而减轻自由基造成的损伤。《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》曰:“胸痹,不得卧,心痛彻背者,瓜蒌薤白半夏汤主之”,其中就用瓜蒌为主药。以瓜蒌为主药的瓜蒌薤白汤可以通过抑制内皮素(endothelin,ET)的过量释放,促进一氧化氮(NO)的生成与释放,调节 ET 和 NO 的平衡,使血管平滑肌舒张,降低血小板聚集,从而保护和减轻心肌的缺血性损伤,减轻心肌组织坏死^[6]。丹参能活血化痰,通络止痛,养血宁心,可增加冠脉血流量,改善心肌收缩力(不增加心肌缺氧量),促进侧支循环及血流再分配。丹参提取物丹参酮具有明显的抗炎作用,是良好的自由基清除剂,有明显的降脂作用^[7]。水蛭提取物水蛭素主要具有抗凝、抗血栓作用,可使毛细血管扩张,缓解小动脉痉挛,降低血液黏着力,增加冠状动脉再通比率,降低心肌梗死后的死亡率和冠状动脉再闭塞发生率,不增加出血副作用,还具有一定的抗炎、降脂作用,减少冠心病症状的发作^[8]。黄连有抗炎作用,且对缺血心肌有保护作用^[9]。

本研究结果显示,益气活血化痰方能改善心绞痛患者的症状,抑制稳定性冠心病患者血清 CD40L、MMP-9 的表达,并可通过降低血清 CD40L 和 MMP-9 浓度,抑制炎症反应的起始和发展,从而进一步稳定动脉粥样斑块,减少冠脉事件的发生。

[参考文献]

[1] Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implication for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1997,94:1931—1936.

[2] Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling[J]. Nature,1998,394:200—203.

[3] Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. Acute coronary syndrome and inflammation. Biomarkers for diagnostics and risk stratification[J]. Herz,2004,29(8):769—776.

[4] Galis ZS, Johnson C, Godin D, et al. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling[J]. Circ Res,2002,91:852—859.

[5] 吴发宝,陈希元. 黄芪药理作用研究综述[J]. 中药材,2004,27(3):232—233.

[6] 陈彬,张世伟,陆茵,等. 瓜蒌薤白对大鼠心肌缺血及再灌注损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(增刊):1—2.

[7] 陶军,王舟琪. 丹参酮防治心肌再灌注损伤的实验研究[J]. 中华麻醉学杂志,1996,16(5):202—204.

[8] 潘寅,刚宏林,苏云明. 中药水蛭的活性成分及药理作用研究概况[J]. 中医药信息,2006,23(1):20—22.

[9] 李亦秀,李文汉. 小檗胺抗心肌缺血的药理实验研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,1984,2:14.

(收稿日期:2007-12-18)