

心痛逐瘀汤对不稳定型心绞痛患者血小板功能的影响

颜晔*, 彭万君, 程宇哲

(三亚市中医院, 海南 三亚 572000)

[摘要] **目的:**探讨心痛逐瘀汤对不稳定型心绞痛(UA)患者血小板及改善血管内皮的功能。**方法:**将 78 例 UA 患者按住院前后顺序分为观察组和对照组各 39 例。两组均给予常规治疗,对照组采用氯吡格雷片,75 mg·d⁻¹,1 次/d,口服。观察组采用心痛逐瘀汤,1 剂/d,常规水煎分 2 次服用。两组疗程均为 8 周。检测治疗前后血小板聚集率(MPAR),血浆血小板 α-膜颗粒蛋白(GMP-140)、血栓素 B₂(TXB₂)及血浆内皮素(ET)水平,检测治疗前后血液流变学指标。**结果:**观察组疾病疗效总有效率为 92.3%,优于对照组的 74.4%(*P*<0.05);观察组心电图疗效总有效率 82.1%,优于对照组的 61.5%(*P*<0.05);治疗后观察组 MPAR,GMP-140,TXB₂ 及 ET 水平均低于对照组(*P*<0.01);治疗后观察组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞聚集指数等血液流变指标的改善均优于对照组(*P*<0.01)。**结论:**心痛逐瘀汤能改善血小板聚集率,抑制血栓的形成,改善微循环状态,改善血管内皮功能,提高了疾病疗效和心电图疗效。

[关键词] 不稳定型心绞痛; 心痛逐瘀汤; 血小板聚集率; 血浆血小板 α-膜颗粒蛋白; 血栓素 B₂; 血浆内皮素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0291-04

[doi] 10.11653/syfy2013220291

Effects of Xintong Zhuyu Decoction on Platelet Function in Patients With Unstable Angina Pectoris

YAN Ye*, PENG Wan-jun, CHENG Yu-zhe

(Sanya Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sanya 572000, China)

[Abstract] **Objective:** The purpose is to study of Xintong Zhuyu decoction on platelet function of unstable angina (UA) patients and the improvement of vascular endothelial function. **Method:** Seventy-eight cases of UA patients were randomly divided into observation group (39 cases) and control group (39 cases) according to the hospital order. The patients in both groups took general treatment. The patients in control group took clopidogrel tablets, 75 mg/time, 1 time/day, orally. The patients in observation group took Xintong Zhuyu decoction, 0.5 dose/time, 2 times/day, conventional water frying. The course treatment for both groups is 8 weeks. Platelet aggregation rate (MPAR), the plasma platelet α-membrane particle protein (GMP-140), thromboxane B₂ (TXB₂), plasma endothelin (ET) levels and hemodynamic indexes will be test before and after the treatment. **Result:** The total curative effect of observation group was 92.3%, which is higher than 73.52% of the control group (*P*<0.05). The total curative effect of electrocardiogram of observation group was 82.1%, superior to 61.5% of the control group (*P*<0.05). After the treatment, the levels of MPAR, GMP-140, TXB₂ and ET of observation group were all lower than control group (*P*<0.01). The improvement of blood rheology indicators, including whole blood viscosity (high shear, low shear), plasma viscosity, fibrinogen and red cell aggregation index, were better than control group (*P*<0.01). **Conclusion:** Xintong Zhuyu decoction can improve platelet aggregation rate, inhibit the formation of blood clots, improve microcirculation status and endothelial function and improve the curative effect and electrocardiogram curative effect. So it is worth promoting

[收稿日期] 20130718(175)

[基金项目] 海南省自然科学基金项目(2010HC041)

[通讯作者] * 颜晔,主治医师,从事中西医结合心血管、肿瘤的防治工作,Tel:13976286288,E-mail:yanyeeeg@126.com

in clinical treatment.

[Key words] unstable angina; Xintong Zhuyu decoction; platelet aggregation rate; plasma platelet α -membrane particle protein; thromboxane B₂; plasma endothelin

不稳定型心绞痛(UA)介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间的一种临床证候群,其病理基础在于不稳定型动脉粥样斑块的破裂或表面溃烂,使内皮下基质暴露,与血小板表面受体结合,引发血小板的黏附,并激活血小板导致其功能异常,引起一系列的活化反应,最终导致血栓形成^[1]。因此干预血小板功能、有效抑制血小板活化、抗血小板聚集对控制并预防 UA 发展至关重要,积极抗血小板聚集治疗可以抑制血小板的黏附、聚集、释放功能,从而阻止血栓的形成,对预防 UA 的发展有重要意义^[2]。研究显示,抗血栓药物治疗急性冠状动脉综合征可显著降低死亡和 Q 波心肌梗死的发病率,中医药在防治血栓中起着重要的作用^[3]。不稳定型心绞痛属于中医学“胸痹”、“真心痛”范畴,病位在心,病机为心脉痹阻,本虚标实,本虚以气虚为主,标实以血瘀为主,益气活血是基本治法^[4]。笔者观察了在西医常规治疗的基础上加用心痛逐瘀汤对 UA 患者血小板功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 7 月 - 2012 年 12 月三亚市中医院心内科住院的 78 例 UA。随机按住院前后顺序分为观察组和对照组各 39 例。对照组男 24 例,女 15 例;年龄 42 ~ 68 岁,平均(57.6 ± 7.8)岁,冠心病病程(7.7 ± 4.9)年,本次发病时间(7.4 ± 5.2)h。NYHA 心功能分级,Ⅱ级 22 例,Ⅲ级 17 例;合并高血压病 27 例,合并高脂血症 32 例,合并 2 型糖尿病 17 例。观察组男 21 例,女 18 例;年龄 45 ~ 70 岁,平均(58.4 ± 9.1)岁,冠心病病程(8.2 ± 4.2)年,本次发病时间(7.1 ± 4.8)h;NYHA 心功能分级,Ⅱ级 20 例,Ⅲ级 19 例;合并高血压病 24 例,合并高脂血症 30 例,合并 2 型糖尿病 20 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^[5] 根据病史、典型的心绞痛症状、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)以及心肌损伤标记物(cTnT, cTul 或 CK-MB)测定,可以作出 UA 诊断。

1.2.2 气虚血瘀证 《中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则》^[6] 主症:胸部刺痛,绞痛,

固定不移,痛引肩背及臂内侧;胸闷。次症:心悸气短,神倦乏力,唇色紫暗;舌象:舌淡暗或斑、瘀点,脉象:脉弱而涩。

1.3 纳入标准 ①符合 UA 西医诊断标准;②符合气虚血瘀证辨证标准;③年龄在 40 ~ 75 岁;④取得知情同意。

1.4 排除标准 ①急性心肌梗死、严重心力衰竭;②近 3 月内新发脑卒中者;③合并其他急慢性炎症(如肺、泌尿系慢性感染);④恶性肿瘤、肝肾功能损害、自身免疫性疾病、活动性溃疡者;⑤有血小板明显减少及明显出血倾向者。

1.5 治疗方法 两组均进行常规治疗,包括低脂饮食,适当运动,给予阿司匹林肠溶片、硝酸酯类药物、血管紧张素转换酶抑制剂及 β 受体阻滞剂等药物。对照组采用氯吡格雷片(深圳信立泰药业股份有限公司,批号 2010249)75 mg·d⁻¹,1 次/d,口服。观察组在常规治疗的基础上加服心痛逐瘀汤,药物组成:人参 10 g,黄芪 30 g,三七粉 6 g^(冲服),红花 10 g,降香 12 g,枳壳 12 g,丹参 15 g,延胡索 15 g,焦三楂 20 g,瓜蒌 20 g,川芎 10 g,桂枝 6 g,益母草 20 g,1 剂/d,常规水煎 2 次,混合后取液约 500 mL,分早晚 2 次口服。两组疗程均为 8 周。

1.6 观察指标 ①血小板聚集率(MPAR)采用比浊法,二磷酸腺苷诱导, Sigma 公司试剂盒,批号 C2071;②血小板 α -膜颗粒蛋白(GMP-140)采用放免法,上海宇深科技公司试剂盒,批号 2010A069;③血栓素 B₂(TXB₂)采用放免法测定,深圳晶美生物科技有限公司试剂盒,批号 B1027;④血液流变学指标采用 SA-6000 血液流变检测仪;⑤血浆内皮素(ET)采用放免法,深圳晶美科技生物公司试剂盒,批号 0116。

1.7 疗效标准

1.7.1 疾病疗效标准^[6] 显效:心绞痛发作次数减少 ≥ 80%,劳累程度不引起心绞痛;有效:心绞痛发作次数减少 50% ~ 79%;无效:心绞痛发作次数减少 < 50%,或心绞痛发作频率、程度及持续时间加重。

1.7.2 心电图疗效评定标准^[6] 显效: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 两组疾病疗效比较 观察组疾病疗效总有效率为 92.3%,对照组为 74.4%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组疾病疗效比较($n = 39$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	11	18	10	74.4
观察	16	20	3	92.3 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

2.2 两组心电图疗效比较 观察组心电图疗效总

有效率 82.1%,对照组为 61.5%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组心电图疗效比较($n = 39$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	10	14	15	61.5
观察	15	17	7	82.1 ¹⁾

2.3 两组治疗前后 MPAR, GMP-140, TXB₂ 及 ET 水平比较 治疗后两组 MPAR, GMP-140, TXB₂ 及 ET 水平均比治疗前降低,观察组下降更为显著,以上指标均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组治疗前后血液流变学指标比较 治疗后观察组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞聚集指数等血液流变指标的改善均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 3 两组治疗前后 MPAR, GMP-140, TXB₂ 及 ET 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	时间	MPAR/%	GMP-140/ng·mL ⁻¹	TXB ₂ /pg·mL ⁻¹	ET/pg·mL ⁻¹
对照	治疗前	67.04 ± 8.54	15.49 ± 2.76	453.1 ± 82.7	65.9 ± 6.84
	治疗后	42.52 ± 4.73 ¹⁾	9.24 ± 2.35 ¹⁾	378.3 ± 54.6 ¹⁾	45.4 ± 5.37 ¹⁾
观察	治疗前	68.26 ± 9.13	15.16 ± 2.85	449.6 ± 78.2	64.6 ± 6.27
	治疗后	38.37 ± 3.58 ^{1,2)}	7.57 ± 2.06 ^{1,2)}	327.5 ± 48.8 ^{1,2)}	34.3 ± 6.12 ^{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 4 同)。

表 4 两组血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	时间	全血黏度/mPa·s		血浆黏度	纤维蛋白原	红细胞聚集指数
		200 1/s	30 1/s	/mPa·s	/g·L ⁻¹	
对照	治疗前	6.78 ± 0.83	12.64 ± 1.79	2.13 ± 0.27	4.97 ± 0.75	2.75 ± 0.16
	治疗后	6.08 ± 0.70 ¹⁾	10.06 ± 1.63 ¹⁾	1.85 ± 0.21 ¹⁾	4.18 ± 0.63 ¹⁾	2.05 ± 0.11 ¹⁾
观察	治疗前	6.74 ± 0.87	12.48 ± 1.85	2.09 ± 0.23	4.92 ± 0.76	2.79 ± 0.15
	治疗后	5.54 ± 0.65 ^{1,2)}	8.76 ± 1.44 ^{1,2)}	1.61 ± 0.20 ^{1,2)}	3.48 ± 0.47 ^{1,2)}	1.75 ± 0.12 ^{1,2)}

3 讨论

不稳定型心绞痛(UA)病情变化多端,既可逆转为稳定型心绞痛,也可能迅速进展为急性心肌梗死,正确、及时诊治 UAP 具有重要的临床意义。在降血脂、扩张血管等治疗基础,有效的抗血小板聚集、稳定斑块可稳定病情,使病人免于发展成为急性心梗及猝死^[7]。阿司匹林抗凝治疗后大大降低了急性心肌梗死的发生率,但仍有患者血小板未被抑制或未被充分抑制,这就是存在阿司匹林抵抗^[8],因此需要寻求其他的有效防治措施。在我国中医药成为促进血液循环,防治血栓的重要选择手段,显示了独特临床疗效,临床应用越来越广泛。

中医学中无血栓性疾病这个概念,但对其症状描述颇多,认为是血脉运行不畅,形成瘀血,阻滞于经脉、脏腑所致,属于“血瘀证”。研究显示冠心病中血瘀证最为常见,达 92.0%^[9]。因此临床多采用活血化瘀之法。心痛逐瘀汤以三七、丹参、红花活血化瘀;降香、延胡索、川芎活血祛瘀、行气开郁;人参、黄芪益气养心,气行则血行;枳壳行气宽胸,瓜蒌化痰散结、理气宽胸,焦三楂活血散瘀、消积化浊;益母草活血祛瘀、桂枝温通经络。全方共奏益气扶下,活血化瘀,行气宽胸之功。

血小板聚集率是在体外加入适当致聚剂,引发血小板聚集,反映血小板聚集功能^[10]。GMP-140 是

一种血小板膜糖蛋白,位于 α -颗粒膜上,血浆 GMP-140 主要来自活化的血小板,是目前所知反映血小板活化和释放反应的标志物,其特异性及敏感性均较高,而血小板活化程度对判断血栓前状态、体内凝血倾向具有重要意义^[11]。GMP-140 不仅对血小板的黏附起作用,而且对血小板的聚集也具有重要作用。病理状态下 GMP-140 是单核细胞与血管内皮缺损处的血小板黏附的介质,通过单核细胞促使纤维沉积,在血栓形成过程中起着始动作用^[12]。在炎症的刺激下,内皮内膜下表达 GMP-140,与循环系统中的白细胞发生捆绑、结合,并且抵抗高的血流切应力,促进组织因子和炎症因子从白细胞释放,有利于其他分子的共同黏附作用,使细胞间的黏附作用由可逆转为不可逆^[13]。

UA 的发生发展与血管内皮功能失调密切相关,内皮细胞损伤是诱发血栓的关键。ET 是由内皮细胞产生的具有强大缩血管效应的生物活性多肽,心绞痛患者血管内皮缺血缺氧促使 ET 释放,引起血管收缩,进而导致缺血缺氧加重。TXB₂ 是 TXA₂ 的代谢产物,由血小板微粒体合成并释放,具有强烈缩血管,促进血小板的聚集、促血栓形成作用^[14]。当血管有损伤时,循环血液中的血小板就可黏附在损伤部位,致使 TXA₂ 合成增加。

本组资料显示,治疗后观察组血小板聚集率明显受抑制,血浆 GMP-140 水平明显下降,提示了心痛逐瘀汤能减少血小板活化,抗血小板聚集,抑制血栓形成作用,从而有利于 UA 患者病情的稳定;研究还显示,治疗后观察组 TXB₂ 水平也明显低于对照组, TXA₂ 是血小板聚集反应中独立环节,提示了心痛逐瘀汤对以上 2 个环节均具有抑制作用,发挥更好的抗血小板聚集作用。治疗后观察组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞聚集指数等血液流变指标的改善均优于对照组,提示了心痛逐瘀汤抗血小板聚集,改善了微循环状态,有助于恢复正常的血流状态。研究显示治疗后观察组 ET 水平明显下降,提示了心痛逐瘀汤有助于减轻血管内皮损伤,减轻血管收缩,增加心肌供血。

综上,心痛逐瘀汤能抑制血小板聚集,对抗血栓的形成,改善微循环状态,改善血管内皮功能,抑制血管收缩,心肌供氧增加,有利于心肌功能的恢复,从而有助于临床心绞痛次数发作的减少和心电图的改善。

[参考文献]

- [1] 胡大一,马长生. 2007 心脏病学实践[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:27.
- [2] Bottorff M B, Nutescu E A, Spinler S. Antiplatelet therapy in patients with unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the CRUSADE national quality improvement initiative [J]. *Pharm J Human*, 2007, 27(8):1145.
- [3] 蔡洪滨,姚朱华,高仪. 复方丹参滴丸联合氯吡格雷片对不稳定型心绞痛患者血小板功能的影响[J]. *中医杂志*, 2013, 54(6):500.
- [4] 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.
- [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] 刘奕. 不同剂量氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血小板功能及血流变的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(1):16.
- [8] 黄越冬,肖豪,徐书雯,等. 老年再发脑梗死患者阿司匹林抵抗及相关因素分析[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(7):1390.
- [9] 王晓才,农一兵,林谦,等. 138 例冠心病患者的证候分布与组合特点分析[J]. *中医杂志*, 2008, 49(1):62.
- [10] 郭建强,张世新. 联用阿司匹林氯吡格雷对不稳定型心绞痛病人血小板功能的影响[J]. *内蒙古医学院学报*, 2008, 30(3):183.
- [11] 杨丁友,段学忠,周次清. 舒心益脉胶囊对冠心病不稳定性心绞痛患者血小板活化功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2001, 7(4):50.
- [12] Palabrica T, Lobb R, Furie B C, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated *in vivo* by P-selectin on adherent platelets [J]. *Nature*, 1992, 359(6398):848.
- [13] 葛郁芝,刘冬生. P 选择素与心血管疾病[J]. *高血压杂志*, 2006, 14(2):88.
- [14] 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.

[责任编辑 蔡仲德]