

参麦注射液对冠心病患者血管内皮依赖性舒张功能的影响

周 妍 郭航远 彭 放

摘要 **目的** 探讨参麦注射液对冠心病患者血管内皮依赖性舒张功能的影响。**方法** 选取 100 例冠心病患者,采用随机数字表法分为参麦组及对照组,每组 50 例。两组患者均进行常规冠心病药物治疗,参麦组患者静脉滴注参麦注射液,50 mL,每天 1 次,疗程 10 天。两组患者在用药前及用药 10 天后采用肱动脉血管超声测定其反应性充血时和含服硝酸甘油后的肱动脉内径变化;采用生化技术检测及放射免疫分析法测定血清一氧化氮(NO)及血浆内皮素(ET)、血栓素 B_2 (TXB $_2$)及 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)及超氧化物歧化酶(SOD)水平。并以 30 例经冠脉 CT 或造影排除冠心病的非冠心病患者作为非冠心病组。**结果** 与非冠心病组比较,冠心病组反应性充血时及含服硝酸甘油后肱动脉内径变化值明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),且 NO、6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 及 SOD 水平降低,ET、TXB $_2$ 水平升高($P < 0.01$)。与对照组比较,参麦组患者用药后肱动脉血管超声反应性充血明显改善,NO、6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 水平升高,SOD 浓度明显升高,血浆 ET、TXB $_2$ 水平降低(均 $P < 0.05$)。**结论** 参麦注射液能直接上调冠心病患者 NO 及 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 水平,提高 SOD 活力,降低 ET 及 TXB $_2$ 水平,提高血管内皮依赖性舒张功能。

关键词 冠心病;血管内皮功能;参麦注射液

Effect of Shenmai Injection on Vascular Endothelial Dependence Diastolic Function in Coronary Heart Disease Patients ZHOU Yan, GUO Hang-yuan, and PENG Fang Department of Cardiology, Shaoxing People's Hospital (Shaoxing Hospital of Zhejiang University), Zhejiang (312000)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Shenmai Injection (SI) on vascular endothelial dependent diastolic function in coronary heart disease (CHD) patients. **Methods** Totally 100 recruited CHD patients were assigned to the SI group and the control group by random digit table, 50 in each group. All patients received conventional drugs for CHD, 50 in each group. Patients in the SI group were intravenously injected with SI, 50 mL each time, once per day for 10 days. Changes of brachial artery diameter at hyperemia and sublingual nitroglycerin were measured in all patients before treatment and at day 10 after treatment by intravascular ultrasound. Serum NO level, plasma levels of endothelin (ET), thromboxane B_2 (TXB $_2$), 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, superoxide dismutase (SOD) were measured using biochemical assay and ELISA. Thirty non-CHD patients confirmed with coronary CT or coronary angiogram were recruited as the non-CHD group. **Results** Changed value of brachial artery diameter at hyperemia and after sublingual nitroglycerin were more obviously reduced in the CHD group than in the non-CHD group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Besides, levels of NO, 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ were lowered, levels of ET and TXB $_2$ were elevated ($P < 0.01$). Compared with the control group, congestion of brachial artery was significantly improved, levels of NO and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ increased, SOD concentration was obviously elevated, plasma levels of ET and TXB $_2$ decreased in the SI group (all $P < 0.05$). **Conclusion** SI could directly up-regulate levels of NO and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, increase SOD activity, decrease levels of ET and TXB $_2$, and improve vascular endothelial dependent vasodilation.

KEYWORDS coronary heart disease; vascular endothelial function; Shenmai Injection

基金项目:浙江省医学会临床科研基金资助项目(No.2012ZY-A74)

作者单位:浙江省绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)心内科(浙江,312000)

通讯作者:郭航远, Tel: 13567200808, E-mail: ghangyuan@hotmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.03.0302

冠状动脉粥样硬化性心脏病是由于冠状动脉粥样硬化导致冠状动脉管腔狭窄、阻塞而引起的一系列临床综合征,动脉斑块的不稳定、破裂更是导致急性冠脉综合征的直接原因。而内皮细胞的损伤、分泌功能的异常等内皮功能障碍被证实是参与动脉粥样硬化的启动因子^[1]。因此,改善冠心病患者血管内皮功能可以更加有效地降低冠心病患者的发病率和病死率。本研究观察参麦注射液对冠心病患者血管内皮依赖性舒张功能的影响,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 冠心病西医诊断标准参照国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[2]诊断标准。中医辨证分型参照《中医内科学》^[3]分为心血瘀阻、寒凝心脉、气滞心胸、痰浊闭阻、气阴两虚、心肾阴虚、心肾阳虚 7 个证型。

2 纳入与排除标准 纳入标准:年龄 40~80 岁,住院期间进行冠脉 CT 及或冠脉造影检查,符合冠心病诊断标准;患者知情同意;所有入选患者均未使用除他汀类等其他明确影响血管内皮功能药物。排除标准:合并肿瘤、消化性溃疡及出血性疾病、肝肾功能不全及多脏器功能衰竭者。

3 一般资料 2013 年 1 月—2014 年 6 月在绍兴市人民医院住院的 130 例患者,将经冠脉 CT 或冠脉造影明确诊断为冠心病(不稳定性心绞痛)的 100 例作为冠心病组。经冠脉 CT 或冠脉造影排除冠心病的 30 例作为非冠心病组。非冠心病组男性 22 例,女性 8 例,年龄 41~76 岁,平均(67.2±6.6)岁。采用随机数字表法将冠心病患者分为参麦组和对照组。其中参麦组男性 35 例,女性 15 例,平均(67.9±7.3)岁;对照组男性 34 例,女性 16 例,年龄 42~79 岁,平均(70.2±8.2)岁。非冠心病组中合并高血压病 8 例,合并糖尿病 4 例;参麦组合并高血压病 13 例,合并糖尿病 7 例,对照组合并高血压病 14 例,合并糖尿病患者 6 例。冠心病组与非冠心病组、参麦组与对照组患者年龄、性别、用药情况及肱动脉内径基础值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经绍兴市人民医院伦理委员会通过。

4 研究方法 两组患者均采用常规冠心病药物治疗,氯吡格雷片(赛诺菲制药有限公司,批号:6S59)75 mg,阿斯匹林肠溶片(拜耳医药保健公司,批号:BJ29633)100 mg,阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号:N93613)10 mg,在此基础上,参麦组患者静脉滴注参麦注射液(正大青春宝药业有限公司,

批号:1605127)50 mL,对照组每天静滴生理盐水 50 mL,均每天 1 次,疗程 10 天。

5 观察指标及检测方法

5.1 血管内皮功能测定 参照 Celermajer DS 等^[4]方法分别在用药前及用药 10 天后测定患者反应性充血时和含服硝酸甘油后肱动脉内径的变化。方法如下:采用 PHILIPS IU22 彩色多普勒超声诊断及 L9-3 探头,探查深度 2.4~3.9 cm。患者取仰卧位,右上肢外展 15°,掌心向上,用二维超声成像扫描肱动脉。以肘上 2~15 cm 的肱动脉为靶目标,取其纵切面,当动脉前后壁内膜显示最清楚时,调节增益直至能满意识别管腔的分界面时为止。然后在血管舒张末期(即回放图像在管径最宽处)测量肱动脉前后内膜之间的距离,每次分别测 3 个心动周期,取平均值。每位受试者分别测量其休息时反应性充血,再休息以及含服硝酸甘油后肱动脉的内径,受试者在测试前休息 10 min,在测定基础值(D_0)后进行反应性充血试验:将血压计袖带置于靶动脉远端,充气加压至 300 mmHg,4 min 时放气,放气后 60~90 s 内测肱动脉的内径(D_1);休息 10 min,待血管内径恢复试验前状态后,舌下含服硝酸甘油 0.5 mg,3.5~4 min 时再测血管直径(D_2)。整个测试过程中,超声探头始终处于固定位置,血管内径测量每次均取同一部位。反应性充血及含服硝酸甘油后血管内径的变化,以第 1 次测量基础值的百分数表示,即 $\Delta\% = (D_1 \text{ 或 } D_2 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。

5.2 血清一氧化氮(NO)、血浆内皮素(ET)、前列环素(PGI₂)、血栓素 A₂(TXA₂)及超氧化物歧化酶(SOD)水平测定 TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 及 ET 采用放射免疫分析法测定(试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供),NO(硝酸还原酶法)及 SOD(羟胺法)试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

6 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本均数非配对 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组肱动脉内径变化值比较(表 1) 与本组治疗前比较,治疗后对照组及参麦组反应性充血时肱动脉内径均提高($P<0.01$),且治疗组改善更明显($P<0.05$)。冠心病组较非冠心病组肱动脉内径变化明显降低($P<0.01$)。

在冠心病患者中,与本组治疗前比较,两组治疗后含服硝酸甘油后肱动脉内径的变化差值比较,差异无

表 1 各组肱动脉内径变化值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	基础值(mm)	反应性充血($\Delta\%$)	含硝酸甘油后($\Delta\%$)
非冠心病	30	-	3.84 $\pm$ 0.42	15.31 $\pm$ 2.67	21.01 $\pm$ 5.72
对照	50	治疗前	3.87 $\pm$ 0.57	2.03 $\pm$ 4.31 **	18.21 $\pm$ 4.89 *
		治疗后	3.88 $\pm$ 0.46	10.05 $\pm$ 0.55 Δ	18.03 $\pm$ 4.51
参麦	50	治疗前	3.85 $\pm$ 0.59	1.98 $\pm$ 4.50 **	17.98 $\pm$ 4.56 *
		治疗后	3.86 $\pm$ 0.49	13.87 $\pm$ 0.45 Δ ▲	17.93 $\pm$ 5.11

注:与非冠心病组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P < 0.05$

表 2 各组 NO 及 ET、6-keto-PGF_{1 α} 、TXB₂ 及 SOD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NO(μ mol/L)	ET(ng/L)	6-keto-PGF _{1α} (pg/mL)	TXB ₂ (pg/mL)	SOD(nU/mL)
非冠心病	30	-	65.67 $\pm$ 7.83	4.70 $\pm$ 2.07	65.23 $\pm$ 26.28	90.56 $\pm$ 31.82	88.67 $\pm$ 15.54
对照	50	治疗前	41.11 $\pm$ 12.95 **	8.07 $\pm$ 2.11 **	28.76 $\pm$ 10.88 **	323.43 $\pm$ 132.87 *	74.21 $\pm$ 12.12 *
		治疗后	53.47 $\pm$ 14.36 Δ	6.07 $\pm$ 2.32 Δ	40.03 $\pm$ 9.94 Δ	190.74 $\pm$ 67.51 Δ	76.09 $\pm$ 11.61
参麦	50	治疗前	40.98 $\pm$ 13.03 **	7.98 $\pm$ 1.88 **	27.71 $\pm$ 11.75 **	319.08 $\pm$ 142.56 **	75.68 $\pm$ 12.67 *
		治疗后	61.09 $\pm$ 14.96 Δ ▲	4.72 $\pm$ 1.89 Δ ▲	50.93 $\pm$ 12.11 Δ ▲	150.29 $\pm$ 69.23 Δ ▲	83.71 $\pm$ 14.57 Δ ▲

注:与非冠心病组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P < 0.05$

统计学意义($P > 0.05$)。与非冠心病组比较,冠心病患者含服硝酸甘油后肱动脉内径变化值明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2 各组 NO、ET、6-keto-PGF_{1 α} 、TXB₂ 及 SOD 水平比较(表 2) 冠心病组患者治疗前 NO、6-keto-PGF_{1 α} 、SOD 水平均较非冠心病组患者低,ET、TXB₂ 水平较非冠心病组高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与本组治疗前比较,两组治疗后 NO、6-keto-PGF_{1 α} 水平明显升高,ET、TXB₂ 水平降低(均 $P < 0.05$)。且参麦组治疗后 NO、6-keto-PGF_{1 α} 、SOD 升高及 ET、TXB₂ 降低水平更明显($P < 0.05$)。

讨 论

现代医学研究证实,血管内皮功能的损伤是冠心病重要的危险因素之一。血管内皮在调节心脏循环功能和稳定内环境起重要的作用,血管内皮功能异常与心血管疾病的发生、发展密切相关,因此血管内皮功能测定对于心血管病的防治具有重要的临床意义。血管内皮功能失调不仅存在于动脉粥样硬化的早期,并且参与动脉粥样硬化病变进展的全过程^[6]。急性心血管事件的发生大多与血管内皮功能紊乱相关^[6]。血管内皮依赖性舒张功能依赖于结构完整和功能正常的血管内皮。因此,当血管内皮功能障碍时,血管内皮依赖性舒张反应下降。本研究发现参麦组与对照组治疗后均可改善血管内皮依赖性舒张功能,考虑是由于两组患者同时进行冠心病常规药物治疗,其中包括他汀类的药物。国内外研究报道,他汀类的药物在改善血管内皮依赖性舒张功能方面亦有一定作用^[7,8]。但参

麦组血管内皮依赖性舒张功能改善更明显。考虑参麦注射液改善血管内皮依赖性舒张功能可能是独立于他汀药物之外。参麦注射液对血管内皮依赖性舒张功能的改善,使冠心病患者的血管内皮结构和功能有所恢复,可以不同程度地改善冠心病患者的预后。血管内皮可产生多种生物活性物质,如 ET、NO、TXA₂、PGI₂,它们保持血管呈舒张状态,防止血栓形成及循环血细胞黏附,抑制血管平滑肌增殖,从而防止血管发生粥样硬化和形成血栓。当 ET、TXA₂ 水平升高,NO、PGI₂ 水平降低,可出现血管收缩、血栓形成、动脉粥样硬化加重而导致心血管事件发生^[9]。

SOD 是人体内的一种抗氧化酶,可以清除人体代谢中的氧自由基,保护机体组织免受自由基和过氧化损伤。当超氧化物歧化酶减少时,过氧化物大量生成,可加重冠脉血管内皮的损伤,加速冠状动脉粥样硬化。

参麦注射液是由红参、麦冬提纯制备而成,出自古代名方生脉散,主要有益气固脱、养阴生津、生脉作用。麦冬具有良好的促血管内皮细胞增殖,能减少氧自由基产生,增加 SOD,保护血管内皮细胞,减少内毒素诱导的细胞凋亡作用^[10,11]。麦冬还可显著降低内皮素含量,提高 PGF_{1 α} 、NO 含量,提高 SOD 活力,调节血管内皮细胞所产生的 TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1 α} 水平,组织型纤溶酶原激活物及其抑制剂,具有保护血管内皮细胞、调节血管舒缩、抗栓溶栓、抗氧自由基损伤的作用^[12]。TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1 α} 为 TXA₂ 及前列环素血浆中的代谢产物,可以反映体内 TXA₂ 和 PGI₂ 含量。本研究显示,参麦注射液不仅能改善血管内皮依赖性

舒张功能,还同时直接上调 NO、6-keto-PGF_{1α} 及 SOD,降低 ET 及 TXB₂ 水平,改善冠状动脉的内皮功能,延缓甚至逆转动脉粥样硬化的进展,减少急性冠脉事件的发生率。

综上,参麦注射液能通过改善血管内皮依赖性舒张功能,提高 NO、6-keto-PGF_{1α} 及 SOD 浓度,降低 ET 及 TXB₂ 水平,改善血管内皮功能,提高内皮依赖性舒张功能。但参麦注射液对改善血管内皮功能的具体机制尚需进一步深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Johnson NP, Gould KI. Clinical evaluation of a new concept: Resting myocardial perfusion heterogeneity quantified by Markovian analysis of PET identifies coronary microvascular dysfunction and early atherosclerosis in 1 034 subjects [J]. J Nucl Med, 2005, 46(9): 1427 - 1437.
- [2] 国际心脏病学会及世界卫生组织临床命名标准化专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. 中华内科杂志, 1981, 20(4): 254.
- [3] 周仲瑛主编. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 135 - 146.
- [4] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. Lancet, 1992, 340(8828): 1111 - 1115.
- [5] Lusis AJ. Atherosclerosis[J]. Nature, 2000, 407(6801): 233 - 241.
- [6] Chia S, Wilson R, Ludlam CA. Endothelial dysfunction in patients with recent myocardial infarction and hyperhomocysteinaemia: effects of vitamin supplementation[J]. Clin Sci (Lond), 2005, 108(1): 65 - 72.
- [7] 何坪, 殷跃辉, 饶学娅. 阿托伐他汀对颈动脉内膜中层厚度和肱动脉内皮依赖性血管舒张功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(15): 1889 - 1891.
- [8] Yildiz A, Cakar A, Baskurt M, et al. The effects of atorvastatin therapy on endothelial function in patients with coronary artery disease[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2007, 30(5): 51.
- [9] 迟流莹, 赵鑫, 李鲁生, 等. 冠心病患者血浆 ET、TXB₂、6-Keto-PGF-1α 的观察[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(5): 366 - 368.
- [10] 张旭, 龚婕宁, 卞慧敏, 等. 麦冬药物血清抗血管内皮细胞凋亡的分子机制[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2001, 17(5): 289 - 290.
- [11] 苏显明, 马奕, 王永兴, 等. 参麦注射液对老年冠心病患者血中 SOD 及 MDA 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2007, 28(8): 788 - 789.
- [12] 万海同, 白海波, 杨洁红, 等. 养阴方对培养人脐静脉内皮细胞 ET 和 NO 含量的影响[J]. 中国中医急症, 2002, 11(1): 43 - 44.

(收稿: 2016-09-02 修回: 2016-11-30)

第六届全国雷公藤学术会议征文通知

经中国中西医结合学会批准,定于 2017 年 6 月 22—26 日在江苏省徐州召开“第六届全国雷公藤学术会议”。会议由中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会主办,将就近年来我国雷公藤研究中的新成就、新进展及研究热点进行学术交流和讨论。大会将邀请国内外雷公藤研究方面的知名专家和学者参加会议,欢迎从事雷公藤的基础、临床研究人员和相关人员踊跃投稿和参会。

征文内容 (1) 雷公藤的基础研究; (2) 雷公藤相关制剂的研究; (3) 雷公藤在各科的临床应用。

征文要求 应征论文须提供全文及 400 ~ 800 字左右的摘要,请将论文及摘要的电子稿用 E-mail 发至大会组委会专用信箱 pfkxh@126.com,并注明“雷公藤投稿”。稿件中请务必注明单位详细地址、单位名称、邮编、作者姓名及联系电话。

截稿日期 2017 年 5 月 10 日。

联系方式 联系人: 卫凤莲, 电话 021 - 81885497 或 18019481480。

说明 本会将符合要求的论文作者发会议通知,其论文将编入大会论文集并发论文证书。参加会议者将获得国家级继续医学教育 I 类学分 6 分,会议还将评选优秀论文,并颁发奖励证书。