

● 临床论著 ●

化痰祛瘀汤对冠心病稳定性心绞痛患者血清 hs - CRP、TNF - α 、IL - 6 的影响及疗效观察

胡黎文¹, 李思晴¹, 胡雪松¹, 杨德钱², 赵凤林²

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208;

2. 重庆市垫江县中医院, 重庆 垫江, 408300)

[摘要] 目的:探讨化痰祛瘀汤对冠心病稳定性心绞痛痰瘀互结证患者血清 hs - CRP、TNF - α 、IL - 6 的影响及疗效观察。方法:将冠心病稳定性心绞痛(SCAD)痰瘀互结证患者60例随机分成2组各30例,2组均给予西医常规治疗,治疗组加用化痰祛瘀汤治疗。2组疗程均为8周,比较2组综合疗效及中医证候疗效及治疗前后 hs - CRP、TNF - α 和 IL - 6 水平的变化。结果:治疗组综合疗效和中医证候疗效明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2组 hs - CRP、TNF - α 、IL - 6 水平治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论:化痰祛瘀汤治疗冠心病稳定性心绞痛痰瘀互结证有较好的疗效性及安全性,同时可以降低 hs - CRP、TNF - α 、IL - 6 等炎症因子水平,提高冠状动脉粥样斑块的稳定性,保护血管内皮。

[关键词] 冠心病稳定性心绞痛;痰瘀互结证;炎症因子;化痰祛瘀汤

[中图分类号] R259.414 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.07.001

Effect of Huatan Quyu decoction on serum high - sensitivity C - reactive protein, tumor necrosis factor - α , and interleukin - 6 in patients with stable angina and its clinical efficacy

HU Li - wen¹, LI Si - qing¹, HU Xue - song¹, YANG De - qian², ZHAO Feng - lin²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. Dianjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 408300, China)

Abstract: Objective: To investigate the effect of Huatan Quyu decoction on serum high - sensitivity C - reactive protein (hs - CRP), tumor necrosis factor - α (TNF - α), and interleukin - 6 (IL - 6) in patients with stable angina and its clinical efficacy. Methods: A total of 60 stable angina patients with intermingled phlegm and blood stasis were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. Both groups were given conventional Western medicine treatment, and the patients in the treatment group were given Huatan Quyu decoction in addition. The course of treatment was 8 weeks for both groups, and the two groups were compared in terms of overall response, the clinical outcome of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, and changes in serum levels of hs - CRP, TNF - α , and IL - 6 after treatment. Results: The treatment group had significantly better overall response and clinical outcome of TCM syndrome than the control group ($P < 0.05$). Both groups had significant changes in the serum levels of hs - CRP, TNF - α , and IL - 6 after treatment, and there were significant differences between the two groups after treatment ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Conclusion: Huatan Quyu decoction has good clinical efficacy and safety in the treatment of stable angina with intermingled phlegm and blood stasis and can reduce the levels of inflammatory factors hs - CRP, TNF - α , and IL - 6, improve the stability of coronary atheromatous plaque, and protect the vascular endothelium.

Key words: stable angina; intermingled phlegm and blood stasis; inflammatory factor; Huatan Quyu decoction

基金项目:重庆市垫江县科学技术委员会资助项目(编号:djkjxm2016jsyfysfy044);全国基层名老中医专家传承工作室支持项目(国中药办人教发[2015]25号)

第一作者:胡黎文,男,2011级本硕连读研究生,研究方向:中医内科学(心血管疾病方向)

通讯作者:赵凤林,男,副主任中医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治心血管疾病, E - mail: zfl95f50d03@163.com

冠心病稳定性心绞痛(Stable Coronary Artery Disease, SCAD)是由多种因素引起冠状动脉管腔相对或绝对狭窄,冠脉供血不足,发生心肌缺血、缺氧,以胸痛、胸闷为主要特征的缺血性心脏病,高发病率及高病死率是其流行病学主要特征^[1]。动脉粥样硬化是关键致病环节,而其本身是一种慢性炎症反应性疾病,故在 SCAD 防治过程中应重视减少炎症反应。SCAD 应归属于中医学“胸痹”范畴,在其发病过程中,“痰”“瘀”扮演了重要角色,二者联系密切,互为因果,痰瘀互结是 SCAD 发生发展过程中不可忽视的关键病机。故笔者自拟化痰祛瘀汤从痰瘀辨治 SCAD 患者,鉴于炎症反应在冠心病心绞痛发病中占据重要地位,故借此探讨化痰祛瘀汤对 SCAD 患者高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素 6(IL-6)的影响及疗效观察。现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所选病例均来源于 2016 年 3 月至 2017 年 3 月重庆市垫江县中医院心病科住院部,根据随机数表法随机分为 2 组,每组 30 例。治疗组中,男 15 例,女 15 例;年龄 40~62 岁,平均(53.17 \pm 4.66)岁;病程 1.3~5.5 年,平均(3.56 \pm 0.69)年;并发症:糖尿病 1 例,高血压病 14 例,高脂血症 2 例;有中风病史 3 例。对照组中,男 14 例,女 16 例;年龄 41~65 岁,平均(54.34 \pm 4.57)岁;病程 1.0~5.7 年,平均(3.74 \pm 0.82)年;并发症:糖尿病 3 例,高血压病 15 例,高脂血症 3 例;有中风病史 2 例。2 组在性别、年龄、病程及并发症等方面,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照“慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南”^[2]拟定。心绞痛分级:I 级:日常活动(如行走,爬坡,上楼梯)能够耐受,高强度、快速、持久的活动可诱发心绞痛发作;II 级:日常活动稍微受限,在高强度、快速、持久的活动(如:快速奔跑,进食后,或显著情绪波动)时受限更明显,静息状态下通常无自觉症状;III 级:日常活动明显受限,以普通速度行走超过 200m 或连续登楼层超过 1 层则出现心绞痛表现;IV 级:所有行动甚至静息下均能引起胸痛胸闷表现。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]拟定。主症:(1)胸痛;(2)胸闷。次症:(1)心悸;(2)气短喘促;(3)肢体困重;(4)咳嗽

多痰。舌象:舌暗淡或有瘀点、瘀斑,舌下脉络迂曲、青紫,苔浊腻或滑。脉象:脉涩或滑。在证候诊断时,符合主要症状 1 项,次要症状 2 项或更多,参照舌象、脉象,即可确诊。

1.3 排除标准 (1)经诊断证实为急性心肌梗死以及其他心脏疾病,或肋骨骨折、胸膜病变、神经痛等其他系统疾病所造成的胸痛;(2)年龄 < 40 岁或 > 70 岁;(3)心绞痛 IV 级、合并难治性高血压病,或伴有重度传导阻滞、房扑、房颤、病态窦房结综合征等严重心律失常;(4)严重心、肺、肝、肾功能不全以及全身血液系统疾病;(5)依从性差,精神异常不能配合;(6)曾对本研究中所用药物过敏或有药性抵抗经历。

2 治疗方法

2.1 对照组 予西医常规治疗。阿司匹林肠溶片(北京市燕京药业有限公司生产)100mg,口服,每天 1 次;阿托伐他汀钙片(Godecke GmbH 生产)20mg,口服,每晚 1 次;单硝酸异山梨酯片(北京京丰制药有限公司生产)20mg,口服,每天 2 次;酒石酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司生产)50mg,口服,每天 1 次。根据患者实际情况调整用药,平稳血压、血糖。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用化痰祛瘀汤治疗。组成:瓜蒌 15g,薤白 15g,半夏 12g,桂枝 12g,茯苓 15g,丹皮 9g,桃仁 10g,赤芍 9g,地龙 6g,木香 10g,枳壳 12g。每天 1 剂,早晚饭后 30min 各服 1 次,由医院煎药房统一煎煮。

2 组均以 4 周为 1 个疗程,2 个疗程后比较疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)观察心绞痛发作的频率、持续时间长短、疼痛程度;(2)记录相关中医证候,根据中医证候积分表进行评分(主症按轻、中、重分别给予 2、4、6 分,次症分别给予 1、2、3 分,最后积分汇总)^[3];(3)观察 2 组患者炎症因子水平变化,分别于治疗前后检测 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平。

3.2 疗效标准 (1)心绞痛疗效标准^[3]。显效:心绞痛症状消失,超过日常体力活动可耐受,心绞痛分级至少减少 2 级,I、II 级心绞痛患者基本无症状;有效:心绞痛症状明显改善,疼痛发作频率、程度及持续时间有明显减轻,心绞痛分级降低 1 级,日常体力活动可耐受;无效:心绞痛症状基本无改善,不能耐受日常体力活动,心绞痛分级不变或升高。(2)中医证候

疗效标准^[3]。显效:临床症状、体征显著改善,证候积分降低 $\geq 70\%$;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分降低 $\geq 30\%$,但 $< 70\%$;无效:临床症状、体征无明显好转,证候积分降低 $< 30\%$ 。

3.3 统计学方法 所有数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,同组治疗前后比较采用配对 t 检验,2 组间比较采用独立样本 t 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组综合疗效比较 总有效率治疗组为 93.33%,明显优于对照组的 70.00%,差异有统计学意义。(见表 1)

表 1 2 组综合疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率[n(%)]
治疗组	30	11	17	2	28(93.33) ^a
对照组	30	7	14	9	21(70.00)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.2 2 组中医证候疗效比较 总有效率治疗组为 83.33%,明显优于对照组的 66.66%,差异有统计学意义。(见表 2)

表 2 2 组中医证候疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率[n(%)]
治疗组	30	20	5	5	25(83.33) ^a
对照组	30	12	8	10	20(66.66)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.3 2 组治疗前后 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平比较 2 组 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平较治疗前均明显降低,组内比较差异具有统计学意义;组间比较,差异亦有统计学意义。(见表 3)

表 3 2 组治疗前后 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(g/L)
治疗组	30	治疗前	10.47 \pm 3.28	30.66 \pm 4.55	186.56 \pm 42.24
		治疗后	6.40 \pm 0.97 ^{ab}	26.02 \pm 2.95 ^{ab}	122.32 \pm 36.69 ^{ab}
对照组	30	治疗前	12.16 \pm 3.96	31.52 \pm 5.32	199.37 \pm 43.64
		治疗后	6.92 \pm 0.92 ^a	28.19 \pm 3.96 ^a	158.49 \pm 42.77 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.5 不良反应 治疗 2 个疗程后,2 组患者血尿便常规、肝肾功能均未见明显异常。治疗期间,治疗组未见任何不适;对照组皮肤瘙痒 1 例,未见皮疹、红斑,处理后症状明显缓解,余无明显不良反应。

4 讨论

SCAD 属于中医学“胸痹”“心痛”范畴,是以胸

痛、胸闷为主要症状的心系疾病。《金匱要略》中总结胸痹病机为“阳微阴弦”,认为其是本虚标实之证,以心阳、脾阳、肾阳亏虚为本,以痰、瘀、寒等为标。其证型目前无统一定论。由于证候分布的地域性差异,以及不同辨证理论及统计方法,各家总结出不同的证型,但也不乏相同之处。目前辨证分型多以八纲辨证与脏腑辨证为主体进行延伸,深刻掌握证型本质,是中医辨治胸痹的基石。临床上我们总结出痰瘀互结证是出现较频繁的中医证型,也是疾病发生发展过程中不可忽视的重要证型。痰浊、瘀血是疾病发展过程中的病理产物,又是引起疾病发生的重要因素,其可由多种原因产生。饮食不节,脾胃损伤,气血生化无力,致中气匮乏而心气衰弱,血运动力不足,脉道瘀滞;脾胃运化失司,聚湿成痰,上蒙清窍而致胸阳不振,痰瘀互结,心脉痹阻发为胸痹。或肾阳亏虚,无力鼓动五脏之阳气,心气不足或心阳亏虚,血运无力,脉道瘀滞;肾气虚,蒸腾气化功能障碍,水湿上泛中焦,聚而为痰,瘀阻胸阳,发为胸痹。津之聚,则为痰,血之滞,则为瘀,而两者同根同源,故痰可致瘀,瘀也可生痰,二者相互依存,常共同致病。朱丹溪云:“自气成积,自积成痰,痰挟瘀血,遂成窠囊”,首先提出痰瘀致病的理论。《仁斋直指方附遗·方论》中的气血痰水引发真心痛之说也充分体现了痰瘀致病的观点。因此,痰瘀同治对冠心病心绞痛的治疗有重要价值,我们要打破常规思维,不要一味追求活血化瘀,应从多角度思考,从疾病本身出发,明确疾病本质,才能做到药到病除。

本研究采用化痰祛瘀汤治疗 SCAD,此方由瓜蒌薤白半夏汤协同桂枝茯苓丸化裁而来,瓜蒌薤白半夏汤选自汉代《金匱要略》,是具有理气通阳、祛痰宽胸作用的治疗胸痹的常用方剂。其中瓜蒌实为君,取涤痰散结、宽胸理气之意;薤白为臣,温通胸阳、祛除痰浊;半夏燥湿化痰,和胃降逆,加强祛痰散结之功。桂枝茯苓丸选自《金匱要略》,是张仲景治疗血瘀证的常用方。其中桂枝温经散寒、活血通络;丹皮、桃仁、赤芍活血化瘀,芍药兼养血和营,茯苓健脾渗湿,酌加长于通行经络之地龙,增强化痰通络之效力。痰、瘀常导致气机不利,而气道推动功能障碍又可加重痰、瘀,故需配伍木香、枳壳调达气机。全方共奏化痰逐瘀、通阳散结之效。现代药理研究证明瓜蒌薤白半夏汤可通过舒张冠脉血管、降低血黏度、改善血流动力学、抑制血管紧张素

合成酶表达、降低心肌耗氧量等改善心肌缺血,同时可延缓斑块形成,预防血栓,保护心肌细胞^[4-7]。有动物实验证明,瓜蒌薤白半夏汤可通过减低主动脉氧化低密度脂蛋白受体的表达,调控血脂,保护血管内皮,从而起到抗动脉粥样硬化效果^[8]。桂枝茯苓丸可通过抑制低密度脂蛋白和过氧化脂质产生,减少炎症反应来延缓动脉粥样硬化进程,同时抗血小板聚集、降低血液黏度^[9]。地龙作为活血通络的常用药,研究证明其可通过抑制凝血因子活性,降低血液黏稠系数,降低低密度脂蛋白胆固醇水平,起到抗动脉粥样硬化以及降低血栓负荷的作用,在修复血管内皮损伤方面也有一定作用^[10]。综上所述,化痰祛瘀汤一方面可化痰祛瘀、通阳散结,使痰饮速消,瘀血自除,血流畅通,胸痹自解。另一方面可抑制凝血因子活性,降低血液黏稠度,减轻血栓负荷;降低炎症因子水平,减少斑块表面刺激因子黏附,稳定斑块;促进新生血管再生,减少心肌细胞损伤,达到多角度、多靶点治疗冠心病心绞痛的作用。

炎症因子的高表达在 SCAD 研究中占据越来越重要的位置。现认为在冠状动脉硬化的基础上,由于斑块的不稳定、破裂,从而出现冠脉管腔部分或完全闭塞,而斑块局部炎症严重程度与斑块稳定性成正相关^[11]。因此,我们可以将敏感的炎症标志物作为反映疾病程度和预测疾病风险的指标。目前与冠心病相关联的炎症因子研究较多的包括 hs - CRP、TNF - α 、IL - 6。其中 hs - CRP 是急性炎症反应过程中的分泌蛋白,在反映斑块稳定程度、心血管疾病转归方面有独特优势,hs - CRP 水平的升高与心脏猝死、急性心梗的发生有明显相关性^[12-13]。TNF - α 是机体内巨噬细胞分泌的具有促炎症和抗肿瘤作用的细胞因子,其可黏附在动脉斑块表面,通过自身刺激作用介导和放大相关作用,增强炎症反应,促斑块破裂及血栓形成,加大急性冠脉综合征发病风险,可作为冠心病预后观测指标^[14]。IL - 6 是一种由许多细胞分泌的促炎症因子,其可通过体液、免疫介导炎症进展、宿主防御及细胞损伤。研究表明,血清中长时间过量的 IL - 6 可增强嗜酸性粒细胞的表达,促进氧自由基的释放,从而加重心肌细胞的损伤^[15]。此三大指标在痰瘀证患者发病及病情进展中发挥了巨大作用。因此,在痰瘀证患者治疗过程中应重视 hs - CRP、TNF - α 、IL - 6 的水平动态监测,在判断病情进展程度的同时,也可

作为某药物治疗 SCAD 痰瘀互结证患者的治疗效果观察指标之一。

本研究结果显示,化痰祛瘀汤能明显改善心绞痛症状以及相关中医证候,同时具备疗效性和安全性,值得临床应用与推广。另外,在观察中发现化痰祛瘀汤明显减低血清中 hs - CRP、TNF - α 、IL - 6 三大炎症因子水平,说明化痰祛瘀汤可以抑制动脉粥样硬化过程中的炎症反应,稳定斑块,保护血管内皮,从而发挥治疗心绞痛的作用。但其中的机制可能有诸多环节,仍需进一步考证。

参考文献

- [1] 国家心血管中心. 中国心血管病报告 2014[M]. 北京:中国大百科全书出版社,2015.
- [2] 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[S]. 中华心血管病杂志,2007,35(3):195-206.
- [3] 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,2002:72-73.
- [4] 李航,李建锋,赵启韬. 瓜蒌薤白半夏汤的心肌保护机制研究进展[J]. 中医药导报,2014,20(15):39-41.
- [5] 沈雁,韦红. 瓜蒌薤白半夏汤对血管紧张素 II 诱发心肌成纤维细胞增殖与胶原合成的抑制作用[J]. 上海中医药杂志,2011,45(6):70-71.
- [6] 单自琴,许剑婕. 瓜蒌薤白半夏汤加减治疗冠心病心绞痛痰浊痹阻证对于心肌血运重建的影响[J]. 世界中医药,2017,12(1):53-56.
- [7] 杜文婷,刘萍,邓兵,等. 基于血管功能及结构探讨瓜蒌薤白半夏汤对痰瘀互结型冠心病合并颈动脉斑块患者的临床疗效[J]. 中华中医药杂志,2016,31(10):4325-4328.
- [8] 郭建恩,米树斌,闫秀川,等. 瓜蒌薤白半夏汤对 ApoE 小鼠血脂代谢、氧化应激和主动脉 Lox - 1 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2017,42(4):752-757.
- [9] 宿佩勇,王健. 桂枝茯苓丸研究进展[J]. 中药药理与临床,2015,31(1):356-357.
- [10] 李璐,王永香,王秀海,等. 地龙及其复方治疗糖尿病肾病的机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,3(7):227-278.
- [11] 陈磊磊,王泽穆,陈波,等. 血清胆固醇与炎症因子和冠心病斑块稳定性的相关性分析[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2014,32(9):1224-1225.
- [12] 张锐,葛建军. 四种炎症因子与冠心病的关系研究[J]. 安徽医药,2014,18(4):695-697.
- [13] 林勇军,吴春芳,叶志荣,等. 超敏 C 反应蛋白和脑钠肽及脂联素水平与冠心病患者相关性[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(5):463-466.
- [14] 刘虹,徐庆科,夏伟,等. 冠心病与炎症因子 IL - 6、IL - 8、IL - 10、hs - CRP 及 TNF 的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2011,19(9):1446-1447.
- [15] 冯素莲,冯素花,刘俊峰. 白细胞介素 6、细胞间黏附分子 1 在冠心病中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(12):1711-1712.