

化痰通络方联合阿托伐他汀调脂对稳定性心绞痛患者 PCI 术后急性期炎症因子的影响及安全性

杨耀闯 李宗桓 韦凤娟 谭振贵 丁桃 龙俊杰 肖海燕 周怀能*

湖南省常德市第一中医医院心血管科, 中国·湖南 常德 421001

摘要: 目的: 观察化痰通络方联合阿托伐他汀钙片对稳定性心绞痛患者 PCI 术后急性期炎症因子的影响及安全性。方法: 选择稳定性心绞痛接受 PCI 手术患者 50 例, 随机分为术前常规降脂组 25 例, 术前 2 周开始使用阿托伐他汀钙片 20mg/d; 化痰通络方联合阿托伐他汀钙片降脂组 25 例, 术前 2 周开始使用阿托伐他汀钙片 20mg/d+ 化痰通络方, 分别测定术前、术后半小时、12 小时、48 小时血清 IL-6、IL-1 β 、CRP 的炎症因子水平及术前 2 周、术前 1 周、术后 1 周血清 CK、LDH 水平。结果: 两组在使用阿托伐他汀钙片后, 术后半小时、12 小时、48 小时血清 IL-6、IL-1、CRP 的炎症因子水平均较术前增高 ($P < 0.05$); 化痰通络方联合阿托伐他汀钙片组要低于常规降脂组 ($P < 0.05$); 术前 1 周、术后 1 周血清 CK 和 LDH 水平未见明显升高, 两组之间比较也无差异 ($P > 0.05$)。结论: 化痰通络方联合阿托伐他汀钙片可降低心绞痛患者 PCI 术后急性期炎症因子的水平, 同时也是安全的。

关键词: PCI 术; 阿托伐他汀钙片; 炎症因子; 稳定性心绞痛; 化痰通络方

Effect and safety of Huatan Tongluo recipe combined with Atto vastatin on inflammatory factors in patients with stable angina pectoris after PCI

Yang Yaolv, Li Zonghuan, Wei Fengjuan, Tan Zhengui, Ding Tao, Long Junjie, Xiao Haiyan, Zhou Huaineng*

Deptment of Cardiology in the NO1 HCM Hospital of Changde Hunan, China Hunan Changde 421001

Abstract: Objective: To observe the effect and safety of Huatan Tongluo recipe combined with Atto vastatin calcium tablets on inflammatory factors in patients with stable angina pectoris after PCI. Methods: 50 patients with stable angina pectoris undergoing PCI operation were randomly divided into preoperative routine lipid lowering group ($n = 25$) and Atto vastatin calcium tablet 20mg/d ($n = 25$). Twenty-five patients in the Huatan Tongluo prescription intensive lipid-lowering group were treated with Atto vastatin calcium tablet 20mg d + Huatan Tongluo recipe 2 weeks before operation. The levels of serum IL-6, IL-1 β and CRP were measured before operation, half an hour, 12 hours and 48 hours after operation, and the levels of serum CK and LDH were measured 2 weeks before operation, 1 week before operation and 1 week after operation. Results :After using Atto vastatin calcium tablets, the levels of serum IL-6, IL-1 and CRP in the two groups were increased half an hour, 12 hours and 48 hours after operation, and the levels of serum CK and LDH in the Huatan Tongluo recipe group were lower than those in the routine lipid lowering group ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two groups. Conclusion: Huatan Tongluo recipe and Atto vastatin calcium tablets can reduce the level of inflammatory factors in patients with angina pectoris after PCI, and it is also safe.

Keywords: Percutaneous coronary intervention; Atto vastatin calcium tablets; Inflammation factors; Stable angina; Huatan Tongluo prescription

0 引言

经皮血管重建技术 (Percutaneous coronary intervention; PCI) 作为冠心病治疗领域的一项重大进展, 据统计, 在美国每年有超过 150 万病人接受 PCI 手术^[1]。尽管 PCI 手术的设备及策略均有了很大的进步, 但术后发生的再狭窄仍是影响 PCI 疗效的主要因素之一。大量研究^[2-3]表明: 炎

症机制在血管内膜增生及支架后狭窄中扮演了极为重要的角色, 急性期炎症应答的强度直接关系到再狭窄的预后。Sardella 和 Coworker^[4] 的研究表明, 早期的抗炎治疗将改善 PCI 的临床预后。阿托伐他汀钙片作为临床常见的一种降脂药物, 其调脂作用以外的抗炎作用也越来越受到重视。中医方药具有多靶点、多功效的优势, 心血管科经验

方——化痰通络方对于冠心病有显著的治疗作用。本研究试图通过与常规剂量阿托伐他汀的对比,观察阿托伐他汀钙片联合化痰通络方的安全性及对 PCI 术后炎症反应的干预强度,为临床提供有益参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2023 年 5 月至 2023 年 12 月在我科因稳定性心绞痛接受 PCI 术的患者 50 例，其中男性 32 例，女性 18 例，均符合稳定性心绞痛的诊疗标准。随机分为常规治疗组 25 例，强化治疗组 25 例。两组在一般资料（性别、基础疾病、体重指数、血脂水平）方面比较无明显差别。

1.2 研究方法

两组患者在术前均按照冠心病的二级预防方案进行药物治疗,包括心绞痛发作时使用硝酸酯类药物进行临时含服,调脂药物使用阿托伐他汀钙片(商品名立普妥)。常规治疗组从术前2周开始使用20mg/d,化痰通络方联合阿托伐他汀钙片组从术前2周开始使用20mg/d并给予化痰通络方煎服,一日一剂,分两次温服。

1.3 观察指标

采集两组患者的术前、术后半小时、12 小时、48 小时急性期炎症因子血清 IL-6、IL-1、CRP 的水平。术前 2 周、术前 1 周、术后 1 周血清 CK、LDH 水平。

1.4 统计学分析

应用 SPSS11.0 统计学软件对所获取的数据进行统计学分析。数据均用均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

两组患者均顺利完成研究,无一退出,获取 50 组数

据用于统计学分析。

(1) 两组患者术后半小时、12 小时、48 小时血清 IL-6、IL-1、CRP 的炎症因子水平要明显高于术前 ($P < 0.05$); 并且化痰通络方联合阿托伐他汀钙片组的炎症因子水平要低于常规降脂组, 两组之间比较具有统计学差异 ($P < 0.05$)。见表 1。

(2) 两组患者术前 1 周、术后 1 周 CK、LDH 较术前 2 周末见明显升高, 两组之间比较也无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

PCI 术作为治疗冠脉血管狭窄的常用手段, 易导致内皮损伤。早期损伤血管表面出现血栓黏附, 然而数小时后血管内皮仅被一单层血小板所附着。内皮细胞的损伤同时伴随着其他血细胞的趋化与激活, 例如中性粒细胞和单核细胞, 推测这与内皮下结缔组织的暴露有关。大量研究关注在冠脉支架植入的早期炎症因子的改变情况, Li JJ 等^[5]发现在冠脉支架植入的 10min 内即有炎症因子 CRP, IL-6, IL-1Ra 及血清 CD40 配基的大量释放。这些分子导致了急性炎症反应的产生, 如 CRP 在肝脏中及血液中迅速增加, 从而直接扩大了针对炎症刺激的局部炎症应答。同时大量研究表明, 再狭窄的风险与局部炎症的严重性及持久性息息相关, 冠脉支架植入术后 IL-6 水平较高的患者更易出现支架内再狭窄。如何抑制 PCI 早期的炎症成为减少支架内再狭窄的靶点。

阿托伐他汀作为一种临床常见的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。能在体内竞争性地抑制胆固醇合成过程中的限速酶羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶,使胆固醇的合成减少,也使低密度脂蛋白受体合成增加,使血胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平降低,中度降低血清甘油三酯水平和增高高

表 1 两组患者 PCI 术前、术后 30min、术后 12hours、术后 48hours 炎症因子水平比较

组别	术 前			术后 30min			术后 12hours			术后 48hours		
	IL-6 (ng/L)	IL-1 (ng/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-1 (ng/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-1 (ng/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-1 (ng/L)	CRP (mg/L)
常规降脂组	18.7 ± 10.5	9.1 ± 4.5	5.4 ± 2.1	45.7 ± 11.1#	17.6 ± 7.5#	8.1 ± 1.1#	50.3 ± 9.7#	20.9 ± 4.6#	11.3 ± 2.5#	35.6 ± 8.3#	14.9 ± 3.5#	10.5 ± 2.7#
化痰通络方联合阿托伐他汀钙片组	18.1 ± 8.8	9.3 ± 5	6.2 ± 1.5	38.4 ± 7.8#*	13.3 ± 4.8#*	7.7 ± 0.8#*	43.2 ± 10.2#*	16.8 ± 5.3#*	9.7 ± 1.3#*	30.5 ± 7.7#*	10.8 ± 2.3#*	8.5 ± 1.2#*

注: * $P<0.05$ 与同组术前比较有统计学差异; # $P<0.05$ 与对照组比较有统计学差异。

表 2 两组患者 PCI 术前 2weeks、术前 1week、术后 1week 血清 CK、LDH 水平比较

组 别	术前 2weeks (U/L)		术前 1week (U/L)		术后 1week (U/L)	
	CK	LDH	CK	LDH	CK	LDH
立普妥 (20mg/d)	48.7 ± 12.5	168 ± 5.8	45.1 ± 10.3	200.1 ± 7.9	51.9 ± 6.8	183.5 ± 9.1
立普妥 (20mg/d) + 化痰通络方	49.2 ± 10.1	171.2 ± 7.3	50.5 ± 8.2	212.7 ± 11.8	52.6 ± 3.9	175.7 ± 5.5

密度蛋白水平。他汀类药物在调脂作用以外,还具有改善血管内皮功能、稳定斑块、刺激内皮细胞分化、免疫调节及抑制 RAS 系统的激活作用,从而广泛使用在冠心病包括急性冠脉综合征、心绞痛、高血压、心衰等的防治领域。ARMYDA-CAMS 研究^[6]表明,他汀的抗炎作用可有助于改善冠状动脉微循环和内皮功能,减少血栓事件,从而减少 PCI 围手术期的心肌损伤。国内为此也做了很多研究,李存仁^[7]报道了在 ACS 患者术前强化使用 80mg/d 的阿托伐他汀钙片 3 天较常规治疗组(阿托伐他汀钙片 10mg/d)能更好地降低炎症相关因子血清 ICAM-1、VCAM-1 的水平。林玲等^[8]研究证实,阿托伐他汀钙片能降低急性心肌梗塞 PCI 术后患者血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平,且抗炎作用存在阿托伐他汀钙片的剂量相关。但该研究所选择的观察点为术后 1 周、2 周、4 周,对急性期的血清炎症因子的改变鲜有报道。

我们的研究立足于 PCI 术后急性期的炎症因子 IL-6、CRP、TNF- α 水平的改变及常规剂量与阿托伐他汀钙片联合中药方剂化痰通络方对其的干预作用。研究表明,阿托伐他汀钙片能降低 PCI 的急性期血清 IL-6、IL-1、CRP 的炎症因子水平。

但使用阿托伐他汀钙片不良反应有肌炎、肌痛、横纹肌溶解,表现为肌肉疼痛、乏力、发烧,并伴有肌酸磷酸激酶升高、肌红蛋白尿等,不良反应发生与阿托伐他汀钙片使用剂量呈正相关。因此,为达到治疗目的,本次研究在使用阿托伐他汀钙片同时,联合中药方剂治疗,与单独使用阿托伐他汀钙片进行对比。冠心病可划入中医胸痹心痛的范畴,冠心病与胸痹心痛在发作症状上,极为契合,两者都是以胸闷胸痛、或伴有气促为特征,正如《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》中提到的:“胸痹之病,喘息咳唾,胸背痛,短气,寸口脉沉而迟,关上小紧数”“胸痹不得卧,心痛彻背”“胸痹心中痞,留气结在胸,胸满,胁下逆抢心”。中医胸痹心痛多因痰瘀互结而成。《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》云:“若饮食失节,寒温不适,则脾胃乃伤。”《素问·平人氣象论篇第十八》曰:“人以脾胃为本,盖人受水谷之气以生。”饮食不节,过食肥甘厚味,使脾气受损脾失健运,而脾气受损,则水谷不运精微难生,精微不生则无以化气,致使气机运行失常,水湿内停,痰浊乃生。《素问·至真要大论》又云:“诸湿肿满,皆属于脾。”脾脏乃运化水湿之脏,脾失健运,则水液精微的运化输布失常,因而易聚积成湿,同时体内本有的水湿之邪也因脾失健运而无法排出体外,两

者相因,致使水湿聚积于体内。痰浊郁久,气机不畅,血停不行,内外相因,则痰瘀互结,滞于心下,阻滞心脉,发为胸痹心痛。脏腑相关,一脏发病可累及其他脏腑。心为君主之官,主神明,心脏受损则神失所主,可发为头晕、怔忡。君主不安,则见心慌、心悸,如《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》中所言“胸痹不得卧”一者,可理解为胸痛,“心痛彻背”而导致患者的被动体位,二者,可理解为君主不安,神明失主,使得患者心神不宁,出现现代医学上所说的焦虑、失眠甚至是濒死感的症状。骤然发病,病邪循经入脑,痰浊蒙蔽清窍,热令神昏,则发为卒中。同时,心肺同属上焦,心火之病易累及肺金,而心少阴之邪亦可外透太阳,致使患者出现喘息气促,甚则不得平卧,端坐呼吸,冷汗淋漓的情况。胸痹心痛病痰瘀互结证,治应以活血化瘀,豁痰通络为法,而化痰通络方中组成药物为当归 15g,生地 6g,桃仁 12g,红花 9g,丹参 15g,柴胡 12g,川芎 15g,法半夏 9g,陈皮 12g,茯苓 30g,石菖蒲 12g,枳实 6g,胆南星 9g,黄连 3g,瓜蒌 15g,甘草 6g。方中桃仁、红花活血化瘀,法半夏、陈皮、茯苓、胆南星化痰除湿,当归、丹参养血活血,柴胡、川芎、枳实、瓜蒌、石菖蒲理气宽胸,痰瘀互结易郁久化热,遂加以生地、黄连清热生津。再入甘草调和诸药。而现代医学研究表有研究茯苓是我国传统中药材,其主要成分茯苓多糖可达到茯苓干重的 80%,具有保护肝、抗肿瘤、抗炎、抗病毒等药理作用,具有一定化痰祛瘀的功效。研究表明茯苓多糖对血脂有一定的调节作用,茯苓多糖可通过降低血脂、调节肠道菌群结构和增加肠道菌群多样性改善高脂饮食诱导的大鼠营养性肥胖^[9-10]。半夏具有抗心律失常及明显的降血脂作用,半夏具有显著的降血脂作用,可降低大鼠 TC、LDL-C 及 TC / TG、LDL-C/HDL-C 比值,阻止或延缓高脂血症的形成^[11-12]。丹参来源于丹参的干燥根茎,味苦,微寒,归心、肝经,目前研究显示其主要药理活性成分为丹参酮 II A,其具有显著抗炎和抗心肌损伤等作用^[13]。报道,红花的主要提取物红花素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路对抗炎症反应改善脑皮质神经元损伤。桃仁的提取物儿茶素、花生酸等可能通过减少 NF- κ B 含量,改善血症。结果表明桃仁、红花可能通过调节 TLR4、NF- κ B 等蛋白抗炎改善心脑血管病症,桃仁-红花通过调节 PI3K-Akt 等信号通路,抑制 NF- κ B、AKT、TLR4 等炎症蛋白表达,调节血脂改善动脉粥样硬化^[14-15]。由此可见中医药方剂具有多功效多靶点的优势,化痰通络方所含药物不仅可有效降低患者血脂、保护

心肌, 同时也可有效保护患者肝脏, 正对应中医所述祛邪而不伤正。

本次研究我们观察了使用阿托伐他汀术前 2 周、1 周及术后 1 周的血清 CK 及 LDH 的水平, 我们的研究表明常规剂量及阿托伐他汀片联合并不能升高患者血清中 CK 及 LDH 的水平, 且无 1 例患者出现腹痛、腹泻及肌肉酸痛、乏力等不良反应, 说明阿托伐他汀片联合化痰通络方是安全的。但因本文系小样本研究, 化痰通络方联合阿托伐他汀钙片是否可以降低阿托伐他汀钙片使用所导致的不良反应发生尚待更具说服力的临床试验来进一步证实。

参考文献:

[1] Al Suwaidi J, Berger PB, Holmes DR Jr. Coronary artery stent. JAMA 2000; 284: 1828-1836.

[2] Blum A, Schneider DJ, Sobel BE, Dauerman HL. Endothelial dysfunction and inflammation after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2012; 94: 1420-1423.

[3] Li JJ, Fang CH, Jiang H, Huang CX. Time course of inflammatory response after renal artery stenting in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Clin Chim Acta 2014; 350: 115-121.

[4] Sardella G, Mariani P, D'Alessander M, De Luca L, Pierro M, Mancone M, et al. Early elevation of interleukin-1beta and interleukin-6 levels after bare or drug-eluting stent implantation in patients with stable angina. Thromb Res 2016; 117: 659-664.

[5] Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. Med Hypotheses 2014; 62: 499-506.

[6] Patti G, Chello M, Pasceri V, et al. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48: 1560-1566.

[7] 李存仁. 阿托伐他汀干预对急性冠脉综合症患

者 PCI 术后粘附分子水平的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2009, 15(12): 61-63.

[8] 林玲, 壮可, 万颖等. 不同剂量阿托伐他汀对急性心梗 PCI 术后患者 CRP、IL-6、及 TNF- α 的影响[J]. 云南医药, 2011, 30(1): 22-24.

[9] 杨莹. 基于 GEO 数据挖掘肝癌脂代谢相关基因及茯苓多糖干预机制[C]// 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 2021 年中国肿瘤标志物学术大会暨第十五届肿瘤标志物青年科学家论坛论文集. 2021: 2.

[10] 韦伟, 轩妍, 黄晓燕. 茯苓多糖对营养性肥胖幼鼠的降脂和肠道菌群调节作用[J/OL]. 现代食品科技: 1-9[2023-09-24]. <https://doi.org/10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.10.1312>.

[11] 许颖. 小陷胸汤药效物质基础研究[D]. 沈阳药科大学, 2012.

[12] 洪行球, 沃兴德, 何一中等. 半夏降血脂作用研究. 浙江中医学院学报, 1995, 19(2): 28-29.

[13] Chen H C, Chen P Y, Wu M J, et al. Tanshinone IIA Modulates Low Density Lipoprotein Uptake via Down-Regulation of PCSK9 Gene Expression in HepG2 Cells[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e162414.

[14] 章维志, 李国莺, 祁芹等. 地奥心血康对动脉粥样硬化大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的调节作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 602-608.

[15] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 234-241.

基金项目: 2024 年院校联合基金项目重点项目 (2024XYLH081)。

作者简介: 杨耀闰 (1997-), 男, 汉族, 湖南省娄底市人, 硕士研究生, 医师, 研究方向: 中医药防治心血管疾病。

* 通讯作者: 周怀能 (1978-), 男, 土家族, 湖南省张家界市人, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 心血管疾病防治及临床研究。