

枳实薤白桂枝汤合理中汤加减辅助治疗稳定型心绞痛及对炎症因子和血管内皮功能的影响

闫红¹, 余洪², 潘小丹¹, 范良^{1*}, 刘利涛¹

(1. 海口市中医医院, 海口 570216; 2. 海南省中医院, 海口 570100)

[摘要] 目的: 观察枳实薤白桂枝汤合理中汤加减治疗稳定型心绞痛(SAP)阴寒凝滞证的疗效及对炎症因子和血管内皮功能的影响。方法: 将138例患者随机按数字表法分为对照组和观察组各69例; 对照组研究期间脱落、失访3例, 剔除3例, 完成63例; 观察组脱落、失访3例, 剔除1例, 完成65例。两组患者基础治疗, 口服酒石酸美托洛尔片, 50 mg/次, 2次/d; 和阿司匹林肠溶片, 100 mg/次, 1次/d; 和盐酸曲美他嗪片, 1片/次, 3次/d; 心绞痛发作时, 舌下含服硝酸甘油片, 0.25~0.5 mg, 每5 min可重复1次, 直到心绞痛缓解, 并给予控制血糖、血脂和血压处理措施。对照组采用冠心苏合丸, 嚼碎服, 1丸/次, 2次/d。观察组采用枳实薤白桂枝汤合理中汤加减, 1剂/d。两组疗程均为12周。记录治疗前1周和治疗后1周的心绞痛发作次数、每次发作的持续时间和硝酸甘油用量; 评价治疗前后心电图; 进行治疗前后西雅图心绞痛量表(SAQ)和阴寒凝滞证评分; 检测治疗前后超敏C反应蛋白(hs-CRP), 血清磷脂酶A2(Lp-PLA2), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 同型半胱氨酸(Hcy), D-二聚体(D-D), 白细胞介素-6(IL-6), 一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1)水平。结果: 治疗后观察组心绞痛发作次数和硝酸甘油用量少于对照组($P < 0.01$), 心绞痛发作持续时间短于对照组($P < 0.01$); 观察组阴寒凝滞证评分低于对照组($P < 0.01$), SAQ评分高于对照组($P < 0.01$); 观察组Lp-PLA2, D-D和Hcy水平均低于对照组($P < 0.01$); IL-6, hs-CRP和TNF- α 均低于对照组($P < 0.01$); 观察组NO水平高于对照组($P < 0.01$), ET-1水平低于对照组($P < 0.01$); 观察组心电图疗效优于对照组($Z = 2.043, P < 0.05$); 观察组疾病疗效优于对照组($Z = 2.003, P < 0.05$)。结论: 在西医综合治疗的基础上, 采用枳实薤白桂枝汤合理中汤加减治疗SAP阴寒凝滞证患者, 可进一步减轻症状, 减少缺血发作, 提高生活质量, 并具有抗炎、改善血管内皮功能和稳定斑块作用, 有着较好的临床效果和心电图疗效。

[关键词] 稳定型心绞痛; 阴寒凝滞证; 枳实薤白桂枝汤; 理中汤; 炎症因子; 血管内功能; 稳定斑块

[中图分类号] R289; R24; R25; R246.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0083-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200631

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200311.1253.002.html>

[网络出版日期] 2020-3-11 15:01

Addition and Subtraction Therapy of Zhishi Xiebai Guizhitang and Lizhongtang for Stable Angina and Effect on Inflammatory Factors and Endothelial Function

YAN Hong¹, YU Hong², PAN Xiao-dan¹, FAN Liang^{1*}, LIU Li-tao¹

(1. Haikou Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Haikou 570216, China;

2. Hainan TCM, Haikou 570100, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the efficacy of addition and subtraction therapy of Zhishi Xiebai Guizhitang and Lizhongtang for stable angina (SAP) with syndrome of Yin-cold stagnation and investigate its effects on inflammatory factors and endothelial function. **Method:** One hundred and thirty-eight patients were randomly divided into control group (69 cases) and observation group (69 cases) by random number table. During the study period, there were 3 drop-out cases, 3 excluded cases, and 63 completed cases in the control

[收稿日期] 20200108(016)

[基金项目] 海南省卫生计生行业科研项目(15A200059)

[第一作者] 闫红, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗心血管的临床工作, E-mail: 490523227@qq.com

[通信作者] * 范良, 副主任中医师, 硕士, 从事中医内科临床工作, E-mail: 34341496@qq.com

group. There were 3 drop-out cases, 1 excluded case, and 65 completed cases in the observation group. Basic therapy was given in both groups. Patients in both groups got metoprolol tartrate tablets, 50 mg/time, 2 times/days. Aspirin enteric-coated tablets, 100 mg/time, 1 time/day. Trimetazidine dihydrochloride tablets, 1 tablet/time, 3 times/days. In case of angina pectoris attacks, nitroglycerin tablets under the tongue, 0.25-0.5 mg, for every 5 minutes until the angina is relieved. And they also got treatment to control blood glucose, lipids and blood pressure. Based on the above treatment, the patients in control group additionally received Guanxin Suhe pills, chewed for administration, 1 pill/time, twice a day. The patients in observation group additionally received addition and subtraction therapy of Zhishi Xiebai Guizhitang and Lizhongtang, 1 dose/day. The course of treatment was 12 weeks in both groups. One week before treatment and one week after treatment, the number of times and duration of anginal attacks and dosage of nitroglycerin were recorded. Before treatment and after treatment, electrocardiogram was checked, and scores of Seattle Angina Questionnaire (SAQ) and syndrome of Yin-cold stagnation were graded; levels of serum phospholipase A2 (Lp-PLA2), homocysteine (Hcy), D-dimer (D-D), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), nitric oxide (NO) and endothelin (ET-1) were detected. **Result:** The number of times of angina attacks and Nitroglycerin consumption in observation group were less than those in control group ($P<0.01$), and the duration of angina attacks was shorter than that in control group ($P<0.01$). Score of syndrome of Yin-cold stagnation in observation group was lower than that in control group ($P<0.01$), and score of SAQ was higher than that in control group ($P<0.01$). Levels of Lp-PLA2, D-D, Hcy, IL-6, hs-CRP, TNF- α and ET-1 in observation group were lower than those in control group ($P<0.01$), and level of NO was higher than that in control group ($P<0.01$). The efficacy shown in electrocardiogram was also better than that in control group ($Z=2.043, P<0.05; Z=2.003, P<0.05$). **Conclusion:** On the basis of routine treatment of western medicine, addition and subtraction therapy of Zhishi Xiebai Guizhitang and Lizhongtang can further alleviate symptoms, reduce ischemic attack, improve the quality of life in patients with SAP and syndrome of Yin-cold stagnation. It has anti-inflammatory effect and can improve the function of blood vessels and stabilize plaque, showing better clinical effects and electrocardiographic results than Western medicine alone.

[Key words] stable angina pectoris; Yin-cold stagnation syndrome; Zhishixiebai Guizhitang; Lizhong Tang; inflammatory factors; intravascular function; stable plaque

冠心病的发病率、死亡率呈上升趋势,是全球疾病最主要的死亡原因之一,稳定型心绞痛(SAP)是冠心病中最常见的类型,表现为一过性的胸部不适或短暂的心绞痛发作,治疗目的是减轻症状和缺血发作,并预防心肌梗死和猝死,改善生存预后,提高患者的生活质量^[1]。其治疗策略包括药物治疗和血运重建,其中药物治疗是基础,虽然新技术不断,疗效有一定的提高,但现有措施仍然难以完全改善症状,并且存在耐药性情况,多种药物的使用,也大大增加了副反应^[2]。

SAP属于中医“胸痹心痛”,多因年老体虚、饮食、情志、寒邪内侵等因素使心脉痹阻而致,如《金匱要略》所言:“阳微阴弦即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹心痛者,以其阴弦故也”,阳微阴弦的病机仍被广大医家所认可^[3]。颜德馨教授指出“阳微”为上焦阳气不足,胸

阳不振,“阴弦”乃阴邪内盛,水饮痰浊血瘀停聚,痹遏胸阳,阻滞心脉^[4]。中药治疗SAP在扩张冠状动脉血管、增加心肌供血量等方面的起效速度及强度不如西医疗法,但在改善临床症状、提高活动耐力甚至在改善长期预后方面有显著优势^[5]。枳实薤白桂枝汤源于《金匱要略》,是治疗胸阳不振、痰浊阻滞的胸痹经方,试验研究显示可调节血脂、改善血液凝聚状态,具有抗氧化、改善心肌缺血作用,能抑制心肌梗死,抵抗心脏缺血再灌注损伤,临床用于冠心病、心律失常等心系疾病有较好疗效^[6]。理中汤出自《伤寒论》,能温中祛寒,补气健脾。胸痹病位在心,与脾胃有联系,理中汤通过温补中焦阳气治疗胸痹,不仅治本,而且有利于病理产物的祛除^[7]。基于对胸痹心痛“阳微阴弦”的认识及枳实薤白桂枝汤和理中汤临证使用情况,本研究采用二方加减治疗SAP阴寒凝滞证患者取得了较好的效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料 共纳入海口市中医医院心血管科的138例患者作为研究对象,纳入时间为2017年8月至2019年6月,以SAS软件生成的随机按数字表

法分为对照组和观察组各69例。研究期间,对照组脱落、失访3例,剔除3例,完成63例;观察组脱落、失访3例,剔除1例,完成65例。两组患者一般资料组间比较无统计学意义,具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

| 组别 | 性别 /男/女 | 年龄 ($\bar{x}\pm s$)/岁 | 病程 ($\bar{x}\pm s$)/年 | 心绞痛严重程度分级/例 | | | 负荷心电图试验/例 | | |
|------------|------------|----------------------------|----------------------------|-------------|-----|------|-----------|-----|-----|
| | | | | I级 | II级 | III级 | 高风险 | 中风险 | 低风险 |
| 对照 | 39/30 | 67.15±5.48 | 6.07±0.65 | 15 | 33 | 21 | 11 | 40 | 18 |
| 观察 | 50/24 | 67.83±5.92 | 6.25±0.68 | 13 | 36 | 20 | 13 | 39 | 17 |
| χ^2/t | 0.031 | 0.573 | 0.603 | 0.402 | | | 0.515 | | |
| P | 0.861 | 0.296 | 0.311 | 0.565 | | | 0.618 | | |

1.2 诊断标准 ①稳定型心绞痛(SAP)诊断标准,参照《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[8]制定,有胸骨后不适感(压迫、发闷、紧缩或胸口沉重感、烧灼感等),其性质和持续时间具有典型心绞痛特征,可由劳累或情绪等应激诱发,休息和/或含服硝酸酯类药物常后数分钟内可缓解,经心电图检查确诊,不典型者采用心电图运动试验、冠状动脉造影等辅助检查确诊。②中医阴寒凝滞证诊断标准,参照《中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)冠心病心绞痛》^[9]制定,主证见心痛如绞、遇寒即发,胸痛彻背。次证见气短胸闷,面青唇紫,心悸,感寒痛甚,畏寒,四肢欠温;舌质淡暗,苔薄,脉沉弦或迟。具备主证+2项次证,结合舌脉可确诊。

片(临汾宝珠制药有限公司,国药准字H14023070),100 mg/次,1次/d;和盐酸曲美他嗪片(北京万生药业有限责任公司,国药准字H20065167),1片/次,3次/d;心绞痛发作时,舌下含服硝酸甘油片(0.5 mg/片,北京益民药业有限公司,国药准字H11021022),0.25~0.5 mg,每5 min可重复1次,直到心绞痛缓解;并给予控制血糖、血脂和血压处理措施。对照组采用冠心苏合丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,国药准字Z11021184)嚼碎服,1丸/次,2次/d。观察组采用枳实薤白桂枝汤合理中汤加减,药物组成有枳实15 g,薤白15 g,桂枝10 g,厚朴15 g,瓜蒌30 g,红参片10 g,麸炒白术15 g,炙甘草10 g,干姜5 g,随证加减,寒邪重者加高良姜10 g,荜茇10 g;肾阳不足者加淫羊藿12 g,巴戟天12 g;痰浊重者加陈皮15 g,法半夏12 g;气滞者加郁金10 g,香附10 g;瘀血重者加红花10 g,丹参15 g,檀香10 g,川芎10 g;心气虚者加黄芪30 g,党参片20 g;1剂/d。饮片均来自医院中药房,采用煎药机常规水煎煮2次,混合药液至400 mL,分早晚2次温服。两组疗程均为连续治疗12周。

1.3 纳入标准 ①符合SAP西医诊断标准,心绞痛发作 ≥ 2 次/周, ≤ 2 次/d;②符合中医阴寒凝滞证辨证标准;③年龄60~75岁,性别不限;④心绞痛严重程度分级为I~III级;⑤患者知晓本研究方案,并签署知情同意书。

1.6 观察指标

1.4 排除标准 ①急性心力衰竭、肺心病、急性冠状动脉综合征、不稳定心绞痛、心包炎、急性心力衰竭、肺心病、风湿性冠脉炎、缺血性心肌病、心肌梗死者;②难以控制的高血压、糖尿病、重度心肺功能不全患者;③合并严重消化道疾病者,全身急、慢性感染性疾病者;④近1个月有创伤或大型手术或脑中风患者;⑤合并精神病、抑郁证、恶性肿瘤,沟通、认知功能障碍者;⑥正在参加其他临床试验,影响疗效判断者;⑦患有严重过敏体质,对本研究已晓药物成分过敏或有使用禁忌者。

1.6.1 主要疗效指标 ①心绞痛的发作情况,记录治疗前1周和治疗后1周的心绞痛发作次数,每次发作的持续时间、硝酸甘油用量(通常1次发作用1~3片)。②心电图检查,于治疗前后各检测1次。

1.5 治疗方法 两组患者基础治疗,口服酒石酸美托洛尔片(上海信谊百路达药业有限公司,国药准字H31021417),50 mg/次,2次/d;和阿司匹林肠溶

1.6.2 次要疗效指标 ①中医阴寒凝滞证评分,对胸痛、胸闷、气短、心悸、畏寒肢冷,面青唇紫、舌紫暗,脉沉细等症;参照《冠心病心绞痛中医疗效评价标准》^[10]进行评分,于治疗前后各评价1次。②生活质量,采用西雅图心绞痛量表(SAQ)^[11],SAQ量表共5个维度19个条目,总分为100分,得分越高

表示生活质量越好,于治疗前后各评价1次。③冠状动脉斑块稳定性,检测治疗前后血清磷脂酶A2(Lp-PLA2),同型半胱氨酸(Hcy)和D-二聚体(D-D),采用酶联免疫分析法检测,试剂盒(美国贝克曼库尔特有限公司,批号分别为201804219, C20181031, 20180657)。④炎症因子,检测血清超敏C反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),采用酶联免疫分析法检测,试剂盒(南京建成生物科技公司,批号分别为20181052, 201811073, 20181275),于治疗前后各评价1次。⑤血管内皮功能,检测血浆一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1); NO采用改良硝酸盐还原法,ET-1采用放免法检测;试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司,批号分别为201807043, 201806112),于治疗前后各评价1次。

1.7 疗效判定标准 心电图疗效标准和疾病疗效标准均参见《中药新药临床研究指导原则》制定。

1.8 统计学方法 数据统计采用SPSS 22.0软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心绞痛发作情况比较 与治疗前相比较,两组患者治疗后每周心绞痛发作次数均有减少($P<0.01$),心绞痛发作持续时间均变短($P<0.01$),硝酸甘油用量均减少($P<0.01$);观察组治疗后心绞痛发作次数少于对照组($P<0.01$),心绞痛发作持续时间短于对照组($P<0.01$),硝酸甘油用量少于对照组($P<0.01$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后心绞痛发作情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of angina attack in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | 发作次数/周 | 持续时间/min | 硝酸甘油用量/片/周 |
|----|-----|----|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 63 | 9.38 \pm 1.41 | 10.23 \pm 1.69 | 20.49 \pm 2.65 |
| | 治疗后 | | 4.03 \pm 0.58 ¹⁾ | 6.46 \pm 0.72 ¹⁾ | 9.15 \pm 1.37 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 65 | 9.62 \pm 1.55 | 10.41 \pm 1.82 | 20.84 \pm 2.79 |
| | 治疗后 | | 3.14 \pm 0.45 ^{1,2)} | 4.29 \pm 0.63 ^{1,2)} | 6.02 \pm 0.78 ^{1,2)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$ (表3~6同)。

2.2 两组患者治疗前后阴寒凝滞证评分和SAQ评分比较 与治疗前相比较,两组患者治疗后阴寒凝滞证评分明显下降($P<0.01$),SAQ评分显著升高($P<0.01$);观察组治疗后阴寒凝滞证评分明显低于

对照组($P<0.01$),SAQ评分显著高于对照组($P<0.01$)。见表3。

表3 两组治疗前后阴寒凝滞证评分和SAQ评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of scores of Yin-cold stagnation syndrome and SAQ in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | 阴寒凝滞证 | SAQ |
|----|----|-----|---------------------------------|----------------------------------|
| 对照 | 63 | 治疗前 | 26.75 \pm 2.63 | 52.34 \pm 6.27 |
| | | 治疗后 | 9.14 \pm 1.25 ¹⁾ | 69.48 \pm 7.53 ¹⁾ |
| 观察 | 65 | 治疗前 | 26.92 \pm 2.74 | 51.85 \pm 5.94 |
| | | 治疗后 | 4.69 \pm 0.87 ^{1,2)} | 77.16 \pm 8.52 ^{1,2)} |

2.3 两组患者治疗前后Lp-PLA2,D-D和Hcy水平变化情况比较 与治疗前相比较,两组患者治疗后Lp-PLA2,D-D和Hcy水平均明显下降,比较差异有统计学意义($P<0.01$);观察组治疗后Lp-PLA2,D-D和Hcy水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表4。

表4 两组治疗前后Lp-PLA2,D-D和Hcy水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of levels of Lp-PLA2, D-D and Hcy in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | Lp-PLA2/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | D-D/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | Hcy/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|----|-----|----|--|--------------------------------------|--|
| 对照 | 治疗前 | 63 | 309.47 \pm 41.25 | 285.69 \pm 33.62 | 49.78 \pm 5.65 |
| | 治疗后 | | 218.63 \pm 32.56 ¹⁾ | 201.45 \pm 22.73 ¹⁾ | 23.43 \pm 4.38 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 65 | 311.81 \pm 39.78 | 290.03 \pm 34.74 | 50.16 \pm 5.79 |
| | 治疗后 | | 160.49 \pm 15.24 ^{1,2)} | 131.24 \pm 15.63 ^{1,2)} | 28.61 \pm 3.14 ^{1,2)} |

2.4 两组患者治疗前后IL-6,hs-CRP和TNF- α 水平变化情况比较 与治疗前相比较,两组患者治疗后IL-6,hs-CRP和TNF- α 水平均明显下降,比较差异有统计学意义($P<0.01$);观察组治疗后IL-6,hs-CRP和TNF- α 均低于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表5。

表5 两组患者治疗前后IL-6,hs-CRP,TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of levels of IL-6, hs-CRP and TNF- α in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | IL-6/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ | hs-CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ | TNF- α / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|----|-----|----|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 对照 | 治疗前 | 63 | 52.72 \pm 6.84 | 19.07 \pm 2.36 | 32.41 \pm 4.07 |
| | 治疗后 | | 31.63 \pm 4.49 ¹⁾ | 10.51 \pm 1.43 ¹⁾ | 23.72 \pm 3.08 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 65 | 51.81 \pm 6.27 | 18.94 \pm 2.07 | 33.13 \pm 3.87 |
| | 治疗后 | | 24.29 \pm 3.08 ^{1,2)} | 7.42 \pm 0.86 ^{1,2)} | 18.24 \pm 2.76 ^{1,2)} |

2.5 两组患者治疗前后NO和ET-1水平比较 与治疗前相比较,两组患者治疗后NO水平均有升高($P<0.01$),观察组NO水平高于对照组($P<0.01$);两组患者治疗后ET-1水平均有下降($P<0.01$),观察组

ET-1水平低于对照组($P<0.01$)。见表6。

表6 两组患者治疗前后NO和ET-1水平($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of levels of NO and ET-1 in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | ET-1/ng·L ⁻¹ | NO/ μ mol·L ⁻¹ |
|----|----|-----|----------------------------|-------------------------------|
| 对照 | 63 | 治疗前 | 78.74±8.11 | 40.29±4.83 |
| | | 治疗后 | 67.25±6.44 ¹⁾ | 56.37±6.41 ¹⁾ |
| 观察 | 65 | 治疗前 | 77.85±8.02 | 40.77±4.85 |
| | | 治疗后 | 58.13±6.26 ^{1,2)} | 65.03±7.72 ^{1,2)} |

2.6 两组患者心电图疗效比较 采用秩和检验分析,两组患者治疗后心电图疗效,观察组优于对照组,比较差异有统计学意义($Z=2.043, P<0.05$),见表7。

表7 两组患者心电图疗效比较

Table 7 Comparison of electrocardiographic effect in two groups

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 加重 |
|----|----|----|----|----|----|
| 对照 | 63 | 16 | 36 | 9 | 2 |
| 观察 | 65 | 25 | 35 | 5 | 0 |

2.7 两组患者疾病疗效比较 采用秩和检验分析,两组患者治疗后疾病疗效,观察组优于对照组,比较差异有统计学意义($Z=2.003, P<0.05$)。见表8。

表8 两组患者疾病疗效比较

Table 8 Comparison of disease curative effect in two groups

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 加重 |
|----|----|----|----|----|----|
| 对照 | 63 | 14 | 37 | 9 | 3 |
| 观察 | 65 | 23 | 36 | 5 | 1 |

3 讨论

SAP是稳定性冠心病(SCAD)的最主要类型,药物治疗是首选治疗策略,与血运重建治疗相比,生存率差异无统计学意义,并且药物治疗是血运重建的基础措施^[12]。现代医学主张采用改善预后药物如阿司匹林, β 受体阻滞剂配合改善心绞痛症状药物综合干预SAP,并严格控制血脂、血糖、血压等高危风险因素,而现代研究显示开展中西医结合治疗可能更有优势,表现在能够延缓动脉粥样硬化斑块的进展、减少再发心血管事件、预防支架内再狭窄、维持心功能等等^[13]。

寒邪内侵是胸痹心痛主要诱因,正如《黄帝内经·素问·举痛论》所言:“寒气客于脉外则脉寒……故卒然而痛”;《诸病源候论》也云:“心痛者,风冷邪气乘于心也”。寒邪凝滞,入侵可使经脉挛缩,牵引

筋经、肌肉,拘急而痛,积于胸中,客于脉外,则血脉凝涩,寒凝则阳气无力行血,运行不畅,瘀血阻滞,不通故痛,逢寒加剧。而SAP多为中老年患者,年老体虚,上焦阳气衰微,宗气不足,胸阳不振,心无力行血,所谓“责其极虚也”,而阳气虚,又容易感寒邪,形成本虚标实,阳微阴弦的病机特点,阳气不足是根本,阴邪乘袭是关键,因此治疗上注重扶阳抑阴之法^[4,14]。

枳实薤白桂枝汤合理中汤中桂枝宣通心阳、温通经脉、平冲降逆,薤白理气宽胸、通阳散结,枳实、厚朴开痞散结、下气除满,瓜蒌开胸涤痰、清肺散结,红参片补气固脱、补肺益脾,炙甘草补脾和胃、益气复脉,麸炒白术健脾化湿浊,干姜温胃散寒,檀香理气散寒,丹参、川芎活血散瘀,行气通络。全方共奏温通心阳,祛痰散瘀,开痹止痛之功。

本组资料显示,治疗后观察组心绞痛发作次数少于对照组、绞痛发作持续时间短于对照组、硝酸甘油用量少于对照组,阴寒凝滞证评分低于对照组,SAQ评分高于对照组,疾病疗效和心电图疗效均优于对照组,提示了在西医常规治疗的基础上,服用枳实薤白桂枝汤合理中汤加减治疗SAP阴寒凝滞证患者,可减轻心绞痛发作症状和中医证候,减少硝酸甘油用量,提高患者的生活质量,临床效果和心电图疗效均优于冠心苏合丸。

冠状动脉斑块的形成与炎症介质密切相关,hs-CRP能诱发黏附分子和化学趋化因子的分泌,可促进IL-6的分泌和ET-1表达增强,还可调节巨噬细胞对LDL的摄取,然后变为泡沫细胞,参与斑块的形成,还能促进血栓的形成,可见参与斑块的形成与发展^[15]。IL-6能加强脂质的沉积,促进斑块的形成,又可使血管平滑肌细胞增生,导致斑块不稳定,还能诱导基质金属蛋白酶表达,使斑块变得容易破裂^[16]。TNF- α 能损伤血管壁,促进致炎细胞和介质的增殖迁移,使脂质在管壁沉积,使斑块形成, TNF- α 还可诱导hs-CRP表达,介导血管炎症反应,间接促进了斑块的发生、发展^[17]。Lp-PLA2可水解氧化型低密度脂蛋白,使脂类促炎物质生成增加,可促进IL-6, TNF- α 表达,也可导致内皮功能紊乱,研究证实Lp-PLA2与斑块形成和不稳定性相关,是预测心血管事件风险的重要因子^[18]。Hcy可增加氧自由基生成,使NO保护功能降低,使内皮细胞破坏,并且使凝血-纤溶失衡,促进了血栓的形成,从而导致了冠状动脉粥样硬化^[19]。D-D是评价纤溶活性的标志物,其水平升高提示可能发生血栓性疾病

病,机体纤溶增强,与心血管不良事件的发生呈正相关^[20]。冠心病患者的Lp-PLA2, Hcy, D-D, hs-CRP等水平与斑块的形成及不稳定相关,是冠状动脉斑块不稳定的独立危险因素^[15,20]。本组资料显示,治疗后观察组ET-1, Lp-PLA2, D-D, Hcy, IL-6, hs-CRP和TNF- α 均低于对照组,NO水平高于对照组,提示了加服枳实薤白桂枝汤合理中汤加减治疗SAP阴寒凝滞证患者,可抑制炎症因子的表达,可减少斑块的形成,改善血管内功能,使斑块的稳定性增加,从而有利于减少不良心血管事件的发生。

综上,在西医综合治疗的基础上,加服枳实薤白桂枝汤合理中汤加减治疗SAP阴寒凝滞证患者,可进一步减轻症状,减少缺血发作,提高生活质量,并具有抗炎、改善血管内皮功能和稳定斑块作用,有较好的临床效果和心电图疗效。

[参考文献]

[1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 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.

[2] 丁芳, 王亮, 付瑞瑞. 新冠心苏合活血方辨治慢性稳定性心绞痛的疗效及对ROS, Periostin, CT-1的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 198-203.

[3] 杨若男, 李洪伟, 张茗. 李敬孝教授治疗稳定性心绞痛的经验[J]. 中国中医急症, 2019, 28(8): 1488-1490.

[4] 高尚社. 国医大师颜德馨教授治疗冠心病心绞痛验案赏析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(7): 1-4.

[5] 曹宇, 崔爱超, 王宝宝, 等. 中药治疗老年冠心病稳定性心绞痛的研究进展[J]. 中国中医急症, 2019, 28(9): 1669-1671.

[6] 苟玉东, 徐双, 姜晓旭, 等. 枳实薤白桂枝汤的研究进展[J]. 国医论坛, 2018, 33(3): 68-70.

[7] 王承龙, 王强, 王培利. 试论理中汤温阳法在胸痹治疗中的应用[J]. 江苏中医药, 2011, 43(1): 68-69.

[8] 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. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-207.

[9] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南(西医疾

病部分)冠心病心绞痛[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(18): 143-145.

[10] 王阶, 何庆勇. 冠心病心绞痛中医疗效评价标准[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 7-10.

[11] 李静, 常改. 西雅图量表测量冠心病患者生活质量的评价[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(5): 594.

[12] 韩雅玲, 王斌. 稳定性冠心病临床治疗策略[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(1): 1-3.

[13] 中国中医药研究促进会中西医结合心血管病预防与康复专业委员会. 稳定性冠心病中西医结合康复治疗专家共识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 321-329.

[14] 刘清心, 于睿, 李东文. 扶阳抑阴法治疗冠心病理论探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12): 157-160.

[15] 孙宇飞, 郭大璘. 炎症因子与冠心病关系的研究进展[J]. 中国当代医药, 2017, 24(1): 12-15.

[16] ZHANG C, LI Y, WU Y, et al. Interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway is essential for macrophage infiltration and myoblast proliferation during muscle regeneration[J]. J Biol Chem, 2012, 288(3): 1489-1499.

[17] TANG J N, SHEN D L, LIU C L, et al. Plasma levels of C1q/TNF-Related protein 1 and interleukin 6 in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris[J]. Am J Med Sci, 2015, 349(2): 130-136.

[18] UESHIMA H, KADOWAKI T, HISAMATSU T, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is related to risk of subclinical atherosclerosis but is not supported by mendelian randomization analysis in a general Japanese population[J]. Atheroscler, 2016, 246(1): 141-147.

[19] FROMONT J, DEHARO P, BRUZZESE L, et al. Adenosine plasma level correlates with homocysteine and uric acid in patients with coronary artery disease[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2016, 94(3): 272-277.

[20] 刘亚东, 王丽萍, 冯莉莉, 等. Lp-PLA2, Hcy和D-二聚体与冠心病患者冠状动脉斑块不稳定的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(18): 4394-4396.

[责任编辑 何希荣]