

慢衰灵口服液对充血性心力衰竭患者 血浆可溶性细胞间粘附分子 1 水平的影响

杨丁友¹, 吴兴利¹, 王士雯¹, 徐浩², 路志正³

(1. 中国人民解放军总医院老年心血管病研究所, 北京市 100853; 中国中医研究院

2. 西苑医院心内科, 北京市 100091; 3. 广安门医院疑难病科, 北京市 100053)

[关键词] 中西医结合学; 中药对充血性心力衰竭的作用; 酶联免疫吸附法; 慢衰灵口服液; 可溶性细胞间粘附分子 1; 心肾阳虚; 心功能

[摘要] 探讨慢衰灵口服液对充血性心力衰竭患者血浆可溶性细胞间粘附分子 1 水平的影响及其心脏保护机制。120 例充血性心力衰竭患者随机分为常规治疗组($n=60$)和慢衰灵口服液组($n=60$), 用酶联免疫吸附法检测两组充血性心力衰竭患者治疗前后及 40 例正常对照者血浆可溶性细胞间粘附分子 1 的水平。结果发现, 常规治疗组和慢衰灵口服液组充血性心力衰竭患者血浆可溶性细胞间粘附分子 1 水平较对照组显著增高($P<0.01$), 两组治疗后血浆可溶性细胞间粘附分子 1 水平与治疗前相比显著降低($P<0.01$), 与对照组比较差异亦显著($P<0.01$), 治疗后慢衰灵口服液组血浆可溶性细胞间粘附分子 1 水平与常规治疗组相比差异显著($P<0.01$)。结果提示, 慢衰灵口服液具有降低充血性心力衰竭患者血浆可溶性细胞间粘附分子 1 水平的作用, 从而减缓充血性心力衰竭患者心室重塑的进程, 进而改善心功能。

[中图分类号] R2-031

[文献标识码] A

The Effects of Manshuailing Oral Liquid on Soluble Intercellular Adhesion Molecular-1 Level in Patients with Congestive Heart Failure

YANG Ding-You¹, WU Xing-Li, WANG Shi-Wen¹, XU Hao², and LU Zhi-Zheng³

(1. The Institute of Geriatric Cardiology of People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853; 2. XiYuan Hospital, 3. GuangAnMen Hospital, Chinese Academy of Traditional Medicine, China)

[KEY WORDS] Manshuailing Oral Liquid; Soluble Intercellular Adhesion Molecular-1; Heart and Kidney Yang Deficiency; Heart Function Congestive Heart Failure; Ventricular Remodeling

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect and the heart protecting mechanism of manshuailing oral liquid on plasma soluble intercellular adhesion molecular-1 (sICAM-1) level in patients with congestive heart failure (CHF). **Methods** 120 patients of CHF were randomly divided into 2 groups. 60 cases in the routine treatment group received common therapy, and 60 cases in the manshuailing oral liquid treatment group were treated with additional manshuailing oral liquid except common therapy. 40 normal cases were taken as the control group. The plasma level of sICAM-1 was tested before and after 4 weeks management by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. **Results** The plasma concentration of sICAM-1 in both the treatment groups was higher than the control group even after treating ($P<0.01$). Compared with that of pretreating, the level of sICAM-1 decreased in both the treatment groups ($P<0.01$), but the magnitude of change was greater in the manshuailing oral liquid group than in the routine treatment group ($P<0.01$). **Conclusion** Manshuailing oral liquid may inhibit ventricular remodeling and improve heart function by decreasing the concentration of sICAM-1 in patients with CHF.

近年来, 细胞粘附因子在心血管疾病中的作用越来越受到人们的重视, 由于其具有重要的调控细胞和细胞间相互作用的功能, 可能在充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)的形成和进程中具有重要作用。而可溶性细胞间粘附分子 1(soluble in-

tercellular adhesion molecular-1, sICAM-1)在介导及参与心肌细胞坏死过程中起着关键作用^[1,2]。本研究通过观察充血性心力衰竭患者服用慢衰灵口服液前后血浆 sICAM-1 水平的变化, 探讨慢衰灵口服液对充血性心力衰竭的治疗作用机制。

[收稿日期] 2002-12-02

[修回日期] 2003-06-16

[作者简介] 杨丁友, 男, 1958 年出生, 山东省莘县人, 博士后, 副主任医师, 研究方向为中西医结合心血管内科。吴兴利, 男, 1964 年出生, 山东省平阴县人, 博士, 副主任医师, 研究方向为心血管内科。王士雯, 女, 1933 年出生, 山东省峰县人, 中国工程院院士, 解放军总医院老年心血管病研究所所长, 教授, 研究方向为老年心血管病。

1 对象和方法

1.1 研究对象

120 例充血性心力衰竭患者, 诊断均符合 WHO 及中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药临床研

究指导原则》中关于“中药新药治疗充血性心衰指导原则”^[3]及“肾阳虚型”^[4]的纳入标准。并参照美国纽约心脏学会(NYHA)心功能分级标准分级。排除以下疾病患者:①三个月内发生的急性心肌梗死;②不稳定型心绞痛;③自动免疫和感染性疾病;④恶性肿瘤;⑤严重的肝肾疾病。将充血性心力衰竭患者随机分为两组:①慢衰灵口服液组 60 例,其中男性 28 例,女性 32 例,年龄 62.2 ± 6.5 岁,病程 10.6 ± 5.6 年。心功能 II 级 18 例, III 级 27 例, IV 级 15 例。缺血性心脏病 20 例,扩张性心肌病 16 例,风湿性心脏病 24 例。②常规治疗组 60 例,其中男性 26 例,女性 34 例,年龄 62.3 ± 6.8 岁,病程 9.8 ± 5.7 年。心功能 II 级 19 例, III 级 28 例, IV 级 13 例。缺血性心脏病 26 例,扩张性心肌病 16 例,风湿性心脏病 18 例。在年龄、性别、心功能分级上,两组具有可比性。正常对照组 40 例,其中男性 18 例,女性 22 例,年龄 62.1 ± 6.6 岁,在性别、年龄方面与上两组差异无显著性。

1.2 给药方法

常规治疗组患者口服地高辛 0.125 ~ 0.25 mg, 每天 1 次;消心痛片 10 mg, 每日 3 次;倍它乐克 6.25 ~ 12.5 mg, 每日 1 ~ 2 次(排除 I 度房室传导阻滞 $P-R > 0.28$ s 或 \geq II 度房室传导阻滞,心率 < 50 次/分,收缩压 < 90 mm Hg 者);双氢克尿噻 12.5 ~ 25 mg, 每日 1 ~ 2 次。慢衰灵口服液组患者在常规治疗的基础上加服慢衰灵口服液(由生黄芪 30 g、太子参 15 g、炮附子 12 g、川芎 12 g、黄精 15 g、葶苈子 12 g 组成,每毫升含生药 0.5 g,北京同仁制药股份有限公司制药厂研制,生产批号:0110043),每次 100 mL, 每日 2 次,4 周为 1 疗程,2 个疗程结束后进行疗效判定。治疗过程中,慢衰灵口服液组合并细菌感染者 9 例,常规治疗组 7 例,均分别予以青霉素静脉滴注抗炎治疗。

1.3 实验方法

充血性心力衰竭患者于入院后即刻采静脉血 2 mL,置于含 0.2% EDTA 的塑料试管中,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液(血浆)置于 -80°C 冰箱保存。治疗 2 个疗程后重复上法采血。健康对照组于清晨采血。sICAM-1 的检测采用酶联免疫吸附法,试剂盒购自法国 Diocine 公司,严格按照说明书操作。包被 sICAM-1 单抗,依次加入标准品和样品、生物素化的抗人 sICAM-1、辣根过氧化物酶标记物及酶底物,显色后在 492 nm 处测吸光度(absorbance, A)值,通过绘制标准曲线求出标本中 sICAM-1 水平。

1.4 疗效评定标准

显效:心功能进步 2 级以上,而未达到 I 级心功能,症状、体征及各项检查明显改善;有效:心功能进步 1 级而未达到 I 级心功能,症状、体征及各项检查有所改善;无效:心功能无明显变化,甚至加重或死亡^[3]。其中症状和体征主要指肺循环或(和)体循环静脉瘀血所表现的特征,如呼吸困难、容易疲乏、呼吸急促、心动过速、肺部罗音、心室奔马律和周围水肿等。

1.5 统计学方法

应用 SAS 8.0 软件进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后 sICAM-1 水平比较用配对 t 检验,疗效比较采用 Riggit 分析。

2 结果

2.1 两组充血性心力衰竭患者治疗前后疗效比较 两组总有效率比较差异显著(表 1, Table 1)。

表 1. 两组充血性心力衰竭患者治疗前后疗效比较

Table 1. The comparison of therapeutic effects in patients with congestive heart failure [n (%)]

分 组	显效	有效	无效	总有效率
慢衰灵口服液组	36 (60)	21 (35)	3 (5)	57 (95) ^a
常规治疗组	15 (25)	29 (48.3)	16 (26.7)	44 (73.3)

a: $P < 0.01$, 与常规治疗组比较。

2.2 治疗前后血浆可溶性细胞间粘附分子 1 水平比较

常规治疗组和慢衰灵口服液组充血性心力衰竭患者血浆 sICAM-1 水平较对照组显著增高 ($P < 0.01$), 两组治疗后血浆 sICAM-1 水平较治疗前显著降低 ($P < 0.01$), 与对照组比较差异亦显著, 且治疗后慢衰灵口服液组血浆 sICAM-1 水平与常规治疗组相比差异显著 ($P < 0.01$)。

表 2. 治疗前后血浆可溶性细胞间粘附分子 1 水平比较

Table 2. The comparison of plasma sICAM-1 before and after treatment in patients with CHF ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

分 组	n	治疗前	治疗后
慢衰灵口服液组	60	593.7 ± 152.1^c	334.1 ± 112.6^{bc}
常规治疗组	60	581.9 ± 132.2^c	421.0 ± 114.9^{ac}
对照组	40	169.3 ± 31.4	

a: $P < 0.01$, 与治疗前比较; b: $P < 0.01$, 与常规治疗组比较; c: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.3 不良反应

治疗过程中慢衰灵口服液组除 1 例肝功能、2 例肾功能轻度异常未加重外,其他患者均未出现血常规及肝、肾功能异常,服药中亦无明显不适感。

3 讨论

可溶性细胞间粘附分子 1 为一种细胞粘附分子,属免疫球蛋白家族,广泛分布于内皮细胞、单核细胞、成纤维细胞、组织巨噬细胞等。心肌细胞在正常情况下仅表达极少量可溶性细胞间粘附分子 1,采用普通的免疫学方法无法检测到其存在。当心脏遭受严重损伤、心脏移植排斥反应、心肌缺血再灌注及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等细胞因子作用下,心肌细胞膜表面可溶性细胞间粘附分子 1 量可成倍增加^[5]。已有研究表明,慢衰灵口服液可降低 TNF- α 水平,可通过调控细胞因子的浓度改善心功能、治疗心力衰竭^[6]。本研究显示,120 例充血性心力衰竭患者血浆可溶性细胞间粘附分子 1 水平治疗前后均较正常健康人显著增加($P < 0.01$),与文献^[7]报道一致,即正常的内皮细胞可表达基础水平。已有文献报道,可溶性细胞间粘附分子 1 水平可作为充血性心力衰竭病情严重程度的重要监测指标之一^[8],可溶性细胞间粘附分子 1 表达减少,可减轻白细胞之间及白细胞与血管内皮细胞之间的粘附,改善微循环^[9]。本研究发现,两组充血性心力衰竭患者治疗后可溶性细胞间粘附分子 1 水平较治疗前显著降低($P < 0.01$),但慢衰灵口服液组总有效率显著高于常规治疗组。提示慢衰灵口服液结合西药常规治疗与单独西药常规治疗比较,可明显提高临床疗效。

中医学认为充血性心力衰竭患者多属心肾阳虚的范畴。即心属火为统血之官,肾属水为藏精之脏,

肾脉上络于心,心肾相交,水火共济,方能维持正常之功能活动,心衰的基本病理在于心肾阳虚^[10]。我们认为,心肾阳虚为之本,血瘀水泛,上凌心肺,处溢肌肤为之标,系标本同病。据此自拟慢衰灵口服液温心肾之阳,兼以活血利水,方中参芪合附子益心气温肾阳治其本,川芎活血化瘀以畅血行,葶苈子利尿治其标,黄精益气养阴且性柔,可缓附子刚烈之燥及葶苈子利尿伤阴之弊。现代医学认为,参芪、黄精可增强心肌收缩力及免疫机能,附子所含去甲乌药碱有明显的强心作用,川芎增加冠状动脉流量,葶苈子增强心肌收缩力且有利尿作用,故应用于临床取得了较好疗效。本方药源广阔、价格低廉、无副作用,值得进一步推广应用。

[参考文献]

- [1] Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, et al. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1995, 76: 803-808
- [2] Anker SD, Egeger KR, Volk HD, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 1997, 79: 1426-430
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 1 辑. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 57-60
- [4] 焦树德, 路志正. 实用中医内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 40-41
- [5] Komatsu S, Panes J, Russell JM, et al. Effects of chronic arterial hypertension on constitutive and induced intercellular adhesion molecule-1 expression in vivo. *Hypertension*, 1997, 29: 683-689
- [6] 杨丁友, 徐浩, 段学忠. 慢衰灵口服液对心肾阳虚型充血性心力衰竭细胞因子的干预作用. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(12): 899-901
- [7] 邹飞雁, 邓仲端, 瞿智玲, 倪娟. 脂质过氧化损伤诱导培养的人脐静脉内皮细胞表达细胞间粘附分子 1. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10(2): 109-111
- [8] Devaux B, Scholz D, Hirche A, et al. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *J Hum Hypertens*, 1995, 9(6): 479-485
- [9] 舒春兰, 周临生, 雷小勇, 成元桂. 氟伐他汀对高血脂症患者的血脂及细胞粘附分子的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10(2): 109-111
- [10] 焦树德, 路志正. 实用中医内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 576-577

(此文编辑 王玉珊)

·信息·

《中华现代中西医杂志》和《中华现代临床医学杂志》征稿

《中华现代中西医杂志》和《中华现代临床医学杂志》为综合性、国际性医学学术期刊。具有 ISSN/CN 标准刊号,被收入国内多种学术期刊光盘版。面向医、药、护、管、卫等专业的科研、教学、临床工作者。本系列刊物发表周期短。在本系列杂志上刊登论文者可享受继续教育学分。栏目设有:专家论坛、论著、综述、临床医学、中西医结合、中医中药、药物研究、特检、护理、预防医学、医院管理等。来稿免收审稿费。地址:北京 100039-40 信箱杂志编辑部; 电话:010-88285910; 邮编:100039; 电子信箱:YXZZ@sohu.com。