

## 活心方对冠心病心绞痛患者临床疗效 及血清 VEGF 水平的影响

张超<sup>1</sup>, 姚成增<sup>2</sup>, 蒋梅先<sup>2\*</sup>, 胡琪祥<sup>2</sup>, 关敬树<sup>1</sup>, 曹飞<sup>3</sup>

(1. 宝山区中西医结合医院心内科, 上海 201900;

2. 上海中医药大学附属曙光医院心内科, 上海 200021;

3. 上海市普陀区人民医院中医科, 上海 200060)

**[摘要]** **目的:** 观察中药活心方加载治疗对冠心病心绞痛患者的临床疗效及血清血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法:** 将60例冠心病心绞痛患者随机分为两组, 中药加载组( $n=31$ )和对照组( $n=29$ ); 对照组采用西药常规治疗, 中药加载组在西药常规治疗的基础上给予活心方加载治疗。对两组患者的中医证候疗效、心绞痛疗效、左室射血分数(LVEF)及血清 VEGF 水平进行观测。**结果:** 经治疗后, 与对照组相比, 中药加载组患者的中医证候积分进一步降低( $P<0.05$ ), 中医证候疗效和心绞痛疗效总有效率更高( $P<0.05$ ); 与治疗前相比, 中药加载组患者治疗后 LVEF 及血清 VEGF 水平得以提高( $P<0.05, P<0.01$ ), 而对照组无显著性变化, 治疗后组间有显著差异( $P<0.05$ )。**结论:** 活心方加载治疗可进一步改善冠心病心绞痛患者的临床症状, 提高临床疗效, 并增加患者 LVEF 和提高其血清 VEGF 水平。

**[关键词]** 活心方; 冠心病心绞痛; 临床疗效; 血管内皮生长因子

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)16-0180-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014160180

## Effects of Huoxin Prescription on Therapeutic Efficacy of Angina Pectoris of Coronary Heart Disease and Serum Level of VEGF

ZHANG Chao<sup>1</sup>, YAO Cheng-zeng<sup>2</sup>, JIANG Mei-xian<sup>2\*</sup>, HU Qi-xiang<sup>2</sup>, GUAN Jing-shu<sup>1</sup>, CAO Fei<sup>3</sup>

(1. Dept. of Cardiology of Baoshan Integrated Traditional and Western Medicine Hospital, Shanghai 201900, China; 2. Dept. of Cardiology of Shuguang Hospital Affiliated Shanghai

University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200021, China;

3. Dept. of TCM of Putuo People's Hospital, Shanghai 200060, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of Huoxin prescription on therapeutic efficacy of angina pectoris of coronary heart disease and serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF). **Method:** Sixty patients with angina pectoris were randomly assigned into traditional Chinese medicine (TCM) group (31 patients) and control group (29 patients). All the patients involved were treated with western medicine, and the patients in TCM group were given the Chinese medicine, Huoxin prescription, in addition. Then we observed the therapeutic efficacy of the TCM syndrome and angina pectoris, left ventricular ejection fraction (LVEF) and serum level of VEGF. **Result:** Compared with the control group, TCM syndrome score of the patients in TCM group was further decreased ( $P<0.05$ ), and the total efficiency of TCM syndrome and angina pectoris were higher ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the LVEF and serum level of VEGF of the patients in TCM group were increased

**[收稿日期]** 20140418(001)

**[基金项目]** 上海市卫生局基金项目(ZYSNXD-CC-HPGC-JD-003); 上海市科委基金项目(05dz19506); 上海市卫生系统优秀青年人才培养计划项目(XYQ2011064)

**[第一作者]** 张超, 硕士, Tel: 13585532965, E-mail: zhangchaotcm05@aliyun.com

**[通讯作者]** \* 蒋梅先, 教授, Tel: 021-53821650, E-mail: jmx591@126.com

( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and there were significant differences between the two groups after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The symptoms of the patients in TCM group were further improved by treating with Huoxin prescription, and the therapeutic efficacy was further increased as well. Simultaneously, the LVEF and serum level of VEGF of the patients in TCM group were increased by treatment of Huoxin prescription.

[**Key words**] Huoxin prescription; angina pectoris of coronary heart disease; therapeutic efficacy; vascular endothelial growth factor

冠心病是目前世界范围内危害最大的心脏病,已成为心力衰竭的主要病因之一,也是目前我国成人心脏病住院及死亡的第一位原因,其发病率及死亡率依然呈上升趋势,其医疗花费已在全球内成为沉重的社会负担。目前对于冠心病临床治疗中,基于大量循证医学的药物治疗及血管重建术可以在一定程度上改善患者临床症状及减少心血管事件的发生,但仍有许多患者未取得满意的临床疗效。随着中医药干预冠心病治疗的日益增多,中西医结合治疗已显示出明显的优势。在临床工作中,笔者以中药验方“活心方”对冠心病心绞痛患者予以加载治疗,取得了较好的临床疗效,同时发现该方可提高患者的左心室射血分数(LVEF)和增加其血清血管内皮生长因子(VEGF)水平等。

## 1 资料

60例来源于2006—2007年上海中医药大学附属曙光医院心内科门诊和病房的冠心病稳定型心绞痛患者(30~80岁),符合冠心病诊断<sup>[1]</sup>、胸痹诊断<sup>[2]</sup>,并经心绞痛症状分度及中医辨证分型<sup>[2]</sup>。急性心梗发病1个月内以及其他急性冠脉综合征,并除外合并重度高血压、重度心肺功能不全、严重心律失常以及伴有肝、肾、造血系统等严重原发性疾病的患者除外。全部入选患者用随机数字法分为对照组(29例)和中药加载组(31例)。两组患者性别、平均年龄、冠心病病程、心绞痛症状分度及中医证型分布等基线特征比较无统计学差异(表1)。

## 2 研究方法

**2.1 药物干预<sup>[1]</sup>** 所有入选患者按照2006年ESC稳定型心绞痛诊治指南及2007年中国慢性稳定型心绞痛治疗指南给予西药常规治疗,包括肠溶阿司匹林(经PCI者同时服用氯吡格雷)、ACEI、倍他乐克及他汀类药物。中药加载组在常规治疗的基础上给予活心方(黄芪、三七、桂枝、象贝母等)加载治疗,其中三七等3味药研末分吞,其余药味水煎2次(150 mL/次),2次/d,餐后1.5 h 饮服,疗程为12周。

表1 两组冠心病心绞痛患者基线特征比较

一般资料	项目	中药加载组 (n = 31)	对照组 (n = 29)
性别/例	男	23	24
	女	8	5
年龄( $\bar{x} \pm s$ )/岁		64.77 ± 9.18	63.93 ± 9.68
病程( $\bar{x} \pm s$ )/年		2.36 ± 2.66	2.14 ± 2.03
心梗史		18	13
合并症	高血压	18	15
	糖尿病	7	8
	高脂血症	14	13
心绞痛症状分度	轻度/中度/重度	22/7/2	21/7/1
	LVEF( $\bar{x} \pm s$ )/%	56.35 ± 10.96	56.28 ± 13.69
中医证型分布	气虚血瘀证	11	10
	痰阻心脉证	12	9
	气阴两虚证	4	3
	心肾阴虚证	3	6
	阳气虚衰证	1	1

## 2.2 观察指标及检测方法

**2.2.1 中医证候积分及疗效** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup>,对主要观察症状胸痛、胸闷按轻(2分)、中(4分)、重(6分)计分,次要症状心悸、疲倦乏力、畏寒肢冷、腰膝酸软、自汗及不寐按轻(1分)、中(2分)、重(3分)计分;并按其中医证候疗效评定标准分为显效、有效、无效和加重。

**2.2.2 心绞痛疗效** 参照《中药新药临床研究指导原则》疗效分度评定标准,将心绞痛疗效分为显效、有效、无效和加重。

**2.2.3 LVEF** 用HP 5500型彩色多普勒超声心动图检测仪,探头频率2.0~4.0 MHz,双平面 Simpson 法测量,并计算 LVEF。

**2.2.4 血清 VEGF 水平** 清晨空腹采血 2 mL, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取血清, 用酶联免疫吸附法(ELISA)法检测(试剂盒购自上海奇康生物科技有限公司)。

**2.3 数据分析** 采用 SPSS 13.0 版本软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组内比较采用配对

*t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用 Ridit 分析,  $P < 0.05$  为差异有显著性意义。

### 3 结果

**3.1 两组患者中医证候积分及疗效比较** 治疗前两组患者中医证候积分无统计学差异,具有可比性。治疗后两组患者中医证候积分均较治疗前有显著下

降 ( $P < 0.01$ ),且中药加载组较对照组下降更加显著 ( $P < 0.05$ ) (见表 2)。两组患者中医证候疗效总有效率存在统计学差异 ( $P < 0.05$ ),中药加载组优于对照组 (见表 3)。

**3.2 两组患者心绞痛疗效比较** 两组患者心绞痛疗效总有效率存在统计学差异 ( $P < 0.05$ ),中药加载组优于对照组 (见表 4)。

表 2 两组冠心病心绞痛患者中医证候积分、LVEF、VEGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	证候积分/分	LVEF/%	VEGF/ng·L <sup>-1</sup>
中药加载 ( $n = 31$ )	治疗前	8.77 ± 3.51	56.35 ± 10.96	65.02 ± 19.57
	治疗后	3.42 ± 2.36 <sup>2,3)</sup>	60.16 ± 9.36 <sup>1,3)</sup>	73.50 ± 21.63 <sup>2,3)</sup>
对照 ( $n = 29$ )	治疗前	7.83 ± 3.20	56.28 ± 13.69	61.53 ± 19.69
	治疗后	4.76 ± 2.71 <sup>2)</sup>	54.69 ± 11.53	62.68 ± 18.93

注:与同组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$  (表 3,4 同)。

表 3 两组冠心病心绞痛患者中医证候疗效比较

例 (%)

组别	显效	有效	无效	加重	总有效
中药加载 ( $n = 31$ )	11 (35.48)	17 (54.84)	3 (9.68)	0 (0.00)	28 (90.32) <sup>3)</sup>
对照 ( $n = 29$ )	6 (20.69)	13 (44.83)	8 (27.59)	2 (6.90)	19 (65.52)

表 4 两组冠心病心绞痛患者心绞痛疗效比较

例 (%)

组别	显效	有效	无效	加重	总有效
中药加载 ( $n = 31$ )	14 (45.16)	13 (41.94)	4 (12.90)	0 (0.00)	27 (87.10) <sup>3)</sup>
对照 ( $n = 29$ )	8 (27.59)	10 (34.48)	10 (34.48)	1 (3.45)	18 (62.07)

**3.3 两组患者 LVEF 及血清 VEGF 水平比较** 治疗前两组患者 LVEF 无统计学差异,治疗后中药加载组 LVEF 较治疗前有所增加 ( $P < 0.05$ ),而对照组治疗后 LVEF 无明显增加,中药加载组 LVEF 治疗后增加明显优于对照组 ( $P < 0.05$ ) (见表 2)。治疗前,两组患者血清 VEGF 水平无统计学差异,而治疗后两组患者血清 VEGF 水平比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ),显示中药加载组血清 VEGF 水平增加达到显著统计学差异 ( $P < 0.01$ ),而对照组无显著性意义的变化;治疗后中药加载组血清 VEGF 水平显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ) (见表 2)。

### 4 分析与讨论

**4.1 活心方加载治疗可使冠心病心绞痛患者进一步获益** 冠心病心绞痛属于祖国医学之“胸痹”范畴,其病机属本虚标实,中医药治疗常以标本同治,祛邪尤重活血通脉,扶正首重补益心气。活心方为上海市名中医严世芸教授治疗冠心病稳定型心绞痛的经验方,该方以生黄芪、三七等益气活血,桂枝、象贝母等化痰软坚,用以治疗冠心病心绞痛有良好的临床疗效。本研究结果初步显示,在西药常规治疗

基础上给予活心方加载治疗,能进一步降低冠心病心绞痛患者的中医证候积分 ( $P < 0.05$ ),表明患者胸痛胸闷、心悸、疲倦乏力及不寐等临床症状得到进一步改善;疗效分析显示,活心方加载治疗使心绞痛患者的中医证候疗效总有效率 ( $P < 0.05$ ) 和心绞痛疗效总有效率 ( $P < 0.05$ ) 都得以进一步提高。这些都证实该方加载治疗可使冠心病心绞痛患者进一步获益。

**4.2 活心方对冠心病心绞痛的可能疗效机制** 本研究在观察临床疗效同时,对患者的 LVEF 和血清 VEGF 水平进行观察,以期初步探讨活心方对冠心病心绞痛的疗效机制。

**4.2.1 提高 LVEF,改善冠状动脉血流灌注** 目前,LVEF 已成为公认的评价心脏收缩功能的定量指标<sup>[3]</sup>。冠心病心绞痛患者由于冠状动脉管腔狭窄或阻塞,心肌供血不足,心脏收缩功能减退,LVEF 降低,故该指标也在一定程度上反映冠脉病变的狭窄程度<sup>[4]</sup>。此外,LVEF 的变化直接影响主动脉内压力,而主动脉内压决定了冠状动脉的灌注压,影响着心肌血流灌注<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,活心方加载

治疗进一步提高了心绞痛患者的 LVEF( $P < 0.05$ ),从而提高主动脉内压力,增加冠状动脉灌注压,有助于改善心肌血供。推测,这也许是该方减少心绞痛发作的机制之一。

#### 4.2.2 增加 VEGF 表达,可能促进心肌血管新生

已知,VEGF 是目前所发现的唯一特异性地促进血管内皮细胞有丝分裂的生长因子,具有促进血管新生和增加血管通透性等多种功能,且其水平可反映心肌缺血程度,并与冠状动脉病变程度密切相关<sup>[6]</sup>。有临床研究证实,心肌梗死时 VEGF 的表达明显增高<sup>[7]</sup>。同时,也有临床试验初步证明,对冠心病患者导入 VEGF 蛋白或其基因可促进侧支循环的形成,增加冠状动脉血流,改善患者的血流动力学<sup>[8-9]</sup>。治疗性血管新生成成为一种潜在的替代疗法,即通过刺激心肌缺血区小血管生长和侧支循环的形成,实现心肌缺血区的自我搭桥,这是一种极具吸引力的治疗模式<sup>[10]</sup>。研究表明,一些临床上能有效改善心肌缺血的中药组分、单味药、复方等可促进冠状动脉侧支血管的生长,保护缺血心肌,减小梗死范围,并能从多途径、多层次、多环节直接或间接地影响血管新生,从而改善冠心病心绞痛患者的临床症状及预后<sup>[11-16]</sup>。本研究中也观察到,活心方加载治疗可提高心绞痛患者的血清 VEGF 水平( $P < 0.05$ ),这将有利于缺血心肌的血管新生及冠状动脉侧支循环的形成,由此带来心肌血供的改善。

活心方所具有的增加缺血心脏 LVEF,提高患者血清 VEGF 水平及其可能带来的血管新生增加,可能正是其减少心绞痛发作的重要药效机制,值得开展更深入的研究以获取可靠的实验室证据。

#### [参考文献]

[1] 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3):195.

[2] 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, 2002:69.

[3] 关继华,郝桂芳. 浅析心衰中医证治的心功能检测[J]. 中医药研究, 1995, 39(2):20.

[4] 马丽萍,秦永文,郑兴,等. 冠状动脉病变程度对左室功能的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2002, 21(1):12.

[5] Marcus Melvin. The coronary circulation in health and disease[M]. New York: McGraw Hill Book Company, 1983:339.

[6] 韦方,耿庆山,周钢,等. 冠心病患者血清血管内皮生长因子水平与冠状动脉病变程度的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2003, 19(3):132.

[7] El-Gendi H, Violaris A G, Foale R, et al. Endogenous, local, vascular endothelial growth factor production in patients with chronic total coronary artery occlusions: further evidence for its role in angiogenesis[J]. Heart, 2002, 87(2):158.

[8] Hendel R C, Henry T D, Rocha-Singh K, et al. Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion: evidence for a dose-dependent effect [J]. Circulation, 2000, 101(2):118.

[9] Losordo D W, Vale P R, Symes J F, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia [J]. Canadian Metallurgical Quarterly, 1998, 98(25):2800.

[10] Syed Imran S, Sanborn Timothy A, Rosengart Todd K. Therapeutic angiogenesis: a biologic bypass [J]. Cardiology, 2004, 101(1/3):131.

[11] 吴旭,晋军,梁自文,等. 蜕皮甾酮对冠状动脉闭塞致大鼠心肌梗死的有益作用及机制[J]. 中草药, 2001, 32(8):721.

[12] 刘启功,王琳,陆再英,等. 丹参注射液对犬缺血心肌更新供血的影响[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(11):653.

[13] 李剑,范维琥,施海明,等. 红景天、降香对实验性心梗大鼠心肌 VEGF 受体和心功能的作用研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 18(23):1752.

[14] 张焱,胡光,洪思佳,等. 黄芪提取物对人脐静脉内皮细胞的促血管新生作用[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2):34.

[15] 汪姗姗,李勇,范维琥,等. 麝香保心丸对实验性心肌梗塞大鼠心脏的促血管生成作用[J]. 中成药, 2002, 24(6):446.

[16] 张燕玲,黄明峰,乔延江. 基于生物网络探讨防治冠心病药物作用机制[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(16):2721.

[责任编辑 邹晓翠]