

药食心葆汤对心血瘀阻证冠心病患者血清同型半胱氨酸及凝血功能的影响

李冬玉*

(郑州市中医院, 郑州 450052)

[摘要] **目的:**观察药食心葆汤联合西药治疗冠心病的临床疗效及其对血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)水平凝血功能的影响,并探讨其作用机制。**方法:**选取2015年1月至2016年1月于郑州市中医院心内科入院治疗并确诊为心血瘀阻证的冠心病患者200例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,对照组102例,观察组98例,对照组患者采用常规西药治疗,观察组在此基础上联合药食心葆汤治疗,药物干预治疗8周,比较两组患者血清同型半胱氨酸(HCY),凝血功能[凝血酶原时间(prothrombin time, PT),部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)]等指标。**结果:**治疗后观察组患者凝血功能、血清HCY水平改善程度优于对照组($P < 0.05$);观察组可明显降低CHD患者血清HCY水平($P < 0.05$),调节患者的凝血功能($P < 0.05$),组间比较显示两组有明显差别,特别是在改善凝血功能方面,观察组明显优于对照组($P < 0.05$),对照组治疗前后各项指标没有统计学差异。**结论:**药食心葆汤联合西药治疗冠心病的临床疗效确切,能有效降低CHD患者HCY水平、调节凝血功能,值得临床推广使用。

[关键词] 药食两用; 冠心病; 半胱氨酸; 凝血功能; 心血瘀阻证

[中图分类号] R287;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)12-0178-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017120178

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170309.1014.060.html>

[网络出版时间] 2017-03-09 10:14

Effect of Yaoshi Xinbao Decoction on Serum Homocysteine and Blood Coagulation Function in Patients with Blood Stasis Syndrome Coronary Heart Disease

LI Dong-yu*

(Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Yaoshi Xinbao decoction combined with western medicine in the treatment of coronary heart disease and observe its effect on serum homocysteine (HCY) level and blood coagulation function. **Method:** The 200 patients with blood stasis syndrome coronary heart disease from January 2015 to January 2016 in Department of cardiology of our hospital were randomly divided into control group (102 cases) and observation group (98 cases). Patients in control group were treated with conventional western medicine, and patients in observation group received additional Yaoshi Xinbao decoction based on the treatment in control group for 8 weeks. The two groups of patients were compared for serum homocysteine (HCY) and coagulation function (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen). **Result:** The improvement degree of coagulation function and serum HCY level in observation group was better than that in control group after treatment ($P < 0.05$); observation group could significantly reduce the serum HCY level in patients with CHD ($P < 0.05$), and regulate the blood coagulation function ($P < 0.05$), with significant differences between the groups, especially in the improvement of coagulation function ($P < 0.05$). Control group

[收稿日期] 20161208(008)

[基金项目] 郑州市科技发展计划项目(20150122)

[通讯作者] *李冬玉, 硕士, 副主任中医师, 从事冠心病、心绞痛、急慢性心衰的中西医结合治疗研究, Tel: 18537199969, E-mail: 18537199969@163.com

had no significant differences before and after treatment. **Conclusion:** Yaoshi Xinbao decoction combined with western medicine has clear clinical curative effect in treatment of coronary heart disease, which can effectively reduce the level of HCY in CHD patients and regulate blood coagulation function, so it is worthy of clinical promotion.

[Key words] medicinal and edible plant; coronary heart disease; cysteine; coagulation function; blood stasis syndrome

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是指冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或阻塞, 或冠状动脉痉挛, 导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病; 动脉粥样硬化的“内皮损伤学说”认为^[1-2], 当机体有各种危险因素损伤动脉内膜时, 动脉对损伤的内膜做出炎症-纤维增生性反应, 最终形成粥样硬化性病变。研究证实, HCY 的高度表达是冠心病危险因素的一个新的独立因素, 高 HCY 可通过氧化应激直接损伤血管内皮细胞, 诱导炎症反应, 刺激血管平滑肌细胞增生及钙化, 促进血小板聚集, 改变凝血因子的功能, 导致血管内壁血凝块形成, 胆固醇和三酰甘油生物合成代谢障碍等, 在临床研究发现不稳定性心绞痛患者血清 CHY 浓度明显升高, 并呈显著性相关^[3-5]。“药食两用”理念自 2013 年《国务院关于促进健康服务业发展的若干意见》, 后逐渐成为现代临床中医复方临床应用热点, 基于此, 课题组结合临床实际应用情况, 在长期的临床实践中, 根据“心血瘀阻、气阴两虚”的病机特点, 研制了具有活血化瘀、温通行气、益气养阴之功效的“药食两用”组方, 并命名为药食心葆汤, 经多年临床验证, 疗效确切。本文就药食心葆汤组方对 CHD 患者的凝血功能及 HCY 水平进行研究, 并对比临床常规疗法, 进一步探究药食心葆汤在临床治疗中的实际作用, 为药食心葆汤的深入研究提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料 观察对象来自郑州市中医院 2015 年 1 月—2016 年 1 月心内科总计 200 例患者, 均为住院病例, 并经冠脉造影检查及 HCY 检测结果明确诊断属于冠心病心绞痛患者, 以上病例按照随机数字表法分为观察组和对照组, 其中观察组 98 例, 对照组 102 例, 两组患者人员年龄、性别、病程、主要症状特征、职业、吸烟史、体重指数 (BMI) 等因素经统计学考察, 均无显著性差异, 数据具有可比性, 纳入试验对象的患者, 连续药物干预治疗 8 周, 中间无脱落案例。

1.2 诊断标准^[6] 西医诊断标准参照国际心脏病学会、世界卫生组织临床命名标准化联合专题组

报告及第一届全国内科学术会议 (心血管并专业组) 关于冠心病命名及诊断标准的建议, 以《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[7] 为标准。

冠心病心血瘀阻证诊断标准, 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5] 作为诊断和判断中医冠心病分型依据, 确定冠心病心血瘀阻证候主要为胸部刺痛或绞痛, 固定不移, 痛引肩背或臂内侧, 胸闷, 心悸、唇舌紫暗, 脉细涩。

1.3 纳入标准 中医临床诊断以“胸部刺痛或绞痛, 固定不移, 痛引肩背或臂内侧, 胸闷, 心悸、唇舌紫暗, 脉细涩”为临床症状, 符合“心血瘀阻证”患者; 西医诊断应符合心绞痛诊断标准, 每周心绞痛发作 2 次以上, 心电图检查可见缺血性 ST 段下降 ≥ 0.05 mV, 或 R 波为主导联 T 波倒置且深 > 0.2 mV, 或普通心电图无异但次极量运动试验心电图阳性^[8]; 年龄 35 ~ 75 岁; 本研究经郑州市中医院伦理委员会批准, 患者知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 经检查证实为其他心脏疾病、重度神经官能症、更年期证候群、颈椎病、肋间神经痛, 肋软骨炎, 肺部疾患等所致胸痛者; 合并中度以上高血压, 重度心肺功能不全、重度心律失常, 肝、肾、造血系统等严重原发性疾病, 精神病患者; 18 岁以下, 妊娠或哺乳期妇女, 高敏体质, 皮肤易过敏者; 不符合纳入标准, 未按规定用药, 无法判定疗效, 或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.5 仪器与试剂 URIT-8020 型全自动生化分析仪, CA-1500 型全自动血液凝固仪, ASD-310D 型低温离心机 (美国 Sigma 公司)。同型半胱氨酸 (HCY, 德国 IBL 公司, 批号 H20875) 酶联免疫分析试剂盒。

1.6 治疗方法 对照组采用常规治疗, 患者低脂饮食, 常规给予拜阿司匹林、血管紧张素转化酶抑制剂、硝酸酯类、通心络胶囊 (石家庄以岭药业股份有限公司, 国药准字 Z19980015) 等对症治疗。观察组在对照组治疗方案的基础上增加药食心葆汤。方剂组成: 葛根 30 g, 红花 15 g, 三七 5 g, 人参 10 g, 丹参 30 g, 开水 50 mL 冲服, 早晚各 1 次, 空腹服用, 该组

方全部采用中药配方颗粒(由四川新绿色药业科技发展股份有限公司提供),方便患者服用,提高药物干预依从性。药食同用药材标准以《卫生部关于进一步规范保健食品原料管理的通知》卫法监发[2002]51号所附既是食品又是药品的物品名单(罗汉果、生姜、淡豆豉、葛根、薤白等),及可用于保健食品的物品名单(银杏叶、淫羊藿、人参、三七、丹参、红花、红景天等)。两组均干预治疗 8 周。

1.7 观察指标 清晨空腹采集静脉血 4~10 mL,置于 EDTA 管中,以 3 000 r·min⁻¹离心 5 min,分离血清,分别采用酶联免疫法检测 HCY 及凝血三项[凝血酶原时间(prothrombin time,PT),部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT),纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)]。临床疗效评价,参照《中药新药临床研究指导原则》^[5],将参与研究的所有患者在药物干预治疗后的临床疗效评价分为显效、好转、无效三个等级,显效,临床症状、体征明显好转,证候积分减少≥70%;好转,临床症状、体征均有好转,证候积分≥30%且<70%;无效,临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少<30%。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 数据处理系统,计数资料首先采用 KS 检验,符合正态分布且方差齐的数据,采用配对样本 *T* 检验;服从正态分布,方差不齐的数据采用秩转换,符合条件采用 *T* 检验,不符合的数据采用非参数检验;计数资料采用卡方检验,等级资料采用秩和检验。所有试验数据均以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后与对照组比较,观察组总有效率明显升高(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效评价

组别	例数	显效	好转	无效	总有效率
对照	102	33(32.3)	43(42.2)	26(25.5)	76(74.5)
观察	98	42(42.9)	46(46.9)	10(10.2)	88(89.8) ¹⁾

注:总有效率=显效+好转;与对照组比较¹⁾*P*<0.05。

2.2 两组患者血清 HCY 水平比较 与治疗前比较,观察组和对照组 HCY 血清表达水平明显降低(*P*<0.05);治疗后与对照组比较,观察组血清 HCY 表达水平明显降低(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组患者凝血功能比较 与治疗前比较,观察组患者血清 PT,APTT 水平升高,FIB 水平降低,对照

表 2 两组患者治疗前后 HCY 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of HCY levels in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HCY/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	102	治疗前	22.79±0.49
		治疗后	19.77±0.48 ²⁾
观察	98	治疗前	23.02±0.45
		治疗后	13.97±0.42 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾*P*<0.05;治疗后与对照组比较²⁾*P*<0.05(表 3 同)。

组 PT 水平升高(*P*<0.05),观察组患者血清 PT,APTT 水平明显升高,FIB 水平明显降低(*P*<0.05);治疗后与对照组比较,观察组患者血清 PT,APTT 水平升高,FIB 水平明显降低(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of coagulation function between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PT/s	APTT/s	FIB/g·L ⁻¹
对照	102	治疗前	9.87±0.41	32.27±1.29	6.17±0.82
		治疗后	11.83±0.33 ¹⁾	33.96±1.46	5.16±0.79
观察	98	治疗前	9.74±0.48	32.60±1.26	6.29±0.43
		治疗后	15.79±0.48 ^{1,2)}	37.68±0.40 ^{1,2)}	3.13±0.45 ^{1,2)}

2.4 两组患者不良反应及安全性评价 治疗前后经检测两组患者血尿常规、肝肾功能、电解质、血压等均无显著变化,观察组患者有 2 例患者出现轻度口干,经对症治疗后症状缓解;对照组中有 3 例出现窦性心动过缓,调整药物剂量后症状消失,两组患者不良反应发生情况比较差异无统计学意义。

3 讨论

3.1 中医学对 CHD 发病机制及观察指标的选择 CHD 是一种冠状动脉器质性心脏病,其病机尚未完全清楚,但现代研究证实^[9],CHD 的发生、发展的关键因素是血管内皮细胞损伤,而 HCY 可直接或间接诱导血管内皮细胞的损伤,其表达水平的升高具有促进动脉粥样硬化的效应,多项研究表明^[10],HCY 可以促进血管平滑肌细胞增殖,影响低密度脂蛋白的氧化,增加血小板功能,促进血栓的形成,进行导致动脉粥样硬化的始终,可以说 HCY 贯穿 CHD 的始终,基于此,课题组选择 HCY 作为评价组间比较的重要指标。血液的高凝状态与冠状动脉的病变预后有着非常大的关系,CHD 发生后,血管内膜损伤,胶原暴露,血小板聚集形成血栓,导致冠状动脉闭塞,易引发心脏意外事件,因此凝血功能的检测在 CHD 治疗中同样至关重要^[11-12]。CHD 患者冠状动脉血液处于高凝状态,同时破裂的斑块易激活血小板,促进血栓的产生,最终导致血管堵塞,因此凝血功能的检查是应对 CHD 疾病预后及发展的有效手段。

3.2 中医学对 CHD 的认识及组方依据 中医学认为冠心病属于胸痹范畴,其病位在心,与肝肾脾有密切关系,其基本病机为瘀血内停、痹阻心脉,属本虚标实之证,心血瘀阻为实证,多由正气亏虚、痰浊、瘀血、气滞而引发,其脉络痹阻、血脉不畅为其基本病机,治疗此类疾病应以活血祛瘀、通络为主,兼以益气,因此治疗组方首选活血化瘀方药,药食心葆汤组方中红花、三七、丹参三者活血通脉,畅达气血,以保持脉络通畅;葛根甘辛性凉,通经活络,凉性以平衡组方之热;人参以补为通,使气旺以促血行。药理学研究证实,组方中人参皂苷具有正肌力、抗氧化、降血脂等作用,三七能抗血栓、保护心脑血管平滑肌细胞等^[13-14];丹参和红花都有抗凝血、改善微循环^[15],调节血液流变性的作用,对心脑血管疾病均有较好的改善和调理作用^[16-17];葛根有非常强的抗动脉粥样硬化作用,促进血管内皮因子的生成,调节内皮因子的动态平衡^[18]。

3.3 研究结果概述 研究结果显示,观察组总有效率(89.8%)明显高于对照组(74.5%),观察组患者 HCY 表达水平在治疗后明显低于对照组治疗后,HCY 表达水平的降低提示血管内皮氧化应激程度降低,迟滞了动脉粥样硬化的发展,同时还减轻了血管内皮的炎症反应和细胞凋亡,对患者的预后具有积极作用,此结果与临床疗效显示结果一致。观察组的凝血三项(PT, APTT, FIB)在治疗前后有明显的差异,优于对照组,提示“药食两用”组方对血液高凝状态的调节优于对照组。从临床用药安全性角度来看,观察组和对对照组患者发生不良反应差异无统计学意义,提示药食心葆汤临床使用的安全性较好,无不良反应的发生,联合西药在治疗冠心病心绞痛属“气虚血瘀证”及“心血瘀阻证”方面有积极作用,其作用强度优于单纯西药。

综上,联合药食心葆汤对冠心病的治疗方案优于对照组,说明单纯的西药治疗对 CHD 患者病理指标的调节非常有限,联合“药食两用”组方可有效弥补现代药物在治疗上的不足,通过中医的“辨证论治”理念和中医组方多层次、多靶点的药物作用,从多个环节作用于疾病的发生、发展阶段;其次,“药食两用”即是食物又是药物,从安全的角度上来说,更适合于临床需要长期用药的患者,药物在长期服用后均会出现或多或少的副作用,基于中西医结合的角度,药食心葆汤不但能提高临床药物长期用药的安全性,而且还能发挥优于单纯西药的作用效果,值得进一步的推广应用。

[参考文献]

[1] Hibbert B, Maze R, Pourjabbar A, et al. A comparative pharmacodynamic study of ticagrelor versus clopidogrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the CAPITAL RELOAD study [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92078.

[2] 赵依帆, 潘思京, 高真真, 等. 动脉粥样硬化的炎症信号通路研究进展[J]. 中国老年心脑血管病杂志, 2014, 16(12): 1332-1334.

[3] 王兴东, 王道成, 胡刚, 等. 通心痹合剂对冠心病患者心绞痛血管内皮损伤、血小板活化及炎症因子的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(6): 22-24.

[4] 宫爱华, 董枫, 吴京学. 超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸联合检测在冠心病患者中的临床意义[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(94): 65.

[5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 69.

[6] 中华医学会心血管分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-412.

[7] 国际心脏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[J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75-76.

[8] 蒋磊. 药食两用保健食品的兼管建议[J]. 中国药业, 2015, 24(20): 7-8.

[9] Vasighi M, Zahraei A, Bagheri S, et al. Diagnosis of coronary heart disease based on-1 H NMR spectra of human blood plasma using genetic algorithm-based feature selection [J]. Chemom, 2013, 27(10): 318-322.

[10] 邓云. 冠心病与同型半胱氨酸及血脂相关性[J]. 医学信息, 2015, 28(3): 148.

[11] 郭华, 陈昊, 索冬卫. 瑞舒伐他汀对冠心病患者心功能、血脂水平、血液流变学水平及内皮功能的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(5): 98-101.

[12] Sandra V, Jolien J, Pieter J S, et al. A qualitative participatory study to identify experiences of coronary heart disease patients to support the development of online self-management services [J]. Int J Med Inform, 2013, 82(13): 1183-1194.

[13] 崔健昆, 赵子墨, 李书霖, 等. 李延教授运用心脑血管液临床纪实[J]. 中医药学报, 2015, 43(3): 131-132.

[14] 赵平, 刘永海, 王敦敬, 等. 血管内皮细胞功能检测方法的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2013, 36(3): 416-419.

[15] 钟少华, 何坚, 郭晓玲, 等. 大豆异黄酮和叶酸对高同型半胱氨酸糖尿病动物模型免疫功能的影响[J]. 新乡医学院学报, 2008, 25(2): 190-192.

[16] 余健, 连苗军, 何正飞, 等. 黄芪黄酮改善同型半胱氨酸诱导内皮功能紊乱的研究[J]. 浙江医学, 2014, 36(12): 1038-1041.

[17] 李超彦, 周媛媛, 陈恒, 等. 人参皂苷 Rg₁ 与丹参酮 II_A 配伍对老龄大鼠血清 SOD、MDA 及 GSH-Px 含量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(5): 2826-2827.

[18] 马立, 吴明华, 梁森, 等. 三七总皂苷对脑缺血后神经血管的保护机制[J]. 吉林中医药, 2013, 33(7): 720-723.

[责任编辑 张丰丰]