

中药复方心脉通胶囊的抗心肌缺血疗效与机制

丘瑞香¹, 贺敬波², 蓝军³, 邝翠仪⁴, 刘红健¹, 冯君¹

(1. 中山医科大学附属第一医院中医科, 广东广州 510080; 2. 深圳市宝安人民医院;
3. 东莞市石龙人民医院; 4. 中山医科大学附属第一医院中药房)

摘要:【目的】探讨中药复方心脉通胶囊对缺血性心脏病的治疗作用及其作用机制。【方法】60例冠心病心肌缺血患者随机分为心脉通胶囊组(30例, 常规西药加心脉通胶囊治疗)与对照组(30例, 单用常规西药治疗), 观察治疗前后临床症状计分、心肌缺血总负荷(TIB)、血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)和血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的变化。【结果】治疗后两组临床症状计分、TIB、MDA均显著下降($P < 0.05$), 而心脉通胶囊组下降幅度明显大于对照组($P < 0.01$), 心脉通组ET显著下降($P < 0.01$), 但对对照组下降不明显($P > 0.05$); 两组治疗后NO、SOD明显上升($P < 0.05$), 而心脉通组上升幅度显著高于对照组($P < 0.01$)。【结论】心脉通胶囊有良好的抗心肌缺血作用, 其作用机制与血管内皮保护效应及抗脂质过氧化损伤密切相关, 加用心脉通胶囊治疗缺血性心脏病比单用西药效果好。

关键词: 心脉通胶囊/治疗应用; 心肌缺血/药物疗法; 缺血总负荷; 内皮缩血管肽类/血液; 一氧化氮/血液; 超氧化物歧化酶/血液; 丙二醛/血液

中图分类号: R542.22 R972.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2001)01-0057-04

Anti-Myocardial Ischemia Effect and Its Mechanism of Traditional Chinese Medicine Composite Xinmaitong Capsule

QIU Rui-xiang, HE Jing-bo, LAN Jun, KUANG Cui-yi, LIU Hong-jian, FENG Jun

(Department of Traditional Chinese Medicine, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To assess the effects of traditional Chinese medicine composited Xinmaitong (XMT) capsule on treating ischemia cardiac disease. 【Methods】 Sixty coronary heart disease patients with myocardial ischemia were divided randomly into two groups. XMT group (30 cases) was treated with XMT and western medicine, and control group (30 cases) with western medicine. The changes of the scores of clinical symptoms, the total ischemia burden (TIB), the plasma endothelin (ET), the nitric oxide (NO), the super oxide dismutase (SOD), and the malonyldialdehyde (MDA) levels were observed before and after treatment. 【Results】 After treatment with XMT, the scores of clinical symptoms, TIB, ET and MDA levels were significantly decreased ($P < 0.01$), the levels of NO and SOD were significantly increased ($P < 0.01$) in XMT group. Comparing with control group, these changes were statistically different ($P < 0.01$). 【Conclusions】 XMT capsule can act against myocardial ischemia effectively, one of the mechanisms of which is protecting the function of vascular endothelium and resisting lipid peroxidation injury. The effect of adding XMT capsule on conventional treatment with western medicine was better than that with western medicine only.

Key words: Xinmaitong capsule/therapeutic use; myocardial ischemia/drug therapy; total ischemia burden; endothelins/blood; nitric oxide/blood; super oxide dismutase/blood; malonyldialdehyde/blood

收稿日期: 1999-10-15

基金项目: 广东省中医药管理局基金资助课题(99554)

作者简介: 丘瑞香(1946-)男, 广东大埔人, 主任医师, 教授, 主要研究方向: 中西医结合心脑血管疾病。

如何有效改善心肌供血、保护缺血心肌的损伤仍是缺血性心脏病的治疗目的。动态心电图(holter)是有效评价心肌缺血的方法之一。动态心电图心肌缺血总负荷(total ischemia burden, TIB)的应用,使心肌缺血监测进一步定量化,并作为冠心病治疗依据和疗效评价有价值指标之一^[1,2]。我们以心肌缺血总负荷为主要观测指标,观察中药复方心脉通胶囊抗心肌缺血作用,同时观察用药前后血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)和血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平的变化,以探讨心脉通胶囊抗心肌缺血作用及其相关机制。

1 资料和方法

1.1 病例选择及分组

本组病例来源于本院中医科、心内科病房和心血管专科门诊患者,根据WHO对缺血性心脏病的命名及诊断标准^[3],选择经动态心电图检查发现有明显发作性心肌缺血者60例,随机分为心脉通组30例,常规西药治疗组(对照组)30例。按卫生部1993年制订发布《中药新药治疗胸痹(冠心病心绞痛)的临床研究指导原则》,确定冠心病分型和中医证型。心脉通组中医分型:气滞血瘀型14型,气阴两虚型13例,痰浊血瘀型3例;西医分型:冠心病心绞痛26例(劳力型14例,自发型9例,混合型3例),无痛性心肌缺血4例;男12例,女18例;年龄47~70岁,平均56.4岁;病程8周~10年,平均2.7年。对照组中医分型:气滞血瘀型12例,气阴两虚型14例,痰浊血瘀型4例;西医分型:冠心病心绞痛27例(劳力型15例,自发型10例,混合型2例),无痛性心肌缺血3例;男11例,女19例;年龄45~72岁,平均58.5岁;病程6周~11年,平均2.9年。两组一般情况相似,具有可比性。

1.2 治疗方法

心脉通组在常规西药治疗基础上加用心脉通胶囊(药物组成:吉林红参、三七、大黄、川芎、地龙干,组成比例依次为3:3:1.5:1.5:1,每粒含生药350mg,由我院药学部提供,批号9501020),每次2粒,每天3次口服。常规西药治疗组用长效异乐定(德国许瓦兹大药厂生产,批号960121)50mg,每天1次,辅酶Q₁₀20mg,每天3次;阿斯匹林(肠溶)100mg,每天1次,口服,必要时选加络活喜(辉瑞制药有限公司,批号960324)5mg,每天1次,或

倍他乐克(阿斯特拉有限公司生产)25mg,每天1~2次,口服;两组疗程均为4周。观察治疗期间患者心绞痛发作时可舌下含服硝酸甘油或硝酸甘油静脉缓慢滴注。

1.3 观察项目

于疗程前后作动态心电图检查测定心肌缺血总负荷,用药前后取静脉血测定血浆ET、NO和血清SOD、MDA浓度,并进行临床症状观察和症状综合评分,以心痛、胸闷、心悸、气短等为评分依据,按每一症状轻重和发作频率计分,严重而经常者3分,轻而经常者或重而不经常者2分,轻而间歇者1分。

1.4 检测方法

动态心电图采用美国Marquette(MARS8000型)Holter System,以MVI, MV5两导联磁带记录24h,结果采用ST段实时、连续计算机回放分析,心肌缺血标准采用“1×1×1规则”,即ST段水平或下斜型压低,幅度≥1mm,持续时间≥1min,并与上1次缺血性发作间隔至少1min,以ST段压低的最大幅度及连续压低持续时间的乘积的总和作为心肌缺血总负荷。

血浆ET、NO浓度测定:ET用放射免疫法,试剂药盒由中国人民解放军总医院东亚免疫技术研究所提供,在中山医科大学放射免疫中心按药盒说明进行;NO用酶法,试剂药盒由南京建成生物研究所提供,在中山医科大学附属第一医院中医科实验室按药盒说明进行。

血清SOD、MDA测定:SOD活性用邻苯三酚法^[4],MDA含量用TBA法^[5]。

1.5 统计学处理

计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 治疗前后TIB及症状计分变化

两组患者治疗前后TIB及症状计分比较,见表1。两组治疗后TIB减少,症状计分下降,与治疗前比较均有显著性差异($P < 0.01$)。治疗后两组比较,心脉通组TIB减少及症状计分下降幅度显著大于对照组($P < 0.01$),表明心脉通胶囊具较好抗心肌缺血作用。

2.2 治疗前后血浆ET和NO水平变化

两组患者治疗前后血浆ET和NO浓度变化比较,见表2。

表1 两组患者治疗前后 TIB 及症状计分比较

Table 1 Comparison of TIB and symptomatic scoring between groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	TIB/(mm ² ·min ⁻¹)	Symptomatic scoring	
XMT	BT	30	75 ± 18	13.4 ± 1.2
	AT	30	15 ± 4 ^{1), 2)}	3.2 ± 1.4 ^{1), 2)}
Control	BT	30	78 ± 15	12.9 ± 1.0
	AT	30	24 ± 6 ¹⁾	4.8 ± 1.3 ¹⁾

BT: before treatment; AT: after treatment; 1) $P < 0.01$, compared with before treatment; 2) $P < 0.01$, compared with control group after treatment

表2 两组患者治疗前后血浆 ET 和 NO 水平变化比较

Table 2 Comparison of ET and NO levels between groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	$P_{ET}/(ng \cdot L^{-1})$	$c_{NO}/(\mu mol \cdot L^{-1})$	
XMT	BT	30	107 ± 32	39 ± 14
	AT	30	48 ± 11 ^{1), 2)}	85 ± 14 ^{1), 2)}
Control	BT	30	102 ± 35	43 ± 11
	AT	30	95 ± 26	67 ± 11 ¹⁾

1) $P < 0.01$, compared with before treatment; 2) $P < 0.01$, compared with control group after treatment

两组治疗后血浆 NO 浓度上升, 与治疗前比较均有显著性差异 ($P < 0.01$); 治疗后心脉通组血浆 ET 水平下降, 与治疗前比较有显著性差异 ($P < 0.01$), 对照组 ET 有所下降, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组比较, 心脉通组血浆 ET 含量明显低于对照组, NO 浓度明显高于对照组 ($P < 0.01$)。表明心脉通胶囊在心肌缺血缺氧状态下对调节血管活性物质的代谢起调节作用。

2.3 治疗前后血清 SOD 和 MDA 水平变化

两组患者治疗前后血清 SOD 和 MDA 含量变化比较, 见表 3。

表3 两组患者治疗前后血清 SOD 和 MDA 水平变化比较

Table 3 Comparison of SOD and MDA levels between groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	$\xi_{SOD}/(U \cdot mL^{-1})$	$c_{MDA}/(nmol \cdot L^{-1})$	
XMT	BT	30	241 ± 22	5.6 ± 0.9
	AT	30	258 ± 20 ²⁾	4.7 ± 0.5 ^{2), 3)}
Control	BT	30	244 ± 21	5.5 ± 0.6
	AT	30	249 ± 21	5.4 ± 0.6 ¹⁾

1) $P < 0.05$, compared with before treatment; 2) $P < 0.01$, compared with before treatment; 3) $P < 0.01$, compared with control group after treatment

心脉通组治疗后血清 SOD 含量升高, 与治疗前比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。两组治疗后 MDA 水平降低, 与治疗前比较有显著性差异 ($P < 0.05$), 而心脉通组降低幅度明显大于对照组 ($P < 0.01$), 表明心脉通胶囊可调节自由基代谢, 保护血管内皮细胞缺氧再给氧所致损伤。

3 讨论

3.1 心脉通胶囊抗心肌缺血作用

在冠心病患者中, 仅仅治疗心绞痛并不能最终缓解心肌缺血, 探索新的治疗方案、寻找新的药物, 期望有更好的效果以改善心肌供血仍是今后研究方向。随着 Holter 普遍使用, 目前多以心肌缺血总负荷代替症状评价^[6], 并作为治疗依据。心脉通胶囊主要由人参、三七、大黄、地龙干等药物组成, 起益气活血作用, 临床用于治疗缺血性心脑血管疾病已多年, 且疗效显著。本观察资料显示加用心脉通胶囊治疗后该组患者 TIB 显著减少, 临床症状计分显著降低, 证实该药具有良好抗心肌缺血作用, 在常规西药治疗基础上结合心脉通胶囊的应用, 有利于临床症状改善和疗效提高。

3.2 心脉通胶囊的血管内皮保护效应

血管内皮不仅是一机械屏障, 有物质运转、自分泌、旁分泌等多种功能, 在心脑血管疾病生理和病理过程中起重要作用, 但也是一易损的功能界面, 对各种不同的病理生理刺激均可发生形态学和生物化学方面的改变。血管内皮损伤是增加 ET 释放的重要机制, 其过量释放可引起冠脉痉挛, 心肌缺血, 甚至坏死, 降低 ET 是保护心肌的重要手段^[7]。NO 具扩张血管, 降低血压, 抑制血小板粘附、聚集, 维持正常心输出量, 控制侧枝循环开放和调整局部组织血流灌注, 保持心肌血流灌注等重要作用, 能拮抗 ET 收缩血管效应, 是内源性心肌保护物质^[8]。两者的生物学效应相反, 同时参与心血管功能的调节及冠心病发病过程, 因此保护血管内皮损伤, 有效抑制 ET 分泌, 促进 NO 释放, 调节两者血浆浓度平衡以改善心肌供血、供氧, 是治疗冠心病的重要途径。本实验结果显示, 心脉通胶囊用药后心肌缺血得到明显改善的同时, 血浆 ET 浓度显著降低, 血浆 NO 水平显著提高, 表明心脉通胶囊对内源性血管活性物质和心肌保护物质的代谢起积极调节作用, 能有效抑制 ET 分泌, 促进 NO

的合成和释放,拮抗 ET 效应,以扩张冠脉,改善心肌供血。结合既往研究^[9],可以认为心脉通胶囊在心肌缺血状态下对血管内皮损伤和血管内皮细胞的内分泌功能起保护、修复和调节作用。本研究提示心脉通胶囊这一血管内皮保护效应是其抗心肌缺血、治疗冠心病重要机制之一。《千金要方·脉极》曰:“心有病,从脉起”,在缺血性心脏病防治研究中,探讨中药血管内皮保护效应有其重要意义。

在冠心病心肌缺血保护的研究中,缺血/再灌注损伤与自由基介导的脂质过氧化有关,自由基增多和氧自由基触发的脂质过氧化反应是导致缺血性损伤及再给氧损伤的主要原因,是引起冠心病恶化的重要环节。有动物实验表明^[10],脂质过氧化的致损伤作用是内皮细胞损伤的主要原因之一,可引起血管内皮细胞结构和功能改变。因此有效清除自由基,增强机体的抗氧化能力,对血管内皮损伤和心肌缺血将起保护和治疗作用。本资料还显示,经心脉通胶囊治疗后,SOD 活性明显升高,MDA 浓度明显下降,有资料表明在抗脂质过氧化过程中心脉通胶囊可起内、外源性抗氧化剂样作用^[11],表明心脉通胶囊保护血管内皮功能、对抗自由基损伤,在心肌缺血损伤的保护过程中起重要作用。

3.3 心脉通胶囊抗心肌缺血的双重作用

在心肌保护过程中,心脉通胶囊一方面提高 NO、SOD 水平,以扶正治本,另一方面降低 ET、MDA 浓度,以驱邪治标,显示该药在调节内源性血管活性物质、心肌保护物质代谢和氧自由基代谢方面起扶正祛邪、标本兼治作用,在抗心肌缺血过程中起双重作用。现代药理研究表明人参能纠正心肌缺氧代谢和改善血流动力学;三七、川芎、地龙干活血化痰能抗纤溶、抗血栓,扩张冠脉,解除小动脉痉挛,增加冠脉血流量,以改善心肌供血;大黄祛瘀生新能降血脂、抗氧化,改善血液流变性,促进血液循环。近有报道^[12],红参还可促进内皮细胞生理活动,人参皂甙能保护血管内皮对抗氧自由基损伤,并能激活培养的牛主动脉内皮细胞释放 NO。

心脉通胶囊的心肌保护作用可能通过多种途径起综合效应,但具体药理作用有待于深入研究。

参考文献:

- [1] 吴林,张钧华,汪丽蕙,等.三种无创方法诊断冠心病无症状心肌缺血的价值[J].中华循环杂志,1992,7:137.
- [2] Mulcahy D, Keegan J, Macrae K A, *et al.* Ambulatory ST segment monitoring in the assessment of patients following PTCA[J]. Eur Heart J, 1989, 10(Suppl G): 30.
- [3] 国际心脏病学会和协会 WHO 命名标准化联合专题组.缺血性心脏病命名及诊断标准[J].中华心血管杂志,1981,9(11):75.
- [4] 许平.超氧化物歧化酶活力测定[J].中华医学检验杂志,1987,10(4):245.
- [5] 周翔,辛中国,孙国光.血清过氧化脂质的测定和意义[J].白求恩医科大学学报,1985,11(4):209.
- [6] 李静,陈可冀.无症状心肌缺血及其中西结合治疗[J].中国中西医结合杂志,1992,12(9):548.
- [7] Lusch T F, Wenzel R R. Endothelin and endothelin in antagonists pharmacology and clinical implications[J]. Agents Actions Suppl, 1995, 45:237.
- [8] Yao S K, Akhtar S, Charru A, *et al.* Endogenous and exogenous nitric oxide protect against intracoronary thrombosis and reocclusion after thrombolysis[J]. Circulation, 1995, 92(4):1005.
- [9] 丘瑞香,贺敬波,蓝军.心脉通胶囊保护血管内皮损伤的临床研究[J].中国中西医结合杂志,1998,18(2):74.
- [10] Badimon J J, Fuater V, Chesebro J H, *et al.* Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease[J]. Circulation, 1993, 87(Suppl II):3.
- [11] 丘瑞香,罗致强,罗汉川,等.心脉通胶囊对冠心病心肌缺血患者抗脂质过氧化损伤的临床研究[J].中国中西医结合杂志,1997,17(6):342.
- [12] Kim H, Chen X, Gillis C N. Ginsenosides protect pulmonary vascular endothelium against free radical induced injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1992, 189(2):670.

(编辑 刘清海)