

· 中医药 · 中西医结合 ·

黄连解毒汤联合卡维地洛治疗冠心病不稳定型心绞痛

蒋希萌, 王晓莉

武警北京总队医院内二科, 北京 100027

摘要: **目的** 探讨黄连解毒汤联合卡维地洛治疗火邪热结证不稳定型心绞痛(UAP)患者的疗效及对生活质量的影响。**方法** 选择2015年12月至2016年12月UAP患者60例,依据抽签法分为观察组($n=30$)及对照组($n=30$)。对照组予卡维地洛治疗,观察组予黄连解毒汤联合卡维地洛治疗,均治疗3个月。统计两组心电图疗效、临床疗效、不良反应发生率,并对比两组治疗前后心绞痛发作频率、持续时间与血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)水平以及治疗前、治疗后6个月生活质量评分(SF-36)。**结果** 治疗后观察组心电图疗效及临床疗效优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组心绞痛发作频率和持续时间少于治疗前,且观察组少于对照组($P<0.01$)。治疗后,两组血清MMP-9和VEGF水平低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.01, P<0.05$)。治疗后6个月,两组SF-36分值高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.01$)。观察组不良反应发生率(13.33%)与对照组(10.00%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 给予火邪热结证型UAP患者黄连解毒汤联合卡维地洛治疗效果确切,可明显降低血清MMP-9、VEGF水平,降低心绞痛发作频率和持续时间,改善患者生活质量,且安全性高。

关键词: 黄连解毒汤; 卡维地洛; 火邪热结证; 不稳定型心绞痛; 血清基质金属蛋白酶-9; 血管内皮生长因子; 心绞痛发作频率; 心绞痛持续时间

中图分类号: R 541.4 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)09-1275-04

Clinical effect of Huanglian Jiedu decoction combined with carvedilol in the treatment of unstable angina pectoris

JIANG Xi-meng, WANG Xiao-li

Second Department of Internal Medicine, Beijing Municipal Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Beijing 100027, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Huanglian Jiedu decoction combined with carvedilol in the treatment of unstable angina pectoris (UAP) with fire-evil and heat-knot syndrome and its influence on life quality. **Methods** A total of 60 UAP patients who received treatment from December 2015 to December 2016 were selected and divided into observation group and control group according to the drawing lots method ($n=30$, each). The control group was treated with carvedilol, while the observation group was treated with Huanglian Jiedu decoction combined with carvedilol. All patients were treated for 3 months. The ECG efficacy, clinical efficacy and incidence of adverse reactions of the two groups were counted. The frequency and duration of angina pectoris attack, the level of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), vascular endothelial growth factor (VEGF) and the quality of life score (SF-36) before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the curative effect and clinical effect of ECG in the observation group were significantly better than those in the control group (all $P<0.05$). After the treatment, the angina frequency, angina duration and the level MMP-9 and VEGF in both groups were lower than those before treatment, and these in the observation group were lower than those in control group (all $P<0.01$). The SF-36 scores of the two groups were higher 6 months after treatment than before, and the observation group was higher than the control group (all $P<0.01$). There was no significant difference in incidence of adverse reaction between observation group and control group [13.33% (4/30) vs 10.00% (3/30), $P>0.05$]. **Conclusion** Huanglian Jiedu decoction combined with carvedilol is effective in UAP patients with fire-evil heat-knot syndrome. It can significantly reduce the level of serum MMP-9 and VEGF, reduce the frequency and duration of angina attack, and improve the quality of life of patients with high safety.

Key words: Huanglian Jiedu decoction; Carvedilol; Fire-evil and heat-knot syndrome; Unstable angina pectoris; Matrix metalloprotein-9; Vascular endothelial growth factor; Angina frequency; Angina duration

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (7171012)

不稳定型心绞痛(UAP)为急性冠状动脉综合症的常见类型之一,介于急性心肌梗死与劳累性稳定性心绞痛之间,主要特征是患者心绞痛症状呈现进行性加重,产生新发作休息或夜间性心绞痛、心绞痛持续时间明显延长,病情进展难以预料,如果不给予及时治疗,可致使疾病恶化为急性心肌梗死,极大威胁患者生命安全^[1-3]。卡维地洛为 β 受体阻断剂之一,可阻滞心肌 α 与 β 受体,发挥加速血管扩张、降低外周血管阻力、减少心肌耗氧量等作用,有助于缓解患者临床症状,降低心衰风险^[4-5]。但单一用药疗效有限,而该病属中医“心痛”、“胸痹”等范畴,病因与热毒、毒邪具有密切关系,治宜清热解毒、活血化瘀^[6]。本研究选择 60 例 UAP 患者,分组对比,旨在分析黄连解毒汤联合卡维地洛治疗该病的效果。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2015 年 12 月至 2016 年 12 月 UAP 患者 60 例,依据抽签法分为观察组($n=30$)及对照组($n=30$)。两组年龄、性别、合并症及病程等基线资料均衡可比($P>0.05$)。见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较 ($n=30$)

组别	男/女 (例)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	合并症[例(%)]	
				糖尿病	高血压
观察组	18/12	4.86 \pm 2.35	58.27 \pm 8.92	8(26.67)	16(53.33)
对照组	16/14	5.24 \pm 2.09	57.93 \pm 9.50	9(30.00)	18(60.00)
χ^2/t 值	0.272	0.662	0.413	0.082	0.272
P 值	0.602	0.511	0.887	0.775	0.602

1.2 病例选取标准 纳入标准:符合 UAP 临床诊断标准;入院前 2 d 至少发作 1 次心绞痛;患者均知情同意本研究,且可配合临床随访。排除标准:合并免疫性疾病、内分泌疾病、严重感染及恶性肿瘤者;合并肺、肾、肝等脏器功能严重异常者;入组前应用抗心绞痛药物治疗者;对所用药物过敏者。

1.3 诊断标准 (1) 西医诊断标准:符合《内科学》^[7](第 8 版)中 UAP 相关诊断标准。(2) 中医诊断标准:参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]并结合患者临床表现拟定,中医辨证为火邪热结证,主症:心胸灼热疼痛、脉数或滑数、舌红苔黄;次症:烦躁、口干、气粗痰稠。存在 2 项主症+1 项次症即可确诊。

1.4 方法 两组均给予常规治疗:口服辛伐他汀片

(广东香山堂制药,国药准字:H20093413) 10 mg,阿司匹林肠溶片(沈阳奥吉娜药业,国药准字:H20065051) 100 mg,单硝酸异山梨酯缓释片(山东力诺制药,国药准字:H19991115) 40 mg,1 次/d;嘱咐患者低脂低盐饮食。(1) 对照组予卡维地洛(福安药业集团宁波天衡制药,国药准字:H20000101) 治疗,20 mg/次,1 次/d,口服,持续治疗 3 个月。(2) 观察组予黄连解毒汤联合卡维地洛治疗,黄连解毒汤处方:黄连 10 g,黄柏 10 g,黄芩 10 g,栀子 10 g,每日 1 剂,每剂煎 2 次,每次加水 500 ml,取药汁 150 ml,将 2 次药汁混合之后,均分为 2 次早晚服用;卡维地洛使用方法与对照组相同,持续治疗 3 个月。

1.5 观察指标 (1) 治疗 3 个月后参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]中相关标准对两组心电图及临床疗效进行评价,心电图疗效:无效,治疗 3 个月后心电图未见改善;有效,治疗 3 个月后心电图 ST 段回升超过 0.05 mV,且 T 波变浅超过 25%,但均未恢复至正常水平;显效,心电图已基本恢复至正常水平。临床疗效:无效,治疗 3 个月后患者心绞痛、胸闷、心悸及头晕乏力等症状未见减轻,心绞痛发作次数无明显降低;有效,临床症状有所减轻,心绞痛发作次数降低 50%~80%;显效,临床症状已基本消失,心绞痛发作次数降低超过 80%。(2) 对比两组心绞痛发作频率及持续时间。(3) 治疗前后抽取两组 5 ml 空腹静脉血,离心取血清,酶联免疫吸附法测定血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,试剂盒均购自上海信然实业。(4) 治疗后随访 6 个月,以 SF-36 量表评价两组生活质量,总分范围 0~100 分,分值越高生活质量越高^[10]。(5) 统计两组不良反应发生率。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用两两比较配对 t 检验;计数资料以 n (%)表示,采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验;等级资料采取 Mann-Whitney U 秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心电图及临床疗效比较 治疗后观察组心电图疗效及临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组心绞痛发作频率和持续时间比较 治疗前,两组心绞痛发作频率和持续时间相比,无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,两组心绞痛发作频率和持续时间少于治疗前,且观察组少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

2.3 两组血清 MMP-9、VEGF 水平比较 治疗前,两组血清 MMP-9 和 VEGF 水平比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,两组血清 MMP-9 和 VEGF 水平低于

治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组 SF-36 分值比较 治疗前,两组 SF-36 分值比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后 6 个月,两组 SF-36 分值高于治疗前,且观察组高于对照组($P < 0.01$)。见表 5。

2.5 两组不良反应情况比较 两组不良反应发生率比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 6。

表 2 两组心电图疗效及临床疗效比较 [n=30,例(%)]

组别	心电图疗效			临床疗效		
	无效	有效	显效	无效	有效	显效
观察组	2(6.67)	14(46.67)	14(46.67)	3(10.00)	14(46.67)	13(43.33)
对照组	9(30.00)	13(43.33)	8(26.67)	11(36.67)	13(43.33)	6(20.00)
Z 值	2.240			2.369		
P 值	0.025			0.018		

表 3 两组心绞痛发作频率和持续时间比较 (n=30, $\bar{x} \pm s$)

组别	心绞痛发作频率(次/周)		t 值	P 值	心绞痛持续时间(min/次)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	11.29 ± 1.84	2.82 ± 0.57	24.084	0.000	7.42 ± 0.90	2.63 ± 0.69	23.134	0.000
对照组	11.76 ± 1.51	6.15 ± 0.76	18.177	0.000	7.59 ± 0.78	4.86 ± 0.62	15.007	0.000
t 值	1.082	19.199			0.782	13.167		
P 值	0.284	0.000			0.438	0.000		

表 4 两组血清 MMP-9、VEGF 水平比较 (n=30, $\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-9(ng/ml)		t 值	P 值	VEGF(pg/ml)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	44.54 ± 11.42	28.07 ± 7.40	6.629	0.000	315.20 ± 73.75	179.03 ± 58.43	7.927	0.000
对照组	46.06 ± 12.91	35.43 ± 8.15	3.814	0.000	326.63 ± 70.24	208.27 ± 52.08	7.414	0.000
t 值	0.642	3.662			0.615	2.046		
P 值	0.521	0.000			0.541	0.045		

表 5 两组 SF-36 分值比较 (n=30,分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 6 个月	t 值	P 值
观察组	39.41 ± 5.39	76.34 ± 8.03	20.915	0.000
对照组	38.62 ± 5.70	65.47 ± 6.92	16.404	0.000
t 值	0.552	5.617		
P 值	0.583	0.000		

表 6 两组不良反应发生率比较 [n=30,例(%)]

组别	头晕头痛	心动过缓	多汗乏力	恶心呕吐	总发生率
观察组	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	4(13.33)
对照组	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	0	3(10.00)
χ^2 值					0.000
P 值					1.000

3 讨论

UAP 发病机制至今尚无定论,可能同冠状动脉粥样硬化病变进展、冠状动脉痉挛、血小板聚集及血栓生成等多种因素有关^[11-12]。且随我国居民生活方式和饮食习惯改变以及人口老龄化加剧等原因影响,其发病率有逐步升高趋势^[13]。

目前,西医治疗该病原则是挽救濒死心肌、尽快

恢复心肌血供及对症治疗,卡维地洛为一种第 3 代 β 受体阻断剂,能阻滞心肌 α 及 β 受体,抑制儿茶酚胺分泌,减缓心率,减弱心肌收缩力,加速血管扩张,降低外周血管阻力,减少心肌耗氧量,最终改善患者心肌血流灌注及心绞痛症状;同时其能抑制机体炎性及促炎因子表达,缓解机体炎症反应;此外,其还具有清除氧自由基、抗氧化、增加一氧化氮含量、提高血管内皮细胞功能等作用^[14-15]。但临床实践发现,单纯采用该药治疗临床疗效有限,且长期服用不良反应较多,不利于患者预后。

由中医学角度分析,UAP 可归于“心痛”、“胸痹”、“心痹”等范畴,正如《素问·刺热》中所记载:“心热病者,先不乐,热争则卒心痛,烦闷善呕……”,其病因与热毒、毒邪具有密切关系,无论是五气、五志为患,抑或劳倦、饮食不节、瘀血痰浊,均能内结郁久,蕴热化火,遏滞气血致瘀,造成心脉不通,心痛发作^[16-17]。故治疗方法应遵循清热解毒、活血化瘀的原则。本研究所用黄连解毒汤属清热解毒经典方剂,源自葛洪《肘后备急方》,由黄连、黄柏、黄芩、栀子组

成。其中黄连大苦大寒,可凉血护络、清泻心火,为君药;黄芩,可清心膈之火,去除心窍毒邪恶血,为臣药;黄柏可泻下焦之火,益气行血,为佐药;栀子导热下行、通泻三焦,为使药。诸药共用可发挥清热解毒、活血化瘀等功效。现代药理学研究证实,黄连解毒汤拥有抑菌、抗疲劳、增强机体免疫力、改善局部微循环、保护内皮细胞正常功能、减轻炎性反应、调节血脂水平、抗氧化、稳定动脉粥样硬化斑块等作用,有助于改善患者临床症状^[18]。本研究结果中,经治疗观察组心电图及临床疗效优于对照组,心绞痛发作频率和持续时间低于对照组,表明采取黄连解毒汤联合卡维地洛治疗可明显提高临床疗效,减少心绞痛发作频率及持续时间。

此外,近年来研究发现,MMP-9、VEGF 等血清学指标在 UAP 疗效及预后判定中具有重要参考价值。其中 MMP-9 可降解细胞外基质,破坏血管内皮的完整性,且可为炎性细胞浸润及迁移创造条件,促使炎性细胞朝斑块中聚集,造成动脉粥样硬化斑块形成及进展,同时其能促进粥样斑块基底膜及纤维帽中的血管内皮基底膜 IV 型胶原分解,并破坏其结构,进而致使斑块稳定性下降,促进斑块破裂^[19]。VEGF 可加速新生血管形成,调节血管通透性,且在加速炎症反应与血栓生成中亦具有重要作用,有关研究指出,当冠状动脉产生粥样硬化造成心肌缺血、缺氧与炎症反应状态时,VEGF 可大量分泌,并侵入血液循环,致使其于血清中表达水平增高^[20-21]。本研究结果显示,治疗后观察组血清 MMP-9、VEGF 水平均低于对照组。说明采取黄连解毒汤联合卡维地洛治疗可明显降低血清 MMP-9、VEGF 水平。本研究结果显示黄连解毒汤联合卡维地洛治疗有助于提高患者生活质量,且安全性较高。

综上所述,给予 UAP 患者黄连解毒汤联合卡维地洛治疗效果确切,可明显降低血清 MMP-9、VEGF 水平,减少心绞痛发作频率及持续时间,提高生活质量,且安全性高。

参考文献

[1] Yang XC, Xiong XJ, Yang GY, et al. Chinese patent medicine Xuefu Zhuyu capsule for the treatment of unstable angina pectoris: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Complement Ther Med*, 2014, 22(2): 391-399.

[2] Schlett CL, Nance JW Jr, Schoepf UJ, et al. Differences in coronary artery disease by CT angiography between patients developing unstable angina pectoris vs. major adverse cardiac events[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(7): 1113-1119.

[3] 张萱,陈念,衣桂燕,等. 脑心通胶囊治疗不稳定型心绞痛 376 例疗效分析[J]. *中国医药*, 2013, 8(3): 298-299.

[4] 卢宁,李建华. 卡维地洛治疗老年不稳定型心绞痛的疗效及安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(7): 1625-1626.

[5] 胡广林. 卡维地洛辅助治疗老年不稳定型心绞痛的疗效和药理分析[J]. *中国处方药*, 2015, 13(8): 48-49.

[6] 高志刚. 血府逐瘀汤治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(15): 1785-1787.

[7] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 361-363.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社, 1994: 29-30.

[9] 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: 272-273.

[10] 景海涛. 丹七活血汤与心痛定片治疗冠心病心绞痛(气滞血瘀型)临床对照研究[J]. *西部中医药*, 2016, 29(1): 110-112.

[11] Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Comparison of change in coronary atherosclerosis in patients with stable versus unstable angina pectoris receiving statin therapy (from the Treatment With Statin on Atheroma Regression Evaluated by Intravascular Ultrasound With Virtual Histology [TRUTH] study) [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(7): 923-929.

[12] 冯妍,徐浩,王以新,等. 不稳定型心绞痛基于主题模型的不同兼症及合并病中医治疗方案优化方法研究[J]. *中国医药*, 2017, 12(1): 9-13.

[13] 孙小强,何峰. 不同剂量瑞舒伐他汀对老年不稳定型心绞痛患者高敏 C 反应蛋白的影响及安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(22): 5599-5600.

[14] 熊晓荣. 卡维地洛与地尔硫卓治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(1): 44-47.

[15] 林彩凤. 卡维地洛联合尼可地尔对老年不稳定型心绞痛患者血清肌钙蛋白 I、脑钠肽的影响[J]. *海峡药学*, 2015, 27(6): 151-152.

[16] 房瑞祥,刘正湘,钟向红. 黄连解毒汤与阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者的临床疗效、血清细胞因子、VEGF 及 NO 的影响分析[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(2): 229-232.

[17] 马轩,王勇,张尧. 丹红注射液联合西药治疗不稳定型心绞痛疗效分析[J]. *上海中医药杂志*, 2014, 48(5): 66-67, 78.

[18] 朱娜. 黄连解毒汤对冠心病心绞痛患者纤维蛋白原和肿瘤坏死因子- α 影响的研究[J]. *云南中医中药杂志*, 2013, 34(6): 33-34.

[19] 蔡连锁,刘长江,张岳雯,等. 不稳定型心绞痛患者血清亲环素 A 的水平及临床意义[J]. *河北医药*, 2016, 38(19): 2967-2969.

[20] 刘曼华,尹琼. 不稳定型心绞痛患者血管内皮生长因子水平变化及其相关因素分析[J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(4): 342-345.

[21] 桂春,堵芳,农勤玲,等. 不稳定型心绞痛患者血清血管生成因子质量浓度的变化[J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(7): 712-715.