

补阳还五汤对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者介入术后血浆脂联素影响的研究

温志浩, 卢健棋, 沈瑜, 潘朝锌, 王庆高, 何新兵, 杨清华, 梁逸强, 彭志林, 周宇祯
(广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023)

摘要:目的:探讨补阳还五汤对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入术后脂联素的影响。方法:120 例均为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 月间收治的 STEMI 住院患者,按随机数字表分为治疗组(补阳还五汤加西医常规治疗 60 例)和对照组(西医常规治疗 60 例),于介入术后第 1 天及第 14 天,分别检测血浆脂联素水平及肱动脉内皮依赖性舒张(FMD)。结果:与对照组比较,补阳还五汤联合西医常规治疗,可更有效提高急诊介入术后 STEMI 患者的血浆脂联素浓度,同时可显著改善肱动脉 FMD($P < 0.05$)。结论:补阳还五汤联合西医治疗可升高 STEMI 患者介入术后血浆脂联素,减轻血管内皮损伤,并可改善 FMD。

关键词:补阳还五汤;急性 ST 段抬高型心肌梗死;脂联素

中图分类号:R542.22 文献标志码:A 文章编号:1000-4719(2018)04-0747-03

Research about Effects of Adiponectin on Patients with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction after Intervention by Buyang Huanwu Decoction

WEN Zhihao, LU Jianqi, SHEN Yu, PAN Chaoxin, WANG Qinggao, HE Xinbing, YANG Qinghua, LIANG Yiqiang, PENG Zhilin, ZHOU Yuzhen
(The First Affiliated of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Objective: To evaluate the effects of Buyang Huanwu Decoction on adiponectin in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after intervention. Methods: A total of 120 STEMI hospitalized patients from Department of Cardiology in the First Affiliated of Guangxi University of Chinese Medicine between September 2014 to January 2016 were randomly divided

- [10] Oktay AA, Shah SJ. Diagnosis and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: 10 Key Lessons [J]. Curr Cardiol Rev 2015, 11(1): 42-52.
- [11] 程丹, 程晓昱. 益气温阳活血利水法治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. 中医药信息 2016, 33(1): 111-113.
- [12] The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessel[S]. 6th ED. Little Brown&Co, 1964: 114.
- [13] Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial [J]. Eur Heart J, 2016, 37(19): 1526-1534.
- [14] 卢健棋, 李苏依, 温志浩, 等. 益气温阳活血利水法治疗慢性心力衰竭的 Meta 分析[J]. 中国中医药科技 2016, 23(3): 372-374.
- [15] 刘玲玲, 苗阳, 王健, 等. 中西医结合治疗对于慢性心力衰竭病人心率变异性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志 2014, 12(2): 153-155.
- [16] Oni - Orisan A, Lanfear DE. Pharmacogenomics in heart failure: where are we now and how can we reach clinical application? [J]. Cardiol Rev 2014, 22(5): 193-198.
- [17] 郑兰江, 艾健, 艾萍, 等. 益气温阳活血利水法治疗慢性肺心病心力衰竭临床观察[J]. 中国中医急症 2014, 23(9): 1750-1751.
- [18] 张潇怡, 问文敏, 张添甜, 等. 老年原发性高血压合并舒张性心力衰竭患者的临床特点分析[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(9): 803-805, 809.
- [19] 任印新, 戴小华, 花继平, 等. 益气温阳活血利水法对慢性心力衰竭患者心功能及 N 端前脑钠肽、超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志 2016, 25(17): 1831-1833.
- [20] 吴锦波, 叶小汉, 冼绍祥, 等. 中药心康方对心力衰竭大鼠心肌 miR-25-3p 表达水平和 SERCA2a 活性的影响[J]. 中国病理生理杂志 2016, 32(10): 1770-1774.
- [21] 李军, 张莉. 中药干预对肺源性心脏病心力衰竭患者电解质、白蛋白的影响[J]. 河南中医 2015, 35(10): 2376-2377.
- [22] 平伟, 赵志强, 侯欣颖, 等. 加载中药干预射血分数正常心力衰竭的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志 2016, 14(21): 2465-2471.
- [23] 傅庆华, 郝昭芬. 芪苈强心胶囊对扩张型心肌病伴轻、中度心力衰竭患者心功能和心室重构的影响[J]. 医学临床研究 2016, 33(3): 584-586.
- [24] 张培影, 李志刚. 中西医结合治疗心力衰竭的优势、劣势及趋势[J]. 中医杂志 2014, 55(5): 449-450.
- [25] 李文青, 冯伟, 艾鑫玥, 等. 益气温阳活血利水法对心肾综合征的疗效观察[J]. 陕西中医 2016, 37(9): 1115-1116.

基金项目: 广西中医药民族医药继承创新工程立项课题(攻关类)(GZGG13-02); 国家自然科学基金项目(81660778)

作者简介: 温志浩(1981-), 男, 广西南宁人, 副主任医师、教授、博士, 研究方向: 中西医结合心血管的临床与研究。

通讯作者: 卢健棋(1963-), 男, 教授、主任医师、学士, 研究方向: 从事中西医结合心血管的临床与研究, E-mail: lujianqi666@163.com。

into treatment group(Buyang Huanwu Decoction and the common therapy 60 cases) and control group(common therapy 60 cases) . The plasma adiponectin levels and flow - mediated diameter were detected at 1 ,14 day after intervention respectively. *Results:* Compared with the control group ,Buyang Huanwu Decoction and conventional Western medicine treatment can improve plasma adiponectin concentration effectively and FMD significantly in patients with STEMI after emergency intervention. *Conclusion:* The levels of plasma adiponectin and FMD in patients with STEMI after intervention can be improved and the vesicular endothelial damage can be relieved by Buyang Huanwu Decoction united with western medical routine therapy.

Keywords: Buyang Huanwu Decoction; acute ST segment elevation myocardial infarction; adiponectin

冠状动脉介入治疗是救治急性 ST 段抬高型心肌梗死的重要措施和手段,而功能完整的血管内皮是抑制冠状动脉介入治疗后内膜增生重构的前提条件。冠脉支架植入后受损的内皮细胞一氧化氮和前列环素的分泌减少,炎症细胞浸润,抗血小板聚集和抗血栓形成的作用减弱,同时血管的舒缩功能失调,局部的炎症发生和血栓的形成使得血管内皮细胞的屏障作用消失,抗增殖作用减弱,血管平滑肌细胞在内皮缺失的部位移行和过度增殖,从而导致冠脉支架内再狭窄的发生^[1-2]。目前围绕补阳还五汤进行的防治冠脉支架内再狭窄的研究已取得了一定肯定的结果^[3-5]。本项研究遵循循证医学的方法,通过检测血浆脂联素(Adiponectin, APN)水平及肱动脉内皮依赖性舒张(flow-mediated diameter, FMD),探讨补阳还五汤对急性 ST 段抬高型心肌梗死(acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)介入术后内皮功能的影响,探究该方对介入术后 STEMI 患者的治疗作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究观察来自 2014 年 9 月—2016 年 1 月期间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 患者 120 例。

用随机数字表法,随机分为两组。治疗组 60 例,男 33 例,女 27 例;年龄 50 ~ 61 岁,平均(56.7 ± 5.2)岁;对照组 60 例,男 34 例,女 26 例;年龄 48 ~ 62 岁,平均(55 ± 6.7)岁。两组年龄、性别、基础疾病组成、心功能等差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

诊断标准按中华医学会心血管病学分会制定的《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[6]中的标准诊断。支架植入适应症按《经皮冠状动脉介入治疗指南》^[7]。

1.3 纳入标准和排除标准

1.3.1 纳入标准 符合急性心肌梗死诊断标准:①缺血性胸痛 > 30 min 且休息或舌下含服硝酸甘油不能缓解;②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,或相邻的两个或两个以上的胸前导联 ST 段抬高 > 0.2 mv;③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 百分位;符合支架植入适应症;年龄 ≥ 30 岁且 ≤ 75 岁。患者知情配合。所有患者均符合急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断标准(至少符合两条或两条以上)。

1.3.2 排除标准 排除标准:①心源性休克、严重的室性心律失常、完全性房室传导阻滞、梗阻性心肌病、

未修补的瓣膜病、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,和(或)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合并有精神病或不愿或无法合作者;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、硝酸酯类、β-受体拮抗剂等西药的个体化治疗,不给予中药治疗。

1.4.2 治疗组 在对照组用药的基础上加用补阳还五汤(药用: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),由广西中医药大学第一附属医院中药房提供的中药配方颗粒,加温开水调好后分温两服。

1.4.3 疗程 14 d。

1.5 观察指标

1.5.1 人口学资料 包括年龄、性别、民族、身高、体重、既往史等。

1.5.2 一般体格检查指标 如呼吸、心率、血压、脉搏等。

1.5.3 安全性指标 试验过程中出现的不良事件。

1.5.4 疗效指标 ①各组病人均于入院第二天清晨空腹及治疗至第 14 天清晨空腹抽取空腹静脉血液 2 mL,加入乙二胺四乙酸抗凝试管,0.5 h 内 4 ℃条件下,离心机转速 3000 r/min,离心 10 min,吸取上层血浆,置于 Eppendorf 管中, - 80 ℃冰箱保存,6 个月内一次性应用酶联免疫吸附法测定血浆 APN 的含量。②各组病人均于入院次日清晨及治疗第 14 天清晨参照 Celermajer 的方法^[8],由超声专业医生采用日立 6500 HV 超声检测系统测量肱动脉 FMD 及非内皮依赖性舒张功能(Nitroglycerin Mediated Dilatation, NMD)。测试前患者先在安静环境下休息 10 min,取仰卧位,右上臂充分暴露。将 7.0 ~ 10.0 MHz 的超声探头置于右肘窝上方 3 ~ 7 cm 处显示肱动脉长轴及短轴二维图像,冻结舒张末期肱动脉二维图像然后测量肱动脉内径,随机测 3 个心动周期的肱动脉内径然后取平均值作为肱动脉内径基础值(D0)。在随后的检查过程中,仪器条件保持不变,同一部位用血压计袖带充气加压至 280 mmHg,持续加压 5 min 后迅速放气,放气后 60 ~ 90 s 内测量肱动脉内径(D1),此内径增加值代表血流介导的内皮依赖性血管舒张 $FMD = (D1 - D0) / D0 \times 100\%$;受试者休息 15 min 后予硝酸甘油 0.5 mg 舌

下含服 5 min 后测量肱动脉内径(D2),计算含服硝酸甘油后血管内径变化值与基础测量值的百分比,即 $NMD = (D2 - D0) / D0 \times 100\%$ 。

1.6 统计方法

使用 SPSS 19.0 统计分析软件,基线比较和疗效评价依据资料性质分别进行 *t* 检验、秩和检验和卡方检验。

2 结果

2.1 血浆 APN 浓度比较

见表 1。

表 1 治疗前后两组血浆脂联素水平(μg/mL, $n = 120, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
治疗组	5.43 ± 1.52	7.16 ± 1.46 ^{#Δ}
对照组	5.61 ± 1.47	5.83 ± 1.52 ^Δ

注:与疗后对照组相比 #*P* < 0.05; 与同组治疗前比较, Δ*P* < 0.05

由表 1 可以看出,治疗前治疗组与对照组患者血浆 APN 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05),说明两组患者具有可比性;与治疗前相比,治疗后两组患者血浆 APN 水平均升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05);与对照组治疗后相比,治疗组治疗后血浆 APN 水平升高更明显,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.2 两组治疗前后肱动脉舒张功能比较

见表 2。

表 2 治疗前后 FMD 及 NMD 比较($\bar{x} \pm s, n = 120$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FMD(%)	4.57 ± 1.12	8.17 ± 1.53 ^{*#}	4.82 ± 1.52	6.58 ± 1.65 [*]
NMD(%)	16.57 ± 3.42	17.14 ± 4.02	15.84 ± 4.11	15.88 ± 4.12

注:与治疗前相比,**P* < 0.05; 与疗后对照组相比,#*P* < 0.05

由表 2 可以看出,与治疗前相比,两组患者治疗后肱动脉内径、NMD 无明显变化;与治疗前相比,两组患者 FMD 明显改善(*P* < 0.05);与对照组治疗后相比,治疗组治疗后 FMD 改善更明显(*P* < 0.05)。

3 讨论

支架植入可以造成内皮的损伤,这个过程类似于一种创伤愈合的过程,而中医认为创伤的修复与气血盛衰有关。补阳还五汤全方由黄芪、当归尾、桃仁、红花、赤芍、川芎、地龙组成,方中重用黄芪,旨在气旺血行。已经有学者发现,补阳还五汤联合常规西药治疗可使支架植入后再狭窄的发生率降低^[3]。实验研究表明,该方可增强冠状动脉内皮 SOD-1 的基因表达,改善缺血再灌注的供氧,抑制血小板衍生生长因子受体 mRNA 表达,以控制细胞的病理性增殖^[4]。但目前还缺乏补阳还五汤对 STEMI 患者 PCI 术后的干预研究,而这些患者正是 PCI 术后获益最明确的患者^[9]。

本研究结果显示,补阳还五汤联合西医基础治疗,可有效提高急诊 PCI 后 STEMI 患者的血浆 APN 浓度,同时可显著改善 FMD,作用优于对照组。既往研究发现 APN 对血管功能和炎症细胞都有直接影响。在血管成形术造成损伤的血管内皮及内皮间隙有 APN 聚集,而损伤周围完整的内皮及内皮间隙中却找不到

APN^[10],这表明 APN 参与血管损伤修复。且 APN 基因敲除小鼠的动脉经器械损伤后,血管平滑肌细胞增殖增加、新生血管内膜明显增厚,但当通过重组腺病毒感染而补充 APN 时,新生内膜增厚便会被抑制^[11]。此外,脂联素还可通过包括促进 eNOS 活性,抑制 iNOS 的活性,保持生物活性,减弱氧化/硝化应激等多种机制保护血管内皮细胞^[12]。

因此,本研究结果提示补阳还五汤可能是通过上调 APN 而改善 PCI 术后 STEMI 患者受损的血管内皮功能,并有望能抑制 PCI 术后血管再狭窄的发生,但能否对 STEMI 患者 PCI 术后远期预后发挥的作用还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Numaguchi Y, Okumura K, Harada M, et al. Catheter-based prosta-cyclin synthase gene transfer prevents in stent restenosis in rabbit atherosclerotic arteries[J]. Cardiovasc Res 2004, 61(1): 177-185.
- [2] Guarda E, Fajuri A, Martinez A, et al. The collagen of the restenosis post angioplasty with stent: Is its origin in intima or adventitia? [J]. Rev Med Chil 2001, 129(11): 1241-1247.
- [3] 吴露, 申泳俭. 补阳还五汤联合西药防治冠脉支架植入后再狭窄的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报 2013, 33(9): 73-75.
- [4] 谢全锦, 侯灿, 吴伟康, 等. 补阳还五汤对球囊扩张主动脉后再狭窄其内皮 DPGRF 和 SOD-1 基因表达的探讨[J]. 中国中西医结合杂志 1997, 17(10): 611-613.
- [5] 王庆高, 潘朝铨, 张振千, 等. 补阳还五汤对不稳定性心绞痛患者血管内皮功能的影响[J]. 中国社区医师 2009, 25(7): 42.
- [6] 中华医学会心脏病学会, 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.
- [7] 中华医学会心脏病学会, 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.
- [8] Celebmajer DS1, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet 1992, 340(8828): 1111-1115.
- [9] Nallamothu BK, Tommaso CL, Anderson HV, et al. ACC/ AHA / SCAI / AMA - Convened PCPI/NCQA 2013 performance measures for adults undergoing percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the American Medical Association - Convened Physician Consortium for Performance Improvement, and the National Committee for Quality Assurance[J]. J Am Coll Cardiol 2014, 63(7): 722-745.
- [10] Ouch iN, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin, suppresses lipid accumulation and class a scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages [J]. Circulation 2001, 103(8): 1057-1063.
- [11] Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipovascular axis[J]. J Biol Chem 2002, 277(40): 37487-37491.
- [12] Li R, Wang WQ, Zhang H, et al. Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/iNOS activity[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007, 293(6): 1703-1708.