

白花丹参饮对冠心病患者血管内皮功能的影响

游广辉^{1*}, 乔军辉¹, 徐国防¹, 董娟²

(1. 郑州人民医院, 郑州 450000; 2. 郑州市第一人民医院, 郑州 450000)

[摘要] **目的:**从血管内皮功能的角度探讨白花丹参饮治疗冠心病(CHD)的作用机制。**方法:**88例患者随机按住院顺序分为对照组和观察组各44例。对照组参照“慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南”常规予抗凝、降压、调脂、改善冠脉供血等治疗。观察组在对照组治疗的基础上加上白花丹参饮,1剂/d。两组疗程均为12周。采用超声评价肱动脉内皮依赖性血管舒张功能(FMD);检测治疗前后血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;采用放射免疫法测定血浆内皮素-1(ET-1)、血栓素₂(TXB₂)及6-酮前列腺素Fla(6-Keto-PGF_{1α})水平,采用硝酸还原法测定一氧化氮(NO)水平;记录心绞痛发作次数及持续时间。**结果:**治疗期间观察组心绞痛发作次数及持续时间均少于对照组($P < 0.05$);治疗后两组TC、TG及LDL-C水平均下降,观察组低于对照组($P < 0.01$),两组治疗后HDL-C均升高,观察组高于对照组($P < 0.01$);治疗后两组ET-1、TXB₂及ET-1/NO均比治疗前下降,观察组上述指标均低于对照组($P < 0.01$);治疗后NO和6-Keto-PGF_{1α}均比治疗前上升,观察组高于对照组($P < 0.01$);观察组FMD的改善优于对照组($P < 0.01$)。**结论:**白花丹参饮能改善CHD患者心绞痛,调节脂代谢,其作用机制可能与调节失衡的ET/NO和TXB₂/6-Keto-PGF_{1α}状态,改善CHD患者血管内皮功能有关。

[关键词] 冠心病; 白花丹参饮; 血管内皮功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)02-0200-04

[doi] 10.11653/syjf2014020200

The Influence of Baihua Danshen Decoction on the Vascular Endothelial Function of Patients with Coronary Heart Disease

YOU Guang-hui^{1*}, QIAO Jun-hui¹, XU Guo-fang¹, DONG Juan²

(1. People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China;

[收稿日期] 20131011(208)

[基金项目] 河南省自然科学基金项目(041104090)

[通讯作者] * 游广辉, 研究生, 副主任药师, 从事临床药理学研究, Tel:18937195856, E-mail:110796102@qq.com

- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:68.
- [9] Spertus J A, Winder J A, Dewhurst T A, et al. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 1994,74(12):1240.
- [10] 赵福海,陈可冀. 关于急性冠脉综合征中无复流现象的防治[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(4):341.
- [11] 仇盛蕾,金玫,易京红,等. 急性心肌梗死直接经皮冠状动脉介入术后应用益气养阴活血法治疗的效果:随机对照试验[J]. 中西医结合学报,2009,7(7):616.
- [12] 吕先光,刘朝中. B-型利尿钠肽在冠心病所致慢性充血性心力衰竭的诊断治疗和愈后评估中的作用[J]. 现代生物医学进展,2007,7(6):930.
- [13] 邢珂,王其新,于海初. 氨基末端 B 型利钠肽前体水平在急性心肌梗死不同再灌注治疗中的差异及与近期预后的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2008,1(1):34.
- [14] 杨蓉,张晋,姚玉娟,等. 替米沙坦对急性心肌梗死冠脉介入治疗后心室重塑及炎症因子水平的影响[J]. 陕西医学杂志,2007,36(12):1634.
- [15] 谢东霞,毛秉豫. 芪参益气滴丸对心肌梗死后气虚血瘀证患者心室重构及心功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):192.
- [16] 段文慧,李立志,王承龙,等. 急性心肌梗死中医证候分布及与心功能相关性的研究[J]. 北京中医药,2010,29(4):243.
- [17] 贾永亮,张时开,鲍菲飞,等. 通心络胶囊与丹参滴丸治疗冠心病心绞痛间接比较的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(8):919.

[责任编辑 蔡仲德]

2. The First People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, 450000, China)

[Abstract] Objective: The purpose is to study the mechanism of Baihua Danshen decoction in treatment of coronary heart disease (CHD) from the view point of endothelial function. **Method:** Eighty-eight cases of patients were divided into control group (44 cases) and observation group (44 cases) according to the hospital sequence. Based on 'The guide to the diagnosis and treatment of chronic stable angina', the patients in control group took conventional treatment, including anticoagulation, antihypertensive, fat adjustment and improvement of coronary blood flow. On the basis of control group, the patients in observation group took Baihua Danshen decoction, 1 dose/day. The treatment course is 12 weeks. Ultrasound is used to evaluate the function of flow-mediated dilatation (FMD). The levels plasma total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were detected before and after treatment. Ria method is used to determine the levels of plasma endothelin-1 (ET-1), thromboxane 2 (TXB₂) and 6-keto prostaglandin F_{1a} (6-Keto-PGF_{1a}). The nitrate reduction method is used to evaluate nitric oxide (NO) level. The times and duration of angina are recorded. **Result:** During the treatment, the times and duration of angina in observation group were less than the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the levels of TC, TG, LDL-C of both groups were decreased, while observation group is lower than the control group ($P < 0.01$). The level of HDL-C of two groups was increased, while the observation group was higher than control group ($P < 0.01$). The levels of TXB₂, ET-1 and ET-1/NO ratio were declined after the treatment, while the observation group are lower than the control group ($P < 0.01$). The levels of NO and 6-Keto-PGF_{1a} were increased after the treatment, while the observation group was higher than control group ($P < 0.01$). The improvement of FMD in observation group is better than that of control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Baihua Danshen decoction can improve angina pectoris of patients with CHD and regulate fat metabolism. Its mechanism may be related to adjust the imbalance of ET/NO and TXB₂/6-Keto-PGF_{1a} state and improve vascular endothelial function of patients with CHD.

[Key words] coronary heart disease; Baihua Danshen decoction; endothelial function

内皮功能障碍贯穿于冠状动脉粥样硬化进程的各个阶段,冠脉急性缺血的发作与内皮功能障碍关系密切,内皮功能障碍被认为是冠心病(CHD)重要的独立危险因素^[1]。血脂异常、高血压、吸烟等多种原因均可致动脉粥样硬化的发生,损伤血管内皮细胞功能,出现缓激肽降解失活加速,一氧化氮(NO)分泌量及活性降低,抑制前列环素(PGI₂)生成,同时内皮素-1(ET-1)、血栓素2(TXB₂)、血管紧张素II(AngII)等因子的分泌增加^[2-3]。内皮功能不全能引起冠状动脉血管张力调节功能受损,加速冠状动脉血管壁重塑过程,促进血小板活化和聚集,并促进单核细胞和中性粒细胞活化和向内皮细胞黏附,从而引起冠状动脉粥样硬化的发生和发展^[4]。保护血管内皮功能已成为目前治疗心血管疾病的重要策略之一。

中医学认为CHD属于“胸痹”、“真心痛”等范畴。有学者对28年来7512例冠心病中医证型分布规律进行了分析,显示前3位为血瘀、气虚和痰浊,气虚血瘀是冠心病的基本证型^[5-6]。因此治疗应采用益气活血之法。白花丹参饮为郑州人民医院

心血管科治疗冠心病临床经验方,本研究观察了白花丹参饮对CHD患者血管内皮功能的影响及其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取郑州人民医院心血管科2011年7月-2013年4月住院的88例冠心病稳定型心绞痛患者作为研究对象,随机按住院顺序分为对照组和观察组各44例。对照组男23例,女21例,年龄40~71岁,平均(56.7±6.78)岁;CHD病程4~12年,平均(5.9±3.45)年;合并糖尿病9例,合并高血压30例,合并高脂血症35例。观察组男25例,女19例,年龄42~74岁,平均(57.2±7.15)岁;CHD病程4~16年,平均(6.1±3.63)年;合并糖尿病8例,合并高血压29例,合并高脂血症33例。两组年龄、性别、病程、合并症等一般资料比较差异无显著性,具有可比性。

1.2 诊断标准 冠心病稳定型心绞痛诊断标准参照2007年中华医学会心血管病学分会及中华心血管病杂志编辑委员会制定的“慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南”^[7]:根据年龄、性别、心血管危险因

素、疼痛的特点来估计冠心病的可能性,并依据病史、体格检查、相关的无创检查及有创检查结果作出诊断及分层危险的评价。所有患者经心电图证实有明确心肌缺血并同时具有典型心绞痛发作史;冠状动脉造影证实存在冠状动脉狭窄病变(直径减少 > 50%)或既往有心肌梗死病史。

1.3 纳入标准 ①符合冠心病稳定型心绞痛诊断标准;②年龄 40 ~ 75 岁;③患者均知情同意。

1.4 排除标准 ①急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者;②严重肝肾功能损害者;③中重度心力衰竭患者(按纽约心脏协会心功能分级标准为 III、IV 级和/或心脏彩色超声多普勒左心室射血分数 ≤ 30%);④合并恶性肿瘤、活动性消化道出血、严重血液系统疾病等和精神病患者。

1.5 治疗方法 两组均参照“慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南”^[7] 常规给予抗凝、降压、调脂、改善冠脉供血等冠心病治疗。降压采用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物,高血脂采用他汀类药物治疗。治疗期间均稳定使用,不允许发生停用或新开始使用现象。观察组在常规基础治疗上加用白花丹参饮,白花丹参 25 g,红参 10 g,党参 20 g,三七粉 6 g^(冲服),川芎 15 g,化橘红 20 g。1 剂/d,常规水煎分 2 次服用。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 ①采用超声评价肱动脉内皮依赖性血管舒张功能(FMD)^[8];②检测治疗前后血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;③采

用放射免疫法测定血浆内皮素-1(ET-1)、血栓素 2(TXB₂)及 6-酮前列腺素 Fla(6-Keto-PGF_{1a})水平,采用硝酸还原法测定一氧化氮(NO)水平;④记录心绞痛发作次数及持续时间。

1.7 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 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 治疗期间两组心绞痛发作次数及持续时间比较 治疗期间观察组心绞痛发作次数及持续时间均少于对照组(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 两组治疗期间心绞痛发作次数及持续时间比较($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	心绞痛发作次数/月	每次持续时间/min
对照	6.27 ± 2.53	4.29 ± 1.46
观察	5.41 ± 2.75 ¹⁾	3.56 ± 1.25 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾*P* < 0.05。

2.2 两组治疗前后血脂水平比较 治疗后两组 TC、TG 及 LDL-C 水平均下降,观察组低于对照组(*P* < 0.01),两组治疗后 HDL-C 水平均升高,观察组高于对照组(*P* < 0.01),见表 2。

2.3 两组治疗前后血清 ET-1, NO, TXB₂ 及 6-Keto-PGF_{1a} 比较 治疗后两组血清 ET-1, TXB₂ 及 ET-1/NO 比值均较治疗前下降,观察组上述指标均低于对照组(*P* < 0.01);治疗后两组 NO 和 6-Keto-PGF_{1a} 均比治疗前上升,观察组则高于对照组(*P* < 0.01),见表 3。

表 2 两组治疗前后 TC, TG, LDL-C 及 HDL-C 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 44$)

mmol · L⁻¹

组别	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照	治疗前	6.19 ± 0.57	3.15 ± 0.49	5.42 ± 0.85	1.01 ± 0.32
	治疗后	5.37 ± 0.44 ¹⁾	1.94 ± 0.46 ¹⁾	3.21 ± 0.53 ¹⁾	1.32 ± 0.26 ¹⁾
观察	治疗前	5.16 ± 0.55	3.08 ± 0.52	5.37 ± 0.89	0.98 ± 0.33
	治疗后	5.03 ± 0.39 ^{1,2)}	1.61 ± 0.44 ^{1,2)}	2.68 ± 0.59 ^{1,2)}	1.49 ± 0.28 ^{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 3 ~ 4 同)。

表 3 两组治疗前后 ET-1, NO, TXB₂ 及 6-Keto-PGF_{1a} 比较($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	时间	ET-1/ng · L ⁻¹	NO/μmol · L ⁻¹	ET-1/NO	TXB ₂ /ng · L ⁻¹	6-Keto-PGF _{1a} /ng · L ⁻¹
对照	治疗前	89.4 ± 11.49	51.8 ± 9.52	1.81 ± 0.87	72.8 ± 7.55	65.9 ± 6.42
	治疗后	72.3 ± 8.48 ¹⁾	63.5 ± 10.65 ¹⁾	1.14 ± 0.43 ¹⁾	65.6 ± 6.14 ¹⁾	76.4 ± 7.28 ¹⁾
观察	治疗前	90.3 ± 11.77	52.7 ± 10.13	1.88 ± 0.79	71.6 ± 7.87	64.3 ± 6.75
	治疗后	64.1 ± 8.95 ^{1,2)}	74.4 ± 12.47 ^{1,2)}	0.85 ± 0.39 ^{1,2)}	56.3 ± 5.29 ^{1,2)}	88.1 ± 8.05 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后 FMD 变化比较 治疗后两组 FMD 均较治疗前改善,观察组的改善优于对照组(*P* < 0.01),见表 4。

3 讨论

中医认为气虚血瘀是冠心病的重要病因病机,即所谓阳微阴弦,阳气虚衰,心阳不振为其本虚,瘀

表4 两组治疗前后FMD的变化比较($\bar{x} \pm s, n=44$)

组别	时间	肱动脉内径/mm	FMD/%
对照	治疗前	4.03 ± 0.06	6.18 ± 0.73
	治疗后	4.05 ± 0.06	7.27 ± 0.86 ⁽¹⁾
观察	治疗前	4.04 ± 0.07	6.24 ± 0.76
	治疗后	4.09 ± 0.09	8.96 ± 0.84 ^(1,2)

血痰浊痹阻心脉为其标实^[9]。《医林改错》：“元气既虚，必不能达于血管，血管无气必停留为瘀”，该论断揭示了本病的病机。因此益气活血法是冠心病心绞痛的基本治法，贯穿于冠心病心绞痛的整个治疗过程，研究也显示益气活血类药物能改善冠心病血管内皮功能，从而有利于改善心绞痛症状，起到防治冠心病的作用^[10]。

白花丹参饮中白花丹参具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦的功能，白花丹参除具有丹参的作用和用途外，对治疗血栓闭塞性脉管炎具有独特疗效^[11]。三七活血化瘀；川芎、红参补气通冠脉；党参健脾益气；川芎行气活血；化橘红消痰理气；全方共奏益气活血之功。本组资料显示，在西医常规治疗的基础上加服白花丹参饮能降低心绞痛发作次数，减少心绞痛持续时间，并能调节患者的脂代谢。

ET/NO是调节组织器官局部血流的一对细胞因子。ET是目前已知最强烈的血管收缩因子，近来研究表明ET与粥样硬化、高血压、血管痉挛等疾病相关，在粥样斑块局部也发现ET-1浓度增高^[12]。NO是重要血管舒张因子，除了具有舒张血管作用外，还可通过抑制白细胞黏附及血小板聚集、抑制血管平滑肌细胞增殖等作用^[13]。正常情况下，ET和NO处于动态平衡之中，对血管弹性进行动态调节，维持冠状动脉各分支血管的舒缩功能。研究显示冠心病患者血浆中ET水平升高，NO水平降低，ET/NO比例失调。本研究显示，白花丹参饮能升高患者NO水平，降低ET水平，调节ET/NO比例，减轻病变血管的收缩和痉挛，增加病变区的血供，有利于减轻心绞痛的发作。

TXB₂和6-Keto-PGF_{1α}也是血管内皮细胞分泌的一对血管活性物质，前者具有缩血管功能，后者则具有舒张血管活性，其动态平衡对维持微血管网内血液循环的通畅起着重要作用。其平衡破坏则诱发血小板聚集和血管收缩，导致组织低灌注，加重缺血心肌组织的损伤。本组资料显示白花丹参饮能升高血浆6-Keto-PGF_{1α}水平，降低TXB₂水平，减少了血

栓形成，缓解动脉痉挛，增加了缺血区的供血，同样有利于减少和减轻心绞痛的发作。

综上，白花丹参饮能改善冠心病患者心绞痛，调节脂代谢，能调节失衡的ET/NO和TXB₂/和6-Keto-PGF_{1α}状态，对冠心病血管内皮功能具有正性调节作用，值得临床使用。

[参考文献]

- [1] 李寰. 内皮功能障碍与冠脉疾病[J]. 心血管病学进展, 2001, 22(1): 40.
- [2] Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease[J]. Circ J Off J Circ Soc, 2002, 66(6): 529.
- [3] 迟流莹, 赵鑫, 李鲁生, 等. 冠心病患者血浆ET, TXB₂, 6-Keto-PGF_{1α}的观察[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(5): 366.
- [4] 郑希杰, 潘涛. 中西药对冠心病内皮功能作用的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011(5): 601.
- [5] 葛永彬, 毛静远. 7512例冠心病中医证型分布规律分析[J]. 山东中医杂志, 2011, 30(4): 227.
- [6] 朱翠玲, 闰奎坡, 朱明军, 等. 冠心病中医证型与冠状动脉病变的相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(24): 3289.
- [7] 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. 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.
- [8] Corretti M C, Anderson T J, Benjamin E J, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: report of the international brachial artery reactivity task force[J]. Am Coll Cardiol, 2002, 39(2): 257.
- [9] 藕二祥. 益气活血法对冠心病心绞痛患者血小板活化功能的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 20(1): 122.
- [10] 刘芳, 戴小华. 益气活血中药改善冠心病患者血管内皮功能临床研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(1): 78.
- [11] 曹春泉, 孙隆儒, 姜红祥, 等. 白花丹参化学成分与药理作用研究进展[J]. 中药材, 2008, 31(6): 938.
- [12] Felmeden D C, Blann A D, Lip G Y H. Angiogenesis, basic pathophysiology and implications for disease[J]. Eur Heart J, 2003, 24: 586.
- [13] 万安霞, 俞昌琪. 内皮功能障碍与高脂血症[J]. 贵阳中医学院学报, 2008, 30(5): 5.

[责任编辑 蔡仲德]