

大蒜素对不同中医证型不稳定性心绞痛的作用 及与血脂和 GMP-140 的关系

李 格¹ 史载祥¹ 贾海忠¹ 鞠建伟² 王新奉² 夏仲奎²
李海聪¹ 黄 力¹ 陈朋民¹ 原国强¹

内容提要 目的:观察大蒜素注射液对不稳定性心绞痛的临床疗效及与中医证型的关系。方法:将 55 例不稳定性心绞痛患者随机分为治疗组(34 例)和对照组(21 例),每组依中医辨证再分为偏寒和偏热型及重度瘀血和轻度瘀血型。治疗组和对照组分别每天静脉滴注大蒜素 60mg 和硝酸甘油 5mg,疗程 10 天。根据疗程前后症状和心电图变化评定疗效,并测定血脂、脂蛋白、载脂蛋白和血小板 α 颗粒膜蛋白(GMP-140)。结果:大蒜素组疗效与对照组相比无显著性差异;大蒜素对偏寒型的疗效明显优于偏热型($P < 0.01$),并显著升高偏寒型患者的高密度脂蛋白与低密度脂蛋白比值和载脂蛋白 A₁ 水平($P < 0.05$),偏热型出现相反趋势;大蒜素可使轻度瘀血型的 GMP-140 明显降低($P < 0.05$)。结论:大蒜素对不稳定性心绞痛有较好的疗效,对寒瘀型的不稳定性心绞痛患者,疗效更佳。其机理与改善血脂和促进血小板活化有关。

关键词 大蒜素 不稳定性心绞痛 中医辨证 血脂 α 颗粒膜蛋白

Effect of Garlicin on Unstable Angina Pectoris and Its Relationship with Blood Lipid and GMP-140 Li Ge, Shi Zaixiang, Jia Haizhong, et al Department of Heart-Kidney of TCM, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029)

Objective: To observe the clinical effect of Garlicin on unstable angina pectoris (UAP) and to explore the relationship between Garlicin's effect and Syndrome Differentiation of TCM. **Methods:** Fifty-five patients of UAP were divided randomly into the Garlicin group (34 cases) and the control group (21 cases) and classified based on Syndrome Differentiation of TCM into Cold Syndrome type, Heat Syndrome type, severe blood stasis (SBS) type or mild blood stasis (MBS) type. Garlicin 60 mg or nitroglycerin 5 mg were given to the two groups respectively by intravenous drip for 10 days as one therapeutic course. The curative effect was evaluated by changes of symptoms and electrocardiogram, and some indexes, such as blood lipid, lipoprotein, apolipoprotein and GMP-140 among different groups and types were compared. **Results:** The difference of effective rate between the Garlicin group and the control group was insignificant. In the Garlicin group, the effective rate of Cold Syndrome type was higher than that of Heat Syndrome type ($P < 0.01$), and HDL/LDL ratio and apoA₁ level raised markedly in the former type ($P < 0.05$) while an opposite trend revealed in the Heat Syndrome type. Garlicin showed a higher effect on SBS type than that on MBS type and cause GMP-140 of the MBS type decreased obviously. **Conclusion:** Garlicin is effective on UAP patients and its effect was more evident on those with Cold Syndrome type or SBS type. Its mechanism may be related to its effect in improving blood lipid and enhancing activation of platelet.

Key words Garlicin, unstable angina pectoris, Syndrome Differentiation of TCM, blood lipid, granule membrane protein-140

1. 中日友好医院中医心肾科(北京 100029); 2. 山东省烟台市毓璜顶医院

中医学认为:大蒜性味辛温,具有“通五脏,达诸窍……化癥积”等作用^{〔1〕}。大蒜素是其有效成分之一。现代药理研究证明大蒜素有抗血小板聚集、增加纤溶活性、

降血脂、抗动脉硬化、扩张血管、降血压和清除自由基、抗脂质过氧化损伤等作用^[2]。其药理作用与心绞痛的发病机制相吻合,从 1995 年 2 月~1996 年 4 月,我们尝试用大蒜素注射液治疗不稳定性心绞痛,并观察其对不同中医证型的疗效差别。

资料与方法

1 病例选择 选择住院患者中诊断符合冠心病不稳定性心绞痛(Unstable Angina Pectoris, UAP)者,诊断及分型参照 1979 年 WHO 诊断标准^[3],入选患者均有心电图 ST 段及 T 波异常。随机分为大蒜素组和硝酸甘油组。中医辨证分型参照 1990 年 10 月修订的“冠心病中医辨证标准”^[4],分为偏寒型(包括寒凝、气虚和阳虚)和偏热型(包括阴虚和郁热);并按照“血瘀证诊断标准”^[5]和“血瘀证标准研究”中的评分标准^[6]将患者分成轻度瘀血型 and 重度瘀血型。

2 一般情况

2.1 大蒜素组 34 例,其中男 19 例,女 15 例;年龄 46~78 岁,平均 60.6 ± 10.9 岁;病程 3 个月~20 年,平均 65.8 ± 12.5 个月;硝酸甘油组 21 例,其中男 13 例,女 8 例;年龄 48~76 岁,平均 63.5 ± 8.3 岁;病程 5 个月~20 年,平均 73.5 ± 10.8 个月。两组患者性别分布、年龄和病程比较均无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者诊断分型及合并症比较 大蒜素组:劳力型 13 例,自发型 7 例,混合型 14 例,其中合并有高血压病者 17 例,糖尿病 7 例,高脂血症 16 例,陈旧性心肌梗塞 6 例,陈旧性脑梗塞 5 例;硝酸甘油组:劳力型 7 例,自发型 4 例,混合型 10 例,其中高血压病 15 例,糖尿病 4 例,高脂血症 15 例,陈旧性心肌梗塞 2 例,陈旧性脑梗塞 1 例。

2.3 两组患者中医辨证分型的构成比 大蒜素组偏热型 11 例(32%),偏寒型 23 例(67%);轻度瘀血型 18 例(53%),重度瘀血型 16 例(47%)。硝酸甘油组偏热型 5 例(24%),偏寒型 16 例(76%);轻度瘀血型 13 例(62%),重度瘀血型 8 例(38%)。组间差别无统计学意义($P > 0.05$)。

3 治疗方法 大蒜素组:60mg 大蒜素(中日友好医院药厂生产,批号:940824)加入 5% 葡萄糖液 500ml 中静脉滴注,每天 1 次,疗程 10 天;硝酸甘油组:5mg 硝酸甘油(北京益民制药厂生产,批号:950214)加入 5% 葡萄糖液 500ml 中静脉滴注,糖尿病患者改为加入生理盐水 500ml 中静脉滴注,每天 1 次,疗程 10 天。观察期间,停用所有中药,西药除口服降压药继续维持

原剂量外,其他西药均停药。对需依赖降糖药的糖尿病患者不列入观察。如心绞痛发作较重者,可临时含服硝酸甘油,并记录硝酸甘油消耗量。

4 观察项目及测定方法

4.1 比较治疗前后心绞痛症状、心电图的变化。

4.2 胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白(aPoA-I apoB)测定,采用日立 7150 自动生化分析仪。活化血小板 α 颗粒膜蛋白-140(GMP-140)测定,采用酶联免疫法(ELISA),试剂盒购自苏州医学院血栓与止血研究室。

5 统计学方法 所有数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后采用配对 t 检验法,组间采用均数 t 检验法。症状和心电图有效率统计采用 χ^2 检验法。

结 果

1 疗效评定 评定方法根据 1979 年全国中西医结合防治冠心病心绞痛、心律失常研究座谈会修订的“冠心病心绞痛疗效评定标准”^[7]。将加重者并入无效。

2 结果

2.1 对心绞痛症状、心电图的影响 大蒜素组心绞痛症状有效 28 例(82%),心电图有效 21 例(62%),硝酸甘油组症状有效 16 例(77%),心电图有效 12 例(43%),经 χ^2 检验,无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 对不同中医证型心绞痛和心电图疗效的比较见表 1。经 χ^2 检验,大蒜素对偏寒型和重度瘀血型患者症状及心电图有效率与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。大蒜素组偏寒型患者心绞痛症状有效率与偏热型的比较亦有显著性差异($P < 0.01$)。

表 1 两组患者不同中医证型心绞痛和心电图有效率的比较 [% (例)]

组别	例数	证型	症状	心电图
大蒜素	34	偏热	45(5/11)	55(61/11)
		偏寒	100(23/23)* [△]	65(13/21)*
		轻度瘀血	78(14/18)	61(11/18)
		重度瘀血	88(14/16)*	63(9/14)*
硝酸甘油	21	偏热	80(4/5)	60(3/5)
		偏寒	75(12/16)	50(8/16)
		轻度瘀血	92(12/13)	77(10/13)
		重度瘀血	50(4/8)	25(2/8)

注:与硝酸甘油组同一证型比较,* $P < 0.05$;与本组偏热型比较,[△] $P < 0.01$

3 对血脂的影响

表 2 两组偏寒型和偏热型患者血脂变化的比较 (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)

组别	证型	例数	CHO	TG	HDL-C	LDL-C	HDL-C/LDL-C	aPoA-I	apoB	aPoA-I/apoB
大蒜素	偏寒型	17 治前	214.3 ± 43.2	137.8 ± 46.9	41.2 ± 10.1	129.4 ± 31.1	0.31 ± 0.11	128.5 ± 17.6	92.2 ± 24.6	1.50 ± 0.42
		治后	204.7 ± 39.4	128.7 ± 42.6	46.2 ± 11.0	124.5 ± 30.6	0.38 ± 0.09 [*] △	136.1 ± 17.2 [*]	94.1 ± 20.2	1.49 ± 0.33
	偏热型	8 治前	213.8 ± 35.5	133.6 ± 44.2	45.5 ± 16.4	136.0 ± 28.9	0.36 ± 0.07	116.4 ± 12.1	103.2 ± 22.3	1.44 ± 0.48
		治后	214.3 ± 45.2	143.8 ± 47.8	42.5 ± 18.1	163.8 ± 29.3	0.23 ± 0.08	121.5 ± 15.2	115.2 ± 24.4	1.31 ± 0.37
硝酸甘油	偏寒型	6 治前	211.0 ± 45.5	159.6 ± 72.3	32.3 ± 10.2	140.8 ± 43.2	0.30 ± 0.20	136.5 ± 34.5	92.8 ± 11.6	1.51 ± 0.23
		治后	208.7 ± 23.7	187.0 ± 64.3	36.5 ± 17.0	128.9 ± 21.9	0.30 ± 0.16	138.9 ± 9.8	104.0 ± 13.7	1.35 ± 0.12
	偏热型	8 治前	227.0 ± 96.6	129.3 ± 51.5	50.3 ± 29.7	170.0 ± 58.8	0.30 ± 0.19	133.1 ± 12.2	116.0 ± 29.5	1.22 ± 0.46
		治后	224.3 ± 90.6	134.8 ± 43.9	49.0 ± 26.6	162.0 ± 43.5	0.30 ± 0.15	119.5 ± 30.8	112.6 ± 21.4	1.18 ± 0.28

注:与本组本型治前比较, * $P < 0.05$; 与本组偏热型比较, △ $P < 0.05$

3.1 两组患者治疗前后血脂变化 两组患者治疗前后血清 CHO、TG、HDL-C、LDL-C 和二者的比值 HDL-C/LDL-C 及 aPoA-I、aPoB 和二者的比值 aPoA-I/apoB 均未见显著变化($P > 0.05$)。

3.2 两组患者不同中医证型血脂变化的比较 见表 2。大蒜素可使偏寒型患者 HDL-C/LDL-C 比值和 aPoA-I 在治疗后显著升高($P < 0.05$)。偏热型呈相反变化趋势,硝酸甘油组血脂在不同证型无显著变化。

4 对 GMP-140 的影响

4.1 两组患者治疗前后 GMP-140 比较 大蒜素组患者 GMP-140 由治疗前的 $95.16 \pm 24.10 \mu\text{g/L}$ 降低到治疗后的 $79.13 \pm 21.61 \mu\text{g/L}$, 但无显著性差异($P > 0.05$), 与对照组相比无显著性差异($P > 0.05$)。

4.2 两组患者不同中医证型 GMP-140 的比较 见表 3。大蒜素组轻度瘀血型患者治疗前后的 GMP-140 明显降低($P < 0.05$)。轻度瘀血型与重度瘀血型治疗前 GMP-140 差异显著($P < 0.05$)。硝酸甘油组无显著差异。

表 3 两组患者治疗前后 GMP-140 比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	分型	例数	GMP-140
大蒜素	轻度瘀血	14 治前	66.2 ± 25.0
		治后	48.0 ± 23.1 [*]
	重度瘀血	9 治前	140.2 ± 28.5 [△]
		治后	127.6 ± 24.4
硝酸甘油	轻度瘀血	6 治前	76.9 ± 17.8
		治后	75.9 ± 7.5
	重度瘀血	2 治前	93.6 ± 45.3
		治后	109.3 ± 18.3

注:与本组本型治前比较, * $P < 0.05$; 与本组轻度瘀血型治前比较, △ $P < 0.05$

讨 论

中医理论认为 UAP 属胸痹范畴, 主要病机为心脉不通。UAP 患者发病多在老年, 多于冬季加重或夜间加重, 且多夹血瘀症状, 提示 UAP 患者以虚为本, 多寒多瘀的病机特点。本研究证实大蒜素注射液对不稳定心绞痛有

治疗作用, 尤其对偏寒型和瘀血型患者的疗效更显著。提示大蒜素具有温通活血的功效, 其机理可能与如下因素有关。

1 可降低血瘀证患者 GMP-140 水平 血栓形成是 UAP 发病的重要因素, 血小板的活化在一定程度上反映了机体的凝血状态。GMP-140 是目前所知最能反映血小板活化程度的特异指标^[8]。本研究发现大蒜素可使轻度瘀血型患者 GMP-140 显著降低。提示大蒜素的活血化瘀作用机制, 除抑制血小板聚集、增加纤溶活性外, 还能通过降低 GMP-140, 抑制血小板的活化。本研究结果与文献所述 GMP-140 是反映中医血瘀证客观指标^[9]的报道一致, 提示 GMP-140 可作为 UAP 患者瘀血程度的量化指标。

2 可改善偏寒证心绞痛患者的脂类代谢 已知高脂血症是导致动脉粥样硬化的主要因素。大量文献报道大蒜素的降脂作用^[10], 但本研究血清胆固醇和甘油三酯降低无统计学意义。本实验给药途径不同及疗程较短, 可能成为血脂无显著变化的原因。

大蒜素的温通作用可反应在对偏寒型患者脂类代谢的改善。

综上所述, 大蒜素虽为单体成分, 但对冠心病心绞痛的治疗有较好的作用。如能根据大蒜素温通活血的药性特点, 用于寒瘀证型的 UAP 患者, 可望取得更好的临床疗效。

参 考 文 献

1. 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海科学技术出版社, 1970: 110.
2. 李 格, 史载祥, 贾海忠, 等. 大蒜提取物防治冠心病的临床及实验研究进展. 中药药理与临床 1996; 12(5): 46.
3. Report of the joint international society and federation of cardiology/world health organization task force on standarization of clinical nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Circulation 1979; 59: 507.
4. 中国中西医结合学会心血管学会. 冠心病中医辨证标准. 中西

- 医结合杂志 1991; 11(5):257.
5. 中国中西医结合研究会活血化瘀研究专业委员会. 血瘀证诊断标准. 中西医结合杂志 1987; 7(3):129.
6. 王 阶, 陈可冀. 血瘀证诊断标准的研究. 中西医结合杂志 1988; 8(10):585.
7. 中西医结合防治冠心病、心绞痛、心律失常研究座谈会报道. 冠心病心绞痛疗效评定标准. 医学研究通讯 1979; 12:17.

8. 潘宜智, 吴柏铭, 洪小苏, 等. 血小板活化在不稳定性心绞痛中的意义. 中华心血管病杂志 1994; 22(8):247.
9. 石志芸, 施赛珠, 陈剑秋, 等. 活化血小板 α 颗粒膜蛋白在中医血瘀证中的意义. 中医研究 1995; 8(5):12.
10. 赵法级, 陈洪章, 沈漪萍, 等. 合成大蒜素防治动脉粥样硬化症的研究. 营养学报 1982; 4(5):109—115.

(收稿:1997-06-13 修回:1997-11-08)

中西医结合治疗冠心病心绞痛 30 例

柯美金

1990 年 1 月~1996 年 12 月, 我们应用常规西药加中药化痰活血法治疗冠心病心绞痛 30 例, 并与纯西药治疗作对照观察, 疗效明显, 现报告如下。

临床资料

诊断标准符合世界卫生组织的“缺血性心脏病的命名和诊断标准”, 选择确诊为冠心病心绞痛的住院患者 60 例, 采用双盲法分成两组, 治疗组 30 例, 男性 17 例, 女性 13 例; 年龄 47~74 岁, 平均年龄 65.90 ± 9.60 岁; 其中合并高血压病 13 例, 高脂血症 10 例, 陈旧性心肌梗塞 13 例, 心律失常 4 例。对照组 30 例, 男性 18 例, 女性 12 例; 45~75 岁, 平均年龄 66.00 ± 10.00 岁; 其中合并高血压病 15 例, 高脂血症 8 例, 陈旧性心肌梗塞 2 例, 心律失常 5 例。两组病程 1 个月~23 年, 平均 4.93 ± 4.68 年。两组资料无显著性差异, 具有可比性。

治疗方法

两组均口服硝酸异山梨醇片每次, 10mg, 每 H 3 次; 治疗组加服中药汤剂: 丹参 30g 枳实 20g 麦冬 15g 半夏 12g 枳实 9~12g 川芎 12g 石菖蒲 12~15g 薤白 12~15g 远志 12g 郁金 9~15g 生龙骨 30g 生牡蛎 30g 参三七 12~15g。水煎服, 每天 1 剂, 15 天为 1 个疗程, 连服 2 个疗程。治疗期间停用洋地黄、利尿剂、血管扩张剂及降脂药等。

结 果

1 疗效标准 以 1979 年全国中西医结合防治冠心病、心绞痛、心律失常研究座谈会修订的冠心病、心绞痛疗效标准[中医杂志 1996; 16(10):583]) 为依据。

2 疗效 两组心绞痛及心电图疗效见附表。治疗组的心绞痛疗效优于对照组 ($P < 0.05$), 心电图疗效虽优于

附表 两组患者心绞痛及心电图疗效比较 [例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
治疗 心绞痛	16(53.3)	9(30.0)	5(16.7)	25(83.3)*
心电图	14(46.7)	10(33.3)	6(20.0)	24(80.0)
对照 心绞痛	11(36.7)	10(33.3)	9(30.0)	21(70.0)
心电图	10(33.3)	10(33.3)	10(33.3)	20(66.6)

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 两组均为 30 例

对照组, 但无显著性差异。

3 血液流变学测定 结果表明, 治疗组治疗后血液流变学各指标参数均较本组治疗前和对照组治疗后有显著性差异 ($P < 0.05$)。

体 会

中医学认为本病为本虚标实证, 本虚以阳气虚为主, 标实以痰浊、瘀血多见; 治宜化痰活血、通阳安神。方中半夏、枳实、栝蒌化痰泄浊; 薤白辛温通阳; 丹参、川芎、郁金、三七活血化瘀, 通络止痛; 生龙骨、生牡蛎安神定志; 远志化痰安神; 麦冬滋阴养心; 石菖蒲引药入心。根据现代药理研究: 栝蒌、薤白、枳实能增加冠脉血流、降血脂和加强心肌收缩力; 三七主要活性成分是三七总甙, 三七总甙能显著地提高血浆 t-PA 活性, 提高机体溶纤能力; 丹参、川芎、郁金能抑制血小板聚集, 扩张冠状动脉血流量, 降低心肌耗氧量, 增加心排血量, 减轻心脏负荷, 降低血液粘稠度, 改善微循环及血液流变学等指标。本方经临床验证, 疗效显著, 无副作用, 并对心律失常有很好疗效。

(收稿:1997-10-23 修回:1998-01-06)