

冠心消斑胶囊治疗稳定型心绞痛的临床观察^{*}

曾 艳¹, 熊初利², 龙 云³, 王 敏³, 胡 笛¹, 张 捷¹, 谭永强¹, 程丑夫^{1,3△}

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南省宜章县人民医院, 湖南 郴州 424200;

3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘要: **目的** 观察冠心消斑胶囊治疗稳定型心绞痛的临床疗效及血同型半胱氨酸(Hcy)和血液流变学指标的变化。**方法** 将收治的冠心病稳定型心绞痛病人 60 例随机分成 2 组, 每组各 30 例, 并设 20 例正常对照。对照组采用西药常规治疗, 治疗组在西药常规治疗的基础上加服冠心消斑胶囊, 4 粒/次, 3 次/d, 治疗 12 周后观察同型半胱氨酸(Hcy)和血液流变学的变化。**结果** 治疗组心绞痛、心电图和中医证候积分的改善均优于对照组($P<0.05$); 治疗组治疗后 Hcy 水平、全血低切粘度、血小板聚集率和对照组相比有非常显著地降低($P<0.01$), 血浆粘度和纤维蛋白原与对照组相比有显著降低($P<0.05$)。**结论** 冠心消斑胶囊治疗稳定型心绞痛患者疗效确切, 其机理之一可能与其改善同型半胱氨酸和血液流变学水平有关。

关键词: 冠心消斑胶囊; 稳定型心绞痛; 同型半胱氨酸; 血液流变学; 心电图; 痰瘀互结证

中图分类号: R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)02-0057-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.02.016

稳定型心绞痛是冠心病的常见类型, 是由于冠状动脉粥样硬化狭窄, 当劳累、情绪激动等因素引起心肌负荷增加, 导致心肌急剧缺血缺氧的临床综合征^[1]。祖国医学认为, 稳定型心绞痛的病理因素与痰、瘀密切相关^[2]。冠心消斑胶囊具有益气活血、化痰散结的功效, 主要用于痰瘀互结证的治疗。前期研究^[3-4]显示冠心消斑胶囊对冠心病有显著疗效。本研究采用随机对照的方法, 对冠心消斑胶囊治疗冠心病稳定型心绞痛进行临床研究, 探讨冠心消斑胶囊治疗稳定型心绞痛的疗效, 并从同型半胱氨酸(Hcy)和血液流变学方面探讨其作用机理, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 10 月-2015 年 7 月湖南中医药大学第一附属医院收治的门诊 60 例冠心病稳定型心绞痛患者临床资料, 随机分为治疗组与对照组, 各 30 例。治疗组中男 14 例, 女 16 例; 年龄为 41~75

岁, 平均(54.32 ± 4.24)岁。对照组中男 15 例, 女 15 例, 年龄为 40~78 岁, 平均(55.24 ± 5.63)岁。另选同期在本院进行体检的 20 例健康人员为对照组, 年龄 40~76 岁, 平均年龄(53.65 ± 6.32)岁。治疗组和对照组患者的以上资料比较, 没有统计学意义($P>0.05$), 两者具有可比性。

1.2 病例诊断及其纳入标准

1.2.1 病例诊断标准

本研究所选冠心病稳定型心绞痛患者的西医诊断标准参照《慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南》^[5]。中医的诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]。

1.2.2 纳入标准

①既符合西医诊断标准, 又符合中医痰浊证兼血瘀证者; ②年龄在 40~80 岁之间; ③最近 3 个月内没有服用过抗血小板药物或抗凝药物者, 如阿司匹林、奥扎格雷钠、波立维等; ④签署知情同意书。

^{*} 基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2010ZX09101-103); 2013 年全国名老中医药专家传承工作室建设项目; 程丑夫名医传承工作室(国中医药人教发[2013]47 号)

收稿日期: 2016-01-26

作者简介: 曾艳(1980-), 女, 湖南郴州人, 在读博士研究生, 主治医师, 研究方向: 心血管病和消化系统疾病的中医药防治。

△通信作者: 程丑夫, E-mail: 2668194023@qq.com

1.2.3 病例排除标准

①不符合西医和中医诊断标准者;②并发重度感染、非良性肿瘤、严重造血机能障碍、胃肠道出血、风湿病(活动期)或其他免疫系统疾病者;③有严重肝、肾功能不全,神经系统疾病及精神病患并发者;④妊娠期和哺乳期的妇女;⑤近 3 个月内发生急性脑血管意外;⑥近 3 个月内行重大手术;⑦最近 6 个月内发生急性心肌梗死者、并发严重心律失常或心功能在Ⅲ级以上者;⑧过敏体质或对多种药物过敏者;⑨患者拒绝签署知情同意书,及估计依从性较差者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组

对照组给予常规西医治疗:阿司匹林片(拜耳医药保健有限公司,100mg/片,口服,100mg/次、1 次/d)、单硝酸异山梨酯片(鲁南贝特制药有限公司,20mg/片),口服,20mg/次,2 次/d)、酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司,25mg/片,起始剂量口服 6.25mg,2 次/d,1 周后增加 6.25mg 至 12.5mg),并保持低脂饮食、禁绝烟酒和适当运动。

1.3.2 治疗组

治疗组在对照组基础治疗之上给予冠心消斑胶囊(长沙华源医药科技公司,批准文号:060920,0.45g/粒)口服,1.8g/次,3 次/d,共 3 个月。

在治疗合并症时注意治疗组与对照组的用药种类及剂量上的一致性,不使用其它改善心肌供血的药物。

1.4 数据统计与分析

应用 SPSS 19.0 软件对试验数据进行统计学处理。计量资料应用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用配对 t 检验进行自身比较,应用独立样本 t 检验进行组间比较;应用 χ^2 检验进行计数资料比较。 $P < 0.05$ 有统计学意义, $P < 0.01$ 有显著统计学意义。

2 治疗指标及疗效标准

2.1 治疗指标及测定方法

2.1.1 疗效判定标准

①心绞痛发作的次数、疼痛的程度和持续的时间;②治疗前和治疗后各进行 1 次十二导联心电图检查;③中医证候评分:参照《中药新药临床研究指导原则》,在治疗前和治疗后各评分 1 次;中医症状量化标准:轻度计 2 分,中度计 4 分,重度计 6 分,舌苔黄腻计 1 分。

2.1.2 治疗指标

分别于治疗开始前 1 d 清晨及结束次日清晨,从患者肘静脉抽取静脉血 6mL 分 2 管,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,用于同型半胱氨酸和血液流变学的检测。

①Hcy 浓度:应用酶联免疫法测定。实验操作步骤按照试剂盒说明书要求进行,采用意大利希亚克公司生产的全自动酶联免疫分析系统对血浆标本进行分析。

②血液流变学:应用普利生公司 LBY-N6 自清洗血流变仪测定全血粘度(高切 200s-1、低切 1s-1)、血浆粘度、红细胞聚集指数,实验操作严格按照仪器所附的《血液流变学检查操作规程》进行,测定温度为 37℃;用北京赛科希德设备有限公司的 SF-8100 型血液凝聚仪测定纤维蛋白原的浓度。

2.2 疗效评价标准

2.2.1 疾病疗效评定标准

根据《中药新药(冠心病心绞痛)临床研究指导原则》^[6],心绞痛疗效评定标准:如果症状消失或基本消失,重度疼痛减轻至轻度,则为显效;如果疼痛发作的次数、程度以及持续的时间有明显减轻,则为有效;如果症状基本没有变化,和治疗前一样,则为无效;如果疼痛发作的次数、程度以及持续的时间均有不同程度的加重,则为加重。

心电图疗效评定标准:显效:静息心电图恢复到“正常心电图”;有效:静息心电图缺血性 S-T 段降低,经过治疗后上升 0.05mv 以上,但还没有恢复到正常水平;无效:静息心电图基本和治疗前一样;加重:经过治疗后,ST 段降低,或 T 波由平坦变为倒置、或倒置的 T 波加深。

2.2.2 中医证候疗效判断标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定。中医症状疗效根据积分法判断: $n \geq 70\%$ 为显效, $n \geq 30\%$ 为有效, $n < 30\%$ 为无效。

3 结果

3.1 对照组和治疗组在治疗前、后心绞痛症状和心电图疗效的对比

表 1 治疗组和对照组的心绞痛疗效对比

组别	n	显效	有效	无效	加重	有效率(%)
治疗组	30	12	16	1	1	93.3
对照组	30	8	13	6	3	70.0

注: * $P < 0.05$

从表1可见,治疗组对心绞痛症状改善的总效率为93.3%,而对照组对心绞痛症状改善的总效率为70.0%,治疗组的疗效优于对照组,差异显著($P<0.05$)。

表2 治疗组和对照组的心电图疗效对比

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	加重	有效率(%)
治疗组	30	10	12	5	3	73.3
对照组	30	5	9	12	4	46.7

注: $^*P<0.05$

表2显示,治疗组和对照组心电图总有效率分别为73.3%和46.7%,2组差异有显著性($P<0.05$),治疗组的疗效优于对照组。

3.2 2组治疗前后中医证候疗效判断

从表3可见,治疗组对中医症状改善的总效率为90.0%,而对照组的总效率是66.7%,治疗组的中医证候疗效明显高于对照组,差异有显著意义($P<0.05$)。

表3 治疗组和对照组的中医证候疗效比较

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	加重	有效率(%)
治疗组	30	12	15	2	1	90.0
对照组	30	9	11	6	4	66.7

注: $^*P<0.05$

3.3 同型半胱氨酸

表4显示,治疗组、对照组治疗前的Hcy水平

分别是 $18.55\pm 1.52\mu\text{mol/L}$ 和 $18.91\pm 1.55\mu\text{mol/L}$,两者没有显著差异($P>0.05$);治疗12周后,治疗组、对照组的Hcy水平分别是 $11.44\pm 1.46\mu\text{mol/L}$ 和 $14.39\pm 1.67\mu\text{mol/L}$,都非常显著低于治疗前($P<0.01$),治疗组治疗后Hcy水平明显低于对照组治疗后Hcy水平($P<0.01$),两者差异非常显著。

表4 2组治疗前后Hcy($\mu\text{mol/L}$)比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
治疗组	30	18.55 ± 1.52	$11.44\pm 1.46^{**\Delta\Delta}$
对照组	30	18.91 ± 1.55	$14.39\pm 1.67^{**}$

注:与同组治疗前比较, $^{**}P<0.01$,与对照组治疗后比较, $\Delta\Delta P<0.01$

3.4 血液流变学

治疗前治疗组和对照组的血液流变学指标无显著差异,治疗12周后治疗组和对照组与治疗前比较,全血高切粘度无明显差异($P>0.05$)。治疗组治疗前后比较全血低切粘度、血浆粘度、红细胞聚集指数及纤维蛋白原,都有非常显著差异($P<0.01$)。对照组治疗前后比较全血低切粘度、血浆粘度、红细胞聚集指数和纤维蛋白原都有非常显著差异($P<0.01$)。治疗后治疗组的全血低切粘度和红细胞聚集指数与对照组相比有非常显著的降低($P<0.01$),血浆粘度和纤维蛋白原与对照组相比有显著降低($P<0.05$)治疗组疗效优于对照组。见表5。

表5 2组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别		全血粘度(mPa.S)		血浆粘度(mPa.S)	红细胞聚集指数	纤维蛋白原(g/l)
		1/s	200/s			
治疗组	治疗前	25.44 ± 1.54	4.35 ± 0.84	2.29 ± 0.39	8.72 ± 0.89	5.92 ± 1.21
	治疗后	$19.42\pm 0.93^{**\Delta\Delta}$	4.16 ± 0.62	$1.45\pm 0.15^{**\Delta}$	$5.89\pm 0.94^{**\Delta\Delta}$	$3.70\pm 0.44^{**\Delta}$
对照组	治疗前	25.40 ± 1.81	3.79 ± 0.93	2.24 ± 0.27	9.21 ± 0.54	5.51 ± 0.41
	治疗后	$21.82\pm 1.77^{**}$	3.67 ± 0.78	$1.64\pm 0.16^{**}$	$6.81\pm 1.01^{**}$	$4.38\pm 1.38^{**}$

注:与同组比较, $^{**}P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

4 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病率在全球持续增高,是全球的健康问题,而慢性稳定型心绞痛是冠心病心绞痛中常见和多发的临床类型,其临床特点是心绞痛发作的程度、频度、性质及诱发因素在数周内无显著变化。自Wilcker等^[7]通过流行病学调查第一次提出高Hcy血症是血管疾病的危险因素之一,其后大量研究结果^[8-10]显示,高Hcy血症是引起冠心病的独立危险因素。研究^[11-12]发现,高Hcy血症

能促进氧自由基的生成,使脂质过氧化;增强血小板的粘附和聚集功能;促进纤溶酶激活物抑制剂的表达,纤维蛋白原增加,改变血管和血液的流变性,使血液粘度增加,促进冠心病的发生和发展。

本病属于中医学“胸痹心痛”范畴。中医学认为,其病位在心,病因病机在于脏腑阳气亏损,兼气滞、血瘀、痰浊等痹阻胸阳,阻滞心脉,不通则痛。因此,祛瘀化痰是其治疗大法。冠心消斑胶囊是湖南中医药大学第一附属医院程丑夫教授根据多年临

床经验研制的治疗冠心病的有效验方所制成的制剂,研究证实该制剂对冠心病有良好疗效。该制剂以虎杖、大黄、黄芪、当归等组成,功能益气活血、化痰散结。虎杖具有散瘀定痛、化痰散结功效,重用为君。现代药理实验证明,虎杖及其提取物具有抗动脉粥样硬化作用,能显著减轻主动脉、冠脉等血管的粥样硬化斑块面积,能扩张血管^[13]。大黄具有逐瘀通经、祛瘀降火的作用,诚如《医学三字经》谓“痰火亢、大黄安”。动物实验证明,大黄及其有效成分能抗抑制血管平滑肌与内皮细胞的增殖,舒张血管,稳定动脉粥样硬化斑块^[14]。君臣共奏活血祛瘀、化痰散结的功效。黄芪和当归为补气生血的要药,二药具有益气养血、祛瘀生新的功效。大量研究表明,二药及其提取物能清除氧自由基,改善血管内皮功能,抗动脉粥样硬化^[15-16]。诸药合同,共奏益气活血、化痰散结的功效,切中胸痹心痛痰瘀阻滞之病机。

本研究表明,在对冠心病常规治疗基础上,辅以冠心消斑胶囊口服,较对照组更有效的改善临床症状,同时更可降低血同型半胱氨酸水平,改善患者的血液粘度,改善血液流变学指标。提示冠心消斑胶囊对治疗稳定型心绞痛有明显的临床疗效,对冠心病的防治、降低血同型半胱氨酸和改善血液粘度有积极意义,值得临床应用。

参考文献:

- [1] 谢慎,黄洁,刘雨儿,等. 针药结合治疗稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2014,29(7):2385-2387.
- [2] 黎鹏程,程丑夫. 论痰瘀是冠状动脉脂质斑块的主要病理基础[J]. 中医药导报,2012,18(7):5-6.
- [3] 刘建和,程丑夫,江建锋,等. 冠心消斑胶囊治疗冠脉狭窄患者的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(3):257-258.
- [4] 吴娟,程丑夫,彭辉. 冠心消斑胶囊治疗冠心病心绞痛合并高脂血症的临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报,2011,31(3):55-58.
- [5] 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. 慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志,2007,35(3):195.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:85-92.
- [7] Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism[J]. J Clin Invest, 1976, 57(4): 1079-1082.
- [8] Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Elevated plasma homocysteine concentration in elderly patients with mental illness is mainly related to the presence of vascular disease and not the diagnosis [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007, 24(3): 162-168.
- [9] 李欣,马寿宏. 血府逐瘀汤对冠心病同型半胱氨酸水平影响的研究[J]. 云南中医学院学报,2014,37(4):51-54.
- [10] Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis [J]. N Engl J Med, 1998, 338(15): 1042-1050.
- [11] 占文明, 曹晶茗. 高同型半胱氨酸作为冠心病危险因素的研究进展[J]. 医学综述,2013,19(4):606-609.
- [12] 金英玉, 庞丹, 辛晓敏, 等. 高同型半胱氨酸血症患者血液流变学指标的变化与意义 [J]. 中国微循环,2008,12(1):38-39.
- [13] 马渝, 史若飞, 文玉明, 等. 虎杖抗动脉粥样硬化作用的实验研究[J]. 中国中医急症,2005,14(6):564-566.
- [14] 李永贵, 李强翔. 大黄素与心血管疾病[J]. 中国老年学杂志,2012,32(24):5615-5618.
- [15] 杨艳秋, 杨伟民, 曹淑杰, 等. 当归活性成分阿魏酸钠干预老年冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛患者血液抗氧化能力和保护血内皮细胞功能 [J]. 中国临床康复,2006,10(39):101-103.
- [16] 秦臻, 黄水清. 当归补血汤对动脉粥样硬化兔内皮祖细胞及血清 VEGF、SDF-1 的影响 [J]. 中国病理生理杂志,2012,28(2):211-215.

(编辑:徐建平)