益气活血干预介入术后糖尿病急性冠脉综合征的临床观察

杜健鹏 王承龙 王培利 王少丽 高铸焯 张大武 徐浩 史大卓

摘要 目的 观察益气活血中药对介入术后糖尿病急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的疗效。**方法** 本研究为 5C 临床试验中合并糖尿病介入术后 ACS 患者的亚组分析,共 281 例。其中对照组 145 例患者,治疗组 136 例患者。对照组为常规西医治疗,治疗组为在常规治疗基础上加心悦胶囊 2 粒,每日 3 次,复方川芎胶囊 2 粒,每日 3 次口服,用药 0.5 年,随访 1 年,主要终点事件包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、再次血运重建;次要终点事件包括脑卒中、心力衰竭、ACS 再住院。同时观察患者治疗前、治疗 1、3、6、9、12 个月血瘀证计分及心绞痛发作情况。**结果** 随访 12 个月中,治疗组患者再次血运重建发生率较对照组明显减少($P < 0.05$);治疗组患者未发生非致死性心肌梗死,对照组发生 5 例,治疗组较对照组有明显降低趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组 4 例患者因 ACS 再入院,对照组 12 例,治疗组较对照组有明显降低趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗 1 个月比较,治疗组 6、9、12 个月心绞痛发生率明显降低($P < 0.05$),而对照组 9 个月时心绞痛较治疗前降低($P < 0.05$);治疗 12 个月,治疗组患者心绞痛发生率(15.4%)明显低于对照组(26.2%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗组治疗 1、3、6、9、12 个月及对照组 3、6、9、12 个月血瘀证计分皆明显降低($P < 0.05$),治疗 3、6、9 及 12 个月时,治疗组血瘀证计分明显低于对照组($P < 0.01$)。**结论** 益气活血中药结合西医常规治疗干预介入后糖尿病 ACS 患者,可减少再次血运重建和心绞痛的发生,改善患者血瘀证计分。

关键词 益气活血;急性冠脉综合征;2 型糖尿病;血瘀证

Efficacy of Chinese Herbs for Supplementing Qi and Activating Blood Circulation on Patients with Acute Coronary Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus after Percutaneous Coronary Intervention: a Clinical Observation DU Jian-peng, WANG Cheng-long, WANG Pei-li, WANG Shao-li, GAO Zhu-ye, ZHANG Da-wu, XU Hao, and SHI Da-zhuo Cardiovascular Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of Chinese herbs for supplementing qi and activating blood circulation (CHSQABC) on patients with acute coronary syndrome (ACS) and type 2 diabetes mellitus (DM) after successful percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** In this ChiCTR-TRC-00000021, a total of 281 ACS patients complicated with type 2 DM after successful PCI were randomly assigned to the Western medicine treatment group (the control group, treated by routine Western medicine treatment) and the combined treatment group (the treatment group, treated by CHSQABC + routine Western medicine treatment). Patients in the combined treatment group took Xinyue Capsule (2 pills each time, 3 times per day) and Compound Chuanxiong Capsule (2 pills each time, 3 times per day for half a year and 1-year follow-ups). Primary endpoints covered incidence of death, nonfatal myocardial infarction (MI), ischemia-driven revascularization, and secondary endpoints included stroke, heart failure, and rehospitalization for ACS. At the same time scores for blood stasis syndrome (BSS) and the incidence of angina pectoris were evaluated before treatment, at month 1, 3, 6, 9, and 12 after treatment. Results

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划资助项目(No. 2006BAI04A01);国家自然科学基金青年基金项目(No. 81303126)

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管中心(北京 100091)

通讯作者:史大卓, Tel: 010-62860499, E-mail: shidazhuo@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 05. 0563

The incidence of ischemia-driven revascularization was obviously less in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). No patient had nonfatal MI in the treatment group, while 5 patients in the control group had it. The incidence of non-fatal MI showed an obvious lowering tendency in the treatment group, but with no statistical difference when compared with that in the control group ($P > 0.05$). Four patients readmitted to hospital in the treatment group, while 12 patients readmitted. There existed obvious tendency in the treatment group, but with no statistical difference when compared with that in the control group ($P > 0.05$). The incidence of angina was significantly lower in the treatment group at month 6, 9, and 12 than that at month 1, but it was lower in the control group at 9 months ($P < 0.05$). The incidence of angina was 15.4% in the treatment group, obviously lower than that in the control group (26.2%, $P < 0.05$). Compared with before treatment, scores for BSS were obviously lowered in the treatment group at 1, 3, 6, 9, and 12 months of treatment and in the control group at 3, 6, 9, and 12 months of treatment ($P < 0.05$). It was obviously lower in the treatment group than in the control group at 3, 6, 9, and 12 months of treatment ($P < 0.01$).

Conclusion Administration of CHSQABC combined routine Western medicine treatment could reduce the event of revascularization and post-PCI recurrent angina, and improve scores for BSS of ACS patients complicated with DM after PCI.

KEYWORDS supplementing qi and activating blood circulation; acute coronary syndrome; type 2 diabetes; blood stasis syndrome

2008 年中华医学会糖尿病学分会 (Chinese Diabetes Society, CDS) 组织的糖尿病流行病学调查结果显示, 在 20 岁以上的人群中, 糖尿病患病率为 9.7%, 糖尿病前期的比例高达 15.5%^[1], 糖尿病的慢性血管并发症严重威胁了患者生命, 其中心血管疾病是 2 型糖尿病的主要致残和致死原因^[2]。近年来, 中医药干预介入后冠心病患者的研究, 显示有较好疗效^[3-5], 但针对介入后糖尿病合并急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者的中医药研究较少。5C 试验^[6]采用益气活血中药配伍结合西医常规治疗干预介入术后冠心病患者, 证明可降低临床主要终点事件 (心血管死亡、非致死性心肌梗死、再次血运重建) 和次要终点事件 (脑卒中、心力衰竭、ACS 再住院) 的发生, 但益气活血中药配伍对糖尿病人群疗效如何, 该试验未进行亚组分析。本研究提取该研究中 281 例合并 2 型糖尿病的 ACS 患者, 进行亚组分析, 以观察益气活血中药结合西医常规治疗对糖尿病 ACS 患者的影响。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 ACS 诊断标准 ACS 诊断参照中华医学会心血管病学分会急性心肌梗死诊断和治疗指南^[7]、不稳定性心绞痛诊断和治疗建议^[8]的标准。

1.2 糖尿病诊断标准 糖尿病诊断标准参照中华医学会糖尿病分会 2010 年版中国 2 型糖尿病防治指南^[9]制定标准。

1.3 中医诊断标准 中医辨证标准参照中国中西医结合学会心血管病专业委员会制定的冠心病中医辨证标准^[10], 血瘀证诊断、计分标准参照中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的血瘀证诊断标准^[11]。

2 纳入标准 (1) 符合 ACS 诊断; (2) 18 < 年龄 ≤ 75 岁; (3) 冠状动脉介入治疗成功者; (4) 有糖尿病史; (5) 签署知情同意书者。

3 排除标准 (1) 合并严重肝、肾、造血、神经系统等疾病及精神病、恶性肿瘤患者; (2) 患者拒绝签署知情同意书; (3) 妊娠期或哺乳期妇女; (4) 参加其他研究者; (5) 介入治疗成功后需持续机械辅助性治疗的患者。

4 脱落标准 所有填写了知情同意书并筛选合格进入随机化试验的受试者, 无论何时因退出, 只要没有完成方案所规定的观察周期的受试者, 均为脱落病例, 未满 1 个疗程症状消失自行停药者, 不作为脱落病例。

5 一般资料 5C 试验 (ChiCTR-TRC-00000021)^[6], 为国内 13 个中心、入选 808 例介入治疗后 ACS 患者的随机对照的国际注册临床研究, 本研究提取 5C 试验中合并糖尿病的 ACS 患者 281 例, 其中治疗组 136 例, 平均年龄为 (59.60 ± 10.85) 岁, 其中男性 98 例, 非 ST 段抬高 ACS (NSTEMI) 89 例, ST 段抬高 ACS (STEMI) 47 例; 冠脉造影提示 3 支病变占 46.3%, 80.15% 患者累及前降支 (left anterior descending artery, LAD), 65.44% 患者累及回旋支 (left circumflex artery, LCX), 58.82% 患者累及右

冠状动脉(right coronary artery, RCA);既往有高血压病史 85 例,脂质代谢异常病史 56 例,吸烟史 73 例,中风病史 12 例,冠心病家族史 32 例。对照组 145 例,平均年龄为(61.23 ± 9.73)岁,其中男性 93 例,NSTEACS 100 例,STEACS 45 例,3 支病变占 47.6%,79.31%患者累及 LAD,60%患者累及 LCX,62.76%患者累及 RCA,既往高血压病史 101 例,血脂代谢异常 69 例,吸烟史 73 例,中风病史 19 例,冠心病家族史 37 例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

6 治疗方法 对照组 ACS 患者 PCI 治疗后,给予西医标准化药物治疗,包括抗缺血(硝酸酯类药物、 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂、ACEI)、抗血小板(阿司匹林合/或氯吡格雷)、抗凝(肝素或低分子肝素)及他汀类药物等;治疗组患者,在上述治疗基础上,加服心悦胶囊(总皂苷 0.3 g/粒,由吉林省吉安益盛药业股份有限公司,生产批号:Z20030073)2 粒,每日 3 次;复方川芎胶囊(0.37 g/粒,由山东凤凰制药股份有限公司提供,生产批号:0802205)2 粒,每日 3 次口服,连续 6 个月,或达临床研究终点。两组患者均随访 1 年。

7 观察指标及方法

7.1 疗效指标观察 观察两组患者主要终点事件(包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、再次血运重建)及次要终点事件(脑卒中、心力衰竭、ACS 再住院等)发生情况。

7.2 心绞痛发生情况观察 统计两组患者治疗 1、3、6、9、12 个月时心绞痛发生例数。

7.3 血瘀证计分 治疗前、治疗 1、3、6、9、12 个月时进行血瘀证计分,比较两组患者血瘀证计分。

7.4 血糖检测 治疗前、治疗后 12 个月检测两组患者空腹血糖水平,采用葡萄糖氧化酶法测定,按说明书操作。

7.5 不良反应 主要观察出血事件,包括严重出血事件(包括脑出血以及血红蛋白降低 5 g/dL 以上的出血)和一般出血事件(血红蛋白降低 3 g/dL 以内的可观察到的出血事件,以及血红蛋白降低 4 g/dL 以内无可观察到的出血事件)^[12],同时观察肝肾功能的改变。

8 统计学方法 采用 SPSS 13.0 进行统计学处理。对各组数据进行正态性检验和方差齐性检验,描述性统计分析;定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组资料对比分析:计量资料符合正态分布的采用 t 检验,方差不齐时采用校正的 t 检验;不符合正态分布的采用秩和检验、配对秩和检验等;定性资料采用 χ^2 检验,Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组疗效指标比较(表 1) 随访 12 个月中,治疗组患者再次血运重建发生率较对照组明显减少,差异有统计学意义($P = 0.041$);治疗组患者未发生非致死性心肌梗死,对照组发生 5 例,治疗组较对照组有明显降低趋势,但差异无统计学意义($P = 0.061$);治疗组 4 例患者因 ACS 再入院,对照组 12 例,治疗组较对照组有明显降低趋势,但差异无统计学意义($P = 0.071$)。其余事件包括心血管死亡、心力衰竭、脑卒中的发生率,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者终点事件比较 [例(%)]

组别	例数	心血管死亡	再次血运重建	非致死性心肌梗死	心力衰竭	ACS 再入院	脑卒中
对照	145	1(0.4)	9(3.2)	5(1.8)	2(0.7)	12(8.3)	3(1.1)
治疗	136	0(0.0)	2(0.7)*	0(0.0)	2(0.7)	4(2.9)	2(0.7)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2 两组心绞痛发生率比较(表 2) 治疗 1、3、6 及 9 个月,两组间心绞痛发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 个月,与对照组比较,治疗组心绞痛发生率明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗 1 个月比较,治疗组 6、9、12 个月心绞痛发生率明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组随访 9 个月时心绞痛较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者心绞痛发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 9 个月	治疗 12 个月
对照	145	62(42.8)	52(35.9)	37(25.5)	33(22.8)*	38(26.2)
治疗	136	47(34.6)	45(33.1)	29(21.3)*	29(21.3)*	21(15.4)* [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.05$

3 两组血瘀证计分结果比较(表 3) 两组患者在治疗 3、6、9 及 12 个月时,各个随访点血瘀证计分均较治疗前明显降低($P < 0.05$),而治疗组在随访 1 个月时,血瘀证计分已显示出降低趋势($P < 0.05$);治疗 3、6、9 及 12 个月时,治疗组血瘀证计分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

4 两组血糖水平结果比较 治疗前对照组与治疗组患者空腹血糖分别为(8.11 ± 2.86)mmol/L、(8.00 ± 2.49)mmol/L,治疗 12 个月后两组患者空腹血糖分别为(7.13 ± 2.39)mmol/L、(7.25 ± 2.68)mmol/L,两组血糖水平治疗前与治疗 12 个月比较以及两组间比较均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组患者血瘀证计分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 9 个月	治疗 12 个月
对照	145	18.95 ± 9.14	11.22 ± 6.88	10.45 ± 6.16*	9.74 ± 6.15*	8.43 ± 5.79*	8.07 ± 5.96*
治疗	136	20.04 ± 9.10	11.34 ± 6.94*	8.31 ± 6.62* [△]	6.98 ± 6.49* [△]	5.20 ± 5.91* [△]	5.88 ± 6.26* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.01$

5 不良反应 两组患者随访期间均未发现严重和一般出血事件,未见患者出现药物相关的肝肾损害。

讨 论

益气活血法为治疗糖尿病 ACS 的常用治法^[13]。在 5C 试验的基础上,本研究针对介入术后合并糖尿病的 ACS 患者进行亚组分析,发现益气活血中药结合西医常规治疗与单纯西医常规治疗相比,两组患者血糖水平在随访 12 个月时较治疗前水平皆有降低,但两组治疗前后及两组间比较并无统计学差异。随访期间,临床研究者对所有患者皆进行了耐心的生活方式指导和严格的西医降糖用药管理,两组患者血糖均控制良好。在此基础上,益气活血中药未能显示出进一步降低糖尿病 ACS 患者血糖的作用。

在心血管终点事件中,治疗组患者再次血运重建的发生率较对照组明显降低($P = 0.041$);治疗组非致死性心肌梗死发生率较对照组有明显降低趋势($P = 0.061$),因 ACS 再入院亦较对照组有明显降低趋势($P = 0.071$);其他心血管终点事件两组比较无统计学差异。两组患者心绞痛发生率均有不同程度降低,但治疗组降低更明显,随访 12 月时治疗组心绞痛发生率明显低于对照组;本研究发现,两组患者介入术后血瘀证计分均有明显下降,但治疗组患者血瘀证计分下降更加明显,在随访 3 月后治疗组患者血瘀证计分已经明显低于对照组;本研究表明益气活血中药能够明显改善患者血瘀证状态,减少糖尿病 ACS 患者心绞痛发作,降低患者再次血运重建的发生率;研究还发现,益气活血中药联合西医常规治疗的糖尿病 ACS 患者,非致死性心肌梗死以及因 ACS 再入院的发生率有进一步降低的趋势。

有实验研究证实,心悦胶囊、复方川芎胶囊联合双联抗血小板药物可以抑制 AMI 大鼠颈动脉血栓的形成^[14]。西洋参茎叶总皂苷(心悦胶囊主要成分)能促进脂肪细胞利用葡萄糖、抑制 TNF- α 的促脂解作用,从而调节糖脂代谢^[15];能够通过抑制体内炎症因子,降低组织损伤、氧化应激等因素导致的内皮细胞炎症反应,保护血管内皮,稳定斑块^[16-18];可以提高缺血心肌组织内三磷酸腺苷(ATP)的含量^[19]。

本研究为 5C 试验合并糖尿病患者的亚组分析,

虽不是临床随机对照的研究,但基线比较分析表明,两组患者的年龄、性别、冠脉病变、危险因素及既往史等影响糖尿病 ACS 预后的因素, P 值皆在 0.8 ~ 0.1 之间,表明具有较好的可比性。在此基础上进行两组疗效的比较,其结果具有较好的可靠性。

总之,本研究证明,益气活血中药联合西医标准治疗能够减少糖尿病 ACS 患者再次血运重建以及心绞痛的发作,降低患者血瘀证计分,改善患者血瘀状态,为益气活血中药结合西医常规治疗介入后糖尿病 ACS 患者提供了一定依据,值得按照循证医学理念进一步扩大临床验证。

参 考 文 献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090 - 1101.
- [2] The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes [J]. N Engl J Med, 2011, 364(9): 818 - 828.
- [3] LI YQ, Jin M, Qiu SL, et al. Effect of Chinese drugs for supplementing qi, nourishing yin and activating blood circulation on myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction after revascularization [J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(1): 19 - 25.
- [4] 张大武,王承龙,王培利,等. 益气活血中药干预介入后急性冠脉综合征患者的中医证候演变 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 4(11): 385 - 388.
- [5] 王培利,王承龙,王少雨,等. 益气活血中药对急性冠脉综合征患者介入治疗后生存质量的影响 [J]. 环球中医药, 2012, 12(5): 881 - 885.
- [6] Wang SL, Wang cl, Wang PL, et al. Combination of Chinese herbal medicines and conventional treatment versus conventional treatment alone in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention (5C Trial): an open-label randomized controlled, multicenter study [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 741518.
- [7] 中华医学会心血管病学分会. 急性心肌梗死诊断和治疗

- 指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-725.
- [8] 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-412.
- [9] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 冠心病中医辨证标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1991, 11(5): 257.
- [10] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1987, 7(3): 129-131.
- [11] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 2010 年版[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 5.
- [12] Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes[J]. JAMA, 2004, 292(13): 1555-1562.
- [13] 苏鑫, 高铸焯, 张庆翔, 等. 急性冠脉综合征合并 2 型糖尿病的中医证候分布特点[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 4(11): 391-392.
- [14] 王宝君, 张庆翔, 张蕾, 等. 益气活血中药配合双联抗血小板治疗对急性心肌梗死大鼠血栓形成的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(14): 1225-1229.
- [15] 张颖, 陈可冀, 杨领海, 等. 西洋参茎叶总皂苷对脂肪细胞糖脂代谢及胰岛素抵抗信号转导的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 7(10): 748-751.
- [16] Jiang YR, Miao Y, Yang L, et al. Effect of Chinese herbal drug-containing serum for activating-blood and dispelling-toxin on ox-LDL-induced inflammatory factors' expression in endothelial cells[J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(1): 30-33.
- [17] Xue M, Zhang L, Yang L, et al. Effect of Chinese herbal medicine for activating blood circulation and detoxifying on expression of inflammatory reaction and tissue damage related factors in experimental carotid artery thrombosis rats[J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(3): 247-251.
- [18] Huang Y, Yin HJ, Ma XJ, et al. Correlation between Fc γ R III a and aortic atherosclerotic plaque destabilization in ApoE knockout mice and intervention effects of effective Components of *Chuanxiong Rhizome* and red peony root[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(5): 355-360.
- [19] 王承龙, 缪宇, 殷惠军, 等. 西洋参茎叶总皂苷对急性心肌梗死大鼠心肌能量代谢的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2005, 7(5): 341-343.

(收稿: 2013-09-22 修回: 2015-03-03)

第十二次全国中西医结合实验医学学术年会征文通知

第十二次全国中西医结合实验医学学术年会将于 2015 年 7 月 10—12 日在湖南长沙召开。届时将邀请国内外著名专家、教授做特邀报告, 会上还将增补实验医学青年委员会委员。欢迎大家踊跃撰写论文, 参会交流成果和经验。

征文内容 中医药基础研究中选题与设计的基本思路、原则和方法; 重大疾病的基因组功能与中西医结合诊断的相关研究; 分子生物学、细胞生物学、免疫学、生物化学新技术在中西医结合检验、诊断与治疗中的应用; 中西医结合实验方法在临床医学、健康医学和药学领域中的应用。

征文要求 (1) 论文内容真实可靠, 具备科学性、先进性、实用性。(2) 全文 3 000 字左右, 编排顺序为: 文题、单位、邮编、姓名、摘要、正文, 或 800 字以内的中文摘要亦可, 摘要格式须包括: 目的、方法、结果和结论 4 部分。(3) 纸质稿请用 A4 纸打印, 加盖单位公章, 用挂号信寄至: 湖南长沙湘雅路 87 号(邮编 410008) 中南大学湘雅医院中西医结合科 杨波(收), 信封注明“实验医学会议投稿”字样。(4) 建议采用电子邮件发送稿件, 邮箱地址: syyxzxyjh2015@163.com。(5) 来稿请务必注明作者姓名、工作单位、通讯地址、邮编和联系电话, 是否同意参加大会交流。

截稿日期 2015 年 5 月 31 日。

联系方式 联系人: 唐涛, Tel: 13574814786; 杨波, Tel: 13975197140; E-mail: syyxzxyjh2015@163.com。