

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.006

❖ 临床研究 ❖

西药治疗的基础上联合化瘀温胆汤辅治稳定性冠心病的临床疗效观察

姚帅¹, 田苗², 曹丽娟³, 韩宇博⁴, 张福利²

(黑龙江中医药大学, 1. 临床医学院; 2. 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 3. 齐齐哈尔市中医医院心内科, 黑龙江 齐齐哈尔 161005; 4. 黑龙江中医药大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

【摘要】目的: 探讨在西药基础上联合使用化瘀温胆汤辅治稳定性冠心病的临床疗效。**方法:** 将 90 例稳定性冠心病按不同治疗方式分为研究组和对照组, 每组各 45 例。对照组采用单硝酸异山梨酯片 + 立普妥 + 阿司匹林治疗, 研究组在对照组的基础上加用化瘀温胆汤治疗, 治疗周期均为 28 d; 检测治疗前后血清超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、一氧化氮 (NO)、血清淀粉样蛋白 A (SAA) 水平、血小板凝集率 (PAR)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平。比较两组治疗前后心绞痛发作次数及持续时间; 随访 1 年记录两组不良事件发生情况。**结果:** 治疗后, 两组心绞痛发作次数及持续时间与治疗前比均降低 ($P < 0.05$); 研究组总有效率高于对照组 (93.33% vs. 80.00%, $P < 0.05$); 研究组血清 hs-CRP、SAA、PAR、LDL-C 均低于治疗前 ($P < 0.05$), 血清 NO、HDL-C 则高于治疗前 ($P < 0.05$); 研究组血清 hs-CRP、SAA、PAR、LDL-C 均低于对照组 ($P < 0.05$), 血清 NO、HDL-C 则高于对照组 ($P < 0.05$)。随访 1 年, 研究组不良发生率低于对照组 (8.89% vs. 24.44%, $P < 0.05$)。**结论:** 在西药基础上联合使用化瘀温胆汤对稳定性冠心病患者辅治效果较明显, 且安全性高, 预后不良事件发生率低, 可作为临床辅助用药推广使用。

【关键词】 稳定性冠心病; 化瘀温胆汤; 临床疗效

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Clinical observation of Huayu Wendan Decoction combined with western medicine in the treatment of stable coronary heart disease

YAO Shuai¹, TIAN Miao², CAO Li-juan³, HAN Yu-bo⁴, ZHANG Fu-li²

(1. College of Clinical Medicine; 2. College of Basic Medical, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040; 3. Department of Cardiology, Qiqihar Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qiqihar 161005; 4. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical efficacy of Huayu Wendan Decoction combined with western medicine in treating stable coronary heart disease. **Methods:** A total of 90 patients with stable coronary heart disease were selected as the research objects. According to different treatment methods, they were divided into observation group and control group, with 45 cases in each group. The control group was treated with isosorbide mononitrate tablet + Lipitor + aspirin, and the research group was additionally treated with Huayu Wendan Decoction on the basis of the control group. Both groups were treated for 28 days. Blood samples were collected from 2 groups before and after treatment to detect the levels of serum hS-CRP, nitric oxide (NO), serum amyloid protein A (SAA), platelet aggregation rate (PAR), high density lipoprotein and low density lipoprotein. The frequency and duration of angina pectoris attack and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. The two groups were followed up for 1 year, and the incidence of adverse events was recorded. **Results:** The frequency and duration of angina pectoris in both groups were significantly lower than before treatment. The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (93.33% vs. 80.00%, $P < 0.05$). After treatment, serum hS-CRP, SAA, PAR and LDL-C in the observation group were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). Serum NO and HDL-C were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse events in the observation group was significantly lower than that in the control group (8.89% vs. 24.44%, $P < 0.05$). **Conclusion:** Huayu Wendan Decoction combined with western medicine has obvious efficacy in the adjuvant treatment of

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (LH2020H080)

作者简介: 姚帅 (1990 -), 女, 博士。E-mail: forever531005324@163.com

通讯作者: 张福利, 博士。E-mail: fuli505411368@163.com

stable coronary heart disease, and it is safe to use and has a low incidence of adverse prognostic events. Therefore, it can be considered to be widely used as clinical adjuvant.

【Key words】 Stable coronary heart disease; Blood stasis and gallbladder decoction; Clinical curative effect

冠心病是由冠状动脉粥样硬化、功能性改变及各种因素引发的心脏病的统称,一般临床分为稳定性、急性综合症及特殊类型冠心病,其中稳定性冠心病最为常见。稳定性冠心病可造成至少一支主要分支管 > 50 % 狭窄,当心肌负荷增加时,冠状血流无法满足心肌血氧消耗,则可诱发心绞痛等临床表现^[1]。目前,西医治疗主要采用 β 受体阻滞剂结合硝酸酯类或结合钙拮抗剂等,其在改善血流动力学方面效果显著^[2]。但西药治疗只能暂时缓解心绞痛等临床症状,尚不能延缓病情进展,使心肌恢复健康状态。近年来稳定性冠心病发病率及死亡率逐年上升,炎症反应及血管内皮功能紊乱可诱导并促进稳定性斑块向不稳定性斑块进展,进而引发急性冠脉事件^[3-4]。现代中医认为冠心病与机体痰湿瘀积有关,通过调节机体水液代谢能力,祛痰湿、活气血,可改善冠心病心绞痛症状,有助于延缓疾病进程^[5]。本研究拟探讨化痰温胆汤辅助西药治疗对稳定性冠心病患者炎性因子及内皮因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 9 月至 2019 年 11 月齐齐哈尔市中医医院和黑龙江中医药大学附属第一医院收治的符合纳入标准的 90 例稳定性冠心病患者为研究对象,按不同治疗方式分为研究组和对照组,每组各 45 例。纳入标准:(1)符合中医《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》中痰浊血瘀证的诊断标准^[6]:主症为胸闷或胸闷如窒,胸痛甚者痛引肩背,气短喘促;次症为心悸心烦,形体肥胖,痰多且粘稠,大便黏腻不爽或便秘;舌象为舌体胖大,舌苔白腻或黄白腻,舌质紫黯,或有瘀斑、瘀点;脉象为脉弦或弦滑或弦涩。如出现不少于 3 项的主证和次症,或合并不少于两项次症者,参照舌脉,即可诊断;(2)符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》相关诊断标准^[7];(3)符合加拿大心血管协会(Canadian cardiovascular society, CSS)心绞痛严重程度分级的 I-II 级患者;(4)患者及家属均知情并同意。排除标准:(1)合并严重循环系统疾病者;(2)合并心、肺、肝、肾严重功能不全者;(3)对实验药物过敏者;(4)临床资料不全或依从性差者。两组患者性别、年龄、BMI、病程、同患多病等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	研究组 (n=45)	对照组 (n=45)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	22 / 23	26 / 19	0.40	0.53
年龄(岁)	65.39 ± 6.37	66.06 ± 8.29	0.43	0.67
BMI(kg/m ²)	24.79 ± 6.67	25.07 ± 7.13	0.19	0.85
病程(年)	6.29 ± 3.18	6.79 ± 3.38	0.72	0.47
糖尿病	11(24.44)	13(28.89)	0.23	0.63
高血压	15(33.33)	12(26.67)	0.48	0.49
高血脂	19(42.22)	20(44.44)	0.05	0.83

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组采用单硝酸异山梨酯片(北京京丰制药集团有限公司)20 mg,口服 2 次/d;立普妥(辉瑞制药有限公司)10 mg,口服 1 次/d;阿司匹林(美国拜耳)100 mg,睡前口服 1 次,连续服用 28 d。若心绞痛发作可舌下含服 0.5 mg 硝酸甘油缓解。研究组在对照组的基础上,加用化痰温胆汤治疗,化痰温胆汤方剂配伍:法半夏 10 g、枳实 10 g、陈皮 15 g、竹茹 10 g、酒芍 15 g、丹参 15 g、茯苓 75 g、黄芩 7.5 g、泽泻 10 g、生姜 5 g、甘草 5 g、大枣 5 g。加水煎熬,取煎剂 2.100 L,2 次/日,150 mL/次,7 d 为 1 个疗程,连续服用 4 个疗程。

1.2.2 观察指标 (1)治疗前检测血常规,采集治疗前及治疗后空腹静脉血 5 mL,置于低温离心机(日本日立公司)上,以 3 500 rpm 离心 10 min,分离上清液置于 -80 °C 保存待测。(2)免疫比浊法检测血清超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP),严格按照说明书进行操作。(3)酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检验血清一氧化氮(NO)和血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A protein, SAA)水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,严格按照说明书进行操作。(4)流式细胞仪(贝克曼库尔特)检验血小板凝聚率(platelet aggregation ratio, PAR),严格按照说明书进行操作。(5)电泳法检测患者高密度脂蛋白胆固醇(high density liprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low density liprotein cholesterol, LDL-C)水平,严格按照说明书进行操作。(6)观察两组患者心电图情况,记录治疗前后患者心绞痛发作次数及持续时长,不良反应发生情况。(7)出院后随访 1 年,观察两组患者不良急性事件发生情况,发生死亡、发生急性心肌梗死等恶性心脏疾病为随访终点。

1.3 疗效评定

参考《稳定性冠心病诊断与治疗指南》中的相关疗效评定标准^[6]:(1)显效:心电恢复正常,静息状态ST段回升 >0.1 mV,T波倒置幅度变浅或直立,心绞痛等症状消失;(2)有效:心电图明显改善,心绞痛次数明显降低且持续时间变短;(3)无效:心电图及心绞痛症状无明显变化,且可能有恶化倾向。总有效率=(显效病例+有效病例)/总病例数 $\times 100\%$

1.4 统计学分析

采用SPSS21.0软件进行统计分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两样本 t 检验;用Kaplan-Meier法分析两组预后不良事件发生情况。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后心绞痛情况及疗效比较

治疗前,两组患者心绞痛日发3~4次,约10 min/次,且心前区压榨感较明显,痛引及肩膀,疼痛难忍。治疗后,两组患者心绞痛频率及发作持续时间均降低,其中研究组已无心绞痛症状,对照组心绞痛隔天发作一次,且每次发作5 min后可自行缓解;研究组共有23例显效,19例有效,3例无效;对照组12例显效,24例有效,9例无效,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 治疗过程中不良反应发生情况比较

治疗过程中研究组发生恶心1例(2.22%),对照组不良反应发生13例(28.89%),包括恶心4例、低血压2例、胃痛3例、头痛3例和皮疹1例。两组不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组患者治疗前后疗效比较 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效率
研究组($n=45$)	23 (51.11)	19 (42.22)	3 (6.67)	43 (93.33)
对照组($n=45$)	12 (26.67)	24 (53.33)	9 (20.00)	36 (80.00)
χ^2 值				7.04
P 值				0.03

表3 两组治疗过程中不良反应发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	恶心	低血压	胃痛	头痛	皮疹	总发生率
研究组($n=45$)	1 (2.22)	0	0	0	0	1 (2.22)
对照组($n=45$)	4 (8.89)	2 (4.44)	3 (6.67)	3 (6.67)	1 (2.22)	13 (28.89)
χ^2 值						12.18
P 值						<0.001

2.3 两组患者治疗前后各血清指标水平比较

治疗前,研究组和对照组血清指标水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,研究组血清hs-CRP、SAA、PAR、LDL-C均低于治疗前,血清NO、HDL-C则高于治疗前, ($P < 0.05$);治疗后,研究组血清hs-CRP、SAA、PAR、LDL-C均低于对照组($P < 0.05$),血清NO、HDL-C则高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后血清各指标水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

指标	研究组($n=48$)		对照组($n=48$)		$t_{\text{组间治疗后}}$ 值	$P_{\text{组间治疗后}}$ 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
hs-CRP (mg/L)	1.98 \pm 0.35	0.92 \pm 0.46 *	1.91 \pm 0.56 *	1.37 \pm 0.72 *	3.53	<0.001
NO ($\mu\text{mol/L}$)	26.37 \pm 7.31	46.17 \pm 9.07 *	27.00 \pm 6.92 *	35.22 \pm 7.34 *	6.30	<0.001
SAA (mg/L)	62.07 \pm 10.32	42.07 \pm 9.96 *	60.29 \pm 10.18 *	54.02 \pm 11.07 *	5.38	<0.001
PAR (%)	63.64 \pm 10.07	40.31 \pm 7.79 *	63.37 \pm 10.20 *	50.07 \pm 8.01 *	5.86	<0.001
HDL-C (mmol/L)	0.97 \pm 1.09	2.26 \pm 0.79 *	1.01 \pm 1.01 *	1.42 \pm 0.82 *	4.95	<0.001
LDL-C (mmol/L)	4.02 \pm 1.36	2.63 \pm 0.66 *	4.17 \pm 1.48 *	3.51 \pm 1.17 *	4.40	<0.001

* $P < 0.05$, 两组组内与治疗前比较。

2.4 随访不良事件发生情况比较

两组患者出院后随访1年不良事件发生情况,剔除对照组失访2例。研究组发生急性事件3例,死亡事件1例,不良发生率为8.89%;对照组发生急性事件7例,死亡事件4例,不良发生率为24.44%,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1。

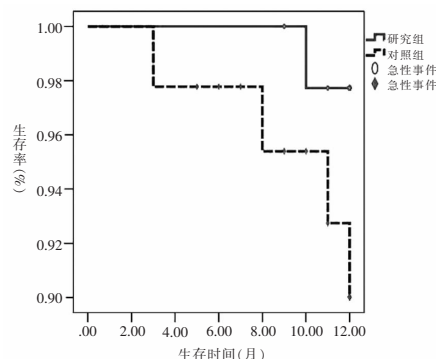


图1 随访1年两组不良事件发生情况

3 讨论

稳定性冠心病患者心绞痛主要由于冠状动脉供血不足, 致心肌缺血缺氧而引发的急性胸痛或胸部不适。长期不良饮食及生活习惯, 使血管内皮损伤, 胆固醇、脂肪等在脉管内沉积, 因而逐渐形成斑块。稳定性斑块可使脉管狭窄或逐渐硬化, 不稳定斑块则可能裂解成碎片或形成凝块随血液流动。当脉管极限狭窄或被斑块阻塞, 即诱发心绞痛, 甚至导致心肌梗死等恶性事件的发生。斑块的形成与血粘稠度升高、血管内皮受损、血小板凝聚等因素有关^[8-10]。稳定性冠心病在中医中属于“胸痹”“心痛”范畴, 中医认为本病的发生与湿、痰等外邪由心入络, 引发血瘀而阻塞心脉相关, 久病入络, 络脉瘀阻则可进一步阻滞气机加重痰、瘀的形成, 病程缠绵而不易痊愈^[11]。本研究治疗胸痹兼顾湿、痰、瘀三方面, 在古方《三因方》^[12]温胆汤的基础上加减化裁成化痰温胆汤, 方中取温胆汤之“分消走泄”法以祛三焦湿热, 另加苦寒之黄芩除湿热并重之证, 兼取方中二陈汤(陈皮、半夏、茯苓、甘草)祛湿又祛痰之妙用。方中填加泽泻, 可清热渗湿以降浊; 加丹参“入心包络破瘀”; 加白芍(酒炙), 借助酒之升提之力, 引药上行, 可发挥养血止痛之功, 兼以祛瘀活血通络之能, 血络通达则心脉得以濡养, 而痹痛消失矣。本研究在西药的治疗基础上加用化痰温胆汤辅助治疗稳定性冠心病, 结果显示, 两组患者经 28 d 治疗后与治疗前相比症状均有所改善, 且研究组的改善程度优于对照组 ($P < 0.05$); 研究组总有效率高于对照组 (93.33% vs. 80.00%, $P < 0.05$); 在治疗过程中, 研究组不良反应发生率低于对照组 (2.22% vs. 28.89%, $P < 0.05$)。两组患者出院后随访 1 年发现, 对照组患者不良事件发生率 24.44% (11/45) 高于研究组 (2.44% vs. 8.89%, $P < 0.05$)。

HDL-C 及 LDL-C 均是冠心病发生及预后的主要影响因素, HDL-C 每升高 1.00 mmol/L, 冠心病的发生风险可降低 55.2%^[13]。HDL 通过接受并将动脉壁细胞内过剩的胆固醇转运至肝脏再循环, 或以胆酸的形式排泄, 而发挥抗动脉粥样硬化的作用, 该过程被称为胆固醇外流能力^[14]。SAA 是一种急性时相蛋白, 可置换炎症期间 HDL 中的载脂蛋白 A1, 进而降低 HDL 的胆固醇外流能力, 促进动脉壁细胞内胆固醇的堆积, 加速斑块形成^[15]。此外, 被 SAA 重塑的 HDL 与巨噬细胞的亲和力增加, 可通过巨噬

细胞的转运作用进入脂质斑块内部, 使斑块内部软化, 稳定性降低, 以致加速不稳定斑块的形成。当心肌组织受损或坏死后, 单核巨噬细胞和泡沫细胞被激活并大量释放 hs-CRP 等炎症因子, 放大炎症反应^[16-17], 影响内皮细胞表型, 造成内皮损伤, 进而促进稳定性斑块向不稳定性斑块进展。NO 可维持血管保持正常舒张状态, 当动脉粥样硬化后, 由于血流变慢, NO 分泌减少使进入血小板中抑制鸟苷酸环化酶活性的能力降低, 间接促进血管痉挛, 加重冠状动脉狭窄及血小板贴壁黏附^[18]。与此同时, 炎症因子通过损伤血管内皮, 抑制 NO 的分泌, 间接上调血管黏附因子的表达水平, 进而使黏附在血管内壁上的白细胞深入内皮层, 分化并释放更多炎症因子, 正向促进了动脉斑块形成及裂解的恶性循环^[19]。本研究中, 治疗前, 两组患者血清 hs-CRP、ON、PAR、血管淀粉样蛋白 A 及 HDL-C、LDL-C 水平无明显差异; 治疗后, 研究组 hs-CRP、SAA、PAR、LDL-C 均低于治疗前且低于对照组 ($P < 0.05$), 而血清 NO、HDL-C 高于治疗前且高于对照组 ($P < 0.05$)。提示在西药治疗基础上加用化痰温胆汤可降低机体的炎症反应, 促进 NO 表达, 恢复血管内皮功能; 还通过降低 LDL-C 及 SAA 水平, 上调 HDL-C 水平, 达到降低血脂作用并间接促进 HDL 胆固醇外流, 降低动脉血管内斑块的形成及裂解; 通过下调 PAR, 降低血栓的形成, 继而降低心绞痛的发生率。

综上所述, 在西药基础上联合使用化痰温胆汤对稳定性冠心病患者辅治效果较明显, 且安全性高, 预后不良事件发生率低, 可考虑作为临床辅助用药推广使用。

参考文献

- [1] Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease [J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(15): 1395 - 1407.
- [2] 史伟东, 胡云平, 冯燕, 等. 阿司匹林肠溶片联合氯吡格雷治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(11): 1493 - 1495.
- [3] Wirtz PH, von Känel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease [J]. *Current Cardiology Reports*, 2017, 19(11): 111.
- [4] Cheng G, Shan XF, Wang XL, et al. Endothelial damage effects of circulating microparticles from patients with stable angina are reduced by aspirin through ERK/p38 MAPKs pathways [J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2017, 35(4): e12273.

(下转第 42 页)