

· 中医药 · 中西医结合 ·

葛根芩连汤治疗湿热型冠心病心绞痛的疗效及对肠道菌群的影响

张小兵¹, 曾玲玲², 刘云¹, 夏思良¹

1. 南通大学附属南京江北医院心血管内科, 江苏 南京 210048; 2. 南通大学附属南京江北医院中医科, 江苏 南京 210048

摘要: **目的** 探讨葛根芩连汤对湿热型冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)心绞痛的疗效,及其对肠道菌群的影响。**方法** 纳入自2020年1月至2022年5月在南京江北医院住院治疗的湿热型稳定性冠心病心绞痛患者118例。采用随机数字表法将患者分为对照组和研究组,每组各59例。对照组患者采用阿托伐他汀+安慰剂治疗,研究组患者采用阿托伐他汀+葛根芩连汤治疗,两组均治疗12周。对比两组疗效及治疗前后血脂水平和肠道菌群分布情况。**结果** 研究组的治疗总有效率高于对照组(84.75% vs 64.41%, $P=0.011$)。两组患者在TC、TG和LDL-C水平上,治疗后均明显下降,HDL-C水平均升高,且治疗后研究组TC、TG和LDL-C的水平显著低于对照组,HDL-C的水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后乳酸杆菌和双歧杆菌的水平均上升,而大肠杆菌、肠球菌的水平明显下降,且相比于对照组,研究组的双歧杆菌的水平较高,而大肠杆菌和肠球菌的水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 葛根芩连汤治疗湿热型冠心病心绞痛可以改善患者症状,调节患者血脂水平和肠道菌群。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 湿热型; 肠道菌群; 葛根芩连汤; 血脂; 阿托伐他汀

中图分类号: R541.4 R259 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)12-1737-04

Curative effect of Gegen Qinlian Decoction on damp-heat type coronary heart disease with angina pectoris and its influence on intestinal flora

ZHANG Xiao-bing*, ZENG Ling-ling, LIU Yun, XIA Si-liang

* Department of Cardiovascular Medicine, Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of Gegen Qinlian Decoction on damp-heat type coronary atherosclerotic heart disease(CHD) with angina pectoris and its influence on intestinal flora. **Methods** From January 2020 to May 2022, 118 patients with damp-heat type stable CHD with angina pectoris hospitalized in Nanjing Jiangbei Hospital were included and divided into control group and study group randomly($n=59$, each). The patients in the control group were treated with atorvastatin+placebo, and the patients in the study group were treated with atorvastatin+Gegen Qinlian Decoction. Both groups were treated for 12 weeks. The curative effect, blood lipid level and intestinal flora distribution before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the study group was higher than that of the control group(84.75% vs 64.41%, $P=0.011$). The levels of TC, TG and LDL-C in the two groups decreased significantly after treatment, while the levels of HDL-C increased. After treatment, the levels of TC, TG and LDL-C in the study group were significantly lower than those in the control group, and the level of HDL-C was significantly higher than that in the control group($P<0.05$). After treatment, the levels of *Lactobacillus* and *Bifidobacteria* increased in both groups, while the levels of *Escherichia coli* and *Enterococcus* decreased significantly, and compared with the control group, the levels of *Bifidobacteria* in the study group were higher, while the levels of *Escherichia coli* and *Enterococcus* were lower($P<0.05$). **Conclusion** Gegen Qinlian Decoction can improve the symptoms of patients with damp-heat type CHD with angina pectoris, regulate the blood lipid levels and intestinal flora.

Keywords: Coronary atherosclerotic heart disease, damp-heat type; Intestinal flora; Gegen Qinlian Decoction; Dyslipidemia; Atorvastatin

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary arteriosclerotic heart disease) 又被称为冠心病, 是世界范围内流行的常见心脏病变。随着生活压力的上升和饮食水平的改变, 冠心病呈现年轻化的趋势^[1]。动脉粥样硬化是导致冠心病发生的主要病理机制。导致冠状动脉粥样硬化原因主要是机体脂代谢出现异常。脂质沉积在冠状动脉内皮下, 导致冠状动脉管径逐渐变小, 心脏供血减少, 最终发生冠心病^[2]。而机体脂代谢受多种因素调控, 多项研究证实, 肠道菌群在脂代谢中发挥着重要的功能。肠道菌群比例失调是导致脂代谢异常、全身慢性炎症状态的原因之一^[3-5]。

在中医理论中, 血脂代谢异常为“湿聚”和“痰浊”。葛根芩连汤在中医理论中具有祛湿、清热、清利中焦的功效。有研究证实葛根芩连汤具有调节血脂水平的作用^[6]; 也可以调节肠道湿热证小鼠的肠道菌群, 改善肠道炎症^[7]。研究报道, 肠道菌群异常是很多代谢性疾病的风险因素, 如糖尿病、高血压病、肥胖症和心血管疾病^[8-10]。肠道菌群主要包括: 乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌、肠球菌等。不同比例的菌群分布对于机体脂质代谢具有潜在的影响^[11]。因此, 本研究拟采用葛根芩连汤治疗湿热型冠心病心绞痛, 观察其对症状、肠道菌群和血脂的调节作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性对照研究, 纳入2020年1月至2022年5月在南京江北医院住院治疗的稳定性冠心病心绞痛患者118例作为研究对象。使用随机数字表法将患者分为对照组和研究组, 每组各59例。对照组男32例, 女27例, BMI 24.51 ± 1.51 ; 研究组男28例, 女31例, BMI 25.21 ± 1.86 。两组患者在年龄、性别比例和BMI差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经过南京江北医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 冠心病的诊断参考《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[11]。近3个月内进行冠状动脉CTA或者造影检查发现冠状动脉主干狭窄超过50%, 或者分支狭窄超过75%。中医症候分型湿热型诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]: 胸部痞闷或疼痛, 胸脘烦热, 心悸, 头胀重, 口干、渴或不渴, 大便黏腻或下利臭秽, 舌红苔黄腻, 脉滑数。

1.3 纳入标准和排除标准 纳入标准: (1)符合上述关于稳定性冠心病和湿热型的诊断标准; (2)年龄在40~70岁; (3)患者签署知情同意书。排除标准: (1)近1个月内服用过其他中药、调节肠道菌群药物、血脂调节药物或者抗生素; (2)除冠心病外还有其他

心脏疾病, 如肥厚性心肌病、风湿性心脏病等; (3)之前接受过心脏支架或者介入治疗; (4)患有难以控制的心律失常; (5)恶性肿瘤; (6)肝肾功异常; (7)有精神疾病无法配合; (8)妊娠或哺乳期; (9)消化系统疾病。

1.4 治疗方法 研究组葛根芩连汤的组方为: 葛根15g、黄连9g、黄芩9g、甘草6g。结合患者情况加减用量。水煎服用, 每剂汤药共200ml, 每日一服, 早晚各100ml, 共12周。对照组使用安慰剂, 安慰剂的外形、颜色和使用方法同研究组。两组患者均使用阿托伐他汀钙口服 (1次/d, 共12周)。患者使用的原药物, 如阿司匹林、美托洛尔、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 等, 继续按照原剂量服用。可以使用硝酸甘油舌下含服。除此以外不适用其他药物进行治疗。

1.5 观察指标 (1)血脂水平: 每日清晨抽取患者空腹静脉血, 使用自动生化分析仪分析患者血清中三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的含量。(2)肠道菌群测定: 使用细菌冻干粉制作曲线, 取0.2g乳酸菌、0.2g双歧杆菌、0.2g大肠杆菌和0.2g肠球菌冻干粉, 混合后使用PCR检测上述制作的标准品中目标片段的拷贝数。留取患者日常排出的新鲜中段粪便, 提取标本中所有细菌的DNA, 16S rDNA V3区作为目标片段, 对样本中的DNA进行扩增, 计算不同样本中的拷贝数。

1.6 治疗效果判断依据 采用《中药新药临床研究指导原则》来评价治疗的效果。有效: 患者症状缓解, 胸闷、胸痛、心悸得到改善, 心电图结果提示治疗有效; 显效: 患者症状完全恢复, 胸闷、胸痛、心悸症状完全消失, 心电图波形为正常心电图; 无效: 患者胸闷、胸痛等症状无法得到缓解, 心电图显示心肌缺血。总有效率 = (有效人数 + 显效人数) / 总人数。

1.7 统计学方法 使用SPSS 22.0软件对所得数据进行处理。计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较使用 t 检验。计数资料使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 治疗后对照组有效16例, 显效22例, 无效21例, 总有效率为64.41% (38/59)。研究组有效15例, 显效35例, 无效9例, 总有效率为84.75% (50/59)。研究组总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.436, P = 0.011$)。

2.2 两组患者血脂水平对比 治疗前, 两组患者在

TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 的水平上差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后 TG、TC 和 LDL-C 的水平相比于治疗前均明显下降,且 HDL-C 的水平显著上调($P<0.05$)。相比于对照组,研究组治疗后的 TG、TC 和 LDL-C 的水平较低,而 HDL-C 的水平较高($P<0.05$)。见表 1。

2.3 两组患者肠道菌群分布对比 治疗前,两组患者肠道菌群各个菌群的拷贝数差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的双歧杆菌和乳酸杆菌的拷贝数显著上调,而大肠杆菌和肠球菌的拷贝数显著降低($P<0.05$)。治疗后相比于对照组,研究组患者的乳酸杆菌的拷贝数显著升高,大肠杆菌和肠球菌的拷贝数降低($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后血脂水平比较 ($n=59$, mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of blood lipid levels between two groups before and after treatment ($n=59$, mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

分组	时间	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照组	治疗前	2.61±0.39	6.57±0.86	3.11±0.72	1.31±0.38
	治疗后	2.21±0.61 ^a	5.84±1.11 ^a	2.48±0.83 ^a	1.57±0.33 ^a
研究组	治疗前	2.69±0.62	6.79±0.91	3.09±0.57	1.33±0.47
	治疗后	1.78±0.53 ^a	5.12±0.78 ^a	2.08±0.67 ^a	1.89±0.33 ^a
<i>t</i> 值 ^b		4.087	4.077	2.884	5.267
<i>P</i> 值 ^b		<0.001	<0.001	0.006	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$;b 为治疗后两组间相比。

表 2 两组患者治疗前后肠道菌群比较 ($n=59$, copy/g, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of intestinal flora between two groups before and after treatment ($n=59$, copy/g, $\bar{x}\pm s$)

分组	时间	双歧杆菌	乳酸杆菌	大肠杆菌	肠球菌
对照组	治疗前	5.91±1.09	7.13±0.87	9.12±0.75	7.45±0.77
	治疗后	7.88±0.91 ^a	8.07±1.24 ^a	7.11±0.67 ^a	7.21±0.34 ^a
研究组	治疗前	6.72±0.75	6.47±0.87	9.04±0.33	7.69±0.84
	治疗后	8.14±0.63 ^{ab}	8.91±0.93 ^{ab}	7.52±0.68 ^{ab}	7.04±0.37 ^{ab}
<i>t</i> 值 ^b		1.804	4.163	3.299	2.599
<i>P</i> 值 ^b		0.078	<0.001	<0.001	0.012

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$;b 为治疗后两组间相比。

3 讨论

随着我国居民生活水平的升高、饮食习惯和结构的改变,糖尿病、高血压病、高脂血症等代谢性疾病的发病率逐年升高。而上述代谢异常均是冠心病的高危因素。中医认为,嗜食肥甘厚味、辛辣炙烤之品及烟酒,且生活工作压力大,可致肝郁气滞,肝郁克脾,易损伤脾胃,运化功能失司,导致内湿停聚,湿蕴日久化热或肝郁日久化热,与湿互结故成湿热。湿热阻滞气机,血脉瘀阻,发为胸痹。冠心病已经成为危害中国居民生命的主要公共卫生问题之一^[13]。近年来,糖代谢和脂代谢异常被认为是机体慢性炎症的表现。

因此,预防和治疗脂代谢异常对于降低心血管事件的发生率具有积极作用^[14]。本研究发现,葛根芩连汤可以显著降低患者 TG、TC 和 LDL-C 水平,并且可以升高 HDL-C 水平。提示葛根芩连汤对于冠心病患者的血脂具有调节作用。

葛根芩连汤记录于《伤寒论》,主要成分为:葛根、黄连、甘草和黄芩。其中医功效为清热、生津、厚肠、止利、排湿^[15]。其作用机制涵盖抗氧化、降血糖、降血脂、降血压、抗炎、抗肿瘤等多个方面,治疗证型包括急性肠炎、慢性泄泻、溃疡性结肠炎、小儿秋季腹泻、糖尿病、动脉粥样硬化、过敏性紫癜等多种疾病的治疗及预防^[16]。动物实验证实,葛根芩连汤可以抑制胃肠炎大鼠血液中炎症因子的水平,如肿瘤坏死因子和白细胞介素 6,同时升高抗炎因子白细胞介素 10 的水平,提高黏膜的免疫力^[17]。葛根芩连汤还可以减少金属基质蛋白酶 9 的表达水平,抑制 p38 MAPK 信号通路的激活,调节免疫功能,维护肠黏膜稳态和功能,可能是通过调节肠道菌群实现的^[17]。研究报告,人体肠道内的菌群种类庞大,有超过 9 个菌门,1 000 种菌,整体数量可达 1×10^{14} 个。肠道菌群的数量和比例对脂代谢具有重要的影响。本研究发现葛根芩连汤可以提高双歧杆菌和乳酸杆菌的水平,抑制肠球菌和大肠杆菌的水平。其降血脂和治疗冠心病心绞痛的作用可能部分是通过调节肠道菌群实现的。

综上所述,本研究使用葛根芩连汤治疗湿热型稳定性冠心病心绞痛患者,具有一定疗效,并且可以改善患者的脂代谢水平和调节患者肠道菌群。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 王德征,张辉,徐忠良,等.天津市居民 1999—2013 年冠心病死亡率变化趋势分析[J].中华预防医学杂志,2017,51(2): 176-179.
Wang DZ, Zhang H, Xu ZL, et al. Surveillance on the mortality of coronary heart disease in the permanent residents from 1999 to 2013 in Tianjin[J]. Chin J Prev Med, 2017, 51(2): 176-179.
- [2] Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipidol, 2017, 28(4): 347-354.
- [3] Esgalhado M, Kemp JA, Damasceno NR, et al. Short-chain fatty acids: a link between prebiotics and microbiota in chronic kidney disease[J]. Future Microbiol, 2017, 12: 1413-1425.
- [4] Aslibekyan S, Irvin MR, Hidalgo BA, et al. Genome-and CD4+ T-cell methylome-wide association study of circulating trimethylamine-N-oxide in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network (GOLDN)[J]. J Nutr Intermed Metab, 2017, 8: 1-7.
- [5] 朱京玲.PCOS 脂代谢异常与肠道菌群等相关因素分析[D].大

- 理:大理大学,2021.
- Zhu JL. Analysis of factors associated with abnormal lipid metabolism and intestinal flora in PCOS [D]. Dali: Dali University, 2021.
- [6] 张文霞,钟希文.基于肠道菌群探讨葛根芩连汤对高脂饲料诱导的肥胖小鼠糖脂代谢的影响[J].时珍国医国药,2020,31(8):1855-1858.
- Zhang WX, Zhong XW. Effect of Gegen Qinlian decoction on glucose and lipid metabolism in obese mice induced by high-fat diet based on intestinal flora [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(8): 1855-1858.
- [7] Liu CS, Liang X, Wei XH, et al. Gegen Qinlian Decoction treats diarrhea in piglets by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 825.
- [8] Garcia-Rios A, Torres-Peña JD, Perez-Jimenez F, et al. Gut microbiota: a new marker of cardiovascular disease[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(22): 3233-3238.
- [9] 张宏琳,王学红,马臻棋,等.慢性肝病肠道微生态的研究近况[J].中国临床研究,2021,34(12):1717-1720.
- Zhang HL, Wang XH, Ma ZQ, et al. Recent research on intestinal microecology of chronic liver disease [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(12): 1717-1720.
- [10] 姚碧晴,陈铖.肠道菌群失调与糖尿病肾病的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(1):102-105.
- Yao BQ, Chen C. Relationship of gut microbiota imbalance with diabetic nephropathy [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2020, 34(1): 102-105.
- [11] 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.
- Interventional Cardiology Group, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Group, Cardiovascular Branch of the Chinese Medical Association, Thrombosis Prevention and Treatment Professional Committee of Cardiovascular Medicine Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Guideline on the diagnosis and treatment of stable coronary artery disease [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(9): 680-694.
- [12] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- Zhen XY. Guiding principles for clinical research of New Chinese Medicines [M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2002.
- [13] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- Hu SS, Gao RL, Liu LS, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China [J]. Chin Circ J, 2019, 34(3): 209-220.
- [14] 郑红梅,郭凤静,郭旭,等.基线血脂水平对冠状动脉粥样硬化病变影响的横断面研究[J].中国医科大学学报,2020,49(4):346-349,353.
- Zheng HM, Guo FJ, Guo X, et al. Effects of lipid baseline levels on coronary atherosclerotic lesions: a cross-sectional analysis [J]. J China Med Univ, 2020, 49(4): 346-349, 353.
- [15] 周笑漪.葛根芩连汤联合利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病湿热困脾证的临床疗效[J].天津中医药,2020,37(12):1363-1367.
- Zhou XY. Efficacy of Gegen Qinlian Decoction combined with liraglutide in the treatment of obese type 2 diabetes (T2DM) of dampness accumulation in spleen syndrome [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2020, 37(12): 1363-1367.
- [16] 黄鑫磊,贾雪雯,丁元庆.葛根芩连汤临床应用进展[J].山东中医药大学学报,2020,44(2):215-220.
- Huang XL, Jia XW, Ding YQ. Review on clinical application of Gegen Qinlian Decoction [J]. J Shandong Univ TCM, 2020, 44(2): 215-220.
- [17] 李亚兰,刘佳静,马沛广,等.葛根芩连汤调控 MMP-9/p38MARK 途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(4):8-15.
- Li YL, Liu JJ, Ma PG, et al. Gegen Qinliantang regulates MMP-9/p38 MARK pathway to repair intestinal mucosal barrier function in mice with ulcerative colitis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(4): 8-15.

收稿日期:2022-10-25 修回日期:2022-11-02 编辑:叶小舟

(上接第 1736 页)

- [12] 中华中医药学会.更年期综合征[J].风湿病与关节炎,2012,1(6):76-77.
- Chinese society of traditional Chinese Medicine. Climacteric syndrome [J]. Rheumatism and Arthritis, 2012, 1(6): 76-77.
- [13] 欧阳长媚,董柳荃,陈楚钧.中医情志护理+经络穴位拍打治疗肺癌化疗患者睡眠障碍的效果[J].基层医学论坛,2020,24(21):3078-3079.
- Ouyang CM, Dong LQ, Chen CJ. Treatment of lung cancer chemotherapy patients with TCM emotional nursing and meridian acupoint beat [J]. Med Forum, 2020, 24(21): 3078-3079.
- [14] 邹涛,李文艳,林霞,等.经络拍打操对伴有焦虑、抑郁原发性高血压患者的影响[J].护理实践与研究,2017,14(2):141-143.
- Zou T, Li WY, Lin X, et al. Effect of meridian tapping exercise on patients with essential hypertension with anxiety and depression [J]. Nurs Pract Res, 2017, 14(2): 141-143.

收稿日期:2022-04-28 修回日期:2022-06-23 编辑:王娜娜