

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.17.010

通脉安神方加减治疗稳定型心绞痛合并睡眠障碍 74 例临床观察

范新彪, 耿小飞, 严志鹏, 李婷婷, 范雅洁, 李澳琳, 尚文钰, 张弛, 张军平✉

天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津市西青区昌凌路 88 号, 300380

[摘要] **目的** 观察通脉安神方加减治疗稳定型心绞痛(SAP)合并睡眠障碍的临床疗效。**方法** 纳入 148 例 SAP 合并睡眠障碍患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组 74 例。对照组给予西药常规治疗, 治疗组在对照组的基础上加用通脉安神方加减治疗(每日 1 剂), 两组均治疗 4 周。比较两组患者治疗前后心绞痛症状、中医证候、睡眠质量、生活质量以及血清学指标[包括血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、脑源性神经生长因子(BDNF)和酪氨酸激酶受体 B(TrkB)]的变化情况, 并进行安全性评价。**结果** 治疗组与对照组中医证候总有效率(82.43% vs 52.70%)、心绞痛总有效率(79.73% vs 64.86%)、睡眠总有效率(89.19% vs 68.92%), 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后两组中医证候总积分、主症积分、次症积分(及次症中不寐、心烦、乏力与神疲积分)、心绞痛积分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总分及各单项积分均较本组治疗前降低, SF-36 各单项积分均较本组治疗前升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗后中医证候总积分和主症积分、次症中单项(不寐、心烦、乏力和神疲)积分、心绞痛积分、入睡时间、睡眠质量、催眠药物、睡眠障碍、日间功能障碍积分和 PSQI 总分均明显低于对照组($P < 0.05$), 而躯体疼痛、一般健康状况、社会功能、情感职能、精神健康和健康变化积分均明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后治疗组 ICAM-1 和 VCAM-1 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), BDNF 和 TrkB 水平升高($P < 0.05$); 而对照组 BDNF 水平减低($P < 0.05$)。治疗组治疗后, TrkB 较对照组明显升高($P < 0.05$)。治疗期间共发生不良事件 4 例, 均判断为与本研究无关。**结论** 通脉安神方加减对 SAP 合并睡眠障碍患者心绞痛症状、中医证候、睡眠质量和生活质量均有显著改善, 其机制可能与保护血管内皮功能和中枢神经元有关。

[关键词] 稳定型心绞痛; 通脉安神方; 睡眠障碍; 血管内皮; 神经元损伤

稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)是冠心病的常见类型, 以心外膜大血管狭窄为病理基础, 以胸痛、胸闷、憋气等为主要临床表现, 具有病情稳定而又缠绵难愈的临床特点^[1]。冠心病的病理基础是脂质在受损的内皮下聚集形成动脉斑块, 各种损伤因素作用于血管内皮细胞所导致的血管内皮功能障碍^[2-3]。睡眠障碍被认为是冠心病的独立危险因素, 严重损害患者的身心健康, 影响冠心病的治疗及预后^[4]。睡眠障碍会引

起过度氧化应激, 造成中枢神经元损伤和凋亡^[5]。维持中枢神经元代谢稳态, 保护神经元功能, 被认为是改善睡眠质量的重要机制^[6]。因此, 血管内皮功能障碍和神经元损伤是 SAP 合并睡眠障碍的重要发病机制。

随着“双心医学”理念的提出^[7], SAP 合并睡眠障碍的研究受到了医患双方的广泛关注。积极防治 SAP 合并睡眠障碍符合“生物-心理-社会”医学模式的要求, 正逐渐成为“双心疾病”的研究重点。通脉安神方(原名五神安位方)为我们团队治疗 SAP 合并睡眠障碍的经验方, 该方以“血-脉-心-神”一体观^[8]为基础, 针对缺血性心脏病血脉壅滞及睡眠障碍心神不宁的病机, 形成以通畅血

基金项目:国家自然科学基金(81774232); 国家中医药管理局岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2022]6 号); 天津市卫生健康委员会名中医项目(津卫中[2020]732 号)

✉ 通讯作者: tjzhtcm@163.com

脉、宁心安神为主要治法的方药,能显著改善冠心病血运重建后患者的躯体症状和心境状态^[9]。本研究旨在观察通脉安神方治疗SAP合并睡眠障碍的临床疗效,并从血管内皮功能和神经元保护两方面探讨其“通脉”“安神”的潜在机制,以期为临床诊疗提供指导。本研究已通过天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审核(伦理批号:TYLL2017[K]字015)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准:符合2018年中华医学会发布的《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[10]中SAP的诊断标准,以及《中国精神障碍分类与诊断标准》^[11]中睡眠障碍的诊断标准。

中医辨证标准:参照《中医内科学》^[12]中“胸痹心痛”和“不寐”的诊断,并结合《中医病证诊断疗效标准》^[13]拟定SAP合并睡眠障碍肝气郁结、心神不宁证的诊断标准。主症:胸痛,胸闷憋气,心慌气短,失眠;次症:急躁易怒、多疑易惊,或悲忧善哭、喜怒无常,或多思神疲、不思饮食;舌脉:舌红或紫暗、苔腻,脉弦或弦细。主症符合失眠及其他三项之一,且次症符合一项及舌脉支持者,即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合西医诊断标准及中医辨证标准;2) 年

龄30~80岁;3) 加拿大心血管学会心绞痛严重程度分级^[14]为Ⅰ~Ⅲ级,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[15]积分>7分;4) 近1个月镇静催眠药物无调整,或始终未服用;5) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 近3个月发生过急性心血管事件者;2) 严重肝、肾、肺功能不全,严重血液系统疾病,恶性肿瘤者;3) 严重的精神疾病或重度焦虑、抑郁患者;4) 伴有原发性睡眠障碍或由其他原因导致的继发性睡眠障碍(如精神躯体障碍性失眠、睡眠呼吸暂停综合征等)者。

1.4 脱落标准

1) 患者在治疗期间失访;2) 治疗期间出现病情持续加重、严重不良事件(如急性心肌梗死、急性脑卒中、高血压急症等)、严重外伤或死亡。

1.5 剔除标准

1) 纳入后发现病历资料和血清收集不全或缺失;2) 未能按要求完成1个疗程(4周)的治疗,或在治疗期间加用影响疗效及安全性的药物。

1.6 一般资料

研究对象来源于2020年12月1日至2022年10月31日天津中医药大学第一附属医院心血管科就诊的患者。本研究实际共纳入患者148例,两组各74例。表1示,两组患者基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者一般资料比较

Table 1 Baseline comparison of two groups of patients with stable angina pectoris and sleep disturbance

项目	治疗组 (74例)	对照组 (74例)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	60.59±11.52	63.82±9.20	-1.884	0.062
性别/例, 男/女	43/31	32/42	3.271	0.071
病程/年, 例 (%)			4.305	0.230
<0.5	18 (24.32)	11 (14.86)		
≥0.5且<1	12 (16.22)	8 (10.81)		
≥1且<2	9 (12.16)	8 (10.81)		
≥2	35 (47.30)	47 (63.51)		
烟酒史/例 (%)				
吸烟史	34 (45.95)	26 (35.14)	1.794	0.180
饮酒史	26 (35.14)	19 (25.68)	1.565	0.211
BMI/kg·m ⁻² , $M(P_{25}, P_{75})$	25.15 (22.84, 26.92)	25.13 (23.29, 27.95)	-0.734	0.463
焦虑抑郁评分/分, $M(P_{25}, P_{75})$				
GAD-7	5.00 (3.00, 7.00)	3.00 (2.00, 6.00)	1.676	0.094
PHQ-9	6.00 (5.00, 7.00)	6.00 (4.00, 7.00)	1.104	0.270
合并疾病/例 (%)				
高血压病	57 (77.03)	65 (87.84)	2.986	0.084
高脂血症	46 (62.16)	42 (56.76)	0.448	0.503
糖尿病	21 (28.38)	30 (40.54)	2.423	0.120

续表 1 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者一般资料比较				
Table 1(continued) Baseline comparison of two groups of patients with stable angina pectoris and sleep disturbance				
项目	治疗组 (74例)	对照组 (74例)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
脑血管病	30 (40.54)	39 (52.70)	2.199	0.138
心律失常	19 (25.68)	28 (37.84)	2.525	0.112
慢性心力衰竭	15 (20.27)	21 (28.38)	1.321	0.250
陈旧性心肌梗死	15 (20.27)	14 (18.92)	0.043	0.836
冠状动脉病变支数/例 (%)			3.085	0.214
1	32 (43.24)	22 (29.73)		
2	16 (21.62)	22 (29.73)		
3	26 (35.14)	30 (40.54)		
血运重建次数/例 (%)			2.260	0.323
0	32 (43.24)	25 (33.78)		
1	32 (43.24)	33 (44.59)		
≥2	10 (13.51)	16 (21.62)		
支架个数/例 (%)			2.053	0.562
0	34 (45.95)	34 (45.95)		
1	19 (25.68)	22 (29.73)		
2	10 (13.51)	5 (6.76)		
≥3	11 (14.86)	13 (17.57)		
搭桥次数/例 (%)			2.840	0.092
0	70 (94.59)	64 (86.49)		
≥1	4 (5.41)	10 (13.51)		
现服用药物/例 (%)				
抗血小板药	64 (86.49)	66 (89.19)	0.253	0.615
抗凝药	7 (9.46)	10 (13.51)	0.598	0.439
他汀类	62 (83.78)	66 (89.19)	0.925	0.336
硝酸酯类	32 (43.24)	36 (48.65)	0.435	0.509
β受体阻滞剂	35 (47.30)	45 (60.81)	2.721	0.099
CCB	28 (37.84)	31 (41.89)	0.254	0.615
ACEI/ARB	26 (35.14)	16 (21.62)	3.324	0.068
利尿剂	11 (14.86)	15 (20.27)	0.747	0.388
短效苯二氮草类	3 (4.05)	2 (2.70)	0.001	1.000
中效苯二氮草类	23 (31.08)	29 (39.19)	1.067	0.302
长效苯二氮草类	35 (47.30)	39 (52.70)	0.432	0.511
非苯二氮草类	30 (40.54)	27 (36.49)	0.257	0.612

注：BMI，身体质量指数；GAD-7，广泛性焦虑障碍量表；PHQ-9，抑郁症筛查量表；CCB，钙离子通道阻滞剂；ACEI，血管紧张素转化酶抑制剂；ARB，血管紧张素Ⅱ受体阻断剂。

2 方法

2.1 样本量计算及随机方法

基于团队前期研究结果^[9]，以研究对象的中医证候疗效作为主要结局指标，参照相关研究数据^[16]，可知对照组单纯西药常规治疗方案有效率为73.17%，治疗组在西药常规治疗基础上叠加中药汤剂辨证治疗有效率为92.68%。采用PASS 15.0软件计算本研究样本量，设置两组样本量比例为1：1，检验水平：α=0.05，检验效能：1-β=0.9，得出每组需60例样本，以脱落率15%计算，最终需纳入每组71例样本，两组共需142例。为避

免选择性偏倚，本研究按患者入组顺序进行编码，采用随机数字表法按1：1比例将患者分为对照组与治疗组，采用不透光、密封信封作为隐匿随机分配方法。整个过程对终点指标评价和统计人员设盲，对研究者和患者不设盲。

2.2 治疗方法

参照《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[10]和《中国成人失眠诊断与治疗指南（2017版）》^[17]，两组均给予或维持原西药常规治疗方案不变（包括扩张冠状动脉、抗血小板聚集、抗凝血、降血脂、降血压、助眠等）。

治疗组：在上述西药常规治疗的基础上，再给予通脉安神方加减。方药组成：炙黄芪 15 g，当归 20 g，桂枝 15 g，白芍 30 g，丹参 15 g，黄连 10 g，法半夏 10 g，郁金 10 g，姜厚朴 6 g，石菖蒲 10 g，菊花 10 g，玫瑰花 6 g，佛手花 6 g，绿萼梅 6 g，制远志 10 g。兼夹症加减：1) 伴有眩晕谵语者，加柴胡 9 g，生龙骨 15 g，生牡蛎 15 g；2) 烦躁明显者，加用栀子 10 g，淡豆豉 10 g；3) 胸部刺痛较甚者，加丹参 20 g，川芎 15 g；4) 老年肾虚见腰痛、畏寒者，加用淫羊藿 12 g，仙茅 12 g。每日 1 剂，水煎，早晚分服，每次 150 ml。以上饮片均来自天津中医药大学第一附属医院。两组患者均治疗 4 周。患者治疗 2 周时复诊 1 次，依据患者兼夹症在基础方上酌情加减。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[18]拟定中医证候评价量表，于治疗前后对主症（胸闷、心悸、胸痛）、次症（乏力、气短、纳差、神疲、不寐、腰膝酸软、自汗、心烦、盗汗、五心烦热、口渴、面赤）及舌脉情况进行评分。主症按无、轻度、中度、重度分别计 0、2、4、6 分，次症按 0、1、2、3 分赋分。对舌脉（舌质、舌苔、脉象）按正常与否赋 0 或 1 分。分别计算并记录中医证候总积分、主症积分、次症积分和次症中与睡眠障碍密切相关的症状（不寐、心烦、乏力和神疲）的单项积分，累积分值越高表明病情越严重。

2.3.2 心绞痛症状评价 于治疗前后使用心绞痛积分量表^[18]从心绞痛发生频率、疼痛程度、持续时间、硝酸甘油药物用量四个层面进行评定，并按无、轻度、中度、重度计 0、2、4、6 分，累积分值越高表明心绞痛症状越严重。

2.3.3 睡眠质量评价 使用 PSQI 量表^[15]对治疗前后的睡眠情况进行评分，该量表由 7 个维度组成，包括：入睡时间、睡眠时间、睡眠质量、睡眠效率、催眠药物、睡眠障碍和日间功能障碍。评分越高，睡眠质量越差。

2.3.4 生活质量评价 使用简明生活质量量表 (SF-36)^[19]，从 9 个维度评价患者的总体生活质量，包括：生理机能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、精力、社会功能、情感职能、精神健康和健康变化。对各维度所属项目评分求和，再转换为标准积分以方便比较，计算公式如下：标准积分=（实际得分-该方面最低得分）/（该方面最高得分-该

方面最低得分）×100%。

2.3.5 血清学指标检测 两组患者均于治疗前后抽取 2 ml 静脉血，加入无抗凝剂的试管中，在 15 ℃，3000 r/min 条件下离心 8 min（离心半径为 10 cm），取血清保存于 -80 ℃ 冰箱中以备用。每组各随机抽取 20 例患者血清采用 ELISA 法进行血清指标检测 [包括血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、脑源性神经生长因子 (BDNF) 和酪氨酸激酶受体 B (TrkB)]。人 ICAM-1 ELISA 试剂盒、人 VCAM-1 ELISA 试剂盒、人 BDNF ELISA 试剂盒、人 TrkB ELISA 试剂盒规格均为 96T，货号分别为 EK-H11738、EK-H11897、EK-H11287、SEK10047，均由天津津科生物科技有限责任公司提供。检测步骤严格按照 ELISA 使用说明进行。

2.4 疗效评价标准

中医证候、心绞痛和睡眠疗效评定参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[18]。中医证候和心绞痛疗效判定标准：若积分减少 ≥ 70% 则判定为显效；积分减少 < 70% 且 ≥ 30% 则判定为有效；积分减少 < 30% 则判定为无效。睡眠疗效判定标准：若 PSQI 总积分减少 ≥ 50% 则判定为显效；总积分减少 < 50% 且 ≥ 25% 则判定为有效；总积分减少 < 25% 则判定为无效。总有效率=（显效例数+有效例数）/总例数×100%。

2.5 安全性指标

治疗前后检查并记录患者血压、心率等生命体征，检测 12 导联心电图、C 反应蛋白等。治疗期间密切观察患者的不良反应并如实记录，若出现严重不良反应及时停药处理。

2.6 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布用均值±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，不符合正态分布用中位数（下四分位数，上四分位数） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。组内治疗前后比较，计量资料符合正态分布的采用配对样本 *t* 检验，不符合正态分布的采用 Wilcoxon 秩和检验；组间比较，计量资料符合正态分布的采用独立样本 *t* 检验，不符合正态分布的采用 Mann-Whitney U 秩和检验。等级资料采用秩和检验，计数资料采用卡方检验，用例数（率） $[n(\%)]$ 表示。本研究采用了 ITT 分析方法，所有统计分析结果均以 $P < 0.05$ 判定为差异有统计学意义。

3 结果

纳入的 148 例患者全部完成本研究，每组各 74 例患者数据纳入分析。

3.1 两组患者中医证候疗效比较

表 2 示，治疗组中医证候总有效率（82.43%）高于对照组（52.70%），差异具有统计学意义（ $Z=-4.109$ ， $P<0.001$ ）。

表 2 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of clinical effect regarding TCM syndromes in patients with stable angina pectoris and sleep disturbance between two groups [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	74	4 (5.41)	57 (77.03)	13 (17.57)	61 (82.43)
对照组	74	0	39 (52.70)	35 (47.30)	39 (52.70)

3.2 两组患者心绞痛疗效比较

表 3 示，治疗组心绞痛总有效率（79.73%）高于对照组（64.86%），差异具有统计学意义（ $Z=-3.241$ ， $P<0.001$ ）。

3.3 两组患者睡眠质量疗效比较

表 4 示，治疗组睡眠总有效率（89.19%）明显高于对照组（68.92%），差异具有统计学意义（ $Z=-4.115$ ， $P<0.001$ ）。

3.4 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 5 示，两组治疗前中医证候积分比较差异无

表 3 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者心绞痛疗效比较

Table 3 Comparison of clinical effect of angina pectoris in patients with stable angina pectoris and sleep disturbance between the two groups [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	74	32 (43.24)	27 (36.49)	15 (20.27)	59 (79.73)
对照组	74	13 (17.57)	35 (47.30)	26 (35.13)	48 (64.86)

表 4 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者睡眠疗效比较

Table 4 Comparison of clinical effect of sleep in patients with stable angina pectoris and sleep disturbance between the two groups [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	74	23 (31.08)	43 (58.11)	8 (10.81)	66 (89.19)
对照组	74	6 (8.11)	45 (60.81)	23 (31.08)	51 (68.92)

统计学意义（ $P>0.05$ ）。治疗后两组中医证候总积分、主症积分、次症积分均较本组治疗前降低（ $P<0.05$ ），且治疗组中医证候总积分和主症积分均明显低于对照组（ $P<0.05$ ）。

表 6 示，两组治疗前中医单项次症（不寐、心烦、乏力和神疲）积分比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗后均较本组治疗前降低（ $P<0.05$ ）。治疗后治疗组不寐、心烦、乏力和神疲积分均低于对照组（ $P<0.05$ ）。

3.5 两组患者治疗前后心绞痛积分比较

表 7 示，两组治疗前心绞痛积分比较差异无统

表 5 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者治疗前后中医证候积分比较

Table 5 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment in two groups of patients with stable angina pectoris and sleep disturbance [分， $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	主症积分	次症积分	总积分
治疗组	治疗前	74	6.00 (4.00, 8.00)	8.00 (6.00, 10.00)	16.50 (14.00, 21.00)
	治疗后	74	4.00 (2.00, 6.00) ^{a) b)}	4.00 (3.00, 5.00) ^{a)}	9.50 (8.00, 12.00) ^{a) b)}
对照组	治疗前	74	6.00 (4.00, 8.00)	7.00 (6.00, 9.00)	16.00 (14.00, 18.00)
	治疗后	74	4.00 (4.00, 6.00) ^{a)}	4.00 (3.00, 6.00) ^{a)}	11.0 (10.00, 14.00) ^{a)}

注：a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组治疗后比较， $P<0.05$ 。

表 6 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者治疗前后次症中不寐、心烦、乏力、神疲积分比较

Table 6 Comparison of sleeplessness, restlessness, tiredness and fatigue score between the two groups of patients with stable angina pectoris and sleep disturbance before and after treatment [分， $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	不寐	心烦	乏力	神疲
治疗组	治疗前	74	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (0.00, 1.00)	2.00 (1.00, 2.00)	1.00 (0.00, 1.00)
	治疗后	74	1.00 (0.00, 1.00) ^{a) b)}	0.00 (0.00, 0.00) ^{a) b)}	1.00 (1.00, 1.00) ^{a) b)}	0.00 (0.00, 0.00) ^{a) b)}
对照组	治疗前	74	1.00 (1.00, 1.25)	1.00 (0.00, 1.00)	2.00 (2.00, 2.00)	1.00 (0.00, 1.00)
	治疗后	74	1.00 (1.00, 1.00) ^{a)}	0.00 (0.00, 1.00) ^{a)}	1.00 (1.00, 2.00) ^{a)}	0.00 (0.00, 1.00) ^{a)}

注：a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组治疗后比较， $P<0.05$ 。

计学意义 ($P>0.05$); 两组治疗后心绞痛积分均较本组治疗前降低 ($P<0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P<0.05$)。

表 7 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者治疗前后心绞痛积分比较

Table 7 Comparison of angina scores before and after treatment in patients with stable angina pectoris and sleep disturbance between the two groups [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	心绞痛积分
治疗组	治疗前	74	8.00 (4.00, 10.00)
	治疗后	74	2.00 (0.00, 6.00) ^{a) b)}
对照组	治疗前	74	5.00 (2.00, 10.00)
	治疗后	74	4.00 (0.00, 6.00) ^{a)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

3.6 两组患者治疗前后 PSQI 积分比较

表 8 示, 两组治疗前 PSQI 总分及各单项积分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组 PSQI 总分及各单项积分均较本组治疗前降低 ($P<0.05$), 且治疗组入睡时间、睡眠质量、催眠

药物、睡眠障碍、日间功能障碍积分和 PSQI 总分均明显低于对照组 ($P<0.05$)。

3.7 两组患者治疗前后血清学指标比较

表 9 示, 两组治疗前 TrkB 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而 ICAM-1、VCAM-1 和 BDNF 水平治疗前比较差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后治疗组 ICAM-1 和 VCAM-1 水平均较治疗前明显降低 ($P<0.05$), BDNF 和 TrkB 水平升高 ($P<0.05$); 而对照组只 BDNF 水平减低 ($P<0.05$), 其余指标水平变化差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组 TrkB 较对照组明显升高 ($P<0.05$), 两组 ICAM-1、VCAM-1 和 BDNF 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.8 两组患者治疗前后生活质量各项目积分比较

表 10 示, 两组治疗前 SF-36 各单项积分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组 SF-36 各单项积分均较本组治疗前升高 ($P<0.05$), 且治疗组躯体疼痛、一般健康状况、社会功能、情感职能、精神健康和健康变化积分均明显高于对照组 ($P<0.05$)。

表 8 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者治疗前后 PSQI 量表各维度积分的比较

Table 8 Comparison of PSQI scores in each item before and after treatment in patients with stable angina pectoris and sleep disturbance between the two groups [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	治疗组		对照组	
	治疗前 (74 例)	治疗后 (74 例)	治疗前 (74 例)	治疗后 (74 例)
入睡时间	3.00 (2.00, 3.00)	2.00 (1.00, 2.00) ^{a) b)}	3.00 (2.00, 3.00)	2.00 (1.00, 3.00) ^{a)}
睡眠时间	2.00 (2.00, 3.00)	1.00 (1.00, 2.00) ^{a)}	2.00 (2.00, 3.00)	1.00 (1.00, 2.00) ^{a)}
睡眠质量	2.00 (2.00, 3.00)	1.00 (1.00, 2.00) ^{a) b)}	2.00 (2.00, 2.00)	1.50 (1.00, 2.00) ^{a)}
睡眠效率	3.00 (2.00, 3.00)	1.00 (0.00, 2.00) ^{a)}	3.00 (2.00, 3.00)	1.00 (0.00, 2.00) ^{a)}
催眠药物	3.00 (2.00, 3.00)	1.00 (0.00, 2.00) ^{a) b)}	3.00 (3.00, 3.00)	2.00 (1.00, 3.00) ^{a)}
睡眠障碍	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.00) ^{a) b)}	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.00) ^{a)}
日间功能障碍	2.00 (2.00, 3.00)	1.00 (1.00, 2.00) ^{a) b)}	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00) ^{a)}
PSQI 总分	16.00 (15.00, 17.00)	9.00 (7.00, 11.00) ^{a) b)}	16.00 (14.00, 17.00)	11.00 (9.00, 13.00) ^{a)}

注: PSQI, 匹兹堡睡眠质量指数。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表 9 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者治疗前后血清学指标水平比较

Table 9 Comparison of serum indicators before and after treatment in two groups of patients with stable angina pectoris and sleep disturbance

组别	时间	例数	ICAM-1 /ng·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	VCAM-1 /pg·ml ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	BDNF /ng·L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	TrkB /pg·ml ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$
治疗组	治疗前	20	637.44±92.44 ^{a)}	1728.90±205.42 ^{a)}	74.12 (52.98, 125.61) ^{a)}	256.15±54.60
	治疗后	20	415.68±94.62 ^{b)}	954.09±157.90 ^{b)}	160.39 (136.47, 208.82) ^{b)}	310.30±55.98 ^{b) c)}
对照组	治疗前	20	416.14±77.12	936.70±184.43	189.32 (156.79, 223.67)	250.87±52.85
	治疗后	20	415.83±75.25	933.70±181.99	186.91 (157.08, 224.22) ^{b)}	252.16±53.90

注: ICAM-1, 血清细胞间黏附分子-1; VCAM-1, 血管细胞黏附分子-1; BDNF, 脑源性神经生长因子; Trkb, 酪氨酸激酶受体 B。

a) 与对照组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; c) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表 10 两组稳定型心绞痛合并睡眠障碍患者治疗前后 SF-36 积分各项目比较

Table 10 Comparison of SF-36 each item score before and after treatment in two groups of patients with stable angina pectoris and sleep disturbance [分, $M(P_{25}, P_{75})$]				
项目	治疗组		对照组	
	治疗前 (74 例)	治疗后 (74 例)	治疗前 (74 例)	治疗后 (74 例)
生理机能	77.50 (65.00, 85.00)	85.00 (70.00, 90.00) ^{a)}	75.00 (70.00, 80.00)	85.00 (80.00, 85.00) ^{a)}
生理职能	0.00 (0.00, 50.00)	50.00 (25.00, 100.00) ^{a)}	0.00 (0.00, 50.00)	50.00 (25.00, 75.00) ^{a)}
躯体疼痛	74.00 (52.00, 76.50)	87.00 (74.00, 90.00) ^{a) b)}	74.00 (62.00, 90.00)	74.00 (63.00, 90.00) ^{a)}
一般健康状况	25.00 (25.00, 35.00)	40.00 (30.00, 55.00) ^{a) b)}	25.00 (20.00, 35.00)	30.00 (25.00, 35.00) ^{a)}
精力	60.00 (50.00, 70.00)	70.00 (65.00, 75.00) ^{a)}	65.00 (55.00, 65.00)	70.00 (65.00, 75.00) ^{a)}
社会功能	55.56 (44.44, 66.67)	66.67 (55.56, 77.78) ^{a) b)}	55.56 (44.44, 55.56)	61.11 (55.56, 66.67) ^{a)}
情感职能	0.00 (0.00, 33.33)	66.67 (33.33, 100.00) ^{a) b)}	33.33 (0.00, 33.33)	33.33 (33.33, 66.67) ^{a)}
精神健康	68.00 (52.00, 76.00)	80.00 (71.00, 81.00) ^{a) b)}	68.00 (64.00, 72.00)	72.00 (68.00, 80.00) ^{a)}
健康变化	25.00 (25.00, 31.25)	75.00 (50.00, 75.00) ^{a) b)}	25.00 (0.00, 25.00)	25.00 (25.00, 50.00) ^{a)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

3.9 安全性评价

治疗前后两组患者生命体征、12 导联心电图、实验室指标 (C 反应蛋白、血糖等) 检测结果均未发现异常改变。治疗期间未发生严重不良事件。治疗期间共发生不良事件 4 例, 其中治疗组发生急性上呼吸道感染 2 例, 对照组腰扭伤 1 例, 耳石症发作 1 例, 经分析以上事件均与本研究无关。

4 讨论

SAP 归于中医“胸痹”范畴, 病机以心脉痹阻, 气血运行不畅为主。睡眠障碍归于中医“不寐”范畴, 病机以脏腑功能紊乱, 气血失和, 阴阳失调为主。两者病机有相似之处, 均为气血紊乱所致, 易为合病。在长期临床实践过程中, 发现 SAP 患者多遭受睡眠障碍的困扰, 影响疾病加重和预后, 属于“双心疾病”, 即心血管疾病与精神心理问题的综合病症。

“血-脉-心-神”一体观认为, 血是构成人体和维持生命活动的基本物质, 运行于脉中, 周流全身, 发挥营养和滋润的作用。脉为“血府”, 约束和促进血液运行不息, 荣养周身。心为“君主之官”, 主宰全身血液的运行和精神情志活动, 其功能的发挥有赖于脉道通畅, 心血供应充盛。神得血脉濡养, 亦凌驾于血、脉之上, 统帅血、脉、心功能的正常发挥^[20-21]。故基于“血-脉-心-神”一体观, 总结血失清宁, 脉失畅达, 心体受损, 神不安位符合 SAP 合并睡眠障碍的病机演变规律。血贵调和, 脉贵通利, 气血充畅则心体得养, 心神安宁。“通脉”旨在保护血管内皮功能, 调和血、脉、心的功能稳态, “安神”则为保护中枢神经元, 以安

定神明, 调控全身精神、心理活动。通脉安神方由当归补血汤、桂枝汤和五花芍草汤 (由玫瑰花、佛手花、绿萼梅、白扁豆花、厚朴花、白芍、甘草组成) 加减而成。临证常以当归补血汤合桂枝汤补气养血, 调和营卫, 通畅气机, 使五神脏安, 各司其职; 佐以五花芍草汤加减清轻芳化, 调拨气机, 携诸药直达清窍。全方畅气机、通血脉、补气血、清郁火、安心神合用, 通补清兼施, 双心同调, 用窜动之品力求血脉畅通, 神明安养, 既重视五脏气机升降, 又不使香燥克伐脏腑。

本研究观察到 SAP 合并睡眠障碍患者年龄偏大, 合并症多, 多伴有焦虑、抑郁, 西药常规治疗能够明显改善患者心绞痛症状、中医证候、睡眠质量和生活质量, 但疗效仍待进一步提高。本研究结果显示, 在中医证候方面, 通脉安神方加减联合西药常规治疗降低中医证候总积分、主症积分和次症中不寐、心烦、乏力、神疲积分的程度高于单纯西药常规治疗。在心绞痛症状方面, 通脉安神方加减对患者心绞痛症状有显著改善作用。在睡眠质量方面, 通脉安神方加减能显著改善总体睡眠质量、入睡时间、睡眠质量、催眠药物、睡眠障碍和日间功能障碍。在生活质量方面, 通脉安神方加减联合西药常规治疗在改善躯体疼痛、一般健康状况、社会功能、情感职能、精神健康和健康变化方面更具优势。

研究表明, 血管内皮功能障碍和形态学损伤是动脉粥样硬化的开始, 也是冠心病发生发展的关键环节^[5]。血管中 VCAM-1 和 ICAM-1 过表达可促进白细胞与内皮细胞的黏附, 从而损伤血管内皮功能^[22-23]。BDNF 是中枢神经系统中分泌的一种蛋白

质,它在突触传递、神经发生和神经元可塑性中起主要作用,并调节参与大脑正常功能的发挥和维持的多种生物过程^[24-25]。TrkB对BDNF表现出强烈的亲和力,并在中枢神经系统中由神经元和星形胶质细胞高度表达^[26]。另有研究表明,BDNF能够通过结合TrkB促进血管内皮细胞生长和血管生成^[27]。因此,BDNF/TrkB通路可能是SAP合并睡眠障碍的重要调节通路。本研究结果显示,通脉安神方加减能显著降低患者血清VCAM-1和ICAM-1水平,并显著升高BDNF和TrkB水平,表明通脉安神方加减具有保护血管内皮和中枢神经元的作用,而西药常规治疗的疗效与上述指标变化关联不显著。对照组内比较治疗前后BDNF水平虽有显著差异,但治疗后BDNF水平反而呈下降趋势,可能与个别患者的病情变化相关。治疗前两组间比较ICAM-1、VCAM-1和BDNF水平比较差异具有统计学意义,不具备可比性,该结果可能与样本量过少有关。

综上可知,在“血-脉-心-神”一体观指导下,通脉安神方加减治疗SAP合并睡眠障碍能够兼顾血、脉、心、神四者,全方位调控“双心疾病”,从而达到血脉和利,神明安养,寤寐调适的作用。通脉安神方加减对SAP合并睡眠障碍患者心绞痛症状、中医证候、睡眠质量和生活质量均有显著改善作用;可能通过抑制VCAM-1和ICAM-1活化,减轻血管内皮功能障碍,并可能参与调节BDNF和TrkB水平,保护中枢神经元,凸显“通脉”和“安神”的双心同调的潜在机制。本研究尚存在一定局限性:本研究为单中心研究,样本量较少,治疗时间较短,未对研究者及患者设盲以避免信息偏倚,疗效评价主观性较强。此外,本研究检测血清样本量不足,导致治疗前两组ICAM-1、VCAM-1和BDNF水平差异显著。因此,未来还需在此基础上开展多中心、大样本、双盲、对照研究,延长治疗时间,优化客观疗效评价标准,以进一步验证通脉安神方的临床疗效。

参考文献

- [1] FERRARO R, LATINA JM, ALFADDAGH A, et al. Evaluation and management of patients with stable angina: beyond the ischemia paradigm [J]. J Am Coll Cardiol. 2020, 76(19): 2252-2266.
- [2] TOUSOULIS D, SIMOPOULOU C, PAPAGEORGIOU N, et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches [J]. Pharmacol Ther, 2014, 144(3): 253-267.
- [3] XU S, ILYAS I, LITTLE PJ, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies [J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(3): 924-967.
- [4] JAVAHERI S, REDLINE S. Insomnia and risk of cardiovascular disease [J]. Chest, 2017, 152(2): 435-444.
- [5] ZHANG J, ZHU Y, ZHAN G, et al. Extended wakefulness: compromised metabolics in and degeneration of locus ceruleus neurons [J]. J Neurosci, 2014, 34(12): 4418-4431.
- [6] PALAGINI L, GEOFFROY PA, MINIATI M, et al. Insomnia, sleep loss, and circadian sleep disturbances in mood disorders: a pathway toward neurodegeneration and neuroprogression? A theoretical review [J]. CNS Spectr, 2022, 27(3): 298-308.
- [7] 胡大一. 心血管疾病和精神心理障碍的综合管理:“双心医学”模式的探索 [J]. 中国临床医生, 2006, 34(5): 2-3.
- [8] 严志鹏, 漆仲文, 施琦, 等. 基于“血-脉-心-神”一体观辨治冠心病血运重建后心境障碍 [J]. 中医杂志, 2022, 63(9): 834-838.
- [9] 严志鹏, 漆仲文, 王小涵, 等. 五神安位方治疗冠心病血运重建后心境障碍的临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7516-7520.
- [10] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [11] 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.
- [12] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学 [M]. 10版. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 93-113.
- [13] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 3-4.
- [14] CAMPEAU L. Letter: grading of angina pectoris [J]. Circulation, 1976, 54(3): 522-523.
- [15] BUYSSE D, REYNOLDS C, MONK T, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. Psychiat Res, 1989, 28(2): 193-213.
- [16] 张伟, 陈蕊. 基于“双心同调”理论自拟益气活血通脉方治疗气虚血瘀型稳定型心绞痛 [J]. 中国临床研究, 2022, 35(3): 372-376.
- [17] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版) [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.
- [18] 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: 70-73.
- [19] WARE JE, SHERBOURNE CD. The MOS 36-item

- short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection[J]. Med Care, 1992, 30(6): 473-483.
- [20]周欢,张军平.“血-脉-心-神”共调理念在冠心病治疗中的阐释[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(5): 651-653, 661.
- [21]范新彪,付焕杰,漆仲文,等.“血-脉-心-神”一体观辨治冠心病合并焦虑抑郁思路探析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5798-5801.
- [22]NALLASAMY P, KANG ZY, SUN X, et al. Natural compound resveratrol attenuates tnfr-alpha-induced vascular dysfunction in mice and human endothelial cells: the involvement of the nf-kb signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12486. doi: 10. 3390/ijms222212486.
- [23]MENG Q, PU L, LU Q, et al. Morin hydrate inhibits atherosclerosis and lps-induced endothelial cells inflammatory responses by modulating the nfkb signaling-mediated autophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 100: 108096. doi: 10. 1016/j. intimp. 2021. 108096.
- [24]MCPHEE GM, DOWNEY LA, STOUGH C. Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurobiol Learn Mem, 2020, 175: 107298. doi: 10. 1016/j. nlm. 2020. 107298.
- [25]AUTRY AE. Function of brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamus: implications for depression pathology[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 1028223. doi:10. 3389/fnmol. 2022. 1028223.
- [26]IVANOVA T, BEYER C. Pre- and postnatal expression of brain-derived neurotrophic factor mrna/protein and tyrosine protein kinase receptor b mrna in the mouse hippocampus[J]. Neurosci Lett, 2001, 307(1): 21-24.
- [27]KERMANI P, HEMPSTEAD B. BDNF actions in the cardiovascular system: roles in development, adulthood and response to injury[J]. Front Physiol, 2019, 10: 455. doi: 10. 3389/fphys. 2019. 00455.

Stable Angina Pectoris with Sleep Disorders Treated by Modified *Tongmai Anshen Formula* (通脉安神方加减): An Clinical Observation of 74 Cases

FAN Xinbiao, GENG Xiaofei, YAN Zhipeng, LI Tingting, FAN Yajie, LI Aolin, SHANG Wenyu, ZHANG Chi, ZHANG Junping

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/ National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin, 300380

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of the Modified *Tongmai Anshen Formula* (通脉安神方加减, MTAF) in the treatment of stable angina pectoris (SAP) with sleep disorders. **Methods** A total of 148 patients suffering from SAP with sleep disorder were included and randomly divided into control group and treatment group, with 74 patients in each group. The control group received conventional western medicine, and the treatment group additionally received MTAF (1 dose per day), both for 4 weeks. The changes in angina pectoris symptoms, traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, sleep quality, quality of life, serological indicators including serum intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), brain-derived nerve growth factor (BDNF) and tyrosine kinase receptor B (TrkB) were compared between groups before and after treatment, and the safety was evaluated. **Results** In the treatment group and the control group, the total effective rates of TCM syndromes (82. 43% vs 52. 70%), angina pectoris (79. 73% vs 64. 86%) and sleep (89. 19% vs 68. 92%) showing significant difference ($P<0. 001$). After treatment, the total TCM syndrome score, primary symptom score, secondary symptom score, and secondary symptoms sleeplessness, restlessness, tiredness and fatigue individual score, angina pectoris score, PSQI total score and each item score were all significantly reduced in both groups, while the SF-36 single item score significantly increased ($P<0. 05$). The total TCM syndromes and primary symptom scores, secondary symptoms sleeplessness, restlessness, tiredness and fatigue individual score, angina pectoris score, time to fall asleep, sleep quality, hypnotic medication, sleep disturbance, daytime dysfunction score and PSQI total score were significantly lower in the treatment group than those in the control group after treatment ($P<0. 05$), while the somatic pain, general health status, social functioning, emotional functioning, mental health, and health change were significantly higher in the treatment group ($P<0. 05$). After treatment, ICAM-1 and VCAM-1 level significantly decreased ($P<0. 05$), and BDNF and TrkB levels increased ($P<0. 05$) in the treatment group, while BDNF level significantly decreased in the control group ($P<0. 05$). The TrkB level was significantly higher in the treatment group compared to the control group after treatment ($P<0. 05$). A total of four adverse events occurred during the treatment, none of which were considered to be related to this study. **Conclusion** MTAF can significantly improve angina pectoris symptoms, TCM syndromes, sleep quality and quality of life in patients suffering from SAP with sleep disorders, the mechanism of which may be related to the protection of vascular endothelial function and central neurons.

Keywords stable angina pectoris; *Tongmai Anshen Formula* (通脉安神方); sleep disorders; vascular endothelium; neurons injury

(收稿日期: 2023-03-28; 修回日期: 2023-06-20)

[编辑: 叶晨]