

• 临床医学论著 •

补阳还五汤对急性心肌梗死 PCI 术后病人外周血液单个核细胞血管内皮生长因子的影响



卢健棋¹, 温志浩¹, 沈瑜², 潘朝铎¹, 王庆高¹, 何新兵¹, 吴海珊¹, 黄明剑¹, 彭志林², 周宇祯²

摘要:目的 观察补阳还五汤对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)经皮冠状动脉介入术后病人外周血液单个核细胞中血管内皮生长因子表达的影响。方法 选取广西中医药大学第一附属医院心血管内科 2014 年 9 月—2016 年 1 月收治的 STEMI 住院病人 120 例,按随机数字表分为治疗组(补阳还五汤联合西医常规治疗)和对照组(西医常规治疗),各 60 例,于介入术后第 1 天及第 14 天,分别检测外周血液单个核细胞中血管内皮生长因子的表达及评定中医证候积分。结果 与对照组比较,治疗组外周血液单个核细胞中血管内皮生长因子的表达水平升高($P < 0.05$),中医证候积分[胸闷(痛)除外]($P < 0.05$)明显降低。结论 补阳还五汤联合西医治疗可提高 STEMI 病人外周血液单个核细胞中血管内皮生长因子的表达水平,减轻血管内皮损伤,并可有效改善中医气虚表现。

关键词:急性 ST 段抬高型心肌梗死;补阳还五汤;外周血液单个核细胞;血管内皮生长因子

中图分类号:R542.2 R289.5 文献标识码:A doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2018.20.001 文章编号:1672-1349(2018)20-2921-04

Effects of Buyang Huanwu Decoction on Vascular Endothelial Growth Factor of Peripheral Blood Mononuclear Cell in Post-PCI Patients with Acute Myocardial Infarction

Lu Jianqi, Wen Zhihao, Shen Yu, Pan Chaoxin, Wang Qinggao, He Xinbing, Wu Haishan, Huang Mingjian, Peng Zhilin, Zhou Yuzhen
The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China

Abstract: Objective To evaluate the effects of Buyang Huanwu decoction on vascular endothelial growth factor of peripheral blood mononuclear cell in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention. Method One hundred and twenty STEMI hospitalized patients from Department of Cardiology, the First Affiliated hospital of Guangxi University of Chinese Medicine from September 2014 to January 2016 were randomly divided into the treatment group (Buyang Huanwu decoction and the routine therapy, 60 cases) and the control group (the routine therapy, 60 cases), expression of peripheral blood mononuclear cell vascular endothelial growth factor was detected at 1, 14 day after intervention respectively, and Chinese medicine symptom integral was assessed at the same time. Results Compared with the control group, Buyang Huanwu decoction and conventional western medicine treatment can increase the vascular endothelial growth factor levels of peripheral blood mononuclear cell effectively in patients with STEMI after emergency intervention, Chinese medicine symptom integral(except chest tight and/or chest pain) was improved dramatically, especially qi deficiency-related symptoms. Conclusion The vascular endothelial growth factor of peripheral blood mononuclear cell in patients with STEMI after intervention can be increased, vascular endothelial injury can be relieved and qi deficiency syndrome can be improved by Buyang Huanwu Decoction with western routine therapy.

Keywords: acute ST segment elevation myocardial infarction; Buyang Huanwu decoction; peripheral blood mononuclear cell; vascular endothelial growth factor

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠状动脉粥样硬化性心脏病的严重类型。近年来,该病治疗取得一系列重大进展,药物洗脱支架通过抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,减少内膜增生,明显降低再狭窄发生率^[1-2],显著改善 AMI 病人近期预后。然而非选择性抑制作用同时也影响支架植入后血管内皮细胞修复,造成血管内膜延迟愈合和晚期管腔丢失发生率的显著增加^[3-4]。支架植入可造成内皮损伤,这个过程类似一种创伤愈合过程。既往研究表明益气活血法对冠心病病人具有血管内皮保护作用^[5-6],

但对急性 ST 段抬高型心肌梗死(acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)经皮冠状动脉介入(PCI)术后的相关研究较少。本研究采用益气活血的经典方剂——补阳还五汤对支架植入术后的 STEMI 病人进行干预,观察病人中医证候改变,并采用免疫磁珠法分离检测外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)内的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达水平,以期探讨益气活血法对支架植入术后 STEMI 病人血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 9 月—2016 年 1 月在广西中医药大学第一附属医院心血管内科住院,并在入院 12 h 内接受急诊 PCI 手术的 STEMI 病人 120 例。采用随机数字表法分为两组。治疗组 60 例,男 33 例,女 27 例;年龄 50 岁~61 岁(56.7 岁±5.2 岁)。对照

基金项目 国家自然科学基金项目(No.81660778);广西中医药民族医药继承创新工程立项课题(攻关类)(No.GZGG13-02)

作者单位 1.广西中医药大学第一附属医院(南宁 530023),E-mail:lu-jianqi666@163.com;2.广西中医药大学

引用信息 卢健棋,温志浩,沈瑜,等.补阳还五汤对急性心肌梗死 PCI 术后病人外周血液单个核细胞血管内皮生长因子的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(20):2921-2924.

组 60 例,男 34 例,女 26 例;年龄 48 岁~62 岁(55.0 岁±6.7 岁)。两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 参照 2010 年中华医学会心血管病学分会制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[7] 中的标准诊断,支架植入适应证参照《经皮冠状动脉介入治疗指南(2009)》^[8]。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 符合 AMI 诊断标准。符合 STEMI 诊断标准(至少符合两条或两条以上):缺血性胸痛 > 30 min 且休息或舌下含服硝酸甘油不能缓解;心电图显示相邻的两个或两个以上肢体导联 ST 段抬高 > 0.1 mV,或相邻两个或两个以上的胸导联 ST 段抬高 > 0.2 mV;心肌坏死标志物如血清高敏肌钙蛋白 I 水平升高超过参考值上限 99%。符合支架植入适应证。30 岁 ≤ 年龄 ≤ 75 岁,病人知情同意。

1.3.2 排除标准 ①心源性休克、严重室性心律失常、完全性房室传导阻滞、梗阻性心肌病、未修补瓣膜病、缩窄性心包炎、心包填塞、肺栓塞、重症感染者;②严重肺、肝、肾功能障碍者,合并内分泌系统、血液系统等严重原发性疾病者;③妊娠或哺乳期妇女;④过敏体质或有相关药物过敏史者;⑤合并精神病,不愿或无法合作者;⑥参加其他临床药物试验者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 依据《急性心肌梗死诊断和治疗指南》给予阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、硝酸酯类、β-受体阻滞剂等西医治疗,不给予中药治疗。

1.4.2 治疗组 在对照组用药基础上加用补阳还五汤(由黄芪 120 g,当归 10 g,川芎 6 g,红花 6 g,赤芍 10 g,桃仁 10 g,地龙 10 g 组成),由广西中医药大学第一附属医院中药房提供中药配方颗粒,加温开水调好后分两次服用。

1.4.3 疗程 两组均治疗 14 d。

1.5 观察指标

1.5.1 中医证候积分 中医疗效判定参考 2002 年国

家食品药品监督管理局制订的《中药新药临床研究指导原则》^[9] 中的冠心病证候积分标准[包含胸闷(痛)、气短、心悸、乏力、畏寒肢冷、腰膝酸软、自汗 7 个症状],显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 ≥ 70%;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 ≥ 30%, < 70%;无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 < 30%;加重:临床症状、体征均有加重,证候积分减少 < 0%。采用尼莫地平法计算公式:疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。

1.5.2 检测 PBMCs 内 VEGF 表达水平 抽取清晨空腹静脉血 10 mL,参照张翼等^[10] 研究方法,加入等量细胞稀释液充分混匀后按 1 : 1 比例小心叠加在淋巴细胞分离液上层,离心机 400 g 离心力离心 20 min,液面即自上而下分成 4 层,第一层为淡黄色血浆层,第二层为云雾状 PBMCs 层,第三层为透明分离液层,第四层为红细胞沉淀,胶头吸管小心吸取第二层的云雾状 PBMCs,加入细胞洗涤液中离心洗涤 3 次,收集细胞沉淀,用含 10% 小牛血清的 RPMI1640 培养基重悬,调整细胞浓度至 $5 \times 10^9 / L$,将含细胞的培养液接种于 24 孔板,每孔接种 1 mL,置于 37 °C、5% CO₂ 浓度培养箱中培养 12 h 后,吸去细胞培养液于一 80 °C 冰箱冻存待测,再加入等量新培养液,继续培养至 24 h 后再收集培养液,后采用酶联免疫吸附测定(ELISA)和双抗体夹心法检测 VEGF 的浓度。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,基线比较和疗效评价,依据资料性质分别进行 t 检验、秩和检验和 χ^2 检验,病例数少时使用精确概率法检验。

2 结果

2.1 两组中医证候积分比较 治疗前,两组中医证候积分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组中医证候总分低于治疗前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且治疗组气短、心悸、乏力、畏寒肢冷、腰膝酸软及自汗积分及总分低于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	总分	胸闷(痛)	气短	心悸	乏力	畏寒肢冷	腰膝酸软	自汗
治疗组	60	治疗前	18.07±2.81	4.07±1.21	2.37±0.81	2.03±0.75	3.05±0.81	2.07±0.91	2.73±0.84	2.97±0.83
		治疗后	4.80±0.76 ¹⁾²⁾	1.70±0.72 ¹⁾	1.02±0.15 ¹⁾²⁾	1.02±0.50 ¹⁾²⁾	0.91±0.32 ¹⁾²⁾	0.95±0.33 ¹⁾²⁾	0.50±0.21 ¹⁾²⁾	0.74±0.38 ¹⁾²⁾
对照组	60	治疗前	18.91±2.35	4.11±1.35	2.41±0.75	1.91±0.83	3.96±0.95	2.14±2.05	2.81±0.77	2.95±0.65
		治疗后	11.53±1.17 ¹⁾	1.83±0.70 ¹⁾	1.53±0.57 ¹⁾	1.85±0.67	3.84±0.63	1.99±0.97	2.78±0.72	2.85±0.67

与同组治疗前比较,1) $P < 0.05$;与对照组治疗后,2) $P < 0.05$ 。

2.2 两组中医证候积分疗效比较 经秩和检验,治疗组中医证候积分总有效率优于对照组 ($P < 0.05$)。详

见表 2。

表 2 两组中医证候积分疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
		例	例	例	%
治疗组	60	55	4	1	98.33
对照组	60	48	5	7	88.33

注: 两组总有效率比较, $P < 0.05$ 。

表 3 两组 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	pg/mL			
		治疗前		治疗后	
		培养 12 h	培养 24 h	培养 12 h	培养 24 h
治疗组	60	95.7 ± 21.2	107.4 ± 24.1	457.5 ± 89.1 ¹⁾²⁾	637.4 ± 123.8 ¹⁾²⁾
对照组	60	98.7 ± 25.4	110.5 ± 25.8	217.4 ± 67.1 ¹⁾	336.5 ± 115.3 ¹⁾

与同组治疗前同时间比较, 1) $P < 0.01$; 与对照组治疗后同时间比较, 2) $P < 0.01$ 。

3 讨论

血管内皮覆盖于整个血管腔表面, 通过自分泌及旁分泌方式产生和释放多种血管活性物质, 维持血管自身稳态, 抑制或促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移及血栓形成或纤维蛋白溶解等作用之间的相互平衡^[11]。任何动脉介入治疗均伴有内皮细胞损伤, 后者是晚期支架内血栓形成的重要始动因素。如何促进药物支架植入后再内皮化已成为 AMI 治疗后灌注时代的一个重要议题。2014 年欧洲心脏病学会/欧洲心胸外科协会指南^[12]更新, 推荐药物洗脱球囊治疗支架内再狭窄, 为 I A 类适应证, 但药物洗脱球囊不能解决血管急性期弹性回缩及球囊扩张后可能发生的严重夹层等问题, 故目前尚未在介入治疗中广泛推广。

支架植入可造成内皮损伤, 此过程类似于一种创伤愈合过程, 而中医药对创伤治疗有丰富的理论和经验。中医学认为气行无力、血行瘀滞是创伤不愈的主要病机之一。创伤的修复与气血盛衰密切相关, 气虚血瘀则创面愈合不良, 应用内托之法可促进修复愈合, 且益气活血法被认为是 AMI 治疗的核心治法^[13]。

已有研究表明, 益气活血法对冠心病病人的血管内皮功能具有保护作用, 李成林等^[14]在西医治疗基础上加服益气活血通络方治疗冠心病病人, 发现 VEGF 含量显著升高, 内皮素 (ET)-1 含量显著下降, 单纯西医治疗未提示引起这两种内皮相关因子的显著性改变。张小芳等^[15]运用益气活血方联合西药治疗冠心病心绞痛, 结果提示该法可显著提高血浆一氧化氮水平和降低 ET 水平。但益气活血法对急诊 PCI 术后 STEMI 病人的内皮功能影响尚缺乏系统研究。

VEGF 是最强大的促进新生血管形成生长因子^[16], 是新生血管的重要调节者。目前已证实 VEGF 可抑制内皮细胞凋亡, 促进其增殖, 恢复内皮完整性, 刺激缺血心肌血管新生, 改善心功能^[17]。PBMCs 通

2.3 两组 VEGF 水平比较 与治疗前比较, 两组治疗后 PBMCs 分泌 VEGF 水平均明显增高 ($P < 0.01$); 与对照组治疗后同时间点比较, 治疗组 VEGF 水平明显增高 ($P < 0.01$)。详见表 3。

过分泌 VEGF 参与严重狭窄稳定型心绞痛病人侧支循环的建立^[18]。有研究表明, 急诊 PCI 术后 AMI 病人 PBMCs 产生的 VEGF 与左心室收缩功能改善有关^[10], 有研究指出运动疗法可促进 VEGF 介导的 PBMCs 聚集及血管新生, 从而起到治疗冠心病作用^[19]。也有学者发现腺苷能诱导急性冠脉综合征病人 PBMCs 中 VEGF 表达从而起到心肌保护作用^[20]。

本研究基于介入治疗导致血管内皮细胞损伤是晚期血栓等不良事件启动因素的认识, 以中医治疗急性创伤理论为依据, 针对气虚血瘀病机, 以益气活血法进行保护内皮功能的临床研究, 方中重用黄芪大补元气以鼓舞气机, 配当归、川芎、赤芍活血和营, 桃仁、红花、地龙化瘀通络。诸药合用, 能补气、活血、通络, 共奏益气活血之功。

综上所述, 本研究结果表明补阳还五汤不仅能有效改善 PCI 术后 STEMI 病人的中医证候, 而且可有效提高 PBMCs 分泌的 VEGF 水平, 这可能是补阳还五汤治疗 STEMI 病人并改善其气虚证候的机制之一, 其与 VEGF 相关的血管新生研究有待进一步开展。

参考文献:

- [1] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization[J]. *N Engl J Med*, 2002, 11(5): 41.
- [2] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery[J]. *Acc Current Journal Review*, 2003, 13(1): 39.
- [3] Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus or paclitaxel-eluting stents[J]. *Circulation*, 2005, 112(2): 270-278.
- [4] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice; data from a large two-institution cohort study[J]. *Lancet*, 2007, 369(9562): 667-678.

[5] 尚东丽,刘建华,杨菊月.益气活血护心方对冠心病心绞痛患者治疗效果及血清血管内皮生长因子的影响[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(4):507-509.

[6] 耿潇,陈璐,赵步长,等.基于血清蛋白组学初步探讨脑心通胶囊防治心脑血管疾病的作用机制[J].中国中药杂志,2016,41(15):2864-2871.

[7] 中华医学会心脏病分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2010,38(8):675-690.

[8] 中华医学会心脏病分会,中华心血管病杂志编辑委员会.经皮冠状动脉介入治疗指南[J].中华心血管病杂志,2009,37(1):4-25.

[9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:68-73.

[10] 张翼,祁述善,周圣华,等.急性心肌梗死患者外周血液单核细胞中血管内皮生长因子的表达[J].中国心血管杂志,2003,8(3):179-181.

[11] Celermajer D.Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible[J].J Am Coll Cardiol,1997,30(2):325-333.

[12] Kolh P,Windecker S,Alfonso F,et al.2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization; the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J].Eur J Cardiothorac Surg,2014,46:517-592.

[13] 农一兵,林谦,王薇,等.急性心肌梗死中医辨证论治现状的研究——基于北京288例患者的横断面调查[J].北京中医,2007,26(7):387-388.

[14] 李成林,卢健棋,潘朝铤,等.益气活血通络方治疗冠心病疗效及其对血管内皮功能和免疫调节的影响[J].广州中医药大学学报,2015,32(2):208-211.

[15] 张小芳,陈剑强,张小平,等.益气活血方联合西药治疗冠心病心绞痛临床观察[J].新中医,2016,48(10):22-24.

[16] Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation[J].Nature,2000,407(6801):242-248.

[17] Rutanen J,Rissanen TT,Markkanen JE,et al. Adenoviral catheter-mediated intramyocardial gene transfer using the mature form of vascular endothelial growth factor-D induces transmural angiogenesis in porcine heart[J].Circulation,2004,109(8):1029-1035.

[18] 朱凯,缪绯,游伟,等.SPA患者循环EPCs及SDF-1 α 与冠状动脉侧支循环的相关性分析[J].现代生物医学进展,2016,16(6):1051-1053.

[19] Zheng Y,Lu X,Li J,et al. Impact of remote physiological ischemic training on vascular endothelial growth factor, endothelial progenitor cells and coronary angiogenesis after myocardial ischemia[J].Int J Cardiol,2014,117(3):894-903.

[20] 张翼,郭莹,欧柏青,等.腺苷诱导急性冠状动脉综合征患者单核细胞中血管内皮生长因子表达[J].临床心血管病杂志,2008,24(6):471-472.

(收稿日期:2017-09-26)
(本文编辑 薛妮)

加味苓桂术甘汤治疗冠心病无症状性心肌缺血的临床研究

李晓曼,艾克荣



摘要:目的 观察加味苓桂术甘汤治疗冠心病无症状性心肌缺血的临床疗效。方法 选择2015年2月—2017年2月就诊于我院的冠心病无症状性心肌缺血病人88例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各44例。两组均采用西医治疗,服用阿司匹林、阿托伐他汀、美托洛尔等药物,同时辅以降糖、降压等对症治疗,观察组在西医治疗基础上给予加味苓桂术甘汤治疗。治疗3个月后,比较两组动态心电图、心率变异性、血脂水平、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、治疗效果及不良反应。结果 治疗前,两组动态心电图、心率变异性、血脂水平、hs-CRP等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组动态心电图、心率变异性等指标均明显改善,且观察组动态心电图结果,全部窦性心搏RR间期标准差、全部每5 min平均正常RR间期标准差改善程度均明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组总有效率明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组不良反应发生率略高于对照组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 加味苓桂术甘汤治疗冠心病无症状性心肌缺血可显著改善动态心电图指标,提高心率变异性,改善血脂水平,减轻炎症反应。

关键词:冠心病;无症状性心肌缺血;加味苓桂术甘汤;动态心电图;血脂;心率变异性

中图分类号:R541.4 R289.5 文献标识码:A doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2018.20.002 文章编号:1672-1349(2018)20-2924-05

Clinical Observation on Modified Linggui Zhugan Decoction in the Treatment of Coronary Heart Disease of Silent Myocardial Ischemia

Li Xiaoman, Ai Kerong

Xi'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an 710021, Shaanxi, China

基金项目 陕西省中医药管理局科研项目(No.15-ZY043)

作者单位 西安市中医医院(西安710021),E-mail:lixiaoman1974@163.com

引用信息 李晓曼,艾克荣.加味苓桂术甘汤治疗冠心病无症状性心肌缺血的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(20):2924-2928.