

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.20.010

温肾益心方加减辅助治疗冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者 51 例的前瞻性真实世界研究

李澳琳^{1,2}, 严志鹏¹, 廉璐¹, 张倩倩², 张弛², 朱波宇², 魏蕾², 杨智涵², 张军平¹✉

1. 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, 300381; 2. 天津中医药大学研究生院

[摘要] **目的** 观察温肾益心方加减辅助治疗冠心病合并甲状腺功能减退症(甲减)脾肾阳虚证的临床疗效及可能的作用机制。**方法** 135 例冠心病合并甲减脾肾阳虚证患者依照患者服用中药的意愿分为对照组 67 例和治疗组 68 例。对照组予以常规西药治疗, 治疗组在对照组基础上加用温肾益心方加减口服, 每日 1 剂, 两组均治疗 8 周。比较两组患者治疗前后中医证候积分、心绞痛积分、简明生活质量量表(SF-36)评分、甲状腺功能指标[包括促甲状腺激素(TSH)、甲状腺素(T4)、三碘甲状腺原氨酸(T3)]及血清环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)、单核细胞趋化因子配体 2(CCL2)、肿瘤坏死因子相关激活蛋白(CD40L)水平, 比较两组患者治疗后甲状腺激素制剂用量及减停率, 评价中医证候疗效及心绞痛疗效, 并进行安全性评价。**结果** 通过倾向性评分匹配法调整偏倚, 最终纳入统计分析 102 例, 两组各 51 例。治疗组与对照组中医证候疗效总有效率[94.12%(48/51)与 64.71%(33/51)]、心绞痛疗效总有效率[80.39%(41/51)与 62.75%(32/51)]、甲状腺激素制剂减停率[39.21%(20/51)与 5.88%(3/51)]比较, 治疗组均高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后中医证候总积分、各项主症单项评分、主症积分、次症积分以及心绞痛积分、TSH 水平均降低($P<0.01$), SF-36 各维度评分、T4、T3、cAMP 水平均升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 治疗组治疗后甲状腺激素制剂用量及血清 cGMP、CCL2、CD40L 水平较治疗前降低($P<0.01$)。治疗后治疗组中医证候总积分, 主症积分, 主症中胸闷、胸痛、畏寒、四肢不温、腰膝酸软单项评分, 次症积分以及心绞痛积分, 以及 TSH、cGMP、CCL2、CD40L 水平均低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而 SF-36 各维度评分、T4、T3、cAMP 水平均高于对照组($P<0.01$)。治疗期间共发生不良事件 3 例, 经判断均与本研究治疗用药无关。**结论** 温肾益心方加减辅助治疗冠心病合并甲减脾肾阳虚证可显著改善患者中医证候、心绞痛症状、生活质量及甲状腺功能, 并可促进甲状腺激素制剂的减停, 其机制可能与调节 cAMP/cGMP 平衡及下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴, 从而降低免疫炎症水平有关。

[关键词] 冠心病; 甲状腺功能减退症; 脾肾阳虚; 温肾益心方; 下丘脑-垂体-甲状腺轴; 免疫炎症

冠心病为冠状动脉粥样硬化导致心肌缺血、缺氧所引发的心脏病。尽管现代医学对冠心病的常见危险因素进行了积极预防, 如控制血压、血脂、血糖等, 但冠心病的发病率仍未得到有效控制^[1]。甲状腺功能减退症(简称“甲减”)为冠心病的危险因素之一, 除可通过影响代谢间接地促进冠状动脉

粥样硬化斑块形成以外, 甲状腺激素水平的异常亦可通过免疫炎症等途径直接导致斑块的形成与进展^[2-3]。因此, 免疫炎症与代谢紊乱为冠心病合并甲减的重要发病机制。

依据冠心病合并甲减临床症状, 可归属于中医学“胸痹”“心悸”“虚劳”“痿痹”等范畴。结合临床观察, 本团队认为阳虚为冠心病合并甲减发病的关键病机, 故确立温阳化气为基本治则, 以自拟温肾益心方(原名补天方)为治疗冠心病合并甲减的基础方^[4]。本研究基于真实世界的中医药研究模

基金项目:国家自然科学基金(81774232);国家中医药管理局 2021 年岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2022]6 号);天津市卫生健康委员会天津市名中医(津卫中[2020]732 号)

✉ 通讯作者: tjzhtcm@163.com

式^[5]，采取非随机对照试验方法，配合倾向性评分匹配法调整混杂偏倚，对温肾益心方治疗冠心病合并甲减的临床有效性进行评价，并从免疫炎症角度探讨其可能的作用机制。本研究通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审批（伦理批件号：TYLL2017 [K] 字 015）。

1 资料与方法

1.1 诊断及中医辨证标准

冠心病西医诊断参照《稳定性冠心病基层诊疗指南（2020 年）》^[6] 中诊断标准，甲减西医诊断参照《甲状腺功能减退症基层诊疗指南（2019 年）》^[7] 中诊断标准。

冠心病合并甲减脾肾阳虚证的中医辨证标准标准参照《中医内科学》^[8] 及《证候类中药新药临床研究技术指导原则》^[9] 拟定，主症：胸闷、心悸、胸痛、畏寒、四肢不温、腰膝酸软；次症：乏力、气短、面色无华、浮肿、自汗、神疲、嗜睡、健忘、情志不畅、耳鸣、纳呆、腹胀、便溏、夜尿频；舌脉：舌淡胖或有齿痕，苔水滑或白腻，脉弦细或沉细或弱。符合主症 2 项，兼次症 2 项，结合舌脉，即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断及中医辨证标准；2) 年龄 18~80 岁；3) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并急性心肌梗死、纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级Ⅲ级及Ⅳ级者^[6]，合并其他严重心脏疾患如心瓣膜病、先天性心脏病等；2) 合并低三碘甲状腺原氨酸综合征，或有影响甲状腺功能（甲功）检测准确性的疾病（如垂体瘤）；3) 近 3 个月服用影响甲功的药物（如性激素、糖皮质激素、生长激素、胺碘酮、碘剂、苯妥英钠等）；4) 严重合并症（如严重肝、肾、肺等原发性疾病，恶性肿瘤等）控制不良，影响本研究治疗；5) 合并认知和情感障碍，难以配合研究；6) 妊娠或计划妊娠；7) 过敏体质或对本试验中药物过敏。

1.4 脱落标准

1) 在治疗周期内失访；2) 病情突然加重或发生严重并发症（如急性心肌梗死、急性脑卒中等），不宜继续接受治疗；3) 患者本人要求终止治疗或退出研究。

1.5 剔除标准

1) 误纳入或纳入后数据缺失；2) 依从性较

差，纳入后未按照治疗方案服药；3) 合并使用影响疗效或安全性判定的药物。

1.6 一般资料

研究对象来源于 2022 年 10 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日就诊于天津中医药大学第一附属医院的冠心病合并甲减脾肾阳虚证患者。共纳入 135 例，其中治疗组 67 例，对照组 68 例。治疗组 1 例因未坚持就诊脱落，对照组 2 例因复诊资料不全剔除。最终完成 8 周试验观察者共 132 例，其中治疗组 66 例，对照组 66 例。通过倾向性评分匹配，调整两组间的混杂因素，治疗组 15 例与对照组 15 例因未成功匹配，最终得到匹配后治疗组与对照组各 51 例。表 1 示，两组患者基线资料均衡性良好，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2 方法

2.1 研究设计

分组方法：以患者是否愿意服用中药，采取非随机分组的方法，分为治疗组和对照组。

样本量估算：遵循前瞻性、非随机对照试验的设计要求，以研究对象的中医证候疗效作为主要结局指标，根据既往研究^[10-11] 可知对照组常规西药治疗有效率 (P_2) = 0.76，而在常规西药治疗基础上叠加中药汤剂治疗有效率 (P_1) = 0.96。采用 PASS 15.0 软件的 Z-Test 法，设置两组样本量为 1:1，检验水平 $\alpha=0.05$ ，检验效能 (Power) = $1-\beta=0.90$ ，最终得出每组样本量为 50 例。估计病例脱落率为 15%，每组需纳入 63 例，两组共需 126 例。

倾向性评分匹配方法：结合既往相关研究^[12-14]，将相关混杂因素 [高脂血症、甲状腺结节、焦虑/抑郁、服用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 类药、行冠状动脉血运重建、冠状动脉狭窄程度、左室舒张功能、抗甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 与 C 反应蛋白 (CRP) 水平] 作为匹配条件，采用 Stata 17.0 对两组数据进行倾向性评分匹配，以控制混杂因素。将高脂血症、甲状腺结节、焦虑/抑郁、服用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 类药、冠状动脉行血运重建进行变量赋值，上述各项如为否则赋值为“0”、为是则赋值为“1”；冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ 且 $< 70\%$ 赋值为“1”、狭窄 $\geq 70\%$ 且 $< 100\%$ 赋值为“2”、狭窄 100% 赋值为“3”；左室舒张功能正常赋值为“0”、降低赋值为“1”；CRP 正常赋值为“0”、升高赋值为

表1 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of two groups of CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency

项目	治疗组 (51 例)	对照组 (51 例)	χ^2/Z 值	P 值
年龄/岁, $M(P_{25}, P_{75})$	65.0 (55.5, 71.0)	64.0 (59.0, 71.5)	-0.616	0.538
女性/例 (%)	28 (54.9)	33 (64.7)	1.020	0.313
合并疾病/例 (%)				
高脂血症	44 (86.3)	44 (86.3)	0.001	1.000
甲状腺结节	34 (66.7)	37 (72.5)	0.417	0.518
焦虑/抑郁	33 (64.7)	33 (64.7)	0.001	1.000
糖尿病	28 (54.9)	26 (51.0)	0.157	0.692
陈旧性心肌梗死	11 (21.6)	11 (21.6)	0.001	1.000
甲状腺功能减退病史/例 (%)			0.045	0.832
临床甲状腺功能减退	35 (68.6)	34 (66.7)		
亚临床甲状腺功能减退	16 (31.4)	17 (33.3)		
用药情况/例 (%)				
降脂药	47 (92.2)	48 (94.1)	0.001	1.000
抗血小板聚集药	39 (76.5)	42 (82.4)	0.540	0.463
甲状腺激素制剂	37 (72.5)	33 (64.7)	0.729	0.393
抗心绞痛药	28 (54.9)	29 (56.9)	0.040	0.842
β -R 阻滞剂	26 (51.0)	28 (54.9)	0.157	0.692
降糖药	24 (47.1)	21 (41.2)	0.358	0.550
CCB 类药	21 (41.2)	25 (49.0)	0.634	0.426
利尿剂	17 (33.3)	19 (37.3)	0.172	0.679
ACEI/ARB 类药	10 (19.6)	10 (19.6)	0.001	1.000
抗焦虑药	6 (11.8)	7 (13.7)	0.088	0.767
抗抑郁药	5 (9.8)	3 (5.9)	0.136	0.713
甲状腺激素制剂用量/ $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	50 (0, 50.0)	25.0 (0, 50.0)	-0.788	0.431
冠状动脉病变支数/例 (%)			-1.540	0.123
1 支	15 (29.4)	8 (15.7)		
2 支	15 (29.4)	16 (31.4)		
≥ 3 支	21 (41.2)	27 (52.9)		
冠状动脉狭窄程度/例 (%)			-0.264	0.792
$\geq 50\%$ 且 $< 70\%$	12 (23.5)	9 (17.7)		
$\geq 70\%$ 且 $< 100\%$	32 (62.8)	40 (78.4)		
100%	7 (13.7)	2 (3.9)		
冠状动脉血运重建/例 (%)	26 (51.0)	26 (51.0)	0.001	1.000
左室舒张功能降低/例 (%)	43 (84.3)	41 (80.4)	0.270	0.603
CRP 升高/例 (%)	20 (39.2)	22 (43.1)	0.162	0.687
TgAb/IU $\cdot\text{mL}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	1.10 (0.30, 33.23)	2.21 (0.88, 39.04)	-1.454	0.146

注: β -R 阻滞剂, β 受体阻滞剂; 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 受体阻滞剂; CRP, C 反应蛋白; TgAb, 抗甲状腺球蛋白抗体。

“1”; 抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)采用实测数值。输入 psmatch2 指令构建回归模型, 计算每例患者被分配到某一组中的倾向性得分值, 随后依据治疗组的倾向性得分值, 采用带卡尺的近邻匹配法, 设置卡尺值为 0.03, 匹配比例为 1:1, 方式为不放回匹配, 找到对照组中倾向性得分数值最接近的个体。

2.2 治疗方法

两组均参照《稳定性冠心病基层诊疗指南

(2020 年)》^[6] 及《甲状腺功能减退症基层诊疗指南(2019 年)》^[7], 维持原常规西药治疗方案不变, 包括抗血小板药、抗心绞痛药、降脂药、降压药、抗凝药、甲状腺激素制剂等。

治疗组在常规西药治疗基础上加用温肾益心方口服。方药组成: 槲寄生 15 g, 牛膝 15 g, 续断 24 g, 独活 20 g, 人参 12 g (另煎兑服), 麸炒白术 15 g, 仙茅 10 g, 淫羊藿 10 g, 女贞子 10 g, 墨旱莲 10 g。

加减：1) 夜尿频、恶寒、头晕耳鸣者，酌加菟丝子 15 g、覆盆子 15 g、酒萸肉 15 g、炮附片 6 g；2) 胸痛明显者，酌加桂枝 9 g、丹参 15 g、瓜蒌 15 g、薤白 12 g、醋延胡索 18 g；3) 伴甲状腺结节者，酌加清半夏 9 g、浙贝母 12 g、夏枯草 15 g、猫爪草 12 g；4) 伴水肿者，酌加炮附片 6 g、葶苈子 15 g、茯苓 15 g、泽兰 6 g、防己 6 g；5) 伴明显神志不安者，加茯苓 15 g、炒酸枣仁 10 g；6) 伴失眠者，加龙骨 15 g、牡蛎 15 g；7) 伴郁郁寡欢、烦躁易怒者，加北柴胡 20 g、清半夏 9 g、黄芩 12 g、栀子 12 g。每日 1 剂，水煎早晚温服，每次 150 ml。中药饮片来自天津中医药大学第一附属医院。

两组均治疗 8 周，治疗组每两周复诊 1 次，对照组随诊。诊断处方均由同一位主任医师完成。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 中医证候积分 治疗前后依据《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[15] 拟定中医证候评价表，临床症状与体征根据程度分为无、轻、中、重 4 个等级，主症（包括胸闷、心悸、胸痛、畏寒、四肢不温、腰膝酸软）依次以 0、2、4、6 分进行赋分；次症（包括乏力、气短、面色无华、浮肿、自汗、神疲、嗜睡、健忘、情志不畅、耳鸣、纳呆、腹胀、便溏、夜尿频）依次以 0、1、2、3 分进行赋分；舌脉（舌淡、苔水滑或白腻、脉弦细或沉细）无、有分别以 0、1 分进行赋分。计算两组主症积分、次症积分及总积分（主症积分+次症积分+舌脉积分），分值越高提示病情越重。证候诊断与中医证候积分评价由同一位主任医师完成。

2.3.2 心绞痛积分 治疗前后参考文献^[15] 评定心绞痛积分，从心绞痛的发作次数、发作持续时间、疼痛的程度及硝酸甘油用量四个维度进行评价，每个维度分别计为 0、2、4、6 分，将各维度得分相加计算心绞痛积分，积分值越高提示心绞痛症状越严重。

2.3.3 甲状腺激素制剂减停率 治疗前后记录患者甲状腺激素制剂的用药情况，包括是否使用甲状腺激素制剂、用药种类、药物的使用频次和剂量，以及治疗后与治疗前相比是否存在用药量变化，从而计算甲状腺激素制剂的减停率。因部分患者存在隔日用药的情况，故治疗前后用药量分别以治疗前后各两日所服药物的平均用量为准。停药：治疗后完全停服甲状腺激素制剂；减量：治疗后较治疗前甲状腺激素制剂用药量减少 $\geq 50\%$ ；不变：治疗后较治疗前甲状腺激素制剂用药量减少 $< 50\%$ 。减停

率=（减量例数+停药例数）/总例数 $\times 100\%$ 。

2.3.4 生活质量 治疗前后使用简明生活质量量表（SF-36）^[16] 评价患者总体生活质量。SF-36 量表涵盖了 9 个维度，包括生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能、精神健康、健康变化。先计算各个维度相关问题的评分，再转化为标准积分^[16]，标准积分=（实际得分-该项目最低得分）/（该项目最高得分-该项目最低得分） $\times 100\%$ 。

2.3.5 血清学指标 1) 甲状腺功能指标：治疗前后清晨空腹 12 h 抽取患者静脉血 5 ml，于天津中医药大学第一附属医院检测血清甲状腺素（T4）、三碘甲状腺原氨酸（T3）、促甲状腺激素（TSH）水平。2) 环磷酸腺苷（cAMP）、环磷酸鸟苷（cGMP）与炎症指标：用不含热原、内毒素及抗凝成分的普通试管于治疗前后采集两组患者静脉血 2 ml，常温 3000 r/min 离心 8 min（离心半径为 10 cm），吸取上层血清， $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。按入组顺序进行编码，采用随机数字表，每组随机抽取 20 例血清，采用 ELISA 法检测血清 cAMP、cGMP、单核细胞趋化因子配体 2（CCL2）、肿瘤坏死因子相关激活蛋白（CD40L）水平 [人 cAMP（货号：RXJ105815H）、人 cGMP（货号：RXJ105816H）、人 CCL2（货号：RX104010H）、人 CD40L（货号：RX106391H）ELISA 试剂盒，泉州睿信生物科技有限公司]。

2.4 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[15]，中医证候疗效及心绞痛疗效分别采用中医证候疗效积分和心绞痛积分进行判定，判定标准为：积分减少 $\geq 70\%$ 为显效；积分减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$ 为有效；积分减少 $< 30\%$ 为无效。总有效率=（显效例数+有效例数）/总例数 $\times 100\%$ 。

2.5 安全性指标

治疗前后监测并记录血压、心率等基本生命体征，检测 12 导联心电图。治疗期间密切关注患者不良反应并如实记录，如出现严重不良反应则立即中止试验，并纳入安全性分析。

2.6 数据处理及统计方法

2.6.1 数据收集与管理 研究的偏倚控制：1) 确立明确的诊断标准，并严格执行纳入、排除标准，避免选择偏倚；2) 通过严格培训实现规范、重复和标准化的操作，防止信息偏倚；3) 由经严格培训的专业人员收集临床信息，通过 Epidata 3.1 软件，设计数据录入质控代码，并通过双人录入，减

少数据录入错误,再设置 1 人进行数据质控。对明显偏离或逻辑上出现前后不一致的数据进行重新核实,追溯原因并作出必要的说明。

2.6.2 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布者采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,方差齐者组间比较使用独立样本 t 检验,方差不齐者采用校正 t 检验,组内治疗前后比较使用配对样本 t 检验;不符合正态分布者用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验,组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用率或构成比表示,使用 Person 卡方检验,理

论频数 T 值 <5 者采用校正 Person 卡方检验,等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组治疗前后中医证候积分比较

表 2 示,两组治疗前中医证候总积分、主症积分、次症积分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后两组中医证候总积分、主症积分及次症积分均较治疗前下降 ($P<0.01$),且治疗后治疗组中医证候总积分、主症积分及次症积分均低于对照组 ($P<0.01$)。

表 3 示,两组治疗前主症胸闷、心悸、胸痛、

表 2 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者治疗前后中医证候积分比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment in two groups of CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency (分)

组别	例数	总积分/ $\bar{x}\pm s$				主症积分/ $M(P_{25}, P_{75})$			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	34.53±9.67	14.14±4.08	16.947	<0.001	18.0 (14.0, 24.0)	6.0 (6.0, 8.0)	-6.169	<0.001
对照组	51	37.16±8.21	24.55±5.10	17.314	<0.001	20.0 (16.0, 22.0)	12.0 (10.0, 14.0)	-6.058	<0.001
t/Z 值		1.479	11.390			-0.953	-7.997		
P 值		0.142	<0.001			0.340	<0.001		

组别	例数	次症积分/ $M(P_{25}, P_{75})$			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	12.0 (10.0, 16.5)	5.0 (4.0, 8.0)	-6.076	<0.001
对照组	51	14.0 (12.5, 18.5)	9.0 (7.5, 12.0)	-6.056	<0.001
t/Z 值		-1.869	-5.770		
P 值		0.062	<0.001		

表 3 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者治疗前后中医主症各单项评分比较

Table 3 Comparison of individual scores of major TCM symptoms between two groups of CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	胸闷				心悸			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	4.0 (2.0, 6.0)	2.0 (0.0, 2.0)	-6.149	<0.001	4.0 (0.0, 6.0)	2.0 (0.0, 2.0)	-4.364	<0.001
对照组	51	4.0 (4.0, 6.0)	2.0 (2.0, 2.0)	-5.516	<0.001	4.0 (0.0, 6.0)	2.0 (0.0, 2.0)	-4.901	<0.001
Z 值		-0.333	-5.200			-0.556	-0.231		
P 值		0.739	<0.001			0.578	0.817		

组别	例数	胸痛				畏寒			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	2.0 (0.0, 4.0)	0.0 (0.0, 0.0)	-4.738	<0.001	2.0 (2.0, 4.0)	0.0 (0.0, 2.0)	-5.892	<0.001
对照组	51	2.0 (0.0, 4.0)	0.0 (0.0, 2.0)	-4.532	<0.001	4.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 2.0)	-4.379	<0.001
Z 值		-0.088	-2.713			-1.296	-5.767		
P 值		0.930	0.007			0.195	<0.001		

组别	例数	四肢不温				腰膝酸软			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	4.0 (2.0, 4.0)	2.0 (0.0, 2.0)	-6.129	<0.001	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (0.0, 2.0)	-5.444	<0.001
对照组	51	4.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 4.0)	-3.357	0.001	4.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 4.0)	-3.051	0.002
Z 值		0.000	-6.173			-1.800	-5.666		
P 值		1.000	<0.001			0.072	<0.001		

畏寒、四肢不温、腰膝酸软单项评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)，治疗后各单项评分均较本组治疗前 ($P<0.01$)，且治疗组降低胸闷、胸痛、畏寒、四肢不温、腰膝酸软单项评分低于对照组 ($P<0.01$)，而心悸单项评分与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2 两组患者中医证候疗效比较

表 4 示，治疗组总有效率 94.12%，高于对照组的 64.71% ($Z=-4.534$, $P<0.01$)。

表 4 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者中医证候疗效比较

Table 4 Comparison of effectiveness regarding TCM syndrome between two groups of CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	51	10(19.61)	38(74.51)	3(5.88)	48(94.12)
对照组	51	0	33(64.71)	18(35.29)	33(64.71)

3.3 两组治疗前后患者心绞痛积分比较

表 5 示，两组患者治疗前心绞痛积分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较，治疗后两组心绞痛积分均下降 ($P<0.01$)，且治疗组的心绞痛积分低于对照组 ($P<0.01$)。

表 5 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者治疗前后心绞痛积分比较

Table 5 Comparison of angina scores before and after treatment in two groups CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	10.0(6.0,16.0)	6.0(0.0,6.0)	-5.935	<0.001
对照组	51	12.0(8.0,14.0)	6.0(6.0,8.0)	-5.760	<0.001
Z 值		-0.462	-2.986		
P 值		0.644	0.003		

3.4 两组心绞痛疗效比较

表 6 示，治疗组总有效率 80.39%，高于对照组的 62.75% ($Z=-2.394$, $P=0.017$)。

表 6 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者心绞痛疗效比较

Table 6 Comparison of the effectiveness regarding angina pectoris improvement in two groups of CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	51	18(35.29)	23(45.10)	10(19.61)	41(80.39)
对照组	51	9(17.65)	23(45.10)	19(37.25)	32(62.75)

3.5 两组治疗前后 SF-36 评分比较

表 7 示，两组治疗前 SF-36 各维度的评分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者各维度的评分均较治疗前有不同程度升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，治疗组在各维度的评分均较对照组高 ($P<0.01$)。

3.6 两组治疗前后甲状腺激素制剂的用药量及减停药情况比较

两组患者使用的甲状腺激素制剂均为左甲状腺素钠片。表 8 示，两组治疗前后组间比较，甲状腺激素制剂用药量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较，对照组治疗后甲状腺激素制剂用药量差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)，而治疗组治疗后甲状腺激素制剂用药量显著降低 ($P<0.01$)。表 9 示，治疗组的甲状腺激素制剂减停率为 39.21%，显著高于对照组的 5.88% ($Z=-4.240$, $P<0.01$)。

3.7 两组治疗前后甲状腺功能指标比较

表 10 示，两组治疗前 T4、T3、TSH 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组 T4、T3 水平均较本组治疗前显著升高，TSH 水平显著下降 ($P<0.01$)。治疗后组间比较，治疗组 T4 及 T3 水平较对照组高，TSH 水平较对照组低 ($P<0.01$)。

3.8 两组治疗前后血清 cAMP、cGMP、CCL2、CD40L 水平比较

表 11 示，两组治疗前 cAMP、cGMP、CCL2、CD40L 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较，对照组治疗后 cAMP 水平升高 ($P<0.05$)，其余指标变化差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗组治疗后 cAMP 水平升高，cGMP、CCL2、CD40L 水平降低 ($P<0.01$)。治疗后组间比较，治疗组 cAMP 水平较对照组高，cGMP、CCL2、CD40L 水平较对照组低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.9 两组患者安全性评价

治疗前后两组患者 12 导联心电图、基本生命体征均未见异常改变。共发生 3 例不良事件，其中治疗组与对照组发生急性上呼吸道感染各 1 例，治疗组发生急性胃肠炎 1 例，予相应抗感染、对症治疗后好转，未影响研究实施，经分析以上事件均与本研究用药无关。治疗期间未发生严重不良事件。

表 7 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者治疗前后 SF-36 评分比较

Table 7 Comparison of SF-36 scores before and after treatment in two groups of CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency (分)

组别	例数	生理机能/ $M(P_{25}, P_{75})$				生理职能/ $M(P_{25}, P_{75})$			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	70.00(60.00, 75.00)	90.00(85.00, 90.00)	-6.112	<0.001	0(0,0)	75.00(50.00, 75.00)	-5.996	<0.001
对照组	51	65.00(50.00, 70.00)	80.00(70.00, 85.00)	-5.432	<0.001	0(0,0)	0(0,0)	-2.848	0.004
Z/t 值		-1.831	-6.047			-1.421	-7.240		
P 值		0.067	<0.001			0.155	<0.001		
组别	例数	躯体疼痛/ $M(P_{25}, P_{75})$				一般健康状况/ $M(P_{25}, P_{75})$			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	56.56(34.44, 57.78)	82.22(82.22, 82.22)	-6.229	<0.001	20.00(20.00, 35.00)	45.00(35.00, 55.00)	-6.051	<0.001
对照组	51	45.56(45.56, 67.78)	68.89(57.78, 68.89)	-4.908	<0.001	25.00(17.50, 30.00)	35.00(30.00, 42.50)	-5.183	<0.001
Z/t 值		-1.455	-6.486			-1.433	-4.200		
P 值		0.146	<0.001			0.152	<0.001		
组别	例数	精力/ $M(P_{25}, P_{75})$				社会功能/ $M(P_{25}, P_{75})$			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	40.00(30.00, 50.00)	65.00(60.00, 75.00)	-6.168	<0.001	33.33(22.22, 44.44)	66.67(55.56, 66.67)	-6.082	<0.001
对照组	51	35.00(30.00, 45.00)	50.00(40.00, 57.50)	-5.126	<0.001	33.33(22.22, 44.44)	44.44(27.78, 55.56)	-4.536	<0.001
Z/t 值		-1.069	-6.112			-1.742	-6.150		
P 值		0.285	<0.001			0.081	<0.001		
组别	例数	情感职能/ $M(P_{25}, P_{75})$				精神健康/ $\bar{x} \pm s$			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	51	0(0,0)	0(0, 50.00)	-5.819	<0.001	44.08±15.17	64.16±12.26	-12.098	<0.001
对照组	51	0(0,0)	0(0,0)	-3.223	0.001	39.14±14.52	52.63±10.32	-9.157	<0.001
Z/t 值		-0.694	-5.633			-1.681	-5.137		
P 值		0.487	<0.001			0.096	<0.001		
组别	例数	健康变化/ $M(P_{25}, P_{75})$							
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值				
治疗组	51	25.00(25.00, 50.00)	50.00(50.00, 75.00)	-5.630	<0.001				
对照组	51	25.00(25.00, 37.50)	25.00(25.00, 50.00)	-2.527	0.011				
Z/t 值		-0.814	-6.389						
P 值		0.416	<0.001						

表 8 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者治疗前后甲状腺激素制剂用量比较

Table 8 Comparison of the dosage of thyroid hormone preparations before and after treatment in two groups of patients with CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency [$\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	50.00 (0, 50.00)	25.00 (0, 50.00)	-4.065	<0.001
对照组	51	25.00 (0, 50.00)	25.00 (6.25, 50.00)	-1.137	0.256
Z 值		-0.788	-1.661		
P 值		0.431	0.097		

表 9 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者甲状腺激素制剂减停情况比较

Table 9 Comparison of the reduction and discontinuation of thyroid hormone preparations in two groups of CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency [例 (%)]

组别	例数	停药	减量	不变	加量	总减停
治疗组	51	3 (5.88)	17 (33.33)	30 (58.83)	1 (1.96)	20 (39.21)
对照组	51	0	3 (5.88)	42 (82.35)	6 (11.77)	3 (5.88)

表 10 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者治疗前后 T4、T3、TSH 水平比较

Table 10 Comparison of T4, T3, and TSH levels before and after treatment in two groups of CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	T4/ $\mu\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$				T3/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	7.10(6.14, 7.98)	8.41(8.01, 8.90)	-5.329	<0.001	0.81(0.66, 0.88)	0.88(0.84, 0.94)	-4.659	<0.001
对照组	51	7.16(5.71, 8.09)	7.88(7.06, 8.37)	-4.115	<0.001	0.74(0.61, 0.88)	0.82(0.79, 0.89)	-3.823	<0.001
Z 值		-0.392	-3.357			-0.773	-2.960		
P 值		0.695	0.001			0.439	0.003		

组别	例数	TSH/ $\mu\text{IU}\cdot\text{ml}^{-1}$			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	51	5.4843(2.3518, 7.5767)	2.9144(2.1225, 3.3591)	-4.893	<0.001
对照组	51	8.0172(2.3820, 9.5270)	3.9811(2.3444, 6.5503)	-3.318	0.001
Z 值		-1.556	-3.115		
P 值		0.120	0.002		

注：T4，甲状腺素；T3，三碘甲状腺原氨酸；TSH，促甲状腺激素。

表 11 两组冠心病合并甲状腺功能减退症脾肾阳虚证患者治疗前后血清 cAMP、cGMP、CCL2、CD40L 水平比较

Table 11 Comparison of serum cAMP, cGMP, CCL2, and CD40L levels before and after treatment in the two groups of CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency

组别	例数	cAMP/ $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, M (P ₂₅ , P ₇₅)				cGMP/ $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	20	6.06(5.65, 6.42)	12.42(10.12, 16.55)	-3.920	<0.001	13.34±2.29	7.74±2.21	8.230	<0.001
对照组	20	6.09(5.71, 6.49)	6.21(5.76, 6.69)	-2.016	0.044	14.84±2.93	16.03±4.24	-1.219	0.238
Z/t 值		-0.257	-5.410			1.799	7.752		
P 值		0.797	<0.001			0.080	<0.001		

组别	例数	CCL2/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, M (P ₂₅ , P ₇₅)				CD40L/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, M (P ₂₅ , P ₇₅)			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	20	9.98(6.05, 17.84)	2.40(1.99, 4.30)	-3.136	0.002	4.10(2.86, 7.18)	2.15(1.71, 2.61)	-3.920	<0.001
对照组	20	6.35(3.21, 15.10)	3.85(2.96, 8.28)	-1.811	0.070	3.50(2.70, 5.74)	3.37(2.55, 4.15)	-1.941	0.052
Z/t 值		-1.462	-2.168			-0.866	-3.207		
P 值		0.144	0.030			0.387	0.001		

注：cAMP，环磷酸腺苷；cGMP，环磷酸鸟苷；CCL2，单核细胞趋化因子配体2；CD40L，肿瘤坏死因子相关激活蛋白。

4 讨论

冠心病与甲减均为临床常见慢性病。冠心病合并甲减后患者病情易反复，且临床预后较差^[17-18]。现代医学以治疗冠心病用药联合甲状腺激素制剂作为主要的治疗手段，虽一定程度改善了甲状腺功能、缓解了心脏症状，但部分患者在甲状腺功能指标恢复的情况下，仍存在乏力、精神不振、免疫力低下等表现，导致患者生活质量降低。且甲减常需终身服药，临床中可能出现由于甲状腺激素制剂剂量不当诱发心绞痛，甚至增加心血管不良事件发生率的问题^[19]。

我们临床发现，冠心病合并甲减患者除了胸闷、胸痛、心悸等心系症状外，患者常伴有不同程度的阳虚征象如畏寒、乏力、腰酸、肥胖、水肿等，故认为脾肾阳虚为其发病的根本病机^[4]。脾肾阳虚，一则心阳失于充养，心体失于温煦，出

现“主血脉”“主神”功能异常，致血行不利，脉络失和；二则阳虚气化障碍，内生寒、湿、瘀、浊、毒之邪，入血损脉，由脉及心，最终导致心体虚损。故临证以温阳化气为基本治则，自拟温肾益心方作为治疗冠心病合并甲减的基础方，重在温肾阳以助气血及精微物质生化，抑制内生之邪的产生，并散寒除湿，通利脉道，最终达到养心益心的目的。温肾益心方由四君子汤、二仙汤合二至丸化裁而来，人参、麸炒白术健脾益气以助运化、养心体，佐续断、独活补肾活血、祛寒痰水湿；槲寄生、牛膝合二仙汤重在扶助肾阳以助生化、散寒湿、益心体；二至丸滋肾精，以阴中求阳。全方通补兼施，共奏温肾阳、健脾气、助生化以养心体，活血祛邪以畅脉益心之功。

本研究结果显示，温肾益心方加减联合常规西医治疗在降低中医证候总积分、主症积分及次症积

分方面优于单纯西医常规治疗,且在改善胸闷、胸痛、畏寒、四肢不温、腰膝酸软方面更具优势,而在对心悸症状的改善方面疗效与单纯常规西医治疗相当。同时,在常规西医治疗基础上加用温肾益心方加减有助于提高心绞痛疗效,缓解心绞痛症状,改善患者生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能、精神健康、健康变化,显著提高T₄、T₃水平,降低TSH水平。但由于本研究中治疗前后两组T₄、T₃的中位数水平均高于其医学参考范围的下限(T₄ 4.87 μg/dl、T₃ 0.64 ng/ml),因此两组间T₄、T₃水平的差异可能无显著临床意义;治疗前两组患者的TSH中位数均高于医学参考范围上限(4.9400 μIU/ml),在治疗后显著降低,且中位数水平均低于医学参考范围上限,提示温肾益心方有助于恢复甲状腺功能。在甲状腺激素制剂减停方面,加用温肾益心方有助于减少甲状腺激素制剂的用量,促进甲状腺激素制剂的减停。

下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴的负反馈调节是机体维持甲状腺激素水平稳定最重要的机制^[20]。cAMP与cGMP为机体调节细胞功能、代谢及信息传递的重要中介物质^[21],二者相互拮抗,动态平衡。当cAMP/cGMP值下降,可引起下丘脑的钙调蛋白基因mRNA表达过度,从而影响HPT轴,引起激素水平的改变^[22]。HPT轴失衡后,TSH升高、T₄及T₃降低,进一步影响动脉硬化斑块中的免疫炎症水平,进而导致冠心病的发生发展^[2-3],而CCL2与CD40L为参与免疫炎症反应的两种关键炎症因子^[2]。本研究结果显示,温肾益心方加减可显著升高患者血清cAMP水平,降低cGMP、CCL2、CD40L水平,提示温肾益心方具有调节cAMP/cGMP值、HPT轴和抑制免疫炎症的作用。而西药常规治疗除可升高cAMP水平外,对上述其他指标的影响不显著。

综上所述,温肾益心方加减有助于改善冠心病合并甲减脾肾阳虚证患者的心绞痛症状、中医证候与生活质量,并调节甲状腺激素水平。另外,温肾益心方加减亦有助于减少甲状腺激素制剂的用量,促进甲状腺激素制剂的减停,这可能有助于降低甲状腺激素制剂长期使用所诱发心血管不良事件的发生率。温肾益心方的作用机制可能与调节cAMP/cGMP值、促进HPT轴功能恢复,进而调节甲状腺激素水平,以降低机体内在代谢损伤与免疫炎症水平有关。

本研究亦存在一定的局限性:未采用盲法可能导致结果产生一定偏倚,且为单中心研究,经匹配

后样本量较少。未来我们还应开展多中心、随机双盲试验,并增加样本量,进行远期随访;还可依据临床甲减与亚临床甲减的类型进行亚组分析,以深入验证温肾益心方的临床疗效。

参考文献

- [1]马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告2021》要点解读[J].中国全科医学,2022,25(27):3331-3346.
- [2]YANG C, LU M, CHEN W, et al. Thyrotropin aggravates atherosclerosis by promoting macrophage inflammation in plaques[J]. J Exp Med, 2019, 216(5): 1182-1198.
- [3]YANG Y, JIA Y, NING Y, et al. TAK1-AMPK pathway in macrophages regulates hypothyroid atherosclerosis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(3): 599-612.
- [4]李澳琳,廉璐,陈馨浓,等.张军平运用温阳四法治疗冠心病合并甲状腺功能减退症经验[J].中医杂志,2024,65(3):245-250.
- [5]符宇,邵明义,燕树勋,等.真实世界研究与中医临床疗效评价[J].中医杂志,2019,60(7):546-550.
- [6]中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(3):265-273.
- [7]中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.甲状腺功能减退症基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(11):1022-1028.
- [8]张伯礼,吴勉华.中医内科学[M].4版.北京:中国中医药出版社,2017:93-100.
- [9]国家药品监督管理局.证候类中药新药临床研究技术指导原则[EB/OL].(2018-11-01)[2024-03-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20181106155701473.html>.
- [10]付潮胜,陈澍,俞坚武.加味血府逐瘀汤联合甲状腺片治疗甲状腺功能减退并发冠心病[J].现代中西医结合杂志,2007,16(27):3983-3984.
- [11]李广明.金匮肾气丸联合左旋甲状腺激素片对老年亚临床甲减合并冠心病患者的影响[J].中国初级卫生保健,2019,33(6):74-76.
- [12]刘伟,潘茗,吴晓晖.亚临床甲状腺功能减退对老年冠心病患者代谢因素的影响[J].中国临床保健杂志,2015,18(4):354-356.
- [13]马冰,孙玉芹.冠心病合并亚临床甲状腺功能减退症相关因素分析[J].吉林医药学院学报,2020,41(2):89-92.
- [14]张驰.冠心病合并甲减患者基础代谢指标及心脏功能的变化研究[J].川北医学院学报,2017,32(2):254-256.
- [15]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.
- [16]WARE JE JR, 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.
- [17] BIONDI B, CAPPOLA AR, COOPER DS. Subclinical hypothyroidism: a review [J]. *JAMA*, 2019, 322(2): 153-160.
- [18] 杨森, 袁桂莉, 王义成, 等. 甲状腺功能减退症合并冠心病冠状动脉造影临床分析[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(14): 1246-1247.
- [19] 魏晋红, 路潇, 胡鑫鑫, 等. 左旋甲状腺素治疗亚临床甲状腺功能减退症和心血管疾病的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(14): 1696-1700.
- [20] 宋洁, 李震, 于海芳. 从下丘脑-垂体-甲状腺轴研究肾阳虚证的现状及思考[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(7): 1809-1810.
- [21] BABURSKI AZ, SOKANOVIC SJ, ANDRIC SA, et al. Aging has the opposite effect on cAMP and cGMP circadian variations in rat Leydig cells [J]. *J Comp Physiol B*, 2017, 187(4): 613-623.
- [22] 吴雅晨, 唐冰雪, 段丽, 等. 基于 cAMP/cGMP、AQP4 探究综合性虚损症模型的建立[J]. *中医药学报*, 2022, 50(1): 28-32.

Modified Wenshen Yixin Formula (温肾益心方加减) for Coronary Heart Disease Complicated with Hypothyroidism of Spleen-kidney Yang Deficiency: A Prospective Real-world Study of 51 Cases

LI Aolin^{1,2}, YAN Zhipeng¹, LIAN Lu¹, ZHANG Qianqian², ZHANG Chi², ZHU Boyu², WEI Lei², YANG Zhihan², ZHANG Junping¹

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin, 300381; 2. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy and relative mechanism of the *Modified Wenshen Yixin Formula* (温肾益心方加减, MWYF) as an auxiliary treatment of coronary heart disease (CHD) complicated with hypothyroidism of spleen-kidney yang deficiency. **Methods** A total of 135 CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency were included and divided into control group (67 cases) and experimental group (68 cases) according to the patients' wishes of herbal medicine administration. The control group was given conventional western medicine, while the treatment group was additionally given MWYF, 1 dose per day; both groups were treated for 8 weeks. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, angina scores, SF-36 scores, thyroid function indicators including thyroid stimulating hormone (TSH), thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3), as well as serum cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), monocyte chemoattractant ligand 2 (CCL2), and tumor necrosis factor-related activator protein (CD40L) levels before and after treatment were compared between the two groups. The dosage and reduction and discontinuation rate of thyroid hormone preparations after treatment were compared between the two groups. The effectiveness regarding TCM syndrome and angina pectoris was evaluated, and the safety was assessed. **Results** Bias was adjusted by matching on propensity score, and 102 cases were finally included in the statistical analysis, with 51 cases in each group. The total effective rate regarding TCM syndrome [94.12% (48/51) versus 64.71% (33/51)], the total effective rate regarding angina pectoris [80.39% (41/51) versus 62.75% (32/51)], and the reduction and discontinuation rate of thyroid hormone preparation [39.21% (20/51) versus 5.88% (3/51)] were significantly higher in the experimental group than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, the total TCM syndrome score, individual scores of major symptoms, the major symptoms score, the secondary symptoms score, angina pectoris score, and TSH level were significantly reduced ($P < 0.01$), while all dimensions of SF-36 scores, T4, T3, and cAMP levels significantly increased in both groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The dosage of thyroid hormone preparations and the levels of cGMP, CCL2, and CD40L in the experimental group significantly decreased after treatment ($P < 0.01$). When compared between the two groups after treatment, the total TCM syndrome score, the major symptoms score, the scores of individual major symptom (chest tightness, chest pain, fear of cold, cold limbs, waist and knees soreness and weakness), the secondary symptoms score, angina pectoris score, TSH, cGMP, CCL2, and CD40L levels of the experimental group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while all dimension scores of SF-36, T4, T3, and cAMP levels were significantly higher ($P < 0.01$). A total of three adverse events occurred during treatment, none of which were judged to be related to the interventions of this study. **Conclusion** MWYF can significantly ameliorate the TCM syndrome, angina pectoris, quality of life and thyroid function in CHD patients complicated with hypothyroidism and spleen-kidney yang deficiency, and can promote the reduction and discontinuation of thyroid hormone preparations. The mechanism may be related to the regulation of cAMP/cGMP balance, the regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid metabolic axis and the reduction of immune inflammation.

Keywords coronary heart disease; hypothyroidism; *Wenshen Yixin Formula* (温肾益心方); spleen-kidney yang deficiency; hypothalamic-pituitary-thyroid axis; immunoinflammation

(收稿日期: 2024-04-09; 修回日期: 2024-05-30)

[编辑: 叶晨]