

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.16.010

临床研究

通窍救心油舌下给药治疗冠心病不稳定型心绞痛 30 例临床观察

陈涛¹, 李荣^{2*}, 李思宁², 褚庆民², 郑耿东²

(1. 广州中医药大学, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院)

摘要 目的 评价通窍救心油舌下给药治疗冠心病不稳定型心绞痛的疗效及安全性。方法 选择冠心病不稳定型心绞痛患者 118 例, 随机分为舌下组 30 例、口服组 29 例、外搽组 31 例及对照组 28 例。在西医标准疗法的基础上, 舌下组舌下含服通窍救心油; 口服组口服通窍救心油; 外搽组用通窍救心油外搽人中穴; 对照组口服硝酸异山梨酯片, 心绞痛发作时可临时增加 1 次用药, 各组均治疗 7 天。治疗前后观察每周心绞痛发作次数、胸痛程度积分、胸闷程度积分, 并于治疗后评价患者心绞痛缓解时间疗效、心电图疗效及安全性。结果 治疗后各组每周心绞痛发作次数、胸痛程度积分、胸闷程度积分、心绞痛缓解时间疗效、心电图疗效均较治疗前好转 ($P < 0.05$); 治疗后舌下组心绞痛缓解时间总有效率与口服组、外搽组、对照组比较差异均无统计学意义, 但舌下组每周心绞痛发作次数、胸痛程度积分、胸闷程度积分、心绞痛缓解时间显效率及心电图有效率均优于口服组与外搽组 ($P < 0.0167$), 与对照组比较疗效相当。观察期间, 对各组患者试验前后肝、肾功能, 血、尿、便常规的异常结果进行了统计描述, 各组均无加重。结论 通窍救心油舌下给药治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效确切且安全, 在快速缓解心绞痛、减少心绞痛发作次数、减轻胸痛胸闷程度、改善心电图心肌缺血方面与硝酸异山梨酯片疗效相当, 起效时间明显优于外搽及口服给药。

关键词 冠心病; 不稳定型心绞痛; 通窍救心油; 舌下给药

冠心病不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA) 是冠状动脉供血不足, 心肌急剧的、暂时的缺血和缺氧所引起的临床综合征。心绞痛发作时, 及时扩张冠状动脉及缓解临床症状, 对于防治心肌不可逆性损伤和猝死的发生具有重要价值^[1]。中成药通窍救心油具有芳香开窍、理气止痛的功效, 现代多以口服或外搽的方式作为心绞痛发作时的急救药物^[2]。研究表明^[3-4], 药物在舌下吸收后直接进入体循环, 疗效发挥迅速。本研究通过改变通窍救心油给药途径, 观察其治疗不稳定型心绞痛的疗效及安全性。本研究经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准 (批件号: ZYYECK [2017] 014)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[5]: 1) 典型的

心绞痛症状, (1) 静息性心绞痛: 心绞痛发作在休息时, 并且持续时间通常在 20 min 以上; (2) 初发心绞痛: 1 个月内新发心绞痛, 可表现为自发性发作与劳力性发作并存, 疼痛分级^[6]在Ⅲ级以上; (3) 恶性劳力型心绞痛: 既往有心绞痛病史, 近 1 个月内心绞痛恶化加重, 发作次数频繁、时间延长或痛阈降低 (心绞痛分级至少增加Ⅰ级, 或至少达到Ⅲ级)。2) 典型的缺血性心电图改变: 新发或一过性 ST 段压低 ≥ 0.1 mV, 或 T 波倒置 ≥ 0.2 mV。3) 心肌损伤标记物 (心肌肌钙蛋白 T、心肌肌钙蛋白 I 或肌酸激酶同工酶) 测定一般无异常增高。4) 诊断未明确的不典型的患者而病情稳定者, 可以行冠状动脉造影等检查, 冠状动脉造影是诊断冠心病的金指标。

中医诊断及辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[7] 及《中医诊断学》^[8] 中胸痹心痛属气滞血瘀证型, 症见: 胸痛, 胸闷, 心悸, 精神抑郁, 失眠多梦, 头胀头晕, 胸胁胀满, 唇舌紫暗, 脉涩。

基金项目: 广东省省级科技计划项目 (2014A020221071)

* 通讯作者: 13798184933@126.com, 13798184933

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断及中医辨证标准者; 2) 年龄 18~80 岁; 3) 自愿受试并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并增加死亡率的因素: 如重度心功能不全, 严重肝、肾功能损害等; 2) 目前有明确急性感染或存在慢性炎症或风湿免疫疾病者; 3) 禁用芳香通窍类药物者; 4) 妊娠、哺乳期妇女, 近期有生育意向者; 5) 对试验药物成分过敏者; 6) 精神病患者; 7) 运动员; 8) 同期参加其他临床试验者。

1.4 剔除标准

由于受试者本身或医疗方面等原因造成不依从者; 未按规定用药或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.5 一般资料

125 例为 2016 年 6 月至 2017 年 1 月在广州中医药大学第一附属医院心内科住院患者, 由 SPSS 23.0 软件生成的随机数字表, 设置 4 组。纳入后因数据不全剔除 7 例 (舌下组 1 例, 口服组 2 例, 外搽组 2 例, 对照组 2 例), 最终完成试验 118 例, 其中舌下组 30 例, 口服组 29 例, 外搽组 31 例, 对照组 28 例。表 1 示, 各组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

各组患者均根据病情需要予西医标准疗法^[2]: 阿司匹林肠溶片 (拜耳医药保健有限公司, 国药

准字: J20130078) 100 mg 口服, 每日 1 次; 硫酸氢氯吡格雷片 [赛诺菲 (杭州) 制药有限公司, 国药准字: J20130083] 75 mg 口服, 每日 1 次; 阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司, 国药准字: H20051408) 20 mg 口服, 每晚 1 次; 琥珀酸美托洛尔缓释片 (阿斯利康制药有限公司, 国药准字: J20150044) 47.5 mg 口服, 每日 1 次; 培哚普利片 [施维雅 (天津) 制药有限公司, 国药准字: H20034053] 4 mg 口服, 每日 1 次。陪哚普利片无法耐受者选用缬沙坦胶囊 (北京诺华制药有限公司, 国药准字: H20040217) 80 mg 口服代替, 每日 1 次。若患者合并高血压病、糖尿病等疾病, 分别予规范调整血压、血糖等治疗。

舌下组: 再给予通窍救心油 [广州白云山星群 (药业) 股份有限公司, 国药准字: Z44022216] 舌下给药, 每次 3 滴, 每日 3 次; 心绞痛发作时临时予舌下含服通窍救心油 3 滴。

口服组: 再给予通窍救心油口服给药, 每次 3 滴, 每日 3 次; 心绞痛发作时临时予口服通窍救心油 3 滴。

外搽组: 再给予通窍救心油 3 滴外搽人中穴, 每日 3 次; 心绞痛发作时临时予通窍救心油 3 滴外搽人中穴。

对照组: 再给予口服硝酸异山梨酯片 (江苏方强制药厂有限责任公司, 国药准字: H32024617), 每次 5 mg, 每日 3 次; 心绞痛发作时临时予舌下含服硝酸异山梨酯片 1 片。

心绞痛发作时, 如果给药 5 min 心绞痛仍不缓

表 1 各组冠心病不稳定型心绞痛患者一般资料比较

组别	舌下组 (30 例)	口服组 (29 例)	外搽组 (31 例)	对照组 (28 例)
男性 [例 (%)]	20 (66.7)	21 (72.4)	21 (67.7)	19 (67.9)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	63.63 $\pm$ 11.44	65.07 $\pm$ 11.55	64.32 $\pm$ 11.34	65.71 $\pm$ 7.81
BMI 指数 ^[3] [例 (%)]				
< 18.5	2 (6.7)	2 (6.9)	3 (9.7)	1 (3.6)
18.5 ~ 25	19 (63.3)	18 (62.1)	18 (58.1)	19 (67.9)
25 ~ 28	4 (13.3)	6 (20.7)	6 (19.4)	6 (21.4)
> 28	5 (16.7)	3 (10.3)	4 (12.9)	2 (7.1)
合并疾病情况 [例 (%)]				
合并高血压病	19 (63.3)	21 (72.4)	22 (71.0)	19 (67.9)
合并糖尿病	14 (46.7)	11 (37.9)	14 (45.2)	9 (32.1)
合并血脂异常	11 (36.7)	15 (51.7)	13 (41.9)	14 (50.0)
心绞痛分级 [例 (%)]				
I 级	0	0	0	0
II 级	8 (26.7)	6 (20.7)	7 (22.6)	7 (25.0)
III 级	21 (70.0)	22 (75.9)	23 (74.2)	20 (71.4)
IV 级	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.2)	1 (3.6)

解, 各组患者均立即舌下含服硝酸甘油片 (北京益民药业有限公司, 国药准字: H11021022) 0.5 mg, 同时报告主治医师, 根据《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 (2007)》^[6] 进行相关处理。

各组皆持续用药 7 天。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 疗效性观察指标 治疗前后观察心绞痛发作时的缓解时间, 每周心绞痛发作次数、胸痛程度积分^[6]、胸闷程度积分^[6] (胸闷、胸痛均无计 0 分, 轻度计 2 分, 中度计 4 分, 重度计 6 分) 以及心电图的变化。

2.2.2 安全性检测指标 治疗前后检测肝、肾功能, 血、尿、便常规等评价药物安全性; 统计描述试验过程中出现的不良事件、处理办法及与研究药物相关性。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 心绞痛缓解时间疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[7]: 3 min 以内止痛为显效; 3 ~ 5 min 止痛为有效; 超过 5 min 止痛或加服其他药物止痛为无效。

2.3.2 心电图疗效标准 参照文献^[8] 中冠心病心绞痛及心电图疗效标准^[9]。显效: 心电图恢复至“大致正常”或“正常”。有效: ST 段降低, 治疗后回升 0.05 mV 以上, 但尚未达到正常水平, 在主要导联倒置 T 波变浅 (达 25% 以上), 或 T 波由平坦变直立, 房室或室内传导阻滞改善者。无效: 心电图与治疗前基本相同。加重: 治疗后 ST 段降低加重, 或 T 波由平坦变倒置, 以及出现异位心律失常者。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 用药前后资料满足正态性及方差齐性, 组内

比较采用 t 检验, 各组间比较采用方差分析。计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验。组间总体比较 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 组间两两比较采用 Bonferroni 校正, $P < 0.0167$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组患者治疗前后每周心绞痛发作次数与胸痛、胸闷程度积分比较

表 2 示, 治疗前各组患者每周心绞痛发作次数、胸痛程度积分、胸闷程度积分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组患者治疗后每周心绞痛发作次数、胸痛程度积分、胸闷程度积分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后各组患者每周心绞痛发作次数及胸痛、胸闷程度积分比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 舌下组在降低心绞痛发作次数、胸痛、胸闷程度方面优于口服组及外搽组 ($P < 0.0167$), 与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.0167$)。

3.2 各组患者心绞痛缓解时间疗效比较

表 3 示, 各组心绞痛缓解时间总有效率、显效率组间整体比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 舌下组心绞痛缓解时间总有效率与口服组、外搽组、对照组相当, 差异均无统计学意义 ($P > 0.0167$), 舌下组心绞痛缓解时间显效率优于口服组、外搽组 ($P < 0.0167$), 与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.0167$)。

表 3 各组冠心病不稳定型心绞痛患者心绞痛缓解时间疗效比较 例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
舌下组	30	18(60.00)	6(20.00)	6(20.00)	24(80.00)
口服组	29	5(17.24)	17(58.62)	7(24.14)	22(75.86)
外搽组	31	5(16.13)	19(61.29)	7(22.58)	24(77.42)
对照组	28	16(57.14)	7(25.00)	5(17.86)	23(82.14)

表 2 各组冠心病不稳定型心绞痛患者治疗前后每周心绞痛发作次数与胸痛、胸闷程度积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	每周心绞痛发作次数	胸痛程度积分 (分)	胸闷程度积分 (分)
舌下组	治疗前	30	3.93 ± 0.91	4.47 ± 1.36	3.33 ± 1.42
	治疗后	30	1.73 ± 0.78*	0.93 ± 1.01*	0.87 ± 1.01*
口服组	治疗前	29	3.55 ± 1.15	4.21 ± 1.24	3.59 ± 1.45
	治疗后	29	2.34 ± 0.86* [△]	2.00 ± 0.93* [△]	1.79 ± 0.98* [△]
外搽组	治疗前	31	3.65 ± 1.11	4.39 ± 1.31	3.74 ± 1.44
	治疗后	31	2.29 ± 0.82* [△]	1.68 ± 0.91* [△]	1.68 ± 1.17* [△]
对照组	治疗前	28	3.64 ± 1.25	4.21 ± 1.47	3.43 ± 1.43
	治疗后	28	1.68 ± 0.86*	1.14 ± 1.01*	1.00 ± 1.02*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与舌下组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 各组患者心电图疗效比较

表 4 示, 各组心电图疗效整体比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 舌下组心电图疗效总有效率优于口服组及外搽组 ($P < 0.0167$), 与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.0167$)。

表 4 各组冠心病不稳定型心绞痛患者心电图疗效比较 例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
舌下组	30	13(43.33)	14(46.67)	3(10.00)	0	27(90.00)
口服组	29	8(27.58)	7(24.14)	14(48.28)	0	15(51.72)
外搽组	31	8(25.81)	9(29.03)	14(45.16)	0	17(54.84)
对照组	28	12(42.86)	11(39.28)	5(17.86)	0	23(82.14)

3.4 安全性指标

表 5 示, 对每组患者试验前后血常规、肾功能、肝功能、尿常规及大便常规的异常结果进行监测, 各组均无加重。

表 5 各组患者治疗前后安全性指标比较 (例)

指标	时间	舌下组	口服组	外搽组	对照组
血常规	治疗前	9	9	12	11
	治疗后	5	6	7	5
血肌酐	治疗前	5	4	8	5
	治疗后	3	3	7	4
天门冬氨酸氨基转移酶	治疗前	3	2	3	2
	治疗后	2	2	2	2
尿常规	治疗前	8	8	3	8
	治疗后	2	3	0	1
大便常规	治疗前	3	1	3	4
	治疗后	0	0	1	0

对照组共 2 例患者发生轻度头痛 2 例次, 报告主治医师, 并予卧床休息、停用硝酸异山梨酯片等处理后不适症状逐渐缓解。

4 讨论

通窍救心油源于宋代《太平惠民和剂局方》所记载的苏合香丸, 由檀香、木香、沉香、苏合香、冰片、麝香、乳香、薄荷脑、樟脑组成, 具有芳香开窍、理气止痛的功效。中医学认为, 冠心病类疾病系心气郁结所致, 气结则血凝导致瘀血阻塞心窍, 或并有寒邪滞留经脉等表现, “寒则凝, 温则行” “痛则不通, 通则不痛”, 故可用麝香、苏合香^[1]、沉香^[1]等芳香走窜, 药效迅速之辛温通窍药配伍他药, 以芳香温通开窍法治之, 麝香有强的芳香宣窍之力, 并可活血散瘀, 且起效快, 持续时间长^[12-13], 故广泛用于冠心病的救治。

中医理论认为, 心在窍为舌, 舌为心之外候,

为心之苗, 司味觉, 表言语, 功能正常, 则舌质柔软, 如心血不足, 则舌质淡白; 热入心包, 则见舌强语謇; 心血瘀阻, 则舌质紫暗; 心火上炎, 则舌尖红赤甚而舌质糜烂生疮。脾主运化, 而足太阴脾经“连舌本, 散舌下”, 故可借脾运化之力助药物吸收。舌下给药方法治疗心系病证源于葛洪所撰的《肘后备急方》, 其善用辛温发散之性的药物, 置于舌下含服用于尸厥、卒厥等急症的救治^[14]。现代研究^[15-16]表明, 药物以舌下给药的途径进入体内吸收时间仅需 30 秒至 1 分钟, 不受肝肠首过效应的影响, 比口服途径给药吸收快将近 20 倍。本研究通过开展舌下给药途径, 对比舌下含服、内服和外搽等不同给药方式对临床疗效的影响, 并且与硝酸异山梨酯片组作对照, 发现患者每周心绞痛发作次数、胸痛胸闷程度、心绞痛缓解时间、心电图疗效各组间比较有统计学意义 ($P < 0.05$), 舌下组心绞痛缓解总有效率与口服组、外搽组、对照组相当 ($P > 0.0167$), 舌下组每周心绞痛发作次数、胸痛胸闷程度、心绞痛缓解显效率及心电图改善总有效率优于口服组、外搽组 ($P < 0.0167$), 与对照组疗效相当 ($P > 0.0167$)。因此, 通窍救心油舌下给药能快速缓解心绞痛、减少心绞痛发作次数, 胸痛胸闷、心电图缺血改变方面相当于硝酸异山梨酯片, 起效时间明显优于外搽及口服给药途径。

研究过程中发现, 通窍救心油在缓解心绞痛以外的症状方面尚有作用, 但由于样本量的限制而未进行相关统计。今后可实施多中心、进行大样本的观察, 并增加实验室观察指标, 例如内皮素/一氧化氮、一氧化氮合酶等以观察其对动脉粥样硬化进程的影响。

参考文献

- [1] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀, 等. 实用内科学 [M]. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1467-1470.
- [2] 柳璐, 黄萍, 翟小玲, 等. 通窍救心滴丸抗心肌缺血、镇痛作用实验研究 [J]. 西北药学杂志, 2012, 11(27): 555-557.
- [3] 梁硕, 李超英. 舌下给药研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(6): 1309-1311.
- [4] 朱艳丽. 硝酸甘油舌下含服和喷雾吸入用于稳定型心绞痛患者发作治疗对比研究 [J]. 当代医学, 2016, 22(3): 11-13.
- [5] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北

- 京: 中国医药科技出版社, 2002: 69-73.
- 〔7〕 朱文锋, 庄泽澄, 吴承玉, 等. 中医诊断学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 163-177.
- 〔8〕 陈春明, 孔灵芝, 闻芝梅, 等. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试行) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 3-4.
- 〔9〕 刘国仗, 吴宁, 胡大一, 等. 心血管药物临床试验评价方法的建议 [J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(6): 405.
- 〔10〕 赵培, 岳少乾, 马妍, 等. 苏合香对脑微血管内皮细胞氧糖剥夺/复氧损伤的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(9): 847-849.
- 〔11〕 王灿红, 郭鹏, 王帅, 等. 沉香药用记载、临床应用及药理作用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(10): 1082-1084.

- 〔2〕 罗云, 杨明, 廖正根, 等. 麝香及其代用品人工麝香质量评价方法研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(1): 13-17.
- 〔3〕 JIN C, YAN CX, LUO Y, et al. Fast and direct quantification of underivatized muscone by ultra performance liquid chromatography coupled with evaporative light scattering detection [J]. J Sep Sci, 2013, 36(11): 1762-1767.
- 〔4〕 胡莹, 梅全喜. 《肘后备急方》所创舌下给药对急症治疗的探讨 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1981-1982.
- 〔5〕 王霜. 浅谈中药给药方式对药物吸收的影响 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(24): 44-45.
- 〔6〕 张艳萍. 药物剂型及给药途径的临床合理应用性 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(34): 144-145.

Clinical Observation on Sublingual *Tongqiao Jiuxin You* (通窍救心油) in Treating 30 Cases of Unstable Angina CHEN Tao¹, LI Rong², LI Sining², CHU Qingmin², ZHENG Gengdong²

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. First Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of sublingual *Tongqiao Jiuxin You* (通窍救心油, TJY) in treating unstable angina. **Methods** Totally 118 patients with unstable angina were selected, and they were randomized into a sublingual group (30 cases), an oral group (29 cases), a topical application group (31 cases) and a control group (28 cases). In addition to the standard western medicine treatment, the sublingual group was given sublingual TJY, while the oral group was given oral TJY, the topical application group TJY externally applied to point Renzhong (DU26) and the control group was given oral Isosorbide Dinitrate Tablets. All patients could additionally take the same medicine when angina attacked. All groups were treated for 7 days. Before and after treatment, weekly angina attack number, chest pain score and chest tightness score were observed. The efficacy of angina remission time and electrocardiogram (ECG) efficacy and safety were evaluated after treatment. **Results** After treatment, the weekly angina attack number, chest pain score, chest tightness score, efficacy of angina remission time and ECG efficacy in each group were all improved significantly than before ($P < 0.05$). There was no significant difference in total effective rate of angina remission time between the sublingual group and the oral group, the topical application group and the control group. Compared with those in the oral group and the topical application group, the weekly angina attack number, chest pain score, chest tightness score, efficacy of angina remission time and ECG efficacy in the sublingual group were significant better ($P < 0.0167$), while there were the equal effect in the weekly angina attack number, chest pain score, chest tightness score, efficacy of angina remission time and ECG efficacy between the sublingual group and the control group. There were no differences in the abnormal results of liver and kidney function, as well as the blood, urine and stool routine tests between before and after treatment in all groups. **Conclusion** Sublingual TJY in the treatment of unstable angina seems effective and safe. It seems equivalent to Isosorbide Dinitrate Tablets in rapidly relieving angina, reducing the number of angina attacks, reducing chest pain and chest tightness degrees and improving myocardial ischemia showed in ECG. The effective time in the sublingual administration seems better than the topical application and the oral administration.

Keywords coronary heart disease; unstable angina; *Tongqiao Jiuxin You* (通窍救心油); sublingual administration
(收稿日期: 2017-03-03; 修回日期: 2017-04-24)

编辑: 叶 晨