

# 柴蝎丹参汤对气滞血瘀型不稳定型心绞痛患者 炎症细胞因子的影响

黄柳向, 程丑夫\*, 王敏

(湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

**[摘要]** **目的:**探讨柴蝎丹参汤治疗气滞血瘀型不稳定型心绞痛的疗效及对炎症细胞因子高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素-6(IL-6), 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响, 探讨柴蝎丹参汤治疗不稳定型心绞痛的可能机制。**方法:**82例气滞血瘀型不稳定型心绞痛患者随机分为观察组42例及对照组40例, 对照组给予常规西药治疗, 观察组在此基础上加用柴蝎丹参汤治疗, 疗程均为6周。观察两组临床疗效和治疗前后中医症状积分的变化, 以及两组治疗前后血清hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, MMP-9水平变化情况。**结果:**观察组总有效率为90.48% 优于对照组的70.00% ( $P < 0.05$ ); 两组患者治疗后胸痛、胸闷、心悸、气短等中医症状单项评分及总积分均降低, 而观察组下降幅度较对照组明显 ( $P < 0.01$ ); 观察组中医证候有效率92.86% 优于对照组的67.50% ( $P < 0.05$ ); 两组治疗后血清hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, MMP-9水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 观察组降低的幅度明显大于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:**柴蝎丹参汤能有效地改善气滞血瘀型不稳定型心绞痛临床症状; 能明显降低患者血清中hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, MMP-9水平, 提示柴蝎丹参汤可能通过调控炎症细胞因子的水平起到抗炎、抗AS作用。

**[关键词]** 柴蝎丹参汤; 高敏 C-反应蛋白; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-6; 基质金属蛋白酶-9; 不稳定型心绞痛; 气滞血瘀型

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)01-0191-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015010191

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141113.1455.004.html>

**[网络出版时间]** 2014-11-13 14:55

**Effects of Chaixie Danshen Decoction on Inflammatory Cytokines in Unstable Angina Pectoris Patients of Qi Stagnation and Blood Stasis Type** HUANG Liu-xiang, CHENG Chou-fu\*, WANG Min (The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical efficacy and the possible mechanisms of Chaixie Danshen decoction in treating unstable angina pectoris (UAP) patients of Qi stagnation and blood stasis type. **Method:** Eighty-two patients with UAP were randomly divided into observation group (42 cases) and control group (40 cases). Patients in both groups received conventional western medical treatment, and patients in observation group added Chaixie Danshen decoction. All patients received 6 weeks of treatment. The clinical efficacy and the change of Chinese medical syndrome between the two groups were compared before and after treatment. The serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) were observed before and after treatment. **Result:** The total curative rate of the observation group (90.48%) was better than that (70.00%) of the control group ( $P < 0.05$ ). The total scores of Chinese medical syndrome and the single score for chest pain, chest tightness, breathe hard, palpitations after treatment were lower than those before treatment in two groups; score changes in observation group were superior to that in control group ( $P < 0.01$ ). The effective rate of Chinese medical syndrome in the observation group (92.86%) was better than that (67.50%) in the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with before, the

**[收稿日期]** 20140730(019)

**[第一作者]** 黄柳向, 在读博士, 副主任医师, 从事中西医结合防治心血管、消化系统疾病的研究, Tel: 13787114456, E-mail: huanglx\_726@sina.com

**[通讯作者]** \*程丑夫, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 从事中医药防治心血管疾病的研究, Tel: 13874870798, E-mail: 2668194023@qq.com

levels of hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and MMP-9 were significantly decreased in two groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and the observation group obtained better results ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Chaixie Danshen decoction could improve symptoms in UAP patients of Qi stagnation and blood stasis type and reduce the levels of hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and MMP-9. These findings indicate that Chaixie Danshen decoction may have anti-inflammation and anti-atherosclerosis by regulating the levels of inflammatory cytokines of patients with UAP.

**[Key words]** Chaixie Danshen decoction; high-sensitivity C-reactive protein; tumor necrosis factor alpha; interleukin 6; matrix metalloproteinase-9; unstable angina pectoris; Qi stagnation and blood stasis type

冠状动脉粥样硬化(AS)斑块破裂,血小板黏附聚集和释放,凝血系统激活诱发腔内血栓形成和血管阻塞是不稳定型心绞痛发病的病理生理基础<sup>[1]</sup>。如何使斑块稳定以及防止血栓的形成,从而延缓或阻断AS病变的发生发展,已成为当今研究的热点<sup>[2]</sup>。近年研究表明,炎症细胞因子的激活是造成斑块不稳定的重要促发因素,在不稳定型心绞痛的发病中起着重要作用<sup>[3]</sup>。基质金属蛋白酶9(MMP-9)主要由炎性细胞合成与分泌,与AS炎症反应关系密切,较高的血清MMP-9水平可能提示斑块易损或破裂<sup>[4-5]</sup>。本研究观察柴蝎丹参汤治疗气滞血瘀型不稳定型心绞痛的疗效,以及对炎症细胞因子高敏C反应蛋白(hs-CRP),肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ,白细胞介素(IL)-6和MMP-9的影响,探讨柴蝎丹参汤治疗不稳定型心绞痛的作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2011年5月至2013年6月在湖南中医药大学第一附属医院心内科住院治疗的冠心病不稳定型心绞痛患者84例,随机分为两组。对照组40例,其中男性25例,女性15例,年龄(62.3 $\pm$ 7.6)岁,病程(7.8 $\pm$ 3.5)年,其中初发劳累型心绞痛12例,恶化劳累型心绞痛19例,自发性心绞痛9例。观察组42例,其中男性26例,女性16例,年龄(61.9 $\pm$ 7.1)岁,病程(7.5 $\pm$ 3.2)年,其中初发劳累型心绞痛14例,恶化劳累型心绞痛18例,自发性心绞痛10例。两组患者性别、年龄、病程及病情等方面比较差异均无显著性,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 冠心病不稳定型心绞痛诊断标准参照《缺血性心脏病的命名及诊断标准》<sup>[6]</sup>进行。气滞血瘀证参照《中药新药临床研究指导原则》诊断标准。

**1.3 纳入标准** ①符合冠心病不稳定型心绞痛诊断标准;②符合气滞血瘀证诊断标准;③年龄40~75岁;④签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①急性心肌梗死患者、严重慢性心力衰竭者及严重心律失常者;②肝肾、造血系统有原

发性疾病及恶性肿瘤患者;③严重并发高血压和糖尿病患者;④妊娠、哺乳期妇女及精神病患者;⑤合并各种急慢性感染者。

**1.5 治疗方法** 两组均给予常规西药治疗,包括硝酸酯类(硝酸甘油片0.3 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>,山东省平原制药厂,国药准字H37021445),抗血小板聚集药(拜阿司匹林肠溶片100 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>, Bayer Health Care Manufacturmg s. r. L, 国药准字J20130078), $\beta$ -受体阻滞剂(酒石酸美托洛尔25~50 mg, bid, 天津田边制药有限公司, 国药准字H19990388)、钙拮抗剂(盐酸地尔硫卓缓释胶囊90 mg, bid, 阿斯利康制药有限公司, 国药准字H32025391)等。观察组在此基础上加用柴蝎丹参汤:柴胡10 g, 黄芩10 g, 法半夏10 g, 党参10 g, 丹参20 g, 砂仁6 g, 木香10 g, 全蝎3 g, 延胡索10 g, 白芍10 g, 枳壳10 g, 瓜蒌皮10 g, 薤白10 g, 酸枣仁15 g, 甘草6 g。水煎服, 每日1剂, 分早晚服用。两组疗程均为6周。两组患者心绞痛发作时舌下含服硝酸甘油。

**1.6 观察指标及方法** ①以日记卡的形式记录心绞痛或胸闷发作次数及硝酸甘油的用量。②详细记录中医症状、体征, 并根据严重程度进行分级评分。③血清hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, MMP-9水平测定。于空腹抽取肘静脉血10~20 mL, 低温常规离心后分离出血清, 备检。采用激光散射比浊法检测血清hs-CRP水平; 采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测患者血清TNF- $\alpha$ , IL-6, MMP-9水平。④观察并记录药物不良反应。

## 1.7 疗效标准<sup>[6]</sup>

**1.7.1 心绞痛疗效** ①显效:无明显心绞痛发作或发作次数显著减少, 硝酸甘油用量减少 $\geq$ 80%, 心电图检查无明显异常表现。②有效:心绞痛发作次数较治疗前明显减少, 硝酸甘油用量减少 $\geq$ 50%且 $<$ 80%, 心电图检查ST段较治疗前明显改善 $>$ 50%或T波已恢复正常。③无效:心绞痛发作次数较治疗前无明显减少或加重, 硝酸甘油用量减少 $<$ 50%, 心电图检查未达到上述标准。

**1.7.2 中医证候疗效** ①显效:临床主要症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ ;有效:临床症状、体征明显好转,证候积分减少为 $30\% \sim 70\%$ ;无效:临床症状、体征无明显改善,证候积分减少 $< 30\%$ ;加重:临床症状、体征均有加重,证候积分减少 $< 0$ 。

**1.7.3 中医证候积分评分标准** 根据冠心病患者胸痛、胸闷、气短、心悸等症状、体征进行分级并评分,按严重程度分为无、轻、中、重,主证按 0, 2, 4, 6 分记,次证按 0, 1, 2, 3 分记。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验,非正态分布或方差不齐采用秩和检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组心绞痛疗效比较** 治疗后治疗组总有效率为 90.48%, 对照组为 70.00%, 差异显著 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 两组中医证候疗效比较** 治疗后治疗组中医证候疗效总有效率为 92.86%, 对照组为 67.5%, 差异显著 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 两组患者治疗前后中医症状改善情况比较** 两组患者治疗后胸痛、胸闷、心悸、气短等中医症状

表 3 两组患者治疗前后中医症状改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparing the improvement of TCM symptoms of two groups before and after treatments ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	胸痛	胸闷	心悸	气短	总分
治疗	42	治疗前	4.39 $\pm$ 0.82	4.25 $\pm$ 0.71	3.24 $\pm$ 0.63	3.46 $\pm$ 0.48	15.34 $\pm$ 3.27
		治疗后	0.98 $\pm$ 0.35 <sup>2,4)</sup>	1.07 $\pm$ 0.42 <sup>2,4)</sup>	1.41 $\pm$ 0.45 <sup>2,4)</sup>	1.02 $\pm$ 0.37 <sup>2,4)</sup>	3.82 $\pm$ 1.35 <sup>2,4)</sup>
对照	40	治疗前	4.36 $\pm$ 0.79	4.28 $\pm$ 0.76	3.27 $\pm$ 0.61	3.52 $\pm$ 0.49	15.38 $\pm$ 3.31
		治疗后	2.03 $\pm$ 0.53 <sup>2)</sup>	2.16 $\pm$ 0.55 <sup>2)</sup>	2.36 $\pm$ 0.58 <sup>2)</sup>	2.26 $\pm$ 0.39 <sup>2)</sup>	8.19 $\pm$ 1.92 <sup>2)</sup>

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

表 4 两组治疗前后血清 hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 和 MMP-9 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparing the levels of hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, MMP-9 of two groups before and after treatments ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ / $\mu$ g·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	MMP-9/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>
治疗	42	治疗前	12.25 $\pm$ 3.28	235.64 $\pm$ 53.48	27.68 $\pm$ 7.24	562.45 $\pm$ 61.37
		治疗后	6.07 $\pm$ 2.35 <sup>2,3)</sup>	119.53 $\pm$ 31.26 <sup>2,3)</sup>	11.89 $\pm$ 3.52 <sup>2,3)</sup>	316.32 $\pm$ 48.53 <sup>1,3)</sup>
对照	40	治疗前	12.19 $\pm$ 3.13	232.76 $\pm$ 57.65	26.94 $\pm$ 6.31	574.39 $\pm$ 64.54
		治疗后	8.65 $\pm$ 2.61 <sup>1)</sup>	173.45 $\pm$ 43.52 <sup>1)</sup>	19.85 $\pm$ 5.36 <sup>1)</sup>	369.71 $\pm$ 56.28 <sup>1)</sup>

## 3 讨论

AS 是冠心病的病理基础,动脉粥样硬化斑块的形成是由多种炎症因子及细胞因子参与的、隐匿发展的慢性炎症反应过程<sup>[7]</sup>。干预炎症细胞因子进而控制炎症反应是目前治疗 AS 的主要策略之一<sup>[8]</sup>。hs-CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  和 MMP-9 等是近年研究较多的炎症细胞因子,与冠状动脉病变程度密切相关。这些炎症因子水平越高,患者的临床症状以及冠状动脉病变程度越严重。

表 1 两组患者心绞痛临床疗效比较

Table 1 Comparing the clinical efficacy of two groups after treatments

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	42	25 <sup>1)</sup>	13	4	90.48 <sup>1)</sup>
对照	40	15	13	12	70.00

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  (表 2 同)。

表 2 两组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparing the clinical curative effect on TCM syndrome of two groups after treatments

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效/%
治疗	42	27	12	3	0	92.86 <sup>1)</sup>
对照	40	14	13	11	2	67.50

单项积分及总积分均降低,而观察组下降幅度较对照组明显 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

**2.4 两组患者治疗前后血清 hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 和 MMP-9 含量比较** 两组患者治疗后血清 hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 和 MMP-9 含量均下降 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 且治疗组下降的幅度优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**2.5 不良反应** 两组治疗前后血、尿、便常规及肝、肾功能检测未见明显变化,未发现其他的不良反应。

分  
score

C 反应蛋白 (CRP) 被认为是急性冠脉综合征 (ACS) 最敏感的炎性标记物。既往研究表明, CRP 在直接的促炎、促 AS 的过程中起着重要作用<sup>[9]</sup>。血清 hs-CRP 的表达水平与 ACS 存在一定的相关性, 是冠心病治疗的新靶点, 抑制 hs-CRP 水平, 能有效减少心血管事件的发生<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$  是一种由活化的单核/巨噬细胞产生的具有多种生物学效应的炎症细胞因子, 能够诱导干扰素  $\gamma$  的产生, IL-1, IL-6, CRP 的合成, 及黏附分子的表达; 刺激单核细

胞、血管内皮细胞及其他细胞产生多种炎症因子和趋化因子等。TNF- $\alpha$  启动早期炎症,并维持炎症,加速 AS 发生和发展过程<sup>[11]</sup>。近年研究发现,TNF- $\alpha$  还能增加降解和减少动脉胶原产生,在调节细胞外基质中起重要作用而影响斑块的稳定性<sup>[12]</sup>。在急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者血清 TNF- $\alpha$  水平明显高于稳定型心绞痛及健康对照组<sup>[13]</sup>。可见,TNF- $\alpha$  水平可较好地反映冠心病患者动脉斑块的不稳定性。IL-6 又称为前炎性细胞因子,它主要促进血小板聚集、增强 C 反应蛋白及纤维蛋白原的表达以及调整其他炎性细胞因子的表达,参与不稳定斑块的炎症过程。此外,IL-6 还通过诱导氢化可的松、影响胰岛素敏感性等过程发挥抗炎作用<sup>[14]</sup>。MMP-9 通过降解细胞外基质促进中膜平滑肌细胞迁移、增殖,促成动脉粥样硬化的形成,其过度表达则抑制平滑肌细胞增殖,促使其凋亡,破坏斑块的稳定<sup>[15]</sup>。在动脉斑块由稳定向不稳定演变的过程中,冠心病患者血清 IL-6, MMP-9 水平逐渐升高,提示两者与斑块的不稳定性密切相关<sup>[16]</sup>。

程丑夫教授认为<sup>[17]</sup>,心痛发作的部位多为少阳经循行之处,且心痛呈发作性,证类少阳,故胸痹心痛的发作与肝、少阳胆腑关系密切。心血欲流畅无阻,须赖肝胆气机运转自如,治疗宜采用和解少阳,疏通气机之法,擅用小柴胡汤合丹参饮加减治之。柴蝎丹参汤方中以小柴胡汤和解少阳,疏肝理气;丹参、砂仁、木香以活血通络,行气止痛;全蝎、延胡索活血通络,宣痹止痛;白芍敛阴和营;瓜蒌皮、薤白、枳壳化痰通阳,宽胸理气;酸枣仁安神养心;甘草调和诸药。全方共奏疏肝理气,活血宣痹之功,恰中病机,故获良效。本研究显示,治疗组患者的心绞痛临床疗效及中医证候总有效率明显高于对照组,且在改善胸痛、胸闷、心悸、气短等主要症状方面,治疗组疗效明显优于对照组。提示在常规治疗基础上加用柴蝎丹参汤更能有效地缓解心绞痛的临床症状。

本研究发现,两组患者治疗后血清炎症因子 hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 和 MMP-9 含量均下降,且治疗组下降的幅度优于对照组。表明柴蝎丹参汤能够显著地降低气滞血瘀型不稳定心绞痛患者血清 hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, MMP-9 水平,提示其可能通过调控炎症细胞因子的水平起到抗炎、抗 AS 作用。为临床应用柴蝎丹参汤治疗气滞血瘀型不稳定型心绞痛提供了客观的理论依据。

[参考文献]

[1] 聂晓璐,申浩,谢雁鸣,等. 灯盏细辛注射液联用西药

治疗不稳定心绞痛的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2012,37(18):2768-2772.

- [2] 杨溶海,方长庚,梁建光. 丹参多酚酸盐对急性心肌梗死患者血清 sCD40L、E-选择素、P-选择素的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2014,22(5):504-506.
- [3] 蓝艳. 血府逐瘀汤对不稳定型心绞痛患者血浆炎症细胞因子的影响[J]. 福建中医药,2012,43(5):21-22.
- [4] 马承泰,蒋艳霞,顾华丽,等. 急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶-9 和超敏 C-反应蛋白水平及其相关性分析[J]. 中国中西医结合急救杂志,2010,17(6):367-369.
- [5] 韩轶鹏,王大明,刘加春,等. 血清炎性标志物水平与颈动脉斑块稳定性的相关研究[J]. 中华外科杂志,2012,50(1):70-73.
- [6] 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. 缺血型心脏病的命名及诊断标准[J]. 中华心血管病杂志,1981,7(1):15-17.
- [7] Rosenfeld M E. Inflammation and atherosclerosis; direct versus indirect mechanisms [J]. Curr Opin Pharmacol, 2013,13(6):154-160.
- [8] 张辉,张杨,杨蓉,等. 丹参多酚酸盐对急性冠脉综合征患者炎症因子影响的相关研究[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(5):598-600.
- [9] Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor[J]. Clin Interv Aging,2008,3(2):3412-3419.
- [10] 万招飞,张娇,薛嘉虹,等. 冠心病患者动脉弹性与血清高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志,2012,20(11):1003-1006.
- [11] 张元,梁平,侯秀丽,等. 阿洛伐他汀、替硝唑对兔动脉粥样硬化合并牙周炎斑块中炎症因子的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2012,20(12):1073-1076.
- [12] 董西刚,孙林,张戈. 易损斑块的血清标记物研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2012,20(6):570-573.
- [13] 刘迪丹,刘国明,郭谷生. 炎性标志物在各类型冠心病患者中的水平及意义[J]. 中国医药指南,2011,9(7):77-78.
- [14] Fisman E Z, Tenenbaum A. The ubiquitous interleukin-6; a time for reappraisal [J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9(1):62-67.
- [15] 李林森. 彝药塔若散干预防损性斑块胶原合成/降解失衡的理论机制[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(2):272-274.
- [16] 胡长青,来春林,林晓红. 急性冠脉综合征患者冠脉斑块稳定性和血清 MMP-9, IL-6 的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(3):261-263.
- [17] 龙云,危玲,刘淑琦,等. 程丑夫教授治疗冠心病经验[J]. 中国中医急症,2004,13(7):450-452.

[责任编辑 邹晓翠]