

· 临床 ·

冠心通脉胶囊对冠心病患者动脉粥样硬化 相关细胞因子的影响

雷健¹, 吴勇宏², 陈烈³, 张耕¹, 柯于鹤^{1*}

(1. 武汉市第一医院心血管内科, 武汉 430022; 2. 六安市中医院
心血管内科, 安徽 六安 237006; 3. 湖北中医药大学, 武汉 430065)

[摘要] 目的:观察冠心通脉胶囊对冠心病心绞痛患者白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、内皮细胞微颗粒(EMPs)和血管性血友病因子(vWF)含量的影响,探讨其可能的作用机制。**方法:**将 60 例冠心病心绞痛患者随机分为治疗组(冠心通 3 粒/次,3 次/d)和对照组(通心络胶囊,3 粒/次,3 次/d),4 周为 1 个疗程,比较 2 组临床疗效以及服药前后 IL-6、TNF- α 、EMPs、vWF 含量变化。**结果:**心电图观察显示,治疗组总有效率 85.7%,对照组总有效率 90.0%,2 组间无显著性差异;临床疗效治疗组总有效率 92.9%,对照组总有效率 93.3%,2 组间无显著性差异;治疗组和对照组的 IL-6、TNF- α 、EMPs、vWF 治疗后均下降明显,前后比较有显著性差异($P < 0.01$),2 组间比较无显著性差异。**结论:**冠心通脉胶囊能明显降低冠心病心绞痛患者 IL-6、TNF- α 、EMPs、vWF 的含量,在治疗冠心病心绞痛疗效上与通心络胶囊相当,其作用机制可能与抗炎症反应有关。

[关键词] 冠心通脉胶囊;冠心病;细胞因子;内皮细胞微颗粒;血管性血友病因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)01-0210-03

Effects of Guanxin Tongmai Capsule on Cytokines related to Atherosclerosis in Patients with Coronary Heart Disease

LEI Jian¹, WU Yong-hong², CHEN Lie³, ZHANG Geng¹, KE Yu-he^{1*}

(1. Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China; 2. Traditional Chinese Hospital
of Liu'an, Liuan 237006, China; 3. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the levels of Guanxin Tongmai capsule on interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), endothelial cells micro particles (EMPs) and von willebrand factor (vWF) in patients with coronary heart disease and the action mechanism of Guanxin Tongmai capsule. **Method:** Sixty patients were divided randomly into treatment group (Guanxin Tongmai capsule 3[#] Tid) and control group (Tongxinluo capsule 3[#] Tid). After 4 weeks treatment, the results of IL-6, TNF- α , EMPs and vWF and the clinical effects were compared between the two groups. **Result:** There were no significant difference between the treatment group (85.7%) and the control group (90.0%) on ECG, no significant difference between the treatment group (92.9%) and the control group (93.3%) on clinical effect. The content of IL-6, TNF- α , EMPs and vWF in the two groups were both significantly decreased after treatment, no statistically significant difference between the two groups. **Conclusion:** Guanxin Tongmai capsule could decrease the content of IL-6, TNF- α , EMPs and vWF in the patients with coronary heart disease. Guanxin Tongmai capsule can play a considerable role compared with Tongxinluo capsule, the action mechanism may be anti-inflammatory.

[Key words] Guanxin Tongmai capsule; coronary heart disease; cytokine; EMPs; vWF

[收稿日期] 20110622(022)

[基金项目] 武汉市卫生局项目(武卫[2007]43号)

[第一作者] 雷健,主任医师,教授,从事中西医结合心血管病研究

[通讯作者] * 柯于鹤,博士,副主任医师, Tel:027-85332101, E-mail: keyuhe@medmail.com.cn

冠心病胶囊(原名通脉散)由三七、冰片、延胡索、乳香、没药、当归、檀香、人参、淫羊藿、薄荷、细辛等组成,是临床应用多年的院内制剂,是武汉市第一医院名老中医李恩宽教授家传治疗冠心病的经验方,经提炼加工制作成胶囊,功能行气宽胸、活血止痛。20余年的临床应用已经证实冠心病胶囊对冠心病的疗效确凿,毒副作用少^[1]。本文通过观察冠心病心绞痛患者治疗前后白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、内皮细胞微颗粒(EMPs)和血管性血友病因子(vWF)含量变化,探讨该药在冠心病心绞痛中的作用及机制。

1 对象和方法

1.1 病例选择 参照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报告《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[2]关于冠心病诊断标准,共收集2009年1月至2009年12月在我院心内科住院及门诊冠心病心绞痛病人共60例,近3周内无急性心肌梗死,无肝、肾疾病,无恶性肿瘤,无急慢性胃炎胃溃疡等病史。病人被随机分为:治疗组,男12例,女18例,平均年龄(64.54 \pm 6.01)岁,平均病程(10.54 \pm 5.46)年;对照组,男14例,女16例,平均年龄(66.67 \pm 6.45)岁,平均病程(9.87 \pm 6.43)年。2组在年龄和病程方面经统计学检验无显著性差异。另外治疗组中有2例因药物的副作用停药而被剔除。

1.2 治疗方法 用药前2组病人停用一切中药5d,常规治疗如钙拮抗剂、硝酸脂类,ACEI, β -受体阻滞剂维持原量不变。治疗组口服冠心病胶囊(武汉市第一医院制剂中心生产,每粒含生药0.35g),每次3粒,每天3次。对照组口服通心络胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司),每次3粒,每天3次。4周为1个疗程。

1.3 观察指标 检测患者治疗前后IL-6, TNF- α , EMPs, vWF含量,记录治疗前后心电图以及血尿粪常规、肝肾功能、血糖、血脂、心肌酶谱等,详细记录不良反应。

1.4 心电图疗效评定标准 显效:心电图恢复至“大致正常”或达到“正常心电图”。有效:S-T段的降低,

治疗后回升0.05 mV以上,但未达正常水平,在主要导联倒置T波改变变浅(达25%以上者);或T波由平坦变为直立,房室或室内传导阻滞改善者。无效:心电图基本与治疗前相同。加重:S-T段较治疗前降低0.05 mV以上,在主要导联倒置T波加深(达25%以上)或直立T波变平坦,平坦T波变倒置,以及出现异位心律房室传导阻滞或室内传导阻滞。

1.5 检测方法 在入选后第2天和服药4周后采外周静脉血7 mL,抗凝,离心后取血清置-80℃冰箱保存待测。IL-6和TNF- α 均用酶联免疫吸附法(ELISA),vWF抗原含量的测定采用双抗体夹心ELISA法,试剂盒由武汉市博士德生物工程有限公司提供,检测步骤严格按说明书进行操作。血浆EMPs的测定,我院中心实验室流式细胞仪(FC500)检测。

1.6 统计学处理 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用SPSS 17.0统计软件对资料进行分析, $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 2组中医临床疗效比较 对照组30例,临床疗效总有效率93.3%,其中临床控制15例(50%),显效11例(36.7%),有效2例(6.7%),无效2例(6.7%),加重0例(0%);治疗组28例,临床疗效总有效率92.9%,其中临床控制13例(46.4%),显效10例(35.7%),有效3例(10.7%),无效2例(7.1%),加重0例(0%)。

2.2 2组患者心电图疗效比较 对照组30例,总有效率90.0%,其中显效22例(73.3%),有效5例(16.7%),无效3例(10%);治疗组28例,总有效率85.7%,其中显效17例(60.7%),有效7例(25%),无效4例(14.3%)。

本研究结果表明,2组患者在治疗前后分别在中医临床症状疗效及心电图疗效上均有一定改善,但2组间无显著性差异。可以说冠心病胶囊治疗冠心病所取得的临床疗效与通心络胶囊相当。

2.3 治疗前后血清IL-6, TNF- α , EMPs和vWF的变化 治疗后2组的IL-6, TNF- α , EMPs, vWF的水平均较治疗前明显降低($P < 0.01$),见表1。

表1 两组患者血清中IL-6, TNF- α , EMPs和vWF的水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IL-6/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	EMPs(个/ μL)	vWF/%
治疗	28	治疗前	32.64 \pm 5.78 ^{1,2)}	65.34 \pm 7.56 ^{1,2)}	108.2 \pm 21.3 ^{1,2)}	95.4 \pm 21.3 ^{1,2)}
		治疗后	20.56 \pm 6.84	42.15 \pm 6.57	79.6 \pm 19.6	82.8 \pm 18.6
对照	30	治疗前	34.57 \pm 4.65 ¹⁾	63.25 \pm 6.84 ¹⁾	105.7 \pm 23.1 ¹⁾	94.7 \pm 21.4 ¹⁾
		治疗后	21.63 \pm 3.58 ²⁾	38.74 \pm 5.56 ²⁾	80.4 \pm 20.1 ²⁾	83.1 \pm 17.9 ²⁾

注:2组自身治疗前后比较¹⁾ $P < 0.01$;2组治疗前与治疗后组间比较²⁾ $P > 0.05$ 。

2.4 不良反应 治疗组中有 2 例服药几天后出现不良反应,表现为舌发麻和双大腿内侧起皮疹,停药后症状完全消失,肝肾功能、血尿常规均正常,其余患者未见明显异常;对照组未观察到不良反应病例。

3 讨论

冠心病胶囊功用行气宽胸,活血止痛。辨证紧抓冠心病发病的关键因素,同时能结合本虚标实的特点,重在行气活血,通中寓补。三七性微温味甘有活血行气补血化瘀之功效,但其化瘀而不伤正,为治瘀血诸证之佳品,是为君药;冰片性微寒,辛香走窜,开窍醒神,延胡索性辛散味微苦,功能活血行气止痛,“专治一身上下诸痛”,为活血行气止痛之要药;乳香、没药性温味辛香而有活血散血行气止痛之效,二者共为臣药;当归性温味辛甘,主入心经,功能活血补血,使活血而不破血,与延胡索相配加强活血行气止痛之功效;檀香性微温味辛香功能宽中畅膈,宣发气机,人参性微温味甘能大补元气,使行气而不耗气,又兼以补脾,以昌气血之源;淫羊藿性温味辛功能温补肾阳,兼顾脾阳,以固根本,二者兼而为佐;细辛辛温,入心肾两经,功能通窍止痛,薄荷性味辛凉能疏肝行气,可解胸胁之胀痛,兼辛凉之性调和诸药温燥太过,使温通而不辛燥,是为使药;纵观全方具有活血而不破血、补气而不耗气,温通而不辛燥之特点,通中寓补,以补助通,以治标为主兼以顾本,治疗冠心病,恰中病机。

氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)刺激内皮细胞释放大量细胞因子,如 IL-6, TNF- α 等,诱导内皮细胞释放的多种趋化因子,在趋化因子作用下单核细胞迁移至内皮下,并活化成巨噬细胞,其表面表达的清道夫受体识别并不断摄取 Ox-LDL,最终形成泡沫细胞,但当泡沫细胞不能及时被清除,导致大量堆积并死亡形成脂池。平滑肌细胞从中膜迁移至内膜聚集在脂池周围,产生胶原纤维和弹力纤维组成纤维帽包裹脂池形成典型的粥样硬化斑块,上述过程中 IL-6 和 TNF- α 起了重要作用。许英淑等^[3]认为检测血清 TNF- α 浓度将有助于诊断和预测 ACS 的发生、发展和预后,而伍松娇^[4]则直接证实 IL-6 与冠心病的发病有关,IL-6 可以作为冠心病患者动脉粥样硬化斑块稳定性的检测指标。

在很多病理状态下,血管内皮细胞失去其保护功能,合成和释放多种损伤物质导致内皮功能障碍,促进 AS 的发生发展^[5]。其中 EMPs 是内皮细胞损伤释放的一种有害物质,检测其水平是最新的一种评价内皮功能障碍的方法^[6]。Jimenez 等^[7]通过实

验发现 EMPs 表面有巨大的 vWF,是反映内皮功能的一个常用的指标,在血栓与止血中发挥重要作用。炎症反应过程中在这些因子共同作用下,冠状动脉粥样斑块由非活动转变为活动性斑块,进而引起粥样斑块破裂或糜烂伴随血栓形成造成血栓堵塞引发临床事件。现代研究表明,冠心病胶囊中的君药三七^[8]可以减少中心粒细胞的浸润、抗血栓,还具有降血脂、防止动脉粥样硬化的作用,杨蕾等^[9]发现冰片可抑制血小板聚集等。

结果表明,两组冠心病患者治疗后血清 IL-6, TNF- α , EMPs 和 vWF 均有明显降低,提示冠心病胶囊可能通过降低 IL-6, TNF- α 等炎症因子而延缓冠状动脉粥样硬化过程,通过降低 EMPs 和 vWF 而达到抗血栓、保护血管内皮,进而稳定冠状动脉粥样斑块,减少血栓堵塞引发临床事件的作用。除此,冠心病胶囊在治疗冠心病心绞痛的疗效上与通心络胶囊相当,其作用机制值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] 王琦,刘镇,雷健. 冠心病胶囊抗心肌缺血作用机制的探讨[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(6): 439.
- [2] 国际心脏病医学协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]. 中华内科杂志, 1981, 20(4): 254.
- [3] 许英淑,崔惠润. 急性冠状动脉综合征患者血清肿瘤坏死因子- α 变化的临床意义[J]. 中国心血管杂志, 2006, 11(3): 208.
- [4] 伍松娇,梁景云. 冠心病患者血清白细胞介素 6 水平分析[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(13): 1639.
- [5] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2001, 104: 365.
- [6] Brodsky S V, Malinowski K, Golightly M, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes formation of endothelial microparticles with procoagulant potential[J]. Circulation, 2002, 106: 2372.
- [7] Jimenez J J, Jy W, Mauro L M, et al. Endothelial microparticles induce formation of platelet aggregates via a von willebrand factor/ristocetin dependent pathway tendering them resistant to dissociation [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(6): 1301.
- [8] 许军,王阶,温林军. 三七总皂苷干预血栓形成研究概况[J]. 云南中医中药杂志, 2003, 24(5): 46.
- [9] 杨蕾,修春,王宁生. 冰片对大鼠血小板浆内游离钙离子浓度的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 1.

[责任编辑 邹晓翠]