

心脉通胶囊对冠心病患者心肌缺血总负荷影响及其作用机制探讨*

丘瑞香¹ 贺敬波² 蓝 军³ 邱翠仪¹ 刘红健¹ 冯 君¹

内容提要 目的:观察心脉通胶囊对缺血性心脏病的治疗作用。方法:60 例冠心病心肌缺血患者随机分为心脉通组(30 例,常规西药加心脉通胶囊治疗)与对照组(30 例,单用常规西药治疗),观察治疗前后临床症状计分、心肌缺血总负荷(TIB)、血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)和血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的变化。结果:治疗后心脉通组临床症状计分、TIB、ET、MDA 下降幅度明显大于对照组($P < 0.01$),NO、SOD 上升水平明显高于对照组($P < 0.01$)。结论:心脉通胶囊有较好抗心肌缺血作用,血管内皮保护效应及抗脂质过氧化损伤是其作用机理之一,加用心脉通胶囊治疗缺血性心脏病比单用西药效果更好。

关键词 心脉通胶囊 心肌缺血 缺血总负荷 血管内皮 脂质过氧化

Effect of Xinmaitong Capsule on Total Ischemia Burden in Coronary Heart Disease Patients with Myocardial Ischemia and Analysis of Its Therapeutical Mechanism QIU Ruixiang, HE Jingbo, LAN Jun, et al *The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou (510080)*

Objective: To assess the effect of Xinmaitong (XMT) capsule in treating ischemial cardiac disease. **Methods:** Sixty coronary heart disease (CHD) patients with myocardial ischemia were divided randomly into two groups. XMT group (30 cases) was treated with XMT plus western medicine, and control group (30 cases) with western medicine alone. The changes of the scores for clinical symptoms, the total ischemia burden (TIB), the plasma endothelin (ET), the nitric oxide (NO), the superoxide dismutase (SOD), and the malonyl-dialdehyde (MDA) levels were observed before and after treatment. **Results:** After treatment with XMT the scores of clinical symptoms, TIB, ET and MDA levels were significantly decreased ($P < 0.01$), the levels of NO and SOD were significantly increased ($P < 0.01$) in the XMT group, comparing with the control group these changes were statistically different ($P < 0.01$). **Conclusions:** XMT capsule can act against myocardial ischemia effectively, one of the mechanisms of which is protecting the function of vascular endothelium and resisting lipid peroxidation injury. The effects of adding XMT capsule on conventional treatment of western medicine were better than those of using western medicine alone.

Key words Xinmaitong capsule, myocardial ischemia, total ischemia burden, vascular endothelium, lipid peroxidation.

近年来动态心电图(Holter)已成为有效的评价心肌缺血方法之一^(1,2),动态心电图心肌缺血总负荷(total ischemia burden, TIB)应用,使心肌缺血监测进一步定量化,并作为冠心病治疗依据和疗效评价有价值指标之一。我们以心肌缺血总负荷为主要观测指标,观察中药复方心脉通胶囊(简称心脉通)抗心肌缺血作用,同时观察用药前后血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)和血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)

水平的变化,以探讨心脉通对心肌的保护作用可能机制。

资料和方法

1 病例选择及分组 病例来源于本院心内科、中医科病房和心血管专科门诊患者,根据 WHO《缺血性心脏病的命名及诊断标准》⁽³⁾,选择经动态心电图检查发现有明显发作性心肌缺血者 60 例,随机分为心脉通组 30 例,常规西药治疗组(对照组)30 例。按卫生部 1993 年制订发布《中药新药治疗胸痹(冠心病心绞痛)的临床研究指导原则》⁽⁴⁾,确定冠心病分型和中医证型。心脉通组男 12 例,女 18 例;年龄 47~70 岁,平均

* 广东省中医药管理局资助课题(No. 94081)

1. 中山医科大学附属第一医院(广州 510080);2. 深圳宝安区人民医院;3. 东莞市石龙人民医院

56.4 岁;病程 8 周~10 年,平均 2.7 年。中医分型:气滞血瘀型 14 例,气阴两虚型 13 例,痰浊血瘀型 3 例;西医分型:冠心病心绞痛 26 例(劳力型 14 例,自发型 9 例,混合型 3 例),无痛性心肌缺血 4 例;对照组男 11 例,女 19 例;年龄 45~72 岁,平均 58.5 岁;病程 6 周~11 年,平均 2.9 年。中医分型:气滞血瘀型 12 例,气阴两虚型 14 例,痰浊血瘀型 4 例;西医分型:冠心病心绞痛 27 例(劳力型 15 例,自发型 10 例,混合型 2 例),无痛性心肌缺血 3 例;两组一般情况相似,具可比性。

2 治疗方法 心脉通组在常规西药治疗基础上加用心脉通胶囊(药物组成:吉林红参、三七、大黄、川芎、地龙干,组成比例依次为 3:3:1.5:1.5:1,每粒含生药 350mg,由我院药学部提供,批号 9501020),每次 2 粒,每天 3 次口服。对照组用常规西药治疗,即长效异乐定(德国许瓦兹大药厂生产,批号 96012)50mg,每天 1 次,必要时加络活喜(辉瑞制药有限公司生产)5mg,每天 1 次,或倍他乐克(阿斯特拉有限公司生产)25mg,每天 1~2 次;辅酶 Q₁₀20mg,每天 3 次口服;阿斯匹林(肠溶)50mg,每天 1 次,两组疗程均为 4 周。观察治疗期间患者心绞痛发作时可舌下含服硝酸甘油或硝酸甘油静脉缓慢滴注。

3 观察项目 于疗程前后作动态心电图检查测定 TIB,用药前后空腹取静脉血测定血浆 ET、NO 和血清 SOD、MDA 浓度,并进行临床症状观察和症状综合评分,以心痛、胸闷、心悸、气短等为评分依据,按每一症状轻重和发作频率计分,严重而经常者 3 分,轻而经常者或重而不经常者 2 分,轻而间歇者 1 分。

4 检测方法 动态心电图采用美国 Marquette (MARS8000 型) Holter System,以 MV₁, MV₅ 两导联磁带记录 24h,结果采用 ST 段实时、连续计算机回放分析,心肌缺血标准采用“1×1×1 规则”,即 ST 段水平或下斜型压低,幅度≥1mm,持续时间≥1min,并与上一次缺血性发作间隔至少 1min,以 ST 段压低的最大幅度及连续压低持续时间的乘积的总和作为心肌缺血总负荷(单位:mm/min)。

血浆 ET、NO 浓度测定:ET 用放射免疫法,试剂药盒由中国人民解放军总医院东亚免疫技术研究所提

供,在中山医科大学放射免疫中心按药盒说明进行测定;NO 用酶法,试剂药盒由南京建成生物研究所提供,在中山医科大学附属第一医院中医科实验室按药盒说明进行测定。血清 SOD、MDA 测定:SOD 活性用邻苯三酚法⁽⁵⁾,MDA 含量用 TBA 法⁽⁶⁾。

5 统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

结 果

两组患者治疗前后 TIB、症状计分、血浆 ET 和 NO 浓度及血清 SOD 和 MDA 含量变化比较,见表 1。

两组治疗后 TIB 减少,症状计分下降,与治疗前比较均有显著性差异($P<0.01$)。治疗后两组比较,心脉通组 TIB 减少及症状计分下降幅度显著大于对照组($P<0.01$),表明心脉通胶囊具较好抗心肌缺血作用。

两组治疗后血浆 NO 浓度上升,与治疗前比较均有显著性差异($P<0.01$);治疗后心脉通组血浆 ET 水平下降,与治疗前比较有显著性差异($P<0.01$),对照组 ET 有所下降,但无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组比较,心脉通组血浆 ET 含量明显低于对照组,NO 浓度明显高于对照组($P<0.01$)。表明心脉通胶囊可保护血管内皮细胞的内分泌功能,在缺血缺氧状态下可调节血管活性物质代谢。

心脉通组治疗后血清 SOD 含量升高,与治疗前比较有显著性差异($P<0.01$)。两组治疗后 MDA 水平降低,与治疗前比较有显著性差异($P<0.05\sim 0.01$),而心脉通组降低幅度明显大于对照组($P<0.01$),表明心脉通胶囊可调节自由基代谢,保护血管内皮细胞缺氧再给氧所致损伤。

讨 论

心肌缺血的预后并不决定于症状的有无,而取决于冠脉病变的轻重及左室功能好坏,治疗冠心病不单是缓解心绞痛,更重要的是改善缺血总负荷,随着 Holter 普遍使用,目前多以心肌缺血总负荷代替症状评价,并作为治疗依据⁽⁷⁾。缺血性心脏病基本病机为“本虚标实,气虚血瘀”,采用益气活血法较单纯活血化

表 1 两组患者治疗前后 TIB、症状计分、血浆 ET 和 NO 浓度及血清 SOD 和 MDA 含量变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数		TIB(mm/min)	症状计分(分)	ET(ng/L)	NO(μ mol/L)	SOD(u/ml)	MDA(nmol/L)
心脉通	30	治前	74.82 $\pm$ 17.62	13.41 $\pm$ 1.24	106.76 $\pm$ 32.21	38.67 $\pm$ 13.86	240.78 $\pm$ 22.44	5.61 $\pm$ 0.85
		治后	15.44 $\pm$ 3.87** Δ	3.18 $\pm$ 1.42** Δ	48.38 $\pm$ 11.20** Δ	85.17 $\pm$ 14.30** Δ	257.70 $\pm$ 19.85**	4.73 $\pm$ 0.52** Δ
对 照	30	治前	78.36 $\pm$ 15.27	12.86 $\pm$ 1.02	101.81 $\pm$ 35.52	42.69 $\pm$ 11.23	243.90 $\pm$ 21.10	5.53 $\pm$ 0.58
		治后	23.89 $\pm$ 5.76**	4.75 $\pm$ 1.31**	94.99 $\pm$ 25.52	67.16 $\pm$ 11.38**	249.37 $\pm$ 20.61	5.36 $\pm$ 0.60*

注:与本组治前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治后比较, $\Delta P<0.01$

療法疗效持久、稳定,为目前抗心肌缺血最为常用有效治法。心脉通胶囊主要由人参、三七、大黄、地龙干等药物组成的中药复方制剂,本资料显示加用心脉通胶囊治疗后该组患者 TIB 显著减少,临床症状计分显著降低,表明本药具较好抗心肌缺血作用,临床用以治疗冠心病,改善心肌供血取得显著疗效。

ET 和 NO 是血管内皮细胞分泌的两种生物学效应相反的血管活性物质。血管内皮损伤是增加 ET 释放的重要机制,其过量释放可引起冠脉痉挛,心肌缺血,甚至坏死,降低 ET 是保护心肌重要手段⁽⁸⁾。NO 具扩张血管,降低血压,抑制血小板粘附、聚集,对维持正常心输出量,控制侧枝循环开放和调整局部组织血流灌注,保持心肌血流灌注等有重要作用,能拮抗 ET 收缩血管效应,是内源性心肌保护物质⁽⁹⁾。两者不同生物学效应,参与心血管功能的调节及冠心病发病过程,因此保护血管内皮损伤,有效抑制 ET 分泌,促进 NO 释放,调节两者血浆浓度平衡以改善心肌供血、供氧,是治疗冠心病重要途径。本结果显示,心脉通胶囊用药后心肌缺血得到明显改善同时,血浆 ET 浓度显著降低,血浆 NO 水平显著提高,表明心脉通胶囊对内源性血管活性物质和心肌保护物质的代谢起积极调节作用,能有效抑制 ET 分泌,促进 NO 的合成和释放,拮抗 ET 效应,以扩张冠脉,改善心肌供血。结合我们既往研究^(10,11),显示心脉通胶囊在心肌缺血状态下对血管内皮损伤和血管内皮细胞的内分泌功能起保护、修复和调节作用。认为心脉通胶囊这一血管内皮保护效应是其抗心肌缺血治疗冠心病重要机制之一。《千金要方·脉极》曰:“心有病,从脉起”,在缺血性心脏病防治研究中,探讨中药血管内皮保护效应有其重要意义。

在冠心病心肌缺血保护的研究中,缺血/再灌注损伤与自由基介导的脂质过氧化有关,自由基增多和氧自由基能触发的脂质过氧化反应是导致缺血性损伤及再给氧损伤的主要原因,是引起冠心病恶化的重要环节。有动物实验证明脂质过氧化的致损伤作用是内皮细胞损伤的主要原因之一⁽¹²⁾。清除自由基,增强机体的抗氧化能力,是保护血管内皮损伤,治疗缺血性心脏病重要手段。本资料还表明,经心脉通胶囊治疗后, SOD 活性明显升高,MDA 浓度明显下降,并从中起内、外源性抗氧化剂样作用⁽¹³⁾,显示了心脉通胶囊保护血管内皮对抗自由基损伤,在心肌缺血损伤的保护过程中起重要作用。

研究结果表明,在抗心肌缺血过程中,心脉通胶囊

一方面通过血管内皮保护效应,调节血管活性物质代谢,增加冠脉血流灌注,另一方面通过调节氧自由基代谢,增强心肌抗氧化能力,保护缺血心肌细胞免受脂质过氧化损伤,从而对心肌起双重保护作用,显示了心脉通胶囊的较好应用前景;NO、SOD 水平的提高,以扶正治本,ET、MDA 浓度的降低,以驱邪治标,在调节内源性血管活性物质、心肌保护物质代谢和氧自由基代谢方面心脉通胶囊起扶正祛邪、标本兼治作用,其心肌保护作用,可能通过多种途径起综合效应,但具体药理作用有待于深入研究。

参 考 文 献

1. 吴 林,张钧华,汪丽蕙,等.三种无创方法诊断冠心病无症状心肌缺血的价值.中华循环杂志 1992;7:137—139.
2. Mulcahy D, Macrae KA, Wright C, et al. Ambulatory ST segment monitoring in the assessment of patients following PT-CA. Eur Heart J 1989;10:30G—34G.
3. 国际心脏病学会和协会及 WHO 命名标准化联合专题组.缺血性心脏病命名及诊断标准.中华心血管病杂志 1981;9(1):75—76.
4. 中华人民共和国卫生部.中药新药研究指导原则.第 1 辑.1993:41—45.
5. 许 平.超氧化物歧化酶活力测定.中华医学检验杂志 1987;10(4):245—247.
6. 周 翔,辛中国,孙国光.血清过氧化脂质的测定和意义.白求恩医科大学学报 1985;11(4):209—211.
7. 李 静,陈可冀.无症状心肌缺血及其中西结合治疗.中国中西医结合杂志 1992;12(9):548—550.
8. Lusch TF, Wenzel RR. Endothelin and endothelin antagonists pharmacology and clinical implications. Agents Actions Suppl 1995;45:237—253.
9. Yao SK, Akhtar S, Charru A, et al. Endogenous and exogenous nitric oxide protect against intracoronary thrombosis and reocclusion after thrombolysis. Circulation 1995;92:1005—1010.
10. 丘瑞香,贺敬波,蓝 军.心脉通胶囊保护血管内皮损伤的临床研究.中国中西医结合杂志 1998;18(2):74—76.
11. 丘瑞香,邱翠仪,贺敬波.心脉通胶囊对冠心病患者血管活性因子的调节作用.中国医药学报 1999;13(1):29—31.
12. Badimon JJ, Fuater V, Chesebro JH, et al. Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease. Circulation 1993;87(Suppl II):3—16.
13. 丘瑞香,罗致强,罗汉川,等.心脉通胶囊对冠心病心肌缺血患者抗脂质过氧化损伤的临床研究.中国中西医结合杂志 1997;17(6):342—344.

(收稿:1999-07-07 修回:1999-09-20)