

37 例临床观察,治疗组总有效率明显高于对照组;王登峰等^[10]以及韦艳等^[11]均运用生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗风湿性心脏病瓣膜置换术后持续性房颤的患者,临床疗效显著;尹永坤等^[12]以及焦凡等^[13]都运用桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗慢性心力衰竭的患者,临床疗效显著。

综上所述,采用桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗患者,疾病得到更有效的控制,其总有效率明显优于单纯西药治疗,充分证实了桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗心阳不振型心悸具有良好的临床疗效,能有效地温通心阳、重镇安神定心悸,大大减少心律失常-室性早搏的发作次数,提升了患者的生活质量,该方效果确切,临床上可以大力推广应用。

参考文献

- [1] 张伯礼,吴勉华. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2017:87-93.
- [2] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:182-228.
- [3] 陈新,黄宛. 黄宛临床心电图学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:279-286.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效评价标准:ZY/T001.1~001.9-94[S]. 南京:南京大学出版社,1994:19.
- [5] 于首闽,侯平. 缓慢性心律失常中医辨证分型及生活质量评估[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(6):156-157.
- [6] 于首闽. 缓慢性心律失常中医证候分布规律研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2014.
- [7] 纪永胜. 加味桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗心悸 106 例临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(1):36-37.
- [8] 徐长青,付小燕. 生脉饮联合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗频发房性早搏临床观察[J]. 山西中医,2018,34(9):42,51.
- [9] 王志萍. 桃红四物汤合桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗心脉瘀阻型心悸的临床观察[J]. 特色疗法中国民间疗法,2020,28(1):52-53.
- [10] 王登峰,张超,韩冬,等. 生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗风湿性心脏病瓣膜置换术后患者持续性房颤疗效研究[J]. 陕西中医,2018,39(8):1029-1032.
- [11] 韦艳,郑海军,晋辉,等. 生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗风湿性心脏病瓣膜置换术后持续性房颤患者的疗效及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(14):164-169.
- [12] 尹永坤,吴国清,蒋丹丹. 参附汤合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减联合西药治疗慢性心力衰竭临床研究[J]. 新中医,2022,54(11):52-55.
- [13] 焦凡,张锦莹. 桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗慢性心力衰竭心气虚证临床研究[J]. 河南中医,2019,39(2):184-187.

(编辑:李佳丽 收稿日期:2023-05-23)

化浊法对冠心病痰浊证患者补体调节蛋白的影响*

陈浩¹ 徐斌¹ 吴禹宏² 钟玲³ 高枫¹ 苏伟^{1△}

摘要:目的 观察化浊法治疗冠心病的临床效果,从补体调节蛋白方面探讨其机制。方法 将 60 例冠心病痰浊证患者随机分为对照组和治疗组,每组 30 例。对照组给予西药规范化治疗,治疗组在对照组的基础上加用化浊法中药治疗。治疗周期为 2 周,对比用药前后中医证候积分、西雅图心绞痛量表评分、补体调节蛋白以及肝肾功能、血常规、凝血功能等指标。结果 2 组治疗均可降低中医证候积分,且治疗组更明显;2 组治疗均可提高西雅图心绞痛量表评分;治疗后 2 组血浆补体蛋白 CD55、CD59 比较,治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 化浊法可缓解冠心病痰浊证患者的临床症状,改善生活质量,其机制可能与升高补体调节蛋白,减少补体过度活化,抑制炎症反应有关。

关键词:胸痹;冠心病;痰浊证;化浊法;补体调节蛋白

doi:10.3969/j.issn.1003-8914.2024.02.025 文章编号:1003-8914(2024)-02-0294-04

冠心病是在动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)基础上引起的冠状动脉狭窄,导致心肌缺血缺氧的一种临床常见心血管疾病^[1]。其中医病机为本虚标实,标

实多为气滞、血瘀、寒凝;气虚、阴虚、阳虚等为本虚病机^[2]。近年来,痰浊证患者占胸痹心痛的比例逐渐增多,已成为冠心病的主要证型之一^[3]。在研究中发现,采用中医化浊法治疗冠心病痰浊证患者,可缓解患者的临床症状,还具有抗心肌缺血、抗炎等作用^[4,5]。本临床研究采用随机对照方法,观察化浊法(大补心汤加减)干预冠心病的临床疗效及对补体调节蛋白的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 12 月—2021 年 6 月无

* 基金项目:无锡市“太湖人才计划”医疗卫生高层次人才项目;无锡市卫生健康委科研面上项目(No. M202023);无锡市中医药科技项目重点项目(No. ZYZD01)

作者单位:1. 无锡市中医医院心血管科(江苏 无锡 214071);2. 无锡市新吴区中医医院内科(江苏 无锡 214111);3. 启东市中医医院心血管科(江苏 启东 226200)

△通信作者:E-mail:jysuweil@163.com

锡市中医医院心血管科收治的 60 例冠心病痰浊证患者,随机分为对照组和治疗组各 30 例。对照组中男性 21 例,女性 9 例;平均年龄为 (67.66 ± 9.77) 岁。治疗组中男性 22 例,女性 8 例;平均年龄为 (69.53 ± 9.30) 岁。2 组患者在危险因素、中医证候积分等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较 (例,%, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组	对照组	P 值
性别			
男	22	21	0.65
女	8	9	0.69
年龄/岁	69.53 ± 9.30	67.66 ± 9.77	0.45
危险因素			
吸烟	10	9	0.78
高血压病	21	25	0.22
糖尿病	13	11	0.60
LDL/(mmol/L)	2.25 ± 0.78	2.50 ± 0.86	0.12
中医证候积分/分	14.03 ± 3.53	14.76 ± 2.63	0.33

1.2 诊断标准 冠心病心绞痛诊断标准:参考中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会于 2018 年发表的《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[6]。痰浊证的判定则以《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》^[7]为基准。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:①临床诊断为冠心病心绞痛;②中医辨证属痰浊证;③年龄 30 ~ 85 岁;④在知情同意书上签字。排除标准:①心绞痛为不稳定型或心梗急性发作;②在 1 个月内患感染性疾病;③已知的肝肾功能异常,ALT、AST > 正常值的 3 倍,血 Cr > 221 $\mu\text{mol/L}$ 或 GFR < 30 ml/min;④严重心衰患者,EF < 35%;⑤合并风湿免疫、血液系统等疾病;⑥恶性肿瘤、脏器移植;⑦参加其他临床试验;⑧怀孕或哺乳的妇女。

1.4 方法

1.4.1 治疗方法 对照组:予西药规范化治疗,包括抗血小板、稳定斑块、抗心绞痛等治疗。治疗组:在西药常规治疗基础上加用化浊法中药。由瓜蒌 10 g,法

半夏 10 g,枳实 10 g,厚朴 10 g,茯苓 15 g,陈皮 6 g 组成。若兼夹血瘀,加用水蛭和川芎活血化瘀;若痰浊化热,加黄连清热燥湿;兼有气虚,加黄芪、党参。

化浊法中药由无锡市中医医院中药煎药室煎煮,每剂浓煎 200 ml,每日 1 剂,分 2 次早、晚饭后服用,治疗周期为 2 周。

1.4.2 观察指标 免疫功能指标:使用人 CD35、CD46、CD55、CD59 ELISA 试剂盒,按照试剂盒说明书进行操作,由无锡市中医医院中心实验室检测。常规指标:包括血常规、尿常规、肝肾功能、凝血功能等,由无锡市中医医院检验科检测。

1.4.3 疗效判定标准 中医证候积分:参考文献中医痰浊证疗效评价量表^[8],根据症状在 0 ~ 3 分的范围评估。显效:胸闷、胸痛、心悸等症状治疗后基本消失,中医证候积分差值 $\geq 70\%$;有效:胸闷、胸痛、心悸等症状治疗后明显减轻,中医证候积分差值在 50% ~ 70%;无效:胸闷、胸痛、心悸等症状治疗后无明显改善,中医证候积分差值 < 50%;加重:症状加重,治疗前后中医证候积分无变化。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。西雅图心绞痛量表:该量表包括了患者的身体能动状况、心绞痛平稳程度、发病次数和严重度、治疗护理满意评价、疾病认识状态,依次对 5 个大项的 19 个具体项目进行评价,计算公式: $100 \times (\text{实际得分} - \text{最低得分}) / (\text{最高得分} - \text{最低得分})$,其数值越高表明治疗效果越好,计算中每个具体得分的赋分区间为 1 ~ 6 分^[9]。

1.5 统计学方法 数据分析用统计软件为 SPSS 25.0,对各组数据进行正态性检验和方差齐性检验,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,符合正态分布用独立样本 t 检验,不符合正态分布用秩和检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 2 组临床疗效对比,治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效比较

(例,%)

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效	P 值
对照组	30	6	13	11	0	19 (63.33)	0.04
治疗组	30	8	18	4	0	26 (86.67)	

2.2 中医证候积分 2 组患者治疗前后中医证候积分比较,差异均有显著统计学意义($P < 0.01$);治疗后,2 组患者的中医证候积分比较,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。说明 2 种治疗方式均能改善中医证候积分,以治疗组效果更佳。见表 3。

2.3 西雅图心绞痛量表 2 组患者治疗前后身体能

动状况、心绞痛平稳程度、发病次数和严重度、治疗护理满意评价、疾病认识状态比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,2 组患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 2 组患者中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	P 值
对照组	30	14.76 $\pm$ 2.63	6.46 $\pm$ 2.21	<0.01
治疗组	30	14.03 $\pm$ 3.53	5.33 $\pm$ 1.95 ¹⁾	<0.01

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 2 组患者西雅图心绞痛量表比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

西雅图心绞痛量表	时间	对照组(30 例)	治疗组(30 例)
身体能动状况	治疗前	39.41 $\pm$ 9.26	41.40 $\pm$ 10.15
	治疗后	57.89 $\pm$ 11.51 ¹⁾	63.37 $\pm$ 11.81 ¹⁾
心绞痛平稳程度	治疗前	22.50 $\pm$ 17.79	26.67 $\pm$ 17.29
	治疗后	81.67 $\pm$ 14.58 ¹⁾	83.33 $\pm$ 15.16 ¹⁾
发病次数和严重度	治疗前	53.67 $\pm$ 13.51	52.00 $\pm$ 18.46
	治疗后	74.33 $\pm$ 7.74 ¹⁾	79.33 $\pm$ 12.29 ¹⁾
治疗护理满意评价	治疗前	52.92 $\pm$ 11.24	48.52 $\pm$ 13.35
	治疗后	76.27 $\pm$ 6.82 ¹⁾	76.68 $\pm$ 11.97 ¹⁾
疾病认识状态	治疗前	46.11 $\pm$ 12.13	46.10 $\pm$ 11.73
	治疗后	68.62 $\pm$ 10.18 ¹⁾	75.27 $\pm$ 13.70 ¹⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 血浆补体蛋白 治疗前,2 组患者血浆 CD35、CD46、CD55、CD59 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组患者血浆 CD35、CD46、CD55、CD59 水平均较治疗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者血浆 CD35、CD46 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),而 2 组患者血浆 CD55、CD59 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组高于对照组。见表 5。

表 5 2 组患者血浆补体蛋白比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

血浆补体蛋白	时间	对照组(30 例)	治疗组(30 例)
CD35	治疗前	97.26 $\pm$ 42.53	92.70 $\pm$ 28.54
	治疗后	117.64 $\pm$ 49.64 ¹⁾	121.09 $\pm$ 36.66 ¹⁾
CD46	治疗前	97.45 $\pm$ 28.16	91.87 $\pm$ 14.43
	治疗后	120.31 $\pm$ 30.56 ¹⁾	131.93 $\pm$ 36.33 ¹⁾
CD55	治疗前	1.69 $\pm$ 1.02	1.65 $\pm$ 0.61
	治疗后	3.62 $\pm$ 1.66 ¹⁾	13.48 $\pm$ 3.61 ¹⁾²⁾
CD59	治疗前	8.76 $\pm$ 3.17	9.62 $\pm$ 2.85
	治疗后	11.15 $\pm$ 3.29 ¹⁾	21.61 $\pm$ 7.65 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 安全性评价 2 组患者治疗后临床症状、血常规、尿常规、肝肾功能等检查无异常变化,说明 2 种治疗方法均安全。

3 讨论

AS 是冠心病的核心病机,炎症反应在 AS 的发生发展过程中起关键作用,多种细胞因子及炎症介质参与其中,涉及内皮损伤、脂质沉积、斑块形成、血小板聚集等病理过程^[10]。补体系统在炎症反应过程中起重要作用^[11],在动脉硬化斑块处存在大量补体固有成分及活化产物,补体系统激活时可生成一些炎症因子和复合物,从而激发内皮细胞、单核细胞以及血小板活性,促进了斑块破裂^[12]。研究显示,补体的过度活化可促进 AS 患者 CD35、CD46、CD55、CD59 等补体调节蛋白在易损斑块中的含量高于稳定斑块,补体蛋白可控制补体活化过程中关键酶的作用,清理膜攻击复合物,防止组织细胞降解,进而发挥抗血管壁炎症而起到抗 AS 的作用^[13]。

Li 等^[14]研究发现 CD59 可降低血脂水平,调控细胞周期,控制主动脉细胞的凋亡和增殖,从而减缓 AS 的发展,因此,CD59 基因可作为新的治疗 AS 基因靶点。刘锋等^[15]通过喂饲高脂饲料建立大鼠高脂血症模型,采用血脂平颗粒(由蒲黄、泽泻、山楂、何首乌、白术、决明子等中药组成)灌胃,结果表明,血脂平颗粒可降低大鼠 TC、TG、LDL 水平,其机制可能与促进白细胞 CD55、CD59 表达上调有关。尚东亚等^[16]研究发现,老年高脂血症患者与正常人比较,踝臂指数降低,直线相关分析表明补体调节蛋白 CD55 阳性淋巴细胞平均荧光强度与踝臂指数正相关,与 CD59 水平无关。以上研究说明,补体调节蛋白 CD35、CD46、CD55、CD59 水平提高可抑制炎症反应,减少补体活化诱导的免疫损伤,从而发挥抗 AS 作用。

AS 呈现“痰浊—痰结—痰瘀”的病理演化过程,冠心病是以痰浊作为动因,痰、浊、瘀交互影响导致心与血脉功能失调的疾病^[17]。豁痰化浊为其基本治法,化浊法是以大补心汤为基础方化裁,此方源自《辅行诀脏腑用药法要》,由瓜蒌、枳实、法半夏、厚朴、茯苓、陈皮组成,其中瓜蒌为君药,甘、寒,有清化痰热、豁痰宽胸、消肿散结之功用。臣药为枳实,苦、辛、酸,化痰消积、破气散结;厚朴,燥湿消痰、下气平喘。法半夏为佐药,燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结,适用于湿痰、寒痰、风痰、痰饮等各种痰证。茯苓利水消肿、渗湿健脾、宁心安神,渗湿可助化痰之力,健脾以杜生痰之源,陈皮辛苦温,理气健脾、燥湿化痰,法半夏、茯苓、陈皮为

经典祛痰剂二陈汤主要组成。全方辛温配上甘寒,蕴含“治痰先理气,气顺则痰消”“病痰饮者,当以温药和之”“治生痰之源以治本”等中医理念。顾媛媛等^[18]通过网络药理学分析发现瓜蒌皮注射液可能通过与核心靶点相互作用,进而启动或阻止多条信号转导通路,从而发挥抗炎、稳定 AS 斑块、调节脂质代谢、减少心绞痛发作的作用。法半夏具有多成分、多靶点、多途径的药理作用特点,能通过削弱炎症因子的活性,保护机体免受病理损伤^[19]。郭杰^[20]采用网络药理学探讨陈皮治疗心血管疾病的作用机制,发现陈皮的主要药效成分作用于 32 个心血管疾病治疗靶点,通过抗炎、抗氧化、抗凝、保护心肌以及调节血脂等药理作用治疗心血管疾病。茯苓中的茯苓多糖具有免疫调节作用,可增强巨噬细胞的吞噬功能,提高血清中抗体水平,在固有免疫与适应性免疫反应中发挥重要作用^[21]。厚朴中的提取物厚朴酚^[22]具有抗氧化、舒张血管、抗心律失常等作用,可改善缺血心肌的供血供氧。枳实则具有抗氧化、降脂、兴奋平滑肌、升压、镇痛和中枢抑制、降血糖、肝脏保护等作用^[23]。

综上所述,化浊法方药联合常规西药治疗冠心病痰浊证患者可缓解临床症状,改善生活质量,其机制可能与提高补体调节蛋白水平,抑制炎症反应,从而保护血管内皮有关。

参考文献

- [1] 马珂琳,连欢,王亚柱,等. 冠心病患者小而密低密度脂蛋白胆固醇与血浆致动脉硬化指数的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022,30(6):490-494.
- [2] 张伯礼. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2017:185.
- [3] 李赵陵,王阶,安宇. 冠心病痰浊证研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(5):131-133.
- [4] 吴旻. 化浊法对冠心病痰浊证患者 IL-6、TNF- α 、MCP-1、hs-CRP 的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2020.
- [5] 韩瑶瑶. 化浊法对冠心病(痰浊证)患者淋巴细胞亚群分布的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2019.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.
- [7] 王阶,陈光. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志,2018,59(5):447-450.
- [8] 于莉,李芹,张会永等. 痰浊证中医疗效评价量表的临床应用[J]. 中华中医药学刊,2019,37(8):1862-1864.
- [9] 于鲁,李珠,王朔,等. 血府逐瘀胶囊对冠心病心绞痛患者西雅图心绞痛量表评分影响的多中心前瞻性队列研究[J]. 中医杂志, 2023,64(2):146-152.
- [10] BUILA NB, NTAMBWE ML, MUPEPE DM, et al. The impact of hs-CRP on cardiovascular risk stratification in Pilots and air traffic controllers[J]. *Aerosp Med Hum Perform*, 2020,91(11):886-891.
- [11] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2018:40-48.
- [12] MISHRA N, MOHATA M, NARANG R, et al. Altered expression of complement regulatory proteins CD35, CD46, CD55, and CD59 on leukocyte subsets in individuals suffering from coronary artery disease[J]. *Front Immunol*,2019, 29(10):2072.
- [13] MARTÍNEZ-LÓPEZ D, ROLDAN-MONTERO R, GARCÍA-MARQUÉS F, et al. Complement C5 protein as a marker of subclinical atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(16):1926-1941.
- [14] LI B, XU YJ, CHU XM, et al. Molecular mechanism of inhibitory effects of CD59 gene on atherosclerosis in ApoE (-/-) mice[J]. *Immunol Lett*,2013,156(1-2):68-81.
- [15] 刘锋,张红,齐斌武,等. 血脂平冲剂对 HLP 大鼠补体调节蛋白 CD55、CD59 表达的影响[J]. 实用中西医结合临床,2010, 10(3):3-4.
- [16] 尚东亚,赵绍华,谢雪平. 老年高脂血症患者补体调节蛋白 CD55、CD59 与踝臂指数的关系研究[J]. 实用老年医学,2013, 27(4):325-327.
- [17] 刘继东,张哲,贾连群,等. 从现代生物学角度探讨动脉粥样硬化“痰浊-痰结-痰瘀”病机演变规律[J]. 中华中医药学刊,2021, 39(2):109-112.
- [18] 顾媛媛,仲昭辉,王琬玥,等. 基于网络药理学的瓜蒌皮注射液治疗冠心病心绞痛作用机制探讨[J]. 临床药物治疗杂志,2022, 20(2):47-54.
- [19] 乔新荣,蔡静,陈琼. 基于网络药理学分析中药半夏的药理作用分子机制[J]. 化学试剂,2021,43(6):783-789.
- [20] 郭杰. 陈皮心血管药理作用的网络解析[J]. 西安文理学院学报(自然科学版), 2023, 26(1):59-67.
- [21] 程玥,丁泽贤,张越,等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2020,45(18):4332-4340.
- [22] 谭珍媛,邓家刚,张彤,等. 中药厚朴现代药理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志. 2020,26(22):228-234.
- [23] 陈思琦,沈震亚,罗跃华,等. 中药枳实化学成分及药理学研究进展[J]. 药品评价,2022,19(14):887-891.

(编辑:李佳丽 收稿日期:2023-07-05)

清晨一碗粥,晚饭莫饱足。撞动景阳钟,叩齿三十六。大寒与大热,切莫贪色欲。醉饱勿行房,五脏皆反复。欲火遍身烧,怎如独自宿。坐卧莫当风,宜于暖处浴。食饱行百步,数以手摩腹。莫食无鳞鱼,自死禽兽肉。少言少饮酒,少怒少恶欲。轮回惜人身,六白光如玉。

——清·程鹏程《急救广生集·养生铭》