

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.05.011

益气活血解毒合剂联合西药治疗冠状动脉弥漫性病变心绞痛 30 例临床观察

王 燕¹, 于志远², 李 晓^{1*}

(1. 山东中医药大学附属医院, 山东省济南市经十路 16369 号, 250014; 2. 山东中医药大学)

摘要 目的 观察益气活血解毒合剂联合西药治疗冠状动脉弥漫性病变心绞痛的临床疗效。方法 冠状动脉弥漫性病变心绞痛患者 60 例, 随机分为治疗组和对照组各 30 例, 治疗组为西药常规治疗加服益气活血解毒合剂, 每次 100 ml, 每日 2 次; 对照组为西药常规治疗加服通心络胶囊, 每次 4 粒, 每日 3 次。两组均治疗 4 周。观察两组患者治疗前后中医证候积分、心电图及左心室射血分数 (LVEF) 及不良反应。评价治疗后心绞痛症状疗效、心电图疗效、中医证候疗效。结果 心绞痛症状疗效比较, 治疗组总有效率 100%, 对照组为 93.33%; 心电图疗效比较, 治疗组总有效率 86.67%, 对照组为 40.00%; 中医证候综合疗效比较, 两组总有效率均为 100%。以上经 *Ridit* 分析, 两组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组优于对照组。两组治疗后 LVEF 均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组 LVEF 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组中医证候积分均较本组治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组中医证候积分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 益气活血解毒合剂配合常规西药可以改善冠状动脉弥漫性病变患者心肌缺血状态, 提高其心功能。

关键词 冠心病; 冠状动脉弥漫性病变; 益气活血解毒合剂; 心绞痛

冠状动脉病变分为 A、B、C 三种类型, 其中 C 型是冠状动脉狭窄的长度大于 20 mm 的弥漫性冠状动脉病变, 是冠状动脉病变的复杂类型之一^[1], 经皮冠状动脉成形术 (PCI) 及冠状动脉搭桥术 (CABG) 难度大, 术中并发症发生率高。由于伴随冠状动脉小血管、微血管病变, 两种手术均不能达到完全血运重建的目的^[2]。本研究针对其“热毒伤络”临床疗效病机, 评估益气活血解毒合剂联合西药对其的临床疗效, 报道如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准及中医辨证标准

西医诊断标准参照《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》^[3] 制定的冠心病心绞痛诊断标准。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4] 中胸痹 (冠心病心绞痛) 标准及国家技术监督局发布的《中医临床诊疗术语·证候部分》^[5] 结合临床经验制定。气虚血瘀, 热毒伤络辨证标

准: 主症: 胸痛、胸闷、心悸、气短; 次症: 疲倦乏力、口干、口苦、五心烦热、便秘; 舌脉: 舌紫暗或暗红, 苔黄厚腻, 脉弦滑或滑数。具备主症 2 项, 次症 3 项, 参照舌脉即可辨证。

1.2 纳入标准

符合上述冠心病心绞痛诊断标准及中医辨证标准; 冠状动脉 CT 血管造影结果显示冠状动脉弥漫性狭窄; 年龄 18 ~ 75 岁; 自愿接受临床观察的患者并签署知情同意书。

1.3 排除标准

冠心病急性心肌梗死以及其他心脏疾病、非心脏疾病所致胸痛者; 合并重度高血压病、重度心肺功能不全、重度心律失常。

1.4 一般资料

收集 2012 年 2 月至 2013 年 10 月在山东中医药大学附属医院心内科就诊患者 60 例。采用随机数字表法分为对照组和治疗组各 30 例。对照组中男 16 例, 女 14 例; 年龄 54 ~ 72 岁, 平均 (61.67 ± 6.56) 岁; 病程 1 ~ 20 年, 平均 (7.50 ± 6.36) 年; 合并高血压病 21 例, 糖尿病 9 例, 高脂血症

基金项目: 国家中医药管理局重点学科建设项目

* 通讯作者: lixia617@163.com, (0531) 68616008

6 例; 冠状动脉病变数: 冠状动脉单支病变 10 例, 二支病变 15 例, 三支病变 5 例; 冠状动脉病变位置: 右冠状动脉病变 13 例 (弥漫性病变 11 例), 左主干病变 4 例, 左前降支病变 28 例 (弥漫性 21 例), 回旋支病变 16 例 (弥漫性病变 14 例); 心绞痛症状分级^[4]: 轻度 0 例, 中度 22 例, 重度 8 例。治疗组中男 15 例, 女 15 例; 年龄 46 ~ 75 岁, 平均 (64.00 ± 9.57) 岁; 病程 4 ~ 24 年, 平均 (8.25 ± 6.71) 年; 合并高血压病 20 例, 糖尿病 11 例, 高脂血症 7 例; 冠状动脉病变数: 冠状动脉单支病变 10 例, 二支病变 13 例, 三支病变 7 例; 冠状动脉病变位置: 右冠状动脉病变 15 例 (弥漫性病变 12 例), 左主干病变 6 例, 左前降支病变 30 例 (弥漫性 24 例), 回旋支病变 12 例 (弥漫性病变 9 例); 心绞痛症状分级: 轻度 0 例, 中度 25 例, 重度 5 例。两组患者临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均给予饮食控制、西药常规治疗, 包括: 卡托普利片 (每片 12.5 mg, 中美上海施贵宝制药有限公司, 批号 1403031) 每次 1 片, 每天 3 次口服, 或代文 (缬沙坦, 每粒 80 mg, 北京诺华制药有限公司, 批号 X1619) 每次 1 粒, 每天 1 次口服; 倍他乐克缓释片 (琥珀酸美托洛尔, 每片 47.5 mg, 阿斯利康制药有限公司, 批号 1403033) 每次 1 片, 每天 1 次口服; 来适可 (氟伐他汀钠缓释片, 每粒 80 mg, 北京诺华制药有限公司, 批号 X0148) 每次 1 片, 每天 1 次口服; 齐征 (低分子肝素钠注射液, 每支 5000 IU, 山东齐鲁制药有限公司, 批号 4060122EL) 每次 1 支, 每天 2 次, 皮下注射; 拜阿司匹林 (每片 100 mg, 拜耳医药保健有限公司, 批号 BJ17121) 每次 1 片, 每天 1 次口服; 鲁南欣康 (单硝酸异山梨酯, 每片 20 mg, 齐鲁贝特制药有限公司, 批号 07130943) 每次 1 片, 每天 2 次口服等药物治疗。两组患者心绞痛发作时可给予硝酸甘油片 (每片 0.5 mg, 北京益民药业有限公司生产, 国药准字 H11021022) 舌下含化。

对照组: 在常规治疗基础上加通心络胶囊 (每粒 0.26 g, 石家庄以岭药业股份有限公司, 批号 A1404045) 每次 4 粒, 每天 3 次, 口服。

治疗组: 在常规治疗基础上口服益气活血解毒

合剂 (每袋 100 ml, 山东中医药大学附属医院药房加工成袋装合剂), 每日 2 次, 每次 100 ml。益气活血解毒合剂组成: 黄芪 30 g, 麦冬 15 g, 五味子 9 g, 黄连 12 g, 黄芩 12 g, 栀子 12 g, 桂枝 12 g, 白芍 12 g, 川芎 15 g, 延胡索 30 g, 三七粉 3 g, 冰片 0.3 g, 葛根 30 g, 烫水蛭 6 g, 甘草 9 g。

两组疗程均为 4 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5], 观察两组治疗前后主症 (胸痛、胸闷、心悸、气短) 及次症 (疲倦乏力、口干、口苦、五心烦热、便秘) 的变化, 主症按轻、中、重分别计 2、4、6 分, 次症按轻、中、重分别计 1、2、3 分, 舌脉根据无、有分别计 0、1 分。

2.2.2 心电图及左室射血分数 (LVEF) 观察治疗前后心电图 ST-T 变化; 常规心脏超声 (GEVivid7 Dimension 心脏超声仪, 美国通用电气公司) 测量 LVEF。

2.2.3 不良事件 两组治疗前后检测血、尿、大便常规及肝肾功能, 并记录不良事件。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 心绞痛症状疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[5] 制定。1) 中度: 显效: 症状消失或基本消失; 有效: 症状减轻到“轻度”的标准; 无效: 症状基本与治疗前相同; 加重: 疼痛发作次数、程度及持续时间有所加重 (或达到“重度”的标准)。2) 重度: 显效: 症状基本消失或减轻到“轻度”的标准; 有效: 症状减轻到“中度”的标准; 无效: 症状与治疗前相同; 加重: 疼痛发作次数、程度及持续时间有所加重。

2.3.2 心电图疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[5], 显效: 心电图恢复至大致正常 (即正常范围) 或达到正常心电图; 有效: ST 段的降低, 以治疗后回升 0.05 mV 以上, 但未达到正常水平, 在主要导联倒置 T 波改变变浅 (达 25% 以上者), 或 T 波由平坦变为直立, 房室或室内传导阻滞改善者; 无效: 心电图基本与治疗前相同; 加重: ST 段较治疗前降低 0.05 mV 以上, 在主要导联倒置 T 波加深 (达 25% 以上) 或直立 T 波变平坦, 平坦 T 波变倒置, 以及出现异位心律、房室传导阻滞或室内传导阻滞。

2.3.3 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5], 显效: 临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 > 70%; 有效: 临床症状、

体征均有好转, 证候积分减少 $>30\%$ 但 $\leq 70\%$; 无效: 临床症状、体征无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 $\leq 30\%$; 加重: 有效临床症状、体征均有加重, 证候积分升高。

2.4 统计学方法

数据采用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验、*Ridit* 分析。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后心绞痛症状疗效比较

本研究因例数少, 故将中度、重度合并计算。治疗组 30 例中显效 22 例 (73.33%), 有效 8 例 (26.67%), 无效 0 例, 总有效率 100%; 对照组 30 例中显效 10 例 (33.33%), 有效 18 例 (60.00%), 无效 2 例 (6.67%), 总有效率 93.33%。两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

3.2 两组患者治疗前后心电图疗效比较

治疗组 30 例中显效 11 例 (36.67%), 有效 15 例 (50.00%), 无效 4 例 (13.33%), 总有效率 86.67%; 对照组 30 例中显效 5 例 (16.67%), 有效 7 例 (23.33%), 无效 18 例 (60.00%), 总有效率 40.00%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

3.3 两组患者治疗前后中医证候疗效的比较

治疗组 30 例中显效 28 例 (93.33%), 有效 2 例 (6.67%), 无效 0 例, 总有效率 100%; 对照组 30 例中显效 0 例, 有效 30 例 (100%), 无效 0 例, 总有效率 100%, 经 *Ridit* 分析, 治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后 LVEF 及中医证候积分比较

表 1 示, 两组治疗后 LVEF 均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 LVEF 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组中医证候积分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组中医证候积分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组冠状动脉弥漫性病变心绞痛患者治疗前后 LVEF 及中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	LVEF (%)	中医证候积分 (分)
治疗组	治疗前	30	53.80 $\pm$ 18.94	10.92 $\pm$ 4.25
	治疗后	30	59.20 $\pm$ 14.31* ^Δ	1.83 $\pm$ 1.90* ^Δ
对照组	治疗前	30	59.75 $\pm$ 14.72	12.58 $\pm$ 4.68
	治疗后	30	61.00 $\pm$ 12.84*	5.92 $\pm$ 3.06*

注: LVEF, 左心室射血分数; 与本组同项目治疗前比较,

* $P < 0.05$; 与对照组同项目治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.5 两组患者不良事件比较

治疗前后两组患者肝、肾功能; 血、尿、大便常规均未发现异常。两组患者治疗过程中均未发现不良事件。

4 讨论

冠状动脉弥漫斑块多为高危患者, 动脉粥样硬化广泛, 钙化明显, 死亡率高^[1]。Ambrose 等^[2]发现, 决定不稳定型心绞痛 (UA) 的不稳定性不在于冠状动脉病变的范围及狭窄程度, 而在于冠状动脉病变的形态。《素问·五常政大论》曰 “夫毒者, 皆五行标盛暴烈之气所为也”; 《金匱要略心典》载 “毒, 邪气蕴结不解之谓”, 反映了毒邪 “其性暴烈、蕴结不解而来, 胶结难愈” 的致病特点, 这和临床上难治性冠心病的病理特征相符。

目前中医药治疗冠心病多从本虚标实立论^[3]。我们认为, 气虚不仅导致血虚、阴虚、阳虚等本虚, 还可以导致寒凝、气滞、痰浊等标实。针对冠心病的病理基础动脉粥样硬化, 高粱厚味、烟酒过度产生热邪; 精神紧张, 情志失调导致气机不畅, 气滞血瘀, 久郁化热; 饮食劳倦, 脾气虚弱, 运化失司, 水湿内停, 湿阻成痰, 痰热内蕴, 湿热久蕴成毒。内生毒邪也是因为气虚而引起, 脏腑功能失调, 气血运行紊乱, 瘀血痰浊蕴积体内, 久郁化热, 蕴结不解化生热毒, 热毒内生, 邪气亢盛, 败坏形体, 损伤脉络^[4]。脉络受损后, 一遇诱因, 易反复发作, 凶险多变, 顽固难愈。所以我们认为, 气虚是冠心病发生、发展变化的根本, 热毒伤络是冠心病病情复杂、凶险易变、顽固难愈的关键原因和发病特征, 而瘀血阻滞心脉是发病的病理关键。提出益气活血解毒是治疗冠心病的大法^[5]。

益气活血解毒合剂重用黄芪为君, 与麦冬、五味子合用, 益气养阴。川芎为血中气药, 活血行气; 水蛭为血肉有情之品, 活血通络, 逐瘀消癥; 延胡索、三七粉可化瘀活血定痛; 黄连、黄芩、栀子三者合用有黄连解毒汤之意, 清热解毒, 共为臣药。桂枝、白芍相配伍, 取桂枝汤之意, 调和心络心体之营卫气血, 与甘草共为佐药; 冰片开窍醒神, 清热止痛, 引诸药入心经, 全方合用共奏益气活血、清热解毒之功。

本研究为内科治疗, 没有进行冠状动脉病变的复查, 疗程较短, 对其远期预后尚待进一步观察。但此类难治性冠心病, 容易频发缺血事件, 凶险多变。本研究结果证明, 益气活血解毒合剂配合常规

西药可以明显缓解心绞痛症状,改善心电图表现,改善冠状动脉弥漫性病变患者心肌缺血状态,提高心功能,为中医药治疗提供了一种新思路和新方药。

参考文献

- [1] 马长生. 冠心病介入治疗: 技术与策略 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 16-17.
- [2] Lanza GA, Buffon A, Sestito A, et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X [J]. JACC, 2008, 51(4): 466-473.
- [3] 中华医学会心血管分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-412.
- [4] 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: 68-73.

- [5] 国家中医药管理局医政司. 中医临床诊疗术语: 证候部分 [J]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 18-19.
- [6] 王志国. CT 冠状动脉造影对冠状动脉斑块的评价 [J]. 北京: 解放军总医院, 2010.
- [7] Ambrose JA, Winters SL, Stem A, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris [J]. JACC, 1985, 5(3): 609-616.
- [8] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 139-140.
- [9] 丁书文, 李晓, 李运伦. 热毒学说在心系疾病中的构建与应用 [J]. 山东中医药大学学报, 2004, 28(6): 413-416.
- [10] 丁书文, 李晓. 试论益气活血解毒是治疗冠心病的基本大法 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3141-3144.

Clinical Observation on *Yiqi Huoxue Jiedu Heji* Combined with Western Medicine in Treating 30 Cases of Angina Caused by Diffuse Coronary Artery Disease

WANG Yan¹, YU Zhiyuan², LI Xiao¹

(1. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong province, 250011; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of *Yiqi Huoxue Jiedu Heji* (YQHJ) combined with western medicine in treating angina caused by diffuse coronary artery disease. **Methods** Sixty patients with angina caused by diffuse coronary artery disease were randomly divided into treatment group and control group, each with 30 cases. The treatment group received routine western medicine treatment along with YQHJ, 100 ml each time, twice daily, while the control group received routine western medicine treatment along with Tongxinluo Capsules, 4 capsules each time, 3 times a day. Treatment lasted for 4 weeks. Before and after treatments, the TCM syndrome scores, electrocardiogram (ECG), left ventricular ejection fraction (LVEF) and adverse effects were observed to evaluate the efficacy of angina symptoms, ECG and TCM syndromes. **Results** On the efficacy of angina symptoms, the total effective rate of the treatment group and control group was 100% and 93.33% respectively. On the efficacy of ECG, the total effective rate of the treatment group and control group was 86.67% and 40.00% respectively, while the efficacy of TCM syndromes of both groups was 100%. By Ridit analysis, the difference was statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), which means the results in the treatment group were superior. As for LVEF, both groups showed significant improvement ($P < 0.05$), while that of the treatment group was better than the control group ($P < 0.05$). The TCM syndrome scores of both groups were reduced after treatments ($P < 0.05$) and that of the treatment group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** YQHJ combined with western medicine could improve the state of myocardial ischemia in patients with diffuse coronary artery disease and improve their heart function.

Keywords coronary artery disease; diffuse coronary artery disease; *Yiqi Huoxue Jiedu Heji*; angina

(收稿日期: 2014-08-11; 修回日期: 2014-09-17)

[编辑: 叶 晨]