

益气逐瘀丸对气虚血瘀型不稳定性心绞痛患者 CXCL16、MMP-9 水平的影响

刘振¹, 王昕¹, 刘亮亮¹, 朱波^{2*}

(1.连云港市中医院心内科, 江苏 连云港 222004; 2.南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 应用益气逐瘀丸治疗不稳定性心绞痛证属中医气虚血瘀型患者, 观察其疗效及对 CXCL16、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响。方法 将 62 例不稳定性心绞痛患者随机分为治疗组和对照组各 31 例。2 组均予以西医规范化治疗, 治疗组加服益气逐瘀丸每次 6 g, 每日 3 次, 疗程为 4 周。观察并比较 2 组疗效和治疗前后血清 CXCL16、MMP-9 水平的变化。结果 2 组各有 1 例患者退出试验, 最终纳入病例为治疗组、对照组各 30 例。2 组治疗后中医证候积分均明显下降($P < 0.05$), 治疗组下降程度明显优于对照组($P < 0.05$); 2 组中医证候疗效总有效率均为 93.33%, 无统计学意义($P > 0.05$), 但治疗组显效率为 50%, 明显优于对照组的 23.33% ($P < 0.05$); 2 组 CXCL16、MMP-9 在治疗后均显著下降($P < 0.05$), 治疗组优于对照组($P < 0.05$)。结论 益气逐瘀丸能有效改善气虚血瘀型不稳定性心绞痛患者的临床症状, 还能显著降低患者血清 CXCL16、MMP-9 水平, 该药的治疗作用可能与抗炎、保护血管内皮和稳定粥样硬化斑块等机制有关。

关键词: 益气逐瘀丸; 不稳定性心绞痛; 气虚血瘀证; CXCL16; MMP-9

中图分类号: R256.22 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2015)04-0314-03

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2015.0314

Effects of Yiqizhuyu Pills on CXCL16 and MMP-9 Levels of Patients with Qi Deficiency and Blood Stasis and Unstable Angina

LIU Zhen¹, WANG Xin¹, LIU Liang-liang¹, ZHU Bo^{2*}

(1. Cardiology Department of Lianyungang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang, 222004, China; 2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the influence of Yiqizhuyu Pills on CXCL16 and MMP-9 levels of patients with qi deficiency and blood stasis and unstable angina. **METHODS** 62 patients with unstable angina were equally and randomly divided into two groups and both were treated with standard western treatment. The treatment group, besides the western treatment, was given Yiqizhuyu Pills for four weeks, 6 g per day and three times a day. The levels of CXCL16 and MMP-9 of the two groups were compared before and after the treatment. **RESULTS** During the treatment, each group had one patient who quit. The TCM scores of both groups decreased ($P < 0.05$), while the score of the treatment decreased more than that of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of both groups was 93.33%, which had no statistical significance ($P > 0.05$). However, the marked improvement rate of the treatment group (50%) was better than that of the control group (23.33%) ($P < 0.05$). After the treatment, CXCL16 and MMP-9 of both groups decreased ($P < 0.05$) and the treatment group was better than the control group ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Yiqizhuyu Pills can effectively relieve the symptoms of patients with unstable angina and qi deficiency and blood stasis. And it can reduce the levels of CXCL16 and MMP-9. The reason why the pill works might be that it's related to the function of anti-inflammation, protecting the blood vessel endothelium, and stabilizing the atherosclerotic plaque.

KEY WORDS: Yiqizhuyu pills; unstable angina; qi deficiency and blood stasis; CXCL16; MMP-9

随着人口老龄化及社会经济的发展, 我国冠心病的发病率及死亡率均呈明显上升趋势, 已成为目前中国成人心脏病住院和死亡的首要原因, 严重威

胁着人民健康及生命安全。本研究旨在通过益气逐瘀丸治疗气虚血瘀型不稳定型心绞痛患者, 观察其临床疗效及对 CXCL16、基质金

收稿日期: 2015-02-08; 修稿日期: 2015-04-04

基金项目: 江苏省中医药管理局科技资助项目(LZ13172)

作者简介: 刘振(1976—), 男, 江苏连云港人, 连云港市中医院副主任中医师。* 通信作者: najahannah@163.com

属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响,探讨其作用机制和临床应用价值。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 2013 年 12 月至 2015 年 1 月在连云港市中医院心血管病科住院治疗的符合纳入标准的 62 例冠心病不稳定性心绞痛患者为研究对象。治疗组 1 例患者因不能遵循治疗方案退出试验,对照组 1 例患者因失访退出试验,最终纳入病例为治疗组、对

照组各 30 例。其中治疗组男性 13 例,女性 17 例,平均年龄(69.23±10.86)岁;对照组男性 15 例,女性 15 例,平均年龄(68.63±10.15)岁。参照加拿大心血管病学会(CCS)心绞痛分级^[1]:治疗组Ⅱ级 7 例,Ⅲ级 17 例,Ⅳ级 6 例;对照组Ⅱ级 8 例,Ⅲ级 15 例,Ⅳ级 7 例。2 组患者相关疾病及独立危险因素比较见表 1。2 组年龄、性别、心绞痛分级、相关疾病及独立危险因素等比较无显著性差异,具有可比性($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者相关疾病及独立危险因素比较

组别	例数	高血压	高脂血症	糖尿病	冠心病家族史	吸烟史
治疗组	30	24	8	8	3	6
对照组	30	28	6	5	4	3

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 中医诊断符合 2002 年第 3 版《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[2]中胸痹(冠心病心绞痛)气虚血瘀证诊断标准者。西医诊断符合 2012 年 5 月中华医学会心血管病学分会公布的《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》^[3]有关不稳定性心绞痛诊断标准者。

1.2.2 排除标准 入选前 3 月内伴发急性心肌梗死;入选前 3 月内行冠状动脉旁路搭桥术及经皮冠状动脉腔内成形术;合并肿瘤或其他任何可能影响试验方案进行的疾病者,如严重慢性肾功能衰竭、自身免疫性疾病、感染、精神疾病患者等。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组常规予以阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素等抗血小板和抗凝药物,以及β受体阻滞剂、硝酸酯类等改善缺血药物、他汀类调脂药物等治疗。治疗组在此基础上加用益气逐瘀丸(由黄芪、党参、桃仁、红花、赤芍、陈皮、地鳖虫、炙甘草、川芎、葛根、半夏、三七、水蛭、郁金等组成,连云港市中医院药剂科生产,60 g/瓶)口服,每次 6 g,每日 3 次。2 组均治疗 4 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分及临床疗效 参照 2002 年第 3 版《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[2]中症状分级量化表测定中医证候积分并判定中医证候疗效。

显效:原有症状基本消失,总积分减少≥70%;有效:原有症状明显减轻,总积分减少≥30%,<70%;无效:原有症状无明显好转,总积分减少<

30%;加重:原有症状治疗后加重,总积分较治疗前增加 10%以上。

2.2.2 血清 CXCL16 和 MMP-9 水平 2 组均在入选 24 h 内及治疗后 28 d 于清晨空腹抽取静脉血,使用美国 R&D Systems 公司的 CXCL16 测定试剂盒和上海森雄科技实业有限公司的 MMP-9 测定试剂盒测定血清 CXCL16 和 MMP-9 水平,测定方法采用 ELISA 法。

2.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计数资料采用卡方检验,计量资料采用 t 检验,非正态分布资料采用非参数检验,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 2 组治疗前后中医证候积分及临床疗效比较 由表 2 可见,2 组治疗后与治疗前积分比较均有显著性差异($P<0.01$)。2 组治疗前后差值比较有显著性差异($P<0.05$)。

表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
治疗组	30	19.07±4.06	6.40±5.05**	12.67±5.05#
对照组	30	19.40±3.68	10.23±4.32**	9.17±3.83

注:与治疗前比较,** $P<0.01$;2 组治疗前后差值比较,# $P<0.05$ 。

由表 3 可见,2 组均具有较好的改善中医证候的临床疗效。2 组总有效率均为 93.33%,无显著性差异($P>0.05$),但在显效率上,治疗组为 50%,对照组为 23.33%,治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。

3.2 2 组治疗前后血清 CXCL16、MMP-9 水平比较 结果见表 4。

表 3 2 组治疗后中医证候临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效率/%
治疗组	30	15*	13	2	0	93.33
对照组	30	7	21	2	0	93.33

注:与对照组比较, $\chi^2_{\text{显效}}=4.593$, $*P<0.05$ 。

表 4 2 组治疗前后血清 CXCL16、MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng·mL⁻¹, $n=30$)

组别	时间	CXCL16	MMP-9
治疗组	治疗前	2.15±0.79	37.44±13.21
	治疗后	1.61±0.70**	24.21±8.61**
	差值	0.54±0.33##	13.22±8.86##
对照组	治疗前	2.21±0.73	39.60±13.07
	治疗后	1.85±0.67**	31.50±11.57**
	差值	0.36±0.18	8.09±3.66

注:与治疗前比较, $**P<0.01$;2 组治疗前后差值比较, $##P<0.01$ 。

由表 4 可见,2 组治疗前后 CXCL16、MMP-9 浓度比较均有显著性差异($P<0.01$);2 组治疗前后差值比较存在显著性差异($P<0.01$)。

4 讨论

祖国医学认为冠心病不稳定性心绞痛属于“胸痹”、“卒心痛”、“厥心痛”等范畴^[4]。病位在于心,与肝、脾、肾诸脏功能失调密切相关,本虚标实是其发病基础,气虚血瘀是其重要病机之一。益气逐瘀丸是我院院内制剂,由黄芪、党参、桃仁、红花、川芎、赤芍、三七、地鳖虫、水蛭、葛根、郁金、陈皮、半夏、炙甘草等组方而成,具有益气扶正,活血通络之功,主治心绞痛气虚血瘀证^[5]。CXCL16 是一种新发现的趋化因子,在炎症和免疫反应中发挥作用,以诱导促进巨噬细胞形成泡沫细胞^[6]、趋化激活 CD⁸⁺ 和 CD⁴⁺ T 淋巴细胞产生炎症因子等多种机制参与动脉粥样硬化和血管炎症过程中,近年来多项研究表明 CXCL16 是传统危险因素之外,冠心病的独立危险因素,是急性冠脉综合征(ACS)和粥样硬化斑块稳定性的独立预测因子^[7],对 ACS 的危险分层具有重要价值^[8],并可能成为冠心病未来的治疗靶点。基质金属蛋白酶(MMPs)是一类锌、钙原子依赖性的蛋白水解酶家族,MMPs 表达增加能过度降解细胞外基质,使纤维帽变脆弱,致使粥样斑块稳定性降低,易于破裂^[9]。研究表明,不稳定斑块尤其是易发生破裂的斑块 MMP-9 的表达及活性明显增加,较稳定斑块高 3~5 倍^[10]。我们尝试使用益气逐瘀丸治疗不稳定性心绞痛,观察其疗效和对血清 CX-

CL16、MMP-9 水平的影响,结果表明,该药能够显著改善患者中医证候积分,临床疗效显效率优于单纯西药治疗,并且能够显著降低 CXCL16、MMP-9 的水平,表明益气逐瘀丸可能通过抑制炎症、保护血管内皮、延缓冠状动脉粥样硬化等机制,达到稳定易损斑块,改善患者病情的治疗目标,显示出其潜在的临床应用和推广价值。

参考文献:

[1] 陈在嘉,高润霖.冠心病[M].北京:人民卫生出版社,2002:773.
Chen ZJ, Gao RL. Angina Pectoris[M]. Beijing: People's medical publishing house, 2002: 773.

[2] 中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:68-72.
Guiding principals for clinical research of new drugs of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: China medical science press, 2002: 68-72.

[3] 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.非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2012,40(5):353-367.
Chinese society of cardiovascular diseases of CMA, Editing committee of Chinese Journal of Cardiology, Guiding principals for diagnosis and treatment of Non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. Chin J Cardiol, 2012, 40(5): 353-367.

[4] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2003:136.
Zhou ZY. Internal medicine of TCM[M]. Beijing: Chinese medicine press, 2003: 136.

[5] 孙守兵,王昕,宋晓琳.益气逐瘀丸的制备及临床应用[J].河南中医,2005,25(11):70.
Sun SB, Wang X, Song XL. Preparation and clinical application of Yiqizhuyu Pills[J]. Henan Tradit Chin Med, 2005, 25(11): 70.

[6] Minami M, Kume N, Shimaoka T, et al. Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized LDL in human atherosclerotic lesions[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(11): 1796-1800.

[7] 陈康玉,严激,马礼坤,等.冠心病患者 CXC 趋化因子配体 16 水平的变化及其临床意义[J].临床心血管病杂志,2009,25(2):88-91.
Chen KY, Yan J, Ma LK, et al. Alteration and clinical significance of CXCL16 in patients with coronary heart disease[J]. J Clin Cardiol, 2009, 25(2): 88-91.

[8] 李定良,巫相宏.急性冠脉综合征患者趋化因子 CXCL16 与 GRACE 积分的相关性及临床意义[J].当代医学,2011,17(3):19-21.
Li DL, Wu XH. Relation and clinical significance of scores of CXCL16 and GRACE of patients with acute coronary syndrome [J]. Contemp Med, 2011, 17(3): 19-21.

[9] Orbe J, Fernandez L, Rodriguez JA, et al. Different expression of MMPs/TIMP-1 in human atherosclerotic lesions. Relation to plaque features and vascular bed[J]. Atherosclerosis, 2003, 170(2): 269-276.

[10] Fiotti N, Altamura N, Fisicaro M, et al. MMP-9 microsatellite polymorphism and susceptibility to carotid arteries atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(6): 1330-1336.

(编辑:周建英)