

清热活血方治疗冠心病急性心肌梗死 60例临床观察

吴 伟 彭 锐 李 荣 吴 辉 黄衍寿

广州中医药大学第一附属医院心内科, 广东省广州市机场路 16号, 510405

摘 要 **目的** 观察清热活血方对冠心病急性心肌梗死患者的短期临床疗效及安全性。 **方法** 60例冠心病急性心肌梗死患者随机分为治疗组和对照组各 30例, 对照组给予常规西医治疗, 治疗组给予常规西医治疗加清热活血方, 每天 1剂, 疗程均为 30天, 疗程结束时比较两组证候积分、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞总数 (WBC)、中性粒细胞百分比 (NEU)、心率、血压、不良事件发生率、1个月及 6个月随访终点事件发生率等指标。 **结果** 两组患者治疗前后证候积分、CRP水平、WBC及 NEU 变化差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。 **结论** 清热活血方治疗急性心肌梗死在临床证候积分改善及体内炎症因子水平的下降方面均具有明显的疗效, 且安全性良好。

关键词 清热活血方; 冠心病; 急性心肌梗死

WU Wei PENG Rui LI Rong WU Hui HUANG Yanshou
To investigate the short term effect and safety of Qingre Huoxue Recipe (Recipe for clearing heat and activating blood) on the coronary heart disease patients with acute myocardial infarction. Sixty patients were randomized into treatment group and control group. The former received a routine western medicine treatment plus Qingre Huoxue Recipe, one dose per day, while the latter received a routine western medicine treatment only, for a course of 30 days. After the treatment was finished, symptom score, C reactive protein (CRP), white blood cells (WBC) count, neutrophil (NEU) percentage, heart rate, blood pressure, incidence of adverse events, and incidence of endpoint events at the end of 1 month and 6 month follow up were compared between groups. There existed a significant statistical difference in the symptom scores, CRP level, WBC count, and NEU percentage in the two groups before and after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Qingre Huoxue Recipe is good and safe in improving the score of heat syndromes and lowering the inflammatory factors in the short term treatment of acute myocardial infarction of coronary heart disease patients.

冠心病发病率逐年增高。流行病学研究表明, 尽管冠心病在药物治疗、介入及外科搭桥治疗等方面取得了迅猛的发展, 使得冠心病急性心肌梗死在急性期死亡率有所下降, 但其并发症发生率仍居高不下^[1]。研究表明, 急性心肌梗死发生的病理生理基础是斑块不稳定、破溃以及随即发生的血栓形成, 其机理与斑块炎症密切相关^[2]。我们前期的动物研究表明, 冠状动脉斑块的炎症与“热毒”相关, 并且使用清热活血的中药可以阻抑斑块的进展^[3-4]。结合我院心内科多年的临床经验, 我们自拟清热活血汤治疗急性心肌梗死 60例, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 所有病例均符合国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告《缺血性心脏病的命名及诊断标准》及美国心脏病学会 (ACC)、美国心脏学会 (AHA) 2002年有关不

定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死治疗指南中的诊断标准^[5], ST 段抬高型心肌梗死的诊断标准按照 AHA/ACC 2004年《ST 段抬高型心肌梗死治疗指南》制定^[6]。

1.1.2 中医诊断标准 所有患者的中医诊断均符合国家中医药管理局医政司胸痹急症协作组东北分组制定的《胸痹心厥 (冠心病心肌梗死) 急症诊疗规范》^[7]的诊断标准。

1.1.3 中医辨证标准 参照《中医心病诊断疗效标准与用药规范》^[8]分为气滞血瘀证、痰浊闭塞证、阴寒凝滞证、心气不足证、阴血亏虚证、热壅血瘀证、阳气欲脱证。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 符合上述诊断标准及中医辨证标准者, 年龄 18~75岁。

1.2.2 排除标准 有任何部位处于活动性出血 (如急性脑出血、消化道出血以及其他内脏出血) 或者近 1个月有急性脑血管意外病史, 或者已知的出血体质如血

通讯作者: 彭锐, tmalex@hotmail.com, 13902206638

友病、血小板减少性紫癜等患者;6个月内头部有外伤史或者大手术史;有严重心律失常的患者如Ⅲ度房室传导阻滞、病态窦房结综合征等以及严重的低血压(收缩压 $\leq 90\text{mmHg}$)、高血压急症、重度心力衰竭(泵功能3级以上)、主动脉夹层、急性肺水肿等;有严重的慢性阻塞性肺疾病或者哮喘病史,现时仍处于急性期的患者;严重的肝肾功能不全或有精神病的患者;孕妇和哺乳期妇女;心肌梗死发病 $\geq 72\text{h}$ 的患者。

1.3 一般资料

本研究共纳入60例冠心病心肌梗死患者,全部病例来自广州中医药大学第一附属医院心血管内科2006年1月~2009年1月住院患者。使用SPSS 10.0软件获取随机数字,按照入组先后顺序给予随机号码,分为治疗组和对照组,每组30例。

治疗组30例中男25例,女5例;年龄36~75岁,平均 (63.5 ± 10.0) 岁;高血压16例,糖尿病15例,血脂异常20例,吸烟18例,肥胖2例;接受再灌注治疗17例;中医证型:热壅血瘀型14例,痰浊闭塞型3例,心气不足型2例,气滞血瘀型10例,阴血亏虚型0例,阳气欲脱型1例。

对照组30例中男25例,女5例;年龄32~73岁,平均 (60.0 ± 11.0) 岁;高血压12例,糖尿病10例,血脂异常11例,吸烟16例,肥胖3例;接受再灌注治疗15例;中医证型:热壅血瘀型18例,痰浊闭塞型1例,心气不足型1例,气滞血瘀型8例,阴血亏虚型2例,阳气欲脱型0例。

两组患者在性别、年龄、危险因素及接受再灌注治疗等方面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

治疗组:给予清热活血方(组成:川芎10g,赤芍12g,降香10g,红花10g,丹参30g,黄芩15g,毛冬青30g),每日1剂,30天为1个疗程。期间继续西医冠心病心肌梗死常规治疗,基本方案:符合溶栓或介入治疗的患者根据再灌注方案处理,拜阿司匹林(拜耳公司,批号:H20050059)0.1g每天1次;氯吡格雷(葛兰素史克公司,批号:J20040006)75mg每天1次,培多普利(施维雅公司,批号:H20034053)2~4mg每天1次(如果出现咳嗽等不能耐受时改用缬沙坦80mg每天1次),美托洛尔(阿斯利康公司,批号:0811037)12.5~25mg每天2次,阿托伐他汀(辉瑞公司,批号:J20030048)20mg每天1次。

对照组:按照西医冠心病心肌梗死常规治疗,方法

同上。

2.2 观察指标和方法

临床证候积分改善情况、C反应蛋白(CRP)、白细胞总数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEU)治疗前后的变化;终点指标:冠心病心肌梗死常见并发症(泵衰竭、心律失常、心源性休克)、1个月及6个月随访期间病死率;安全性指标:血压、心率变化,肝、肾功能情况。

2.3 中医症状积分标准

以Ⅰ级(-)、Ⅱ级(+)、Ⅲ级(++)、Ⅳ级(+++)填表,用统一问句提问,如症状显著或持续出现计4分(+++),症状重而间断出现计3分(++),症状轻或偶尔出现计2分(+),症状消失计1分(-)。

2.4 中医症状疗效判定标准

采用尼莫地平法,显效:症状积分值下降 $\geq 60\%$;有效:症状积分值下降 $\geq 30\%$,但 $< 60\%$;无效:症状积分值下降 $< 30\%$ 。

2.5 统计学方法

应用SPSS 10.0软件进行统计学分析。疗效观察采用百分比,计量资料采用配对t检验,等级资料用Wilcoxon统计检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医症状积分变化比较

表1示,两组治疗前仅在肢冷症状积分有统计学差异($P < 0.05$),其余指标均无统计学差异,治疗组治疗后每种症状的改变均和治疗前有统计学差异($P < 0.01$),对照组治疗后在发热、心悸、头晕、口干、口苦等症状积分改变无统计学意义($P > 0.05$),其余症状有统计学意义($P < 0.01$),治疗后两组的各项中医症状差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后CRP水平、WBC及NEU的变化比较

表2示,两组治疗前CRP水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组治疗前后CRP、WBC及NEU差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后CRP、WBC水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),而NEU差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.3 两组患者症状疗效评价

治疗组30例,显效26例占86.7%,有效4例占13.3%,无效0;对照组30例,分别为22例占73.3%、有效5例占16.7%、无效3例占10%。两组患者症状疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.4 随访

经1个月随访,治疗组出现2例泵衰竭,2例心律

表 1 两组患者治疗前后中医症状积分变化比较 份, 軑士物

证候	组别	治疗前 (30例)	治疗后 (30例)
胸痛	治疗组	3 0667± 1 1120	1 1333± 0 3458
	对照组	2 0667± 0 9444	1 0667± 0 2537
胸闷	治疗组	2 5333± 0 8996	1 0667± 0 3652
	对照组	1 7000± 0 7022	1 0667± 0 2537
发热	治疗组	1 7667± 0 7279	1 0667± 0 2537
	对照组	1 2000± 0 6644	1 0667± 0 2537
心悸	治疗组	1 5000± 0 7311	1 1000± 0 3551
	对照组	1 1333± 0 3458	1 0333± 0 1826
头晕	治疗组	1 5000± 0 6822	1 0667± 0 2537
	对照组	1 1667± 0 5921	1 0667± 0 2537
乏力	治疗组	2 4000± 0 7239	1 1333± 0 3458
	对照组	1 6333± 0 8087	1 0333± 0 1826
肢冷	治疗组	2 0667± 0 5833	1 0667± 0 2537
	对照组	1 4000± 0 9322	1 0333± 0 1826
纳呆	治疗组	2 3333± 0 6065	1 1000± 0 3051
	对照组	1 5333± 0 7761	1 0333± 0 1826
苔黄厚	治疗组	2 6333± 0 4324	1 0123± 0 1537
	对照组	2 3243± 0 2348	1 6854± 0 3683
口干	治疗组	2 1000± 0 6618	1 1000± 0 3051
	对照组	1 0667± 0 3652	1 0333± 0 1826
口苦	治疗组	2 0000± 0 6948	1 0667± 0 2537
	对照组	1 1667± 0 3791	1 0667± 0 2537
小便黄	治疗组	1 8000± 0 4842	1 0333± 0 1826
	对照组	1 4000± 0 7240	1 0333± 0 1826
大便秘结	治疗组	2 1000± 0 6074	1 2000± 0 5509
	对照组	1 5333± 0 6288	1 0333± 0 1826

注:与本组治疗前同症状比较, 軑< 0 01

表 2两组患者治疗前后 CRP、WBC
及 NEU 变化比较 軑士物

组别	时间	例数	CRP (mg/L)	WBC (× 10 ⁹ /L)	NEU (%)
治疗组	治疗前	30	47 24± 23 09	9 93± 2 87	74 90± 10 65
	治疗后	30	6 03± 1 59 △	6 23± 1 41 △	61 26± 6 89
对照组	治疗前	30	43 30± 20 73	9 18± 3 03	74 99± 5 81
	治疗后	30	8 87± 2 43	8 81± 1 14	63 63± 4 89

注:与本组治疗前比较, 軑< 0 05 与对照组治疗后比较, △軑< 0 05

失常,无心原性休克和死亡发生;对照组出现 3例泵衰竭,4例心律失常,1例心原性休克和 1例死亡。6个月随访,治疗组共出现 3例泵衰竭,1例再发心绞痛,1例再次因心血管事件入院,无死亡病例;对照组共出现 3例泵衰竭,3例再发心绞痛,3例再次因心血管事件入院,1例死亡。两组 1个月和 6个月随访表明,各种事件的发生率比较差异均无统计学意义。

3 5 安全性评价

表 3示,两组患者治疗前比较心率差异无统计学意义,两组治疗后与治疗前心率比较有统计学差异 (軑< 0 05),治疗后两组患者的心率均在正常范围内,两组患者治疗前和治疗后的血压 (收缩压和舒张压)变化

差异无统计学意义 (軑> 0 05)。两组患者治疗前后均未出现肝、肾功能异常情况。

表 3 两组患者治疗前后心率、收缩压
和舒张压变化比较 軑士物

组别	时间	例数	心率 (次/min)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
治疗组	治疗前	30	88 13± 10 01	128 00± 23 76	79 36± 13 91
	治疗后	30	74 60± 5 78	125 50± 9 80	76 56± 6 58
对照组	治疗前	30	82 07± 11 51	130 20± 23 91	79 77± 13 79
	治疗后	30	72 63± 5 62	125 93± 9 98	77 03± 8 25

注:与本组治疗前比较, 軑< 0 05

4 讨论

冠心病心肌梗死相当于中医学“胸痹心痛”、“真心痛”的范畴,其急性起病的外在症状多有胸痛甚、冷汗出、手足冰冷等证候将其辨为寒证,古代医家多认为阴寒内盛是其主要病机。张仲景归纳其病机为“阳微阴弦”,治疗上以温里散寒止痛为主要原则,因此临床上使用如乌头赤石脂丸、瓜蒌薤白白酒汤等方剂。后世医家治疗该类病证多用温通的方法。然而,随着社会生产力的发展,人民生活水平的提高,吸烟、饮酒、嗜食肥甘厚味、心理压力增加、气候变暖等诸多因素的作用,使疾病谱以及疾病的病因病机发生了变化,冠心病的发病率也明显上升。我们在临床实践中发现冠心病心肌梗死患者多伴有舌暗红、苔黄腻、口干、口苦、大便秘结等表现,结合临床辨证当属热壅血瘀,在临床上对冠心病急性心肌梗死的患者使用清热活血方。该方以冠心病 II 号方为基础,同时加用有明显抗炎^[9]、防治动脉粥样硬化作用^[10]的中药黄芩、毛冬青组合而成。

本观察发现,使用清热活血方的治疗组患者在火热临床症状的改善方面明显优于对照组患者,在所有观察的临床证候改善方面均具有明显疗效,而对照组在发热、心悸、头晕、口干、口苦等证候方面的改善无统计学意义,同时治疗组治疗后的 CRP 水平及 NEU 水平明显低于对照组,差异有统计学意义,说明清热活血方在降低体内的炎症反应方面确实具有一定的作用。大量研究表明,炎症反应是冠心病的一个重要促动因素。就目前研究较多的炎症因子来看主要有 CRP、白细胞介素 6 (IL 6)、白细胞介素 10 (IL 10)、TNF α、血清新蝶呤 (NPT)和单核细胞趋化蛋白 1 (MCP 1)、OX40L、细胞间黏附分子 (ICAM 1)等,而且炎症因子的升高直接影响冠心病急性心肌梗死的预后^[2 11- 12]。既往研究结果表明,可以利用肺炎衣原体感染导致炎症反应从而诱发冠心病,而清热活血方在临床冠心病急性心肌梗死降低 CRP 与我们之前的实验结果是一致的^[4]。虽然在 1个月和 6个月随访的终点指标两组无统计学差异,但是可以看到,治疗组各种事件的发生

例数均低于对照组,两者的对比提示治疗组事件发生率有减少的趋势,限于本临床观察样本量较小,将来可以行大样本量的观察研究,以进一步明确该方的临床疗效。

虽然有些心肌梗死患者出现“手足青至节”、全身冷汗出、四肢厥冷、呼吸微弱等阳脱之象,但我们认为,这正是热毒盛于里,格阴于外的表现,因此属真热假寒证。对于冠心病患者来说,机体内在的炎症反应和动脉粥样硬化形成的不稳定斑块以及斑块不稳定造成的心肌缺血症状是其病的根本。我们认为,斑块的炎症反应和斑块温度升高与中医的火热病机相类同。而且这种火热病邪甚至表现为“毒邪”之特点,起病急重、迅猛发展,可使患者暴病暴死。冠心病炎症反应和中医的热毒病机的相关性,是疾病宏观与微观的统一,是外在表现与内在机理的统一。清热活血方在本研究中被初步证明是安全的,治疗组中未出现明显阳虚的证候,并且未发现肝肾功能的异常。总之,清热活血方短期使用对于改善患者火热证候,降低体内炎症反应水平都有着一定的作用,其优势在于抓住急性心肌梗死热毒的病机本质,谨守病机,简化治疗方案,远期预后有待进一步研究。

参考文献

[1] Perers E, Cai dahl K, Herlitz J, et al. Treatment and short term outcome in women and men with acute coronary syndromes [J]. *Int J Cardiol* 2005, 103 (2): 120- 127.

[2] Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. Predictive value of C reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation [J]. *Am J Cardiol* 2000, 85 (3): 92- 95.

[3] 吴辉,刘煜德,吴伟,等.清热解毒法对肺炎衣原体感染致兔动脉粥样硬化的干预作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2006, 23 (2): 151- 154.

[4] 吴伟,刘煜德,李荣,等.肺炎衣原体感染对动脉硬化斑块面积的影响及黄芩苷的干预作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2006, 23 (4): 322- 329.

[5] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST segment elevation myocardial infarction— 2002 summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) [J]. *Circulation*, 2002, 106 (14): 1893- 1900.

[6] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction— executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patient with acute myocardial infarction) [J]. *J Am coll Cardiol* 2004, 44 (3): 671- 719.

[7] 国家中医药管理局胸痹急症协作组东北分组.胸痹心厥(冠心病心肌梗死)急症诊疗规范 [S]. 1995: 1- 2.

[8] 沈绍功.中医心病诊断疗效标准与用药规范 [M]. 北京:北京出版社, 2001: 17- 18.

[9] 邝枣园,黄衍寿,吴伟,等.黄芩苷对肺炎衣原体诱导的内皮细胞粘附因子表达的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2004, 21 (6): 454- 456.

[10] 刘煜德,吴伟,王嵩,等.黄芩苷抗肺炎衣原体致动脉内皮细胞损伤研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33 (12): 1645- 1647.

[11] Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin 10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2003, 107 (16): 2109- 2114.

[12] Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, et al. Interleukin 18/interleukin 10 ratio and in hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome [J]. *Atherosclerosis* 2005, 182 (1): 135- 143.

收稿日期: 2009- 12- 30;修回日期: 2010- 06- 22

编辑:叶晨

(上接第 900页)

[2] 张兆杰,周卫,郭培华,等.中药改善地方性氟骨症患者体征的临床观察 [J]. *北京中医药杂志*, 2009, 28 (7): 524- 525.

[3] 王慧明,周卫,郭培华,等.郭氏马钱汤对中度氟骨症肘、膝关节屈伸运动的影响 [J]. *国际中医中药杂志*, 2009, 31 (3): 212- 214.

[4] 中华人民共和国卫生部.中华人民共和国氟骨症行业标准 [S]. 北京:人民卫生出版社, 1999: 1- 2.

[5] 视觉模拟评分法 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2004, 9 (11): 483.

[6] 张国华,朱燕娜,鲍梦周.小鼠对马钱子碱耐受性及身体依赖性的初步探讨 [J]. *河南医科大学学报*, 1993, 28 (1): 10- 11.

[7] 殷武.马钱子临床与药理研究进展 [J]. *江苏中医*, 2000, 21 (7): 43.

[8] Mertz W 主编.朱莲珍主译.人和动物的微量元素营养 [M]. 青岛:青岛出版社, 1994: 297- 339.

[9] Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease [J]. *Prog Food Nutr Sci* 1986, 10 (3- 4): 279- 314.

[10] Grynpas MD, Cheng PT. Fluoride reduced the rate of dissolution of bone [J]. *Bone Miner* 1988, 5 (1): 1- 9.

[11] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国药典 [M]. 广州:广东科技出版社, 1995: 39.

收稿日期: 2010- 03- 08;修回日期: 2010- 06- 21

编辑:邓媛