

• 临床论著 •

青心酮对冠心病心绞痛病人运动标测心电图及左心室功能的影响

中医研究院西苑医院心血管病研究室

刘裕钊* 王荣金 赵国璇** 张其吉** 刘玉盛**

王宪章** 麻淑清** 孙巧云**

指导教师 陈可冀

内容提要 本文报告 12 名劳累性心绞痛病人, 用随机单盲法比较青心酮和安慰剂对运动耐量和左心室功能的影响。在次极量踏车运动前后记录标测心电图、STI 和心阻抗微分图。结果: 与安慰剂比较, 青心酮使平均运动时间增加 3.7 分 ($P < 0.01$); 标测心电图 ΣST 和 NST 明显减少 ($P < 0.01$); TPR 轻度降低 ($P < 0.05$)。提示: 青心酮能显著改善心绞痛病人的运动耐量并降低其心肌耗氧。

青心酮 (3, 4-二羟基苯乙酮) 是中药秃毛冬青 (*Ilex pubescens* Hook. et Arn. Var *glaber* Chang) 的有效成分之一, 又名秃毛冬青 II 号。北京市 15 个医院用双盲法观察青心酮治疗冠心病心绞痛 107 例, 总有效率 82.3%, 心电图改善有效率 38.7%, 无明显毒副作用⁽¹⁾。

为了进一步验证青心酮的抗心绞痛作用, 探讨其作用机理, 我们用运动标测心电图、运动心室收缩时间间期及运动心阻抗微分图等无创性方法, 研究了青心酮对劳累性心绞痛病人运动耐量及左心室功能的影响。

临床资料

一、病例选择: 12 例男性住院病人。年龄 45~67 岁, 平均 51.1 岁。12 例均有典型心绞痛症状, 每周发作最少 7 次, 最多 28 次。病程 3~120 个月, 平均 24.8 个月 (表 1)。诊断标准按 1979 年国际心脏病学会和协会/WHO 临床命名标准化专题组关于缺血性心脏病的诊断标

准⁽²⁾。12 例中稳定型劳累性心绞痛 11 例, 恶化型劳累性心绞痛 1 例。

全部病人均经临床及实验室检查排除心脏

表 1 12 例冠心病心绞痛病人临床情况

病 例 序 号	年 龄 (岁)	病 程 (月)	心 绞 痛 (次/周)	陈 旧 心 肌 梗 塞	血 压 mmHg	安 静 心 电 图	运 动 试 验	
							双 倍 次 极 量	二 级 梯 踏 车
1	48	12	18	—	130/80	T 波改变	+	+
2	54	60	14	—	150/80	T 波改变	+	+
3	53	3	22	—	130/90~ 160/100	ST↓<0.05mV	/	+
4	51	22	23	+	120/80~ 160/100	V ₂ 呈 QS 波	/	+
5	52	7	7	—	130/80	ST↓<0.05mV	+	+
6	48	18	22	—	128/80	ST↓≥0.05mV	+	+
7	53	24	25	—	120/80~ 160/100	ST↓≥0.05mV	+	+
8	49	9	16	—	130/80	ST↓≥0.05mV	/	+
9	45	9	7	—	120/80	T 波改变	+	+
10	67	120	21	—	140/90~ 190/120	ST↓≥0.05mV	+	+
11	53	4	21	—	150/90~ 170/100	大致正常	可疑+	+
12	46	4	49	—	130/100 ~160/120	ST↓≥0.05mV	+	+

* 1978 级研究生

** 航天医学工程研究所

瓣膜病、心肌病、心包炎、严重贫血、严重心律失常及电解质紊乱，均未用洋地黄制剂或 β 阻滞剂。

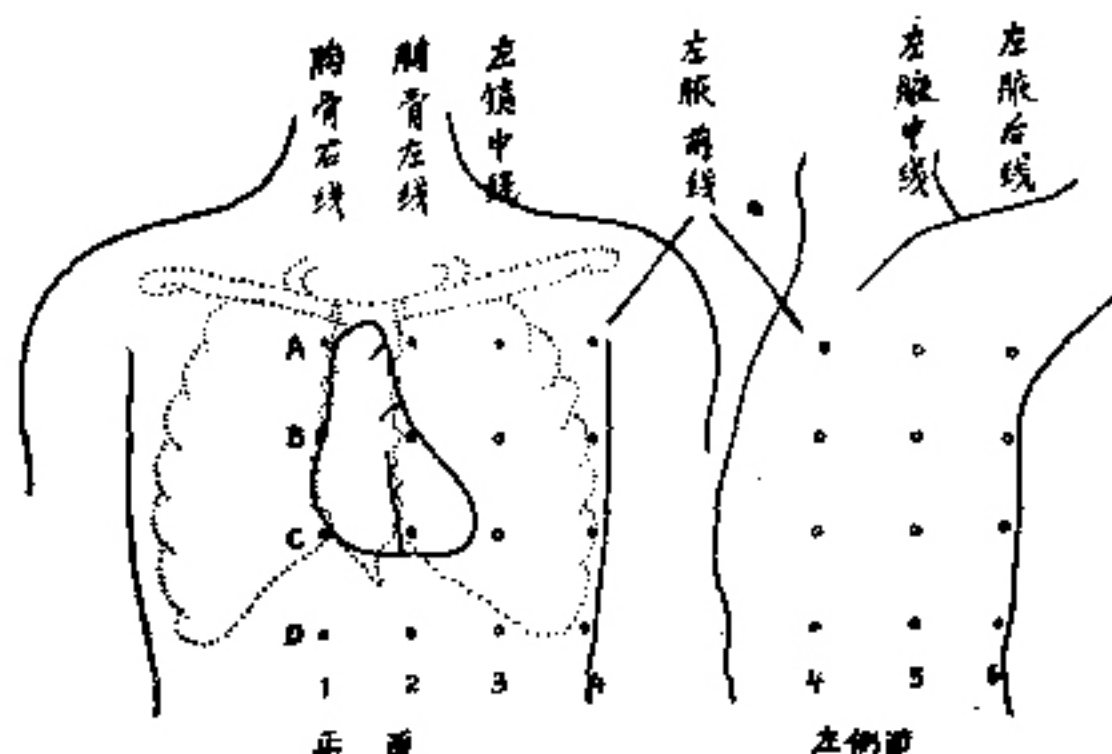
二、药物：由北京制药工业研究所提供。青心酮注射液每安瓿 2 ml，含量 40mg；安慰剂用等渗盐水。两种注射液的外观、颜色及 pH 值 (5.7) 相同。采用相同的用量和用法：每次 8 ml 加生理盐水 200ml，静滴，每日 1 次，10 次为 1 个疗程。治疗期间，除心绞痛时临时含用硝酸甘油片外，不服用其他抗心绞痛药物。

三、观察方法：用随机单盲自身对照法，病人入院后观察 3 ~ 5 天，按随机表先给一种药物，疗程结束后停药 1 ~ 3 天，再换另一种药物。每个疗程前后作运动标测心电图、运动心室收缩时间间期 (ESTI) 及运动心阻抗微分图 (ERCG) 等检查。

四、运动负荷试验方法：用次极量踏车运动试验，在饭后二小时进行。试验前后不吸烟、不服硝酸甘油。运动方法、终点及阳性标准均按 1979 年中西医结合防治冠心病心绞痛心律失常研究座谈会标准⁽³⁾。以心电图 ST 段水平或下垂型下降 $\geq 0.1\text{mV}$ 为阳性。

运动标测心电图用 24 个胸部电极，放置部位见附图。运动中监测心率、心律、血压、心电图及一般情况。运动前及运动后即刻和每 2 分钟记录一次标测心电图，直至恢复。

运动 RCG 探查电极用两个银板电极放于



附图 运动标测心电图电极位置

胸骨柄处，间距 4 cm。运动前后同步记录心电图、心音图、颈动脉搏动图和 RCG，纸速 100mm/sec，同时用 TEAC 磁带记录仪记录各波形。回放时选择较好的连续三个波形测量和计算。

各项主要指标的测量和计算：1. 心率血压双乘积 $RPP = \text{最大运动负荷时的心率} \times \text{收缩期血压}$ 。2. ΣST 和 NST ，分别表示标测心电图 ST 段缺血型下移的总 mm 数 ($1\text{mm} = 0.1\text{mV}$) 和导联数。3. 心搏量 $SV = \rho \times (\frac{L}{Z_0})^2 \times \frac{dz}{dt} \times LVE T$ (ml/次)。4. 心输出量 $CO = SV \times \text{心率 (l/分)}$ 。5. 总外周阻力 $TPR = \frac{\text{平均动脉压}}{CO}$ ($\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$)。

结 果

12 例病人共做 42 次运动标测心电图 (其中

表 2 12 例冠心病病人运动心阻抗微分图结果

		运 动 前 M $\pm$ SD		运动后即刻 M $\pm$ SD		运动后 1 分 M $\pm$ SD		运动后 3 分 M $\pm$ SD		运动后 5 分 M $\pm$ SD	
SV (ml/次)	未用药	81.5	21.2	94.1	23.0	97.2	35.2	83.6	27.7	80.1	25.7
	安慰剂	86.1	20.1	110.6	23.5	109.2	30.8	100.9	26.4	88.6	20.2
	青心酮	78.0	16.4	104.1	23.7	102.3	19.8	92.2	21.6	88.0	19.6
CO (l/分)	未用药	5.68	1.02	10.70	2.85	8.40	3.42	6.57	2.20	6.06	1.69
	安慰剂	5.75	0.82	12.14	2.12	9.36	2.19	7.99	2.07	7.01	1.81
	青心酮	5.79	0.95	11.33	3.38	9.24	2.75	7.59	2.08	6.97	1.87
TPR dyn $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$)	未用药	1587	258	940	247	1206	415	1443	452	1482	506
	安慰剂	1613	240	888*	211	1038*	238	1275	354	1370	291
	青心酮	1407	192	695	115	961	219	1132	220	1238	280

注：1. 运动中及运动后 7 分未列入此表。 2. 表中 * 为 $p < 0.05$ (F 检验)

2例各多做3次)结果:用青心酮后运动时间由 8.82 ± 3.28 分增加到 11.5 ± 3.25 分($P < 0.01$); Σ ST和NST运动后即刻减少不明显($P > 0.05$);运动后2分4分明显减少($P < 0.01$);RPP无明显差异($P > 0.05$)。

ERCG结果:用青心酮后,TPR运动后即刻比安慰剂明显降低($P < 0.05$);SV及CO无明显差异($P > 0.05$),见表2。

ESTI结果:各组均无明显差异。

用青心酮后12例病人中10例心绞痛减轻同时硝酸甘油用量减少,其中6例显效者基本停用硝酸甘油。

讨 论

鉴于精神暗示、止痛剂、镇静剂甚至安慰剂都可以使心绞痛减轻^[4]。故1972年国际专题座谈会上有人认为:评价抗心绞痛药物的疗效最好以运动负荷试验为客观指标^[5]。本文即用运动试验标测心电图等综合指标,探讨青心酮的作用途径和机理。

一、运动标测心电图、ESTI和ERCG等方法的评价:1978年Fox等首次用16个胸导联记录运动前后的标测心电图,与冠状动脉造影对照,此法比记录常规12导联心电图的敏感性高(达96%),而特异性不降低(90%)^[6]。与冠脉造影和 ^{81}Kr 心肌显像比较,发现运动后标测心电图ST段下降范围与心肌局部缺血和冠状动脉病变部位相对应,认为可以用此方法评价冠心病的治疗效果^[7,8]。并且可以用定量立体角学说推导ST段偏移与其影响因素之间的关系^[9]。临床中,心肌缺血面积的大小是影响 Σ ST的主要因素。我们对12例冠心病病人重复作运动标测心电图,结果二次运动时间、RPP、 Σ ST及NST等均无显著差异($P > 0.05$),说明此方法重复性较好。

RPP与心肌耗氧量 MVO_2 之间有良好的相关性($r = 0.88$)^[10],本文用RPP作为心肌耗氧量的临床指标。

运动RCG简单易行,其结果与同位素法、染料稀释法等测得的数值有良好的相关性^[11~13],

本文用ESTI和ERCG来判断泵功能。

二、青心酮的疗效分析:中医学认为冠心病的主要病机是本虚标实,本虚多为心气虚;标实则以血瘀较多见。本文12例冠心病病人,全部均有血瘀表现,部分伴有气虚、阴虚等见症,与文献报道一致。根据冠心病正虚邪实的病机,治疗时理应扶正祛邪,亦即用药以既能祛邪又不伤正为好。

秃毛冬青具有活血通脉、消肿止痛和清热解毒等作用^[14]。药理实验观察到:青心酮有扩张冠状动脉、降低冠脉和脑血管阻力、增加冠脉和脑血流量,增加心肌缺血区侧枝循环、降低心肌耗氧量、降低周围血管阻力等作用^[15~17]。

本文结果表明:用青心酮后运动时间比安慰剂明显增加;以相同运动负荷和运动时间比较,青心酮比安慰剂RPP显著减少($P < 0.01$)。说明青心酮能提高病人运动耐量,减低心肌耗氧量。用青心酮后ESTI各项指标无明显改变,可以认为青心酮对心脏前负荷和心肌收缩力的影响不大。从运动标测心电图结果看,青心酮使 Σ ST和NST在运动后2至6分钟明显减少,提示病人心肌缺血的范围和严重程度均减轻,与药理实验结果一致。运动后青心酮组心肌缺血恢复也比安慰剂组快。由于青心酮组比安慰剂组运动负荷大、时间长,所以运动后即刻 Σ ST和NST两组无明显差异。

ERCG结果表明:用青心酮后心室工作效率提高,总外周阻力降低,提示青心酮有扩张周围动脉、减低心脏负荷的作用。

文献报道青心酮还有抑制血小板聚集性、对抗血栓形成,并可能影响纤维蛋白的形成等作用^[18]。这也是其活血化瘀的作用机理。

总之,青心酮既有扩张冠脉,消除血循环中的瘀血状态、改善心肌缺血等作用,即“活血化瘀”作用;又有降低心肌耗氧、减低心脏后负荷等“扶正”作用。既祛邪,又不伤正,这可能就是青心酮治疗本虚标实的冠心病产生一定疗效的机理。

参 考 文 献

(下转第284页)

及O型的虚证病人(见表3)。

表3 各血型组虚证病人的中医辨证

	例数	气(阳)虚例数(%)	阴虚例数(%)	气阴两虚例数(%)
A型虚证病人组	20	9(45%)	—	11(55%)
B型虚证病人组	27	14(51.9%)	1(3.7%)	12(44.4%)*
O型虚证病人组	33	16(48.5%)	2(6%)	15(45.5%)*
AB型虚证病人组	20	5(25%)	2(10%)	13(65%)*

*为%的 χ^2 分别为9.41及8.95, $P < 0.01$ 。

讨 论

本文资料初步表明血型与虚证有关。AB型个体易罹患虚证;在AB型的虚证病人中LT低下者明显多于A和B型的虚证病人,且气阴两虚的发生率也明显高于B及O型的虚证病人。ABO血型基因位于第9对染色体上,血型与遗传有关,因此AB型个体中虚证发生率的增加为虚证的遗传提供了佐证。AB型的虚证病人中LT降低的发生率明显多于A及B型

的虚证病人,也提示AB型虚证病人的免疫功能低下可能有遗传倾向——即遗传决定了一些个体的免疫功能及对某些疾病的易感性,使其易患虚证。个体对某些疾病的易感性可能与其HLA(人类白细胞抗原)系统有关。目前认为HLA位于第6对染色体的短臂上,有HLA-A-B-C-D和DR等位点。HLA-A-B-C位点等等位基因,其产物分布在所有的有核细胞表面,可激发产生同种异型抗体及激活同种异型组合中的细胞毒性T细胞,参与对各种靶细胞的杀伤;HLA-D/DR位点等位基因,其产物主要分布在B细胞、巨噬细胞、内皮及上皮细胞和精子等,参与细胞的识别和调节,能激发T细胞的增殖和同种异型组合的抗体产生,参与抗体的免疫反应。某些HLA位点与一些疾病有明显相关,如DRW₃与乳糜泻、B₂₇与强直性脊柱炎等。HLA有多态性,呈家系遗传。

本文结果初步提示虚证可能有遗传倾向。

(本工作蒙钱聪格、张乃庄、邵纯莲等同志大力协助,特此致谢)

(上接第264页)

1. 北京市冠心病协作组:青心酮治疗冠心病心绞痛107例小结。青心酮鉴定会资料,1980
2. 第一届全国内科学术会议心血管病专业组:关于冠状动脉性心脏病命名及诊断标准的建议。中华内科杂志4:253, 1981
3. 中西医结合防治冠心病心律失常研究座谈会报道:关于冠心病心绞痛的诊断标准。医学研究通讯12:14, 1979
4. Benson H, et al: Angina pectoris and placebo. New Eng J Med 25: 1424, 1979
5. Kaltenbach M, et al: Studies on the therapeutic activity of five different long-acting Nitro-derivatives on angina pectoris. "Coronary heart disease" 2nd international symposium at Frankfurt 1972. Georg Thieme Verlag p78, 1973
6. Fox KM, et al: A method for precordial surface mapping of the exercise electrocardiogram. Br Heart J 12:1339, 1978
7. Fox KM, et al: Precordial electrocardiographic mapping after exercise in the diagnosis of coronary artery disease. Am J Cardiol 3: 541, 1979
8. Fox KM, et al: Relation between the precordial projection of ST-segment changes after exercise and coronary angiographic findings. Am J Cardiol 12: 1068, 1979
9. 颜和昌等:50例正常人心前区ST段标测图检查报告。上海医学12:781, 1979
10. Nelson RR, et al: Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. Circul 6:1179, 1974
11. Naggar CZ, et al: Accuracy of the stroke index as determined by the transthoracic electrical impedance method. Anesthesiol 42: 201, 1975
12. Hill DW, et al: The importance of blood resistivity in the measurement of cardiac output by the thoracic impedance method. Med Biol Eng 13: 187, 1975
13. Denniston JC, et al: Measurement of cardiac output by electrical impedance at rest and during exercise. J Appl Physiol 40:91, 1976
14. 江苏新医学院:《中药大辞典》(上)。第44页,上海人民出版社,1977
15. 北京制药工业研究所等:秃毛冬青叶药理实验小结。中西医结合情况2:3, 1977
16. 北京制药工业研究所:秃毛冬青(2)号(3,4-二羟基苯乙酮)的药理研究。北京医药工业17:23, 1979
17. 王义雄等:3,4-二羟基苯乙酮对麻醉犬心功能的影响。中草药7:30, 1981
18. 北京制药工业研究所等:青心酮对冠心病患者血栓形成的影响。青心酮鉴定会资料,1981