

● 论著 ●

益气舒心丸对冠心病 PCI 术后患者左心室舒张功能的影响和机制研究 *

贺青军 陈伟强 罗智敏 庞建萍 欧惠珍 刘照宏

(广东省佛山市中医院心血管内科 佛山 528000)

摘要:目的:观察益气舒心丸对冠心病 PCI 术后患者左心室舒张功能的影响并探讨相关机制。方法:将符合诊断标准的 102 例冠心病患者随机分为两组。对照组 50 例予西医常规治疗,不加用任何具有益气或活血作用的中药或中成药;治疗组 52 例在西医治疗基础上,加用益气舒心丸,治疗 6 个月。测定治疗前后气虚证、血瘀证积分和一氧化氮(NO)、hs-CRP、内皮素-1(ET-1)等指标的变化。同时,治疗前后行彩色多普勒超声心动图测定左心室舒张功能等指标变化。结果:治疗组的气虚证、血瘀证积分较治疗前明显降低,优于对照组($P<0.05$);治疗组的 ET-1、hs-CRP 较治疗前明显降低,NO 较治疗前升高,均优于对照组($P<0.05$);治疗组的超声心动图测定左心室舒张功能等指标较对照组改善明显,差异有显著统计学意义($P<0.05$)。结论:益气舒心丸可改善冠心病 PCI 术后患者气虚血瘀状态,改善血管内皮功能,增加舒张期心肌顺应性,从而改善左心室舒张功能。

关键词:PCI 术后;气虚证;血瘀证;益气舒心丸;左心室舒张功能;一氧化氮、hs-CRP、内皮素-1

Effect and Mechanism of Yiqishuxin Pill on Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Coronary Heart Disease After PCI

HE Qing-jun, CHEN Wei-qiang, LUO Zhi-min, PANG Jian-pin, OU Hui-zhen, LIU Zhao-hong

(Cardiovascular Internal Medicine, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan, Guangdong 528000)

Abstract: Objective: Observe the effect and mechanism of Yiqishuxin pill on left ventricular diastolic function in patients with coronary heart disease after PCI. Method: 102 Cases of ACS were randomly divided into 2 groups according to the diagnostic criteria. The control group (50 cases) received routine treatment of western medicine, without using any chinese medicine with supplementing Qi and activating blood circulation effect. The treatment group (52 cases) on the base of western medicine treatment, plus Yiqishuxin pill, 6 months for a course of treatment. Before and after the treatment, the integral of Qi deficiency and blood stasis syndrome, nitric oxide (NO), hs CRP, endothelin-1 (ET-1) were determined. At the same time, left ventricular diastolic function was tested by color Doppler echocardiography. Result: The integral of Qi deficiency and blood stasis syndrome of the treatment group decreased significantly than before treatment, better than the control group ($P<0.05$); the ET-1, hs-CRP of the treatment group lower significantly than before treatment, the NO of the treatment group increased significantly than before treatment, and better than the control group ($P<0.05$); the left ventricular diastolic function of the treatment group were improved significantly compared with the control group, the difference was statistical significant ($P<0.05$). Conclusion: Yiqishuxin pill can improve the Qi and blood stasis state, endothelial function, diastolic myocardial compliance of the coronary heart disease patients after PCI, thereby improving left ventricular diastolic function.

Key words: After PCI; Qi deficiency; Blood stasis; Yiqishuxin pill; Left ventricular diastolic function; Nitric oxide; Endothelin 1; High sensitive C-Reactive Protein

中图分类号:R543.3

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.06.001

冠心病的存在必然会损害心功能,即使进行了有效的冠脉血运重建,心功能仍然不能完全恢复正常,目前由于经皮冠状动脉介入治疗(PCI)手术存在相对缺陷,对 PCI 术后左心室舒张功能远期变化的研究报告仍较少。至于是否随着时间的推移心功能可进一步好转,尚有待于随访观察,且其改善是一个非常缓慢的过程,提示术后应加强改善左心室舒张功能(LVDF)的药物治疗。而目前西药治疗 LVDF 的主要药物有 Ca^{2+} 拮抗剂、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI),临床具有较好疗效,但这些药物副作用大,长期应用受到限制。因此,积极探讨中医药治疗 LVDF 较安全、有效的方法是临床研究的重要课题。本研究旨在利用彩色多普勒超声心动图,观察应用具有益气、活血化瘀作用

的益气舒心丸对冠心病 PCI 术后患者左心室舒张功能的影响,并与对照组对比,以讨论药物可能机制。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2014 年 10 月~2015 年 3 月佛山市中医院心血管内科的住院病人,按照患者进入研究的顺序,采用随机数字编制规定的分组和方法分别给予治疗,共纳研究 116 例。因死亡或其它原因不能完成最终冠状动脉造影(CAG)为脱落病例,其中 9 例患者(对照组 5 例、治疗组 4 例)疗程结束后拒绝再次 CAG,4 例(两组各 2 例)患者失访,1 例(治疗组)中途退出研究。以最后完成 CAG 复查的患者 102 例为数据统计对象,其中对照组 50 例,治疗组 52 例,两组患者在年龄、性别、中医辨证分型、

* 基金项目:广东省佛山市 2014 年科技局立项攻关课题(编号:2014AB00334)

病程严重程度、危险因素及合并症方面比较无明显差异($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男/女(例)	年龄(岁)	合并高血压(例)	合并糖尿病(例)	UA(例)	STMI(例)	NSTMI(例)	心气虚证(例)	心血瘀阻证(例)	气虚血瘀证(例)
对照组	50	24/26	61.3± 14.8	21	15	20	11	19	16	14	20
治疗组	52	28/24	59.9± 13.7	19	17	25	10	17	12	13	27

1.2 诊断标准和纳入标准 参照 2000 年 9 月欧洲心脏病协会制定的急性冠状动脉综合征(ACS)诊断标准^[1],年龄 35~80 岁。同时参照《中药新药临床研究指导原则》^[2],中医诊断为胸痹心痛,辨证分为心气虚证、心血瘀阻证或气虚血瘀证的 ACS 患者。

1.3 排除标准 排除严重心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、严重心脏瓣膜疾病、肝肾功能严重损害、自身免疫性疾病、严重的血液系统疾病、精神病、恶性肿瘤患者。本研究经医院医学伦理委员会批准,且所有患者均签署知情同意书。

1.4 治疗方案 对照组给予基础药物治疗:氯吡格雷(国药准字 J20080090)75 mg/d 和拜阿司匹林(国药准字 J20080078)100 mg/d,至少 3 d,根据病情选择 β 受体阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂、他汀类调脂药等药物,不使用任何具有益气或活血作用的中药或中成药。治疗组:在对照组用药基础上,加用益气舒心丸(佛山市中医院制剂中心配制,主要成分:党参、三七、白术、丹参等),每次 1 包(10 g),每天早晚各 1 次,共服用 6 个月。

1.5 气虚证和血瘀证的计分 血瘀证的计分:按王阶的《活血化瘀研究与临床方法》^[3]中关于“血瘀证”症候分别计分:心绞痛(根据轻、中、重分别计 6、10、15 分),舌质紫暗或有瘀斑、口唇及齿龈暗、舌下脉络曲张、脉涩或结代,每项计 10 分;气虚证计分:按《中医虚证辨证参考标准》^[4]中关于气虚证的诊断标准计分:心悸计 18 分,神疲乏力计 16 分,少气懒言计 12 分,短气计 10 分,胸闷计 6 分,自汗、纳差各计 5 分,大便溏计 4 分,失眠多梦、面色淡白、腰膝酸软各计 3 分,舌淡或淡胖有齿痕、脉虚无力(软、弱、濡、细等)或结代各计 1 分。

1.6 实验室各指标的检测 一氧化氮(NO):采用硝酸还原法检测;高敏 C 反应蛋白(hs-CRP):采用免疫透射浊度法检测;内皮素-1(ET-1):采用放射免疫均相竞争法测定,根据试剂盒和仪器说明书操作进行。以上各实验指标在患者纳入研究时及治疗结束后各检测 1 次。

1.7 彩色多普勒超声心动图 所有符合纳入标准的病人,超声心动图检查时间为术前 0~13 d 和术后 6 个月,采用 Philips iE33 超声心动图仪,探头频率 3~11 MHz。测量左心结构变化指标:室间隔舒张末

期厚度(IVSd)、左心室后壁舒张末期厚度(LVPWTd)、左心房内径(LAD);同时测定左心室舒张功能指标:E 波最大速度(PFVE),A 波最大速度(PFVA),PFVE/PFVA 比值、E 波减速时间(DT)及左室等容舒张时间(IVRT)。

1.8 统计学处理 应用统计学软件 SPSS 17.0 进行统计学处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布用 t 检验,不符合正态分布的用非参数检验,两个数据差别的显著性比较采用 t 检验;计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组气虚证、血瘀证计分值比较 治疗前,两组患者气虚证、血瘀证计分无明显统计学差异, $P>0.05$;治疗后,两组患者气虚证、血瘀证计分均有不同程度下降, $P<0.01$;但治疗组下降较对照组明显, $P<0.05$ 。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后气虚证、血瘀证计分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	气虚证计分	血瘀证计分
对照组	50	治疗前	93.6± 10.8	30.8± 7.3
		治疗后	91.6± 13.2 [#]	28.8± 6.1 [#]
治疗组	52	治疗前	92.2± 15.6 [*]	31.6± 6.8 [*]
		治疗后	84.1± 12.7 ^{#△}	26.6± 5.7 ^{#△}

注:与对照组治疗前比较,^{*} $P>0.05$;与治疗前比较,[#] $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组实验室指标比较 两组患者治疗前比较, $P>0.05$ 。治疗后,治疗组的 ET-1、hs-CRP 较治疗前降低,NO 较治疗前升高,均优于对照组, $P<0.05$ 。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 NO、ET-1、hs-CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	NO(μ mol/L)	ET-1 (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组	50	治疗前	46.8± 10.9	11.9± 2.8	3.62± 0.22
		治疗后	49.1± 12.3	10.8± 3.5	3.06± 0.32
治疗组	52	治疗前	45.6± 11.1 [*]	12.1± 3.2 [*]	3.54± 0.34 [*]
		治疗后	53.4± 13.5 [#]	9.8± 2.7 [#]	2.79± 0.23 [#]

注:与对照组治疗前比较,^{*} $P>0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后左心结构变化比较 治疗组治疗效果明显优于对照组, $P<0.05$ 。见表 4。

表 4 两组治疗前后左心结构变化比较(mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IVSd	LVPWTd	LAD
对照组	50	治疗前	13.1± 1.5	13.5± 1.4	44.3± 7.6
		治疗后	12.6± 1.3 [*]	13.2± 1.5 [*]	42.8± 6.0 [*]
治疗组	52	治疗前	13.3± 1.3	14.1± 1.0	44.8± 8.7
		治疗后	12.5± 1.3 [△]	12.4± 1.2 [△]	38.1± 2.5 [△]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。

2.4 两组治疗前后左心室舒张功能指标比较 治疗组各项指标较治疗前均有明显改善, $P<0.05$, 治

疗组 PFVE、PFVA、PFVE/PFVA 改善明显优于对照组, $P<0.05$ 。见表 5。

表 5 两组治疗前后左心室舒张功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	PFVE (cm/s)	PFVA (cm/s)	PFVE/PFVA	DT (ms)	IVRT (ms)
对照组	50	治疗前	47.2± 9.6	74.9± 10.1	0.82± 0.21	212.8± 41.2	108.4± 11.9
		治疗后	53.4± 10.2 [*]	67.6± 10.4 [*]	0.88± 0.11 [*]	176.9± 18.5 [*]	92.4± 12.7 [*]
治疗组	52	治疗前	46.8± 8.7	75.2± 8.9	0.80± 0.18	213.6± 38.5	107.6± 12.3
		治疗后	60.2± 9.2 [△]	62.7± 10.8 [△]	1.18± 0.22 [△]	145.8± 19.7 [△]	85.5± 12.6 [*]

注:与治疗前比较, $^*P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

3 讨论

左心室舒张功能不全是由于左心室舒张期主动松弛能力受损和心肌顺应性降低,亦即僵硬度增加(心肌细胞肥大伴间质纤维化),导致左心室在舒张期的充盈受损,心搏量(即每搏量)减少,左心室舒张末期压增高而发生的心衰。目前已有大量研究表明炎症可能在动脉粥样硬化的始发和发展过程中扮演重要角色,也强烈提示冠脉粥样硬化是一种炎症性疾病,动脉粥样硬化是由血管紧张素 II,前炎症细胞因子和游离脂肪酸等物质介导形成,这些物质促进血管内皮细胞和平滑肌细胞产生活性氧自由基,进而通过几种途径造成内皮损伤,使内皮功能失调^[5]。高敏 C 反应蛋白是迄今为止反映人体非特异性炎症反应主要的、最敏感的指标之一,还是心血管事件的危险标志物。

研究表明,内皮素参与了左心室舒张功能障碍全部过程。ET 由于其强大的血管收缩效应和抑制心功能而参与了冠心病左心室舒张功能不全的病理过程,血浆 ET 增高程度与其临床状况密切相关。因此 ET 在冠心病左心室舒张功能不全的发病学中中具有极重要的意义。抑制血浆 ET 增加,保护血管内皮细胞的稳定性,则是防治冠心病左心室舒张功能不全的一种根本的有效手段。另外,大多数研究已经证明 NO 增加舒张期心肌顺应性。低浓度的 NO 可在心肌收缩中起正性肌力作用,而高浓度的 NO 对心肌起着舒张作用,NO 产生或作用的缺失可导致舒张功能失调。NO 或 cGMP 可成为舒张功能失调的有效治疗手段。但 NO 产生过多(例如衍生型一氧化氮合酶)可导致舒张功能失调,通常在过氧化形式下,等分子的 NO 和过氧化物之间反应可导致过氧化氮形成,从而引起不同的经基样物质形成,该类物质可调节蛋白质结构和功能。因此,NO 的缺乏和心力衰竭者舒张功能失调有关。

根据冠心病患者的临床证候特征,本病属于中医学的“胸痹心痛、真心痛”等范畴。其根本病机为“本虚标实”,气虚证和血瘀证为冠心病的基本证候和基本病理变化,且以气虚血瘀证组合更多见。研

究表明,血瘀、气虚贯穿于冠心病介入术后 1 年的整个病程,益气活血中药可有效干预冠心病介入术后患者血瘀、气虚及阳虚证候要素^[6]。益气舒心丸是我院根据中医理论研制而成的中药复方制剂,以党参、白术、白芍、三七、丹参、砂仁为主制成,具有标本兼治、益气、活血通脉的功效,临床上主要用运用于气虚血瘀及气滞血瘀之冠心病、心绞痛、心律失常等。已有的临床研究表明^[7-8],益气舒心丸在改善冠心病症状方面具有较好的效果,尤其对于气虚兼血瘀者有明确疗效。同时,益气舒心丸能明显缓解冠心病胸痛、胸闷等症状,调节血压,改善血液流变学、缺血性心电图等指标。另外,有研究发现益气舒心丸在改善慢性心衰的临床症状及实验指标有明显效果,其可能机制是通过调节血浆 ET-1、NO、Hs-CRP 水平^[9-10]。

综上所述,益气舒心丸可能通过改善冠心病 PCI 术后患者的血管内皮功能、冠状动脉循环,抗炎反应,降低心肌耗氧量、增强心肌细胞活力等多靶点、多途经的作用,并且改善了冠心病 PCI 术后患者的气虚血瘀状态,并有可能预防心血管事件的发生,从而提高冠心病 PCI 术后患者的生活质量,减少因左心室舒张功能不全发病入院而产生的医疗费用,从而最大限度的保障人民的生命财产安全,有着广泛的经济和社会意义,临床应用具有广阔的前景。但本研究由于入选样本量偏少,随访时间短,长期的临床效果尚需要大样本,多中心的临床研究进一步明确。

参考文献

[1]Bertrand ME,Simoons ML,Fox KA,et al.Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation;recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology [J].Eur Heart J,2000,21 (17): 1406-1432
[2]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].第二辑.1993.41-45
[3]陈可冀.活血化瘀研究与临床[M].北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1993.25-29
[4]沈自尹,王文健.中医虚证辨证参考标准[J].中西医结合杂志,1983,3 (2):598
[5]Rodondi N,Marques-Vidal P,Butler J,et al.Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults [J].Am J Epidemiol,2010,171(5):540-549 (下转第 10 页)

偏盛的行痹出现关节疼痛选用膈俞配用血海、风池，以期“治风先治血，血行风自灭”。寒邪偏盛的痛痹出现疼痛时选用肾俞配用关元，以提升阳气祛除寒邪而止痛。湿邪偏盛的着痹关节出现疼痛，选用肾俞、脾俞、胃俞、膀胱俞配用足三里、阴陵泉以健脾除湿止痛。其中背俞穴中肾俞(39,占 44.83%),肝俞(21,占 24.14%)使用频次为多。

3 讨论

膈穴使用频次统计表明:曲池穴、足三里、阳陵泉、阿是穴四穴是临床上治疗类风湿关节炎使用最广泛的腧穴。曲池穴为手阳明大肠经的合穴,足三里为足阳明胃经合穴,阳明经具有多气多血的特点,故对痹症(类风湿关节炎)具有疏经通脉以止痛的作用。类风湿关节炎临床上多表现为关节活动受限,屈伸困难,阳陵泉穴称为“筋会”,并且主治筋病即各种软组织疾病^[4]。在《灵枢·邪气藏府病形》曰:“筋急,阳陵泉主之。”对于运用较多的阿是穴,是以痛为腧,这与《灵枢·经筋》篇中:“以痛为输,燔针劫刺”相符。

经脉使用情况表明:阳经及督脉使用较多,其中足太阳膀胱经使用最多,足阳明胃经次之,手太阳和足少阳均少于足阳明,督脉使用频次位列第四。在《灵枢·经脉》中对于足太阳膀胱经有如下描述“其支者,从膊内左右别下贯胛,挟脊内,过髀枢,循髀外后廉下合腠中,以下贯腠内,出外踝之后,循京骨至小指外侧”,“是主筋所生病者,项、背、腰、尻、腠、腠、脚皆痛”^[5]。这与阳陵泉穴以及阿是穴的选取具有“殊途同归”之意。足阳明胃经乃多气多血之经,气血充盛,刺激足阳明以疏通经脉,调理气血以奏扶正祛邪之功,其中《灵枢·经脉》:“胃足阳明之脉,起于鼻,交颧中,旁约太阳之脉,下循鼻外,……”这与足太阳膀胱经互相呼应。手太阳小肠经与足太阳膀胱经经脉相接,能够推动与补充足太阳经的经气不足,具有经气相通之功。足少阳胆经使用与足阳明胃经相同,《灵枢·经脉》描述为“是主骨所生病者:头痛,颌痛,目锐眦痛,……,胸胁、肋、髀、膝外至胫、绝骨、外踝前,及诸节皆痛,小指次指不同。”可见胆经对于类风湿关节炎的关节疼痛具有一定的疗效。督脉,“阳

脉之海”,《灵枢·经脉》:“督脉之别……上项,散头上下,下当肩膊左右,别走太阳”,足太阳通过脑户穴与督脉相交,手太阳小肠经的后溪穴与督脉脉气相通。足阳明经通过神庭穴和水沟穴与督脉相会,足少阳经过大椎穴与督脉经气相应,而大椎为手足三阳之会,并且诸阳经通过阳维会合于督脉,督脉别称为“阳脉之都纲”。因此选取督脉穴为主,督脉主一身之阳^[6],治疗更能体现临床治疗类风湿关节炎选脉之周全,思维之缜密,这也是针灸的优势、精髓、魅力所在。

本文纳入 87 篇文献,目的在于统计分析针灸治疗类风湿关节炎腧穴和经脉使用情况,希望能为以后研究及选穴提供数据支持。结果为选取曲池、足三里、阳陵泉、阿是穴为主进行治疗,主要使用阳经经脉及督脉,其中足太阳膀胱经运用最多。辨证选穴选取太溪等“输穴”结合使用八风、八邪、背俞穴等穴进行临床辨证运用。

本文选取了针灸治疗类风湿关节炎的临床随机对照试验文献报告,所纳入文献符合试验组干预措施仅以针灸治疗,排除试验组干预措施为:推拿、针刀、放血、拔罐、刮痧等干预错的文献,以及实验研究、综述、理论探讨、经验总结、个案报道等。因此存在不足,纳入文献不全面。为此期望在以后的研究中全面纳入文献,以期更具说服力。在腧穴使用情况统计过程中发现部分文献列举所选腧穴时使用等字进行省略,导致部分腧穴被隐藏,这给统计结果带来一定的偏差。此外,在以后人力物力充足的前提下,能够全面的统计出针灸治疗类风湿关节炎的腧穴谱。

参考文献

[1]谭三春.补肾祛瘀针刺法治疗类风湿性关节炎的临床观察[D].湖北:湖北中医药大学,2013
[2]巴燕·艾克海提.温针灸配合西药常治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎的临床观察[D].北京:北京中医药大学,2013
[3]黄俊中.从整体观谈强壮穴与类风湿性关节炎的相关性[D].北京:北京中医药大学,2010
[4]杨英昕,张维斌,张敬中,等.悬钟阳陵泉超声波治疗急性腰椎间盘突出症疗效观察[J].新中医,2011,43(7):112-114
[5]沈雪勇.经络腧穴学[M].北京:中国中医药出版社,2008.113,178
[6]陈加云.以督脉穴为主火针治疗类风湿关节炎疗效观察[J].上海针灸杂志,2012,31(12):921

(收稿日期: 2016-04-22)

(上接第 3 页)

[6]张大武,王承龙,王培利,等.益气活血中药干预介入后急性冠脉综合征患者的中医证候演变 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013,11(4):385-388
[7]罗子幸,陈伟强,赵华云,等.舒心丸治疗胸痹气阴两虚兼血瘀证的临床研究[J].中医药通报,2006,5(2):51-52

[8]贺青军,赵华云,陈伟强,等.舒心丸治疗冠心病稳定型心绞痛 60 例临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(7):764-765
[9]陈伟强,赵华云,王文会,等.益气舒心丸对慢性心衰疗效的影响[J].湖南中医药大学学报,2011,31(6):15-16
[10]贺青军,赵华云,罗子幸,等.舒心丸对急性心肌梗死再灌注后心肌微循环的影响[J].中国实用医药,2011,6(35):31-32

(收稿日期: 2016-05-09)