

# 参脉注射液对不稳定型心绞痛的治疗作用及其对组织因子途径抑制物 2 的影响

吴连拼<sup>1</sup>, 陈刚<sup>2</sup>, 高学忠<sup>2</sup>, 刘刚<sup>2</sup>, 艾力·买合木提<sup>2</sup>

(1. 温州医学院附属第二医院内科 浙江省温州市 325000; 2. 阿克苏地区第一人民医院内科 新疆省阿克苏市 843000)

[关键词] 参麦注射液; 不稳定型心绞痛; 组织因子途径抑制物 2

[摘要] **目的** 研究参麦注射液对不稳定型心绞痛治疗疗效并了解其机制。**方法** 入选 178 例不稳定型心绞痛患者,分为治疗组和对照组,治疗组为常规西药治疗基础上加用参麦注射液,对照组常规西药治疗加极化液注射。观察心绞痛症状及心电图缓解情况,并检测治疗前后患者血浆组织因子途径抑制物 2 的浓度。**结果** 治疗组及对照组基线情况基本相同。治疗组及对照组症状缓解率分别为 84.3% 和 69.7%,心电图好转率分别为 74.5% 和 61.8%,两者比较均差异具有显著( $P < 0.05$ )。治疗前后患者血浆组织因子途径抑制物 2 均有下降,但前后差值治疗组下降明显,两者比较差异具有显著性( $P < 0.01$ )。**结论** 在常规西药治疗基础上加用参麦注射液可有效缓解不稳定型心绞痛的发作,参脉注射液对不稳定型心绞痛的治疗作用可能与不稳定型心绞痛患者血浆组织因子途径抑制物 2 水平变化相关。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

## The Efficacy of ShenMai Injection on Unstable Angina and Its Effect on Tissue Factor Pathway Inhibitor-2

WU Lian-Pin<sup>1</sup>, CHEN Gan<sup>2</sup>, GAO Xue-Zhong<sup>2</sup>, LIU Gan<sup>2</sup>, and Aili · Maitemuti<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou Zhejiang, 325000, China; 2. Department of Cardiology, the Aksu First Renming Hospital, Aksu Xinjiang, 843000, China)

[KEY WORDS] Shenmai injection; Unstable Angina; Tissue Factor Pathway Inhibitor-2

[ABSTRACT] **Aim** To study clinical effects of Shenmai injection on unstable angina and understand its mechanism. **Methods** 178 cases with unstable angina, was divided into treatment group and control group. Treatment group was treated by conventional western medicine plus ShenMai injection. The control group was treated by conventional western medicine plus GIK injection. Observe symptoms of angina and ECG remission situation and detect the plasma tissue factor pathway inhibitor-2 concentration before and after treatment. **Results** The clinical baseline was similar. Symptom remission rates of treatment group and control group were 84.3% , 69.7% ;ECG improvement rates was 74.5% , 61.8% . There were significant differences ( $P < 0.05$ ) . The plasma tissue factor pathway inhibitor-2 declined after treatment. But the treatment group decreased more significantly; the difference was significant ( $P < 0.01$ ) . **Conclusions** The Shenmai injection plus the conventional western medicine can effectively alleviate the unstable angina. Its treatment effect may be related to the changes of tissue factor pathway inhibitor-2.

不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 是临床常见病,病死率高,预后差。参麦注射液具有益气、固托、养阴生津的功效,临床研究及经验表明参麦注射液能改善不稳定型心绞痛患者的预后;具有改善血液流变性,降低血液粘稠度和血

小板凝集,抑制血栓形成等因素相关<sup>[1]</sup>,但其具体机制仍不明确。本文拟研究参麦注射液对不稳定型心绞痛治疗疗效并了解其对组织因子途径抑制物 2 (tissue factor pathway inhibitor-2, TFPI-2) 的影响。

[收稿日期] 2012-04-13

[基金项目] 浙江省医学会临床科研基金项目(2012Yc-A19)

[作者简介] 吴连拼,硕士,副主任医师,研究方向为冠心病,E-mail 为 wzwlp@sin.com。陈刚,主任医师,研究方向为冠心病。高学忠,副主任医师,研究方向为冠心病。

## 1 材料与方法

### 1.1 入选标准及分组

所有患者为不稳定型心绞痛,病例选择均符合 1979 年 WHO 推荐的《缺血性心脏病的命名及诊断标准》。排除标准:急性 ST 段抬高型心肌梗死患者;急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者;合并急性感染;重度心肺功能不全、严重心律失常、其他严重心脏疾病患者、急性脑血管疾病及肝、肾、造血系统严重原发性疾病患者;重度神经官能症、更年期症候群、颈椎病及胃、食道、胆囊疾病等所致胸痛者;孕妇或哺乳期妇女及对本药过敏者;依从性差,疗程不足,无法判定疗效或资料不全者。入选 UAP 患者,共 178 例,以随机分组法分为 2 组,治疗组 102 例和对照组 76 例。

### 1.2 治疗方法

2 组均给予常规西药治疗,包括皮下注射低分子肝素,口服硝酸酯类药物、 $\beta$ -受体阻滞剂、阿司匹林、氯吡格雷、他汀类调脂药物等,心绞痛发作时给予硝酸甘油片舌下含服,或静脉微泵注射硝酸甘油。治疗组在常规西药治疗基础上,应用参麦注射液(正大青春宝药业有限公司)50 mL 加入 5% 葡萄糖注射液(或 0.9% 生理盐水)250 mL 中静脉滴注,每天 1 次,疗程为 2 周。对照组在常规西药治疗基础上,应用极化液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次,疗程为 2 周。

### 1.3 观察项目

观察项目:心绞痛疗效、心绞痛发作情况(心绞痛发作次数、持续时间)以及心电图变化情况,检测治疗前后患者血浆 TFPI-2 的水平变化。每天记录患者的心绞痛发作次数和发作时间,每天做心电图观察治疗前后心电图 ST 段偏移总和及 T 波恢复总和、并计算两组累计心绞痛发作次数和时间、累计硝酸甘油消耗量及心电图的改变情况。

两组均在治疗前及治疗结束后第一天清晨空腹抽血,离心得到血浆,血浆检测 TFPI-2 的水平变化,TFPI-2 检测采用 ELISA 方法检测,试剂盒(序列号:LHK501A-010/10)购自晶美生物工程公司。

### 1.4 疗效评价标准

按 1993 年卫生部制定并颁布的《中药新药临床指导原则》进行<sup>[2]</sup>。疗效评定指标主要为心绞痛程度及心电图变化<sup>[1]</sup>。心绞痛缓解评定,显效:同等劳力程度不引起心绞痛或心绞痛发作次数减少 80% 以上,基本不用硝酸甘油。有效:心绞痛发作次数减少 50% ~ 80%,硝酸甘油用量减少 1/2 以上。

无效:心绞痛发作次数减少不足 50%。

心电图评定标准,显效:心电图恢复至大致正常或正常,或活动平板试验心电图由阳性转为阴性。有效:心电图 S-T 段的降低,经治疗后回升 0.05 mV 以上,但未达正常水平,或主要导联倒置 T 波变浅 50% 以上,或 T 波由平坦转为直立;房室或室内传导阻滞改善者。无效:心电图或活动平板试验心电图运动试验基本与治疗前无变化或加重。

### 1.5 统计学方法

所有计量资料用  $t$  检验;组间疗效比较采用计数资料的  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组资料基线情况

入组患者在治疗前的基线情况未见明显差异,两组具有可比性(表 1)。

### 2.2 两组疗效比较

在常规药物治疗基础上加参麦注射液治疗后,冠心病患者心绞痛显著缓解 42 例,有效缓解 44 例,无效 16 例,总有效率为 84.3%;常规药物治疗组心绞痛显著缓解 23 例,有效缓解 30 例,无效 23 例,总有效率为 69.7%。两组差异具有显著性意义( $P < 0.05$ ;表 2)。在常规药物治疗基础上加参麦注射液治疗后,冠心病患者心电图改善情况为:显效 32,有效 44,无效 26,总有效率为 74.5%;常规药物治疗组冠心病患者心电图改善情况为:显效 15,有效 32,无效 29,总有效率为 61.8%。两组差异具有显著性意义( $P < 0.05$ ;表 3)。

表 1. 两组基础基线情况

Table 1. The baseline of two groups

指 标	治疗组(102)	对照组(76)
年龄(岁)	66.0 ± 15.3	65.4 ± 15.0
吸烟病史	33(32.3%)	25(32.9%)
高血压病史	61(59.8%)	44(57.9%)
糖尿病病史	29(28.4%)	21(27.6%)
他汀类调脂药物使用	89(87.3%)	66(86.8%)
阿司匹林使用	94(92.2%)	70(92.1%)
氯吡格雷使用	33(32.3%)	26(34.2%)
$\beta$ -受体阻滞剂使用	91(89.2%)	69(90.8%)
皮下注射低分子肝素	35(33.3%)	24(31.6%)

表 2. 两组心绞痛缓解情况

Table 2. The relief situation of angina in two groups

分组	n	心绞痛缓解情况			
		显效	有效	无效	总有效率
治疗组	102	42	44	16	86 <sup>a</sup> (84.3%)
对照组	76	23	30	23	53 (69.7%)

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

表 3. 两组心电图改善情况

Table 3. The relief situation of ECG in two groups

分 组	n	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	102	32	44	26	74.5% <sup>a</sup>
对照组	76	15	32	29	61.8%

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 2.3 两组治疗前后 TFP1-2 水平

在常规药物治疗基础上加参麦注射液治疗前后分别为  $10.24 \pm 1.52 \mu\text{g/L}$  和  $7.85 \pm 1.02 \mu\text{g/L}$ , 两者差值为  $2.12 \pm 0.82 \mu\text{g/L}$ ; 对照组分别为  $10.25 \pm 1.43 \mu\text{g/L}$  和  $8.82 \pm 1.32 \mu\text{g/L}$ , 两者差值为  $1.15 \pm 0.62 \mu\text{g/L}$ 。两组治疗前未见明显差异, 治疗后两者之间差异具有显著意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗前后的差值具有明显统计学意义 ( $P < 0.01$ ; 表 4)。

表 4. 两组治疗前后 TFP1-2 水平

Table 4. The plasma TFP1-2 level before and after treatment in two groups ( $\mu\text{g/L}$ )

分 组	n	治疗前	治疗后	差值
治疗组	102	$10.24 \pm 1.52$	$7.85 \pm 1.02^a$	$2.12 \pm 0.82^b$
对照组	76	$10.25 \pm 1.43$	$8.82 \pm 1.32^a$	$1.15 \pm 0.62$

a 为  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

## 3 讨 论

冠心病不稳定型心绞痛是由于冠状动脉供血不足而致心肌缺血缺氧, 增加冠状动脉及其分支的供血量, 改善心脏局部微循环及降低心肌对缺氧的敏感性均可使病情得到改善。参脉注射液是有人参、麦冬、五味子为主组成的中药复方制剂, 文献报道<sup>[3-5]</sup>参脉注射液能抑制心肌细胞膜  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性, 能降低心肌糖代谢, 降低耗氧量, 增加心肌收缩力; 扩张冠状动脉, 增加冠状动脉流量; 改

善微循环, 能降低血液粘稠度和血小板凝集, 抑制血栓形成, 改善血液流变性; 清除自由基, 抗脂质氧化作用, 保护和修复心肌; 增加心肌对氧的耐受性, 延长心肌存活时间; 提高心肌免疫功能, 促进糖皮质激素分泌等。

本研究入组患者在常规药物治疗基础上加用参麦注射液症状缓解总有效率为 84.3%, 在常规药物治疗情况下症状缓解总有效率为 69.7%, 两者比较具有显著性差异; 在心肌缺血改善后心电图变化方面总有效率分别为 74.5% 和 61.8%, 两者比较差异具有显著性。而本研究入组患者基线情况基本相同, 说明参脉注射液治疗冠心病心绞痛, 可明显减少心绞痛发作次数和持续时间。

不稳定型心绞痛发病机制包括动脉粥样硬化的加深、血小板聚集、血栓形成以及血管张力的改变。TFPI-2 对维持机体正常凝血、止血功能起着积极作用。研究发现<sup>[6-8]</sup>: 当冠状动脉粥样斑块发生破裂时, TFPI-2 被立即释放入血, 同时血液中单核细胞迅速被活化表达 TFPI-2, 导致血浆中组织因子抗原及活性升高的一个重要原因。近年国内外学者从 TF/TFPI 系统与心血管疾病的相关性出发进行研究, 发现 UAP 患者的高凝状态与 TF/TFPI 系统的失衡有关<sup>[7-9]</sup>。本研究发现 UAP 患者血浆 TFPI-2 水平明显高于文献报道正常值, 经过治疗 UAP 患者血浆 TFPI-2 水平明显下降, 结果与国内外部分研究相似<sup>[6,9]</sup>。

文献报道参脉注射液具有抑制血栓形成, 改善血液流变性的功能<sup>[3]</sup>。本组患者在参脉注射液治疗后血浆 TFPI 水平下降更为明显, 治疗前后血浆 TFPI 水平两者差异具有显著意义。参脉注射液可通过二磷酸腺苷 (ADP) 阻止环磷酸腺苷 (cAMP) 转化成单磷酸腺苷 (AMP), 提高 cAMP 水平<sup>[10]</sup>, 而 cAMP 则阻止血小板内血栓素的形成, 减少 TFPI 的释放, 减少血小板的聚集, 能明显抗心内血栓形成过程, 扩张血管, 对急性冠脉综合征起治疗作用<sup>[11]</sup>。参脉注射液对 UAP 的治疗作用可能与 UAP 患者 TFPI-2 水平变化相关, 参脉注射液对 UAP 的治疗作用部分是通过 TF/TFPI 系统起作用的。

总之, 在常规西药治疗基础上加用参麦注射液可有效缓解不稳定型心绞痛的发作, 参脉注射液对不稳定型心绞痛的治疗作用可能与组织因子途径抑制物-2 水平变化相关。

(下转第 922 页)

(上接第 910 页)

[参考文献]

- [1] 李晶,陈雷.银杏达莫联合参脉注射液治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2010, 8(25): 113-114.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床指导原则(第一辑)[S]. 1993: 41-45.
- [3] 王艳蕾,景友玲,赵景霞,等. 参脉注射液对肢体缺血/再灌注时肺脂质过氧化损伤的保护作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2006, 22(1): 13.
- [4] 林丽娜,张圣恭,王万铁,等. 参脉注射液对实验性肺缺血/再灌注损伤时血红素氧合酶-表达与活性的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(3): 296-299.
- [5] 裴丽光. 参脉注射液治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(3): 256-257.
- [6] Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamas hita A, et al. Role of thrombogenic factors in the development of atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2005, 12(1): 1-8.

- [7] 刘乐,雷长城. 组织因子及其抑制物与急性冠脉综合征研究进展[J]. 社区医学杂志, 2008, 6(23): 31-32.
- [8] Osterud B. Tissue factor/TFPI and blood cells[J]. Thrombosis Research, 2012, 129(3): 274-278.
- [9] 李巧汶,李志梁,邱健,等. 冠心病患者血浆组织因子、组织因子途径抑制物、白介素 18、白介素 10 水平的变化及其关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(3): 252-256.
- [10] Girard TJ, Tuley E, Broze GJ. TFPI $\beta$  is the GPI-anchored TFPI isoform on human endothelial cells and placental microsomes [J]. Blood, 2012, 119(5): 1256-262.
- [11] Winckers K, Siegerink B, Duckers C, et al. Increased tissue factor pathway inhibitor activity is associated with myocardial infarction in young women: results from the RATIO study[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(11): 2243-250.

(此文编辑 李小玲)