

· 临床论著 ·

清痰化瘀方对稳定性冠心病患者血管内皮功能影响的随机对照研究

毕颖斐^{1,2} 杨志华^{1,2} 张璇^{1,2} 任晓宇³ 赵婷⁴ 周瑞娟^{1,2} 王贤良^{1,2} 毛静远^{1,2}

摘要 **目的** 运用血浆一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)及肱动脉血流介导的血管舒张功能(FMD),多维度同步评价清痰化瘀方对稳定性冠心病患者血管内皮功能的影响。**方法** 采用随机、对照、单盲研究方法。将 60 例稳定性冠心病痰热瘀结证患者随机分为治疗组和对照组,每组 30 例。对照组按原西药治疗方案不变,治疗组在原西药治疗方案基础上加用清痰化瘀方,疗程为(10±3)天。检测两组患者 NO、ET-1、FMD、血脂(TG、TC、LDL-C、HDL-C、VLDL-C)水平及心外膜脂肪组织(EAT)厚度,并进行安全性评价。**结果** 研究中 2 例患者被剔除,最终纳入 58 例,其中治疗组 29 例,对照组 29 例。与本组治疗前比较,治疗后治疗组血清 NO 水平及 FMD 值升高($P<0.01$),ET-1 水平及 EAT 厚度下降($P<0.01$, $P<0.05$),对照组 ET-1 水平升高($P<0.05$);与对照组同期比较,治疗组治疗后血浆 NO 水平及 FMD 值升高($P<0.01$, $P<0.05$),ET-1 水平降低($P<0.01$),EAT 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后血压、心率、血常规、电解质、尿常规未见明显变化;肝、肾功能,不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 清痰化瘀方能改善稳定性冠心病痰热瘀结证患者血管内皮功能,且安全性良好。(试验注册编号: No. ChiCTR1800014984)

关键词 清痰化瘀方;稳定性冠心病;血管内皮功能;肱动脉血流介导的血管舒张功能;心外膜脂肪组织厚度

Effect of Qingtan Huayu Formula on Vascular Endothelial Function in Patients with Stable Coronary Heart Disease: A Randomized Controlled Trial

BI Ying-fei^{1,2}, YANG Zhi-hua^{1,2}, ZHANG Xuan^{1,2}, REN Xiao-yu³, ZHAO Ting⁴, ZHOU Rui-juan^{1,2}, WANG Xian-liang^{1,2}, and MAO Jing-yuan^{1,2}

1 Department of Cardiology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300380); 2 National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin (300380); 3 Department of Traditional Chinese Medicine, First Hospital of Shanxi Medical university, Taiyuan (030001); 4 Department of Internal Medicine, Tianjin Jizhou District Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin (301900)

ABSTRACT **Objective** To simultaneously evaluate the effect of the Qingtan Huayu Formula (QTHYF) on vascular endothelial function in stable coronary heart disease patients using plasma nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1) and brachial artery flow-mediated dilation (FMD). **Methods** A randomized, controlled, single-blind trial was performed. Sixty stable coronary heart disease patients with phlegm heat and blood stasis syndrome were randomly assigned to the treatment group and the control group, 30 cases in each group. All patients received conventional Western medicine treatment, while those in the treatment group additionally took QTHYF, the therapeutic course for all was (10±3) days. The levels of NO, ET-1, FMD, blood lipids (including TG, TC, LDL-C, HDL-C, and VLDL-C) and epicardial adipose tissue (EAT) thickness were detected in the

基金资助: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (No. JDZX2015003); 天津市科技计划项目 (No. 15ZXLCZY00020); 教育部创新团队发展计划 (No. IRT-16R54); 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目

作者单位: 1. 天津中医药大学第一附属医院心血管科(天津 300380); 2. 国家中医针灸临床医学研究中心(天津 300380); 3. 山西医科大学第一医院中医科(太原 030001); 4. 天津市蓟州区中医医院内科(天津 301900)

通讯作者: 毛静远, Tel: 022-27986311, E-mail: jymao@126.com

DOI: 10.7661/j.cjm.20220507.050

two groups, and the safety was evaluated. **Results** Two patients were excluded, and 58 patients were finally included, 29 in each group. Compared with before treatment in the same group, serum NO level and FMD values increased ($P<0.01$), and ET-1 level and EAT thickness decreased ($P<0.01$, $P<0.05$) in the treatment group after treatment, while the level of ET-1 increased in the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, NO level and FMD values increased ($P<0.01$, $P<0.05$), and ET-1 level decreased ($P<0.01$) after treatment in the treatment group, while there was no significant difference in EAT ($P>0.05$). There was no significant changes in blood pressure, heart rate, blood routine, electrolytes, and urine routine between the two groups before and after treatment, and there was no significant difference in liver and kidney function and incidence of adverse events ($P>0.05$). **Conclusion** QTHYF could improve the vascular endothelial function in stable coronary heart disease patients with phlegm heat and blood stasis syndrome, and it has good safety. (Trial registration: No.ChiCTR1800014984)

KEYWORDS Qingtan Huayu Formula; stable coronary heart disease; vascular endothelial function; brachial artery flow-mediated vasodilation; epicardial adipose tissue thickness

目前,我国心血管疾病患病率及病死率仍处于上升阶段,特别是病死率高居首位,高于肿瘤及其他疾病,占居民疾病死亡构成的 40% 以上^[1]。稳定性冠心病具有慢性迁延性和高复发性特点,血管内皮功能障碍是预测心血管事件独立指标,在冠心病发病机制中起着非常重要的作用^[2]。冠心病属中医学“胸痹”“心痛”等范畴,血瘀、痰浊等标实证素较前明显增多,其中痰浊多属热痰,痰热瘀结已成为冠心病最常见的中医证候表现之一^[3]。清痰化瘀方为第二届全国名中医、国家中医药领军人才“岐黄学者”——毛静远教授临床治疗稳定性冠心病痰热瘀结证的经验方剂,前期研究提示该方在缓解患者心绞痛症状,提高生活质量和增加运动耐量等方面显示一定的疗效优势^[4]。本研究采用随机、对照、单盲方法,运用生化指标[内皮素(endothelin, ET)、一氧化氮(nitric oxide, NO)]和超声指标[肱动脉血流介导的血管舒张功能(flow-mediated dilation, FMD)]同步评价清痰化瘀方对稳定性冠心病痰热瘀结证患者血管内皮功能的影响,并考察该方对患者血脂及心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)厚度的影响,为临床应用提供理论依据。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参考《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[5]制定冠心病诊断标准。冠心病诊断标准具备以下任意 1 项:冠状动脉造影或冠脉 CTA 提示冠状动脉至少 1 支主要分支管腔直径狭窄在 50% 以上;有明确的心肌梗死病史;经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或(和)冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass

grafting, CABG)术后。同时应满足以下条件:近 60 天内心绞痛发作频率、持续时间、诱因或缓解方式无变化;否认近期心肌损伤的证据。

1.2 中医辨证标准 参考《冠心病现代中医证候特征的临床流行病学调查》^[6]《基于临床流行病学调查的冠心病心绞痛中医证候诊断建议》^[7],通过组合证候要素诊断要点的方法进行临床判断(痰热瘀结证包含血瘀、痰浊及热蕴)。

血瘀证:口唇紫暗;痰浊证:头身困重;热蕴证:口干口苦,便秘,小便短黄。舌脉:舌暗红或伴瘀点、瘀斑,舌下络脉瘀滞,苔黄腻,脉滑或滑数。具备每项证候要素诊断要点 1 或 2 项,结合舌脉,即可进行诊断。

2 纳入标准 (1)符合稳定性冠心病西医诊断标准;(2)符合痰热瘀结证中医诊断标准;(3)年龄 30~79 岁;(4)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)急性心肌梗死、风湿性心脏病、肺源性心脏病、扩张性心肌病、肥厚性心肌病、心肌炎、严重瓣膜病、甲状腺功能亢进、恶性肿瘤、血液病;(2)合并心脏神经官能症、更年期综合征、颈椎病、胆心综合症、胃-食管返流病或食道裂孔疝等可能引起胸痛的疾病;(3)显著心律失常(快速房颤、房扑、阵发性室速等);(4)严重心功能不全(NYHA 心功能 3 级以上);(5)肝肾功能不全[ALT、AST>2 倍正常参考值上限或(和)血清肌酐>2 倍正常参考值上限];(6)孕妇、哺乳期或有生育要求的育龄女性;(7)精神病患者或认知功能障碍;(8)最近 1 个月内参加过其他临床试验。

4 剔除标准 (1)病例入选后,发现不符合病例入选标准或符合排除标准者;(2)病例入选后无任何疗后访视记录者。

5 样本量估算及随机方法 参考相关随机对照试验文献中治疗组与对照组 NO 水平的变化^[8], 治疗组与对照组按照 1:1 比例安排病例数, 根据单侧差异性检验公式 [单侧检验, 显著性水平 α 为 0.05, 把握度 (1- β) 为 0.80], 并考虑脱落因素, 增加约 20% 的病例, 预计临床试验样本量为 60 例。采用随机数字表法按 1:1 比例将患者分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。同时为了避免选择性偏倚, 本研究采用按顺序编码、不透光、密封的信封作为随机分配方案隐匿的方法。整个过程对研究者、患者不设盲, 对实施终点指标评价的人员及统计专家设盲。

6 一般资料 选择 2018 年 4 月—2019 年 12 月天津中医药大学第一附属医院心血管科门诊收治并符合纳排标准的 60 例稳定性冠心病痰热瘀结患者, 两组患者年龄、性别、性格、饮食偏嗜、既往病史及基础常规用药比较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究方案经天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审核通过 (No. TYLL2017[K] 字 033), 遵循中国临床试验注册中心注册程序。本研究在中国临床试验注册中心进行注册 (No. ChiCTR1800014984)。

7 治疗方法 对照组维持原西药治疗方案不变, 参照《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[5] 进行西药常规治疗。治疗组在维持原西药治疗方案基础上加用清痰化瘀方, 药物组成包括瓜蒌皮 15 g 清半夏 12 g 川黄连 10 g 丹参 20 g 枳壳 10 g 茯苓 12 g 陈皮 12 g, 如大便干燥, 可将瓜蒌皮 15 g 调整为全瓜蒌 30 g。所有中药饮片制剂均来自天津中医药大学第一附属医院药剂科, 由煎药室统一煎制后制成每袋 150 mL 规格真空包装。每日 2 袋, 早、晚各 1 袋, 口服。两组疗程为 (10 $\pm$ 3) 天, 研究期间禁止使用其他中药制剂 (包括中药汤剂、中药静脉制剂及口服中成药等)。

8 观察指标及检测方法

8.1 生化指标 血浆 NO、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)。NO 采用硝酸还原酶法检测, NO 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供; 人血清 ET-1 采用酶联免疫分析 (ELISA) 检测, 试剂盒由 Cloud-Clone Corp 提供。

8.2 超声指标 肱动脉血流介导的血管舒张功能 (flow-mediated dilation, FMD)。测量方法: 采用 Philips iE 33 彩色多普勒超声诊断仪及 S5-1 及 X5-1 探头, 探头频率 1~3 MHz, 参照 Celermajer DS 等^[9] 的方法测定 FMD。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。取右侧肘关节上 2~5 cm 为靶血管, 获得清晰图像后固定探头位置不变, 在心动周期的舒张期期 (即回放图像在管径最宽处), 测肱动脉前后内膜间的距离, 取 3 个心动周期的平均值为肱动脉内径, 先测定静息状态下基础肱动脉内径然后进行反应性充血试验评价 FMD。记录静息状态下患者肱动脉基础状态下内径 D0 (D 即指内径, 0 指基础状态), 然后用血压计袖带绑扎右前臂中段, 快速充气加压至 280 mmHg, 并证实肱动脉血流中断, 持续 5 min 后迅速松开袖带于放气后 30~60 s 内测定肱动脉内径为反应性充血内径 D1 (1 指反应性充血状态), 整个测试过程中超声探头位置固定不变。FMD (%) = (D1 - D0) / D0 $\times$ 100%。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	治疗组 (30 例)	对照组 (30 例)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	64.72 $\pm$ 7.10	62.41 $\pm$ 9.09	0.285
性别 [男性, 例 (%)]	19 (65.5)	19 (65.5)	1.000
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	129.82 $\pm$ 15.41	127.72 $\pm$ 8.58	0.523
舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79.97 $\pm$ 8.60	79.69 $\pm$ 8.07	0.900
心率 (次 / 分, $\bar{x} \pm s$)	64.14 $\pm$ 8.89	66.28 $\pm$ 7.72	0.332
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	167.34 $\pm$ 7.72	168.76 $\pm$ 7.87	0.493
腰围 (cm, $\bar{x} \pm s$)	92.12 $\pm$ 14.97	91.57 $\pm$ 7.72	0.861
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	73.67 $\pm$ 10.71	71.88 $\pm$ 10.05	0.514
基础病史 [例 (%)]			
高血压病	15 (51.7)	16 (55.2)	0.792
脑卒中	8 (27.6)	8 (27.6)	1.000
肥胖	5 (17.2)	5 (17.2)	1.000
高脂血症	10 (34.5)	14 (48.3)	0.286
糖尿病	9 (31)	7 (24.1)	0.557
个人史 [例 (%)]			
吸烟	16 (55.2)	18 (62.1)	0.594
饮酒	11 (37.9)	17 (58.6)	0.115
运动情况 [例 (%)]			
缺乏运动	11 (37.9)	6 (20.6)	0.149
偶尔运动	12 (41.4)	12 (41.4)	1.000
经常运动	6 (20.7)	11 (37.9)	0.149
用药情况 [例 (%)]			
抗血小板聚集	25 (86.2)	24 (82.8)	0.717
β 受体阻滞剂	15 (51.7)	21 (72.4)	0.104
调脂药	18 (62.1)	23 (79.3)	0.149
ACEI/ARB	4 (13.8)	6 (20.6)	0.487
CCB	10 (34.5)	5 (17.2)	0.134
硝酸酯类药物	14 (48.3)	10 (34.5)	0.286
降糖药	7 (24.1)	4 (13.8)	0.351
保护胃药	4 (13.8)	5 (17.2)	0.717

注: ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂; ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂; CCB 为钙离子拮抗剂

8.3 血脂水平 检测治疗前后血清甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 水平。

8.4 EAT 厚度变化 患者入院后取左侧卧位, 采用 Philips iE33 超声诊断仪, S5-1 及 X5-1 探头, 探头频率 1~3 MHz。以二维超声胸骨旁左室长轴切面 EAT、短轴切面 EAT 的均值为 EAT 厚度, 连续测量每位患者的 3 个连续心动周期, 取平均值。

8.5 安全性指标 观察治疗前后两组患者血压、心率、血常规、电解质、肝功能 (谷丙转氨酶、谷草转氨酶)、肾功能 (血肌酐、尿素氮), 同时记录不良事件。

9 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计数资料组间比较采用卡方检验。计量资料符合正态分布者采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 若不符合正态分布的数据采用中位数和四分位间距 [$M (IQR)$] 表示, 组内前后变化情况采用配对 t 检验; 组间差异采用两独立样本 t 检验; 资料不符合正态分布, 采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 (图 1) 纳入 60 例患者, 2 例患者被剔除, 治疗组 1 例 (风湿性心脏病患者), 对照组 1 例 (无任何疗后访视记录者)。最终统计分析 58 例, 其中治疗组 29 例, 对照组 29 例。

2 两组治疗前后 NO 和 ET-1 水平比较 (表 2) 治疗前两组患者 NO 和 ET-1 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后治疗组 NO 水平升高 ($P < 0.01$), ET-1 水平降低 ($P < 0.01$), 对照组 NO 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), ET-1 水平升高 ($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较, 治疗组 NO 水平明显升高 ($P < 0.01$), ET-1 水平降低 ($P < 0.01$)。

3 两组治疗前后 FMD 水平比较 (表 3) 治疗前两组患者 D0、D1、FMD 比较, 差异无统计学意义

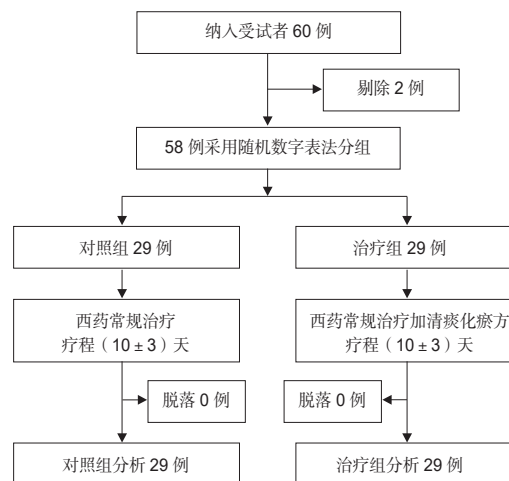


图 1 受试者流程图

表 2 两组 NO 和 ET-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NO ($\mu\text{mol/L}$)	ET-1 (ng/L)
治疗	29	治疗前	66.63 $\pm$ 12.16	50.37 $\pm$ 8.64
		治疗后	77.40 $\pm$ 10.91 ^{**Δ}	44.22 $\pm$ 8.80 ^{**Δ}
对照	29	治疗前	65.20 $\pm$ 10.30	49.10 $\pm$ 7.96
		治疗后	62.51 $\pm$ 10.86	52.11 $\pm$ 7.59 [*]

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与对照组同期比较, ^{Δ} $P < 0.01$

义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组 D0、D1 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组 FMD 升高 ($P < 0.01$), 对照组 FMD 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组治疗后比较, 治疗组 FMD 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 D0、D1、FMD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	D0 (mm)	D1 (mm)	FMD (%)
治疗	29	治疗前	4.24 $\pm$ 0.57	4.51 $\pm$ 0.62	6.48 $\pm$ 2.43
		治疗后	4.23 $\pm$ 0.52	4.58 $\pm$ 0.58	8.70 $\pm$ 2.15 ^{*Δ}
对照	29	治疗前	4.07 $\pm$ 0.59	4.34 $\pm$ 0.65	6.51 $\pm$ 3.17
		治疗后	4.13 $\pm$ 0.52	4.41 $\pm$ 0.59	6.81 $\pm$ 3.64

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.01$; 与对照组同期比较, ^{Δ} $P < 0.05$

4 两组治疗前后血脂水平比较 (表 4) 治疗前两组患者血脂水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者血脂水平较治疗前未见明显改变, 且治疗组与对照组血脂水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 两组治疗前后血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TG	TC	LDL-C	HDL-C	VLDL-C
治疗	29	治疗前	2.65 $\pm$ 2.69	4.74 $\pm$ 1.12	2.49 $\pm$ 0.75	1.29 $\pm$ 0.29	1.22 $\pm$ 1.22
		治疗后	2.31 $\pm$ 1.93	4.71 $\pm$ 0.93	2.47 $\pm$ 0.65	1.27 $\pm$ 0.25	1.00 $\pm$ 0.87
对照	29	治疗前	2.37 $\pm$ 1.88	4.25 $\pm$ 1.21	2.18 $\pm$ 0.74	1.28 $\pm$ 0.38	0.80 $\pm$ 0.58
		治疗后	2.25 $\pm$ 1.83	4.21 $\pm$ 1.1	2.17 $\pm$ 0.65	1.22 $\pm$ 0.36	0.77 $\pm$ 0.56

5 两组治疗前后 EAT 厚度比较 (表 5) 治疗前两组患者 EAT 厚度比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后治疗组 EAT 厚度明显下降 ($P<0.05$), 对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后两组间 EAT 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 5 两组治疗前后 EAT 厚度比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	EAT
治疗	29	治疗前	5.50 ± 0.98
		治疗后	5.00 ± 0.84*
对照	29	治疗前	5.42 ± 0.79
		治疗后	5.18 ± 0.61

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$

6 安全性评价 两组患者治疗前后血压、心率、血常规、电解质、尿常规未见明显变化。58 例患者中, 治疗组治疗前有 3 例肝功能异常患者, 5 例肾功能异常患者; 对照组治疗前有 3 例肝功能异常患者, 5 例肾功能异常患者; 治疗组治疗后肝功能异常者有 2 例、肾功能异常者有治疗后有 5 例; 对照组治疗后肝功能异常有 4 例, 治疗后 7 例肾功能异常, 两组间肝、肾功能异常转变情况比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.289$, $P=0.256$)。研究期间治疗组发生 2 例不良事件, 其中感冒 1 例、头晕 1 例, 经判定均与药物不良反应无关; 对照组发生 4 例不良事件, 其中感冒 2 例、心慌 1 例、头晕 1 例; 两组患者不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.021$, $P=0.082$)。

讨 论

血管内皮功能是维持血管内稳态的关键, 内皮功能障碍是冠心病重要的危险因素。血管内皮细胞通过合成和释放一系列内皮衍生的舒张因子和收缩因子调节血管张力^[10, 11], 与心血管疾病的发生发展密切相关^[12]。ET-1 和 NO 是由血管内皮细胞合成的一对具有拮抗效应的血管活性物质, 是反映血管内皮细胞功能的常用指标, 二者动态平衡对维持基础血管张力及心血管系统稳态起重要作用^[13]。NO 具有舒张血管、抑制血小板的聚集与激活、抑制血管平滑肌细胞增殖和抗血栓形成的作用, NO 水平降低会加速冠状动脉粥样硬化和血栓的形成, 增加冠心病的发病率^[14, 15]。ET-1 可增强心肌收缩力并刺激其他血管活性物质释放, 从而导致血流减慢, 促使血栓前状态出现^[14]。FMD 是一种应用无创高频超声评价血管内皮功能的方法^[16], 是目前评估血管内皮功能的常用方法。已有相关研究表明, FMD 与冠状动脉病变严重程度具有良好相关性^[17], 可作为病变严重程度的

评估指标^[18, 19]。本研究运用 NO/ET-1 和 FMD 同步评价清痰化瘀方对稳定性冠心病患者血管内皮功能的影响, 显示清痰化瘀方不仅能提高稳定性冠心病痰热瘀结证患者 FMD, 还同时直接上调 NO, 降低 ET-1 水平, 评价结果具有较好一致性, 提示该方能够改善患者血管内皮功能, 且安全性良好。

EAT 参与冠心病的发生发展, 其释放的脂肪因子可以激活单核细胞, 通过影响冠状动脉内皮细胞和血管平滑肌细胞促进动脉粥样硬化的形成^[20], 抑制 ETA 积聚可以早期防治心血管病^[21]; 血脂异常是冠心病发生、发展的主要因素, TG 和 TC 水平升高是导致动脉粥样硬化的主要危险因素, LDL-C 水平升高是缺血性心脏病发病的主要原因^[22], 本研究结果显示, 治疗后治疗组 EAT 厚度较治疗前明显下降 ($P<0.05$), 但与对照组比较差异无统计学意义。此外, 治疗前后治疗组血脂水平变化不大, 考虑可能与临床样本量少, 随访周期短, 少数病例偏倚较大等有关。安全性方面, 研究期间, 治疗组和对照组少数患者出现感冒、头晕、心慌症状, 但两组不良事件发生率比较, 差异无统计学意义。不良事件的发生考虑与纳入的人群年龄偏高、基础疾病较多有关, 与临床试验干预措施无明显相关性。

清痰化瘀方是由半夏、瓜蒌 (皮)、茯苓、陈皮、丹参、黄连、枳壳组成, 具有清热化痰、活血化瘀、理气宽胸的功效。方中茯苓与半夏具有抗炎、抗氧化的作用^[23], 瓜蒌皮水煎液能显著降低高血脂合并急性心肌缺血大鼠的血脂含量, 抑制缺血心肌细胞坏死, 维持心脏功能^[24], 陈皮的有效成分柚皮苷、柚皮素具有抗动脉粥样硬化的作用^[25, 26], 丹参主要成分丹参酮 II A 具有抗心肌缺血、抗动脉粥样硬化作用^[27, 28]; 黄连有效成分黄连素具有抗炎、降血脂、保护血管内皮功能、改善心肌缺血再灌注损伤的作用^[29-31]。枳壳的有效成分橙皮苷能抑制心肌缺血 / 再灌注所致的心肌细胞凋亡^[32]。综上所述, 清痰化瘀方具有抗炎、抗氧化、降脂、抗动脉粥样硬化、保护血管内皮功能、抗心肌缺血、改善心肌缺血再灌注损伤等潜在作用, 本研究即证实保护血管内皮功能是临床治疗稳定性冠心病的可能机制之一。课题组前期通过网络药理学预测了清痰化瘀方有效活性成分可能通过作用于肿瘤坏死因子、苏氨酸蛋白激酶 1、IL-6、丝裂原活化蛋白激酶 3 (Mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、MAPK8、血管内皮生长因子 A、原癌基因 c-fos 等关键靶点, 进而调节 PI3K-Akt、cGMP-PKG 等信号通路治疗冠心

病^[33], 但更深入、更全面的疗效机制尚需进一步通过开展高质量基础研究及临床试验进行进一步探索和总结。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] Zhang YC, Lu BJ, Zhao MH, et al. Effect of Shengmai injection on vascular endothelial and heart functions in patients with coronary heart disease complicated with diabetes mellitus[J]. Chin J Integr Med, 2008, 14(4): 281-285.
- [3] 毛静远, 牛子长, 张伯礼. 近 40 年冠心病中医证候特征研究文献分析[J]. 中医杂志, 2011, 52(11): 958-961.
- [4] 杨志华. 清痰化瘀方治疗稳定性冠心病痰热瘀结证的临床评价及机制探讨[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [5] 王斌, 李毅, 韩雅玲, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [6] 毕颖斐, 王贤良, 赵志强, 等. 冠心病现代中医证候特征的临床流行病学调查[J]. 中医杂志, 2017, 58(23): 2013-2019.
- [7] 毕颖斐, 王贤良, 毛静远, 等. 基于临床流行病学调查的冠心病心绞痛中医证候诊断建议[J]. 中医杂志, 2018, 59(22): 1977-1980.
- [8] 何启扬, 李树强, 乔志强. 清热解毒方对冠心病心绞痛患者内皮素及一氧化氮水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(2): 9-10.
- [9] 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.
- [10] Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside[J]. Eur Heart J, 2014, 35(45): 3180-3193.
- [11] Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update[J]. Acta Physiol (Oxf), 2017, 219(1): 22-96.
- [12] Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(9): e108-e114.
- [13] 秦汉, 胡志希, 李琳, 等. 雪莲通脉丸对冠心病气虚血瘀证小鼠血管内皮细胞功能相关指标 ET-1、NO、ACE 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(2): 25-28.
- [14] Chen XJ, Qiu CG, Kong XD, et al. The association between an endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary heart disease in young people and the underlying mechanism[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(3): 3928-3934.
- [15] Faure C, Leveille P, Dupont C, et al. Are superoxide dismutase 2 and nitric oxide synthase polymorphisms associated with idiopathic infertility?[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(4): 565-569.
- [16] 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.
- [17] Rembold KE, Ayers CR, Wills MB, et al. Usefulness of carotid intimal medial thickness and flow-mediated dilation in a preventive cardiovascular practice[J]. Am J Cardiol, 2003, 91(12): 1475-1477, A8.
- [18] Koyoshi R, Miura S, Kumagai N, et al. Clinical significance of flow-mediated dilation, brachial intima-media thickness and pulse wave velocity in patients with and without coronary artery disease[J]. Circ J, 2012, 76(6): 1469-1475.
- [19] Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(4): 323-330.
- [20] Karastergiou K, Evans I, Ogston N, et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(7): 1340-1346.
- [21] 廖玉华, 余淼, 史河水. 心外膜脂肪组织: 心血管病防治的新靶点[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(1): 11-14.
- [22] Mihaila RG. Pragmatic analysis of dyslipidemia involvement in coronary artery disease: a narrative review[J]. Curr Cardiol Rev, 2020, 16(1): 36-47.
- [23] 邓桃妹, 彭代银, 俞年军, 等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [24] 李航, 李建峰, 张宇, 等. 瓜蒌皮对高脂血症合并急

- 性心肌缺血大鼠保护作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18 (7): 22-25.
- [25] Chanet A, Milenkovic D, Deval C, et al. Naringin, the major grapefruit flavonoid, specifically affects atherosclerosis development in diet-induced hypercholesterolemia in mice[J]. J Nutr Biochem, 2012, 23 (5): 469-477.
- [26] Dall'Asta M, Derlindati E, Curella V, et al. Effects of naringenin and its phase II metabolites on *in vitro* human macrophage gene expression[J]. Int J Food Sci Nutr, 2013, 64 (7): 843-849.
- [27] Li Q, Shen L, Wang Z, et al. Tanshinone II A protects against myocardial ischemia reperfusion injury by activating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84:106-84114.
- [28] Fang J, Little PJ, Xu S. Atheroprotective effects and molecular targets of Tanshinones derived from herbal medicine Danshen[J]. Med Res Rev, 2018, 38 (1): 201-228.
- [29] Kuo CL, Chi CW, Liu TY. The anti-inflammatory potential of berberine *in vitro* and *in vivo*[J]. Cancer Lett, 2004, 203 (2): 127-137.
- [30] Hsieh YS, Kuo WH, Lin TW, et al. Protective effects of berberine against low-density lipoprotein (LDL) oxidation and oxidized LDL-induced cytotoxicity on endothelial cells[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55 (25): 10437-10445.
- [31] Zhao GL, Yu LM, Gao WL, et al. Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37 (3): 354-367.
- [32] Gandhi C, Upaganalawar A, Balaraman R. Protection against *in vivo* focal myocardial ischemia/reperfusion injury-induced arrhythmias and apoptosis by hesperidin[J]. Free Radic Res, 2009, 43 (9): 817-827.
- [33] 杨志华, 毕颖斐, 毛静远, 等. 基于网络药理学探讨清热化痰方治疗冠心病痰热瘀结证的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20 (1): 28-36.
- (收稿: 2021-05-12 在线: 2022-07-21)
责任编辑: 白 霞

沉痛悼念本刊编委唐由之国医大师

2022 年 7 月 28 日, 首届国医大师、中国中医科学院名誉院长、中国中医科学院眼科医院名誉院长唐由之同志在北京逝世, 享年 97 岁。

唐由之研究员是我国中医、中西医结合眼科的学术带头人, 在国内外眼科学术界享有盛誉。他对眼科领域中仍属难治的病种, 应用现代化的手段进行临床和实验研究, 运用中医眼科理论辨证论治, 在白内障、青光眼、老年性黄斑变性及视网膜色素变性等疾病的临床诊疗方面积累了丰富的经验, 在中医眼科学术理论方面具有较多的创新观点。

唐由之研究员积极提倡和推进中医眼科现代化, 在他多方争取和不懈努力下, 创建中国中医科学院眼科医院和眼科研究所。在他的带领和指导下, 眼科医院从无到有、从小到大、从弱到强, 发展为三级甲等中医眼科专科医院。同时, 创建了中华中医药学会眼科专业委员会、中国中西医结合学会眼科专业委员会、世界中医药学会联合会眼科专业委员会, 创办了《中国中医眼科杂志》, 实现了人生的四大宏愿。

自 20 世纪 70 年代起, 在周恩来总理主持下, 唐由之研究员就为毛泽东主席及柬埔寨前首相宾努亲王等国内外领导人成功地做了白内障手术, 并曾长期为朝鲜金日成主席作眼科保健医师, 获朝鲜一级友谊勋章。1999—2000 年, 多次赴印度尼西亚为该国总统瓦希德医治眼病, 取得较好疗效, 扩大了中医药在国际上的影响。

唐由之研究员在科研、临床、教学等领域建树颇丰, 硕果累累, 承担国家级及部级课题多项, 曾获国家科技进步二等奖及多项部级科技进步奖, 享受国务院政府特殊津贴, 被授予“中青年有突出贡献专家”“全国卫生文明先进工作者”等荣誉称号, 2009 年荣获“中央国家机关五一劳动奖章”, 获选为“国医大师”。

唐由之研究员待患者如亲人, 不论职位高低、城乡贵贱, 总是平易近人, 认真负责。他崇高的医德医风、精湛的医术、精益求精和无私奉献的精神、儒雅谦逊的国医大师风范, 是我们医务工作者学习的楷模。

唐由之研究员的一生为眼科医院的建设和发展奠定了坚实的基础, 为中医、中西医结合眼科事业做出了卓越的贡献。“岂有豪情似旧时, 花开花落两由之。”这句毛泽东主席手抄赠与的诗句, 彰显了唐由之研究员从容豁达、敢于担当的人生风貌。