

· 临床论著 ·

清心解瘀方干预高炎症反应性稳定性冠心病
随机双盲安慰剂对照研究高翔¹ 李思铭² 高铸桦² 李金根³ 于美丽⁴ 张贺² 张艳⁵ 张杰⁶ 李秋忆⁶ 徐浩²

摘要 目的 以超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 等炎症标记物为主要指标, 评价清心解瘀方干预高炎症反应性稳定性冠心病患者的疗效及安全性。方法 本研究采用随机、双盲、安慰剂对照的临床试验方法。筛查 560 例稳定性冠心病患者, 选择 72 例高炎症反应性稳定性冠心病患者区组随机分为试验组和对照组, 每组 36 例。试验组给予清心解瘀方颗粒剂加西药常规治疗, 对照组给予安慰剂加西药常规治疗, 疗程为 6 个月, 随访 6 个月。观察两组治疗前后主要指标 hs-CRP 和其他炎症因子白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、抗原 CD40 配体 (sCD40L)、可溶性血管细胞黏附分子-1 (sVCAM-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、心绞痛分级、中医主症及血瘀证计分等次要指标的变化及不良反应。结果 最终 69 例患者完成了试验, 试验组 34 例, 对照组 35 例。与本组治疗前比较, 试验组血瘀证计分、心绞痛分级、胸闷、胸痛、乏力症状计分及 hs-CRP、IL-6、sCD40L、MMP-9、sVCAM-1、MCP-1 水平下降 ($P<0.05$), 对照组血瘀证计分、心绞痛分级、胸闷、胸痛症状计分及 hs-CRP、IL-6、sVCAM-1、MCP-1 水平下降 ($P<0.05$); 与对照组同期比较, 试验组血瘀证计分、心绞痛分级、胸闷、胸痛、乏力症状计分及 hs-CRP、IL-6、sCD40L、MMP-9 降低值均优于对照组 ($P<0.05$)。治疗过程中未发现明显不良反应。结论 在常规西药治疗基础上, 加用清心解瘀方治疗 6 个月, 不仅能改善心绞痛程度、血瘀证计分及胸痛、胸闷、乏力临床症状, 还可进一步降低高炎症反应性稳定性冠心病患者血清 hs-CRP 及 IL-6、MMP-9, sCD40L 炎症因子水平, 提示清心解瘀方有较好的抑制炎症反应的作用。(试验注册编号: No.ChiCTR1900020484)

关键词 清心解瘀方; 稳定性冠心病; 超敏 C 反应蛋白; 炎症因子; 血瘀证

Clinical Study of Qingxin Jieyu Decoction for Stable Coronary Heart Disease Patients with Elevated Inflammatory Reaction: A Randomized, Double-Blinded and Placebo Controlled Trial GAO Xiang¹, LI Si-ming², GAO Zhu-ye², LI Jin-gen³, YU Mei-li⁴, ZHANG He², ZHANG Yan⁵, ZHANG Jie⁶, LI Qiu-yi⁶, and XU Hao² 1 Internal Medicine Division, Tieying Hospital of Fengtai District, Beijing (100079); 2 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing (100091); 3 Cardiovascular Department, Dongzhimen Hospital, The First Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700); 4 Cardiovascular Department, Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing (100026); 5 Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 6 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029)

ABSTRACT Objective To evaluate the effectiveness and safety of Qingxin Jieyu Decoction (QXJYD) for stable coronary heart disease (CHD) patients with elevated inflammatory reaction using high sensitivity C

基金项目: 首都临床特色应用研究专项 (No. Z151100004015090); 中国中医科学院中医药科技重大成果引导项目 (No. ZZ13-ZD-03)

作者单位: 1. 北京市丰台区铁营医院内科 (北京 100079); 2. 中国中医科学院西苑医院, 国家中医心血管病临床医学研究中心 (北京 100091); 3. 北京中医药大学东直门医院心血管科 (北京 100700); 4. 北京市第一中西医结合医院心血管科 (北京 100026); 5. 中国中医科学院研究生院 (北京 100700); 6. 北京中医药大学研究生院 (北京 100029)

通讯作者: 徐浩, Tel: 010-62835041, E-mail: xuhaotcm@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220507.051

reactive protein (hs-CRP) and other inflammatory markers as outcome measures. **Methods** A randomized, double-blinded, placebo-controlled study design was adopted. Totally 72 eligible stable CHD patients screened out of 560 patients with stable CHD were randomly assigned to the experimental group and the control group, 36 cases in each group. The experimental group was treated with QXJYD on the basis of conventional Western medicine treatment, while the control group was treated with placebo on the basis of conventional Western medicine treatment. Patients were treated for 6 months, and followed up for another 6 months. The primary outcome hs-CRP, secondary outcomes including interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), soluble cluster of differentiation 40 ligand (sCD40L), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), Chinese medicine symptoms, angina pectoris grade, blood stasis scores, and adverse reactions were assessed before and after treatment. **Results** Totally 69 cases completed the trial procedure, 34 in the experimental group and 35 in the control group. Compared with before treatment, angina pectoris grade, blood stasis syndrome (BSS) scores and symptoms such as chest pain, chest distress and fatigue were all improved as well as the levels of hs-CRP, IL-6, sCD40L, MMP-9, sVCAM-1, and MCP-1 were statistically reduced in the experimental group ($P < 0.05$). Angina pectoris grade, BSS scores and symptoms such as chest pain, chest distress were all improved and the levels of hs-CRP, IL-6, sVCAM-1, MCP-1 were reduced in the control group ($P < 0.05$). Better effect in improving angina pectoris grade, BSS scores and symptoms such as chest pain, chest distress, fatigue and the reduction levels of hs-CRP, IL-6, sCD40L, MMP-9 were obtained in the experimental group compared with the control group after treatment ($P < 0.05$). No serious adverse events occurred in the two groups during the treatment course. **Conclusion** On the basis of conventional Western medicine treatment, QXJYD can not only improve the angina pectoris grade, BSS scores, chest pain, chest distress, and fatigue symptoms, but also further reduce hs-CRP and other inflammatory factors such as IL-6, MMP-9, and sCD40L in stable CHD patients with elevated inflammatory reaction suggesting that QXJYD can be used as complementary treatment for stable CHD patients with elevated inflammatory reaction. (Trial registration: No.ChiCTR1900020484)

KEYWORDS Qingxin Jieyu Decoction; stable coronary heart disease; high sensitivity C-reactive protein; inflammatory markers; blood stasis syndrome

冠心病是严重危害人类健康的常见病和多发病,具有高致残率和高致死率的特点,根据《中国心血管病报告 2020》统计,我国心血管病患者人数已达 3.3 亿,目前我国心血管病死亡率仍居首位,高于肿瘤及其他疾病^[1]。尽管现代医学规范的药物与介入技术的普及大大改善了冠心病患者的预后,但冠心病患者仍存在着较高的残余心血管风险。如何对稳定性冠心病这一长期为人忽视的人群早期识别并进行规范合理的干预,仍是现代医学面临的巨大挑战。随着对动脉粥样硬化病理机制研究的不断深入,越来越多的研究者指出稳定性冠心病残余心血管风险与动脉粥样硬化斑块持续的慢性炎症密切相关。其中,在所有的炎症标记物中,超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 已被公认为急性心血管事件最有价值的独立预测因子^[2]。以陈可冀院士为首的课题组率先提出稳定性冠心病“瘀毒致变”的病因病机假说,并依托国家 973 课题,通过文献研究、临床研究和基础研究加以证实,建立了冠心病稳定

期因毒致病辨证标准^[3],其中 hs-CRP 升高为该标准的主要表征之一,为早期识别和干预稳定性冠心病高危患者奠定了基础。本研究以“瘀毒致变”的病因病机假说为指导,在西药常规治疗基础上加用清心解瘀方,对高炎症反应性稳定性冠心病患者进行研究,现将研究结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照国际心脏病学会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[4]及 2013 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 发布的《稳定性冠状动脉疾病管理指南》^[5]。

1.2 中医诊断标准 参照中国中西医结合学会心血管分会 1990 年修订“冠心病中医辨证标准”进行中医临床辨证^[6]。

1.3 “毒”证辨证标准 “毒”证辨证诊断标准参

照“冠心病稳定期因毒致病辨证诊断及量化标准”^[3]。

2 纳入标准 (1) 符合西医及中医诊断标准;(2) 病情稳定 ≥ 1 个月者;(3) 年龄 18~75 岁;(4) hs-CRP 为 3~10 mg/L 者;(5) 签署知情同意书者。

3 排除标准 (1) 近 1 个月内有感染、发热、创伤、烧伤、手术史者;(2) 合并其他心脏疾病或重度心肺功能不全者;(3) 高血压控制不良者(收缩压 ≥ 160 mmHg, 或舒张压 ≥ 100 mmHg);(4) 合并急性脑血管病者;(5) 合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病、精神病、重度神经官能症者;(6) 合并恶性心律失常(阵发性室速)近期反复发作者;(7) 妊娠、计划妊娠或哺乳期女性;(8) 近 4 周内做过头颅及胸腹部大手术及有出血倾向者;(9) 近 1 个月内参加其他临床试验者;(10) 过敏体质或对试验药物已知成分过敏者。

4 脱落及剔除标准 脱落标准:(1) 纳入病例发生严重不良事件、不良反应以及出现并发症不宜继续接受试验的病例;(2) 观察中自然脱落、失访,未完成临床试验全程观察的病例;(3) 无明确原因,签署知情同意书后受试者自行要求撤回知情同意书退出研究者;(4) 资料不全影响疗效和安全性判定者。剔除标准:不应入组但已入组的受试者,包括误纳、误诊、一次药未用或无任何检测记录者。

5 随机方案产生与隐藏 本研究为随机对照、双盲、安慰剂对照的临床研究,根据区组随机化原则利用 SAS 9.2 软件产生随机数字。为了实施随机隐藏,随机序列由专人保管,采用“远程”随机隐藏方法,确定合格的研究对象基本信息将通过电话被传递至保管随机数字的专人,然后获得每个患者的治疗分配方案。按照预先制定的随机方案进行随机分组及第三方开盲。

6 一般资料 筛查 2015 年 9 月—2016 年 7 月自中国中医科学院西苑医院门诊的高炎症反应性稳定性冠心病患者 560 例。样本量估算参考 JUPITER^[7]试验,以 hs-CRP 为主要疗效效应指标,两组有效率分别为 52 % 和 32 %,拟每组入选病例 36 例,共纳入 72 例,随机分为试验组和对照组。最终完成试验 69 例,试验组 34 例和对照组 35 例,其中男性 48 例(69.57%),女性 21 例(30.43%),平均年龄为(61.43 $\pm$ 7.88)岁,平均体重指数(body mass index, BMI)为(25.31 $\pm$ 2.95) kg/m²。两组患者性别、年龄、BMI、病变血管支数、危险因素、个人史、联合用药等各方面比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究方案已通过中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会的批准,在中国临床注册中心注

表 1 两组患者一般资料比较

项目	试验组 (34 例)	对照组 (35 例)
男 [例 (%)]	26 (76.5)	22 (62.9)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	61.41 $\pm$ 7.99	61.71 $\pm$ 6.52
BMI ($\bar{x} \pm s$)	25.81 $\pm$ 3.25	24.81 $\pm$ 2.59
病变血管数 [例 (%)]		
1 个	10 (29.4)	14 (40.0)
2 个	16 (47.1)	16 (45.7)
3 个	8 (23.5)	5 (14.3)
病史 [例 (%)]		
高血压病	24 (70.6)	20 (57.1)
高脂血症	33 (97.1)	31 (88.6)
糖尿病	20 (58.8)	15 (42.9)
脑卒中	7 (20.6)	8 (22.9)
冠心病	13 (38.2)	8 (22.9)
个人史 [例 (%)]		
吸烟	23 (67.6)	19 (54.3)
饮酒	20 (58.8)	24 (68.6)
基础用药 [例 (%)]		
阿司匹林	29 (85.3)	32 (91.4)
氯吡格雷	22 (64.7)	19 (54.3)
β 受体阻滞剂	17 (50.0)	19 (54.3)
CCB	12 (35.3)	9 (25.7)
ARB	8 (23.5)	13 (37.1)
ACEI	7 (20.6)	6 (17.1)
利尿剂	2 (5.9)	4 (11.4)
硝酸酯类	6 (17.6)	4 (11.4)

注:CCB 为钙离子通道阻滞剂;ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂;ARB 为血管紧张素受体拮抗剂

册 (No.ChiCTR1900020484)。

7 治疗方法 两组患者均参考《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》进行冠心病西药常规治疗^[8]。试验组在常规西药基础上联合清心解瘀方进行治疗,组方为:生黄芪 15 g 紫丹参 15 g 川芎 10 g 广藿香 10 g 黄连 5 g,对照组药物:安慰剂,在剂型、颜色、外观上完全一致的颗粒剂,均由深圳华润三九现代中药有限公司制作(批号:1405001H),每日 2 次,冲服,连续服用 6 个月,并在治疗结束后随访 6 个月。

8 观察指标及检测方法

8.1 主要疗效指标 采用 ELISA 法测定治疗前后两组患者 hs-CRP 水平,并计算其降低值(hs-CRP 降低值=入组 hs-CRP 水平-治疗后 hs-CRP 水平)。

8.2 次要疗效指标 (1) 其他炎症因子:采用 ELISA 法测定治疗前后两组患者白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor

necrosis factor- α , TNF- α)、抗原 CD40 配体 (soluble cluster of differentiation 40 ligand, sCD40L)、可溶性血管细胞黏附分子-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 水平,并计算其降低值。(2) 心绞痛分级及中医症状变化情况:参考《中药新药临床研究指导原则》^[9],评价治疗前后心绞痛分级及中医症状改善情况。(3) 血瘀证计分变化情况:参照文献方法^[10],对心绞痛、舌质紫暗或有瘀斑、口唇及牙龈紫暗、舌下脉络曲张、脉涩或结代等血瘀症状和特征进行评分,并计算血瘀证计分降低值(血瘀证计分减少值=入组血瘀证计分-治疗后血瘀证计分)。

8.3 安全性指标 记录观察期间的不良反应,对出现不良反应者根据情况及时停药,给予对症处理,并进行血常规、凝血功能、肝肾功等相关化验检查。

9 统计学方法 使用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,基本统计描述定性资料采用频数表、百分率或构成比。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位间距)表示,计数资料采用卡方、Fisher 精确概率检验;计量资料符合正态分布采用 t 检验或配对 t 检验,不符合正态分布采用非参数检验(Wilcoxon 检验), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 受试者流程(图 1) 2015 年 9 月—2016 年 7 月,筛选 560 位中国中医科学院西苑医院门诊稳定性冠心病患者,最终纳入 72 例受试者,其中试验组 36 例,误纳 1 例(合并肺部感染)予以剔除,失访 1 例;对照组 36 例,失访 1 例。最终采用符合方案集(PPS)分析的冠心病患者 69 例,试验组 34 例,对照组 35 例。

2 两组 hs-CRP 水平比较(表 2) 与本组治疗前比较,试验组治疗 6 个月和随访 6 个月后,hs-CRP 水平降低($P < 0.01$),对照组差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组同期比较,治疗 6 个月后,试验组降低程度大于对照组($P < 0.05$)。

3 两组其他炎症因子水平比较(表 3) 与本组治疗前比较,治疗 6 个月后,试验组 IL-6、sCD40L、MMP-9、sVCAM-1、MCP-1 水平均降低($P < 0.05$),对照组 IL-6、sVCAM-1、MCP-1 均降低($P < 0.05$),随访 6 个月后,试验组和对照组各炎症指标均降低($P < 0.05$)。两组各炎症指标降低差值比较,试验

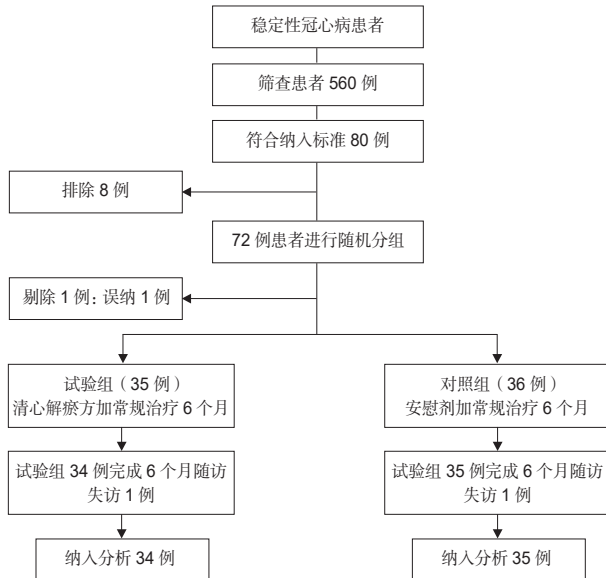


图 1 受试者流程图

表 2 两组 hs-CRP 水平比较 [mg/L, M (IQR)]

组别	例数	时间	hs-CRP
试验	34	治疗前	3.90 (3.28, 6.70)
		治疗 6 个月	1.65 (0.79, 2.99) *
		随访 6 个月	1.27 (0.78, 2.17) *
		降低值(治疗 6 个月)	2.29 (0.58, 4.28) Δ
		降低值(随访 6 个月)	2.44 (1.37, 4.56)
对照	35	治疗前	3.70 (3.40, 6.00)
		治疗 6 个月	2.48 (1.10, 8.85)
		随访 6 个月	2.20 (0.55, 6.53)
		降低值(治疗 6 个月)	1.10 (-2.30, 2.70)
		降低值(随访 6 个月)	2.00 (-1.30, 3.20)

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

组 IL-6、sCD40L、MMP-9 降低程度均优于对照组($P < 0.05$)。

4 两组中医主症评分比较(表 4) 与本组治疗前比较,两组患者治疗 6 个月、随访 6 个月,胸痛、胸闷症状计分降低($P < 0.01$);与对照组同期比较,治疗 6 个月,试验组胸痛、胸闷症状计分降低($P < 0.05$),随访 6 个月,试验组乏力症状计分亦降低($P < 0.05$)。

5 两组心绞痛分级比较(表 5) 与本组治疗前比较,治疗 6 个月后试验组中、重度心绞痛患者明显减少,随访 6 个月,试验组除有 1 例患者为中度心绞痛外,余患者心绞痛分级均为轻度,对照组中、重度患者共 6 例,其中 2 例为重度;与对照组同期比较,试验组心绞痛分级下降($P < 0.05$)。

6 两组血瘀证计分比较(表 6) 与本组治疗前比较,治疗 6 个月、随访 6 个月后,两组血瘀计分

表 3 两组其他炎症因子水平比较 [M (IQR)]

组别	例数	时间	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (ng/mL)	sCD40L (pg/mL)	MMP-9 (ng/mL)	sVCAM-1 (pg/mL)	MCP-1 (pg/mL)
试验	34	治疗前	407.73 (360.48, 492.19)	1.96 (1.43, 2.39)	672.44 (500.45, 832.23)	2.01 (1.70, 2.43)	801.57 (724.49, 907.68)	171.07 (149.42, 200.01)
		治疗 6 个月	239.59 (133.34, 379.41) *	0.94 (0.66, 2.30)	509.74 (315.45, 736.98) *	1.43 (0.90, 1.17) *	471.49 (342.38, 714.74) *	97.06 (80.38, 159.93) *
		随访 6 个月	256.62 (162.57, 361.18) *	0.67 (0.25, 2.07) *	590.13 (274.33, 736.98) *	1.44 (1.00, 1.74) *	471.49 (352.31, 723.22) *	114.83 (82.17, 187.28) *
		降低值 (治疗 6 个月)	149.90 (28.42, 302.31) Δ	0.68 (-0.37, 1.47)	71.15 (-155.83, 406.05) Δ	0.53 (-0.01, 0.90) Δ	285.60 (148.49, 466.68)	71.16 (43.51, 90.75)
		降低值 (随访 6 个月)	149.90 (27.68, 282.70)	1.54 (0.18, 2.00)	113.17 (-155.83, 500.52)	0.69 (0.05, 1.05)	285.60 (115.24, 423.97)	59.29 (-0.87, 90.75)
对照	35	治疗前	379.41 (346.25, 426.56)	2.24 (1.69, 2.93)	641.62 (450.08, 978.08)	1.82 (1.40, 2.23)	778.27 (642.46, 933.76)	194.09 (159.82, 219.51)
		治疗 6 个月	304.72 (206.12, 435.96) *	1.43 (0.71, 2.87)	672.44 (502.23, 876.45)	1.85 (1.37, 2.14)	598.33 (434.95, 861.91) *	110.27 (81.31, 177.65) *
		随访 6 个月	183.50 (143.13, 281.57) *	0.42 (0.27, 1.01) *	615.59 (321.45, 746.60) *	1.59 (1.17, 1.77) *	448.84 (333.25, 829.74) *	121.53 (81.47, 214.89) *
		降低值 (治疗 6 个月)	88.44 (-94.07, 224.77)	0.63 (-0.87, 1.81)	-27.73 (-17.98, 207.47)	-0.03 (-0.62, 0.62)	180.99 (-101.04, 434.70)	99.17 (10.27, 111.67)
		降低值 (随访 6 个月)	176.93 (11.75, 308.80)	1.37 (0.91, 2.26)	162.35 (-152.40, 416.80)	0.37 (-0.18, 0.79)	389.62 (62.00, 562.13)	84.85 (-7.57, 113.10)

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$

表 4 两组中医主症评分比较 [分, M (IQR)]

组别	例数	时间	胸痛	胸闷	气短	乏力	心悸
试验	34	治疗前	6 (3, 6)	6 (3, 6)	4 (2, 4)	4 (2, 4)	1 (0, 1)
		治疗 6 个月	3 (0, 3) * Δ	3 (0, 3) * Δ	3 (0, 3)	4 (2, 4)	2 (0, 2)
		随访 6 个月	0 (0, 3) * Δ	3 (0, 3) * Δ	0 (0, 2)	2 (0, 2) * Δ	1 (0, 1)
对照	35	治疗前	3 (3, 6)	3 (3, 6)	3 (0, 3)	2 (0, 2)	1 (0, 1)
		治疗 6 个月	3 (0, 3) *	3 (0, 3) *	4 (2, 4)	2 (0, 2)	2 (0, 2)
		随访 6 个月	3 (0, 3) *	3 (0, 3) *	3 (0, 3)	2 (0, 4)	1 (0, 1)

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$

表 5 两组心绞痛分级比较 [例 (%)]

组别	例数	时间	轻度	中度	重度
试验	34	治疗前	20 (58.8)	14 (41.2)	0 (0.0)
		治疗 6 个月	32 (94.1)	2 (5.9)	0 (0.0)
		随访 6 个月	33 (97.1)	1 (2.9)	0 (0.0)
对照	35	治疗前	23 (65.7)	11 (31.4)	1 (2.9)
		治疗 6 个月	27 (77.1)	8 (22.9)	0 (0.0)
		随访 6 个月	29 (82.9)	4 (11.4)	2 (5.7)

均降低 ($P<0.01$); 与对照组同期比较, 治疗 6 个月及随访 6 个月后, 试验组减少值差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

7 安全性评价 试验组 1 例患者治疗早期出现腹泻, 对照组出现 1 例头晕, 1 例心悸症状, 但不影

表 6 两组血瘀证计分比较 [分, M (IQR)]

组别	例数	时间	血瘀证计分
试验	34	治疗前	20.50 (17.00, 23.25)
		治疗 6 个月	14.50 (14.00, 17.00) *
		随访 6 个月	14.00 (7.50, 15.25) *
		降低值 (治疗 6 个月)	6.00 (3.00, 9.25) Δ
		降低值 (随访 6 个月)	10.00 (3.00, 15.00) Δ
对照	35	治疗前	19.00 (17.00, 21.00)
		治疗 6 个月	14.00 (14.00, 17.00) *
		随访 6 个月	14.00 (11.00, 15.00) *
		降低值 (治疗 6 个月)	3.00 (0.00, 6.00)
		降低值 (随访 6 个月)	5.00 (3.00, 8.00)

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$

响继续用药, 治疗后两组患者未发现明显肝、肾功能受损及血常规、凝血功能等理化指标异常现象。试验组与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

讨 论

冠心病属中医学“胸痹”“真心痛”范畴, 其病机为阳微阴弦, 病理性质为本虚标实, 以胸阳不振为本, 痰浊、血瘀、气滞为标。有研究表明, 稳定性冠心病患者主要病机为血瘀, 常兼有气虚、痰浊。在稳定性冠心病人群中, 有些患者长期稳定, 有些患者却再发心血管事件, 原因何在? 陈可冀院士研究团队从中医学基础理论出发, 结合现代医学新进展, 将炎症指标异常升高与中医学的毒邪致病理论密切联系, 率先提出“瘀毒致变”的病因假说, 建立了冠心病稳定期因毒致病辨证标准, 其中 $\text{hs-CRP}>3 \text{ mg/L}$ 为该标准的主要表征之一, 创新了冠心病病因病机理论体系。

清心解瘀方为陈可冀院士经验方愈梗通瘀汤的精简方, 由生黄芪、紫丹参、川芎、广藿香、黄连五味药物组成, 方中黄芪味甘性温, 为补气圣药, 补气以助活血, 为君药; 丹参性苦、微寒, 活血消痛, 川芎味苦性辛温, 行气活血, 为血中之气药, 与丹参共为臣药; 黄连苦寒, 燥湿解毒, 可解瘀久化热之毒, 同时防辛温太过; 藿香辛温, 化湿祛浊, 与黄连共为佐药, 五药合用, 共奏益气化痰、活血解毒之功, 为“瘀毒”理论指导的治疗冠心病代表方。前期临床研究证实愈梗通瘀汤可明显缓解心绞痛, 减少 6 个月内脑卒中发生率和因心绞痛、心力衰竭、心律失常原因再住院发生率的作用, 同时改善急性心肌梗死患者短期生活质量作用优于单纯西药^[11]。本研究结果也提示, 在常规西药治疗基础上, 加用清心解瘀方可缓解胸闷、胸痛、乏力临床症状以及降低心绞痛程度, 降低患者血瘀证计分, 这与清心解瘀方所治疗的病机特点相吻合, 进一步验证了“瘀毒致变”理论, 也为稳定性冠心病“瘀毒致变”理论提供了有力的证据。

炎症是稳定性冠心病残余心血管风险的关键因素^[12], hs-CRP 作为非特异性炎症的敏感标志物, 与冠心病易损斑块、心血管事件的危险密切相关。美国疾病控制中心和美国心脏病学会^[13, 14] 建议将 hs-CRP 纳入心血管风险系统并确定临床应用的 hs-CRP 界限值: $<1 \text{ mg/L}$ 为低风险, $1\sim3 \text{ mg/L}$ 为中风险, $3\sim10 \text{ mg/L}$ 为高风险, 超过 10 mg/L 可能预示有明显的感染。故本研究选取了 $3 \text{ mg/L}<\text{hs-CRP}<10 \text{ mg/L}$ 的稳定性冠心病高危人群为研究对象。2017 年发

表在《新英格兰医学杂志》上的 CANTOS 研究^[15] 共纳入了 10 061 例既往有心肌梗死病史且 $\text{hs-CRP}>2 \text{ mg/L}$ 的患者, 将其随机分为 Canakinumab 50、150、300 mg 和安慰剂组, 在第 48 个月随访时, Canakinumab 各剂量组均在未降低 LDL-C 的情况下降低了 hs-CRP 水平, 且降低程度呈剂量依赖性, 证实了动脉粥样硬化的炎症反应学说。2019 年 COLCOT 研究表明低剂量的抗炎药物秋水仙碱可使急性心肌梗死患者的不良心血管风险降低 23%, 该研究结果进一步肯定了炎症在心血管疾病中的作用^[16]。与 CANTOS、COLCOT 研究结果相似, 本研究也在常规治疗基础上加用清心解瘀方治疗 6 个月可降低 hs-CRP 水平。除 hs-CRP 之外, IL-6、TNF- α 、MMP-9、sCD40L、MCP-1、sVCAM-1 与动脉粥样硬化、冠脉损伤、缺血再灌注损伤等心脑血管疾病的发生、发展关系密切^[17-23]。本研究显示, 采用清心解瘀方治疗 6 个月后, 稳定性冠心病患者血清 IL-6、MMP-9、sCD40L 等炎症标记物也显著降低, 提示清心解瘀方有较好的抑制炎症反应的作用, 未表现出对 TNF- α 、sVCAM-1、MCP-1 有特异性作用, 提示可能清心解瘀方对其敏感性较低有关, 或入选病例数量较少, 小样本量难以全面反映整个病程。继续随访 6 个月后, 试验组各炎症因子水平虽有一定的降低趋势, 但未达到统计学差异, 未能评估出清心解瘀方对 hs-CRP 、IL-6、MMP-9、sCD40L 的持续效应, 一方面可能与慢性炎症是稳定性冠心病患者长期伴随的病理生理状态, 需要长期治疗的过程, 另一方面可能由于炎症因子本身具有较大的变异性有关^[24]。

本课题属于探索性研究, 样本量较小, 随访的时间也相对较短, 未能评估清心解瘀方更长期的疗效, 今后将进一步针对炎症反应增强的稳定性冠心病患者开展多中心、大样本的有长期随访的循证医学研究。尽管如此, 本研究还是显示出清心解瘀方在炎症反应增强的稳定性冠心病患者中的抗炎优势及改善心绞痛及血瘀的作用, 为应用中医药抑制炎症反应干预稳定性冠心病高危患者的深入研究奠定了良好的基础。

利益冲突: 无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(3): 209-218.

- [2] Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2001, 103 (13): 1813–1818.
- [3] 陈可冀, 史大卓, 徐浩, 等. 冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断量化标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31 (3): 313–314.
- [4] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 [J]. 中华内科杂志, 1981, 20 (4): 254.
- [5] 刘兆平. 2013ESC 稳定性冠状动脉疾病管理指南重点解读 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2013, 5 (10): 48–50.
- [6] 中国中西医结合学会心血管分会. 冠心病中医辨证标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 1991, 11 (5): 257.
- [7] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (21): 2195–2207.
- [8] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管杂志编辑委员会. 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): 195–206.
- [9] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 40.
- [10] 陈可冀主编. 活血化瘀研究与临床 [M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993: 7.
- [11] 李思铭. 愈梗通瘀汤对急性心肌梗死早期预后及生活质量影响的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [12] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *New Engl J Med*, 2005, 352 (16): 1685–1695.
- [13] Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention[J]. *Circulation*, 2003, 107 (3): 363–369.
- [14] Biasucci LM, CDC, AHA. CDC/AHA workshop on Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public Health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular disease: a background paper[J]. *Circulation*, 2004, 110 (25): 560–567.
- [15] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *New Engl J Med*, 2017, 377 (12): 1119.
- [16] Tardif J, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *New Engl J Med*, 2019, 381 (26): 2497–2505.
- [17] Yang C, Deng Z, Li J, et al. Meta-analysis of the relationship between interleukin-6 levels and the prognosis and severity of acute coronary syndrome[J]. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2021, 76: e2690.
- [18] 张琼, 万昌武, 于燕妮, 等. 组织蛋白酶 C 和肿瘤坏死因子 α 在人冠脉组织中的表达及其与冠心病的相关性研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36 (12): 2133–2138.
- [19] 孙南, 胡嘉格, 张哲. 血清基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMP-1) 表达与冠心病斑块稳定性的关系 [J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35 (4): 46–48.
- [20] 张晗, 张东青. sCD40L、sICAM-1 水平与冠心病患者血管再狭窄的关系研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21 (19): 106–107.
- [21] 李国敏. 血清 IL-6、TNF- α 、MCP-1 联合检测在冠心病临床诊断中的应用价值 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16 (24): 3683–3685.
- [22] De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2003, 107 (5): 690–695.
- [23] 李娅琳. 冠心病病人外周血 miR-126 与 sVCAM-1 的表达及其相关性研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18 (3): 470–473.
- [24] Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (5): 397–408.

(收稿: 2020-10-25 在线: 2022-07-21)

责任编辑: 白霞