

# 加味血府逐瘀汤对冠心病血瘀证病人 IL-6、VCAM-1、TNF- $\alpha$ 表达的影响



周菁, 钱佳, 万文婷, 樊民

**摘要:**目的 观察加味血府逐瘀汤对冠心病血瘀证病人白细胞介素 6(IL-6)、血管内皮细胞黏附因子 1(VCAM-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的影响。方法 选取冠心病气虚证病人 32 例为对照组,冠心病血瘀证病人 30 例为治疗组,对照组给予常规西药治疗,治疗组给予常规西药联合加味血府逐瘀汤治疗,两组均治疗 2 周。观察并比较治疗前后两组临床疗效,中医证候改善情况,生化指标及 IL-6、VCAM-1、TNF- $\alpha$  变化。结果 治疗组总有效率为 90.00%,对照组为 71.88%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组胸痛、心悸、气短及总积分较治疗前降低( $P < 0.01$ ),对照组胸痛、气短及总积分较治疗前降低( $P < 0.01$ );治疗后,两组总积分比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。治疗前,治疗组血清 IL-6 水平高于对照组( $P < 0.01$ );治疗后,治疗组 IL-6 水平较治疗前下降,且治疗组 IL-6 降幅大于对照组( $P < 0.05$ );两组治疗后 VCAM-1、TNF- $\alpha$  较治疗前降低( $P < 0.05$ ),但两组治疗后比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 冠心病血瘀证病人较气虚证病人血管炎症反应更严重,加味血府逐瘀汤具有抗炎作用。

**关键词:**冠心病;血瘀证;气虚证;加味血府逐瘀汤;中医证候;白细胞介素 6;血管内皮细胞黏附因子 1;肿瘤坏死因子- $\alpha$

中图分类号:R541.4 R289.5 文献标识码:B doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2019.16.019

冠心病是以心前区疼痛为主要临床表现,中医辨证属“胸痹”“心痛”范畴。张仲景《金匮要略》指出:“夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹、心痛者,以其阴弦故也。”指出胸痹心痛的基本病机为“阳微阴弦”,即本虚标实,根本原因在于心气鼓动无力,致瘀血、痰浊互结,内阻心脉,不通则痛,以气虚为本,血瘀为标<sup>[1-2]</sup>。相关临床研究表明,血瘀证是冠心病常见的中医证型<sup>[3-7]</sup>,治标多以活血化瘀为法<sup>[8-9]</sup>。有研究发现,血小板聚集、血液流变学改变、血管内皮功能改变、炎症反应、氧化应激等机制在冠心病血瘀证的形成中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。本研究探讨加味血府逐瘀汤对冠心病血瘀证病人白细胞介素 6(IL-6)、血管内皮细胞黏附因子 1(VCAM-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 纳入标准** 所有病人均符合冠心病西医诊断标准<sup>[11]</sup>,经冠状动脉造影检查发现 1 支或 1 支以上主要血管狭窄程度 $\geq 50\%$ ,且除外 3 支病变及左主干严重狭窄;符合中医血瘀证诊断标准<sup>[12]</sup>;符合中医气虚证

诊断标准<sup>[12]</sup>;年龄 50~85 岁,性别不限。

**1.1.2 排除标准** 合并重度心、肺功能不全及其他恶性心律失常;伴有肝、肾、血液、内分泌、代谢、胃肠道、神经系统等严重原发病及感染性疾病;过敏体质或对多种中药过敏。

**1.2 一般资料** 选自 2015 年 12 月—2016 年 12 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院心内科收治并行冠状动脉造影,结果符合冠心病诊断的住院病人 62 例。治疗组(辨证属血瘀证)30 例,男 17 例,女 13 例,年龄 51~85(70.89 $\pm$ 6.55)岁;对照组(辨证属气虚证)32 例,男 21 例,女 11 例,年龄 50~83(69.30 $\pm$ 6.01)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。所有病人自愿参加本研究,并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

**1.3.1 对照组** 给予常规西药治疗,阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司;批号:BJ20114),每次 100 mg,每日 1 次口服;阿托伐他汀片(辉瑞制药有限公司;批号:J92678),每次 20 mg,每晚 1 次口服。疗程为 2 周。

**1.3.2 治疗组** 给予常规西药联合中药加味血府逐瘀汤治疗。西药治疗方法同对照组;加味血府逐瘀汤(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中药房提供)组方:当归 9 g,赤芍 6 g,生地 9 g,川芎 5 g,桃仁 12 g,红花 9 g,柴胡 3 g,枳壳 6 g,桔梗 5 g,甘草 3 g,牛膝 9 g,黄芪 12 g,茯苓 12 g。每日 1 剂,水煎,早晚餐后温服 150 mL。疗程为 2 周。

### 1.4 观察指标与方法

**基金项目** 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(2018 年—2020 年)中西医结合康复诊疗能力提升项目[No.ZY(2018-2020)-FWTX-8003]

**作者单位** 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437)

**通讯作者** 樊民, E-mail: fanmin@medmail.com.cn

**引用信息** 周菁,钱佳,万文婷,等.加味血府逐瘀汤对冠心病血瘀证病人 IL-6、VCAM-1、TNF- $\alpha$  表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(16):2469-2472.

**1.4.1 中医证候** 治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则》中的相关标准,采用计分法观察中医证候积分。主要证候包括胸痛(痛处固定或入夜尤甚)、心悸、气短等,按无、轻、中、重分别计 0 分、1 分、2 分、3 分;舌质(紫暗、瘀点、瘀斑、舌下脉络瘀紫)、唇色(紫暗)等,按无、有分别计 0 分、1 分。

**1.4.2 生化指标** 于治疗前后抽取清晨空腹静脉血 5 mL,检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、D-二聚体(D-Di)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、糖化血红蛋白(HbA1c)及 IL-6、VCAM-1、TNF- $\alpha$  水平。其中 VCAM-1、TNF- $\alpha$  检测采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法,试剂盒由上海 bioTNT 生物科技有限公司提供。

**1.5 临床疗效评价** 参照《中药新药临床研究指导原则》及相关标准<sup>[13-14]</sup>,根据中医证候总积分变化判断临床疗效:中医证候总积分治疗后下降>70%为显效,下降 30%~70%为有效,下降<30%或症状恶化为无效。

**1.6 统计学处理** 采用 GraphPad Prism5 统计软件

进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,符合正态分布的计量资料采用 *t* 检验,不符合正态分布采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组临床疗效比较** 治疗组总有效率为 90.00%,对照组为 71.88%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
治疗组	30	4	23	3	90.00
对照组	32	2	21	9	71.88

注:两组总有效率比较, $P < 0.05$

**2.2 两组主要中医证候积分及总积分比较** 治疗后,治疗组胸痛、心悸、气短、总积分较治疗前降低( $P < 0.05$ ),对照组胸痛、气短及总积分较治疗前降低( $P < 0.05$ );治疗后,两组总积分比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表 2。

表 2 两组主要中医证候积分及总积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	胸痛	心悸	气短	总积分
治疗组	30	治疗前	1.20±0.66	1.63±0.80	1.50±0.77	14.43±1.52
		治疗后	0.43±0.56 <sup>1)</sup>	0.70±0.65 <sup>1)</sup>	0.56±0.62 <sup>1)</sup>	6.36±1.47 <sup>1)2)</sup>
对照组	32	治疗前	1.13±0.68	1.60±0.62	1.70±0.65	14.67±1.39
		治疗后	0.33±0.47 <sup>1)</sup>	0.83±0.64	0.93±0.58 <sup>1)</sup>	9.00±1.42 <sup>1)</sup>

与同组治疗前比较,1)  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,2)  $P < 0.05$

**2.3 两组生化指标比较** 与治疗前比较,治疗后两组 TC、TG、HDL-C、LDL-C、D-Di、hs-CRP、Hcy 及 HbA1c 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组

各项指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 3。

表 3 两组生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
治疗组	30	治疗前	3.67±1.33	1.22±0.58	1.14±0.45	2.21±1.08
		治疗后	3.61±0.94	1.19±0.56	1.13±0.34	2.11±0.86
对照组	32	治疗前	3.86±0.90	1.39±0.72	1.09±0.31	2.66±1.02
		治疗后	3.50±0.92	1.30±0.41	1.09±0.23	2.29±0.92

  

组别	D-Di(mg/L)	hs-CRP(mg/L)	Hcy( $\mu$ mol/L)	HbA1c(%)
治疗组	0.69±0.10	4.78±1.22	15.84±5.29	6.67±1.02
	0.56±0.13	4.10±1.06	15.94±5.06	6.21±1.25
对照组	0.63±0.16	4.68±1.01	14.62±4.94	5.96±0.65
	0.73±0.12	4.64±0.97	13.82±4.09	5.85±0.59

2.4 两组 IL-6、VCAM-1 和 TNF- $\alpha$  水平比较 治疗前, 治疗组血清 IL-6 水平显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 治疗组 IL-6 水平较治疗前均下降, 且治疗组 IL-6

降幅显著大于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后 VCAM-1、TNF- $\alpha$  较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 但两组治疗后比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。详见表 4。

表 4 两组 IL-6、VCAM-1 和 TNF- $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IL-6(pg/mL)	$\Delta$ IL-6(pg/mL)	VCAM-1(ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
治疗组	30	治疗前	10.29 $\pm$ 4.98 <sup>3)</sup>		79.78 $\pm$ 10.83	57.03 $\pm$ 11.89
		治疗后	6.19 $\pm$ 3.83 <sup>1)</sup>	4.10 $\pm$ 1.16 <sup>2)</sup>	65.94 $\pm$ 10.06 <sup>1)3)</sup>	32.21 $\pm$ 8.25 <sup>1)</sup>
对照组	32	治疗前	4.82 $\pm$ 1.44		68.32 $\pm$ 10.82	64.92 $\pm$ 9.45
		治疗后	4.73 $\pm$ 1.02	1.64 $\pm$ 0.57	53.82 $\pm$ 10.09 <sup>1)</sup>	26.85 $\pm$ 4.29 <sup>1)</sup>

注: $\Delta$ IL-6 为 IL-6 降幅。与同组治疗前比较, 1)  $P < 0.01$ ; 与对照组同时间比较, 2)  $P < 0.05$ , 3)  $P < 0.01$

### 3 讨论

中医学虽无冠心病之说, 但历代文献均有类似症状记载。《黄帝内经》已记载“心痛”的描述。《灵枢·五邪》云:“邪在心者, 病心痛”。《金匱翼·血瘀心痛》将“血瘀心痛”证型单独列出, 并记载失笑散、括痛散等是治疗血瘀心痛的有效方剂。清代医家王清任《医林改错》中提出, 胸痛以木金散、瓜蒌薤白白酒汤治疗无效可服血府逐瘀汤, 痛立止。结合中医辨证, 心之气血阴阳不足, 均可导致血行不畅, 停而成瘀, 痹阻心脉, 而致胸痛, 因此心血瘀阻是冠心病发病的病机关键。

针对冠心病血瘀证的病机研究发现, 血瘀证病人血流黏滞状态普遍高于正常人水平<sup>[15]</sup>, 且冠心病血瘀证病人血浆一氧化氮水平降低, 血小板功能亢进, 血管平滑肌细胞增殖作用增强, 易出现血管张力升高, 血小板聚集, 形成血栓<sup>[16]</sup>; 内皮细胞损伤被激活是冠心病血瘀证的病变基础<sup>[17]</sup>, 炎症反应因子变化与冠心病血瘀证形成密切相关, 大量单核细胞黏附于血管内皮与动脉硬化斑块共同作用增加血流阻力<sup>[18]</sup>, 促进血瘀证形成。

IL-6 主要由活化的单核巨噬细胞产生, 其产生与炎症反应有关<sup>[19]</sup>, 已认为是斑块局部和全身炎症的标记物<sup>[20]</sup>。刘娟等<sup>[21]</sup>研究发现, IL-6 表达在粥样硬化斑块纤维帽肩部和脂质核心表达是正常组织的 10~40 倍。IL-6 通过促进巨噬细胞表面 LDL-C 受体合成及巨噬细胞对 LDL-C 摄取, 加速脂质沉积, 促进粥样斑块形成; 通过激活巨噬细胞分泌单核细胞趋化蛋白, 募集单核细胞进入血管内皮下参与斑块形成; IL-6 以自分泌方式刺激血管平滑肌细胞增生, 促进冠状动脉粥样硬化的形成与进展。IL-6 可诱导肝细胞产生血浆纤溶酶原激活物抑制物(PAI), 形成免疫复合物沉积于血管内皮, 促进血栓形成。因此, IL-6 在动脉粥样硬化斑块的形成及进展发挥重要作用。中医认为, 血瘀之证, 既包括离经之血留着于某处, 也包括血行缓慢, 血流不

畅, 与冠心病动脉粥样硬化斑块形成及进展病机相符。

本研究结果发现, 治疗组 IL-6 水平高于对照组, 提示血瘀证病人较气虚证病人血管炎症反应严重, 治疗 2 周后, 治疗组 IL-6 降幅显著大于对照组, 提示加味血府逐瘀汤具有明显的抗炎作用。

VCAM-1 又名诱导内皮细胞黏附分子, 仅在活化的血管内皮细胞表达, 可因肿瘤坏死因子、白介素、干扰素  $\gamma$  等炎症介质刺激而上调。动脉粥样硬化初始进程、发展中, 血管内皮细胞受损后细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、VCAM-1 表达增加, 黏附白细胞(以单核为主)能力增强, 进而单核细胞到内皮下, 摄取氧化修饰低密度脂蛋白, 变为激活巨噬细胞, 最终成为充满脂质的泡沫细胞。ICAM-1、VCAM-1 介导淋巴细胞聚集于损害部位, 共同促进动脉粥样硬化的慢性炎症过程。因此, ICAM-1、VCAM-1 介导白细胞向血管内皮壁的移行和黏附是动脉粥样硬化发生和发展的关键步骤<sup>[22]</sup>, 且血瘀证病人 VCAM-1 表达增多, 黏附分子表达与血瘀证的形成有关<sup>[23]</sup>。

本研究结果发现, 治疗前, 冠心病血瘀证病人 VCAM-1 水平高于冠心病气虚证病人, 提示血瘀证病人血管内皮的黏附作用强于气虚证病人, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 治疗 2 周后, 两组 VCAM-1 水平均较治疗前下降, 但两组治疗后 VCAM-1 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示阿司匹林联合他汀类药物可改善冠心病病人血管内皮黏附功能, 联合加味血府逐瘀汤治疗 2 周收到额外获益。

TNF- $\alpha$  是由巨噬细胞和脂肪细胞产生的一种具有多种生物功能的促炎细胞因子, TNF- $\alpha$  可活化内皮细胞促进黏附分子表达, 参与炎症细胞聚集, 促进动脉粥样硬化的形成<sup>[24-25]</sup>, 其机制为动脉粥样硬化斑块巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  对内皮细胞的直接毒性引起炎症反应, 损伤血管内皮, 上调黏附分子, 形成较多巨噬细胞, 产生更多 TNF- $\alpha$ , 其结果使稳定性斑块向不稳

定性斑块发展。

本研究结果可见,治疗前,冠心病血瘀证病人与气虚证病人 TNF- $\alpha$  比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗2周后,两组 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前有所下降( $P < 0.01$ ),但两组治疗后比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示西药阿司匹林加他汀类药物可改善病人血管内皮炎症作用,联合加味血府逐瘀汤治疗2周未收到额外获益。

综上所述,冠心病血瘀证病人较气虚证病人血管炎症反应严重,加味血府逐瘀汤具有显著的抗炎作用。

#### 参考文献:

- [1] 张明雪,车红花,常艳鹏.从气虚血瘀探讨冠心病发病机制[N].中国中医药报,2007-11-160(05).
- [2] 孙艺军.冠心病的基本病机为气虚血瘀[J].长春中医药大学学报,2011,27(1):51-52.
- [3] 李鸥,徐浩,高铸焯.1 072 例冠心病住院患者中医证候分布特点的多中心横断面研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(4):385-386.
- [4] 李贵华,姜红岩,谢雁鸣,等.基于大数据 84 697 例冠心病中医证候及其中西药使用分析[J].中国中药杂志,2014,39(18):3462-3468.
- [5] 毕颖斐,毛静远,王贤良,等.基于 Delphi 法的冠心病不同临床分型中医证候特征专家调查[J].中国中西医结合杂志,2014,24(10):1192-1196.
- [6] 葛永彬,毛静远.6 155 例冠心病患者中医证型分布规律分析[J].北京中医药,2014,64(7):533-534.
- [7] 毛静远,牛子长,张伯礼.近 40 年冠心病中医证候特征研究文献分析[J].中医杂志,2011,52(11):958-961.
- [8] 王文波,程小燕.冠心病心绞痛有关气虚血瘀病机及其证治的研究进展[J].中医药导报,2007,13(12):77-78,98.
- [9] 文平,黄云.补阳还五汤加减治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛临床观察[J].中医临床研究,2014,6(14):60-61.
- [10] 赵爱梅,任钧国,刘建勋.益气活血方治疗冠心病气虚血瘀证作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(7):215-220.
- [11] 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.不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J].中华心血管病杂志,2000,28(6):409-410.
- [12] 中国中西医结合学会心血管学会.冠心病中医辨证标准[J].中西医结合杂志,1991,11(5):257.
- [13] 张永玲,王保和.中医证候临床疗效评价方法研究进展[J].山东中医药大学学报,2010,34(5):463-465.
- [14] 刘凤斌,方积乾,王建华.中医药临床疗效评价的探讨[J].中药新药与临床药理,2004,15(4):290-292.
- [15] 李磊,刘建勋.冠心病血瘀证证候结合客观化研究概况[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(5):396-397.
- [16] 严冬,钱玉良,唐蜀华.养心氏对气虚血瘀型冠心病心绞痛患者 ET、NO、CRP 的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(6):656-658.
- [17] 杨军辉,欧阳玉燕.内皮细胞损伤与冠心病心绞痛血瘀证四亚型的相关性研究[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(5):14-16.
- [18] 尹克春,曾呈.冠心病血瘀证病人白细胞 CD11b/CD18 表达的研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(7):381-383.
- [19] 宋磊,钱之玉,陈真,等.动脉粥样硬化与炎症的关系及相关治疗药物[J].药学进展,2013,37(2):49-57.
- [20] 李静,黎莉,安丰双,等.细胞因子与冠心病心绞痛及其危险因素的关系[J].临床心血管病杂志,2005,21(12):707-710.
- [21] 刘娟,陈丽琴,苏秀兰,等.人冠状动脉粥样硬化斑块内白细胞介素 6 和 18 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  表达与斑块稳定性有关[J].中国动脉硬化杂志,2008,16(7):537-540.
- [22] 杨建梅.细胞间粘附分子一、血管细胞粘附分子一与冠心病研究进展[J].新疆医学,2002,32(5):81-85.
- [23] 陈利国,屈媛,张春玲,等.RT-PCR 分析血瘀证(大鼠)血管内皮细胞粘附分子表达情况[C].黄山.全国中西医结合基础理论学术研讨会,2004.
- [24] 侯丽平.炎症相关基因 PLA2G7 和 TNF 与冠心病的关联研究[D].北京:中国协和医科大学,2009.
- [25] 李志刚,马康华.肿瘤坏死因子- $\alpha$  对脂肪细胞中脂联素表达的影响[J].临床心血管病杂志,2007,23(7):361-364.

(收稿日期:2018-04-27)

(本文编辑 薛妮)