

· 临床报道 ·

芪参胶囊治疗微血管性心绞痛的临床观察

张颖莉¹ 朱雪梅¹ 袁贤奇²

微血管性心绞痛(microvascular angina, MVA), 又称心脏 X 综合征, 是指一组具有典型劳力性心绞痛症状、心电图运动试验阳性、冠状动脉造影正常、无冠状动脉痉挛依据并排除其他可引起缺血性心电图改变心脏病的临床综合征。随着冠状动脉造影的广泛开展, 本病的诊断在临床上越来越多见。MVA 发病机制仍不很明确, 目前认为与冠状动脉血流储备能力降低、内皮功能异常等有关^[1], 治疗以药物治疗为主。本研究旨在观察芪参胶囊治疗 MVA 的临床疗效。

资料与方法

1 诊断标准 MVA 诊断参照文献^[2]标准: (1) 主要或大部分由体力活动诱发的典型心绞痛发作; (2) 心脏缺血/冠脉微血管内皮功能障碍(CMVD) 的证据, 至少包括 ≥ 1 个条件: a. 在自然发作或应激诱发的典型胸痛发作过程中, 心电图出现具有诊断价值的 ST 段压低; b. 运动心肌闪烁成像出现可逆的灌注缺损; c. 通过更先进的诊断技术记录到应激相关的冠脉血流量(CBF) 异常(如 CNR、PET、Doppler 超声); d. 短暂心肌缺血的代谢证据(心脏 PET 技术、MRI 及有创评价技术等); (3) 冠脉造影显示冠状动脉正常或接近正常(冠脉造影仅发现心外膜冠脉管壁不规则或管腔不连续的轻度狭窄 $< 20\%$); (4) 排除其他特异性心脏疾病(如变异型心绞痛、心肌病及心脏瓣膜病等)。

2 纳入及排除标准 纳入标准: 符合 MVA 诊断标准, 年龄 < 75 岁, 均签署知情同意书。排除标准: 合并有冠脉痉挛(变异型心绞痛)、糖尿病、心肌病、心瓣膜病、感染性疾病、严重窦性心动过缓、房室传导阻滞、肝肾功能障碍者; 妊娠、哺乳期妇女; 精神病患者; 参加其他临床试验者。

3 一般资料 选择北京市中西医结合医院及阜外医院 2010 年 4 月以来诊断 MVA 病例 120 例, 其中男性 58 例, 女性 62 例, 年龄 41 ~ 66 岁, 平均年龄(57.1 \pm 6.0) 岁, 均符合纳入标准。采用随机、平行对照临床研究, 将患者按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 60 例, 其中男性 27 例, 女性 33 例; 年龄 41 ~ 64 岁, 平均年龄(55.7 \pm 3.2) 岁; 病程 2 ~ 26 个月, 平均病程(15.0 \pm 4.7) 个月。对照组 60 例, 其中男性 31 例, 女性 29 例; 年龄 44 ~ 66 岁, 平均年龄(58.6 \pm 4.4) 岁; 病程 0.5 ~ 31 个月, 平均病程(18.0 \pm 3.5) 个月。两组患者性别、年龄、病程比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 治疗方法 对照组给予曲美他嗪(北京万生药业有限

责任公司, 批号: 090801) 20 mg, 每天 3 次口服; 治疗组给予芪参胶囊(0.3 g/粒, 河南省新谊药业股份有限公司生产, 批号: 100112, 药物组成: 黄芪、丹参、人参、茯苓、三七、水蛭、红花、川芎、山楂、蒲黄、制首乌、葛根、黄芩、玄参、甘草共 15 味) 口服, 每次 0.9 g, 每天 3 次。疗程均为 12 周。心绞痛发作时舌下含服硝酸甘油(北京益民药业有限公司, 批号: 100206)。

5 观察指标及方法 (1) 治疗 12 周后心绞痛发作次数、硝酸甘油服用量; (2) 治疗前后中医证候积分变化, 包括胸痛、胸闷、气短、心悸、疲倦乏力、畏寒肢冷、自汗、不寐等症状, 明显计 3 分, 一般计 2 分, 轻微计 1 分, 无症状计 0 分^[3]; (3) 心电图运动试验: 治疗前后两组运动至出现 ST 段压低 1 mm 时间、运动持续时间、所述运动负荷量、运动诱发 ST 段缺血性下移之和(Σ ST); (4) 患者治疗前后超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 和超氧化物歧化酶(SOD) 含量; (5) 患者不良反应。

6 统计学方法 应用 SPSS 13.0 软件包进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组患者临床疗效比较(表 1) 两组患者均完成试验, 无脱落病例。两组治疗前心绞痛发作次数、硝酸甘油用量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周后, 两组患者每周心绞痛发作次数、硝酸甘油用量均较本组治疗前明显减少($P < 0.05$); 两组治疗后比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后心绞痛发作次数、硝酸甘油用量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	心绞痛发作次数 (次/周)	硝酸甘油用量 (mg/周)
治疗	60	治疗前	11.6 \pm 6.1	3.8 \pm 1.2
		治疗后	4.4 \pm 1.3*	1.6 \pm 0.4*
对照	60	治疗前	10.8 \pm 5.4	4.1 \pm 0.8
		治疗后	4.1 \pm 2.6*	1.8 \pm 0.6*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 表 4 同

2 两组患者中医证候积分比较(表 2) 两组治疗前中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后中

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	中医证候积分		
		治疗前	治疗后	积分下降值
治疗	60	18.4 \pm 6.3	9.7 \pm 3.9* Δ	11.4 \pm 4.2
对照	60	19.7 \pm 4.8	15.6 \pm 5.2	5.3 \pm 2.9

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$; 表 3 同

作者单位: 1. 北京市中西医结合医院心内科(北京 100039); 2. 中国医学科学院阜外心血管病医院心内科(北京 100037)

通讯作者: 张颖莉, Tel: 13167552757, E-mail: nina970@sohu.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.08.1138

医证候积分较本组治疗前及对照组同期明显下降($P < 0.05$), 对照组治疗后中医证候积分无明显改变($P > 0.05$)。

3 两组患者心电图运动试验结果比较(表 3) 两组治疗前出现 ST 段压低 1 mm 时间、运动持续时间、运动负荷量及 Σ ST 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组运动至出现 ST 段压低 1 mm 时间及运动持续时间延长, 运动负荷量增加, Σ ST 减小, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组改善运动持续时间、运动负荷量效果较对照组更为明显($P < 0.05$)。

表 3 两组患者心电图运动试验结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	运动持续时间(s)	ST 段压低 1 mm 时间(s)	运动负荷量 (Met)	Σ ST (mm)
治疗	60	治疗前	462.3 \pm 36.1	354.7 \pm 27.7	5.4 \pm 1.9	4.6 \pm 1.4
		治疗后	662.4 \pm 29.4* Δ	482.6 \pm 19.8*	7.9 \pm 3.1* Δ	2.9 \pm 0.8*
对照	60	治疗前	446.7 \pm 24.2	332.4 \pm 30.2	5.1 \pm 2.8	4.9 \pm 2.1
		治疗后	576.1 \pm 44.7*	464.7 \pm 31.3*	6.9 \pm 2.4*	3.1 \pm 1.1*

4 两组患者治疗前后 hs-CRP 及 SOD 比较(表 4) 两组治疗前 hs-CRP 及 SOD 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组患者 hs-CRP 下降, SOD 升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组患者治疗前后 hs-CRP 及 SOD 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD(U/mL)	hs-CRP(mg/L)
治疗	60	治疗前	48.7 \pm 9.4	10.1 \pm 2.6
		治疗后	86.2 \pm 8.7*	5.9 \pm 1.8*
对照	60	治疗前	51.5 \pm 10.2	9.6 \pm 2.9
		治疗后	89.1 \pm 7.5*	6.2 \pm 1.4*

5 安全性观察 治疗组 1 例出现上腹不适, 程度轻, 继续用药症状消除。两组治疗前后分别查肝、肾功能和血常规, 较治疗前无明显变化。

讨论

MVA 是一种临床常见疾病, 表现为典型劳力性心绞痛发作, 影响患者的生活质量, 其发生机制尚不完全清楚。目前认为血管内皮损伤及内皮依赖性舒张功能障碍可能是各种原因引起 MVA 的共同因素^[4]。内皮功能下降是多因素共同作用的结果, 氧自由基是血管内皮细胞功能障碍和损伤的始动因素之一。许多研究表明 hs-CRP、SOD 与内皮功能障碍有显著相关性, 可促进 MVA 的发生和发展^[5,6]。

中医学认为心绞痛为本虚标实之证, 气虚血瘀是常见临床证候之一^[7]。芪参胶囊由黄芪、人参、丹参、茯苓、三七、水蛭等精制组成, 具有益气活血、化瘀止痛的功效, 是心绞痛气虚血瘀证的常用治疗药物^[8]。方中黄芪大补元气, 丹参活血化瘀, 二者益气活血, 标本兼治, 共为君药。人参、茯苓、甘草健脾益气, 助黄芪补气之力, 且可健脾除湿; 三七、红花、川芎、水蛭、蒲黄、山楂活血化瘀, 通脉止痛, 是为臣药。因黄芪、三七等为温燥之品, 久用易化燥伤阴, 且水蛭等活血化瘀之品又易耗伤阴血, 加之瘀血内停, 日久化热, 故当配伍养阴清热之品。玄参、葛根、

黄芩、制首乌同用, 清热养阴生津, 使气虚得补, 是为佐药。甘草调和诸药, 为使药。动物研究证明, 益气活血中药可显著降低心肌耗氧量和冠脉阻力, 减轻心肌缺血程度和范围, 增加心搏出量和冠脉血流量, 从而改善心功能及心肌缺血缺氧^[9]。黄芪及其有效成分黄芪皂甙及 α - 酪氨酸具有扩张血管、降低外周阻力, 减少心肌耗氧量, 减轻心肌细胞损伤程度。丹参含有丹参酮 I、丹参酮 II A、丹参素等, 能扩张冠脉, 增加冠脉血流量, 改善微循环, 降低血黏度^[10]。

本研究表明, 芪参胶囊能明显减少心绞痛发作次数及硝酸甘油用量, 且在改善中医证候积分、心电图运动试验中运动持续时间及运动负荷量方面疗效优于对照组。其机制考虑与降低 hs-CRP、升高 SOD 水平, 改善血管内皮功能及冠状动脉血流储备能力等有关。但本研究尚存在样本量小、观察时间短等问题, 有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Vesely MR, Dilsizian V. Microvascular angina: assessment of coronary blood flow, flow reserve, and metabolism [J]. Curr Cardiol Rep, 2011, 13 (2): 151 - 158.
- [2] Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives [J]. Heart, 2007, 93 (2): 159 - 166.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 中国医药科技出版社, 2002: 68 - 73.
- [4] Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, et al. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease [J]. Eur Heart J, 2009, 30 (15): 1837 - 1843.
- [5] Eroglu S, Elif Sade L, Yildirim A, et al. Serum levels of C-reactive protein and uric acid in patients with cardiac syndrome X [J]. Acta Cardiol, 2009, 64 (2): 207 - 211.
- [6] Atmaca Y, Ozdol C, Turhan S, et al. The association of elevated white blood cell count and C-reactive protein with endothelial dysfunction in cardiac syndrome X [J]. Acta Cardiol, 2008, 63(6): 723 - 728.
- [7] 韩学杰. 中医辨证论治痰瘀互结型冠心病心绞痛探讨 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 2(1): 67 - 68.
- [8] 蔡光先. 芪参胶囊治疗动脉粥样硬化性冠心病多中心临床研究总结 [J]. 世界中医药, 2010, 5(3): 162 - 164.
- [9] 魏营, 杜武勋, 刘长玉, 等. 芪参益气滴丸对心肌梗死大鼠心脏血流动力学影响的研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(10): 1175 - 1176.
- [10] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1090 - 1091.