

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.21.014

半夏厚朴汤加味联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗冠心病心绞痛合并抑郁症 40 例疗效观察

屈长宏^{*}, 蒋红心, 王小斌, 徐斌

(扬州市中医院, 江苏省扬州市文昌中路 577 号, 225002)

摘要 目的 观察半夏厚朴汤加味联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗冠心病心绞痛合并抑郁症的临床疗效。方法 将 80 例冠心病心绞痛合并抑郁症的患者随机分为对照组和治疗组各 40 例, 对照组予以常规治疗加氟哌噻吨美利曲辛片 10.5 mg 口服, 治疗组在对照组治疗基础上加服半夏厚朴汤加味, 每日 1 次, 4 周后观察两组心绞痛和心电图疗效, 比较两组治疗前后总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平, 以及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分。结果 治疗组心绞痛及心电图疗效显著优于对照组($P < 0.05$); 与治疗前相比, 治疗后两组 TC、LDL-C、hs-CRP 水平均显著下降($P < 0.01$), 且治疗组下降更显著($P < 0.05$); 两组 TG、HDL-C 治疗前后比较及组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 HAMD 评分均较治疗前显著下降, 且治疗组下降更显著($P < 0.01$)。结论 半夏厚朴汤加味有助于降低冠心病合并抑郁患者的 TC、LDL-C 及 hs-CRP 水平, 改善患者心绞痛症状及心电图改变, 并可显著改善患者的抑郁状态。

关键词 冠心病; 心绞痛; 抑郁; 半夏厚朴汤

冠心病是一种常见的心身疾病, 约 40% 的冠心病患者会合并有抑郁, 抑郁又会加重冠心病, 导致预后恶化, 是冠心病的独立危险因素^[1]。冠心病合并抑郁的患者可以从抗抑郁治疗中获益, 改善其抑郁状态可以促进康复, 改善预后^[2]。我们用半夏厚朴汤加味联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗冠心病心绞痛合并抑郁的患者取得了显著的疗效, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

冠心病心绞痛诊断标准参照国际心脏病学会和协会及世界卫生组织(ISFC/WHO)修订的冠心病诊断标准^[3]; 抑郁症诊断参照《中国精神疾病分类方案与诊断标准》^[4], 用汉密尔顿抑郁量表(24-item Hamilton rating scale for depression, HAMD-24)^[5]进行评分。

中医诊断标准: 参照中华中医药学会制定的《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》中“胸痹心痛”^[6]和“郁病”^[7]痰瘀互结、肝气郁

滞的相关标准。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准, 且 HAMD-24 评分 > 20 分; 符合痰瘀互结、肝气郁滞辨证标准。

1.3 排除标准

急性心肌梗死患者; 合并有神经系统疾病者; 有精神疾病家族史及有认知功能障碍者; 严重心肾功能不全者; 合并有甲状腺功能异常及严重心律失常者; 入院前服用抗抑郁等精神类药物者。

1.4 一般资料

收集 2014 年 6 月至 2017 年 10 月在我院心内科住院的冠心病心绞痛合并抑郁症的患者共 80 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 40 例。治疗组中男 27 例, 女 13 例, 年龄 54 ~ 78 岁, 平均年龄(64.53 ± 7.4)岁; 冠心病心绞痛病程 4 ~ 16 年, 平均病程(10.9 ± 2.6)年; 其中劳累型心绞痛 25 例, 自发型心绞痛 7 例, 混合型心绞痛 8 例; 合并高血压病 34 例, 合并 2 型糖尿病 12 例; 轻中度^[8]抑郁者 36 例, 重度^[9]者 4 例。对照组中男 28 例, 女 12 例, 年龄 52 ~ 79 岁, 平均年龄(63.57 ± 8.2)岁; 冠心病心绞痛病程 3 ~ 18 年,

* 通讯作者: quchangh@163.com

平均病程 (10.1 ± 3.4) 年; 其中劳累型心绞痛 26 例, 自发型心绞痛 8 例, 混合型心绞痛 6 例; 合并高血压病 36 例, 合并 2 型糖尿病 11 例; 轻中度抑郁者 34 例, 重度者 6 例。两组患者一般资料相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予常规西药治疗, 包括阿司匹林肠溶片、单硝酸异山梨酯片、美托洛尔片、他汀类药物等; 合并高血压病者给予氨氯地平片、厄贝沙坦等治疗; 合并 2 型糖尿病者予格列吡嗪片、二甲双胍片等治疗。同时予氟哌噻吨美利曲辛片 (黛力新, 丹麦灵北制药有限公司) 10.5 mg 口服, 每日 1 次。

治疗组在对照组治疗基础上给予半夏厚朴汤加味, 药物组成: 法半夏 10 g、厚朴 10 g、紫苏梗 10 g、生姜 10 g、大枣 10 g、茯苓 15 g、北柴胡 10 g、枳壳 10 g、丹参 15 g、川芎 10 g、瓜蒌 15 g、薤白 10 g。由本院制剂室煎药机煎药, 每日 1 剂, 分早晚两次服用, 每次 200 ml。

两组患者均治疗 4 周。

2.2 观察指标及方法

采用 HAMD-24 对抑郁症状进行评分, 比较两组治疗前后的评分情况。实验室检查两组治疗前后总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平。

2.3 疗效判定标准

心绞痛疗效评定标准参照冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准^[4]: 显效: 症状消失或基本消失, 重度心绞痛者至少减轻到轻度标准; 有效: 症状明显减轻, 中度心绞痛者减轻到轻度标准, 重度者减轻到中度标准; 无效: 症状无改善甚至加重者。

心电图疗效评定标准参照文献^[6]。显效: 心电图恢复正常或基本正常; 有效: 治疗后心电图降低的 ST 段回升 0.05 mV 以上, 但未达到正常, 在主要导联倒置的 T 波改变变浅达 25% 以上, 或 T

波由平坦变为直立, 房室或室内传导阻滞改善; 无效: 心电图与治疗前相同甚至恶化。

2.4 统计学方法

数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验, 不符合正态分布者采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者疗效比较

表 1 示, 治疗 4 周后治疗组总有效率 (92.5%) 显著优于对照组 (82.5%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组冠心病心绞痛合并抑郁症患者心绞痛疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	21 (52.5)	12 (30.0)	7 (17.5)	33 (82.5)
治疗组	40	32 (80.0)	5 (12.5)	3 (7.5)	37 (92.5)

3.2 两组患者心电图疗效比较

表 2 示, 治疗组总有效率为 90%, 对照组为 77.5%, 治疗组总有效率显著优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组冠心病心绞痛合并抑郁症患者心电图疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	18 (45.0)	13 (32.5)	9 (22.5)	31 (77.5)
治疗组	40	29 (72.5)	7 (17.5)	4 (10.0)	36 (90.0)

3.3 两组患者治疗前后实验室指标比较

表 3 示, 与治疗前相比, 两组 TC、LDL-C、hs-CRP 水平均显著下降 ($P < 0.01$), TG、HDL-C 水平无明显变化 ($P > 0.05$), 治疗后治疗组 TC、LDL-C、hs-CRP 水平较对照组下降更明显 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后 HAMD 评分比较

对照组治疗前 HAMD 评分 (30.76 ± 5.24) 分, 治疗后为 (12.30 ± 4.47) 分, 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组治疗前 HAMD 评分

表 3 两组冠心病心绞痛合并抑郁症患者治疗前后 TC、TG、HDL-C、LDL-C、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组	治疗前	40	6.17 ± 1.62	2.83 ± 0.67	1.45 ± 0.24	4.28 ± 1.25	12.72 ± 1.59
	治疗后	40	4.93 ± 1.50*	2.69 ± 0.80	1.53 ± 0.21	3.25 ± 1.02*	9.47 ± 1.32*
治疗组	治疗前	40	6.12 ± 1.35	2.72 ± 0.75	1.48 ± 0.17	4.53 ± 1.14	13.15 ± 1.28
	治疗后	40	4.01 ± 0.91*△	2.48 ± 0.62	1.65 ± 0.39	2.58 ± 1.31*△	7.53 ± 0.96*△

注: TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; hs-CRP, 高敏 C 反应蛋白; *, 与本组治疗前比较, $P < 0.01$; △, 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

(31.35 ± 4.82) 分, 治疗后 (9.15 ± 3.68) 分, 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后治疗组 HAMD 评分显著低于对照组 ($P < 0.01$)。

4 讨论

冠心病与抑郁存在密切的关系, 两者常常共存且相互影响。研究表明, 冠心病患者的冠状动脉病变严重程度与抑郁水平呈正相关, 冠状动脉病变越严重则抑郁水平越高^[7]。抑郁又是冠心病的一个独立危险因素, 无论是稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛还是心肌梗死, 合并抑郁的患者死亡率是无抑郁患者的 2 倍^[8]。抑郁对冠心病的负面影响可能与以下 4 个方面有关: 1) 抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺系统过度激活, 导致心率增快、血压升高, 从而加重心肌缺血, 增加心律失常; 2) 抑郁症患者血小板过度激活, 增加血栓形成风险; 3) 抑郁症患者血清炎症因子水平升高, 促进炎症反应及动脉粥样硬化斑块的形成, 增加斑块破裂的风险; 4) 抑郁症患者治疗依从性较差, 因此, 对冠心病患者的抑郁状态进行干预治疗极为必要。氟哌噻吨美利曲辛具有较好的抗抑郁作用, 常用于冠心病合并抑郁的治疗。研究表明, 氟哌噻吨美利曲辛片治疗冠心病合并抑郁能够显著减少心绞痛、非致死性心肌梗死、心源性死亡、再住院以及再次血运重建等心血管事件的发生率^[9]。其常见不良反应有头晕、睡眠障碍、口干及胃肠道不适等, 且常常不被患者所接受, 因此应用传统中药治疗将更有优势。

冠心病属于中医学“胸痹”“心痛”范畴, 其病机总属本虚标实, 多有痰浊、血瘀等病理产物存在。抑郁症属于中医学“郁证”范畴, 多由情志不畅、气机郁滞所致, 以心情抑郁、情绪不宁、胸闷等为主要症状。中医学认为, 胸痹患者痰浊、血瘀等病理因素可导致气血运行不畅, 气机郁滞, 发病之后患者忧思过度, 损伤心脾, 肝气郁结, 从而发为郁证, 因此, 冠心病合并抑郁的治疗当以疏肝解郁、化痰活血为主。半夏厚朴汤源于《金匱要略》, 是治疗痰气郁结之梅核气的经典方剂, 对抑郁症有较好的治疗效果。动物实验^[10]表明, 半夏厚朴汤对抑郁症大鼠具有较好的抗抑郁作用, 且效果优于西药氟西汀。临床研究亦显示, 半夏厚朴汤联合氟西汀治疗青年抑郁症疗效优于单用氟西汀, 两组治疗后的 HAMD 评分有显著差异^[11]。本研究采用半夏厚朴汤加味, 在半夏厚朴汤的基础上酌加柴胡、枳壳以加强疏肝理气, 丹参、川芎以活血化瘀, 瓜蒌、薤白以化痰散结, 全方共奏理气散结、

化痰活血之功。本研究结果表明, 在常规治疗的基础上加用半夏厚朴汤加味, 可有效改善冠心病患者的心绞痛症状, 减少发作, 并显著改善患者的心电图异常。半夏厚朴汤加味能显著降低冠心病患者的 TC、LDL-C 及 hs-CRP 水平, 因此, 能改善患者冠状动脉粥样硬化, 减轻炎症反应, 降低不良心血管事件的发生。在抗抑郁方面, 半夏厚朴汤加味在氟哌噻吨美利曲辛片治疗的基础上进一步改善了患者的抑郁状态, 显著降低了患者的 HAMD 评分, 优于单用氟哌噻吨美利曲辛片治疗。

综上, 半夏厚朴汤加味对冠心病心绞痛合并抑郁症的患者具有抗抑郁、降低血脂、减轻炎症反应等多重靶点的治疗作用, 故有显著的临床疗效。但本研究样本量较少、观察时间短, 其结论仍有待进一步的临床研究证实。

参考文献

- [1] MEIJER A, CONRADI HJ, BOS EH, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2011, 33(3): 203-216.
- [2] 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. 缺血性心脏病命名及诊断标准 [J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75-76.
- [3] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-89.
- [4] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 121-126.
- [5] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南: 中医病证部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
- [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: 72-73.
- [7] 张琼, 黄建华, 熊三军, 等. 老年男性冠心病患者抑郁评分、血清性激素水平与冠脉 Gensini 评分的相关性 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(7): 611-614.
- [8] MAY HT, HORNE BD, KNIGHT S, et al. The association of depression at any time to the risk of death following coronary artery disease diagnosis [J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2017, 10(4): 296-302.
- [9] 尹喜娟. 氟哌噻吨美利曲辛片(黛力新)治疗冠心病并抑郁的疗效观察 [J]. 中国伤残医学, 2014, 22(9): 143-144.
- [10] 秦中朋. 半夏厚朴汤对抑郁型大鼠的治疗作用研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(5): 131-133, 145.
- [11] 周鹏, 陈林庆, 彭晓明, 等. 半夏厚朴汤加味联合盐酸氟西汀治疗青年抑郁症临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(2): 247-248.

Clinical Observation on Treatment of 40 Cases of Coronary Heart Disease Angina Pectoris with Depression by Modified Banxia Houpo Decoction (半夏厚朴汤加味) Combined with Flupentixol-Melitracen Tablets

QU Changhong, JIANG Hongxin, WANG Xiaobin, XU Bin

(Yangzhou City Hospital of Chinese Medicine, Jiangsu Province, Yangzhou 225009)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of *Modified Banxia Houpo Decoction* (半夏厚朴汤加味) combined with flupentixol-melitracen tablets on coronary heart disease angina pectoris complicated with depression. **Method** A total of 80 patients with coronary heart disease angina pectoris with depression were randomly divided into control group and treatment group, with 40 patients in each group. The control group was given 10.5 mg oral flupentixol, melitracen tablets while the treatment group was additionally given *Modified Banxia Houpo Decoction* on the basis of the same treatment for once a day. After 4 weeks, efficacy of angina pectoris and electrocardio gram of both groups were observed, and the total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and Hamilton's depression Table (HAMD) score in both groups were compared before and after treatment. **Results** The efficacy of angina pectoris and electrocardiogram in treatment group was superior to that of the control group ($P < 0.05$). Compared with before the treatment, the levels of TC, LDL-C, hs-CRP in both groups were significantly decreased ($P < 0.01$), and they were decreased more significantly in the treatment group ($P < 0.05$). There was no significant difference in TG, HDL-C between the groups and before vs after treatment ($P > 0.05$). The HAMD score in both groups were significantly decreased after treatment, and they were decreased more significantly in the treatment group ($P < 0.01$). **Conclusion** *Modified Banxia Houpo Decoction* is helpful to reduce the levels of TC, LDL-C and hs-CRP in patients with coronary heart disease and depression, and could improve the symptoms of angina pectoris and electrocardio gram, and significantly improve the patient's depression.

Keywords coronary heart disease; angina pectoris; depression; *Modified Banxia Houpo Decoction*

(收稿日期: 2018-03-04; 修回日期: 2018-08-10)

编辑: 侯建春

(上接第 1842 页)

Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Yixinshu Capsule (益心舒胶囊) Combined with Western Medicine for Chronic Heart Failure

CAI Yinhe¹, SUN Weipeng¹, Li Jinying¹, Zhang Lu¹, WEN Junmao¹, Wu Wei²

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

ABSTRACT Objective To systematically review the clinical efficacy and safety of *Yixinshu Capsule* (益心舒胶囊) (YXS) combined with western medicine (WM) in treatment of chronic heart failure (CHF). **Method** Databases such as PubMed, Cochrane library, Embase, Sinomed, CNKI, VIP, and Wanfang data were searched to collect literature from the establishment to 13 October, 2017 about treatments of *Yixinshu Capsule* on CHF. The quality of trials was assessed according to the improved Jadad standard. The meta-analysis and trial sequential analysis (TSA) using Stata 14 version and TSA v0.9 were respectively carried out. In addition, the GRADE profile software was used to evaluate the quality of evidences. **Results** A total of 19 studies including 2291 cases of CHF patients were included eventually. Meta-analysis showed that there were statistical differences ($P < 0.05$) in left ventricular ejection fraction (LVEF, WMD = 2.46, 95% CI [2.25, 2.67], low quality evidence), left ventricular end diastolic Dimension (LVEDD, WMD = -2.04, 95% CI [-2.90, -1.18], extreme low quality evidence), 6-minute walking distance (WMD = 29.99, 95% CI [2.87, 37.11], low quality evidence), and the treatment group was better than control group. Subgroup analysis showed that the clinical efficacy was related to the kinds of CHF. The incidence of adverse reactions was 8.65% in the treatment group and 6.73% in the control group. The TSA analysis showed that the evidence of LVEF or 6-minute walking distance was definite, but there was possibly a false positive result of LVEDD. **Conclusion** YXS combined with WM can increase LVEF and lengthen 6-minute walking distance, reduce the level of LVEDD for CHF with low side effect rate.

Keywords *Yixinshu Capsule*; chronic heart failure; meta-analysis; trial sequential analysis

(收稿日期: 2017-10-27; 2018-05-24)

编辑: 叶 晨