

# 加味补阳还五汤对血管痉挛性心绞痛患者 Lp-PLA2、hs-CRP 及 GDF-15 表达的影响

吴东南, 肖政, 何凤屏, 黄波, 范世平

韶关市粤北人民医院, 广东 韶关 512400

**[摘要]** 目的: 观察加味补阳还五汤治疗血管痉挛性心绞痛的临床疗效以及对患者脂蛋白磷脂酶 (Lp-PLA2)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 及生长分化因子 (GDF-15) 表达的影响。方法: 将 62 例血管痉挛性心绞痛患者随机分为 2 组, 对照组 30 例接受阿司匹林抗血小板聚集、阿托伐他汀钙片调脂抗炎、硝酸酯类扩张冠状动脉、钙离子通道阻滞剂减轻冠状动脉痉挛等西医常规治疗; 治疗组 32 例在对照组的基础上加用加味补阳还五汤治疗; 2 组均以 4 周为 1 疗程, 分别观察 2 组治疗前后中医证候积分、Lp-PLA2、hs-CRP 及 GDF-15 表达水平的差异, 比较 2 组临床疗效。结果: 临床疗效显效率治疗组为 46.88%, 对照组为 23.33%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 总有效率治疗组为 93.75%, 对照组为 90.00%, 2 组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后 2 组中医症状积分均较治疗前明显下降 ( $P < 0.01$ ); 且治疗组证候积分下降较对照组更显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后 2 组患者 Lp-PLA2、hs-CRP、GDF-15 值均较治疗前明显下降 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组上述指标改善较对照组更显著 ( $P < 0.05$ )。治疗过程中 2 组均未见明显不良反应。结论: 在西医常规治疗的基础上, 联合加味补阳还五汤可明显改善血管痉挛性心绞痛患者的临床症状, 提高临床疗效, 其作用机制可能与减轻机体血管炎症反应、改善冠状动脉痉挛相关。

**[关键词]** 血管痉挛性心绞痛; 补阳还五汤; 冠脉痉挛; Lp-PLA2; hs-CRP; GDF-15

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 07-0057-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.07.016

## Modified Buyang Huanwu Tang Has Effect on the Expression of Lp-PLA2, hs-CRP and GDF-15 in Patients with Vasospastic Angina

WU Dongnan, XIAO Zheng, HE Fengping, HUANG Bo, FAN Shiping

**Abstract:** Objective: To observe the clinical effect of modified Buyang Huanwu tang in treating patients with vasospastic angina and its effect on the expression of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and growth differentiation factor-15 (GDF-15). **Methods:** Divided 62 cases of patients with vasospastic angina into two groups randomly. The 30 cases in the control group received the routine western medicine treatment including antiplatelet aggregation with aspirin, lipid-regulation and anti-inflammation with atorvastatin calcium tablets, dilation of coronary arteries with nitrate esters and alleviation in coronary artery spasm with calcium channel blockers, while the 32 cases in the treatment group were additionally given modified Buyang Huanwu tang for treatment. One course of treatment for both groups lasted for 4 weeks. Respectively observed the differences of Chinese syndrome scores and the expression of Lp-PLA2, hs-CRP and GDF-15 in both groups before and after treatment, and compared the clinical effect in both groups. **Results:** The obvious effective rate of the clinical effect was 46.88% in the treatment group and 23.33% in the control group, difference being significant ( $P < 0.01$ ); the total effective rate was 93.75% in the treatment group and 90.00% in the control group, difference being insignificant ( $P > 0.05$ ). After treatment, Chinese syndrome scores in both groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.01$ ); and Chinese syndrome scores in the treatment group were decreased more evidently than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the expression of Lp-PLA2, hs-CRP and GDF-15 of patients in both groups was significantly lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ); and each index above in the treatment group was reduced more obviously than that in the control group ( $P < 0.05$ ). No adverse reactions occurred in both groups

**[收稿日期]** 2018-01-02

**[基金项目]** 广东省中医药局科研课题 (20161244); 韶关市卫生计生科研计划项目 (Y16007)

**[作者简介]** 吴东南 (1987-), 男, 主治医师, 研究方向: 中医内科学。

**[通信作者]** 范世平, E-mail: 517714080@qq.com。

during treatment. **Conclusion:** On the basis of routine western medicine treatment, the combination of modified Buyang Huanwu tang can significantly improve the clinical symptoms of patients with vasospastic angina, promote the clinical effect, and its functional mechanism may be related to reducing the vascular inflammatory response, improving coronary artery spasm.

**Keywords:** Vasospastic angina; Buyang Huanwu tang; Coronary artery spasm; Lp-PLA2; hs-CRP; GDF-15

血管痉挛性心绞痛(Vasospastic Angina, VSA), 又称冠状动脉痉挛性心绞痛, 是指冠状动脉主干及主要分支发生一过性的痉挛收缩, 导致血管完全或部分闭塞, 从而引起相应灌注区域发生心肌缺血, 心电图表现为相应导联的ST段抬高或压低, 表现为缺血性胸痛症状<sup>[1]</sup>。长期冠脉痉挛有导致恶性心律失常、急性冠状动脉综合征, 甚至发为心肌梗死的风险<sup>[2]</sup>。冠脉痉挛是导致VSA发生的主要机制, 而炎症反应在冠脉痉挛中起着关键作用。因此, 减轻患者炎症反应, 减轻冠脉痉挛, 是防止和减少血管痉挛性心绞痛的发生关键。

VSA属于中医学胸痹、真心痛等范畴。相关文献资料表明, 气虚血瘀证是其常见和重要的证型, 辨治主要以益气活血为法。补阳还五汤有益气活血通脉功效, 临床广泛运用于心VSA患者, 疗效显著。本研究旨在观察加味补阳还五汤对VSA气虚血瘀证患者的临床疗效及相关炎症指标的影响, 从而为临床应用提供参考。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选择2016年1月—2017年6月间在本院心血管内科门诊及住院的VSA患者共62例作为研究对象, 采用随机数字表法分为2组。对照组30例, 男22例, 女8例; 年龄31~75岁, 平均(41.6±9.8)岁。治疗组32例, 男21例, 女11例; 年龄33~71岁, 平均(45.8±11.4)岁。2组年龄、性别等基本资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 诊断标准** 西医诊断参照《冠状动脉痉挛综合征诊断与治疗中国专家共识》<sup>[3]</sup>中相关标准: ①静息状态下发作性胸痛或胸闷, 胸痛程度多较剧烈, 呈典型心绞痛样发作, 伴濒死感及出汗; 程度较轻者呈胸部闷胀不适、呼吸不畅、压迫感, 夜间常因胸闷而憋醒; ②心电图运动试验阴性或运动后恢复期出现缺血性改变, 包括ST段抬高或压低达到缺血性诊断标准; ③至少两个相邻导联出现ST抬高或压低 $\geq 0.1$  mV或者新出现的倒置的U波; ④过度换气与运动试验阳性。中医胸痹气虚血瘀证诊断参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>中心肌梗死气虚血瘀证标准拟定: 心前区刺痛, 气促, 心悸, 胸闷, 神倦乏力; 面色紫暗, 口唇爪甲青暗, 舌质紫暗或有瘀斑, 苔少或淡灰而腻; 脉弱沉涩, 或结、促、代。

**1.3 纳入标准** 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; 年龄30~75岁; 合并高血压病、糖尿病的患者血压、血糖控制良好; 均签署知情同意书。

**1.4 排除标准** 胸痛明确为神经官能症、胃及食管反流或其他心脏疾病引起者; 明确诊断为冠心病患者; 合并肝肾功能不全及感染类疾病者; 过敏体质患者; 未按规定用药或中途退出者等。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 给予抗血小板聚集、调脂抗炎、扩冠等基础治疗, 口服拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司, 国药准字J20130078), 每次100 mg, 每天1次; 阿托伐他汀钙(辉瑞有限公司, 国药准字H20051408), 每次20 mg, 每天1次; 地尔硫卓(天津田边制药有限公司, 国药准字H12020126), 每次20 mg, 每天1次; 硝酸甘油(北京益民, 国药准字H11021022)心绞痛发作时舌下含服1~2片。

**2.2 治疗组** 在对照组治疗的基础上给予加味补阳还五汤口服。处方: 黄芪、鸡血藤各30 g, 当归尾、桃仁、红花、地龙各10 g, 川芎、赤芍各15 g, 丹参、葛根、徐长卿各20 g。每天1剂, 水煎取汁150 mL, 每天1次, 口服。

2组均连续治疗4周。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 中医证候积分** 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>中相关内容制定证候评分表, 2组予治疗前后各记录1次, 按症状的无、轻、中、重进行评0、1、2、3分。

**3.2 实验室检查** 治疗前后分别检查2组脂蛋白磷脂酶(Lp-PLA2)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)及生长分化因子15(GDF-15)水平变化。

**3.3 安全性指标** 治疗前检查2组患者血常规、肝肾功能、大小便常规等, 并记录不良事件发生。

**3.4 统计学方法** 采用SPSS16.0软件进行统计学处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 $t$ 检验; 计数资料采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>中相关标准拟定。显效: 胸痛症状明显减轻或消失, 疼痛发作减少次数, 硝酸甘油减少用量 $>85\%$ , 心电图大致正常或恢复正常; 好转: 胸痛症状较治疗前减轻, 疼痛发作次数减少, 硝酸甘油减少用量 $60\% \sim 85\%$ ; 无效: 与治疗前相比, 胸痛及主要症状、体征心电图无明显改变。

**4.2 2组临床疗效比较** 见表1。显效率治疗组为46.88%, 对照组为23.33%, 2组比较, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 总

有效率治疗组为 93.75%，对照组为 90.00%；2 组比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 2 组临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	7(23.33) <sup>①</sup>	20(66.67)	3(10.00)	27(90.00)
治疗组	32	15(46.88)	15(46.88)	2(6.25)	30(93.75)

与对照组比较，<sup>①</sup> $P < 0.01$

4.3 2 组治疗前后中医证候积分比较 见表 2。治疗后 2 组中医症状积分均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ )；且治疗组证候积分下降较对照组更显著( $P < 0.05$ )。

表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P
对照组	30	25.26 ± 4.95	21.72 ± 4.22 <sup>①</sup>	2.98	<0.01
治疗组	32	24.82 ± 5.12	18.62 ± 4.12 <sup>①</sup>	5.33	<0.01
t 值		0.34	2.93		
P		>0.05	<0.05		

4.4 2 组治疗前后 Lp-PLA2、hs-CRP、GDF-15 值比较 见表 3。治疗后 2 组患者 Lp-PLA2、hs-CRP、GDF-15 值均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ )；且治疗组上述指标改善较对照组更显著( $P < 0.05$ )。

表 3 2 组治疗前后 Lp-PLA2、hs-CRP、GDF-15 值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	n	Lp-PLA2( $\mu\text{g/L}$ )	hs-CRP(mg/L)	GDF-15(ng/L)
对照组	治疗前	30	326.82 ± 92.12	5.56 ± 1.46	1356.62 ± 128.86
	治疗后	30	268.24 ± 68.25 <sup>①②</sup>	3.62 ± 1.32 <sup>①②</sup>	962.85 ± 96.69 <sup>①②</sup>
治疗组	治疗前	32	296.68 ± 98.25	5.22 ± 1.62	1275.62 ± 136.89
	治疗后	32	226.68 ± 68.16 <sup>①</sup>	2.22 ± 0.96 <sup>①</sup>	798.52 ± 88.82 <sup>①</sup>

与本组治疗前比较，<sup>①</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>②</sup> $P < 0.05$

4.5 不良反应 2 组患者血常规、肝肾功能、大小便常规均未发现明显不良反应。治疗组患者口服加味补阳还五汤未见明显不良反应。

## 5 讨论

现代研究表明，冠脉痉挛是 VSA 发生的主要机制，而冠脉痉挛机制复杂，其中炎症反应在冠脉痉挛中起着关键作用。hs-CRP 是炎症反应标志物，是一项敏感反映机体炎症状态的指标，对于心血管疾病的病情评估与预后有重要的指导意义，对了解炎症反应有重要的价值。Lp-PLA2 又称之为活化因子乙酰基水解酶，该因子同时具备抗动脉粥样硬化和促动脉粥样硬化的两种作用，Lp-PLA2 升高是心脑血管疾病的独立危险

因子，具有促进血管炎症的功能。可见，Lp-PLA2 与 hs-CRP 是炎症反应发生、发展的重要生物标记物，两者在冠状动脉痉挛性心绞痛发生中起重要作用<sup>⑤</sup>。GDF-15 属于分化因子(GDF)家族，在多种心血管疾病状态下释放 GDF-15，具有抑制细胞凋亡的作用，是一种心血管系统的保护因子。近年来发现 GDF-15 对急性心血管疾病患者的危险分层及预后判断具有临床意义，血清 GDF-15 水平降低，提示心血管疾病的不良预后改善<sup>⑥</sup>。

中医学认为，VSA 的病机关键是气虚血瘀，而气虚血瘀的本质是一种基于血管内皮和炎症细胞的低度、慢性炎症<sup>⑦</sup>。补阳还五汤有益气活血功效，临床广泛运用治疗 VSA 有较好的临床疗效。本研究结果显示：加味补阳还五汤能显著降低患者 hs-CRP、Lp-PLA2 水平，减少心绞痛的发生，表明补阳加味还五汤可能能够有效抑制冠状动脉炎症，减少冠状动脉痉挛，减少心绞痛发生，改善患者临床症状。研究结果还表明，加味还五汤同时降低 GDF-15 表达，间接提示加味补阳还五汤能改善 VSA 患者预后。因此可以推测，加味补阳还五汤通过减轻血管内皮炎症反应、改善冠状动脉痉挛，是治疗 VSA 及改善患者预后的重要作用机制之一。

## [参考文献]

- [1] 戚玮琳, 范维琥. 日本冠脉痉挛性心绞痛诊疗指南简介[J]. 国际心血管病杂志, 2010, 37(1): 61-63.
- [2] 周生辉, 缪黄泰, 聂绍平. 血管痉挛性心绞痛诊断与治疗研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(4): 304-308.
- [3] 向定成, 曾定尹, 霍勇. 冠状动脉痉挛综合征诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(4): 181-186.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [5] 吴东南, 范世平, 王世承, 等. 加味补阳还五汤对心肌梗死后慢性心力衰竭患者 Lp-PLA2、hs-CRP 及 NT-proBNP 的影响[J]. 现代中医临床, 2017, 24(3): 16-19.
- [6] 范世平, 吴东南, 何凤屏, 等. 加味补阳还五汤对心肌梗死后患者心室重构及 miRNA-21、GDF-15 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(4): 754-757.
- [7] 白会强, 孙学刚, 范钦, 等. 补阳还五汤对稳定性心绞痛患者 hs-CRP、IL-6 和 IL-18 的影响及其相关性研究[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(2): 110-113.

(责任编辑: 冯天保)