

慢衰灵口服液对心肾阳虚型充血性心力衰竭患者细胞因子的干预作用

杨丁友¹ 徐浩² 段学忠³ 马路¹ 王士雯¹

内容提要 目的:探讨慢衰灵口服液对心肾阳虚型充血性心力衰竭(CHF)患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)及一氧化氮(NO)的干预影响。方法:将110例CHF患者分为中药治疗组(简称中疗组)和常规治疗组(简称常疗组)。常疗组采用常规治疗,中疗组在常规治疗的基础上加用慢衰灵口服液治疗4周,治疗前后分别测定TNF- α 、IL-6、IL-10和NO的变化。结果:治疗后两组TNF- α 、IL-6及NO水平均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗前两组血清IL-10水平比较,差异无显著性($P > 0.05$);治疗后两组血清IL-10均较治疗前明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);中疗组治疗后上述指标降低或升高的幅度较常疗组差异有显著性($P < 0.05$)。结论:慢衰灵口服液可能通过调控细胞因子的浓度改善心功能,治疗心力衰竭。

关键词 充血性心力衰竭 慢衰灵口服液 细胞因子

Intervention Effects of Manshuailing Oral Liquid on Cytokines in Patients with Congestive Heart Failure of Heart-Kidney Yang-deficiency Type YANG Ding-you, XU Hao, DUAN Xue-zhong, et al *Institute of Geriatric Cardiology, General Hospital of PLA, Beijing(100853)*

Objective: To investigate the intervention effects of Manshuailing oral liquid (MSL) on cytokines in patients with congestive heart failure. **Methods:** The patients were divided into two groups, the 54 patients in the control group and the 56 patients in the treated group. Both groups were treated with conventional treatment, but to the treated group, MSL was given additionally for 4 weeks. The levels of cytokines, including tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), nitric oxide (NO) were determined before and after treatment. **Results:** Compared with those before treatment, the levels of TNF- α , IL-6 and NO decreased and that of IL-10 increased after treatment in both groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but the magnitude of changes of these indexes were greater in the treated group than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** It was possible that MSL could cure congestive heart failure and improve heart function through regulating the levels of cytokines.

Key words congestive heart failure, Manshuailing oral liquid, cytokines

充血性心力衰竭(CHF)的发病机制研究,随着分子生物学的发展,已认识到心室重塑是导致心力衰竭进展的病理生理基础。各种不同的继发性介导因素直接或间接地作用于心肌,促进心室重塑继而影响心脏功能。在这些介导因素中,有更多的证据显示细胞因子可以通过各种各样的机制来调节心血管的功能¹⁾。本研究旨在观察慢衰灵口服液对心肾阳虚型CHF患者细胞因子网络的干预作用。

资料与方法

1 临床资料 对照组30例,其中男17例,女13例,年龄 (68.12 ± 5.40) 岁,选自门诊健康查体者,均无心脏病、高血压、免疫系统疾病及感染性疾病。110例为本院及中国中医研究院西苑医院2001年10月~2002年5月住院患者,诊断均符合WHO及《中药新药临床研究指导原则》中关于“中药新药治疗充血性心力衰竭指导原则”²⁾及心肾阳虚³⁾的纳入标准。排除以下患者:(1)3个月内发生的急性心肌梗死;(2)不稳定性心绞痛;(3)自身免疫和感染性疾病;(4)恶性肿瘤。随机将110例患者分为:中药治疗组(中疗组)56例,其中男29例,女27例,年龄42~73岁,平均 $(62.1$

1. 解放军总医院老年心血管病研究所(北京 100853);2. 中国中医研究院西苑医院;3. 济南军区总医院

±6.1)岁;病程 7~13 年,平均(9.1±5.8)年;参照美国纽约心脏学会(NYHA)心功能分级标准分级:Ⅱ级 14 例,Ⅲ级 27 例,Ⅳ级 15 例。缺血性心肌病 31 例,扩张性心肌病 12 例,风湿性心脏病 13 例。常规治疗组(常疗组)54 例,其中男 28 例,女 26 例;年龄 43~75 岁,平均(61.5±6.2)岁;病程 5~11 年,平均(8.2±5.2)年;心功能分级:Ⅱ级 12 例,Ⅲ级 28 例,Ⅳ级 14 例。缺血性心肌病 29 例,扩张性心肌病 12 例,风湿性心脏病 13 例。经统计学分析,两组间比较差异无显著性,具有可比性。

2 研究方法 常疗组口服地高辛片 0.125~0.25mg,每天 1 次,消心痛片 10mg,每日 3 次;倍它乐克 6.25~12.5mg,每日 1~2 次(除外 I 度传导阻滞 P-R>0.28s 或≥Ⅱ度房室传导阻滞,心率<50 次/min 收缩压<90mmHg 者);双氢克尿噻片 12.5~25mg,每日 1~2 次。中疗组在常规治疗的基础上加服慢衰灵口服液(由黄芪 30g 太子参 15g 炮附子 12g 川芎 12g 黄精 15g 葶苈子 12g 组成,每毫升含生药 0.5g,北京同仁制药股份有限公司制药厂研制,生产批号 0110043),每次 100ml,每日 2 次,4 周为 1 个疗程,2 个疗程结束进行疗效判定。

全部受试者于治疗前、后分别在清晨抽取肘静脉血 10ml,分离血清,置于-20℃冰箱内保存待测。血清 TNF-α、IL-6、IL-10 测定:采用双抗体夹心 ELISA 法,TNF-α 试剂盒由北京邦定生物医学公司提供;IL-6、IL-10 试剂盒由比利时 INNOGENET-ICS 公司提供;NO 测定采用硝酸还原酶法,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

3 统计学处理 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性检验用 *t* 检验及方差分析,所有数据均经 Excel 软件处理。

结 果

1 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]拟定。显效:心功能进步 2 级以上,而未达到 I 级心功能,症状、体征及各项检查明显改善;有效:心功能进步 1 级,而未达到 I 级心功能,症状、体征及各

项检查有所改善;无效:心功能无明显变化,或加重、或死亡。

2 疗效 中疗组 56 例中,显效 36 例,有效 14 例,无效 6 例,总有效率为 89.3%;常疗组 54 例,显效 28 例,有效 9 例,无效 17 例,总有效率为 68.5%,两组总有效率比较,差异有显著性($\chi^2=7.169, P<0.01$)。

3 两组治疗前后血清 TNF-α、IL-6、IL-10 及 NO 浓度变化比较 见表 1。两组治疗后 TNF-α、IL-6、NO 均下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但中疗组优于常疗组($P<0.05$),表明中疗组在降低细胞因子的高表达和抑制、拮抗其生物学活性方面优于常疗组;两组治疗后均能升高 IL-10 表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明两组均有提高抗炎细胞因子的作用,虽然中疗组有优于常疗组的趋势,但两组差异无显著性。

讨 论

现代医学的慢性心功能不全中医辨证多为心肾阳虚。即以心肾阳气亏虚为本,血瘀水泛,上凌心肺,外溢肌肤而致,系标本俱病,自拟慢衰灵口服液温心肾之阳,兼以活血利水,该方用于临床已取得了较好疗效。现代医学研究表明,黄芪可改善心脏功能及免疫功能;附子所含去甲乌药碱有明显的强心作用;川芎增加心搏出量及冠脉流量;黄精能提高机体免疫力及耐缺氧能力;葶苈子增强心肌收缩力且有利尿作用。

现代医学对 CHF 的发生发展机制的研究已认识到心室重塑是导致心力衰竭不断进展的病理生理基础,更多更新的证据显示炎症细胞因子在心力衰竭的进展中起到重要的病理生理作用。在初始的心肌损伤后,有各种不同的继发性介导因素直接或间接地作用于心肌,本研究旨在观察慢衰灵口服液对 CHF 患者细胞因子的干预作用。其结果显示治疗前升高的 TNF-α、IL-6 及 NO 在应用慢衰灵口服液后较常规组下降更明显,而 IL-10 治疗前与对照组比较差异无显著性,但治疗后较前明显升高。已有研究证明:TNF-α、IL-1 及 IL-6 在心衰的患者是升高的,其主要作用是抑制心功能,而另外的细胞因子如 IL-10 是正常或是降低的,被称为抗炎细胞因子,对心脏功能有保护作用^[4]。两

表 1 两组治疗前后 TNF-α、IL-6、IL-10 及 NO 浓度变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TNF-α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	NO (mmol/L)
中疗	56	疗前	101.94±35.15▲▲	16.79±5.17▲▲	14.12±1.87	111.02±45.34▲▲
		疗后	80.25±20.50*△▲▲	8.84±2.15**△▲	17.55±2.31**▲	81.30±22.76**△
常疗	54	疗前	97.60±29.75▲▲	14.64±4.56▲▲	14.09±1.23	100.17±30.99▲▲
		疗后	85.82±29.70*▲▲	11.32±2.35**▲	15.88±3.52*	76.68±20.65**
对照	30		39.82±3.10	8.00±1.41	13.60±2.62	77.80±15.99

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与常疗组治疗后比较,△ $P<0.05$;与对照组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

类细胞因子的不平衡可导致心功能的恶化,可见慢衰灵口服液可调节这两类细胞因子,使之平衡,但治疗 CHF 的具体机制有待进一步研究。

参 考 文 献

1. Cohn JN. The management of chronic heart failure. N Engl Med 1996 ;335:490—498.

2. 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 1 辑. 1993:57—60.
3. 焦树德 路志正. 实用中医心病学. 北京:人民卫生出版社, 2001:40—41.
4. Moore KW, O Garra A, de Wall Malefyt R, et al. Interleukin-10. Annu Rev Immunol 1993 ;11:165—171.

(收稿 2002-06-22 修回 2002-09-05)

银杏叶片对慢性肺心病急性期患者血液流变学的影响

翟爱莲

银杏叶片主要成分为黄酮类和内酯类,本研究在常规治疗基础上加用银杏叶片治疗,观察该药对改善肺心病急性期患者血液流变性的作用,探讨其对提高肺心病临床疗效的应用价值。

资料与方法

1 临床资料 选择 1998~2000 年在本院住院的慢性肺心病急性期患者 92 例,均符合慢性肺源性心脏病临床诊断及疗效判断标准;随机分为两组,对照组 46 例,男 25 例,女 21 例,年龄 39~76 岁,平均(56.5±8.2)岁,病程 11~29 年,平均(19.2±7.5)年。治疗组 46 例,男 24 例,女 22 例,年龄 41~75 岁,平均(57.1±7.9)岁,病程 11~30 年,平均(20.7±6.8)年。两组一般资料比较差异无显著性($P>0.05$)。

2 治疗方法 对照组采用常规治疗方法,如吸氧,口服舒喘灵、化痰口服液,静脉滴注头孢噻肟钠、极化液加氨茶碱,间断运用强心、利尿剂等。治疗组在常规治疗基础上加用银杏叶片(每片含银杏叶萃取物 40mg,江苏扬子江药业集团生产)80mg,口服或鼻饲,每日 3 次。所有患者 2 周为 1 个疗程,连用 2 个疗程(合并消化道出血禁食者除外)。

3 观察指标 治疗前后使用北京普利生自清洗旋转式粘度计,检测低切变率全血粘度(η_{bL})、高切变率全血粘度(η_{bH})、血浆粘度(η_p)、红细胞聚集指数(EAI)及纤维蛋白原

(FIB)的含量,观察并发症发生率及病死率等。

4 统计学处理 采用 t 检验与 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判断标准 显效:心功能改善 2 级,安静状态下咳嗽、咳痰、呼吸困难及紫绀消失或明显减轻,肺部罗音消失或明显减轻;有效:心功能改善 1 级,上述症状及体征减轻或部分减轻;无效:病情无明显变化或恶化者。

2 疗效 治疗组显效 33 例,有效 8 例,无效 5 例,显效率 71.7%(33/46 例),总有效率 89.1%(41/46 例);对照组显效 21 例,有效 12 例,无效 13 例,显效率 45.7%(21/46 例),总有效率 71.7%(33/46 例)。两组比较差异有显著性($\chi_1^2=6.45$, $\chi_2^2=5.84$, $P<0.05$)。

3 两组患者治疗前后血液流变学指标测定结果比较 见表 1。治疗后两组血液流变学各项指标均有明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗组较对照组下降更显著。

4 两组并发症及预后的比较 心律失常、肺性脑病、休克等并发症,治疗组发生率分别为 4.3%(2/46 例)、8.7%(4/46 例)、4.3%(2/46 例),病死率为 4.3%(2/46 例)。对照组分别为 10.9%(5/46 例)、13.0%(6/46 例)、6.5%(3/46 例)、8.7%(4/46 例)。提示银杏叶片治疗慢性肺心病可减少并发症,改善急性期的预后。

表 1 两组患者治疗前后血液流变学指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		全血粘度(mpa·s)			EAI	FIB(g/L)
			η_{bL}	η_{bH}	η_p		
治疗	46	疗前	10.78±3.14	6.57±1.07	1.92±0.34	1.61±0.26	3.12±0.34
		疗后	8.10±1.97**△	5.43±0.95**△	1.63±0.31**	1.47±0.16**	2.71±0.20*△
对照	46	疗前	10.17±2.74	6.24±1.12	1.87±0.72	1.60±0.21	3.10±0.37
		疗后	9.05±2.31*	5.73±0.93*	1.69±0.81*	1.58±0.57	2.89±0.46

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

讨 论

银杏叶片由银杏叶的提取物精制而成,本研究在综合治疗的基础上加用银杏叶片治疗,治疗后显示低切和高切全血粘度、血浆粘度、红细胞聚集指数及纤维蛋白原等指标明显下降,说明该药有降低血液粘度作用,能纠正血液的高凝状态,从而

改善心肺功能,减少临床并发症。根据本研究有限病例的初步观察,加用银杏叶片治疗后临床总有效率及显效率与对照组比较差异均有显著性,患者临床症状的改善与血液流变性的改善是一致的。由于我们观察例数较少,至于银杏叶片对肺心病的长期疗效与实用价值,有待进一步研究。

(收稿 2001-05-25 修回 2002-06-20)