

# 不稳定性心绞痛患者血浆内皮素、一氧化氮水平及中药治疗的影响

刘红旭<sup>1</sup> 邓新荣<sup>2</sup> 金 玫<sup>1</sup> 金敬善<sup>2</sup> 黄丽娟<sup>1</sup> 夏 军<sup>1</sup>

**内容提要** 观察 81 例不稳定性心绞痛(unstable angina, UA)患者血浆内皮素(endothelin, ET)、一氧化氮(nitric oxide, NO)水平及中药益气活血法治疗的影响。结果: 血浆 ET 水平与健康人比较未见明显性差异( $P > 0.05$ ); 治疗前后比较亦未见显著差异( $P > 0.05$ )。用或不用硝酸盐类抗心绞痛药患者血浆 NO 水平均明显低于健康人水平( $P < 0.02 \sim 0.01$ ); 经治疗获显效的患者血浆 NO 水平有所上升, 接近健康人水平( $P > 0.05$ )。提示 NO 在 UA 中起着重要作用; 硝酸盐类抗心绞痛药物至少部分地依赖血管内皮的完整性; 益气活血法的疗效机理可能与改善血管内皮细胞功能, 促进 NO 释放有关。

**关键词** 不稳定心绞痛 内皮素 一氧化氮 中药治疗

**Study on Levels of Plasma Endothelin and Nitric Oxide in Patients with Unstable Angina and Influence of Chinese Herbal Medicine** LIU Hong-xu, DENG Xin-rong, JIN Mei, et al *Beijing TCM Hospital, Beijing (100010)*

Levels of plasma endothelin (ET) and nitric oxide (NO) in 81 patients with unstable angina and the influence of Chinese herbal medicine for supplementing Qi and activating blood circulation on them were observed. Results showed that the plasma ET level of patient was not significantly different from normal,  $P > 0.05$ , and it was unchanged after treatment,  $P > 0.05$ . But whether taken nitroglycerin or not, the average level of NO of patients were all lower than that of healthy person ( $P < 0.02 \sim 0.01$ ). After treatment, NO level of the 33 markedly improved patients were elevated and approached the normal level, compared with healthy control group,  $P > 0.05$ . It suggested that the NO played important role in pathogenesis of unstable angina. Action of antiangina drugs such as nitrates, was at least partially depended on integrity of vascular endothelia and the mechanism of effect of Chinese herbal medicine might be related with improving the function of endothelial cells and enhancing the release of NO.

**Key words** unstable angina, endothelin, nitric oxide, treatment with Chinese herbal medicine

内皮细胞的内分泌功能与缺血性心脏病的关系是近年研究的一个热点, 内皮源性收缩因子内皮素(endothelin, ET)在心血管病中的作用已有报道。内皮源性舒张因子一氧化氮(nitric oxide, NO)正日益引起人们的关注。我们研究了不稳定性心绞痛(unstable angina, UA)患者血浆 ET、NO 水平及中药治疗的影响, 探讨 ET、NO 在缺血性心脏病中的作用, 现报告如下。

## 资料与方法

**1 资料** 所选病例均为北京中医医院内科住院患者共 81 例。符合下列标准: (1)不稳定性心绞痛(WHO 标准, 1979 年<sup>[1]</sup>)。 (2)胸痹病(卫生部中药新药临床研究指导原则, 1993 年<sup>[2]</sup>)。 (3)血瘀证(中国中西医结合学会治血化瘀专业委员会标准, 1986 年<sup>[3]</sup>)。其中男 45 例, 女 36 例; 年龄 40~82 岁, 平均年龄为  $62.89 \pm 8.90$  岁( $\bar{x} \pm S$ , 下同); 病程 1 个月~20 年, 平均  $4.48 \pm 3.67$  年; 合并陈旧

1. 北京中医医院内科(北京 100010); 2. 北京中医研究所

性心肌梗塞 25 例, 合并高血压病 32 例, 合并糖尿病 23 例。

## 2 方法

2.1 患者于入院次日清晨采血。ET 用放射免疫方法测定, 药盒购自中国人民解放军总医院, 操作按说明书进行, 本实验室测定了 29 例健康志愿者 ET 值作为对照。NO 用分光光度法测定: 由军事医学科学院提供药盒, 本实验室对操作方法做了适当修改, 并对 29 例健康志愿者 NO 进行测定作为对照。健康志愿者均为北京中医医院及北京中医药大学职工, 所采血样与患者血样使用同一药盒进行检测。

2.2 中药治疗采用益气活血法协定处方。主要药物组成为: 黄芪 30 g 党参 30 g 黄精 10 g 廔虫 6 g 水蛭 6 g 枳壳 10 g 丹参 15 g, 气阴两虚者加用太子参 15 g, 沙参 15 g。水煎服每日 1 剂。

入院前长期服用西药者 53 例, 维持原硝酸盐类抗心绞痛药物不变, 加用中药治疗(硝酸盐加中药组)。原来未用西药者 28 例, 以纯中药治疗(纯中药组)。4 周为 1 个疗程。

经治疗获显效(冠心病心绞痛疗效评定标准, 参考中文文献的标准<sup>[4]</sup>)患者中, 33 例复查了 ET 与 NO。

2.3 统计学方法 采用 t 检验。

## 结 果

1 治疗 1 个疗程后, 纯中药组 28 例患者中显效 16 例, 有效 10 例, 无效 2 例; 有效率 92.86%。硝酸盐加中药组 53 例患者中显效 25 例, 有效 23 例, 无效 5 例; 有效率 90.57%。

2 各组患者血浆 ET 水平与健康人比较无明显差异, 入院前服用或不用硝酸盐类药物对血浆 ET 无影响( $P > 0.05$ )。81 例患者血浆 NO 水平明显低于健康人水平, 两组差异非常显著( $P < 0.01$ ); 用硝酸盐类药物的患者较未用硝酸盐类药物的患者血浆 NO 水平稍高, 但无统计学差异, 两组均低于健康人水平

( $P < 0.02 \sim 0.01$ )。详见附表。

附表 81 例 UA 患者与健康人血浆 ET、NO 水平比较 ( $\bar{x} \pm S$ )

| 组别     | 例数 | ET(pg/ml)          | NO( $\mu$ mol/ml)            |
|--------|----|--------------------|------------------------------|
| 健康人    | 29 | 111.14 $\pm$ 41.08 | 35.01 $\pm$ 9.01             |
| 心绞痛    | 81 | 114.36 $\pm$ 71.25 | 27.70 $\pm$ 12.98*           |
| 纯中药    | 28 | 115.21 $\pm$ 96.68 | 25.93 $\pm$ 13.36*           |
| 硝酸盐加中药 | 53 | 113.90 $\pm$ 54.37 | 28.63 $\pm$ 12.81** $\Delta$ |

注: 与健康人比较, \* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.02$ ; 与纯中药组比较,  $\Delta P > 0.05$

3 经治疗获显效的患者中 33 例复查了血浆 ET、NO 水平。33 例患者治疗前 ET 水平  $128.70 \pm 97.42$  pg/ml, 与健康人组 ( $111.14 \pm 41.08$  pg/ml) 比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 ET 水平  $131.84 \pm 110.98$  pg/ml, 与治疗前比较未见显著性差异 ( $P > 0.05$ )。本组患者治疗前血浆 NO 水平为  $28.42 \pm 13.42$   $\mu$ mol/ml, 低于健康人组的  $35.01 \pm 9.01$   $\mu$ mol/ml ( $P < 0.05$ )。治疗后 NO 水平上升至  $32.11 \pm 14.15$   $\mu$ mol/ml, 接近健康人水平 ( $P > 0.05$ )。

## 讨 论

1 ET 是 Yanagi sawa 等<sup>[5]</sup> 1988 年从猪主动脉内皮细胞中分离出的一种血管活性多肽, 含 21 个氨基酸残基, 具有很强的血管收缩作用, 其作用机制尚不十分清楚。1980 年 Furchgott<sup>[6]</sup> 等发现血管内皮细胞可以产生并释放一种内皮衍生的血管舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF), 许多外源性和(或)内源性活性物质的舒血管效应都由 EDRF 所介导。1987 年 Palmer 等<sup>[7]</sup> 证实 NO 是 EDRF 的主要活性成分。其可能的作用机制是内皮细胞中 L-精氨酸在 NO 合成酶作用下产生 NO, 激活细胞内鸟苷酸环化酶, 使细胞内环鸟苷酸水平提高, 细胞内钙下降, 导致血管平滑肌舒张; 亦有可能是 NO 引起血管平滑肌超极化, 降低细胞内钙而舒张平滑肌。近年来的研究表明, 众多血管收缩/舒张因子协调维持血管的基础张力稳定。ET/NO 是尤为重要的一对。ET/NO 相互作用,

保持平衡,是维持血管基础张力稳定的重要因素。一旦这种平衡被打破,将对血管张力产生影响。

2 冠心病患者血浆 ET 水平的变化国内外已有许多报道,但结果各不一致,可能与 ET 受多种因素影响,个体差异很大有关。石湘芸等<sup>(8)</sup>曾报告在急性心肌梗塞时血浆 ET 水平升高,可能是严重的缺血使血管内皮细胞产生损伤,释放大量 ET 所造成。吴永健等<sup>(9)</sup>报告冠心病患者冠状动脉粥样硬化的局部组织内 ET 含量明显升高,而血浆 ET 无明显变化。本研究也表明在不稳定心绞痛患者血浆 ET 水平与健康人无明显差异,且用或不用硝酸盐类抗心绞痛药、治疗前与治疗均无明显影响。

3 本研究显示,冠心病不稳定心绞痛患者血浆 NO 低于健康人水平,与我们以往报道相同<sup>(10)</sup>。推测在动脉粥样硬化时,血管内皮细胞功能缺陷,NO 合成与释放障碍,造成血浆 NO 水平下降,ET/NO 这一对内皮依赖性收缩/舒张因子之间的平衡被打破,收缩因子占优势,使冠状动脉张力增高,管腔变窄,在心绞痛中产生不良影响。

4 已知硝酸盐类抗心绞痛药进入体内最终转化为 NO 发挥其血管舒张作用,此种作用是否依赖血管内皮完整性的研究尚无肯定的结论,有研究表明去除血管内皮细胞的同时则消除了硝酸盐类物质的舒血管效应<sup>(11)</sup>,亦有研究认为硝酸盐可不依赖血管内皮细胞的完整性而扩张血管,并假设肌细胞内存在“硝酸盐受体”<sup>(12)</sup>。我们的研究发现,在不稳定心绞痛未得到有效控制时,用硝酸盐类药物的患者较未用硝酸盐类药物的患者血浆 NO 水平稍高,但无统计学差异,可能与硝酸盐类抗心绞痛药物提供了外源性 NO 有关;用或不用硝酸盐类药物患者血浆 NO 水平均低于健康人水平( $P < 0.02 \sim 0.01$ ),提示硝酸盐类抗心绞痛药物至少部分地依赖于血管内皮的完整性。

5 对部分经中药治疗获显效的患者进行复查发现,其血浆 NO 水平较治疗前上升,

接近健康人水平( $P > 0.05$ )。提示其疗效机理可能是通过促进血管内皮修复,改善内皮细胞功能,增加 NO 的释放,降低血管张力,改善冠状动脉供血来实现的。由于硝酸盐类抗心绞痛药物在体内具有血管内皮细胞的依赖性,因此益气活血法也为提高心绞痛治疗的临床疗效提供了可能的基础。

## 参 考 文 献

1. 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准. 中华心血管病杂志 1981; 9(1): 75.
2. 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第一辑. 1993: 41.
3. 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊断标准. 中西医结合杂志 1987; 7(3): 129.
4. 陈可冀, 廖家桢, 肖镇祥主编. 心脑血管疾病研究. 第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1988: 318—319.
5. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332(6163): 411—415.
6. Furchgott RF, Zauadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature (Lond) 1980; 228(5789): 373—376.
7. Palmer RMT, Ferrige AG, Moncada S, et al. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327(6122): 524—526.
8. 石湘芸, 费宇行, 赵云涛, 等. 急性心肌梗塞和内皮素关系的临床与基础研究. 中华内科杂志 1993; 32(6): 384—387.
9. 吴永健, 陈再嘉, 徐义枢, 等. 冠状动脉粥样硬化对冠状循环中血浆内皮素水平的影响. 中华心血管病杂志 1995; 23(4): 258—260.
10. 刘红旭, 黄丽娟, 金 玫, 等. 血瘀胸痹患者血浆内皮源性收缩/舒张因子水平及治疗影响研究. 北京中医 1995; (6): 49—50.
11. 盛立民. 血管内皮细胞与疾病. 第一版. 上海: 上海科技大学出版社, 1993: 19.
12. Ignarro LJ. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. Circ Res 1989; 65: 1—21.

(收稿: 1996—06—28 修回: 1996—07—19)