

临床试验

DOI:10.16305/j.1007-1334.2016.11.012

益气通络方联合常规西药治疗冠状动脉慢血流症的临床观察

武前福¹, 王东毅², 阎国良¹, 汪海慧¹, 刘宗军²

1. 上海中医药大学附属市中医医院老年医学科(上海 200071); 2. 上海中医药大学附属普陀医院心血管内科(上海 200062)

【摘要】 目的 观察益气通络方联合常规西药治疗冠状动脉慢血流症的临床疗效。**方法** 将 59 例冠状动脉慢血流症患者随机分成治疗组(30 例)和对照组(29 例)。对照组予常规西药治疗,治疗组在对照组治疗措施基础上加服益气通络方。两组疗程均为 3 个月,观察临床疗效及心电图疗效,比较超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肱动脉内皮依赖性血管舒张功能(FMD)、平板运动试验阳性率(TET)、冠状动脉血流帧计数(CTFC)的变化情况。**结果** ①治疗组、对照组临床总有效率分别为 93.33% 和 75.86%;组间临床疗效比较,差异有统计学意义,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。②治疗组、对照组心电图总有效率分别为 90.00% 和 72.41%;组间心电图疗效比较,差异有统计学意义,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。③组间治疗后比较,hs-CRP、FMD、CTFC 及 TET 水平差异均有统计学意义,治疗组显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 益气通络方联合常规西药治疗冠状动脉慢血流症的疗效满意。

【关键词】 冠状动脉慢血流症;益气通络;心肌微循环;血管内皮保护

Clinical observation of Yiqi Tongluo Recipe combined with routine western medicines in the treatment of coronary slow flow phenomenon

WU Qian-fu¹, WANG Dong-yi², YAN Guo-liang¹, WANG Hai-hui¹, LIU Zong-jun²

1. Department of Geriatric Medicine, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200071; 2. Department of Cardiology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200062

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Yiqi Tongluo Recipe combined with routine western medicines on coronary slow flow phenomenon. **Methods** Fifty-nine patients with coronary slow flow phenomenon were randomly divided into the treatment group (30 cases) and control group (29 cases). The control group was treated with routine western medicines, while the treatment group was treated with Yiqi Tongluo Recipe additionally based on the treatment for the control group. The therapeutic course of both groups was three months. The clinical efficacy and electrocardiogram were observed, and the changes of high sensitive C reactive protein (hs-CRP), flow-mediated dilation (FMD), positive rate of treadmill exercise test (TET), correct TIMI frame count (CTFC) were compared. **Results** ①The total effective rate of the treatment group and the control group were 93.33% and 75.86% respectively. There was statistically significant difference on the clinical efficacy between the two groups, and the effect of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). ②The total effective rate of electrocardiogram in the treatment group and the control group were 90.00% and 72.41% respectively. There was statistically significant difference on the electrocardiogram efficacy between the two groups, and the effect of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). ③After treatment, there were statistically significant differences on the level of hs-CRP, FMD, CTFC and TET between the two groups, and the effects of the treatment group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yiqi Tongluo Recipe combined with routine western medicines shows good effects in the treatment of coronary slow flow phenomenon.

Keywords: coronary slow flow phenomenon; Yiqi Tongluo Recipe; myocardial microcirculation; vascular endothelial protection

冠状动脉慢血流症(coronary slow flow phenomenon, CSFP)是指在患者的冠状动脉造影中未观察到明显的

冠状动脉狭窄等冠状动脉病变,而血管远端血流却存在明显灌注迟滞的现象。相关研究报道,非典型胸痛患者的冠状动脉慢血流发生率为 5.5%~34.0%^[1]。随着冠状动脉造影等医学技术的进步和普及,已有越来越多的胸痛患者确诊为 CSFP。

目前本病发病机制尚不明确,西医尚无特效和针对性的治疗方法,中医药治疗本病具有其独特的前景。

[基金项目] 上海市卫计委重点专科建设项目(05II-026)

[作者简介] 武前福,男,硕士,主治医师,主要从事中西医结合心血管疾病的临床研究工作

[通讯作者] 刘宗军,主任医师,硕士生导师,教授。

E-mail:lj72@126.com

近年来,我们课题组将中医药引入本病的治疗,采用益气通络方联合常规西药治疗冠状动脉慢血流症,临床观察疗效满意,现将有关结果总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 冠状动脉慢血流症的诊断参照国际公认的 CSFP 判定标准^[2]:①进行左右冠状动脉造影前,冠状动脉内给予硝酸甘油 200 μg;②于股动脉或桡动脉途径采用 Judkins 技术行选择性冠状动脉造影,采集患者不同体位的完整图像;③采用校正的 TIMI 帧数法(correct TIMI frame count,CTFC)判定冠脉血流速度,CTFC 帧数>27 帧被判定为 CSFP;④冠状动脉是否存在病变及冠状动脉血管直径由 3 位高年资介入医师独立分析后,结论一致方可确定;心肌梗死溶栓治疗分级(TIMI)帧数也由 3 位副主任医师以上的介入医师分别测定,取其均值。

1.1.2 纳入标准 ①符合上述疾病诊断标准;②年龄

表 1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(例)		年龄(岁)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	心率(bpm)	冠心病家族史(例)	
	男	女					有	无
治疗组($n=30$)	22	8	52.25±10.14	132.12±14.15	85.26±8.36	83.23±10.24	6	24
对照组($n=29$)	20	9	53.14±9.10	129.32±12.31	83.36±7.41	79.51±9.34	4	25

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 予常规抗心绞痛药物治疗。包括硝酸酯类药物、阿司匹林、他汀类调脂药物等。疗程为 3 个月。

1.3.2 治疗组 在对照组治疗措施基础上,加用益气通络复方。处方组成:黄芪 45 g,全蝎 3 g,当归 12 g,水蛭 1 g,丹参 30 g,红花 6 g,赤芍 12 g,川芎 15 g,枳实 12 g。中药饮片均由上海中医药大学附属市中医院中药房统一提供,中药的煎煮加工由制剂室统一完成。上方每日 1 剂,水煎,分早晚口服。疗程为 3 个月。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 临床疗效 疗程结束后,参照《心脑血管疾病研究》^[3]中的相关标准判定临床疗效。①显效:治疗后心绞痛症状降低 2 级或消失,无需再服硝酸脂类药物;②有效:治疗后心绞痛症状降低 1~2 级,或硝酸脂类药物用量减半;③无效:症状及硝酸脂类药物用量均不改变。

1.4.2 心电图疗效 疗程结束后,参照《心脑血管疾病研究》^[3]中的相关标准判定心电图疗效。①显效:心电图检查示缺血性 ST 段压低或 T 波倒置恢复正常,或较前明显改善;②有效:心电图检查示 ST 段压低或 T 波倒置有所改善;③无效:心电图无改善,甚至恶化。

45~70 岁,男女不限;③研究方案经医院伦理委员会通过,且患者自愿参加本试验并签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①合并心肌梗死、冠状动脉异常扩张、低血压、管状动脉瘤、严重心律失常、冠脉造影存在狭窄(>40%)或扩张者及心脏冠脉支架手术史者;②存在冠状动脉夹层、心肌病、瓣膜病、肝肾功能不全的患者;③对本研究使用的药物及其成分存在过敏史者。

1.2 一般资料 59 例病例均为 2013 年 1 月至 2015 年 12 月上海中医药大学附属市中医院和上海中医药大学附属普陀医院老年医学科门诊或住院部收治的冠状动脉慢血流症患者。采用 SPSS 16.0 软件生成随机数字表后,分为治疗组(30 例)与对照组(29 例)。两组患者性别、年龄、血压、心率等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.4.3 相关临床指标 治疗前后,检测并记录受试者的超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肱动脉内皮依赖性血管舒张功能(FMD)^[4]、平板运动试验阳性率(TET)、冠状动脉血流帧计数(CTFC)水平的情况。

1.5 统计学方法 本试验中的数据运用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。等级资料采用 Ridit 分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料构成率的比较,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 治疗组、对照组临床总有效率分别为 93.33% 和 75.86%;组间临床疗效比较,差异有统计学意义,治疗组优于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较(例)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	17	11	2	93.33
对照组	29	9	13	7	75.86

2.2 心电图疗效比较 治疗组、对照组心电图总有效率分别为 90.00% 和 72.41%;组间心电图疗效比较,差异有统计学意义,治疗组优于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 相关临床指标 治疗前后组内比较,两组 hs-CRP、FMD、CTFC 及 TET 水平差异均有统计学意义

($P<0.05$);组间治疗后比较,hs-CRP、FMD、CTFC 及 TET 水平差异均有统计学意义,治疗组显著优于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组相关临床指标变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别		hs-CRP(mg/L)	FMD(%)	CTFC(帧)	TET[例(%)]
治疗组 ($n=30$)	治疗前	6.15 $\pm$ 0.71	5.32 $\pm$ 1.84	35.66 $\pm$ 4.84	27(90.0)
	治疗后	3.15 $\pm$ 0.67 ^{*#}	10.46 $\pm$ 1.92 ^{*#}	19.37 $\pm$ 3.31 ^{*#}	4(13.3) ^{*#}
对照组 ($n=29$)	治疗前	5.82 $\pm$ 0.73	5.25 $\pm$ 1.91	35.56 $\pm$ 5.72	26(89.7)
	治疗后	3.95 $\pm$ 0.81 [*]	7.37 $\pm$ 1.78 [*]	26.82 $\pm$ 4.37 [*]	11(37.9) [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

3 讨论

冠状动脉慢血流现象(CSFP)是指在冠状动脉造影中没有发现冠状动脉存在明显病变,但在远端发生血流灌注迟滞的现象。医学界 1972 年首次报道了冠脉慢血流的现象^[5],近年来本病已受到业内的广泛重视。本病患者易反复出现胸痛、气促等临床症状,影响其日常生活质量,文献报道表明本病亦可引起心肌缺血,严重者导致急性冠脉综合征甚至急性心肌梗死的发生,且其冠心病的发病率较常人高^[6-7]。目前本病的发病机制尚不明确,一般认为可能是多种病理机制共同参与的结果,包括动脉粥样硬化、内皮功能失调、微血管病变、炎症反应等,也有认为其可能发病机制为微血管功能异常^[8]。相关文献报道,本病患者活检可发现心肌细胞水肿、毛细血管损伤、微血管管腔变小,进而造成微循环障碍而导致 CSFP 形成^[9]。也有研究发现本病可能与炎症相关^[10]。但是,西医对本病目前尚无确切的治疗方法,仍处于研究探索阶段。

根据本病患者主要症状,即胸痛和(或)胸闷,本病可归属于中医学“心痛”“胸痹”范畴。中医学认为,心主血脉,久病必伤气,久病必入络,久病必兼瘀。根据中医理论辨证分析,本病患者中医辨证以气虚血瘀为主,故以益气通络为主要治疗法则,自拟益气通络方。方中黄芪益气行血,全蝎活血通络,水蛭破血通经、逐瘀消癥,红花、川芎、赤芍、丹参活血化瘀,枳壳理气行滞。药理研究表明,红花、全蝎、水蛭等活血通络类中药可抗血小板聚集及血栓形成,扩张冠状动脉,降低血液黏度,改善微循环^[10-12];丹参、黄芪等益气活血药可改善患者的循环内皮祖细胞功能、促进血管新生及内皮修复^[13-14]。

本研究表明,益气通络方能明显改善冠状动脉慢血流症患者的临床症状及心电图心肌缺血表现,加之其对 hs-CRP、FMD、CTFC 及 TET 水平的改善,提示其可能具有抗栓、改善心肌微循环、保护血管内皮的作用。但中药具体通过何种途径促使冠状动脉血流的改

表 3 两组心电图疗效比较(例)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	16	11	3	90.00
对照组	29	10	11	8	72.41

善,还需进一步深入研究。已有研究表明,中药地龙、蜈蚣等能明显改善心肌细胞的微灌注,并能明显上调心肌梗死大鼠血管内皮细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等的表达^[15],故本中药复方也可能通过上述多途径改善冠状动脉血流。

本研究结果表明,治疗组、对照组临床疗效及心电图疗效比较,差异均有统计学意义,治疗组优于对照组($P<0.05$);同时,在对 hs-CRP、FMD、CTFC 及 TET 水平的改善方面,治疗组亦优于对照组($P<0.05$)。本观察结果提示,益气通络方联合常规西药治疗冠状动脉慢血流症的疗效满意,值得临床推广使用。但本研究仍存在一定的不足,如样本量偏少、暴露的时间偏短等,故后续仍需进一步扩大样本量、延长随访时间,以便得到更加科学可靠的试验结果;另外益气通络方联合西药治疗本病的具体机制,仍需进一步深入的研究。

参考文献:

[1] Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, et al. Coronary slow flow prevalence and clinical correlation[J]. Circ J, 2012, 76(4): 936-942.

[2] Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow[J]. Circulation, 1996, 93(5): 879-888.

[3] 陈可冀. 心脑血管疾病研究[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 311-313.

[4] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet, 1992, 340(8828): 1111-1115.

[5] Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries—a new angiographic finding[J]. Am Heart J, 1972, 84(1): 66-71.

[6] Cutri N, Zeitz C, Kucia AM, et al. ST/T wave changes during acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon[J]. Int J Cardiol, 2011, 146(3): 457-458.

[7] Tatli E, Yildirim T, Aktöz M. Does coronary slow flow phenomenon lead to myocardial ischemia[J]. Int J Cardiol, 2009, 131(3): e101-e102.

[8] Tanrıverdi H, Evrengül H, Mergen H, et al. Early sign of atherosclerosis in slow coronary flow and relationship with angiotensin-converting

enzyme I /Dpolymorphism[J]. Heart Vessels,2007,22(1):1-8.

[9] Mosseri M,Yarom R,Gotsman MS,*et al.* Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries[J]. Circulation,1986,74(5):964-972.

[10] Celebi H,Catakoglu AB,Kurtoglu H,*et al.* The relation between coronary flow rate, plasma endothelin-1 concentrations and clinical characteristics in patients with normal coronary arter[J]. Cardiovasc Revasc Med,2008,9(3):144-148.

[11] 赵检英,石雕,谭茜,等. 全蝎纯化液对实验性动脉血栓形成 t-PA、PAI-1 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(2):195-196.

[12] 陈武忠,曹海燕. 中药蜈蚣的研究进展[J]. 中国现代中药,2011,13

(7):54-57.

[13] 李蕾,张怀勤,尹娟,等. 黄芪对动脉粥样硬化兔骨髓内皮祖细胞生长的影响[J]. 实用医学杂志,2011,27(7):1154-1156.

[14] 季亢挺,张怀勤,唐疾飞,等. 丹参对高胆固醇血症患者内皮祖细胞数量及功能的影响[J]. 中国中药杂志,2007,32(12):1214-1217.

[15] 武前福,金惠根,李越华,等. 疏血通注射液治疗急性心肌梗死患者 PCI 术后临床疗效观察[J]. 中药药理与临床,2015,31(2):112-113.

编辑:黄博韬

收稿日期:2016-07-06

(上接第 31 页)

生活质量,从而起到延缓慢性肾衰竭进程作用^[5]。但因为中医治疗注重辨证施治,临床治疗重视病患症状改善;如本例化验指标、病例记载较完备者较少,值得总结研究,以期不断总结,以便更好地应用于临床。

参考文献:

[1] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断辨证分型及疗效评定[J]. 上海中医药杂志,2006,40(8):8-9 .

[2] 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 慢性肾衰竭中西医诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(9):1029-1033.

[3] 艾里玛,张星平,李保华. 慢性肾功能衰竭的中医药治疗概况[J]. 中医药学报,2013,41(6):84-87.

[4] 丁敬远,林仲放,徐国玲,等. 药对赤芍、白芍的临床应用[J]. 吉林中医药,2004,24(3):44-45.

[5] 杨剑英,王京详. 从脾胃升降理论探寻中医治疗慢性肾功能衰竭早期的新思路[J]. 中国医药指南,2011,9(6):293.

编辑:张立艳

收稿日期:2016-06-01