

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.03.022

炙甘草汤加五参颗粒联合西药治疗冠心病的临床疗效及其对患者血清 hs-CRP、NT-proBNP 水平和内皮功能的影响

王科 王琼芬 钟永强 黄璟 李曦

(成都医学院第一附属医院康复医学科 四川 成都 610500)

摘要 目的:探究炙甘草汤加五参颗粒联合西药治疗冠心病的临床疗效及其对患者血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-Pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平和内皮功能的影响。**方法:**选取 2015 年 12 月至 2017 年 10 月在我院接受治疗的冠心病患者 80 例,随机分为观察组和对照组,每组各 40 例。对照组接受西药治疗,观察组在西药治疗的基础上联合炙甘草汤加五参颗粒治疗。比较两组临床疗效及治疗前后 hs-CRP、NT-proBNP、一氧化氮(Nitric oxide, NO)和内皮素(Endothelin-1, ET-1)水平的变化。**结果:**观察组和对照组治疗后的总有效率分别为 90%和 72.5%,观察组明显优于对照组($P<0.05$)。治疗前,两组血清 hs-CRP、NT-proBNP、NO、ET-1 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与同组内治疗前比较,两组治疗后血清 NT-proBNP、hs-CRP、ET-1 水平均明显下降,血清 NO 水平均明显升高,且观察组血清 NT-proBNP、hs-CRP、ET-1 水平均明显低于对照组($P<0.05$),血清 NO 水平显著高于对照组($P<0.05$)。**结论:**在西药治疗的基础上加用炙甘草汤加五参颗粒治疗冠心病临床疗效明显优于单用西药治疗,可能与其显著降低炎症和改善内皮功能有关。

关键词:炙甘草汤加五参颗粒剂;冠心病;超敏 C 反应蛋白; N 末端 B 型脑钠肽前体;内皮功能

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)03-494-04

Clinical Efficacy of Zhigancao Soup and Wushen Granules combined with Western Medicine in the Treatment of Coronary Heart Disease and Its Effect on the Serum hs-CRP, NT-proBNP Levels and Endothelial Function

WANG Ke, WANG Qiong-fen, ZHONG Yong-qiang, HUANG Jing, LI Xi

(Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical efficacy of Zhigancao soup and Wushen granules combined with western medicine in the treatment of coronary heart disease, and explore the influence on serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), N terminal B type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) levels and endothelial function of patients. **Methods:** Eighty patients with coronary heart disease treated in our hospital from December 2015 to October 2017 were randomly subdivided into the observation group and the control group with 40 cases in each group. The control group was given western medicine treatment, and the observation group was given Zhigancao Tonga Wugang granules treatment on the basis of western medicine treatment. The changes of serum hs-CRP, NT-proBNP, Nitric oxide (NO) and Endothelin-1 (ET-1) before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of observation group(90%) was obviously superior to that of the control group(72.5%)($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of serum hs-CRP, NT-proBNP, NO and ET-1 between the two groups ($P>0.05$). Compared with the group before treatment, the levels of serum NT-proBNP and hs-CRP were significantly decreased and the level of serum NO was significantly increased after treatment in both groups, and the serum levels of NT-proBNP, hs-CRP and ET-1 in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), while the level of serum NO was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusions:** Zhigancao Soup and Wushen Granules combined with western medicine is obviously better than western medicine alone in the treatment of coronary heart disease. It may be associated with significant reduce of inflammation and improvement of endothelial function.

Key words: Zhigancao Tonga five ginseng granules; Coronary heart disease; High sensitivity C reactive protein; N terminal B type natriuretic peptide; Endothelial function

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)03-494-04

作者简介:王科(1982-),本科,主治医师,主要从事中西医结合内科方面的研究,电话:13540022402,E-mail:wangke8654@163.com
(收稿日期:2018-04-28 接受日期:2018-05-23)

前言

冠心病是由于冠状动脉狭窄引起血液供应不足,进而导致心脏缺氧、缺血或器质性病变,患者常出现心肌梗死、心绞痛、猝死^[1-4]。研究表明 NT-proBNP、炎症反应及内皮功能紊乱伴随着冠心病的发生、发展,改善上述指标水平有利于此类疾病的防治^[5-9]。炙甘草汤又名复脉汤,为阴阳气血并补之剂,具有益气滋阴,通阳复脉之功效。五参颗粒包括人参、丹参、玄参、沙参、苦参,具有抗纤维化、抗血栓、抗心肌缺氧等功效。本研究主要探讨了炙甘草汤加五参颗粒联合西药治疗冠心病的临床疗效及其对患者血清 hs-CRP、NT-proBNP 水平和内皮功能的影响。

1 一般资料与方法

1.1 临床资料

选取本院 2015 年 12 月~2017 年 10 月收治的冠心病患者 80 例作为本研究观察对象。所有人员均符合中华人民共和国卫生部发布的《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》^[10]中冠心病的诊断标准。所有患者随机分为对照组(n=40)和观察组(n=40)。对照组年龄 56~75 岁,平均年龄(62.96± 4.21)岁;冠心病病程 1.5~11 年,平均(6.21± 1.58)年;心功能分级:Ⅱ级 26 例,Ⅲ级 14 例;基础病史:高血压并糖尿病 8 例,高血压 8 例,糖尿病 9 例,吸烟 11 例,冠心病家族史 4 例。观察组年龄 57~64 岁,平均年龄(60.01± 3.98)岁;冠心病病程 1~11 年,平均(6.15± 1.61)年;心功能分级:Ⅱ级 25 例,Ⅲ级 15 例;基础病史:高血压并糖尿病 7 例,高血压 9 例,糖尿病 10 例,吸烟 10 例,冠心病家族史 4 例。排除标准:①患有精神疾病者;②认知功能障碍者;③患有恶性肿瘤者;④伴有严重肝肾功能障碍疾病。两组患者上述一般资料进行统计学分析结果显示差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方式

两组患者均给予西药治疗,方法如下:单硝酸异山梨酯缓释片 40 mg/次,每天一次,肠溶阿司匹林 100 mg/次,每天一次,酒石酸美托洛尔 25 mg/次,每天两次,阿托伐他汀 20 mg/

次,每天一次;观察组在上述用药的基础上给予炙甘草汤加五参颗粒剂治疗。组方:炙甘草 30 g、丹参 20 g、玄参 20 g、沙参 20 g、阿胶 10 g、苦参 10 g、当归 10 g、人参 10 g、生地 10 g、干姜 10 g、麦冬 10 g、麻仁 6 g。每剂加开水冲服,每天两次。两组患者连续治疗 4 周。

1.3 指标检测

所有患者分别于治疗前后进行 NT-proBNP、hs-CRP 及内皮功能的检测。通过酶联免疫分析 NT-proBNP 含量,检测试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司。采用乳胶增强免疫透射比浊法检测 hs-CRP 水平,试剂盒购自杭州华安生物科技有限公司。内皮功能检测:通过硝酸原酶比色法检测血清 NO 含量,检测 NO 试剂盒由上海斯信生物科技有限公司提供;ET-1 通过放射免疫法测定,试剂盒由上海基免实业有限公司所提供。

1.4 疗效评价标准

①显效:相关临床症状出现明显改善,1 周内心绞痛未发作,心电图从平坦变为直立,心电图 ST 段回升段达到 0.15 mV 以上,T 波倒置变浅大于 50%;②有效:相关临床症状稍微出现改善,较治疗前,心绞痛发作频率和程度均明显降低,心电图方面有一定程度的改善,ST 段出现回升;③无效:相关临床症状并未出现好转甚至恶化,较治疗前,心绞痛程度及发作频率并未降低,心电图缺血症状无改变,严重者可出现急性心肌梗死或猝死。临床有效率:显效率及有效率之和。

1.5 统计学处理

研究数据采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析,两组计量资料比较采用 t 检验,两组计数资料的比较采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后,对照组显效 12 例(30%),有效 17 例(42.5%),无效 11 例(27.5%),治疗总有效率为 72.5%;观察组显效 15 例(37.5%),有效 21 例(52.5%),无效 4 例(10%),总有效率为 90%。观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Cases	Excellence	Effective	Invalid	Total efficiency
Control group	40	12(30%)	17(42.5%)	11(27.5%)	29(72.5%)
Observation group	40	15(37.5%)	21(52.5%)	4(10%)	36(90%)*

Note: compared with the control group,* $P<0.05$.

2.2 两组治疗前后血清 NT-proBNP、hs-CRP 水平的比较

两组治疗前血清 hs-CRP 及 NT-proBNP 水平对比无明显差异($P>0.05$)。治疗后,两组血清 NT-proBNP、hs-CRP 水平分别为(865.19± 39.27)pg/mL、(4.36± 1.05)mg/L 和(716.33± 36.89)pg/mL、(2.92± 1.03)mg/L,与同组内治疗前相比,两组血清 NT-proBNP、hs-CRP 水平均明显降低($P<0.05$),且观察组治疗后 NT-proBNP、hs-CRP 水平显著低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗前后内皮功能的比较

治疗前,两组血清 ET-1、NO 水平对比均无明显差异($P>0.05$)。治疗后,对照组和观察组 ET-1、NO 水平分别为(65.07±

12.29)ng/L、(45.81± 11.17) μ mol/L 和 (53.54± 10.98)ng/L、(66.35± 12.23) μ mol/L,与同组内治疗前相比,两组治疗后 ET-1 水平均明显下降,NO 水平均明显升高,且观察组治疗后血清 ET-1 水平明显低于对照组,血清 NO 水平明显高于对照组($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

冠心病包括冠状动脉血管发生动脉粥样硬化、炎症及栓塞等导致管腔狭窄或闭塞,是心脏类疾病死亡的主要原因^[11-13],由遗传、环境及不健康的生活方式等多种因素诱发产生^[14-16]。西医

表 2 两组治疗前后血清 NT-proBNP、hs-CRP 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the serum levels of NT-proBNP and hs-CRP between two groups before and after treatment

Groups	Time	NT-proBNP(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)
Control group(n=40)	Before treatment	961.68± 46.72	5.63± 1.18
	After treatment	865.19± 39.27*	4.36± 1.05*
Observation group (n=40)	Before treatment	948.25± 45.79	5.68± 1.08
	After treatment	716.33± 36.89*#	2.92± 1.03*#

Note: #: compared with the control group after treatment; *: compared with before treatment, all were $P<0.05$.

表 3 两组治疗前后内皮功能水平的对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of endothelial function between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	ET-1(ng/L)	NO(μ mol/L)
Control group(n=40)	Before treatment	81.14± 16.52	31.68± 10.85
	After treatment	65.07± 12.29*	45.81± 11.17*
Observation group(n=40)	Before treatment	81.86± 17.52	32.76± 11.76
	After treatment	53.54± 10.98*#	66.35± 12.23*#

Note: #: compared with the control group after treatment; *: compared with before treatment, all were $P<0.05$.

在治疗冠心病方面主要是通过抑制 ET-1 释放、促进 NO 释放以达到舒张血管的目的,常用药包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、他汀类药物,具有调脂、稳定斑块的作用^[17-19]。中医认为该病的治疗主要在于活血化瘀、益气养阴以改善内皮功能^[20,21]。固西药与中药在冠心病治疗方面具有相通之处,这为中西医结合治疗该病提供了新思路。

炙甘草汤具有补气滋阴、活血化瘀、通阳复脉功效。炙甘草、生地黄可滋阴养血;阿胶、麦冬、麻仁可滋阴养血;大枣可补气益气;桂枝、生姜可疏通血脉;五参颗粒中人参、玄参、沙参可滋阴益气;苦参除湿化痰;丹参活血化瘀^[22,23]。现代药理学研究证明炙甘草汤可通过扩张冠状动脉血管,增加冠脉供血,增加心肌收缩力,改善心功能,具有益气养阴、温阳通脉、活血化瘀的作用^[24]。本研究结果也显示西药治疗的基础上联合炙甘草汤加五参颗粒治疗冠心病的临床疗效明显优于单用西药治疗。

hs-CRP 是机体受到炎症性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白,在炎症开始数小时 CRP 就升高,48 小时即可达峰值,随着病变消退、组织、结构和功能的恢复降至正常水平。因此,hs-CRP 对机体炎症反应有重要的预测价值,是动脉粥样斑块形成及破裂的重要原因^[25]。有关研究表明 hs-CRP 含量的升高是诱发心血管相关疾病发生的直接原因,可作为衡量冠心病严重程度的重要指标^[26]。体内 B 型尿钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)和 NT-proBNP 的含量主要是受 BNP 基因的表达调控,是经心脏分泌产生的神经内分泌类激素。心肌细胞被激活以后,立即合成、释放 BNP 原,BNP 原在进入血液循环之前被分解为 BNP(有生物活性)和 NT-proBNP(无生物活性)两种形式,随后进入循环系统^[27]。当心功能不全时,由于心脏容量负荷或压力负荷增加,心肌受到牵张或室壁压力增大,会使血液中 BNP 及 NT-proBNP 的指标浓度增高。现阶段,BNP 和 NT-proBNP 是诊断冠心病及评估该疾病预后效果的重要指标,不仅可以反映左室收缩功能障碍,也可反映左室舒张功能障碍、瓣膜功能障碍和右室功能障碍情况。此外,由于 NT-proBNP

相对 BNP 具有更好的稳定性、敏感性、可靠性。因此,近年来 NT-proBNP 逐渐取代 BNP 成为了冠心病诊断的重要指标^[28]。本研究表明与同组内治疗前相比,两组血清 NT-proBNP、hs-CRP 水平均显著降低,且观察组治疗后明显低于对照组。以上结果表明本实验所用西药治疗及西药联合炙甘草汤加五参颗粒剂治疗均可以缓解机体微炎症状态,减轻心脏负荷压力,且联合用药对炎症状态及心脏负荷过重的改善作用更强。观察组患者经炙甘草汤加五参颗粒联合西药治疗后,患者体内炎症因子 hs-CRP 及 NT-proBNP 含量水平均呈现下降,可能与联合用药可以扩张患者冠状动脉血管,增加其供血有关,供血量的增加有利于增强心肌收缩力。本研究结果和郜小燕等的研究一致,其具体原因还需进一步探究^[29]。

血管内皮细胞是位于血管内侧的单层细胞,呈纵向排列,作为机械屏障将血液与血管壁分开,同时也是人体内最大、最活跃的内分泌代谢器官。血管内皮分泌、产生的 ET-1、NO 等物质是十分重要的血管活性物质,可以吞噬异物、细菌、坏死和衰老的组织,还参与机体免疫活动功能,具有抑制血栓形成、平滑肌细胞增殖及调节血管紧张的作用^[30]。通常情况下,ET-1 及 NO 通过动态平衡机制以调节其在体内含量。但当机体发生病变,血管内皮遭受损伤时,两者平衡状态被打破,NO 产生量减少,引起冠状动脉舒张发生障碍,导致血小板黏附加速;ET-1 产生量增加,引起冠状动脉痉挛。有关研究显示内皮细胞结构和功能的改变与冠心病的发生密切相关^[31]。本研究显示两组治疗后 ET-1 含量均明显降低,NO 含量均明显升高,且观察组 ET-1、NO 的变化幅度高于对照组,表明西药治疗及西药联合炙甘草汤加五参颗粒剂治疗均可以调节血管内皮细胞对 ET-1 及 NO 的分泌及释放,使其比例趋于正常水平,且联合用药对细胞功能的调节作用更强,对血管内皮细胞损伤具有一定的修复作用。本实验所用中药人参中,含有丰富的人参皂甙 Rg1,具有增加体内新生血管密度的作用。其作用机制可能是通过抗氧化、抗凋亡、启动一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase,NOS)-NO

系统、降低外周血管阻力等,减小心肌纤维化的面积,对心室起到保护作用。丹参具有保护心肌细胞及抗血栓作用,丹参中的丹参素及丹参酮 IIA 均能显著延长机体耐缺氧时间,减轻因缺氧引起的心肌损伤,同时改善心肌收缩力,促进心肌再生,还能抑制内毒素对内皮细胞表面组织因子激活作用,从而提高机体的抗凝作用和纤溶活性,达到抗血栓形成的作用。此外,玄参、沙参、苦参对心肌缺血、纤维化都具有一定的缓解作用。因此,中医联合治疗冠心病能够更好的扩张血管,发挥抗血栓形成及抗动脉粥样硬化的作用。

综上所述,在西药治疗的基础上加用炙甘草汤加五参颗粒治疗冠心病临床疗效明显优于单用西药治疗,可能与其显著降低炎症和改善内皮功能有关。

参考文献(References)

- [1] Herrmann S M, Ricard S, Nicaud V, et al. Polymorphisms of the tumour necrosis factor- α gene, coronary heart disease and obesity [J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2015, 28(1): 59-66
- [2] Ijzerman R G, De Jongh R T, Beijik M A M, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin [J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2015, 33(7): 536-542
- [3] Corbex M, Poirier O, Fumeron F, et al. Extensive association analysis between the CETP gene and coronary heart disease phenotypes reveals several putative functional polymorphisms and gene-environment interaction[J]. *Genetic Epidemiology*, 2015, 19(1): 64-80
- [4] Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 970-983
- [5] Wang L Y, Zhang H L, Chen S, et al. Effect of atorvastatin combined with trimetazidine on oxidative stress, hemorheology and NT-proBNP, hs-CRP in patients with coronary heart disease [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2017, 23(17): 2323-2327
- [6] 付士辉. 老年冠心病患者抗血小板药物治疗进展[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(03): 184-188
- [7] 周明俊, 库洪希, 李振龙, 等. 冠心病心绞痛患者血清 hs-CRP 和 BNP 水平的变化及临床意义 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2015, 12(01): 93-95
- [8] 阙淑婷, 朱颖, 王瑞霞, 等. 血管内皮功能与同型半胱氨酸对老年冠心病病人病情的影响[J]. *实用老年医学*, 2017, 31(05): 454-457
- [9] 王健. 短期强化阿托伐他汀治疗对冠心病患者血清脂肪相关因子、血管内皮功能障碍及心衰发生率的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2017, 14(06): 145-148
- [10] 中华人民共和国卫生部. 冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准 [S]. 北京: 中国质检出版社, 2010: 1-4
- [11] 邹小健. 中医中药治疗冠心病进展分析 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12(03): 190-191
- [12] Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure[J]. *Lancet*, 2014, 383(9932): 1933-1943
- [13] Rees K, Bennett P, West R, et al. Psychological interventions for coronary heart disease [J]. *International Journal of Behavioral Medicine*, 2014, 21(1): 109-121
- [14] Reddy K K, Rao A P, Reddy T P. Socioeconomic status and the prevalence of coronary heart disease risk factors [J]. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2015, 11(2): 98-103
- [15] Peloso G M, Auer P L, Bis J C, et al. Association of low-frequency and rare coding-sequence variants with blood lipids and coronary heart disease in 56,000 whites and blacks [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2014, 94(2): 223-232
- [16] 毕颖斐, 毛静远, 王贤良, 等. 中医药防治冠心病临床优势及有关疗效评价的思考[J]. *中医杂志*, 2015, 56(5): 437-440
- [17] 刘善淘, 郭军, 莫健姣, 等. 他汀类药物对冠心病患者心房颤动预防效果的 Meta 分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(11): 1186-1191
- [18] 付鑫, 卢杰, 张继红, 等. 不同他汀类药物治疗早发冠心病急性心肌梗死患者的疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(09): 5-6
- [19] 黎洁雯. 血管紧张素转化酶抑制剂在冠心病心力衰竭患者新发房颤中的预防作用[J]. *血栓与止血学*, 2016, 22(2): 140-143
- [20] 董文杰. 冠心病中医治疗临床观察[J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33(7): 41-42
- [21] 黄福发, 黄福, 黄俊, 等. 冠心病中医防[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13(23): 123-125
- [22] 黄奕旻. 炙甘草汤加减治疗冠心病心律失常的疗效观察 [J]. *云南中医中药杂志*, 2014, 35(6): 48-49
- [23] 高碧芸, 陈学彬. 加味炙甘草汤治疗缓慢性心律失常气阴两虚型临床研究[J]. *实用中医药杂志*, 2014, 30(3): 191-192
- [24] 王振琴. 炙甘草汤联合盐酸美西律片治疗冠心病室性期前收缩临床观察[J]. *河北中医*, 2015, 37(7): 1044-1045
- [25] 赖天寿, 丘仲柳, 谭柏松, 等. 冠心病患者血清 hs-CRP、cTnI 和血脂水平变化及临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(1): 49-51
- [26] 于乐, 解赢. 冠心病生脉饮对冠心病患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 及 ICAM-1 水平的影响研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(5): 108-111
- [27] 王晓冬, 曾波, 许春平. 阿托伐他汀联合曲美他嗪对冠心病 NT-proBNP、hs-CRP、Fib 及心脏功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(04): 335-337+342
- [28] 王朋朋. 冠心病与 NT-proBNP、hs-CRP 的相关性研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(16): 32-35
- [29] 邵小燕. 炙甘草汤加减联合西药治疗冠心病心律失常的临床分析 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2014, 2(12): 39-40
- [30] 袁斐, 罗心平. 通心络胶囊联合美托洛尔缓释片对冠心病血管内皮功能和心功能指标的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(4): 300-302
- [31] 程杰. 通心络胶囊联合阿托伐他汀对冠心病心绞痛患者疗效及内皮功能的影响[J]. *医药前沿*, 2017, 7(2): 95-96