

黄芪注射液治疗不稳定型心绞痛的临床研究

邵雪松 郭晓玲

(江苏省淮安市淮安医院心内科 淮安 223200)

摘要:目的:探讨黄芪注射液治疗不稳定型心绞痛的疗效及对患者基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制剂 1(TIMP-1)的水平影响。方法:选取本院心内科 2015 年 4 月~2016 年 10 月收治的 120 例冠心病患者,随机分为中西医组和西医组,每组 60 例,两组患者均给予抗凝、调脂、缓解心绞痛等常规治疗措施,中西医组患者同时给予黄芪注射液,两组患者疗程均为 2 周。结果:治疗后中西医组患者的胸痛、胸闷、心悸、乏力评分均显著低于西医组患者($P<0.05$),中西医组患者的 MMP-9 值显著低于西医组患者($P<0.05$),TIMP-1 值高于西医组患者($P<0.05$),中西医组患者的心电图疗效明显优于西医组患者($P<0.05$),中西医组患者的临床疗效明显优于西医组患者($P<0.05$)。结论:黄芪注射液联合常规疗法治疗冠心病的疗效确切,作用机制可能与降低血清 MMP-9 和提升 TIMP-1 水平有关。

关键词:不稳定型心绞痛;黄芪注射液;基质金属蛋白酶 9;基质金属蛋白酶组织抑制剂 1

Clinical Study on Treatment of Unstable Angina Pectoris with Astragalus Injection

SHAO Xue-song, GUO Xiao-ling

(The Huaian Hospital, Jiangsu, Huaian223200)

Abstract: Objective: To investigate the curative effect of astragalus injection on the treatment of unstable angina pectoris and the effect of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP-1). Methods: 120 Patients with coronary heart disease who were enrolled in our hospital from April 2015 to October 2016 were randomly divided into the traditional chinese and western medicine group and the western medicine group, 60 cases in each group. Two groups were given routine treatment measures such as anticoagulation, lipid regulation and relieving angina, patients in the traditional chinese and western medicine group were given astragalus injection at the same time, the treatment course of two groups were both 2 weeks. Results: The chest pain, chest tightness, palpitations and fatigue scores of the traditional chinese and western medicine group were significantly lower than those in the western medicine group after treatment ($P<0.05$). The MMP-9 values of the traditional chinese and western medicine group were significantly lower than those in western medicine group ($P<0.05$), and the TIMP-1 values were higher than those in the western medicine group ($P<0.05$). The efficacy of ECG in the traditional chinese and western medicine group was significantly better than that in the western medicine group ($P<0.05$), and the clinical efficacy of the traditional chinese and western medicine group was significantly better than that in the western medicine group ($P<0.05$). Conclusion: The curative effect of astragalus injection combined with routine treatment on coronary heart disease is accurate. The mechanism may be related to lowering serum MMP-9 and improving the level of TIMP-1.

Key words: Unstable angina pectoris; Astragalus injection; Matrix metalloproteinase 9; Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1

中图分类号:R541.4 文献标识码:B doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2018.01.002

冠心病是一种较为常见的心血管疾病,主要是指冠状动脉粥样硬化导致管腔狭窄或阻塞而引起心肌缺血、缺氧或坏死等症状,其发病率较高,且近年来的发病人数持续上升^[1]。冠心病的临床症状多为胸痛、胸闷、心前区不适、心悸、乏力等,严重者可出现心力衰竭、心律失常、猝死等并发症^[2]。目前临床上多采用西医疗法缓解并治疗冠心病的症状,但由于药物价格昂贵、毒副作用较大,故西药不适合长期使用^[3]。有研究表明^[4],黄芪能明显改善冠状动脉缺血,还能进一步抑制心肌细胞的死亡,对冠心病有较好的治疗效果。为了进一步探讨黄芪注射液治疗冠心病的疗效及对患者基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP-1) 的水平影响,本研究对冠心病患者西医疗法联合黄芪注射液治疗后的效果进行了分析比较,为临床上不稳定型

心绞痛患者的中西结合治疗提供了理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院心内科 2015 年 4 月~2016 年 10 月收治的 120 例冠心病患者,随机分为中西医组和西医组各 60 例。中西医组中男 38 例、女 22 例;年龄 46~77 岁,平均(65.0± 9.1)岁;平均病程(2.6± 0.8)年;其中初发劳累性心绞痛 12 例、恶化型劳累性心绞痛 33 例、自发性心绞痛 15 例;合并疾病:高血压 26 例、糖尿病 5 例,吸烟 21 例。西医组中男 36 例、女 24 例;年龄 49~78 岁,平均(64.1± 8.5)岁;平均病程(2.3± 1.1)年;其中初发劳累性心绞痛 13 例、恶化型劳累性心绞痛 31 例、自发性心绞痛 16 例;合并疾病:高血压 25 例、糖尿病 8 例,吸烟 18 例。两组患者的上述资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准：(1) 冠心病患者的诊断主要参考国际心脏病学会、美国心脏病协会 (ACC) 的诊断标准；(2) 患者的年龄 <80 岁，入院经心电图、冠脉造影检查进一步确诊；(3) 中医诊断标准参考《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则》中“心血瘀阻证、气虚血瘀证、气阴两虚证”等证型；(4) 治疗方案取得患者知情同意及医学伦理委员会的批准。排除标准：(1) 合并严重的肝肾功能障碍、凝血功能障碍、恶性肿瘤性疾病的患者；(2) 近期具有外科手术病史、活动性出血病史的患者；(3) 患者的血压未能良好控制 (收缩压 / 舒张压 $\geq 180/100$ mm Hg)；(4) 恶性心律失常的患者。

1.3 治疗方法 两组患者均采用阿司匹林、氯吡格雷、倍他乐克缓释片、辛伐他汀、硝酸甘油、低分子肝素常规治疗。中西医结合组在此基础上加用黄芪注射液 40 ml 加入 5% 葡萄糖溶液 100 ml 中静脉滴注，每日 1 次，14 d 为 1 个疗程，治疗后做心电图并评价治疗效果。

1.4 血清学检测 两组患者均在治疗前后抽取空腹静脉血约 5 ml，3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液，利用酶联免疫吸附法检测血清中 MMP-9、TIMP-1 水平，检测试剂盒由北京陆桥科技公司提供，具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 观察指标 对比两组患者治疗前后的中医证候积分变化：胸痛、胸闷、心悸、乏力按照无 (0 分)、轻度 (2 分)、中度 (4 分)、重度 (6 分) 的标准进行评价。对比两组患者治疗前后 MMP-9、TIMP-1 水平及心电图疗效、临床疗效。

1.6 疗效评定

1.6.1 心电图疗效标准 显效：患者静息心电图恢复到正常范围或基本正常；有效：心电图 ST 段压低治疗后回升 0.05 mV 以上，T 波倒置变浅 25% 以上或由平坦变为直立；无效：患者的静息心电图检查无改善；加重：静息心电图 ST 段进一步压低 0.05 mV 以上，主要导联 T 波倒置加深 25% 以上或出现异位心律、房室传导阻滞等。

1.6.2 临床疗效标准 显效：患者临床症状、体征完全消失，心电图恢复至正常范围；有效：心绞痛的发作次数、时间显著减少、缩短，程度减轻，心电图 ST 段压低治疗后回升 0.05 mV 以上，T 波倒置变浅 25% 以上或由平坦变为直立；无效：患者的静息心电图检查无改善，心绞痛发作次数减少不足 50%；加重：患者心绞痛的发作频率、持续时间、程度均恶化，静息心电图 ST 段进一步压低。

1.7 统计学方法 数据处理采用 SAS9.1 统计软件，正态分布的计量指标采用 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述，组间比较采用 *t* 检验；等级计数资料采用秩和检验；*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者的中医证候积分比较 治疗前中西医组和西医组患者的胸痛、胸闷、心悸、乏力评分差异不具有统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后中西医组患者的胸痛、胸闷、心悸、乏力评分均显著低于西医组患者 (*P* < 0.05)。见表 1。

中医证候	表 1 治疗前后两组患者的中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)			
	中西医结合组 (n=60)		西医组 (n=60)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胸痛	3.98± 0.81	1.16± 0.46 ^{##}	3.85± 0.76	1.67± 0.50 [*]
胸闷	4.23± 0.88	1.24± 0.51 ^{##}	4.30± 0.77	1.75± 0.60 [*]
心悸	4.20± 0.86	1.35± 0.57 ^{##}	4.16± 0.80	1.77± 0.57 [*]
乏力	3.87± 0.90	0.97± 0.43 ^{##}	3.75± 0.79	1.80± 0.46 [*]

注：与本组治疗前比较，^{*}*P* < 0.05；与西医组治疗后比较，^{##}*P* < 0.05。

2.2 治疗前后两组患者的 MMP-9、TIMP-1 比较 治疗前中西医组和西医组患者的 MMP-9、TIMP-1 差异不具有统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后中西医组患者的 MMP-9 值显著低于西医组患者 (*P* < 0.05)、TIMP-1 值高于西医组患者 (*P* < 0.05)。见表 2。

观察指标	表 2 治疗前后两组患者的 MMP-9、TIMP-1 值比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)			
	中西医结合组 (n=60)		西医组 (n=60)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MMP-9	359.1± 87.6	249.7± 54.6 ^{##}	362.4± 84.0	283.6± 59.2 [*]
TIMP-1	220.5± 11.6	258.0± 15.7 ^{##}	223.9± 13.1	241.0± 167.8 [*]

注：与本组治疗前比较，^{*}*P* < 0.05；与西医组治疗后比较，^{##}*P* < 0.05。

2.3 治疗后两组患者的心电图疗效比较 治疗后中西医组患者的心电图疗效显著优于西医组患者 (*P* < 0.05)。见表 3。

组别	表 3 治疗后两组患者的心电图疗效比较 [例 (%)]				
	<i>n</i>	显效	有效	无效	加重
中西医组	60	27 (45.00)	27 (45.00)	6 (10.00)	0 (0.00)
西医组	60	18 (30.00)	32 (53.33)	10 (16.67)	0 (0.00)

2.4 治疗后两组患者的临床疗效比较 治疗后中西医组患者的临床疗效明显优于西医组患者 (*P* < 0.05)。见表 4。

组别	表 4 治疗后两组患者的临床疗效比较 [例 (%)]				
	<i>n</i>	显效	有效	无效	加重
中西医组	60	22 (36.67)	29 (48.33)	9 (15.00)	0 (0.00)
西医组	60	13 (21.67)	31 (51.67)	16 (26.67)	0 (0.00)

2.5 不良反应观察 中西医组有 2 例患者出现头晕、1 例患者出现发热，但是症状均较轻微，未给予特殊处理，继续用药患者上述症状缓解；西医组患者未见特殊的不良反应发生。

3 讨论

冠心病又被称为冠状动脉粥样硬化性心脏病或冠状动脉性心脏病,是一种较为常见的心血管疾病,其主要发病原因是人体脂质代谢不正常导致血液中的脂质沉着在动脉内膜上并形成类似粥样化的白色斑块,进而导致动脉管腔狭窄和血流受阻,并引起患者胸痛、心前区不适、心悸、乏力等症状^[5-6]。不稳定型心绞痛是一种常见的心血管疾病,发病率较高,是指介于稳定型心绞痛与急性心肌梗死之间的一组临床心绞痛综合征^[7],是急性冠脉综合征的一种,疼痛发作不稳定、持续时间较长并且容易发展为心肌梗塞,预后较差^[8-9],若不及时诊治易导致心肌梗死、猝死等不良事件的发生^[10]。

冠心病在中医上属“胸痹、心痛、厥心痛”等范畴,其主要病机是心脉痹阻^[11]。中医认为,冠心病的病位在心,若心气不足,则气血运行无力,气滞则血瘀,出现胸闷、心痛等症状。中医在治疗冠心病时强调“补”、“通”结合,既要活血化瘀、理气降浊、缓解胸痛以治标,又要滋补脏气、调整阴阳、增强体质以治本^[12]。黄芪是一味常用的中药,其主要成分是黄酮类、皂甙类和一些多糖等,具有补气固表、利尿排毒、排脓、敛疮生肌之功效^[13]。黄芪注射液中的有效成分黄芪苷IV具有抑制血小板黏附,降低全血黏度的功效,有研究证明,黄芪注射液能增加低分子肝素抑制凝血酶生成的作用^[14],还可有效扩张冠状动脉血管同时促进侧支的微循环,有明显的抗凝、抗血小板聚集的作用。黄芪对血管平滑肌细胞具有诱导 NO 合酶产生、刺激 NO 生成的作用,从而促进血管内皮细胞修复,减低血管张力,最终改善冠状动脉供血^[15]。黄芪还可以抑制血管平滑肌细胞的增殖,并清除氧自由基以减少复心肌细胞的损害,最终保护心肌细胞功能,抑制心肌细胞的凋亡。但也有研究指出^[16],黄芪治疗冠心病的机制与降低 MMPs 水平和提高 TIMPs 水平有一定的关系。基质金属蛋白酶(MMPs)可降解心肌细胞外基质,进一步促进心肌组织炎症的发展,最终导致动脉粥样硬化的发生;而基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)是 MMPs 的内源抑制剂,其与 MMPs 的动态平衡对冠状动脉粥样斑块的稳定具有重要作用。

本研究结果表明,中西医组患者的胸痛、胸闷、心悸、乏力评分均明显低于西医组患者,同时比较两组患者的心电图和临床疗效也进一步证实西药联合黄芪注射液治疗能更好的改善冠心病患者的各种临床症状,其主要原因可能是黄芪有效地保护了心肌

细胞,并提高了 NO 的浓度以抑制血小板的聚集。中西医组患者的 MMP-9 值明显低于西医组患者,而 TIMP-1 值高于西医组患者,提示黄芪能有效的抑制心肌细胞炎症的发生,并能进一步阻止动脉粥样硬化的发展,这可能也是其从根本上改善冠心病患者病情的原因。综上所述,黄芪注射液联合常规疗法治疗冠心病的疗效确切,患者的症状得到了明显改善,而其作用机制可能与降低血清 MMP-9 和提升 TIMP-1 水平有关。

参考文献

[1]赵建霞,邵华,任晓美,等.心血管疾病住院患者病死原因及变化趋势统计分析[J].现代仪器与医疗,2015,21(5):8-10

[2]Heran BS,Chen JM,Ebrahim S,et al.Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease[J].The Cochrane Database of Systematic Reviews,2016,67(1):81-92

[3]White HD,Held C,Stewart R,et al.Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease [J].New England Journal of Medicine,2014,370(18):1702-1711

[4]尹刚,贺光军,赵世华.心血管 MRI 第四部分—不同场强的心血管 MR 成像特点比较[J].磁共振成像,2014,5(1):69-73

[5]陈涛,张春晓,米杰,等.冠心病合并糖尿病患者 PCI 术后支架内再狭窄相关因素分析[J].山东医药,2014,4(30):50-51

[6]Yuan Lu,Kaveh Hajifathalian,Majid Ezzati,et al.Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants [J].Lancet,2014,383 (9921): 970-983

[7]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.不稳定型心绞痛诊断与治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志,2000,28(6): 409-412

[8]徐宏伟.左卡尼汀治疗不稳定型心绞痛疗效的研究[J].中国伤残医学,2012,20(6):75-76

[9]丁丽.丹红注射液治疗不稳定型心绞痛患者的疗效及对超敏 C 反应蛋白的影响[J].中医药临床杂志,2012,24(12):1165-1166

[10]李文栋,陆一平.葛根素与奥扎格雷钠联合治疗不稳定型心绞痛疗效分析[J].山东医药,2009,49(48):100-101

[11]董军,姜华,陈树涛.老年冠心病与血清炎症因子的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(1):90-91

[12]Peloso GM,Auer PL,Bis JC,et al.Association of low-frequency and rare coding-sequence variants with blood lipids and coronary heart disease in 56,000 Whites and Blacks [J].American Journal of Human Genetics,2014,94(2):223-32

[13]邱咏园,唐映红,王蓓,等.黄芪和三七 4 种有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注早期抗氧化应激物质活性的影响[J].中华中医药杂志, 2014,22(6):1940-1943

[14]刘颖,王长来,陈绍良,等.低分子肝素在急性冠脉综合征中的应用 [J].国际心血管病杂志,2004,31(2):105-107

[15]周立亚,邹季,周立文.黄芪注射液对大鼠脊髓缺血再灌注模型 AQP4、Ca²⁺ 与神经细胞凋亡表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015,16(5):1841-1844

[16]Brehm M,Strauer BE.Addendum:Stem cell therapy in postinfarction chronic coronary heart disease [J].Nature Reviews Cardiology, 2016,13(4):244

(收稿日期: 2017-08-26)