

灯盏生脉对冠状动脉慢血流患者的临床疗效

柳岩¹, 李远², 肖文良¹, 张静², 徐同顺², 魏玲格³, 王治乾^{1△}

河北医科大学第三医院¹心内科,³核医学科(河北石家庄 050051);²石家庄市第四医院内科(河北石家庄 050011)

【摘要】 目的 探讨灯盏生脉胶囊对冠状动脉慢血流(CSF)患者的临床价值。方法 选择冠状动脉造影正常但存在CSF的患者120例,按随机原则分为灯盏生脉组($n=60$)与对照组($n=60$)。对照组给予常规治疗(硝酸酯类、阿司匹林及辛伐他汀等),灯盏生脉组在常规治疗的基础上加用灯盏生脉胶囊治疗。观察治疗前、治疗后6个月两组患者左室舒张功能、血浆一氧化氮(NO)、脂联素(APN)、内皮素-1(ET-1)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平变化,同时对所有患者采用门控心肌灌注断层显像检测,以评估治疗效果。结果 灯盏生脉组患者血浆NO、APN水平较治疗前明显升高($P<0.01$),ET-1和hs-CRP水平较治疗前明显降低($P<0.01$),左室舒张早期血流速度峰值(E)增加、左室舒张晚期血流速度峰值(A)下降、E/A增加($P<0.01$);对照组的NO、APN、ET-1、hs-CRP及左室舒张功能治疗前后无明显改变($P>0.05$)。灯盏生脉组60例患者共发现163个亚段异常,治疗后改善158个,对照组60例患者共发现159个亚段异常,治疗后改善59个。结论 灯盏生脉胶囊对冠状动脉慢血流患者有很好的临床疗效。

【关键词】 冠状动脉慢血流; 灯盏生脉胶囊; 血管内皮功能; 门控心肌灌注断层显像

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2017.04.023

冠状动脉慢血流(coronary slow flow,CSF)是指在排除血栓、冠状动脉扩张、痉挛、心脏瓣膜病等因素影响后,冠状动脉造影时发现冠状动脉没有明显狭窄但冠状动脉血流速度明显减慢的现象^[1]。患者多有胸痛、胸闷等急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)临床表现,其确切发病机制尚不清楚且预后较差^[2],目前尚无明确有效的治疗方法。本研究对CSF患者在常规应用抗血小板、扩冠、调脂等药物基础上给予灯盏生脉胶囊治疗,并检测治疗前后患者左室舒张功能、血浆一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和脂联素(APN)水平变化,同时采用门控心肌灌注断层显像评价受损心肌改善情况,观察灯盏生脉胶囊治疗CSF的临床效果,并进一步探讨其发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012年4月至2014年6月在河北医科大第三医院心内科因典型或不典型心绞痛怀疑

有冠心病行冠状动脉造影检查,诊断为CSF[即校正的TIMI帧数法(CTFC) >27 帧]患者120例。将120例患者按住院先后顺序从1开始到120编号,从随机数字表中的第3行7列开始,依次读取3位数作为一个随机数录于编号下,然后将全部随机数从小到大编序号(数据相同的按先后顺序编序号),规定序号1~60为对照组,序号61~120为灯盏生脉组。灯盏生脉组60例,男35例,女25例,年龄42~69岁,平均(58.20±10.26)岁;对照组60例,男34例,女26例,年龄42~71岁,平均(57.10±9.52)岁。两组患者在性别、年龄、体质指数、空腹血糖、收缩压、舒张压及心率等方面差异无统计学意义,见表1。入选患者均排除既往有冠心病、心肌梗死、冠状动脉异常扩张、冠状动脉夹层、心肌病、瓣膜病、肾功能不全、感染、血压高于160/100 mmHg及心功能NYHA分级Ⅱ级以上的患者。所有入选患者均签署知情同意书,且本研究已通过河北医科大学第三医院伦理委员会批准。

表1 两组一般情况资料比较

项目	例数	性别(例)		年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	空腹血糖(mmol/L)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	心率(次/min)
		男	女						
对照组	60	34	26	57.10±9.52	26.58±2.86	5.26±0.60	139.66±14.50	81.17±9.32	71.02±8.70
灯盏生脉组	60	35	25	58.20±10.26	27.04±3.75	5.39±0.69	139.79±16.41	81.22±10.88	70.68±8.17
t值		0.034		0.608 8	0.755 5	1.101 3	0.046	0.027	0.220 7
P值		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 CSF判定 从桡动脉入路采用Judkins技术行选择性冠状动脉造影,冠状动脉血流速度的判读采

△通信作者。E-mail: 165569021@qq.com

用CTFC,CTFC帧数>27帧被判定为CSF。冠状动脉病变、血管直径及TIMI帧数均由2位有经验介入医师独立分析确定取其均值。

1.3 治疗方案 所有入选对象分组后,对照组给予硝酸酯类药物(单硝酸异山梨酯20mg/次,2次/d)、阿司匹林(100mg/次,1次/d)、他汀类调脂(辛伐他汀20mg/次,1次/d)药物等常规治疗;灯盏生脉组在常规治疗基础上加服灯盏生脉胶囊(云南生物谷药业股份有限公司生产)3粒/次,3次/d,治疗时间均为6个月。

1.4 左室舒张功能的测定 对所有患者治疗前后采用彩色多普勒超声诊断系统测定左室舒张早期血流速度峰值(the maximum velocity of early diastolic flow velocity,E)、左室舒张晚期血流速度峰值(the maximum velocity of late diastolic flow velocity,A),并计算舒张早期与晚期峰值血流速度比(E/A)、每个参数都在连续的3个心动周期进行测量后取其平均值。

1.5 血浆NO、ET-1、hs-CRP及APN的浓度测定 ET-1、hs-CRP采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,ET-1试剂盒购自上海源叶生物科技有效公司;hs-CRP试剂盒由上海恒远生物有限公司生产,NO采用硝酸还原酶法,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。均严格按照试剂盒说明书检测。

采样前两组患者均保持空腹12h,次日清晨抽血静脉血集中测定。并且测定前停用影响血管内皮功能的药物,经过2~3d的洗脱期。

1.6 门控心肌灌注显像测定 使用美国GE公司Infinia Hawkeye双探头符合线路SPECT仪,配平行孔低能高分辨率准直器。静脉注射^{99m}Tc-MIBI后90min行门控G-MPI。将左心室分为7个节段、20个亚段的5分制(0~4分)半定量方法,用于评估治

疗效果。分别是前壁段、前侧壁段、下侧壁段、下壁段、下间隔段、前间隔段、心尖段;除心尖段又分为2个亚段,其余6个节段均分为3个亚段,共20个亚段。

采用0~4分制对治疗前后各亚段心肌进行评价:0分=正常(放射性计数达到最高区域的80%以上),1分=轻度减低(放射性计数为最高区域的60%~80%),2分=中度减低(放射性计数为最高区域50%~59%),3分=严重减低(放射性计数为最高区域的25%~49%),4分为缺损(放射性计数低于最高区域的25%)。评分增长1分及以上记做有改善^{99m}Tc-MIBI由中国原子能科学研究院同位素所提供。

1.7 临床效果的判定 同时随访两组患者的临床症状缓解情况及心肌梗死、恶性心律失常或心源性猝死等心血管事件的发生情况,若随访期间患者胸痛等症状(次/周)下降小于50%或因冠心病再次住院或发生心血管事件定义为“治疗无效”;若随访期间患者胸痛等不适(次/周)下降超过50%,无心血管事件发生定义为“治疗有效”。

1.8 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组治疗前后比较,计量资料采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆APN、ET-1、NO、hs-CRP的水平 两组患者的APN、NO、ET-1及hs-CRP在治疗前差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后灯盏生脉组患者的APN、NO较对照组明显升高($P < 0.01$),hs-CRP、ET-1有所下降($P < 0.01$)。对照组患者的NO、hs-CRP、ET-1在治疗前后差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患者APN、NO、ET-1及hs-CRP的比较

$\bar{x} \pm s$

项目	APN(mg/L)		NO(μ mol/L)		ET-1(pg/mL)		hs-CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	4.12 ± 1.57	4.31 ± 1.37	25.93 ± 9.11	26.50 ± 8.93	20.90 ± 6.78	19.86 ± 6.51	5.43 ± 1.86	5.28 ± 1.81
灯盏生脉组	4.09 ± 1.32	6.19 ± 1.34*	25.86 ± 7.68	35.82 ± 7.24*	21.21 ± 6.90	14.39 ± 6.24*	5.57 ± 1.92	3.40 ± 1.52*
t值	0.121 6	7.598 9	0.045 5	6.279 7	0.248 2	4.698 6	0.405 7	6.163 7
P值	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

* 与对照组治疗后比较 $P < 0.01$

2.2 两组患者临床治疗效果的比较 两组患者均未见心肌梗死、恶性心律失常或心源性死亡等心血管事件的发生。灯盏生脉组临床治疗有效率(65.00%, 39/60)与对照组(41.67%, 25/60)比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者门控心肌灌注显像评价受损心肌的结果 对照组60例患者共发现159个亚段存在放射性分布减低,治疗后59亚段(37.11%)发生改善,灯盏生脉组60例患者共发现163个亚段存在放射性分布减低,治疗后128亚段(78.53%)发生改善。

两组患者有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。
 2.4 两组患者治疗前后左室舒张功能的比较 两组患者治疗前 E 峰、A 峰及 E/A 均无明显差异($P > 0.05$) 治疗后灯盏生脉组患者的 E 峰、E/A 明显高

于对照组患者($P < 0.01$) ,A 峰明显低于对照组患者($P < 0.01$) ,差异有统计学意义。灯盏生脉组患者左室舒张功能较对照组明显改善。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后左室舒张功能的比较

$\bar{x} \pm s$

项目	E(cm/s)		A(cm/s)		E/A	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	54.61 ± 9.63	56.90 ± 9.82	76.11 ± 10.40	73.20 ± 12.11	0.88 ± 0.93	0.91 ± 0.79
灯盏生脉组	55.30 ± 12.10	69.10 ± 12.32	75.19 ± 9.54	59.39 ± 10.60	0.90 ± 1.18	1.37 ± 1.23
t 值	0.345 6	5.998 2	0.505 0	6.646 8	0.103 1	2.437 4
P 值	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

3 讨论

CSF 患者虽无明显冠状动脉狭窄,但多有典型或不典型胸痛或胸闷等临床症状,单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT) 检查多显示存在心肌受损情况^[2],心脏彩超示该类患者多有左室舒张功能异常^[3],其预后也较差^[2]。

CSF 发病机制尚不清楚,目前研究认为与微循环功能障碍^[4-5]、血管内皮功能受损^[6-8]及内皮细胞激活释放中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白、可溶性黏附分子、hs - CRP 和白细胞介素(IL - 6) 等炎症因子增加有关^[9-11]。

冠状动脉造影可以直接判断冠状动脉有无狭窄及冠状动脉血流情况,多年来被视为诊断冠状动脉疾病(coronary artery disease) 的“金标准”,但冠状动脉造影无法反映心肌灌注及心肌代谢情况。SPECT 负荷心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI) 技术中放射性核素可以随血流进入心肌细胞,并被心肌细胞的线粒体摄取,因而能够反映心肌细胞代谢和活性,可准确评估心肌缺血的位置、范围和程度,并判断心肌存活程度^[12-13],具有高度的敏感性和特异性^[14],总敏感性为 87%,特异性为 73%,已得到包括美国心脏病学会/美国心脏协会/美国核心脏病学会(America College of Cardiology/America Heart Association/American Society of Nuclear Cardiology, ACC/AHA/ASNC) 等众多相关临床指南的充分肯定与推荐^[12-14]。

目前传统抗心绞痛药物如硝酸酯类、β 受体阻滞剂及他汀类药物对 CSF 患者效果不明显。本研究中 CSF 患者在抗血小板、扩冠、调脂等常规药物治疗的基础上加用灯盏生脉胶囊治疗,结果显示:灯盏生脉组患者胸痛、胸闷等临床症状改善明显,改善率为 65.00%,明显高于常规治疗的对照组

(41.67%);同时,研究发现两组患者的 E 降低,A 增高 E / A 值降低,提示 CSF 患者存在左室舒张功能受损。Li 等^[3]研究结果与本研究结果基本相同。经治疗灯盏生脉组患者的 E、E/A 较对照组明显增加,且 A 明显下降,也就是说灯盏生脉胶囊能够使该类患者的左室舒张功能明显改善。

另外,本研究通过门控心肌灌注显像检测发现 CSF 患者均存在不同程度的心肌受损,其放射性分布较正常区域明显减少,经治疗灯盏生脉组患者的 163 个亚段受损心肌中 128 个亚段供血获得改善明显高于对照组。也就说明灯盏生脉胶囊能够改善 CSF 患者的微循环,增强 CSF 受损心肌的代谢,改善其舒缩功能。

本研究还发现经治疗后灯盏生脉组患者的 APN、NO 较对照组明显升高,ET - 1 及 hs - CRP 水平明显降低,也就是说灯盏生脉胶囊可以改善 CSF 患者的血管内皮功能,降低炎症反应。

灯盏生脉胶囊的上述作用机制很有可能是:灯盏升脉胶囊由灯盏细辛、麦冬、人参等多味中药组成,具有扩张微血管,改善微循环、抑制炎症反应、抗血小板和红细胞聚集、抗氧自由基,增加动脉血流量,降低外周血管阻力,降低血脂,提高心肌功能及心脑血管供血,减轻缺血缺氧造成的心肌细胞损伤^[15-17]。本研究中其可能是通过增加血浆 APN 浓度,进而上调内皮细胞一氧化氮合成酶活性,增加 NO 生成,同时减少 ET - 1 生成,进而改善血管内皮舒缩功能,同时抑制 hs - CRP 等炎症因子产生进而降低冠状动脉炎症反应发生作用。雷玉华等^[18]采用 meta 分析发现灯盏生脉胶囊可明显改善冠心病患者心绞痛症状,有效控制心绞痛发作。与本研究结果类似。

综上所述,灯盏生脉胶囊对 CSF 患者有很好的治疗作用,但本研究样本较小,且观察时间较短,其能否改善 CSF 患者的长期预后及其作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries: a new angiographic finding[J]. Am Heart J, 1972, 84(1): 66-71.
- [2] Fragasso G, Chierchia SL, Arioli F, et al. Coronary slow-flow causing transient myocardial hypoperfusion in patients with cardiac syndrome X: long-term clinical and functional prognosis[J]. Int J Cardiol, 2009, 137(2): 137-144.
- [3] Li Y, Wang Y, Jia D, et al. Assessment of risk factors and left ventricular function in patients with slow coronary flow[J]. Heart Vessels, 2016, 31(3): 288-297.
- [4] Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow[J]. Atherosclerosis, 2007, 191(1): 168-174.
- [5] Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, et al. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow[J]. Cardiology, 2008, 110(1): 39-44.
- [6] Tasolar H, Eyyüpkoça F, Aktürk E, et al. Endothelial nitric oxide synthase levels and their response to exercise in patients with slow coronary flow[J]. Cardiovasc J Afr, 2013, 24(9-10): 355-359.
- [7] Yoon HJ, Jeong MH, Cho SH, et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in the patients with slow coronary flow[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(6): 614-618.
- [8] Signori LU, Quadros AS, Sbruzzi G, et al. Endothelial function in patients with slow coronary flow and normal coronary angiography[J]. Clinics (Sao Paulo), 2012, 67(6): 677-680.
- [9] Yuksel S, Pancar Yuksel E, Yenercag M, et al. Abnormal nail fold capillaroscopic findings in patients with coronary slow flow phenomenon[J]. Int J ClinExp Med, 2014, 7(4): 1052-1058.
- [10] Aksan G, Soyulu K, Aksoy O, et al. The relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels and the slow coronary flow phenomenon[J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(6): 505-509.
- [11] Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow[J]. Int J Cardiol, 2006, 108(2): 224-230.
- [12] Cardiac Radionuclide Imaging Writing Group, Hendel RC, Berman DS, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM. 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging[J]. Circulation, 2009, 119(22): e561-e587.
- [13] Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2011, 4(4): 416-424.
- [14] The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Wijns W, Kolh P, et al. Guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J, 2010, 31(20): 2051-2555.
- [15] 邢寅雪, 尹少华. 灯盏生脉胶囊对缺血性脑组织的保护作用机制[J]. 广东医学, 2014, 35(8): 1291-1293.
- [16] 宋艳, 张红梅, 马建建. 灯盏花乙素苷元对大鼠血栓形成和血液流变学的影响[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(15): 1446-1449.
- [17] 程晓昱, 葛岚, 张秀环. 灯盏生脉胶囊对冠心病患者血脂水平的影响[J]. 广东医学, 2010, 31(15): 2030-2031.
- [18] 雷玉华, 唐其柱. 灯盏生脉胶囊治疗冠心病心绞痛的 Meta 分析[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 7(4): 45-49.
(收稿日期: 2016-05-12 编辑: 庄晓文)
-
- (上接第 625 页)
- [2] 何泳洁, 曹碧兰. 皮肤疣的治疗进展[J]. 遵义医学院学报, 2012, 35(3): 247-254.
- [3] 晏浩明. 薏苡仁为主治疗扁平疣[J]. 中医杂志, 2011, 52(7): 611.
- [4] 易铁良, 文明昌. 柴胡疏肝散加减治疗扁平疣探讨[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(1): 86-87.
- [5] 李毓德. 薏苡仁研粉外用治疗有效[J]. 中医杂志, 2008, 49(5): 342.
- [6] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 413-415.
- [7] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. J Immunol, 1986, 136(7): 2348-2357.
- [8] Zhu JF, William EP. CD4⁺T cell: fate, function, and faults[J]. Blood, 2008, 112(5): 1557-1569.
- [9] 付义, 陈冰. 神经-内分泌-免疫(NEI)网络研究促进中西医交融[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(4): 821-822.
- [10] 黄作平, 邹冰心, 谢强, 等. Th1/Th2 类细胞因子在小细胞肺癌中的作用[J]. 广东医学, 2006, 27(3): 353-355.
- [11] 郝江华, 郝宁. 自拟平疣方剂对扁平疣患者疗效及外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国医学文摘-皮肤科学, 2010, 27(2): 69-70.
- [12] 吕峰, 林勇毅, 陈代园. 薏苡仁活性多糖对小鼠的免疫调节作用[J]. 中国食品学报, 2013, 13(6): 20-24.
- [13] 商红叶, 杨叶, 郭卉, 等. 薏苡仁三酰甘油联合化疗栓塞对中晚期肝癌患者免疫功能的影响[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(9): 807-810.
- [14] 尹震宇, 郭美姿, 陈晓琳, 等. 薏苡仁酯对高龄恶性肿瘤患者 Treg 细胞的影响[J]. 江苏医药, 2012, 38(4): 405-408.
- [15] 马冬, 郭爱林, 叶云婕, 等. 薏苡仁酯联合吉西他滨在胰腺癌治疗中的协同作用[J]. 广东医学, 2011, 32(14): 1800-1802.
- [16] 鲍作义, 李林, 庄道民, 等. HIV 感染者 CD4/CD8 比值与病毒载量的关系[J]. 中国公共卫生, 2003, 19(11): 1380-1381.
(收稿日期: 2016-08-10 编辑: 朱绍煜)