

生脉注射液对充血性心力衰竭患者 TRAIL 死亡受体的影响

洪 燕¹ 谢 文¹ 陈长生²

摘要 **目的** 探讨充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)患者可溶性肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)死亡受体(Death receptor, DR) sDR4 和 sDR5 的水平及生脉注射液对其影响。**方法** 64 例 CHF 患者随机分为生脉注射液治疗组(生脉治疗组)及常规治疗组;并设健康对照组。采用夹心 ELISA 法检测患者治疗前后血浆中 sDR4 和 sDR5 水平。**结果** CHF 患者 sDR4 和 sDR5 水平均明显高于健康人,差异有显著性($P < 0.01$);且随着心功能损害程度的加重而升高。生脉治疗组和常规治疗组治疗后血浆中 sDR4、sDR5 水平降低,生脉治疗组优于常规治疗组。**结论** TRAIL 死亡受体 DR4 和 DR5 水平与心功能损害程度关系密切,可能在 CHF 患者心肌细胞凋亡的发生、发展进程中起着重要作用。生脉注射液可降低 CHF 患者的 sDR4、sDR5 水平,在减缓 CHF 进程、改善心功能中可能具有重要作用。

关键词 生脉注射液;充血性心力衰竭;死亡受体

Effect of Shengmai Injection on TRAIL Death Receptor of Patients with Congestive Heart Failure HONG Yan, XIE Wen, and CHEN Chang-sheng *Department of Geriatrics, Jiangxi Provincial General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Nanchang(330001)*

Abstract Objective To explore the levels of DR4 and DR5, the death receptor of soluble tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in the patients with congestive heart failure (CHF) and the effect of Shengmai Injection (SI) on them. **Methods** Sixty-four CHF patients were randomized into two groups, the SI group treated by SI and the control group treated with conventional treatment. Another 30 healthy persons were enrolled as the healthy control group. The serum levels of sDR4 and sDR5 were determined by sandwich ELISA before and after treatment. **Results** The serum levels of sDR4 and sDR5 were obviously higher in CHF patients than in the healthy control subjects ($P < 0.01$), showing a rising trend with the aggravation of the degree of cardiac function impairment. Levels of sDR4 and sDR5 were lowered in the two treated groups after treatment, with better effects gotten in the SI group. **Conclusion** Close relationship presents between cardiac function status and levels of DR4 and DR5 in patients with CHF. DR4 and DR5 might play an important role in the occurrence and progression of myocardial cell apoptosis in patients with CHF, and SI may acts vitally to slow down the progress of CHF and improve patients' heart function by decreasing the levels of sDR4 and sDR5.

Key words Shengmai Injection; congestive heart failure; death receptor

细胞凋亡在充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)中的作用已引起广泛注意^[1]。探讨 CHF 细胞凋亡发生机制与 CHF 关系,减缓 CHF 病程的发展,不失为 CHF 治疗至关重要的课题之一。肿瘤坏死因

子相关的凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)是 1995 年由 Wiley 等^[2]发现的 TNF 超家族新成员(TNFSF),是继 TNF、FasL 之后发现的第 3 个 TNF 超家族的凋亡诱导配体。死亡受体(death receptor, DR)DR4、DR5 是 1997 年 Hymowitz 等^[3]克隆发现的两个含有死亡结构域(death domain, DD)的 TRAIL 受体。本研究观察生脉注射液及常规疗法对 CHF 患者治疗前后血浆

作者单位:1. 武警江西总队医院老年病科(南昌 330001);2. 第四军医大学统计学教研室

通讯作者:洪 燕, Tel: 0791 - 6950495, E-mail: hongyan282317@sohu.com

中 sDR4、sDR5 的变化,并探讨其与生脉注射液疗效的关系及其可能的机制。

资料与方法

1 临床资料 64 例 CHF 患者系 2001 年 3 月—2003 年 3 月于本院老年病科住院患者,CHF 诊断符合美国心脏病协会(AHA)标准^[4],按 NYHA 心功能分级^[4]为 II~IV 级,表现为心悸、胸闷、气短、紫绀,动则气促、乏力,舌质淡白或紫暗,舌体胖,边有齿痕,脉沉细或细弱,经四诊合参,根据《中医内科学》^[5],辨证为气血亏虚,瘀血阻络型。按入院时间先后随机分两组:生脉注射液治疗组(生脉治疗组)32 例,其中男 20 例,女 12 例;年龄 36~85 岁,平均(66.1±5.2)岁;病程为 2~21 年,平均为 12 年 3 个月。其中心功能 II 级者 5 例,III 级者 11 例,IV 级者 16 例;风湿性心脏病 7 例,冠心病 14 例,高血压性心脏病 6 例,扩张性心肌病 5 例;常规治疗组 32 例,男 20 例,女 12 例;年龄 37~84 岁,平均(66.2±5.1)岁;病程为 2~20 年,平均为 12 年 2 个月。其中心功能 II 级者 5 例,III 级者 11 例,IV 级者 16 例;风湿性心脏病 6 例,冠心病 15 例,高血压性心脏病 6 例,扩张性心肌病 5 例;两组在年龄、性别构成及心功能分级上差异均无显著性。所有 CHF 患者均排除感染、肿瘤、全身免疫性疾病及严重的肝、肾疾病。健康对照组为本院门诊健康体检者,共 30 名,其中男性 16 名,女性 14 名;年龄 37~85 岁,平均(66.3±5.2)岁。

2 方法

2.1 治疗方法 常规治疗组:给予洋地黄(地高辛 0.125~0.25 mg,每日 1 次)、利尿剂(双氢克尿噻 25~50 mg,每日 1 次;安体舒通 20~40 mg,每日 1 次)、扩血管剂(消心痛 10 mg,每日 3 次)处理,必要时静脉滴注硝酸甘油、静脉注射西地兰等药物。生脉治疗组:在上述常规治疗的基础上,加用生脉注射液(由红参、麦冬、五味子组成,含生药量分别为 0.1 mg/ml,华西制药厂生产)40 ml 加入 5% 葡萄糖注射液 250 ml 中静脉滴注,每天 1 次。两组均连续治疗 14 天。

2.2 观察项目及检测方法 CHF 患者于入院后即抽取静脉血 2 ml 置于含 0.2% EDTA 的塑料试管中。健康对照组于清晨空腹采血分离血浆。

2.2.1 症状、体征及心功能改善程度 症状:心悸、胸闷、气短、劳力性呼吸困难、乏力。体征:颈静脉怒张或搏动增强;肺部罗音和(或)呼吸音减弱。心功能改善程度:根据症状、体征的变化,分心功能恢复 2 级、1 级和不足 1 级。

2.2.2 血浆 sDR4 和 sDR5 的测定 疗程结束后,取静脉血 2 ml 置于含 0.2% EDTA 的塑料试管中,3 000 转/min,离心 10 min,取血浆,置于 -20℃ 冰箱保存。采用夹心 ELISA 试剂盒,按照说明书操作。

2.3 统计学方法 疗效比较用 Mann-Whitney U 检验,治疗前后的比较采用配对 t 检验。计量资料均数比较采用方差分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有数据均经 SPSS 11.0 统计软件包处理。

结 果

1 疗效评定标准 参照文献^[6]拟定。显效:症状、体征明显改善,心功能恢复 2 级者;有效:症状、体征缓解,心功能恢复 1 级者;无效:症状、体征无改善,心功能恢复不足 1 级或病情恶化者。

2 疗效比较 生脉治疗组 32 例中显效 16 例,有效 14 例,无效 2 例,总有效率 93.8%;常规治疗组 32 例中显效 12 例,有效 15 例,无效 5 例,总有效率 84.4%。两组比较,差异无显著性(P>0.05)。

3 CHF 患者治疗前不同心功能状态血浆 sDR4、sDR5 水平比较 见表 1。治疗前 II、III、IV 级心功能 CHF 患者与健康人比较 sDR4、sDR5 水平均增高,差异均有显著性(P<0.01)。与心功能 II 级患者比较,III 级患者血浆 sDR4 差异无显著性(P>0.05),sDR5 差异有显著性(P<0.05);与 II 级、III 级患者比较,IV 级患者 sDR4、sDR5 差异均有显著性(P<0.01)。

表 1 不同程度 CHF 患者与健康人血浆 sDR4、sDR5 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

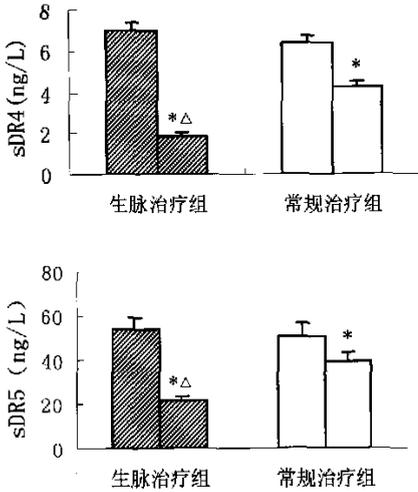
组别	心功能	例数	sDR4(ng/L)	sDR5(ng/L)
CHF	II	10	5.21±0.96*	11.08±2.65*
	III	22	5.12±0.55*	38.19±8.23*△
	IV	32	7.90±0.68*△▲	73.46±11.23*△▲
健康人		30	2.36±0.30	6.00±0.10

注:与健康人比较,* P<0.01;与心功能 II 级患者比较,△ P<0.01;与心功能 III 级患者比较,▲ P<0.01

4 两组治疗前后血浆 sDR4、sDR5 水平的变化 见图 1。治疗前两组血浆 sDR4、sDR5 水平差异无显著性,治疗后两组患者血浆中 sDR4 和 sDR5 水平都有下降,与本组治疗前比较,差异均有显著性(P<0.01)。其中以生脉治疗组下降更为明显,两组治疗后比较,sDR4、sDR5 水平差异均有显著性(P<0.01)。

讨 论

目前认为与心肌细胞凋亡有关的基因可分为促进因子及抑制因子两大类:促进因子包括 Fas、Bax、p53、ICE 基因、c-myc 基因、c-fos 等;抑制因子主要是 bcl-



注:与本组治疗前比较,*P<0.01;与常规治疗组治疗后比较,△P<0.01

图 1 两组治疗前后血浆 sDR4 和 sDR5 水平的变化

XL 癌基因^[7]。TNF 超家族新成员 TRAIL 及其受体之间的相互作用能诱导多种细胞凋亡,TRAIL 与受体的表达在 CHF 中具有潜在的致病作用^[8-10]。DR4、DR5 是两种以 TRAIL 为配体的死亡受体,与 TRAIL 结合后可介导细胞凋亡^[11]。

本研究显示,CHF 患者和健康人比较,其血浆中 sDR4、sDR5 的水平明显增高,且与心功能损害程度密切相关,提示 DR4、DR5 可能在 CHF 的发生发展中起重要作用。生脉治疗组和常规治疗组治疗后随着心功能的改善,外周血 sDR4、sDR5 水平均显著下降,且生脉治疗组优于常规治疗组。心力衰竭传统的常规治疗是予洋地黄、利尿剂、扩血管剂等处理。生脉注射液是中药制剂,其药理作用主要表现在扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流、增加心肌收缩力、降低外周阻力、降低心肌耗氧量、改善心肌能量代谢、提高机体抗缺氧能力、清除氧自由基、保护心肌的作用^[12]。人参能益气,麦冬养阴生津,五味子益气收敛,三药合用,一清一补一敛,共奏补气养阴之效,因而能提高心功能,改善心力衰竭症状^[12,13]。

本观察不仅反映了受体 DR4、DR5 在 CHF 患者细胞凋亡的发生、发展进程中可能起着重要作用,而且生脉注射液可能抑制心肌细胞凋亡,延缓 CHF 进程,具有改善心功能的作用。

参 考 文 献

- Sabbah HN, Sharov VG, Goldstein S. Programmed cell death in the progression of heart failure. *Ann Med* 1998;30 (Suppl 1):33-38.

万方数据

- Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, et al. Identification and characterization of new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995;3(6):673-682.
- Hymowitz SG, Connell MP, Ultsch MH, et al. A unique zinc-binding site revealed by a high resolution X ray structure of homotrimeric Apo2L/TRAIL. *Cytokine* 1999; 11(9):664.
- 陈灏珠. 内科学. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,1998:136-138.
- Chen HZ. Internal medicine. 4th ed. Beijing:People's Medical Publishing House,1998:136-138.
- 张伯奥. 中医内科学. 北京:科学技术出版社,1985:103-109.
- Zhang BY. Internal medicine of traditional Chinese. Beijing: Science Technology Press,1985:103-109.
- 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 1993:57-59.
- Ministry of Health, P. R. China. Guidance principle on clinical research of the new traditional Chinese medicine. 1993:57-59
- Okuyama M, Yamaguchi S, Nozaki N, et al. Serum levels of soluble form of Fas molecule in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79(12):1698-1701.
- Arne Y, Jan K, Hans GE, et al. Increased gene expression of tumor necrosis factor superfamily ligands in peripheral blood mononuclear cells during chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2002;54:175-182.
- 洪燕,李源,王晓明,等. 老年心力衰竭患者血浆可溶性 TRAIL 与受体 DR5 水平的变化. *心脏杂志* 2003;15(2):118.
- Hong Y, Li Y, Wang XM, et al. Changes in the plasma soluble TRAIL and DR5 in elderly patients with congestive heart failure. *Chin Heart J* 2003;15(2):118.
- 洪燕,李源,王晓明,等. 心力衰竭患者血浆 sTRAIL 和 sDR5 水平及培哚普利对其影响. *细胞与分子免疫学杂志* 2003;19(4):366.
- Hong Y, Li Y, Wang XM, et al. Effects of perindopril on plasma soluble TRAIL and receptor soluble DR5 in patients with congestive heart failure. *Chin J Cell Mol Immunol* 2003;19(4):366.
- MacFarlane M, Ahmad M, Srinivasa M, et al. Identification and molecular cloning of two receptors for the cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem* 1997;272(41):25417-25420.
- 方云祥. 人参总甙对犬冠脉血流量和血流动力学的影响. *湖南医科大学学报* 1995;20(1):5-8.
- Fang YX. Effect of ginsenosides on coronary blood flow and hemodynamics in dogs. *J Hunan Med Univ* 1995;20(1):5-8.
- 易进海. 麦冬的研究进展. *华西医药杂志* 1993;8(1):32-

38.

West China Med J 1993;8(1):32-38.

Yi JH. The research development of ophiopogon japonicus.

(收稿:2005-01-27 修回:2005 10-08)

小柴胡汤加味合片仔癀胶囊辅助治疗急慢性乙型肝炎 甲胎蛋白增高的临床观察

黄周师

我们用小柴胡汤加味合片仔癀胶囊辅助治疗急慢性乙型肝炎甲胎蛋白(AFP)增高患者 26 例,临床疗效显著,现报道如下。

资料与方法

1 临床资料 1996—2002 年我院收治 52 例 AFP ≥ 50~400 μg/L 的急慢性乙型肝炎患者,均符合 2000 年西安全国病毒性肝炎会议的诊断标准[中国肝脏病杂志 2000;8(3):24]。按就诊顺序分为 2 组。治疗组 26 例,其中男 18 例,女 8 例;年龄 17~56 岁,平均 39.5 岁;病程 0.6~15.2 年,平均 3.8 年。对照组 26 例,男 20 例,女 6 例;年龄 16~50 岁,平均 37.6 岁;病程 0.6~13.5 年,平均 3.6 年。两组患者在性别、年龄、病程等方面比较,差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法 两组均给予清开灵注射液(河北神威药业有限公司产品)30 ml、甘利欣注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司产品)150 mg,分别加入生理盐水 250ml 中静脉滴注,每日 1 次,并口服葵花牌护肝片(黑龙江葵花药业股份有限公司产品)4 片,肌苷 0.2 g 和维生素 C 0.2 g,每日 3 次。治疗组在以上用药基础上,再服用汤剂:柴胡 6 g 黄芩 10 g 半夏 10 g 沙参 15 g 甘草 6 g 丹参 30 g 败酱草 30 g 白花蛇舌草 30 g,水煎两次,共 300 ml,分 2 次送服片仔癀胶囊(漳州片仔癀药业股份有限公司生产)各 1 粒,每日 1 剂。3 个月为 1 个疗程。治疗期间不合用其他疗法。

3 观察指标 于治疗前和治疗中每个月检查肝功能、AFP 和 B 超各 1 次,观察并记录其症状(乏力、纳呆、胁痛、恶心、腹胀、黄疸)和 AFP、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(Alb)的变化。

4 统计学方法 采用 t 检验和 χ^2 检验。

结果

1 疗效评定标准 显效:主要症状消失,AFP 降至 20 μg/L 以下,肝功能恢复正常;有效:主要症状好转,AFP 下降幅度 > 50%,ALT、AST、TBIL 降至治疗前 1/2 以下;无效:AFP 未达有效标准,主要症状、肝功能无明显改善。

2 疗效比较 治疗组 26 例中,显效 17 例,有效 9 例,总有效率 100%;对照组 26 例中,显效 8 例,有效 12 例,无效 6 例,总有效率为 76.9%;两组比较差异有显著性($\chi^2 = 11.03, P < 0.01$)。

3 两组主要症状比较 见表 1。治疗后,两组主要症状明

显改善,组间比较差异有显著性($P < 0.05, P < 0.01$)。

4 两组治疗前后各项血清学指标测定结果比较 见表 2。治疗后,两组 AFP、ALT 及 AST 较治疗前均显著下降,差异有显著性($P < 0.05, P < 0.01$);AFP 下降较对照组治疗后更显著($P < 0.05$)。

表 1 两组主要临床症状比较 (例)

组别	例数	时间	乏力	纳呆	胁痛	恶心	腹胀	黄疸
治疗	26	疗前	26	24	20	23	22	16
		疗后	6**	3**	5*	0**	0**	0**
对照	26	疗前	26	23	21	15	16	10
		疗后	12	10	8	2	3	1

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后各项血清学指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别时间	AFP(μg/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(mmol/L)	Alb(g/L)
治疗 疗前	148.25 ± 78.52	186.7 ± 33.6	152.6 ± 19.5	16.9 ± 6.5	29.15 ± 7.56
(26) 疗后	15.26 ± 7.01** [△]	55.3 ± 15.6**	48.7 ± 12.3*	11.2 ± 5.2**	30.25 ± 2.22
对照 疗前	138.40 ± 56.33	166.5 ± 18.3	165.2 ± 22.1	16.8 ± 6.7	26.09 ± 3.43
(26) 疗后	68.37 ± 9.25*	73.2 ± 18.1*	56.4 ± 16.7*	15.3 ± 5.6	26.09 ± 3.26

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$;()内数据为例数

5 随访 治疗组随访 2 年,停药后于次年 AFP 再次升高 > 50 μg/L、ALT > 100U/L 共 3 例。用同样方法治疗,仍能取得显效。经 B 超或 CT 监测,均未发现肝内占位性病变。

讨论 AFP 定量是诊断原发性肝癌的重要指标,是目前我国诊断中特异性较强、敏感性较高的一项血清学检查方法,仅次于病理检查,并在我国一般医院中均能开展。AFP 是肝癌生长的促进因子,也是抗癌的新靶点,可用来观察和判定肝病的进退和疗效的优劣。

小柴胡汤是张仲景《伤寒论》的名方,是和解少阳的代表方剂。具有表里同治、寒热共用、气津并调、邪正兼顾的特点,屡见其用于防治肝病和肝癌的报道。其与乙肝病正虚邪实、寒热错杂的病机十分吻合。肝藏血,我们在小柴胡汤中加入丹参活血化瘀和清热解毒抗癌的败酱草、白花蛇舌草,可进一步加强其功效。漳州片仔癀胶囊是肝病圣药,能清热解暑,消炎止痛,活血化瘀,治疗慢性肝炎,两药配合应用,相得益彰。本疗法在肝病中降低 AFP 疗效确切,毒副反应少,安全性高,在肝癌期前病变中,针对新靶点——AFP 进行阻断/截断治疗,值得进一步探讨和研究。

(收稿:2005-04-05 修回:2005-09-05)

作者单位:福建省宁德市中医院(福建 352100)

Tel:0593-2888458, E-mail: fjndrs@126.com