

大株红景天胶囊对不稳定性心绞痛患者血栓形成的影响

沈国满, 樊世明*, 田香山
(青海大学附属医院, 西宁 810000)

[摘要] **目的:**探讨大株红景天胶囊治疗不稳定性心绞痛(UA)的疗效及对血液流变学及血小板活化功能方面的影响。**方法:**将92例UA患者随机按住院前后分为对照组和观察组各46例。对照组服用拜阿司匹林肠溶片,100 mg/次;琥珀酸美托洛尔缓释片,47.5 mg/次,1次/d,晨服。马来酸依那普利片,10 mg/次,2次/d。阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1次/d,晚餐后服用。心绞痛发作难以自行缓解者,硝酸甘油片,1片/次,必要时舌下含服。观察组在对照组治疗的基础上加服大株红景天胶囊,4粒/次,3次/d。两组疗程均为8周。检测治疗前后心电图;记录观察期内心绞痛发作次数和硝酸甘油片用量;进行治疗前后西雅图心绞痛量表(SAQ)评分;检测治疗前后血液流变学指标;检测治疗前后血小板 α -膜颗粒蛋白(GMP-140)、血栓素 B_2 (TXB₂)、定血管性假血友病因子(vWF)、纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)水平。**结果:**治疗后观察组GMP-140, TXB₂, vWF及PAI-1水平低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组全血黏度(高切、低切)、全血还原黏度、血浆黏度、纤维蛋白原和血小板聚集率的改善优于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组每周心绞痛发作次数及硝酸甘油片用量均少于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组SAQ评分高于对照组($P < 0.01$);观察组心电图疗效总有效为93.48%,对照组为78.26%,观察组优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**在西医常规治疗的基础上,大株红景天胶囊能减少UA患者心绞痛发作次数,提高SAQ评分,其疗效可能与改善患者血液流变性,改善血小板功能,抑制血栓形成有关。

[关键词] 不稳定性心绞痛; 大株红景天胶囊; 西雅图心绞痛量表SAQ评分; 血小板活化功能; 血栓形成

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)16-0200-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014160200

Influence of Big Plant Rhodiola Capsule Treat on Unstable Angina Patients

SHEN Guo-man, FAN Shi-ming*, TIAN Xiang-shan
(Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss curative effect of big plant rhodiola capsule to treat unstable angina (UA) and the influence of hemorheology and hematoblastic activation function. **Method:** Ninety-two patients were randomly divided into control group (46 cases) and observation group (46 cases) by the sequence of being in hospital. Patients in control group received aspirin enteric-coated tablets, 100 mg/time, metoprolol succinate sustained-release tablet, 47.5 mg/time, 1 does/day, taken in the morning, enalapril maleate tablets, 10 mg/time, 2 does/day, atorvastatin calcium tablets, 20 mg/time, 1 does/day, taken after dinner. For patients who were hard to relieve himself with angina, took nitroglycerin tablets, 1 piece/time, keeping under tongue when necessary. Patients in observation group took big plant rhodiola capsule based on the treatment of control patients, 4 pieces/time, 3 does/day. Both treatment courses continued 8 weeks. Test electrocardiogram before and after treatment. Record angina pectoris' attack frequency and dosage of nitroglycerin tablets during observation time. Give a mark of Seattle angina questionnaire (SAQ) before and after treatment. Detect hemodynamic indexes and

[收稿日期] 20140415(143)

[基金项目] 青海省卫生人才基金项目(20123612-028)

[第一作者] 沈国满, 主管药师, 从事中西医结合心血管、肿瘤的防治工作, Tel:18697112013, E-mail:282836864@qq.com

[通讯作者] * 樊世明, 主任医师, 从事中西医结合心血管的防治工作, Tel:13109772198, E-mail:282836864@qq.com

the level of platelet- α membrane protein particles (GMP-140), thromboxane B₂ (TXB₂), false von willebrand factor (vWF), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) before and after treatment. **Result:** After treatment, levels of GMP-140, TXB₂, vWF and PAI-1 in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Amelioration of whole blood viscosity (low shear and high shear), blood reduced viscosity, plasma viscosity, fibrinogen and platelet aggregation rate in observation group were superior to those in control group ($P < 0.01$). Attack times of angina every week and dosage of nitroglycerin tablets in observation group were both less than those in control group ($P < 0.01$). SAQ scores in observation group was higher than in control group ($P < 0.01$). And the total effective rate of electrocardiogram curative efficacy in observation group was 93.48% superior to 78.26% in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Based on the conventional western medicine treatment, Dazhu Hongjingtian capsules can reduce attack times of angina and improve SAQ scores, the curative efficacy may be related to ameliorate patients'hemorheology and functions of platelet, and inhibit thrombogenesis.

[Key words] unstable angina; Dazhu Hongjingtian capsules; seattle angina questionnaire scores; platelet activation function; thrombogenesis

大株红景天收载于2005年版《中国药典》,主产于西藏地区。具有益气活血、通脉平喘功能,主要有效成分是红景天苷、其苷元酪醇等^[1]。具有抗缺氧、抗疲劳、抗诱变、抗辐射、抗肿瘤、抗心律失常、降血压、延缓机体衰老、防治老年病等功能。民间也作为“扶正固本、调节补益”的保健品^[2]。动物实验显示红景天苷能抑制血小板聚集、促进纤维蛋白溶酶的活性,降低血液黏度,促进血栓溶解,改善血液流动;并提高离体大鼠心脏SOD活性,减少氧化应激^[3],临床广泛应用于冠心病的治疗,具有较好的抗心绞痛、改善心功能的作用^[4]。

不稳定型心绞痛(UA)的病理基础不稳定型动脉粥样斑块的破裂或表面溃烂,内皮下基质暴露,血小板活化聚焦、血栓形成及冠状动脉痉挛等从而导致心肌有缺血而发生一系列的临床症状。因此改善UA患者血液高黏、高凝状态,改善血小板功能、抑制血小板活化、聚集防止血栓形成是治疗UA的重要手段^[5]。本研究探讨了大株红景天胶囊对UA患者血液流变性及血小板活化功能方面的影响,为其临床使用提供科学的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自青海大学附属医院2012年3月-2013年11月心内科住院的92例UA患者,采用随机按住院前后分为对照组和观察组各46例。对照组男27例,女19例;年龄44~69岁,平均(57.2±8.1)岁;病程3~14年,平均(7.3±3.8)年;合并高血压病31例,高脂血症40例,2型糖尿病22例。观察组男26例,女20例;年龄43~70岁,平均(58.2±8.8)岁;病程3.5~15年,平均(7.7±4.1)年;合并高血压病33例,高脂血症39

例,2型糖尿病24例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照“不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南”^[5]:①有典型的心绞痛症状;②有典型的缺血性心电图改变(新发或一过性ST段压低)0.1 mV,或T波倒置)0.2 mV);③心肌损伤标记物心肌肌钙蛋白T(cTnT),心肌肌钙蛋白I(cTnI)或肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高。

1.2.2 中医诊断标准(血瘀证) 参照《中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则》^[6]制定:胸部刺痛,绞痛,固定不移,痛引肩背及臂内侧;胸闷,心悸不宁,唇色紫暗、瘀点,脉涩。

1.3 自拟纳入标准 ①符合UA西医诊断标准,每周发作心绞痛≥3次;②符合血瘀证辨证标准;③年龄<75岁者;④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①稳定型心绞痛患者;②急性心肌梗死者;③合并重度心律失常、重度高血压病、严重心力衰竭、重度心肺功能不全者;④近3个月内新发脑卒中者;⑤合并严重肝肾不全及血液系统疾病者;⑥合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、活动性溃疡者;⑦有血小板明显减少及明显出血倾向者。

1.5 治疗方法 两组患者均经过健康教育,低脂饮食,适当运动。对照组服用拜阿司匹林肠溶片(德国拜耳医药保健有限公司,批号012062),100 mg/次,1次/d,晚餐后服用;琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康公司,批号2102031176),47.5 mg/次,1次/d,晨服。马来酸依那普利片(亚宝药业集团股份有限公司,批号2012159),10 mg/次,2次/d。阿托伐

他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号 2012742),20 mg/次,1 次/d,晚餐后服用。心绞痛发作难以自行缓解者,硝酸甘油片(哈药集团制药六厂,批号 20123204),1 片/次,必要时舌下含服。观察组在对照组治疗的基础上加用大株红景天胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,批号 20122418),4 粒/次,3 次/d。两组疗程均为 8 周。

1.6 观察指标 ①检测治疗前后心电图;②记录观察期内心绞痛发作次数和硝酸甘油片用量;③治疗前后西雅图心绞痛量表(SAQ)评分^[7],包括 5 大项 19 个条目,评分越高患者生活质量及机体功能状态越好。④检测治疗前后血液流变学指标;⑤采用放免法血小板 α-膜颗粒蛋白(GMP-140)和血栓素 B₂(TXB₂),采用酶联免疫吸附法测定血管性假血友病因子(vWF)水平,采用发色底物法检血浆纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)含量。治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 以心电图疗效作为评价标准^[6] 显著:静息心电图恢复正常;有效:静息心电图缺血性 S-

T 段下降,治疗后回升 1.5 mm 以上,但仍未恢复正常;或主要导联倒置 T 波变浅达 50% 以上;或 T 波由平坦转为直立;无效:静息心电图与治疗前基本相同。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清 GMP-140, TXB₂, vWF 及 PAI-1 水平比较 治疗后两组血清 GMP-140, TXB₂, vWF 及 PAI-1 水平均比治疗前下降(*P* < 0.01);治疗后观察组 GMP-140, TXB₂, vWF 及 PAI-1 水平低于对照组(*P* < 0.01),见表 1。

2.2 两组治疗前后血液流变学指标比较 治疗后两组全血黏度(高切、低切)、全血还原黏度、血浆黏度、纤维蛋白原和血小板聚集率均比治疗前有所改善(*P* < 0.01),观察组上述指标的改善均优于对照组(*P* < 0.01),见表 2。

表 1 两组治疗前后血清 GMP-140, TXB₂, vWF 及 PAI-1 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	GMP-140/mg·L ⁻¹	vWF/μg·L ⁻¹	TXB ₂ /μg·L ⁻¹	PAI-1/μg·L ⁻¹
对照	治疗前	21.7 ± 3.68	136.2 ± 12.7	104.6 ± 11.3	44.1 ± 4.48
	治疗后	18.5 ± 3.14 ¹⁾	121.5 ± 9.5 ¹⁾	93.5 ± 8.4 ¹⁾	41.7 ± 3.83 ¹⁾
观察	治疗前	22.3 ± 3.47	141.3 ± 13.5	107.3 ± 10.5	44.5 ± 4.32
	治疗后	16.6 ± 2.84 ^{2,4)}	108.4 ± 9.2 ^{1,2)}	84.7 ± 7.6 ^{1,2)}	38.3 ± 3.75 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ *P* < 0.01;与对照组治疗后比较²⁾ *P* < 0.01(表 2,3 同)。

表 2 两组治疗前后血液流变学指标变化比较($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	全血黏度/mPa·s		全血还原黏度 /mPa·s	血浆黏度 /mPa·s	纤维蛋白原 /g·L ⁻¹	血小板聚集率 /%
		3/s	100/s				
对照	治疗前	12.2 ± 1.76	5.81 ± 0.81	1.80 ± 0.23	3.06 ± 0.41	66.8 ± 6.53	9.8 ± 1.85
	治疗后	9.1 ± 1.63 ¹⁾	5.14 ± 0.63 ¹⁾	1.68 ± 0.16 ¹⁾	2.65 ± 0.27 ¹⁾	61.5 ± 6.02 ¹⁾	8.1 ± 1.42 ¹⁾
观察	治疗前	12.4 ± 1.85	5.85 ± 0.78	1.82 ± 0.21	3.11 ± 0.38	67.2 ± 6.65	9.6 ± 1.92
	治疗后	7.6 ± 1.34 ^{1,2)}	4.06 ± 0.57 ^{1,2)}	1.52 ± 0.14 ^{1,2)}	2.24 ± 0.25 ^{1,2)}	48.3 ± 6.27 ^{1,2)}	6.8 ± 1.34 ^{1,2)}

2.3 两组治疗前后每周心绞痛发作次数、硝酸甘油片用量及 SAQ 评分比较 两组治疗后每周心绞痛发作次数和硝酸甘油片用量比治疗前减少(*P* < 0.01);治疗后观察组每周心绞痛发作次数及硝酸甘油片用量均少于对照组(*P* < 0.01);两组治疗后 SAQ 评分均比治疗前升高(*P* < 0.01),治疗后观察组 SAQ 评分高于对照组(*P* < 0.01),见表 3。

2.4 两组患者治疗后心电图疗效比较 观察组心电图疗效总有效为 93.48%,对照组为 78.26%,观

察组优于对照组(*P* < 0.05)。见表 4。

表 3 两组治疗前后每周心绞痛发作次数、硝酸甘油片用量及 SAQ 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	心绞痛发作 /次	硝酸甘油 /mg	SAQ/分
对照	治疗前	3.81 ± 1.26	36.4 ± 6.87	67.5 ± 8.75 ¹⁾
	治疗后	2.05 ± 0.77 ¹⁾	20.8 ± 4.13 ¹⁾	77.3 ± 8.92
观察	治疗前	3.77 ± 1.22	37.3 ± 6.91	66.2 ± 8.46
	治疗后	1.24 ± 0.68 ^{1,2)}	13.5 ± 3.59 ^{1,2)}	86.7 ± 9.13 ^{1,2)}

表4 两组患者治疗后心电图疗效比较(n=46)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	16	20	10	78.26
观察	21	22	3	93.48 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾P<0.05。

3 讨论

UA是非ST段抬高型急性冠状动脉综合征(ACS)的一型,ACS最主要的原因是易损斑块,即所谓不稳定性和有血栓形成倾向的斑块,这些斑块可能破裂和糜烂并发血栓形成、血管痉挛及微血管堵塞,从而导致心肌缺血、缺氧而产生心绞痛症状^[5]。斑块的破裂/糜烂会使内皮下凝血酶原暴露并使血小板黏附,从而激活血小板,进一步使血小板聚集,最终形成血栓。冠脉内的脂质斑块造成局部血流动力学改变,产生高切变也可激活血小板^[8]。血小板聚集、纤维蛋白原和纤维蛋白碎片形成冠状动脉腔内血栓,加重冠脉的狭窄。

血小板膜表面有许多糖蛋白作为血液中多种凝血因子的受体在血小板的黏附、聚集和释放过程中发挥重要作用。GMP-140是一种血小板膜糖蛋白,主要来自活化的血小板,目前所知反映血小板活化和释放反应的标志物,能促使血小板的黏附及血小板的聚集。血栓素A₂(TXA₂)血小板花生四烯酸的代谢产物,高水平的TXA₂是致冠脉痉挛的重要介质,而且能加速血小板黏附、聚集及血小板活化的异常,使患者体内血液处于一种高黏、高聚状态^[9],从而有利于血栓的形成。TXB₂是TXA₂体内代谢产物,具有稳定的生物学特性,特异和敏感性。PAI-1抑制纤溶反应的发生,是血栓前状态的重要标记物,也与高血压、动脉粥样硬化、血管再狭窄等心血管疾病的病理过程密切相关^[10]。

随着UA患者血管内皮功能,其抗凝活性转为促凝活性,如过高表达vWF。vWF为血管内皮损伤标志物,能促使血小板的黏附和集聚,能使进血浆纤维蛋白原的合成,使血浆黏滞性增加,导致血栓前状态的形成^[11]。冠心病患者血液流变学的多项指标均增高,血液呈高凝状态,血液黏度升高不仅增加心脏负荷,而且减少心输出量,减少微循环灌注,导致血流量减少,加重心肌缺血缺氧。

大株红景天胶囊是大株红景天的活性提取物,有一定程度的抗血小板聚集作用;有效抑制斑块内新生血管生长,调节血脂代谢,有利于动脉粥样硬化斑块的稳定;具有抗缺氧和促血管新生作用,能改善血流动力学指标,增强心肌收缩力并降低平均动

脉压^[2]。

本研究在西医常规治疗的基础,加用大株红景天胶囊口服可进一步的减少UA患者心绞痛发作次数和硝酸甘油片用量,提高SAQ评分,其心电图疗效较单纯西医治疗组优,显示了其治疗UA的确切疗效。研究还显示大株红景天胶囊能降UA患者GMP-140, TXB₂, vWF及PAI-1水平,抑制了血小板活化、聚集,改善血栓前状态,抑制了血栓的形成;大株红景天胶囊还能降全血黏度(高切、低切)、全血还原黏度、血浆黏度、纤维蛋白原和血小板聚集率,改善了血液高黏、高凝状态,从而有利阻断血栓的形成,有利于改善心肌的缺血,减少心绞痛的发生。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 144.
- [2] 龚小军, 陈素红, 吕圭源. 红景天“益气活血”功效相关药理作用研究进展[J]. 安徽医药, 2008, 12(4): 292.
- [3] 顾正位. 红景天药理作用及制剂研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(5): 451.
- [4] 尹辉, 郭震兵, 周娟. 大株红景天治疗老年冠心病稳定型劳累性心绞痛随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(2): 32.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 85.
- [7] Spertus J A, Winder J A, Dewhurst T A, et al. Development and evaluation of the seattle angina questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 25(2): 333.
- [8] 陈煜, 李剑, 施海明. 血小板与动脉粥样硬化[J]. 国际心血管病杂志, 2011, 38(3): 141.
- [9] 郑直, 石洪. 冠心宁对不稳定型心绞痛患者血栓素A₂与前列环素比值的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2010, 19(3): 316.
- [10] 杨长春, 胡萍, 马增春. 以纤溶酶原激活物抑制剂1为靶标的心血管疾病治疗研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(1): 85.
- [11] 沈新强, 龚园, 陈春, 等. 舒芬太尼和芬太尼对心肺转流患者血浆可溶性血栓调节蛋白和血管性假血友病因子水平的影响[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(6): 924.

[责任编辑 何希荣]