

通心络胶囊对不稳定型心绞痛患者 血管内皮功能的影响

王洪巨¹ 黄元伟¹ 孙 坚² 朱朝晖² 张 磊¹

摘要 目的 探讨通心络胶囊(下称通心络)对不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者血管内皮功能的影响。方法 46 例 UAP 患者,随机分为常规组(采用西医常规治疗)和通心络组(采用西医常规加通心络治疗),观察治疗前和治疗 2 个月后血清内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、血管性假血友病因子(Von Willebrand factor, vWF)、可溶性血管细胞粘附分子-1(sVCAM-1)、可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)的变化,并应用多普勒超声诊断仪测定肱动脉血流介导的血管扩张(flow-mediated dilatation, FMD)变化率。结果 与治疗前比较,治疗后两组患者血清 vWF、ET 水平均明显下降($P < 0.01$),NO 水平和 FMD 均升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。通心络组血清 sVCAM-1 和 sICAM-1 水平显著下降($P < 0.01$),而常规组血清 sVCAM-1 和 sICAM-1 水平无明显变化($P > 0.05$)。治疗后通心络组血清 vWF、ET、sVCAM-1 和 sICAM-1 水平均低于常规组($P < 0.01$),NO 水平和 FMD 高于常规组($P < 0.01$)。结论 通心络可能通过降低血清 ET、vWF 和部分细胞粘附分子水平,提高 NO 水平等途径改善血管内皮功能,提高临床疗效。

关键词 不稳定型心绞痛 内皮功能 通心络

Effect of Tongxinluo Capsule on Function of Vascular Endothelium in Patients with Unstable Angina Pectoris
WANG Hong-ju, HUANG Yuan-wei, SUN Jian, et al *Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Medical College of Zhejiang University, Hangzhou (310003)*

Objective : To evaluate the effect of Tongxinluo (TXL) Capsule on function of vascular endothelium in patients with unstable angina pectoris (UAP). **Methods :** Forty-six UAP patients were randomly divided into two group, the 28 patients in the treated group treated by conventional therapy plus TXL and the 18 patients in the control group treated by conventional therapy alone. Changes of blood levels of endothelin (ET), nitric oxide (NO), Von Willebrand factor (vWF), soluble vascular cell adhesive molecule-1 (sVCAM-1) and soluble intracellular adhesive molecule-1 (sICAM-1) from before treatment to after two months of treatment were observed, and the flow-mediated dilatation (FMD) in brachial artery was detected at the same time using ultrasonography. **Results :** After treatment, the blood level of vWF and ET obviously decreased ($P < 0.01$), levels of NO and FMD increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in both groups. Levels of sVCAM-1 and sICAM-1 significantly decreased in the treated group ($P < 0.01$), while in the control group, no marked change was found in sVCAM-1 and sICAM-1 ($P > 0.05$). Compared with the control group after treatment, the levels of vWF, ET, sVCAM-1 and sICAM-1 in the treated group were lower ($P < 0.01$), and levels of NO and FMD were higher ($P < 0.01$). **Conclusion :** TXL might protect vascular endothelium, improve clinical therapeutic effect by path of decreasing blood levels of ET, vWF and partial cellular adhesive factor, and increasing the level of NO.

Key words unstable angina pectoris, function of endothelium, Tongxinluo

近年研究证明,内皮功能异常与多种心血管疾病的
的发生、发展密切相关,因此有关内皮功能保护的研究
已成为热点。通心络胶囊(下称通心络)是由人参、水
蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕、赤芍、冰片等组成的中成

药,临床和实验研究表明该药对缓解冠心病心绞痛症
状,改善心肌缺血有良好疗效^[1-3],本研究拟通过观察
冠心病患者血清内皮素(ET)、血管性假血友病因子
(vWF)、一氧化氮(NO)、可溶性血管细胞粘附分子-1
(sVCAM-1)、可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)和
血流介导的血管扩张(flow mediated dilatation, FMD)
变化率等方法探讨通心络对血管内皮功能的影响。

1. 浙江大学医学院附属第一医院心内科(杭州 310003) 2. 浙江
大学医学院心血管病研究所

通讯作者 王洪巨, Tel : (0)13588113107, E-mail : docwhj1101@so-
hu.com

万方数据

资料与方法

1 临床资料 在 2002 年 2—7 月期间于我院门诊或住院治疗的患者中,选择符合 WHO 关于缺血性心脏病的命名及诊断标准^[4],并经冠状动脉造影证实的不稳定型心绞痛患者 46 例,排除心、肝、肾功能不全,严重瓣膜性心脏病,慢性阻塞性肺病,以及其他严重伴随疾病者。随机分为两组,常规组 18 例,男 13 例,女 5 例;年龄 48~82 岁,平均 (63.3 ± 11.0) 岁;病程 1~12 年,平均 (3.25 ± 2.58) 年;吸烟率 44.4% (8/18);血压:收缩压 (148.6 ± 27.4) mmHg,舒张压 (83.5 ± 10.2) mmHg;血糖 (5.24 ± 1.06) mmol/L;总胆固醇(TC, 5.87 ± 1.76) mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C, 2.52 ± 0.83) mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C, 0.94 ± 0.41) mmol/L,甘油三酯(TG, 1.82 ± 0.46) mmol/L;其中初发劳累性心绞痛 5 例,恶化劳累性心绞痛 7 例,自发性心绞痛 2 例,梗死后心绞痛 4 例。通心络组 28 例,男 20 例,女 8 例;年龄 44~82 岁,平均 (68.4 ± 8.7) 岁;病程 1~11 年,平均 (3.70 ± 2.18) 年;吸烟率 50.0% (14/28);收缩压 (147.2 ± 28.5) mmHg,舒张压 (86.2 ± 11.8) mmHg;血糖 (5.12 ± 0.98) mmol/L;TC (6.04 ± 1.65) mmol/L,LDL-C (2.58 ± 0.82) mmol/L,HDL-C (0.96 ± 0.45) mmol/L,TG (1.75 ± 0.52) mmol/L;其中初发劳累性心绞痛 8 例,恶化劳累性心绞痛 10 例,自发性心绞痛 2 例,梗死后心绞痛 8 例。基线状态下,两组各项指标比较,差异均无显著性($P > 0.05$)。

2 治疗方法 常规组主要应用硝酸酯类、钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、肠溶阿司匹林。通心络组在前者基础上加用通心络(每粒含生药 0.38g,石家庄以岭药业股份有限公司产品)3 粒,每日 3 次,连续 2 个月。所有入选患者在观察期间均不应用他汀类药物。

3 观察项目及检测方法 每例患者均于入选时和治疗 2 个月后观察心绞痛发作情况,并抽取静脉血检测下列指标。

3.1 ET 按 ET 放射免疫药盒(购自解放军总医院科技开发中心放射免疫所,标准品批号 2107,批内变异 CV<10%,批间变异 CV<15%)说明书进行操作。

3.2 vWF 按上海太阳生物技术公司提供试剂盒说明测定。

3.3 NO 按晶美生物工程(北京)有限公司提供的 NO 试剂盒(酶法)说明书进行操作。

3.4 sVCAM-1 按 DIACLONE 公司提供的 sV-

CAM-1 ELISA KIT 进行操作(批号 0106-197,批内变异 CV=2.27%,批间变异 CV=5.94%)。具体方法如下:取稀释 100 倍的血清 100 μ l 加入 96 微孔板,再加稀释后的生物素标记抗 sVCAM 单克隆抗体 50 μ l,室温下孵育 1h 后在 1575 型自动洗板仪(美国 BLO-RAD 公司产品)上洗板 3 次,加辣根过氧化物酶标记的链酶亲和素 100 μ l,室温下孵育 30min,洗板 3 次,加 100 μ l TMB 底物,避光、室温下孵育 12~15min,加 100 μ l H_2SO_4 终止反应。用德国 Humareader 公司产自动酶标仪(波长 450nm)分析结果。

3.5 sICAM-1 按照 DIACLONE 公司提供的 sICAM-1 ELISA KIT 测定(批号 0054-27,批内变异 CV=2.82%,批间变异 CV=8.15%),具体方法同 sVCAM-1。

3.6 肱动脉血流介导的血管扩张变化率的测定 参考 Clarkson P^[5]和 Celermajer DS^[6]等方法稍加调整。患者休息 10min 以后,取平卧位,右上肢外展 15°,采用美国 HP 5500 型彩色多普勒超声诊断仪,测量静息时的肱动脉舒张末期内径(d_0)。再取袖带放置在右前臂(被测血管远端)充气加压至 250mmHg 后,维持 4.5min,随后放气,按上述方法测量放气后 45~60s 时的肱动脉舒张末期内径(d_1)。上述每个指标均连续测量 4 个心动周期,取其平均值,按公式:即 $FMD = (d_1 - d_0)/d_0$ 。

4 统计学方法 采用统计软件 SPSS 10.0 对结果进行 t 检验、方差分析和 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判定标准 显效:心绞痛完全缓解或发作次数减少>90%;有效:心绞痛发作次数减少 50%~90%;无效:心绞痛发作次数减少<50%。

2 心绞痛疗效 通心络组显效 12 例,有效 14 例,无效 2 例;常规组显效 5 例,有效 7 例,无效 6 例;通心络组总有效率为 92.86% (26/28),高于常规组 [66.67% (12/18)],差异有显著性($\chi^2 = 5.232, P < 0.05$)。

3 两组治疗前后 vWF、ET、NO、sVCAM-1、sICAM-1 和 FMD 测定结果比较 见表 1。两组治疗前 ET、vWF、NO、sVCAM-1、sICAM-1 和 FMD 比较,差异均无显著性;两组治疗后 vWF、ET 水平均明显下降($P < 0.01$),NO 水平和 FMD 均升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。通心络组血清 sVCAM-1 和 sICAM-1 水平下降($P < 0.01$),而常规组血清 sVCAM-1 和 sICAM-1 水平无明显变化($P > 0.05$)。治

表 1 两组患者 vWF、ET、NO、sVCAM-1、sICAM-1 和 FMD 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		vWF(%)	ET(ng/L)	NO(μmol/L)	sVCAM-1(μg/L)	sICAM-1(μg/L)	FMD(%)
常规	18	治疗前	203.7±33.6	122.1±9.4	43.8±9.1	460.3±35.4	316.1±51.8	4.1±1.6
		治疗后	178.6±29.7**	104.9±13.8**	55.1±8.4**	447.0±39.1	314.6±35.7	5.1±1.7*
通心络	28	治疗前	201.5±23.9	119.7±12.3	43.9±10.8	462.2±42.3	315.7±40.7	4.0±1.8
		治疗后	152.2±31.5**△	77.9±12.6**△	68.5±12.4**△	412.0±35.9**△	276.9±30.6**△	6.8±2.2**△

注 与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与常规组治疗后比较,△ $P<0.01$

疗后通心络组 vWF、ET、sVCAM-1 和 sICAM-1 水平均低于常规组($P<0.01$),NO 水平和 FMD 高于常规组($P<0.01$)。

讨 论

动脉粥样硬化(AS)的发展是一个复杂过程,高胆固醇血症、吸烟、高血压、高同型半胱氨酸血症和糖代谢异常均可作为其触发因素,首先引起动脉内皮功能异常,包括内皮细胞释放 NO 和前列环素下降,PDGF、血管紧张素 II 和 ET 分泌增加,sVCAM-1、sICAM-1 的上调等,这在 AS 发生发展过程中发挥关键作用^[7]。

ET 是血管内皮细胞合成的主要缩血管因子,NO 是内皮细胞产生的主要血管舒张因子,内皮功能损伤时,血浆 ET 水平升高和(或)NO 水平下降时,两者比例失衡可导致血管舒缩功能异常。本研究常规组应用硝酸酯类、钙离子拮抗剂等可提高 UAP 患者 NO 水平、降低 ET 水平,伍用通心络可进一步加强这种作用。

以袖带短暂阻断肱动脉血流引起反应性血流增加和血管扩张,以高分辨率彩超探测肱动脉内径和血流变化是评价内皮依赖性血管舒张功能的重要手段,该方法无创伤,易操作,重复性好,可用于冠心病诊断的筛选和治疗过程中的动态观察^[5,6]。

vWF 是由血管内皮细胞合成的一种大分子糖蛋白,生理状态下储存于内皮细胞的 Weibel-Palade 小体中,血管内皮损伤时释放入血,有利于血小板在局部粘附、聚集和血栓形成,因而血中 vWF 水平升高是血管内皮功能受损的重要标志之一。

近年来炎症在动脉粥样硬化中的作用受到重视,认为动脉粥样硬化是一个由血管内皮细胞、平滑肌细胞和白细胞等参与的慢性炎症过程,而白细胞和内皮细胞的粘附是炎症的起始步骤,这一过程是由炎症细胞和血管内皮细胞表面的细胞粘附分子所介导^[8]。大量实验病理学和分子生物学研究资料证明 sVCAM-1 和 sICAM-1 可以介导白细胞与内皮细胞的滚动和稳定粘附,并继而在单核细胞趋化蛋白(MCP-1)等炎症因子的协助下穿越血管表层,启动局部的炎症反应,因而在动脉粥样硬化发展中起重要作用,当内皮功能异

常时,粘附分子表达过度增加,这些分子可从内皮表面脱落,以可溶形式存在于血清中并能够被测定,因此可作为 AS 的标志物^[9,10]。

总之,通心络胶囊可能通过降低 vWF 和缩血管因子水平、提高舒血管因子水平、减少部分细胞粘附分子等途径改善血管内皮功能,提高临床疗效;但是,由于观察病例较少、时间较短,本研究结果仅仅是初步的,仍有待于进一步大规模多中心的临床验证。

参 考 文 献

1 赵明中,刘 岚,汪家瑞.通心络胶囊对异丙肾上腺素致大鼠心肌损伤保护作用的实验研究.中国中西医结合杂志 2001 ;21(1):51—53.

2 龙明智,王 军,王迪斌.通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛的临床研究.中国中西医结合急救杂志 2000 ;7(5):270—272.

3 贾 真,顾复生,薛一帆.通心络胶囊治疗冠心病变异性心绞痛临床疗效及对内皮功能的影响.中国中西医结合杂志 1999 ;19(11):651—652.

4 第一届全国内科学术会议心血管病组.关于冠状动脉性心脏病命名及诊断标准的建议.中华心血管病杂志 1981 ;9(1):75—76.

5 Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, et al. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. Circulation 1997 ;96(10):3378—3383.

6 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992 ;340:1111—1115.

7 Riner Z, Tedeschi RE. New information on the pathophysiology of atherosclerosis. Lijec Vjesn 2001 ;123(1—2):26—31.

8 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis :a perspective for the 1990s. Nature 1993 ;362(6423):801—809.

9 Patel SS, Thiagarajan R, Willerson JT, et al. Inhibition of alpha4 integrin and ICAM-1 markedly attenuate macrophage homing to atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. Circulation 1998 ;97(1):75—81.

10 Shih PT, Brennan ML, Vora DK, et al. Blocking very late antigen-4 integrin decreases leukocyte entry and fatty streak formation in mice fed an atherogenic diet. Circ Res 1999 ;84(3):345—351.

(收稿 2003-01-27 修回 2003-04-27)