

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.05.021

综 述

中医药防治冠心病临床优势及有关疗效评价的思考

毕颖斐, 毛静远*, 王贤良, 赵志强, 李彬, 侯雅竹

(天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193)

摘要 中医药防治冠心病具有良好的临床疗效, 但目前尚缺乏大量的高质量临床试验证据支持, 通过科学方法对中医药防治效果进行评价、表达与阐释, 是提高冠心病临床防治水平及中医药贡献度的关键环节。系统总结中医药在缓解心绞痛、干预冠状动脉介入术后再狭窄、防治再灌注后无复流、调节心律失常、改善心力衰竭及心肌梗死二级预防等方面的临床优势, 通过对临床优势的总结及思考, 指出目前临床评价研究中存在的问题, 尝试提出开展冠心病中医药临床疗效评价的思路。

关键词 冠心病; 心绞痛; 心律失常; 心力衰竭

现代医学防治冠心病取得了长足进步, 药物、介入及外科手术等方法日趋成熟, 但目前仍存在一些难点与盲区, 如冠状动脉介入 (PCI) 术后无复流及再狭窄、药物治疗的耐受性及副作用等。中医药治疗冠心病已显示出疗效优势, 总结中医药防治冠心病的临床疗效优势, 并通过科学方法对其加以评价, 是目前冠心病中医及中西医结合临床研究的重要任务。

1 中医药防治冠心病的临床优势

目前已有相关临床证据表明, 中医药在缓解心绞痛、干预 PCI 术后再狭窄、防治再灌注后无复流、调节心律失常、改善心力衰竭及心肌梗死二级预防等方面存在一定的临床优势。

1.1 缓解心绞痛

心绞痛是由于冠状动脉粥样硬化狭窄导致冠状动脉供血不足, 心肌暂时性缺血与缺氧所引起, 属于冠心病最常见的临床表现。复方丹参方治疗冠心病心绞痛研究的系统评价结果表明, 与硝酸酯类 (消心痛) 相比, 复方丹参方能有效缓解心绞痛症状, 改善缺血性心电图及血液流变学指标, 调节血脂, 缓解伴发症状; 在安全性方面, 复方丹参方出现不良事件少, 没有硝酸酯类的血管扩张性头痛、

面部潮红、眩晕、体位性低血压、反射性心动过速等不良反应, 耐受性较好^[1]。另一项系统评价结果也提示, 复方丹参滴丸能有效缓解冠心病患者心绞痛症状, 改善缺血心电图, 降低胆固醇、甘油三酯, 且未发现明显不良反应^[2]。此外, 复方丹参滴丸于 2010 年顺利通过美国食品药品监督管理局 II 期临床试验, 试验结果提示, 复方丹参滴丸在高剂量和低剂量水平均有抗心绞痛作用, 且高剂量组心绞痛发作次数明显低于低剂量组和安慰剂组^[3]。

1.2 干预 PCI 术后再狭窄

PCI 术后血管内皮过度增殖可能导致支架内再狭窄, 目前现代医学多采用抗血小板药物、药物洗脱支架等手段防治 PCI 术后再狭窄, 取得了一定进展。目前研究显示, 中医药可作用于再狭窄的多个病理环节, 对 PCI 术后再狭窄的防治具有一定疗效优势。陈可冀院士认为, 血瘀证与 PCI 术后再狭窄密切相关, 临床采用血府逐瘀汤制剂进行干预研究, 结果证实, 该药可减少冠心病患者 PCI 术后心绞痛复发, 对预防 PCI 术后再狭窄有一定作用; 采用在此基础上研制的芍药胶囊进行随机对照研究, 结果显示, 芍药胶囊可明显减少冠状动脉介入治疗后再狭窄的发生, 减少心绞痛复发, 并可改善患者的血瘀状态^[4-5]。任保军等^[6]在常规双重抗血小板治疗基础上, 加服通心络胶囊治疗 PCI 术后再狭窄, 结果提示, 加服通心络胶囊能降低支架植入后再狭窄的发生率。车贤达等^[7]通过研究发现, 常

基金项目: 2012 年度教育部“创新团队发展计划”项目; 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2012136)

* 通讯作者: jymao@126.com, (022) 27432325

规治疗加麝香保心丸在缓解心绞痛及改善 PCI 术后再狭窄方面明显优于常规治疗。任毅等^[8]对中药防治 PCI 术后再次狭窄随机对照试验进行系统评价,结果显示,中药合并西医常规治疗组的再狭窄发生率和心绞痛复发率均低于单纯西医常规治疗组。

1.3 防治再灌注后无复流

经血运重建血管再通后仍有 25% 左右的患者会发生心肌组织无复流和缓慢复流现象^[9]。冠状动脉微循环的完整性和充分的组织灌注是再灌注成功的保证,再灌注治疗后并发无复流已成为新的临床难题。研究结果提示,复方丹参滴丸多次预给药可以预防缺血再灌注引起的大鼠心脏微循环障碍和心肌损伤,而再灌注发生后复方丹参滴丸的后给药不但可以减轻大鼠心脏微循环障碍和心肌损伤,还可抑制心肌纤维化的发生^[10]。通心络对急性心肌梗死 PCI 术后心肌无复流防治的临床研究显示,通心络能明显提高 PCI 术后 24h 心电图 ST 段回落幅度和完全回落率,明显增加心肌血流灌注,从而改善心脏功能^[11];而不稳定型心绞痛患者服用通心络胶囊后的甲襞微循环改变的临床观察显示,通心络胶囊治疗后患者甲襞微循环多项指标与治疗前相比明显改善^[12]。

1.4 调节心律失常

抗心律失常西药存在致心律失常及安全性等诸多问题,近年来多项临床研究证实,中药可通过多靶点、多途径、多离子通道阻滞和非离子通道调节的整合机制,发挥调节心律失常作用。吴以岭院士研制出的参松养心胶囊经实验及临床循证医学评价显示出了“快慢兼治”而无致心律失常副作用的整合调节优势^[13];同时 Zou 等^[14]进行了参松养心胶囊治疗室性早搏的随机、双盲、多中心临床研究,结果提示,与安慰剂及美西律对比,参松养心胶囊能显著减少室性早搏发生频率,并能改善患者临床症状。何穗智等^[15]对参松养心胶囊治疗心律失常随机对照试验进行系统评价,结果亦提示,参松养心胶囊临床疗效和心电图疗效优于西药,且无心脏不良反应。Burashnikov 等^[16]报道,稳心颗粒能够通过选择性抑制钠离子通道电流发挥治疗房颤作用,并取得良好效果;余泽琪等^[17]研究提示,稳心颗粒对冠心病快速型心律失常的控制率与胺碘酮相当,改善相关症状及甲襞微循环方面则优于胺碘酮,且安全性高于胺碘酮;李瑾等^[18]进行了稳心颗粒抗心律失常研究的 Meta 分析,结果提示,稳心颗粒抗心律失常疗效优于美西律、普罗帕酮,

与胺碘酮无显著性差异,总体抗心律失常疗效优于西药对照组,总体致心律失常不良反应发生率则低于西药对照组。

现代医学尚缺乏可长期应用于缓慢性心律失常的安全、有效药物,目前常用的治疗方法安装起搏器存在费用高、需定期调试、患者生活质量受限等诸多问题,临床难以普及。有研究显示,参松养心胶囊能够抑制迷走神经张力、相对提高交感神经张力、增强起搏电流、改善心脏传导系统功能^[19-21],窦性心动过缓、病态窦房结综合征、传导阻滞、慢快综合征等缓慢性心律失常的心室率,具有良好的临床疗效^[20-21]。

1.5 改善心力衰竭

心力衰竭是心血管疾病的共同转归,其 5 年生存率与恶性肿瘤相当^[22]。“随机、双盲、安慰剂平行对照评价芪苈强心胶囊治疗慢性心衰患者有效性与安全性的多中心临床试验”结果在第四届全国心力衰竭学术会议上正式发布,试验证实,芪苈强心胶囊能显著降低慢性心力衰竭患者血清中氨基末端 B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平,改善心脏功能,提高左心室射血分数,增加患者 6 min 步行距离,降低复合终点事件(死亡、心力衰竭加重再住院等)发生率,明显改善心慌、气短、下肢浮肿、乏力、疲劳等症状,提高生活质量,在逆转心衰进程、抑制心肌重构、改善疾病预后等方面均具有良好的治疗作用^[23]。有学者针对中药制剂(参麦注射液、参附注射液、丹红注射液、芪苈强心胶囊)治疗心力衰竭的随机对照研究开展了系列的系统评价,结果提示,中药可显著改善心力衰竭患者的症状及中医证候,提高生活质量,增强运动耐力,增加左心室射血分数,改善心室收缩和舒张功能,增加 6 min 步行距离及降低血脑钠肽、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 水平^[24-27]。

1.6 心肌梗死二级预防

心肌梗死患者急性期后血管再次狭窄或阻塞,以及出现的心功能不全和心律失常等情况,导致再梗死远期发生率以及病死率仍然较高。发挥中医药作用平和、综合调理、适合长期干预的优势,运用中医药开展心肌梗死二级预防意义重大。中国冠心病二级预防研究组 (CCSPS) 采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照方法,对 4870 例有明确心肌梗死病史的冠心病患者进行平均 4 年、最长 7 年的临床观察,结果显示,长期服用血脂康可以降低中国冠心病患者再发冠心病事件 45.1%,其中急性心

肌梗死危险减少 56%，非致死性急性心肌梗死危险减少 60.8%，PCI/CABG 需求减少 33%，总死亡率降低 33%，冠心病死亡率降低 31%^[28]。芪参益气滴丸对心肌梗死二级预防的临床研究(MISPS-TCM) 是第一个由中医界牵头组织实施、世界卫生组织试验注册平台注册、国际卫生研究机构参与评价的大规模临床研究，采用中心随机、双盲设计，以肠溶阿司匹林为对照，心血管性死亡、非致死性再梗死和非致死性卒中为主要终点，结果表明，试验组和对照组在复合终点事件发生率、心血管死亡事件发生率、非致死性再梗死发生率、非致死性卒中发生率方面无统计学差异，提示芪参益气滴丸对于心肌梗死二级预防的疗效与肠溶阿司匹林相当，且无出血等明显副作用，具有良好的应用前景^[29]。

此外，与西药相比，中药一般作用平和、安全性较好、综合效益突出，中药或西医常规治疗基础上加载中药治疗不但可改善冠心病患者心肌缺血及心功能状况，还能够调整机体整体状态，有效缓解气短、乏力、头晕、纳呆、多汗、失眠、便秘等伴随或继发病状，从而提高患者生活质量^[30-31]。

2 中医药防治冠心病疗效评价的思考

疗效优势的表达依赖于临床研究的评价，通过科学方法对中医药防治冠心病的效果进行评价、表达与阐释，是提高冠心病临床防治水平及中医药贡献度的关键环节。近年来，中医及中西医结合领域的专家探索运用科学方法进行冠心病防治的评价工作，特别是过去几年完成的数个高质量临床评价研究，通过可靠数据表达了中医及中西医结合防治冠心病的一些特点和优势，得到了广泛认可，不仅为临床合理用药提供了指导，同时对同类研究的开展也产生了很好的示范作用。但同时也应看到，目前很多临床评价研究的设计还不够科学、严谨，方法还不够成熟、完善，中医药的特色与优势远未完全体现出来。

中医药临床疗效评价是一项复杂的系统工程，涉及到疾病、证候及其对患者影响等方面的评价方法、指标和标准等。中医药防治冠心病的临床评价应以病证结合为主要思路，引进和应用临床流行病学和循证医学等现代方法学手段，遵循病证相结合、整体与局部相结合、静态描述与动态观察相结合、传统四诊信息与现代医学指标相结合、软指标与硬指标相结合、近期效应与中远期疗效相结合、

有效安全性及卫生经济学指标相结合、群体共性与个体特质相结合等评价原则，选择包括重要临床事件、功能状态、证候相关指标、受试者主观满意度、生存质量及卫生经济学等指标在内的多维结局指标，构建中医临床疗效综合评价体系，体现中医学整体观念和辨证论治特点。中医及中西医结合临床疗效评价既要重视对西医“病”的评价，更不能丢失对中医“证”的观察；既要重视西医“病”在局部解剖部位的改善，也要重视中医“证”对人体整体状况的调节；不仅重视现代医学指标，还应当科学体现中医四诊信息；不仅静态评价疾病指标和四诊信息，还应当从四诊信息动态演变中寻找中医诊疗规律；不仅重视近期效应，还应当重视中远期效果及终点结局。建立在整体观和辨证基础之上的中医药治疗，注重对人体的整体调节，患者主观感受、自觉症状、功能活动、行为能力、主观满意度、心理状态、生存质量等软指标的改善是充分体现中医及中西医结合治疗优势和特色的重要方面。科学的中医及中西医结合临床方案应对有效性指标（终点指标、替代指标、症状与体征、生存质量、患者满意度等）、安全性指标（不良反应、不良事件、副作用等）及卫生经济学指标（成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析等）进行综合考量。今后研究的开展，应遵循国际临床研究的通则，同时注重中医药特点，加强过程质量管理，围绕研究者和患者依从性相关因素进行控制，不断完善临床研究的广度和深度，提高证据层次，以得到可靠数据来更好地发挥中医药的特色与优势。

参考文献

- [1] Zhang JH, Shang HC, Zhang BL, et al. Compound salvia droplet pill, a traditional Chinese medicine, for the treatment of unstable angina pectoris: a systematic review [J]. Med Sci Monit, 2008, 14(1): RA1-7.
- [2] 张俭, 张敏州, 王磊. 复方丹参滴丸治疗冠心病的系统评价 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(6): 465-468.
- [3] 午易. 天士力复方丹参滴丸通过美国 FDA II 期临床试验 [J]. 中医杂志, 2010, 51(9): 817.
- [4] 史大卓, 李静, 马晓昌, 等. 血府逐瘀浓缩丸预防冠心病病人经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄的临床观察 [J]. 中医杂志, 1997, 38(1): 27-29.
- [5] Xu H, Chen KJ, Shi DZ, et al. Clinical study of Xiongshao Capsule in preventing restenosis after coronary interventional treatment [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2002, 8(3): 162-166.

- [1] 任保军,王悦喜,阿荣. 通心络对冠心病病人支架植入后再狭窄的防治效果 [J]. 内蒙古医学院学报, 2009, 31(5): 474-476.
- [2] 车贤达,钱琳艳,高瑞兰. 麝香保心丸预防冠心病 PCI 术后再狭窄的临床疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(4): 765-766.
- [3] 任毅,陈可冀,阮新民,等. 中药防治冠状动脉介入治疗后再狭窄随机对照试验的系统评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(7): 597-601.
- [4] Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2002, 105(18): 2148-2152.
- [5] 刘育英,卫晓红,赵娜,等. 复方丹参滴丸对缺血再灌注引起的大鼠心脏微循环障碍和心肌损伤的预防和恢复作用 [J]. 微循环学杂志, 2009, 19(4): 81.
- [6] Zhang HT, Jia ZH, Zhang J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial) [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(20): 2858-2864.
- [7] 徐鸿华. 通心络胶囊改善不稳定型心绞痛患者甲襞微循环的观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(3): 41-42.
- [8] 吴以岭,袁国强,贾振华,等. 络病学说的学术地位及其应用价值 [J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 3-7.
- [9] Zou JG, Zhang J, Jia ZH, et al. Evaluation of the traditional Chinese Medicine Shensongyangxin capsule on treating premature ventricular contractions: a randomized, double-blind, controlled multicenter trial [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(1): 76-83.
- [10] 何穗智,高学东,魏聪,等. 参松养心胶囊治疗心律失常随机对照试验的系统评价 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(2): 158-160.
- [11] Burashnikov A, Petroski A, Hu D, et al. Atrial-selective inhibition of sodium-channel current by Wenxin Keli is effective in suppressing atrial fibrillation [J]. Heart Rhythm, 2012, 9(1): 125-131.
- [12] 余泽琪,李树裕,苏伟青,等. 稳心颗粒对冠心病快速心律失常病人的临床疗效及甲襞微循环的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(6): 474-476.
- [13] 李瑾,唐海沁,李结华,等. 稳心颗粒抗心律失常的 Meta 分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(2): 84-89.
- [14] 李宁,吴相锋,马克娟,等. 参松养心胶囊对心室肌细胞钾通道的影响 [J]. 疑难病杂志, 2007, 6(3): 133-137.
- [15] Li N, Huo YP, Ma KJ, et al. Effects of solution of dry powder of ShenSongYangXin capsule on sodium current and L-type calcium current in ventricular myocytes: experiment with guinea pig [J]. Chin Med J, 2007, 87(14): 995-998.
- [16] Liu Y, Li N, Jia Z, et al. Chinese medicine shensongyangxin is effective for patients with bradycardia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014; 605714. doi: 10.1155/2014/605714.
- [17] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [18] Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1065-1072.
- [19] 侯雅竹,毛静远,王贤良,等. 参麦注射液治疗心力衰竭疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(8): 939-945.
- [20] 侯雅竹,毛静远,王贤良,等. 参附注射液治疗心力衰竭的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(3): 292-299.
- [21] 张川,毛静远,王贤良,等. 丹红注射液治疗心力衰竭的系统评价 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 1956-1960.
- [22] 刘春香,毛静远,王贤良,等. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的系统评价 [J]. 中成药, 2010, 32(4): 539-544.
- [23] Lu Z, Kou W, Du B, et al. Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(12): 1689-1693.
- [24] Xu HJ, Ren M, Zhang BL, et al. Baseline characteristics of myocardial infarction secondary prevention study in traditional Chinese medicine (MISPS-TCM) [J]. Heart, 2010, 96: A119. doi: 10.1136/hrt.2010.208967. 383.
- [25] 毛静远,毕颖斐,张伯礼,等. 急性冠脉综合征中西医结合单元疗法临床疗效的评价 [J]. 北京中医药, 2010, 29(1): 10-13.
- [26] 张敏州,刘泽银,邹旭,等. 通冠胶囊治疗冠心病及对左心舒张功能的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2003, 17(2): 81-82.

(收稿日期: 2014-05-21; 修回日期: 2014-08-10)

编辑: 崔京艳