

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20180629.001

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20180629.1742.002.html>

灯盏生脉胶囊联合抗血小板药物及他汀治疗不稳定型心绞痛的临床研究

高红英

(北京市顺义区中医医院药学部,北京 101300)

[摘要] 目的:研究灯盏生脉胶囊联合抗血小板药物及他汀治疗对不稳定型心绞痛患者血小板功能、炎症反应、脂代谢的影响。方法:选择在北京市顺义区中医医院首次诊断为不稳定型心绞痛的96例患者并随机分为两组,观察组接受灯盏生脉胶囊联合抗血小板药物及他汀治疗、对照组仅接受抗血小板药物及他汀治疗。治疗前及治疗后2个月,测定血小板功能参数、炎症反应参数、脂肪代谢参数。结果:与组内治疗前比较,两组患者治疗后血清中PAF、P-selectin、PDGF、E-selectin、Gal-3、TNF- α 、IFN- γ 、LDL-C、PCSK9、Chemerin、Visfatin的含量及外周血血小板中C3aR、C5aR的含量均呈降低趋势,血清中sFGL2、TGF- β 1、APN、Vaspin的含量均呈升高趋势且观察组患者治疗后血清中PAF、P-selectin、PDGF、E-selectin、Gal-3、TNF- α 、IFN- γ 、LDL-C、PCSK9、Chemerin、Visfatin的含量及外周血血小板中C3aR、C5aR的含量均低于对照组,血清中sFGL2、TGF- β 1、APN、Vaspin的含量均高于对照组。结论:灯盏生脉胶囊联合抗血小板药物及他汀治疗对不稳定型心绞痛能够更为有效的抑制血小板聚集并改善炎症反应、脂肪代谢。

[关键词] 不稳定型心绞痛;灯盏生脉胶囊;血小板聚集;炎症反应;脂代谢

[中图分类号] R541.4 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2018)15-1402-04

Effects of Dengzhan Shengmai Capsule combined with antiplatelet drug and statin therapy on platelet function, inflammatory response and lipid metabolism in patients with unstable angina pectoris

GAO Hong-ying

(Department of Pharmacy, Beijing Shunyi District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101300, China)

[Foundation Project]: This study was supported by the Project of Beijing Shunyi District Science and Technology Commission (Grant No. 2011-003).

[Author]: GAO Hong-ying (1967-), from Shunyi Beijing, Female, Pharmacist-in-Charge, E-mail: bghy580@163.com.

Received: 2018-05-21 Revised: 2018-06-27

JHMC, 2018;24(15):1402-1405

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effects of Dengzhan Shengmai Capsule combined with antiplatelet drug and statin therapy on platelet function, inflammatory response and lipid metabolism in patients with unstable angina pectoris. **Methods:** A total of 96 patients who were diagnosed with unstable angina pectoris for the first time in Beijing Shunyi District Hospital of Traditional Chinese Medicine between February 2015 and January 2018 were chosen and randomly divided into two groups, the observation group received Dengzhan Shengmai Capsule combined with antiplatelet drug and statin therapy, and the control group only accepted antiplatelet drug and statin therapy. Platelet function parameters, inflammatory response parameters and lipid metabolism parameters were determined before treatment and after 2 months of treatment. **Results:** Compared with those of same group before treatment, PAF, P-selectin, PDGF, E-selectin, Gal-3, TNF- α , IFN- γ , LDL-C, PCSK9, Chemerin and Visfatin contents in serum as well as C3aR and C5aR contents in peripheral blood platelets of both groups of patients were decreased whereas sFGL2, TGF- β 1, APN and Vaspin contents in serum were increased after treatment, and PAF, P-selectin,

[基金项目] 北京市顺义区科委项目(2011-003)

[作者简介] 高红英(1967-),北京顺义人,女,主管药师,E-mail: bghy580@163.com。

[收稿日期] 2018-05-21 [修回日期] 2018-06-27 网络出版时间:2018-07-02 13:25:49

PDGF, E-selectin, Gal-3, TNF- α , IFN- γ , LDL-C, PCSK9, Chemerin and Visfatin contents in serum as well as C3aR and C5aR contents in peripheral blood platelets of observation group after treatment were lower than those of control group whereas sFGL2, TGF- β 1, APN and Vaspilin contents in serum were higher than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Dengzhan Shengmai Capsule combined with antiplatelet drug and statin therapy for unstable angina pectoris can more effectively inhibit the platelet aggregation and improve the inflammatory response and lipid metabolism.

[KEY WORDS] Unstable angina pectoris; Dengzhan Shengmai Capsule; Platelet aggregation; Inflammatory response; Lipid metabolism

冠心病是心血管系统常见的疾病,以冠状动脉粥样硬化为基本病理特征,具体包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗死等类型。不稳定型心绞痛在冠状动脉粥样斑块稳定性降低、斑块局部破裂且血栓形成的基础上发展而来,具有进展为心肌梗死的较高风险,需要及时干预和治疗^[1]。血小板过度激活及聚集、脂代谢紊乱及沉积、炎症反应过度激活对斑块稳定性的影响是与冠心病病情进展关系十分密切的病理环节,他汀类药物降脂、稳定斑块以及阿司匹林抗血小板聚集是治疗不稳定型心绞痛的常规手段,能够降低心肌梗死的发生风险^[2]。尽管如此,仍有部分不稳定型心绞痛患者在接受他汀药物联合阿司匹林治疗后仍会进展为心肌梗死。灯盏生脉胶囊是一类重要复方制剂,具有改善循环的药理作用,被用于多种缺血性心血管疾病的治疗^[3]。在下列研究中,我们具体从血小板聚集、炎症反应激活、脂代谢紊乱的角度分析了灯盏生脉胶囊联合抗血小板药物及他汀治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 2 月~2018 年 1 月期间在北京市顺义区中医医院首次诊断为不稳定型心绞痛的 96 例患者作为研究对象,所有患者均存在静息时心绞痛发作且持续时间 > 20 分钟、心电图显示超过 2 个导联 ST 段下移 > 0.1 mV、冠脉 CTA 提示冠状动脉粥样硬化。排除既往有其他心脑血管疾病的患者、入组前使用过他汀类药物及抗血小板药物的患者、对灯盏生脉胶囊过敏的患者。采用随机数表法将入组的 96 例患者分为两组,每组各 48 例。观察组中男性 28 例,女性 20 例,年龄 38~59 岁;对照组中男性 27 例,女性 21 例,

年龄 39~55 岁。两组患者一般资料的比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

1.2 临床治疗方法

两组患者均给予抗血小板药物及他汀药物治疗,方法如下:阿司匹林肠溶片 0.1 g 口服 1/晚,阿托伐他汀钙片 20 mg 口服 1/日。观察组患者在上述治疗的基础上加用灯盏生脉胶囊,方法如下:灯盏生脉胶囊 2 粒 口服 3/日。两组患者均连续治疗 2 个月。

1.3 血清指标检测方法

治疗前及治疗后 2 个月时,采集空腹静脉血并离心,分离血清后按照 Elisa 试剂盒的说明书进行操作,测定 PAF、P-selectin、PDGF、E-selectin、Gal-3、TNF- α 、IFN- γ 、sFGL2、TGF- β 1、LDL-C、PCSK9、APN、Vaspilin、Chemerin、Visfatin 的含量。

1.4 外周血血小板参数检测方法

治疗前及治疗后 2 个月时,采集空腹静脉血并离心,分离富含血小板的血浆后孵育 C3aR、C5aR 的荧光抗体,而后在流式细胞仪上测定 C3aR、C5aR 的表达强度。

1.5 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件录入数据并对两组间的数据进行 t 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板功能参数的含量

治疗前及治疗后 2 个月,两组患者血小板功能参数 PAF(ng/mL)、P-selectin(ng/mL)、PDGF(pg/mL)、C3aR、C5aR 的分析如下:两组患者血清中 PAF、P-selectin、PDGF 含量及外周血血小板中 C3aR、C5aR 含量的组内治疗前后比较有显著性差异 ($P < 0.05$),组间治疗前比较无显著性差异 ($P > 0.05$),组间治疗后比较有显著性差异 ($P < 0.05$)且观察组患者治疗后血清中 PAF、P-selectin、PDGF 的含量及外周血血小板中 C3aR、C5aR 的含量均低于对照组。见表 1。

表 1 治疗前后血小板功能参数的变化 ($n = 48, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	PAF	P-selectin	PDGF	C3aR	C5aR
观察组	治疗前	2.75 \pm 0.42	75.9 \pm 8.2	2.12 \pm 0.32	1.84 \pm 0.22	1.46 \pm 0.17
	治疗后	1.35 \pm 0.18* [#]	36.4 \pm 5.2* [#]	1.24 \pm 0.17* [#]	0.78 \pm 0.09* [#]	0.56 \pm 0.08* [#]
对照组	治疗前	2.82 \pm 0.37	77.1 \pm 8.9	2.08 \pm 0.35	1.89 \pm 0.24	1.44 \pm 0.17
	治疗后	1.93 \pm 0.25 [#]	50.3 \pm 6.7 [#]	1.68 \pm 0.25 [#]	1.12 \pm 0.15 [#]	0.91 \pm 0.11 [#]

注:组间治疗后的比较,* $P < 0.05$;组内治疗前后的比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 炎症反应参数的含量

治疗前及治疗后 2 个月,两组患者炎症反应参数的分析

如下:两组患者血清中 E-selectin(pg/mL)、Gal-3(pg/mL)、TNF- α (pg/mL)、IFN- γ (ng/mL)、sFGL2(ng/mL)、TGF- β 1

(ng/mL)含量的组内治疗前后比较有显著性差异($P < 0.05$),组间治疗前比较无显著性差异($P > 0.05$),组间治疗后比较有显著性差异($P < 0.05$)且观察组患者治疗后血清中

E-selectin、Gal-3、TNF- α 、IFN- γ 的含量均低于对照组,sFGL2、TGF- β 1的含量均高于对照组。见表2。

表2 治疗前后血清中炎症反应参数的变化($n = 48, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	E-selectin	Gal-3	TNF- α	IFN- γ	sFGL2	TGF- β 1
观察组	治疗前	727.5 \pm 83.7	68.4 \pm 7.8	10.8 \pm 1.5	7.81 \pm 0.93	17.6 \pm 2.2	12.7 \pm 1.8
	治疗后	547.5 \pm 67.2* [#]	39.5 \pm 5.5* [#]	5.6 \pm 0.7* [#]	4.02 \pm 0.52* [#]	28.5 \pm 3.6* [#]	22.1 \pm 2.9* [#]
对照组	治疗前	731.2 \pm 89.2	69.3 \pm 8.3	11.1 \pm 1.4	7.92 \pm 0.94	18.1 \pm 2.3	13.1 \pm 1.9
	治疗后	656.2 \pm 82.6 [#]	48.6 \pm 5.5 [#]	7.7 \pm 0.9 [#]	5.95 \pm 0.66 [#]	23.6 \pm 3.1 [#]	16.3 \pm 1.9 [#]

注:组间治疗后的比较,* $P < 0.05$;组内治疗前后的比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 脂肪代谢参数的含量

治疗前及治疗后2个月,两组患者脂肪代谢参数LDL-C(mmol/L)、PCSK9(ng/mL)、APN(ng/mL)、Vaspin(ng/mL)、Chemerin(ng/mL)、Visfatin(pg/mL)含量的组内治疗前后比较有显著性差异($P < 0.05$),组间治疗前比较无显著

性差异($P > 0.05$),组间治疗后比较有显著性差异($P < 0.05$)且观察组患者治疗后血清中LDL-C、PCSK9、Chemerin、Visfatin的含量均低于对照组,APN、Vaspin的含量均高于对照组。见表3。

表3 治疗前后血清中脂肪代谢参数的变化($n = 48, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	LDL-C	PCSK9	APN	Vaspin	Chemerin	Visfatin
观察组	治疗前	4.75 \pm 0.56	35.1 \pm 4.6	6.31 \pm 0.78	0.83 \pm 0.11	9.51 \pm 1.03	53.6 \pm 6.8
	治疗后	2.03 \pm 0.26* [#]	16.5 \pm 2.2* [#]	10.9 \pm 1.4* [#]	1.93 \pm 0.25* [#]	4.77 \pm 0.62* [#]	32.6 \pm 4.6* [#]
对照组	治疗前	4.71 \pm 0.51	34.8 \pm 4.2	6.24 \pm 0.72	0.86 \pm 0.12	9.83 \pm 0.115	54.2 \pm 7.1
	治疗后	2.88 \pm 0.32 [#]	23.1 \pm 3.4 [#]	8.49 \pm 1.01 [#]	1.31 \pm 0.17 [#]	6.03 \pm 0.78 [#]	41.8 \pm 5.8 [#]

注:组间治疗后的比较,* $P < 0.05$;组内治疗前后的比较,[#] $P < 0.05$ 。

3 讨论

冠状动脉粥样斑块稳定性降低后出现斑块破裂、血栓形成是造成不稳定型心绞痛发生的重要病理环节,灯盏生脉胶囊包含灯盏细辛、生脉散、人參等中药材,具有明确的改善循环作用,被证实能够改善心绞痛的病情^[4]。血小板过度激活和聚集与不稳定型心绞痛患者冠脉内血栓的形成密切相关,而血小板的活化又受到了多种分子的调控。PAF是具有血小板活化功能的内源性磷脂,通过与血小板表面的受体结合来启动血小板的活化过程,进而促进血小板的聚集及血栓的形成^[5];P-selectin是特异性作用于血小板的一类选择素,能够促进血小板与血管内皮发黏附,进而促进血小板在冠脉斑块破损的局部发生聚集并加剧了血栓的形成^[6,7];PDGF是血小板来源的生长因子,能够促进血管平滑肌细胞以及成纤维细胞的增殖和黏附,能够加重血管狭窄、诱发斑块破裂。C3aR、C5aR是血小板表面的补体受体,在识别相应的配体后能够激活血小板、促进血小板的聚集及血栓的形成^[8]。我们通过分析治疗前后血小板功能参数的变化可知:两组患者治疗后上述血小板参数的含量均呈降低趋势且观察组患者治疗后血清中PAF、P-selectin、PDGF的含量及外周血血小板中C3aR、C5aR的含量均低于对照组。这就说明在抗血小板药物及他汀治疗的基础上联合使用灯盏生脉胶囊能够更为有效地抑制血小板的激活和

聚集。

在冠状动脉粥样硬化、斑块形成及破裂、血小板聚集及血栓形成的过程中,炎症反应是贯穿始终的病理变化,多种炎症细胞因子的变化参与了粥样斑块的形成及破裂、血小板的激活及聚集过程^[9]。E-selectin是由血管内皮细胞分泌的黏附细胞因子,能够促进多种炎症细胞与血管内皮细胞发生黏附,进而促进炎症细胞在粥样斑块内的浸润、放大粥样斑块内的炎症反应^[10];Gal-3属于 β -半乳糖苷动物凝集素家族,是炎症反应级联激活过程的信号分子,一方面能够促进巨噬细胞在动脉内膜处聚集并大量吞噬低密度脂蛋白、进而加速粥样斑块的形成^[11],另一方面能够促进单核巨噬细胞发生活化并大量分泌促炎细胞因子TNF- α 、IFN- γ ,进而介导了粥样斑块内炎症反应的级联激活^[12,13]。sFGL2、TGF- β 1是具有抑炎作用的细胞因子,前者是细胞膜FGL2脱落后的产物,能够拮抗细胞膜FGL2所介导的炎症反应激活、凝血酶原活化等过程,进而起到抑炎作用;TGF- β 1是由Treg细胞分泌的具有炎症负性调控作用的细胞因子,能够阻碍多种促炎因子的分泌并抑制炎症反应的激活^[14,15]。我们通过分析治疗前后炎症反应参数的变化可知:两组患者治疗后上述促炎因子的含量均呈降低趋势,抑炎因子的含量均呈升高趋势且观察组患者治疗后血清中E-selectin、Gal-3、TNF- α 、IFN- γ 的含量均低于对照组,sF-

GL2、TGF- β 1 的含量均高于对照组。这就说明在抗血小板药物及他汀治疗的基础上联合使用灯盏生脉胶囊能够更为有效地抑制炎症反应的激活。

脂质是动脉粥样斑块内的重要成分,脂肪代谢过程的紊乱会造成脂质在动脉内膜沉积并被巨噬细胞吞噬;巨噬细胞吞噬脂质后成为泡沫细胞,进而能够参与粥样斑块的形成过程。LDL-C 是参与动脉粥样斑块沉积过程的重要脂质成分,一方面能够促进胆固醇由肝脏向外周血管组织转运、加速粥样斑块的形成,另一方面能够被巨噬细胞吞噬并形成泡沫细胞、直接参与粥样斑块的形成^[16]。PCSK9 是参与脂质代谢调控的前蛋白转化酶,由肝细胞合成和分泌,能够与肝细胞表面的 LDLR 受体结合并使其发生降解,进而削弱了 LDLR 所介导的 LDL-C 摄取过程,阻碍了 LDL-C 的代谢并造成 LDL-C 水平升高^[17,18]。在脂肪代谢紊乱的过程中,除了多种脂质成分的变化外,脂肪组织中多种细胞因子的分泌也存在异常。Chemerin、Visfatin 是具有促炎活性的脂肪细胞因子,前者介导了炎症反应的趋化和浸润、后者介导了多种炎症因子的释放^[19,20]; APN、Vaspin 是具有抑炎活性的脂肪细胞因子,能够增加胰岛素敏感性并抑制多种炎症细胞的活化^[21,22]。我们通过分析治疗前后脂肪代谢参数的变化可知:两组患者治疗后血清中 LDL-C、PCSK9、Chemerin、Visfatin 的含量均呈降低趋势,APN、Vaspin 的含量均呈升高趋势且观察组患者治疗后血清中 LDL-C、PCSK9、Chemerin、Visfatin 的含量均低于对照组,APN、Vaspin 的含量均高于对照组。这就说明在抗血小板药物及他汀治疗的基础上联合使用灯盏生脉胶囊能够更为有效地改善脂肪代谢。

以上研究结果表明:灯盏生脉胶囊联合抗血小板药物及他汀治疗不稳定型心绞痛能够较单用抗血小板药物及他汀治疗更为有效的抑制血小板聚集,同时也能改善炎症反应及脂肪代谢。

参考文献

- 1 Kapadia S. Trends in cardiovascular risk profiles [J]. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84(12 Suppl 4): 6-9.
- 2 Sager HB, Nahrendorf M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 60(3):185-193.
- 3 Li DQ, Li ZC, Dai ZY. Selective serotonin reuptake inhibitor combined with dengzhanshengmai capsule improves the fatigue symptoms: a 12-week open-label pilot study [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7):11811-11817.
- 4 邵炜彦,肖文良,吴璇,等.灯盏生脉胶囊联合阿托伐他汀治疗高龄不稳定型心绞痛患者疗效分析[J]. *广东医学*, 2017, 38(22):3526-3529.
- 5 Mazereeuw G, Herrmann N, Xu H, et al. Platelet activating factors are associated with depressive symptoms in coronary ar-

- tery diseasepatients; a hypothesis-generating study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 4(11): 2309-2314.
- 6 Yang FF, Peng F, Xing YB, et al. Impacts of serum P-selectin on blood pressure control after PCI in patients with coronary heart disease complicated with hypertension [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3 Suppl): 78-83.
- 7 George R, Bhatt A, Narayani J, et al. Enhanced P-selectin expression on platelet-a marker of platelet activation, in young patients with angiographically proven coronary artery disease [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 419(1-2):125-133.
- 8 Patzelt J, Mueller KA, Breuning S, et al. Expression of anaphylatoxin receptors on platelets in patients with coronary heart disease [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2):289-295.
- 9 Li H, Sun K, Zhao R, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2018, 1(10): 185-196.
- 10 Mattingly AS, Unsal AB, Purdy JB, et al. T-cell Activation and E-selectin Are Associated With Coronary Plaque in HIV-infected Young Adults [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(1):63-65.
- 11 Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome [J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(13-14): 797-803.
- 12 Farca ? 傑 AD, Rusu A, Stoia MA, et al. Plasma leptin, but not resistin, TNF- α and adiponectin, is associated with echocardiographic parameters of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease [J]. *Cytokine*, 2018, 8(103): 46-49.
- 13 Liang K, Dong SR, Peng H. Serum levels and clinical significance of IFN- γ and IL-10 in patients with coronary heart disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(7): 1339-1343.
- 14 Ding JW, Zheng XX, Zhou T, et al. HMGB1Modulates the Treg/Th17 Ratio in Atherosclerotic Patients [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(6): 737-745.
- 15 Rath D, Chatterjee M, Holtkamp A, et al. Evidence of an interaction between TGF- β 1 and the SDF-1/CXCR4/CXCR7 axis in human platelets [J]. *Thromb Res*, 2016, 144:79-84.
- 16 Czubkowski P, Wierzbicka A, Paw owska J, et al. Obesity, lipid profiles and oxidative stress in children after liver transplantation [J]. *Acta Biochim Pol*, 2017, 64(4):661-665.
- 17 Nozue T. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(9): 895-907.
- 18 Boyer M, Lévesque V, Poirier P, et al. Impact of a 1-year lifestyle modification program on plasma lipoprotein and PCSK9 concentrations in patients with coronary artery disease [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(6):1353-1361.
- 19 Menzel J, di Giuseppe R, Biemann R, et al. Association between chemerin, omentin-1 and risk of heart failure in the population-based EPIC-Potsdam study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14171.
- 20 Motawi TMK, Mahdy SG, El-Sawalhi MM, et al. Serum levels of chemerin, apelin, vaspin, and omentin-1 in obese type 2 diabetic Egyptian patients with coronary artery stenosis [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(1):38-44.
- 21 Zhang G, Xiao M, Zhang L, et al. Association of serum chemerin concentrations with the presence of atrial fibrillation [J]. *Ann Clin Biochem*, 2017, 54(3): 342-347.
- 22 Naz Sh, Sandhu QSh, Akhtar A, et al. Serum Levels of Visfatin and Interleukin-6 in Non-Obese Versus Obese Men with Coronary Artery Disease [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017, 27(2): 71-74.