

新血府逐瘀软胶囊对高血压病 心肌纤维化的影响

王慧¹ 纪文岩² 吉中强²

【摘要】目的 探讨新血府逐瘀软胶囊对高血压病患者心肌纤维化的影响。**方法** 入选确诊为高血压病合并心肌纤维化患者 120 例,随机分为西药组和中药组两组,每组 60 例,两组均以依那普利为基本降压药,如血压不能达到目标值 140/90 mm Hg 以下者,可选用钙拮抗剂、利尿剂等;中药组在西药治疗基础上加服新血府逐瘀软胶囊 4 粒,3 次·d⁻¹。两组于服药前及服药 12 周后,分别抽取患者空腹血,应用 ELISA 法测定血清 I 型前胶原羧基端肽(PICP)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)和转化生长因子-β1(TGF-β1)水平。**结果** 两组服药后 PICP、PCⅢ及 TGF-β1 水平均较本组治疗前明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。服药后两组比较,中药组 PICP、PCⅢ及 TGF-β1 水平均明显低于西药组($P < 0.01$)。**结论** 新血府逐瘀软胶囊能够改善高血压病患者心肌纤维化程度。

【关键词】 新血府逐瘀软胶囊;高血压病;I 型前胶原羧基端肽(PICP);Ⅲ型前胶原(PCⅢ);转化生长因子-β1(TGF-β1)

Effect of Modified Xuefu Zhuyu Capsule on Hypertensive Myocardial Fibrosis

WANG Hui¹, JI Wen-yan², JI Zhong-qiang²

(1. 2008' Graduate Candidate of Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong 266021; 2. Qingdao Haici Medical Group, Qingdao Shandong 266023)

【Abstract】Objective To observe the effects of modified xuefu zhuyu capsule on hypertensive myocardial fibrosis. **Methods** 120 cases of hypertension combined with myocardial fibrosis were randomly divided into a western medicine group and a Chinese medicine group, 60 cases in each group. In either group, enalapril was the basic anti-hypertensive medicine. If blood pressure of patient could not be controlled below the target value, 140/90mmHg, calcium antagonist and diuretics should be optioned. In Chinese medicine group, on the basis of the treatment with western medicine, the modified xuefu zhuyu capsule was administered, 4 capsules, 3 times per day. Before treatment and 12 weeks after medication, fasting blood was collected and serum PICP, PCⅢ and TGF-β1 were determined with ELISA method in two groups separately. **Results**

The serum levels of PICP, PCⅢ and TGF-β1 decreased remarkably after treatment as compared with those before treatment in either group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In comparison between two groups, the levels of PICP, PCⅢ and TGF-β1 in Chinese medicine group were lower remarkably than those in western medicine group ($P < 0.01$). **Conclusion** The modified xuefu zhuyu capsule improves in myocardial fibrosis in the patients with hypertension.

【Key words】 Modified xuefu zhuyu capsule; Hypertension; PICP; PCⅢ; TGF-β1

高血压病心肌纤维化是高血压病患者心肌重塑的组织学表现,临床上可出现心脏收缩与舒张功能减退、心肌缺血及心源性猝死等,因而防止或逆转高血压病心肌纤维化在高血压病防治中愈显重要。本研究应用新血府逐瘀软胶囊对高血压病心肌纤维化患者进行干预性治疗,获得满意疗效,现总结报道如下。

资料与方法

一、临床资料

1. 一般资料:选自 2007 年 8 月~2010 年 8 月在青岛市海慈医疗集团门诊及住院高血压病患者,剔除脱落病例后,临床资料完整病例 120 例,按随机数字表随机分成西药组和中药组,每组 60 例。西药组男性 31 例,女性 29 例,年龄平均(55±21)岁,病程平均(23±15)年;中药组男性 30 例,女性 30 例,年龄平均(57±22)岁,病程平均(20±10)年。统计学处理显示,两组病例在年龄、性别、病程及检测指标

作者单位:1. 青岛大学医学院 2008 级硕士研究生,山东 青岛 266021;

2. 青岛市海慈医疗集团,山东 青岛 266033

通讯作者:吉中强,Email:jizq1958@163.com

等方面无统计学差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2. 诊断标准: 参照 2004 年《中国高血压防治指南》高血压诊断标准制定。

3. 纳入标准: 符合诊断标准的高血压病患者, 并经超声心动图确认有左心室肥厚。

4. 排除标准: 年龄在 30 岁以下或 80 岁以上; 妊娠或哺乳期妇女; 合并有肝、肾和造血系统等严重原发性疾病; 精神病患者; 继发性高血压病患者, 患有肝、肾、肺等其他脏器纤维化疾病, 冠心病, 肢端肥大症, 风湿病等; 凡不符合纳入标准, 未按规定用药, 无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

二、方法

1. 治疗方法: 两组均以依那普利为基本降压药, 如血压不能达到目标值 140/90 mm Hg 以下者, 可选用钙拮抗剂、利尿剂等。中药组加服新血府逐瘀软胶囊 4 粒, 3 次 · d⁻¹。每月随访 1 次, 监测血压、心率记录服药情况及饮食、锻炼情况等。

2. 观察指标: 各组分别于服药前、服药 12 周后抽空腹血, 3 mL 加入试管中, 3 000 r · min⁻¹ 离心 10 min, 温度约在 15 ℃ 左右, 取上段血清作为检测标本, 于 -20 ℃ 冰箱中保存, 采用 ELISA 法检测血清 I 型前胶原羧基端肽 (PICP)、III 型前胶原 (PC III) 及转化生长因子 -β1 (TGF-β1) 水平。(试剂盒由上海西唐生物技术有限公司提供, 批号分别为 1007151、1007201、1007221)。

三、统计学处理

数据采用 SPSS11.0 统计软件处理, 计量资料用 *t* 检验和方差分析, 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

结 果

两组服药后与服药前比较, 服药后 PICP、PC III 及 TGF-β1 水平均明显下降 ($P < 0.01$); 服药后中药组与西药组比较, 中药组 PICP、PC III 及 TGF-β1 水平明显下降 ($P < 0.01$), 结果见表 1。

表 1 两组服药前后血清 PICP、PC III、TGF-β1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PICP (ng · mL ⁻¹)	PC III (ng · mL ⁻¹)	TGF-β1 (pg · mL ⁻¹)
西药组	服药前	101.55 ± 8.52	12.51 ± 2.49	104.02 ± 12.45
	服药后	96.20 ± 6.79 ^b	9.13 ± 1.45 ^a	81.90 ± 7.62 ^a
中药组	服药前	102.45 ± 7.51	12.61 ± 2.37	103.52 ± 13.40
	服药后	84.20 ± 5.88 ^{bc}	8.08 ± 1.30 ^{bc}	71.20 ± 6.97 ^{bc}

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 治疗后组间比较, ^c $P < 0.01$

讨 论

上世纪九十年代初提出高血压病心肌纤维化

的概念。心肌纤维化是心肌中纤维性胶原成分不成比例增多, 胶原浓度显著升高或胶原容积分数显著高于正常^[1]。心肌胶原主要包括 I、III 型胶原纤维^[2], 分别由其前胶原释放一个羧基端肽和一个氨基端肽生成, 端肽检测较胶原更灵敏, I 型前胶原羧基端肽 (PICP) 完全来自 I 型前胶原, 而 III 型前胶原氨基端肽 (P III NP) 部分来自 III 型前胶原, 因此选择 PICP 和 III 型前胶原 (PC III) 作为心肌纤维化程度指标^[3-4]。TGF-β1 是胶原纤维和其他细胞外基质成分合成和沉积的强有力的始动因子, 能促使 I、III 型基因胶原表达, 刺激纤维蛋白酶原激活抑制剂的产生而抑制细胞外基质的降解, 使细胞外基质沉积, 引起心肌纤维化^[5]。由此可见, 血清 PICP、PC III 及 TGF-β1 水平的监测作为一种无创伤的方法, 是目前反映心肌纤维化程度的重要指标^[6]。

中医学中虽没有“高血压病心肌纤维化”一词, 但根据临床特点属于中医“心悸”“胸痹”“喘证”等范畴。临床研究发现^[7], 高血压病变过程中, 所表现出来眩晕、头痛、胸闷胸痛、项背强直、肢体麻木等症, 并非传统的阴虚阳亢所能概括, 特别是存在心、脑、肾等靶器官损害时, 与血瘀有着深入的内在关联性。因此活血化瘀治疗高血压心肌纤维化正日益受到重视。治疗上采用活血化瘀之法“使周身气通而不滞, 血活而不瘀, 气通血活何患疾病不除” (王清任《医林改错》)。新血府逐瘀软胶囊由生地、桃仁、红花、赤芍、川芎、当归、川牛膝、首乌、泽泻、枳实、山楂组成, 是由传统血府逐瘀汤加减化裁而来。方中以桃仁、红花、赤芍、川芎、牛膝、山楂活血化瘀, 为君药; 生地、当归、首乌养血活血, 为臣药; 枳实行气、川芎行气活血, 泽泻利湿化痰, 为佐使药。整个组方既符合高血压心肌纤维化的中医病因病机, 又考虑到高血压心肌纤维化现代医学的病理基础。剂型采用软胶囊, 便于患者长期服用。

现代药理研究表明^[8], 当归、红花、赤芍、川芎均能显著抑制血小板功能, 拮抗多种诱导剂所引起的小血小板聚集, 降低血液黏稠度, 改善微循环, 增加冠脉血流量, 改善心功能, 减轻心肌细胞损伤, 促进心肌细胞的修复, 抑制结缔组织代谢, 减少疤痕组织的形成及粘连。从红花中提取的红花黄素^[9], 可抑制血管紧张素转化酶, 抗心肌纤维化, 起到良好的心血管保护作用。川芎有效成分川芎嗪^[10]可抑制 Ang II 的促成纤维细胞增生和促胶原合成作用, 川芎嗪可抑制 Ang II 引起的培养心肌细胞总蛋白含量及直径的增加及成纤维细胞的增加, 其效果与

Ang II 受体拮抗剂氯沙坦相似。另外,前期研究已证实^[11],通脉降脂 1 号由首乌、泽泻、山楂、茵陈组成,具有明显的抗血小板聚集和调整血脂、载脂蛋白的功效。枳实对健康大鼠具有明显的抗血小板聚集及抑制红细胞聚集的作用,其作用成剂量依赖性,效果优于阿司匹林^[12]。

本次试验结果表明,新血府逐瘀软胶囊可显著降低高血压病患者血清 PICP、PCⅢ及 TGF- β 1 水平,提示新血府逐瘀软胶囊能有效抑制血管平滑肌细胞增殖以逆转心肌纤维化。由于研究观察时间短,其更进一步的作用还有待于延长观察时间做更深入的研究,活血化瘀中药用于防治高血压病心肌纤维化更值得深入的开发研究。

参 考 文 献

[1] 陈少萍. 心肌细胞外基质与心脏疾病[J]. 国外医学心血管病分册, 1998, 25(2): 76-79.
 [2] Miller EJ. The structure of fibril-forming collagens[J]. Ann N Y Acad Sci, 1985(460): 1-13.
 [3] Weber KT. Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance[J]. Circulation, 1997(96): 2488-2492.

[4] Diez J, Laviades C. Monitoring fibrillar collagen turnover in hypertensive heart disease[J]. Cardiovasc Res, 1997(35): 202-205.
 [5] Laviades C, Varo N, Diez J. Transforming growth factor β in hypertensives with cardiorenal damage[J]. Hypertension, 2000(36): 517-522.
 [6] 邱国松, 陈君柱, 胡晓晟, 等. 高血压引起的左心室舒张功能障碍与心肌纤维化及转化生长因子- β_1 的关系研究[J]. 中国循环杂志, 2001, 16(5): 339-341.
 [7] 潘立敏. 活血化痰治疗对高血压病患者生活质量的影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2006.
 [8] 张国华. 平肝、祛瘀、化痰法对 EH 的临床疗效观察及其抗 MFs 机理研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
 [9] 刘发, 魏莞, 杨新中, 等. 红花黄素对高血压大鼠的降压作用及对肾素-血管紧张素的影响[J]. 药理学报, 1992, 27(10): 785.
 [10] 任海玲, 江时森, 谢渡江, 等. 中药川芎嗪对慢性压力超负荷大鼠心肌纤维化的干预作用[J]. 中国临床康复, 2003, 7(12): 1748-1749.
 [11] 吉中强, 宋鲁卿, 刘宗田, 等. 通脉降脂 1 号调整血脂和抗血小板聚集的临床和实验研究[J]. 实用中西医结合杂志, 1997, 10(1): 49.
 [12] 吉中强, 纪文岩, 宋鲁卿, 等. 枳实对血瘀模型大鼠血栓前状态的影响[J]. 山东中医杂志, 2003, 22(6): 360-362.

(收稿日期: 2011-03-08)

(上接第 400 页)

但是电针治疗过程较长,而且很多患者恢复至 II 度以后,很难恢复到正常状态。电刺激小脑顶核技术已经被证明具有神经保护性功能,并被广泛应用于脑卒中、失眠等疾病,但是对于面神经麻痹并未见报道。本研究尝试使用小脑顶核电刺激辅助治疗贝尔麻痹,结果显示,治疗 21 d 后其效果较为明显,有 21.1% 的患者能够恢复到 II 级,68.4% 的患者能够恢复到正常的 I 级,而恢复到 III 级的患者仅为 2.6%。

研究表明^[6-7],脑内存在一条从小脑顶核到大脑皮质的固有神经通路,该通路受到刺激后可以激发脑神经保护功能作用,并且能通过促进乙酰胆碱能神经递质释放、降低神经元兴奋性、减少钙内流等方式,增加神经元对缺血损害的耐受性。由于支配面部的肌肉接受皮质脊髓束以及皮质延髓束控制,因此电刺激小脑顶核能够有效地改善贝尔麻痹

的病症,其作用机制可能为小脑顶核电刺激参与调控面肌的神经纤维束信息传导。

参 考 文 献

[1] 贾建平. 神经病学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 19.
 [2] 张润峰, 陈运贞, 罗再贵, 等. 电刺激小脑顶核的基础研究与临床应用现状[J]. 中国临床康复, 2005, 9(13): 140-143.
 [3] White A. Western medical acupuncture: a definition[J]. Acupunct Med, 2009, 27(1): 33-35.
 [4] 董艳玲, 王铁建, 李瑶宣. 弥可保治疗急性特发性面神经麻痹随机对照研究[J]. 临床医学, 2009, 29(12): 17-19.
 [5] Goldman N, Chen M, Fujita T, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture[J]. Nature Neurosci, 2010, 13(7): 883-889.
 [6] 阿力木江, 张润峰. 小脑顶核刺激脑神经保护机制研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(8): 718-720.
 [7] 董为伟. 神经保护的基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 218.

(收稿日期: 2011-02-16)