

益气通络丹对冠心病、高血压病氧自由基、一氧化氮含量及纤溶活性的影响*

沈剑刚¹ 郭志刚² 佟丽¹ 陈育尧¹ 刘伊丽²

贾满盈² 陈素云¹ 赵保路³ 忻文娟³

内容提要 **目的:**阐明益气通络丹治疗冠心病、高血压病的疗效机制。**方法:**97 例冠心病、高血压病患者服用益气通络丹,观察临床疗效及其对血液脂质过氧化物(LPO)含量、超氧化物歧化酶(SOD)活性、一氧化氮(NO)含量及组织型纤溶酶原激活物(t-PA)及其抑制物(PAI)活性的影响;并与 92 例硝酸酯类治疗的冠心病、高血压病患者和 30 名健康人进行对比。**结果:**冠心病、高血压病患者血浆 LPO、PAI 水平显著升高, SOD、t-PA、NO 水平显著降低。益气通络丹组治疗不稳定型心绞痛临床疗效优于硝酸酯类组,而治疗高血压病和高血压合并冠心病临床疗效较硝酸酯类组为差。进一步观察显示益气通络丹能显著降低冠心病患者血浆 LPO、PAI 水平,升高 SOD、t-PA 和 NO 水平,其中对 t-PA 和 SOD 的作用效果优于硝酸酯类对照组。而对高血压病患者血浆 NO 水平作用弱于硝酸酯类组。**结论:**益气通络丹的疗效机制与抑制脂质过氧化、保护内皮依赖性松弛因子和调节纤溶活性有关。

关键词 益气通络丹 冠心病 高血压病 脂质过氧化 一氧化氮 组织型纤溶酶原激活物

Mechanisms of Yiqi Tongluo Pill on Oxygen Free Radicals, Nitric Oxide and Fibrinolysis in Coronary Heart Diseases and Hypertension Patients SHEN Jian-gang, GUO Zhi-gang, TONG Li, et al *Faculty of Traditional Chinese Medicine, First Military Medical University, Guangzhou (510515)*

Objective: To clarify the mechanism of Yiqi Tongluo Pill (YQTLP) in treating coronary heart disease and hypertension. **Methods:** The clinical effects of YQTLP on 97 coronary heart diseases (CHD) and hypertension patients, in comparing to the 92 patients treated with nitroglycerin was investigated. The changes of plasma lipid peroxide (LPO), superoxide dismutase (SOD), tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI) and nitric oxide (NO) were observed in the patients treated with YQTLP and nitroglycerin, which were compared to 30 healthy subjects. **Results:** The levels of LPO and PAI increased and the levels of SOD, t-PA and NO decreased significantly in the patients. The clinical effects of YQTLP were better than that of nitroglycerin in the patients with unstable angina, while the effects of YQTLP were worse than that of nitroglycerin in the patients of hypertension and hypertension with CHD. YQTLP could decrease the levels of LPO and PAI and increase the levels of SOD, t-PA and NO significantly. The effects of YQTLP on t-PA and SOD were better than that of nitroglycerin. **Conclusion:** The protective mechanisms of YQTLP were related to inhibit lipid peroxidation, protect endothelium-derived relaxing factor and adjust the fibrinolytic activities.

Key words Yiqi Tongluo Pill, coronary heart disease, hypertension, lipid peroxidation, nitric oxide, tissue-type plasminogen activator

*国家自然科学基金资助课题(No.39300178)

1. 第一军医大学中医系(广州 510515); 2. 第一军医大学南方医院; 3. 中国科学院生物物理研究所

氧自由基及其脂质过氧化损伤是冠心病、高血压病发生的重要环节^(1,2), 一氧化氮(NO)是一种内皮依赖性松弛因子(EDRF), NO 减少是血管痉挛及血栓形

成的重要因素⁽³⁾。同时,实验证明氧自由基能影响血管内皮细胞合成与释放组织型纤溶酶原激活物(t-PA)及其抑制物(PAI),从而影响血液的纤溶活性⁽⁴⁾,t-PA/PAI平衡失调在冠心病的发生中起重要作用⁽⁵⁾。因此,为深入研究益气活血复方益气通络丹的疗效机制,我们观察了该方对冠心病、高血压病患者血浆脂质过氧化物(LPO)、超氧化物歧化酶(SOD)、t-PA、PAI及NO水平的影响。

资料与方法

1 研究对象 健康人 30 名,男 25 名,女 5 名,年龄 40~72 岁,平均 64 岁;无心脑血管病及其他慢性病史。益气通络丹组患者 97 例,男 64 例,女 33 例,年龄 40~79 岁,平均 62 岁。其中冠心病稳定型心绞痛 17 例,不稳定型心绞痛 16 例,陈旧性心肌梗塞及梗塞后心绞痛 13 例,高血压病 I~II 期 16 例,高血压病 III 期 17 例,冠心病合并高血压病 18 例。硝酸酯类对照组 92 例,男 58 例,女 34 例,年龄 45~72 岁,平均 64 岁;其中冠心病稳定型心绞痛 15 例,不稳定型心绞痛 14 例,陈旧性心肌梗塞及梗塞后心绞痛 15 例,高血压病 I~II 期 16 例,高血压病 III 期 14 例,冠心病合并高血压病 18 例。均为南方医院住院患者。冠心病诊断符合 1979 年中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常研究座谈会修订的诊断标准⁽⁷⁾,均有典型的心电图改变或冠状动脉造影结果;高血压病诊断符合 1979 年全国心血管病流行病学及人群防治座谈会标准⁽⁷⁾。

2 治疗方法 益气通络丹组患者治疗前停用阿司匹林、潘生丁、肝素、维生素 E、硝酸酯类、溶栓剂及

各种中药,治疗期间服用益气通络丹(其主要成分为黄芪、赤芍、红花、地龙、陈皮、淫羊藿,第一军医大学中医系制剂室提供,批号为 941056)6.0g,每天 3 次,连服 15 天,分别于服药前 1 天和服药 15 天后于肘静脉取血,测定血浆 LPO 含量、SOD 活性、t-PA、PAI 活性和 NO 含量。部分患者心绞痛控制无效者,一过性服用硝酸甘油,但取血前 3 天均未服此药。硝酸酯类组患者服用硝酸甘油 1.0mg 或消心痛 10mg,每天 3 次,连服 15 天,取血及测定指标同益气通络丹组。

3 测定方法 静脉血与 0.13mol/L 枸橼酸钠混合(9:1v/v),4℃ 常规分离血浆,-35℃ 保存。测定 t-PA 血浆以等体积 1.0mol/L 乙酸钠缓冲液(pH3.9)酸化。LPO 含量以 TBA 法测定,SOD 活性以黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶法测定,药盒由南京建成生物工程公司提供。t-PA、PAI 活性以底物发色法测定,药盒由上海医科大学分子遗传室提供,测定方法均参照试剂盒说明书。NO 含量以改良亚硝酸盐法测定⁽⁶⁾。

4 统计学方法 两组采用均数比较 *t* 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验。

结 果

1 疗效标准 临床疗效判定标准采用 1979 年全国中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常研究座谈会修订的“冠心病心绞痛疗效评定标准”及 1979 年全国心血管病流行病学及人群防治座谈会“高血压疗效评定标准”⁽⁷⁾。

2 临床疗效 益气通络丹组与硝酸酯类组心绞痛疗效比较:见表 1。

表 1 益气通络丹与硝酸酯类组心绞痛疗效比较 (例)

组 别	心绞痛	例数	症状缓解				心电图疗效			
			显效	有效	无效	总有效率(%)	显效	有效	无效	总有效率(%)
益气通络丹	稳定型	17	11	4	2	88.24	8	2	7	58.82
	不稳定型	16	8	6	2	87.50	7	2	7	56.25
	梗塞后	13	6	4	3	76.92	3	3	7	46.15
硝酸酯类	稳定型	15	9	3	3	80.00	8	3	4	73.33
	不稳定型	14	6	5	3	78.57	5	2	7	50.00
	梗塞后	15	4	5	6	60.00	4	5	6	60.00

益气通络丹治疗高血压病 I~II 期患者 16 例,显效 3 例,有效 4 例,总有效率 43.75%;硝酸酯类对照组 16 例,显效 7 例,有效 6 例,总有效率 81.25%。益气通络丹治疗高血压病 III 期患者 17 例,显效 2 例,有效 4 例,总有效率 35.29%;硝酸酯类对照组 14 例,显效 5 例,有效 3 例,总有效率 57.14%。益气通络丹治疗冠心病并高血压病患者 18 例,显效 5 例,有效 5 例,总有效

率 55.56%;心电图显效 3 例,有效 6 例,总有效率 50.00%;硝酸酯类对照组 18 例,显效 5 例,有效 7 例,总有效率 66.67%;心电图显效 5 例,有效 7 例,总有效率 66.67%。

3 血浆 LPO、SOD、t-PA、PAI 和 NO 水平比较 见表 2。冠心病、高血压病患者血浆 LPO、PAI 水平均显著高于健康人,而血浆 SOD、t-PA 及 NO 水平均显

著低于健康人,说明冠心病、高血压病脂质过氧化水平升高、纤溶活性及 NO 水平降低。益气通络丹治疗后冠心病稳定型心绞痛患者 SOD、t-PA 水平显著升高, PAI 水平显著降低,其中对 SOD 和 t-PA 的作用显著优于硝酸酯类对照组;益气通络丹治疗后不稳定型心绞痛患者 LPO 水平显著降低, SOD、t-PA 及 NO 水平显著升高,其中对 SOD 和 t-PA 的作用显著优于硝酸酯类对照组;益气通络丹治疗后梗塞后心绞痛患者 SOD、t-PA 水平显著升高,而 LPO 及 PAI 水平显著降低,其中对 SOD 的作用优于硝酸酯类对照组。如表 2

表 2 3 组血浆 LPO、SOD、t-PA、PAI 和 NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	LPO (nmol/L)	SOD (NU/ml)	t-PA (IU/ml)	PAI (AU/ml)	NO (μ mol/ml)
健康人	30	3.85 $\pm$ 0.81	148.08 $\pm$ 18.29	1.27 $\pm$ 0.46	1.90 $\pm$ 1.12	14.85 $\pm$ 3.07
稳定型心绞痛						
益气通络丹	17 治前	5.63 $\pm$ 1.94 [△]	92.77 $\pm$ 22.34 [△]	0.63 $\pm$ 0.19 [△]	6.30 $\pm$ 2.64 [△]	10.00 $\pm$ 1.81 [△]
	治后	4.71 $\pm$ 1.07	102.92 $\pm$ 18.14 ^{*▲}	0.76 $\pm$ 0.21 ^{*▲}	5.66 $\pm$ 2.54 [*]	10.27 $\pm$ 1.31
硝酸酯类	15 治前	6.02 $\pm$ 0.98 [△]	84.42 $\pm$ 13.38 [△]	0.51 $\pm$ 0.07 [△]	6.07 $\pm$ 0.80 [△]	9.37 $\pm$ 1.13 [△]
	治后	5.55 $\pm$ 0.94 [*]	81.56 $\pm$ 9.43	0.52 $\pm$ 0.12	5.64 $\pm$ 0.77 [*]	10.57 $\pm$ 0.88 [*]
不稳定型心绞痛						
益气通络丹	16 治前	4.82 $\pm$ 1.15 [△]	76.15 $\pm$ 13.63 [△]	0.63 $\pm$ 0.18 [△]	5.88 $\pm$ 2.52 [△]	7.57 $\pm$ 1.66 [△]
	治后	4.07 $\pm$ 0.87 [*]	92.04 $\pm$ 13.54 ^{*▲}	0.78 $\pm$ 0.16 ^{*▲}	5.75 $\pm$ 2.40	8.63 $\pm$ 1.43 [*]
硝酸酯类	14 治前	4.68 $\pm$ 0.88 [△]	71.42 $\pm$ 12.43 [△]	0.64 $\pm$ 0.11 [△]	6.22 $\pm$ 0.84 [△]	7.70 $\pm$ 1.12 [△]
	治后	4.38 $\pm$ 0.84	78.59 $\pm$ 12.14 [*]	0.62 $\pm$ 0.12	6.05 $\pm$ 0.96	8.81 $\pm$ 1.36 [*]
梗塞后心绞痛						
益气通络丹	13 治前	5.24 $\pm$ 1.50 [△]	93.46 $\pm$ 25.62 [△]	0.54 $\pm$ 0.28 [△]	5.67 $\pm$ 1.40 [△]	8.65 $\pm$ 1.79 [△]
	治后	4.58 $\pm$ 1.33 [*]	100.99 $\pm$ 21.38 ^{*▲}	0.68 $\pm$ 0.24 [*]	5.19 $\pm$ 1.22 [*]	8.99 $\pm$ 1.24
硝酸酯类	15 治前	5.39 $\pm$ 0.63 [△]	81.45 $\pm$ 12.22 [△]	0.55 $\pm$ 0.13 [△]	5.68 $\pm$ 0.70 [△]	6.72 $\pm$ 1.34 [△]
	治后	4.64 $\pm$ 0.51 [*]	82.05 $\pm$ 10.37	0.56 $\pm$ 0.14	5.91 $\pm$ 0.91	8.86 $\pm$ 1.56 [*]
高血压病 I ~ II 期						
益气通络丹	16 治前	5.89 $\pm$ 2.05 [△]	95.53 $\pm$ 18.23 [△]	0.70 $\pm$ 0.23 [△]	6.07 $\pm$ 2.34 [△]	6.64 $\pm$ 0.87 [△]
	治后	5.04 $\pm$ 1.26 [*]	99.78 $\pm$ 14.37	0.85 $\pm$ 0.41	5.40 $\pm$ 1.87 [*]	7.53 $\pm$ 1.31 ^{*▲}
硝酸酯类	16 治前	5.81 $\pm$ 0.89 [△]	81.58 $\pm$ 11.05 [△]	0.61 $\pm$ 0.11 [△]	6.44 $\pm$ 0.80 [△]	6.33 $\pm$ 1.07 [△]
	治后	5.01 $\pm$ 0.80 [*]	89.20 $\pm$ 10.72 [*]	0.72 $\pm$ 0.10 [*]	5.66 $\pm$ 0.95 [*]	10.27 $\pm$ 1.28 [*]
高血压病 III 期						
益气通络丹	17 治前	6.19 $\pm$ 1.31 [△]	80.04 $\pm$ 19.89 [△]	0.62 $\pm$ 0.32 [△]	5.63 $\pm$ 2.07 [△]	8.05 $\pm$ 3.10 ^{△▲}
	治后	4.80 $\pm$ 1.29 [*]	94.06 $\pm$ 14.21 [*]	0.77 $\pm$ 0.23	5.45 $\pm$ 2.31	7.88 $\pm$ 3.37
硝酸酯类	14 治前	6.45 $\pm$ 0.67 [△]	75.26 $\pm$ 15.01 [△]	0.43 $\pm$ 0.08 [△]	6.99 $\pm$ 1.02 [△]	5.75 $\pm$ 0.82 [△]
	治后	5.86 $\pm$ 1.04 [*]	87.87 $\pm$ 15.95 [*]	0.53 $\pm$ 0.10 [*]	6.12 $\pm$ 0.85 [*]	8.26 $\pm$ 1.32 [*]
高血压病并冠心病						
益气通络丹	18 治前	5.21 $\pm$ 1.48 [△]	106.64 $\pm$ 23.78 [△]	0.47 $\pm$ 0.24 [△]	5.95 $\pm$ 1.99 [△]	7.16 $\pm$ 1.89 [△]
	治后	4.07 $\pm$ 1.17 [*]	113.20 $\pm$ 24.89	0.80 $\pm$ 0.31 [*]	5.29 $\pm$ 2.39	8.42 $\pm$ 1.87
硝酸酯类	18 治前	5.69 $\pm$ 0.88 [△]	93.46 $\pm$ 10.85 [△]	0.45 $\pm$ 0.10 [△]	6.22 $\pm$ 0.78 [△]	5.66 $\pm$ 1.27 [△]
	治后	4.87 $\pm$ 1.11 [*]	95.53 $\pm$ 11.43	0.63 $\pm$ 0.14 [*]	5.70 $\pm$ 0.85 [*]	8.88 $\pm$ 1.51 [*]

注:与治前比较,* $P < 0.05$;与健康人组治疗后比较,[△] $P < 0.05$;与硝酸酯类组治疗后比较,[▲] $P < 0.05$

所示,益气通络丹治疗后高血压病 I ~ II 期患者 NO 水平显著升高, LPO 和 PAI 水平显著降低;对 III 期高血压病患者益气通络丹仅能升高 SOD 水平降低 LPO 水平,与硝酸酯类对照组无显著差异。而硝酸酯类对照组血浆 NO 水平高于益气通络丹治疗组,说明硝酸酯类治疗高血压病的疗效优于益气通络丹与 NO 水平有关。此外益气通络丹对高血压病并冠心病患者仅能升高 t-PA 水平降低 LPO 水平,各指标与硝酸酯类对照组无显著差异。

讨 论

本研究显示冠心病、高血压病患者血液 LPO 含量、PAI 活性升高, SOD、NO 及 t-PA 活性降低, 说明冠心病和高血压病脂质过氧化反应增强, 抗氧化酶活性、NO 含量及纤溶活性降低。氧自由基、NO 及纤溶活性三者存在复杂联系, 在血管痉挛、血栓形成和血液高粘状态中起重要作用。NO 具有内皮依赖性松弛因子作用, 能扩张微血管、防止血小板凝聚。氧自由基可损伤血管内皮细胞, 灭活 NO 并与 NO 结合生成过氧亚硝基产生细胞毒作用⁽³⁾。此外, 氧自由基可抑制血管内皮细胞合成与释放 t-PA 及 PAI, 造成 t-PA/PAI 平衡失调, 影响血液纤溶状态⁽⁴⁾。因此, 氧自由基及其脂质过氧化增强、NO 减少和纤溶活性降低是冠心病、高血压病患者发生血管痉挛、血栓形成及血压升高的重要原因, 其中氧自由基起关键作用。

益气通络丹具有益气补肾、活血通络之功效, 是针对老年心血管病患者“本虚标实”、“多瘀多虚”的病理状态而组方的, 我们先前的研究显示该方能抑制脂质过氧化、调节纤溶活性, 能保护缺血再灌注损伤心肌⁽⁸⁾。本研究显示该方能改善心肌供血和缓解心绞痛, 对冠心病有显著临床疗效, 其治疗不稳定型心绞痛临床疗效优于硝酸酯类, 而治疗高血压病和高血压合并冠心病临床疗效较硝酸酯类为差。进一步观察显示益气通络丹能提高冠心病患者血液 SOD、t-PA、NO 水平, 降低 LPO 及 PAI 水平, 其对 SOD、t-PA、PAI 的作用显著优于硝酸酯类, 说明该方的治疗冠心病机制与抑制脂质过氧化物、保护 SOD 活性、调节纤溶活性及 NO 水平有关。该方还能提高高血压病 I ~ II 期患者血液 NO 水平, 降低其 LPO 和 PAI 水平; 对高血压病 III 期和冠心病合并高血压病患者仅能降低 LPO 水平, 升高 SOD 或 t-PA 水平, 其对 NO 的作用较硝酸酯类为弱, 该结果与临床疗效基本一致。进一步证实该复方的疗效机理与清除氧自由基、保护内皮细胞松弛因子及调节纤溶活性有关。由于氧自由基及其脂质过氧化能损伤内皮细胞, 灭活 NO 及影响血液纤溶活性, 在冠心病和高血压病形成中起关键作用。益气通络丹的

抗氧化作用已经得到我们实验的证实^(8~10)。因此, 益气通络丹的疗效可能是通过抗氧化, 清除氧自由基, 进而保护 NO 和调节纤溶活性而达到的; 或者它能同时作用于以上诸因子, 产生协同保护作用, 这有待深入探讨。

参 考 文 献

1. Chen Yuan, Zhou Mei, Liu Yi-li, et al. Lipoperoxidative damage in patients with coronary heart disease. *Med Sci Res* 1988; 16: 1059—1061.
2. Yamaoto N, Ostuka Y, Kushiro J. Role of superoxide anion on set and maintenance of hypertension in spontaneously hypertensive rat. *Nippon Jinzo Gakki Shi* 1992; 34: 717—726.
3. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43(20): 109—138.
4. Shatos MA, Doherty JM, Stump DC, et al. Oxygen free radicals generated during anoxia followed by reoxygenation reduce the synthesis of tissue-type plasminogen activator inhibitor-1 in human endothelial cell culture. *J Biol Chem* 1990; 265(33): 20443—20448.
5. 邓鹤秋, 郭衡山, 刘兰平, 等. 冠心病患者运动诱发急性心肌缺血时纤溶功能的改变. *中国循环杂志* 1995; 10(2): 72—74.
6. Ding AH, Nathan CF, Stuehr DJ. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive intermediates from mouse peritoneal macrophages. *J Immunol* 1988; 141: 2407—2412.
7. 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: 303—319.
8. 沈剑刚, 陈素云, 郭志刚. 益气通络丹对心肌缺血再灌注损伤脂质过氧化及纤溶活性的影响. *中国病理生理杂志* 1996; 2: 130—132.
9. 佟丽, 陈育尧, 沈剑刚, 等. 老年大鼠心肌缺血再灌注损伤及益气通络丹的保护作用. *中国实验方剂学杂志* 1996; 2(4): 46—47.
10. 沈剑刚, 赵保路, 呼俊改, 等. 益气通络液对离体心肌缺血再灌注氧自由基、一氧化氮及心肌损伤程度的影响. *医学生物物理学* 1996; 8: 7—10.

(收稿: 1996—05—03 修回: 1997—04—05)

提供空心胶囊

产品型号: 胃溶, 0# 装量 0.3g~0.5g; 1# 装量 0.1g~0.3g; 2# 装量 0.1g 以下。价格: 135 元/万粒(含邮资)。需要者请汇款至浙江新昌越州制药有限公司, 潘炎锋收, 邮编: 312560。电话: (0575) 6060338, 9086676。款到 3 日内发货, 如有质量问题及数量不足厂方负责。请写清收货地址。