

◆临床证治◆

血府逐瘀胶囊联合硫酸氢氯吡格雷片治疗 气虚血瘀型冠心病心绞痛临床研究

张浩¹, 王李伟², 刘庆宪¹

1. 浙江省荣军医院神经/内分泌科, 浙江 嘉兴 314000

2. 浙江省荣军医院心血管内科, 浙江 嘉兴 314000

【摘要】目的: 观察血府逐瘀胶囊联合硫酸氢氯吡格雷片治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛(CHDA)的临床疗效。**方法:** 将90例气虚血瘀型CHDA患者按照随机数字表法分为对照组与治疗组各45例。对照组采取硫酸氢氯吡格雷片治疗, 治疗组在对照组的基础上联合血府逐瘀胶囊治疗。比较2组治疗前后心功能指标[左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、心脏指数(CI)]、血管内皮功能指标[内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、肱动脉血管舒张功能(FMD)]水平变化, 记录心绞痛发作次数、硝酸甘油用量与西雅图心绞痛(SAQ)评分, 分析其临床疗效和不良反应情况。**结果:** 治疗组总有效率为95.56%, 对照组为80.00%, 2组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前, 2组LVEF、SV、CI水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2组上述3项心功能指标均较治疗前升高($P<0.05$), 且治疗组各项指标均高于对照组($P<0.05$)。治疗前, 2组ET、NO、FMD水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2组ET水平较治疗前降低($P<0.05$), NO、FMD水平较治疗前升高($P<0.05$); 且治疗组各上述血管内皮功能指标改善均优于对照组($P<0.05$)。治疗前, 2组心绞痛发作次数、硝酸甘油用量及SAQ评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2组心绞痛发作次数、硝酸甘油用量均较治疗前减少($P<0.05$), SAQ评分较治疗前升高($P<0.05$); 且治疗组上述各项指标改善较对照组更显著($P<0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率为4.44%, 对照组为17.78%, 2组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** 血府逐瘀胶囊联合硫酸氢氯吡格雷片治疗气虚血瘀型CHDA疗效肯定, 可有效改善患者心绞痛症状, 提高心功能和血管内皮功能, 且安全性良好。

【关键词】 冠心病心绞痛; 气虚血瘀型; 血府逐瘀胶囊; 硫酸氢氯吡格雷片; 心功能; 血管内皮功能

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 08-0033-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.08.006

Clinical Study on Xuefu Zhuyu Capsules Combined with Clopidogrel Bisulfate Tablets for Angina Pectoris of Coronary Heart Disease of Qi Deficiency and Blood Stasis Type

ZHANG Hao, WANG Liwei, LIU Qingxian

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Xuefu Zhuyu Capsules combined with Clopidogrel Bisulfate Tablets for angina pectoris of coronary heart disease (CHDA) of qi deficiency and blood stasis type. **Methods:** A total of 90 cases of CHDA patients of qi deficiency and blood stasis type were divided into the

【收稿日期】 2022-03-23

【修回日期】 2022-12-28

【作者简介】 张浩 (1992-), 女, 医师, E-mail: zh15990012757jhc@163.com。

control group and the treatment group according to the random number table method, with 45 cases in each group. The control group was treated with Clopidogrel Bisulfate Tablets, and the treatment group was additionally treated with Xuefu Zhuyu Capsules based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the changes in levels of heart function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV) and cardiac index (CI)], and vascular endothelial function [endothelin (ET), nitric oxide (NO) and brachial arterial flow-mediated dilation (FMD)] were compared between the two groups. The onset frequency of angina pectoris, nitroglycerin dosage and scores of Seattle Angina Questionnaire (SAQ) were recorded. The clinical effects and adverse reactions were analyzed. **Results:** The total effective rate was 95.56% in the treatment group and 80.00% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of levels of LVEF, SV and CI between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the above 3 heart function indexes in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the indexes in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of levels of ET, NO and FMD between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the ET level in the two group was decreased when compared with that before treatment ($P < 0.05$), and the levels of NO and FMD were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the improvement of the above indexes of vascular endothelial function in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of onset frequency of angina pectoris, nitroglycerin dosage and SAQ scores between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the onset frequency of angina pectoris and nitroglycerin dosage in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and SAQ scores were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the improvement of the above indexes in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions was 4.44% in the treatment group and 17.78% in the control group, the difference being significant between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xuefu Zhuyu Capsules combined with Clopidogrel Bisulfate Tablets has a definite effect on CHDA of qi deficiency and blood stasis type, which can effectively improve the symptoms of angina pectoris in patients and enhance heart function and vascular endothelial function, with good safety.

Keywords: Angina pectoris of coronary heart disease; Qi deficiency and blood stasis type; Xuefu Zhuyu Capsules; Clopidogrel Bisulfate Tablets; Heart function; Vascular endothelial function

冠心病心绞痛(CHDA)是由冠状动脉狭窄、供血不足而形成的心肌功能障碍器质性病变,好发于中老年群体,患者多伴有胸闷、胸口绞痛等症状^[1]。氯吡格雷是临床治疗冠心病心绞痛的常用药物,疗效较好,但长期用药可出现不同程度的不良反应^[2-3]。血府逐瘀胶囊由柴胡、当归、地黄等组成,具有活血祛瘀、行气止痛的功效,常用于心脑血管疾病的治疗^[4]。本研究观察血府逐瘀胶囊辅助氯吡格雷治疗

气虚血瘀型 CHDA 的临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《临床冠心病诊断与治疗指南》^[5]中 CHDA 诊断标准。经冠脉造影或冠脉 CT 检查确诊为冠心病,心前区疼痛发作史,且经心电图连续动态监测等相关检查确诊。

1.2 辨证标准 参照《胸痹心痛中医诊疗指南》^[6]中 CHDA 有关气虚血瘀型辨证标准。症见胸闷、心悸,

心痛如刺,气短神疲,活动后加重,舌暗淡或有斑点,脉象弱或涩。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄>18岁,且无精神疾病史;能积极配合完成治疗;签署知情同意书。

1.4 排除标准 既往有相关药物过敏史;合并肝、肾、肺等脏器功能障碍;伴有急性心肌梗塞或心力衰竭等其他心脏病;妊娠或哺乳期妇女。

1.5 一般资料 选取2019年5月—2020年11月浙江省荣军医院收治的气虚血瘀型CHDA患者90例,按照随机数字表法分为对照组与治疗组各45例。对照组男26例,女19例;年龄42~74岁,平均(50.68±6.62)岁;病程2~10年,平均(6.52±0.63)年;平均体质指数(BMI)23.57±3.12;平均动脉压(112.27±13.64)mm Hg(1 mm Hg≈0.133 kPa)。治疗组男24例,女21例;年龄41~76岁,平均(50.73±6.70)岁;病程3~11年,平均(6.48±0.59)年;平均BMI 23.64±3.20;平均动脉压(112.31±13.72)mm Hg。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 硫酸氢氯吡格雷片(深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H20000542)口服,每次75 mg,每天1次,治疗1个月。

2.2 治疗组 在对照组的基础上联合血府逐瘀胶囊(天津宏仁堂药业有限公司,国药准字Z12020223)口服,每天2次,每次6粒,治疗1个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①心功能。采用超声心动图检查检测治疗前后左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、心脏指数(CI)变化。②血管内皮功能指标。抽取患者空腹静脉血6 mL,采用全自动血液流变仪测定肱动脉血管舒张功能(FMD),硝酸还原酶法血清内皮素(ET)、一氧化氮(NO)水平。③心绞痛情况。记录2组心绞痛发作次数、硝酸甘油用量、西雅图心绞痛量表(SAQ)^[7]评分。SAQ包括躯体活动受限程度、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意程度、疾病认知程度等5个方面,总分0~100分,分数越高则病情越稳定。④不良反应发生率。观察记录2组治疗过程中的不良反应事件,包含心悸、头晕头痛、踝肿、恶心呕吐。

3.2 统计学方法 采用IBM公司SPSS23.0统计学软件分析所有数据。动脉压、心功能指标、血管内皮功能指标、心绞痛发作次数、硝酸甘油用量、SAQ评分等计量资料符合正态分布者采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述;行两独立样本 t 检验或配对 t 检验。性别、疗效、不良反应发生率等计数资料采用百分比(%)描述,行四格表 χ^2 检验。双侧检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]拟定。显效:症状体征消失,心功能及生化指标均正常;有效:症状体征明显好转,心功能改善,生化指标部分正常;无效:症状体征无明显改善,甚至加重。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为95.56%,对照组为80.00%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	45	21(46.67)	15(33.33)	9(20.00)	36(80.00)
治疗组	45	37(82.23)	6(13.33)	2(4.44)	43(95.56)
χ^2 值					5.075
P 值					0.024

4.3 2组治疗前后心功能比较 见表2。治疗前,2组LVEF、SV、CI水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组上述3项心功能指标水平均较治疗前升高($P<0.05$),且治疗组3项指标水平高于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后心功能比较($\bar{x} \pm s$)					
时间	组别	例数	LVEF(%)	SV(mL)	CI[L/(min·m ²)]
对照组	治疗前	45	45.72±4.68	55.42±5.58	3.92±0.51
	治疗后	45	56.63±5.58 ^①	66.17±6.50 ^①	4.58±0.53 ^①
治疗组	治疗前	45	45.44±4.53	54.98±5.52	3.86±0.47
	治疗后	45	63.37±6.35 ^{①②}	72.46±7.58 ^{①②}	5.21±0.56 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.4 2组治疗前后血管内皮功能比较 见表3。治疗前,2组血清ET、NO、FMD水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组ET水平较治疗前降低($P<0.05$),NO、FMD水平较治疗前升高($P<$

0.05); 且治疗组 ET 水平低于对照组 ($P < 0.05$), NO、FMD 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

时 间	组 别	例数	ET(ng/L)	NO(μ mol/L)	FMD(%)
对照组	治疗前	45	129.31 $\pm$ 15.51	59.24 $\pm$ 9.79	6.98 $\pm$ 0.57
	治疗后	45	94.69 $\pm$ 11.22 ^①	73.58 $\pm$ 7.69 ^①	7.50 $\pm$ 0.44 ^①
治疗组	治疗前	45	131.35 $\pm$ 16.59	57.73 $\pm$ 10.76	6.76 $\pm$ 0.51
	治疗后	45	71.57 $\pm$ 8.23 ^{①②}	95.74 $\pm$ 9.52 ^{①②}	8.85 $\pm$ 0.62 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2 组治疗前后心绞痛发作次数、硝酸甘油用量及 SAQ 评分比较 见表 4。治疗前, 2 组心绞痛发作次数、硝酸甘油用量及 SAQ 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组心绞痛发作次数、硝酸甘油用量均较治疗前减少 ($P < 0.05$), SAQ 评分较治疗前提高 ($P < 0.05$); 治疗组心绞痛发作次数、硝酸甘油用量均少于对照组 ($P < 0.05$), SAQ 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 4 2 组治疗前后心绞痛发作次数、硝酸甘油用量及 SAQ 评分比较($\bar{x} \pm s$)

时 间	组 别	例数	心绞痛发作次数 (次/周)	硝酸甘油用量 (片/周)	SAQ 评分(分)
对照组	治疗前	45	5.18 $\pm$ 1.65	14.96 $\pm$ 4.52	46.48 $\pm$ 8.57
	治疗后	45	2.17 $\pm$ 0.44 ^①	7.38 $\pm$ 1.73 ^①	66.69 $\pm$ 10.05 ^①
治疗组	治疗前	45	5.30 $\pm$ 1.72	14.68 $\pm$ 4.47	45.87 $\pm$ 8.32
	治疗后	45	0.68 $\pm$ 0.09 ^{①②}	4.47 $\pm$ 1.25 ^{①②}	80.57 $\pm$ 11.44 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.6 2 组不良反应发生率比较 治疗期间, 治疗组发生恶心呕吐、头痛头痛各 1 例, 不良反应发生率为 4.44%; 对照组发生心悸 2 例, 头晕头痛、踝肿各 3 例, 不良反应发生率为 17.78%。2 组不良反应发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.050$, $P=0.044$)。

5 讨论

现代医学认为, CHDA 的基本病理改变是心肌缺血、缺氧引起心肌纤维化, 心室顺应性下降, 进而出现左心房内径增加、心室壁增厚、心脏收缩和泵血功能减弱等心脏结构和心功能的变化。临床上多采取对症治疗, 常用药物如氯吡格雷, 该药为新型二磷酸受体拮抗剂, 具有抗血小板聚集、抗凝等作用, 对缓解 CHDA 症状有一定效果。

CHDA 临床表现为胸部闷痛, 严重者胸痛彻背、喘息不得卧。中医学多将其归属于胸痹、心痛等范畴。本病多见于中老年人, 患者年过半百, 脏气渐亏, 心气不足而无以运血, 血脉失于温运, 血行瘀滞, 痹阻不通, 不通而痛, 发为胸痹, 故气虚血瘀是常见病机。笔者临床治疗以养血活血、通络止痛为原则, 应用血府逐瘀胶囊治疗收到良好效果。血府逐瘀胶囊由柴胡、当归、地黄、赤芍、红花、炒桃仁、麸炒枳壳、甘草、川芎、川牛膝、桔梗等组成, 方中桃仁活血破血, 润肠通便; 川牛膝活血利水, 引血下行; 红花活血通经, 散瘀止痛; 川芎行气活血, 祛风止痛; 赤芍清热凉血, 祛瘀止痛, 四者合用, 活血祛瘀之力尤著; 柴胡疏肝郁, 升达清阳; 桔梗开宣肺气, 载药上行; 枳壳开胸行气, 升降气机, 使气行则血行; 甘草调和诸药。诸药合用, 共奏行气活血、化瘀止痛之效。有临床研究发现, 血府逐瘀胶囊具有改善微循环、调节血脂、改善血液流变学及增强机体免疫力等作用, 临床常用于各种心脑血管疾病的辅助治疗^[9]。现代药理学研究结果显示, 血府逐瘀胶囊中所含当归流浸膏具有扩张冠脉、增加冠脉血流量、抗心肌缺血的作用^[10]; 桃仁提取液能明显增加脑血流量, 增加股动脉的血流量, 降低血管阻力, 扩张血管, 抑制血小板的聚集, 抑制血液凝固及血栓形成, 改善血液流变学状态^[11]; 川芎具扩张血管、减慢心率、镇痛、降血脂等作用^[12]。

ET 是一种内源性长效血管收缩调节因子, 具有调节血管内皮细胞功能的作用^[13]。随着 CHDA 病情发展, 机体激活血小板, 造成收缩血管物质的增多, 引起斑块破裂处的血管收缩, 形成血管痉挛, 而内皮细胞功能损伤在这一环节起重要作用。CHDA 患者的血管内皮细胞呈“活化”状态, 且血管舒张功能受损可造成基础血管张力升高, 其中 ET 的收缩与 NO 的舒张血管功能在正常血管张力的维持上具有重要作用^[14]。当内皮功能损伤时可使 NO 合成降低, 而 ET 分泌增加, 促使血管内皮功能失衡, 使病情加剧。FMD 能反映血管舒张功能。本研究结果显示, 治疗后治疗组 ET 水平较对照组降低, NO、FMD 水平较对照组升高, 提示血府逐瘀胶囊能显著提高患者血管内皮功能, 从而改善患者心功能, 达到治疗疾病的目的。

本研究结果还显示,治疗后治疗组总有效率、SAQ 评分及 LVEF、SV、CI 水平均高于对照组,心绞痛发作次数、硝酸甘油用量少于对照组;提示血府逐瘀胶囊辅助西药治疗气虚血瘀型 CHDA 患者可提高临床疗效,显著减轻患者临床症状,有效改善心功能。治疗后治疗组不良反应发生率明显低于对照组,提示联合用药安全性良好,值得临床借鉴应用。

[参考文献]

- [1] ZHAO Y, YU X, CAO X, et al. Cluster analysis for syndromes of real-world coronary heart disease with angina pectoris[J]. Front Med, 2018, 12(5): 566-571.
- [2] 王瑞梅,潘宇清. 复方稳斑汤辅助治疗冠心病不稳定型心绞痛临床疗效及对患者血管内皮功能和血脂的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(3): 80-82.
- [3] WANG D, WANG P, ZHANG R, et al. Efficacy and safety of Xuefu Zhuyu decoction combined with Western medicine for angina pectoris in coronary heart disease: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 11(50): 231-234.
- [4] 高波,安然,孙妍. 血府逐瘀胶囊对 CHDA 患者炎症反应递质,促血管新生因子及内皮功能的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 1055-1058.
- [5] 颜红兵. 临床冠心病诊断与治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 50-51.
- [6] 胡元会. 胸痹心痛中医诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(23): 106-107.
- [7] 雷艳容. 循经取穴发泡灸干预联合冥想放松引导对冠心病稳定性心绞痛阴寒凝滞证患者 SAQ 评分的影响观察[J]. 四川中医, 2021, 39(3): 184-187.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 115-119.
- [9] 朱薇. 血府逐瘀汤加减治疗微血管性心绞痛疗效及对患者血管内皮功能的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(1): 46-48.
- [10] 蒲双双,牛小伟,张钰. 当归多糖改善大鼠急性心肌缺血损伤作用的研究[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(3): 338-342.
- [11] 杨映映,邸莎,张海宇,等. 桃仁的临床应用及其用量探究[J]. 吉林中医药, 2021, 41(11): 1441-1446.
- [12] 徐廉松,黄富豪,张语涵,等. 川芎通过多成分,多靶点,多信号通路和多生物学功能发挥抗肺癌脑转移作用[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(9): 1319-1328.
- [13] 范文惠,张世亮. 参蛭通心胶囊辅助治疗气虚血瘀的稳定型心绞痛临床疗效及其机制[J]. 山东医药, 2019, 59(14): 65-68.
- [14] 朱瑞,韩影,何勇,等. 黄连温胆汤加减治疗老年胸痹症(冠心病心绞痛)的临床疗效及其对血液流变学、血管内皮功能及血脂水平的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1832-1836.

(责任编辑:冯天保,邓乔丹)