doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.05.002

血府逐瘀汤联合西药治疗高缺血风险慢性冠脉综合征临床研究*

杜　泽[1]　　胡有志[1,2△]

[1]湖北中医药大学第一临床学院，武汉　430060

[2]湖北省中医院心血管内科，武汉　430060

摘要　目的　观察血府逐瘀汤联合西药治疗高缺血风险慢性冠脉综合征的临床疗效。**方法**　选取 58 例高缺血风险的慢性冠脉综合征患者，按照随机数字表法分为对照组与治疗组，每组 29 例。对照组给予西医常规治疗，治疗组在对照组基础上给予血府逐瘀汤加减治疗，2 组疗程均为 3 个月。观察并比较 2 组临床总有效率，治疗前后总胆固醇(total cholesterol，TC)、甘油三脂(triglyceride，TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol，LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol，HDL-C)等血脂指标；以及超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein，hs-CRP)、白介素-6(interleukin-6，IL-6)等炎症因子水平和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time，APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time，PT)等凝血指标。同时比较 2 组治疗期间不良事件发生情况。**结果**　治疗后，治疗组总有效率为 86.21%，对照组总有效率为 75.86%，治疗组临床总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。2 组 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前明显降低($P<0.05$)，且治疗组明显低于对照组($P<0.05$)；2 组 HDL-C 水平较治疗前明显升高($P<0.05$)，且治疗组明显高于对照组($P<0.05$)。2 组 hs-CRP、IL-6 水平均较前降低($P<0.05$)，且治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。2 组治疗前后的凝血指标比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组治疗期间出血事件发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗期间，对照组有 5 例发展为不稳定型心绞痛，发生率为 17.24%；治疗组未出现明显病情演变事件，发生率为 0%；组间比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**　血府逐瘀汤加减治疗联合西药治疗高缺血风险慢性冠脉综合征能有效缓解患者临床症状，降低血脂及炎症因子水平，改善预后且不增加出血事件的发生率，安全性高。

关键词　慢性冠脉综合征；胸痹；心痛；血府逐瘀汤；高缺血风险

中图分类号　R256.22　　**文献标志码**　A

Clinical Study on Xuefu Zhuyu Decoction Combined with Western Medicine in the Treatment of Chronic Coronary Syndrome with High Ischemic Risk

DU Ze[1], HU Youzhi[1,2]

[1]*The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430060, China*

[2]*Department of Cardiovascular Medicine, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430060, China*

Abstract　Objective　To observe the clinical efficacy of Xuefu Zhuyu decoction combined with western medicine in the treatment of chronic coronary syndrome with high ischemic risk. **Methods**　Fifty-eight patients with chronic coronary syndrome with high ischemic risk were selected and divided into control group and treatment

* 湖北省卫生健康委员会中医药科研项目(No. ZY2021M047)

△通信作者，Corresponding author，E-mail：2542854627@qq.com

group according to the random number table method, with 29 cases in each group. The control group was given conventional treatment with western medicine, and the treatment group was given modified Xuefu Zhuyu decoction on the basis of the control group. The treatment course of both groups were three months. The total effective rate, total cholesterol(TC), triglyceride(TG), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) before and after treatment were observed and compared in the two groups. The levels of inflammatory factors such as hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP), interleukin-6(IL-6) and coagulation indexes such as activated partial thromboplastin time(APTT) and prothrombin time(PT) were compared as well. At the same time, the occurrence of adverse events during treatment were compared in the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate in the treatment group was 86.21%, while the control group was 75.86%. The clinical total effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The levels of TC, TG and LDL-C in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the treatment group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). Meanwhile, the levels of HDL-C in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and the treatment group was significantly higher than the control group ($P<0.05$). The levels of hs-CRP and IL-6 in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the treatment group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in coagulation indexes in the two groups before and after treatment ($P>0.05$). The incidence of bleeding events during treatment in the two groups had no significant difference ($P>0.05$). During treatment, five cases in the control group developed unstable angina pectoris; the incidence rate was 17.24%. There was no obvious disease evolution event in the treatment group; the incidence rate was 0%; the difference between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Modified Xuefu Zhuyu decoction combined with western medicine could effectively relieve clinical symptoms in the treatment of chronic coronary syndrome patients with high ischemic risk. It could reduce the levels of blood lipid and inflammatory factors, and improve prognosis without increasing the incidence of bleeding events, which is of high safety.

Key words chronic coronary syndrome; chest discomfort; heart pain; Xuefu Zhuyu decoction; high ischemic risk

慢性冠脉综合征(chronic coronary syndrome, CCS)为《2019 年版欧洲心脏病学会(ESC)慢性冠状动脉综合征诊断与管理指南》(简称 CCS 指南)中提出的新概念;该指南摒弃了稳定性冠状动脉疾病这一概念,包含了除急性冠脉综合征外,一切冠心病发生发展的不同阶段[1]。新定义的出现标志着对 CCS 的治疗应选择新思路,应从多方面进行综合评估,防止疾病的发展。特别针对伴有高缺血风险的 CCS 患者,若未能有效地控制危险因素,则极易发展为急性冠脉综合征,甚至出现猝死风险,故应尽可能地做好疾病预防工作,以降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生的风险。本课题组在长期的临床实践中发现,在强化降脂、抗血小板聚集等西医常规疗法的前提下,伴有高缺血风险的 CCS 患者远期获益却往往不尽如人意。很多患者在接受这些常规西医治疗后病情依旧进展,甚至发生猝死等恶性事件;此外,双联抗血小板治疗还明显增加患者出血风险[2];以上种种结果表明,单纯西医常规疗法在临床实践中尚未取得令人十分满意的疗效。而研究发现,血府逐瘀汤中包含多种对心血管系统靶点起调节作用的活性物质,具有抗氧化、抗炎、减少缺血再灌注损害、降压、调脂、改善血管内皮细胞功能、促进新生血管形成等药理作用,能多靶点改善心血管疾病的发生发展过程,且毒副作用少、安全性较高[3]。本研究采用血府逐瘀汤加减联合西药治疗高缺血风险的 CCS 患者,临床获益良好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月于湖北省中医院心血管内科就诊的高缺血风险 CCS 患者 58 例,按照随机数字表法分为对照组与治疗组,每组 29 例。对照组男 14 例,女 15 例;年龄 46～74 岁,平均(65.67±7.32)岁;病程 3～9 年,平均(7.52±1.37)年。治疗组男 15 例,女 14 例;年龄 48～76 岁,平均(66.01±8.25)岁;病程 2～10 年,平均(7.61±1.56)年。2 组一般资料

比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本临床研究符合《赫尔辛基宣言》相关伦理要求[4]。

1.2 诊断标准

西医诊断标准符合《2019 年版欧洲心脏病学会(ESC)慢性冠状动脉综合征诊断与管理指南》[5]中关于 CCS 的诊断：稳定型心绞痛患者；急性冠脉综合征患者症状稳定<1 年，或近期行血运重建者；初次诊断或血运重建后 1 年以上。其中高缺血风险的 CCS 患者在上述诊断基础上还具备以下诊断：冠状动脉血管弥漫性多支病变，合并以下至少 1 项：①糖尿病；②高血压；③心肌梗死≥2 次；④严重的外周动脉疾病。

中医诊断标准：参照 2019 年中华中医药学会心血管病分会制定的《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》[6]；胸痹心痛心血瘀阻型患者的辨证标准为：固定性胸痛，面色紫黯，肢体麻木，口唇紫黯或暗红。舌质暗红或紫黯，舌体有瘀点瘀斑，舌下静脉紫黯，脉涩或结代。

1.3 纳入标准

①符合高缺血风险的 CCS 及胸痹心痛心血瘀阻型的中、西医诊断标准；②经冠脉造影、心电图及实验室检查确诊；③依从性高，接受长期随访；④自愿参与研究并签署相关知情同意书。

1.4 排除标准

①严重的肝肾功能不良患者；②不稳定型心绞痛、心肌梗死等急性冠脉综合征患者；③急性心力衰竭或恶性心律失常者；④妊娠及哺乳期妇女；⑤对本研究所用药物过敏者；⑥精神异常者；⑦认知功能不全及语言沟通障碍者。

1.5 治疗方法

对照组采用 CCS 指南[5]中推荐的标准西医常规治疗方案，包括清淡饮食、戒烟限酒、减轻精神负担、调整生活方式、改善症状、抗血小板聚集及调脂、稳定斑块等治疗。具体西药方案如下：①阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司生产，国药准字 J20130078)口服，1 次/d，1 片/次；②瑞舒伐他汀(阿斯利康制药有限公司，国药准字 J20170008)口服，1 次/d，1 片/次；③单硝酸异山梨酯缓释片(鲁南贝特制药有限公司，国药准字 H19991039)口服，1 次/d，1 片/次。连续服药 3 个月。

治疗组在对照组基础上给予血府逐瘀汤加减治疗。方剂组成：赤芍 10 g，柴胡 20 g，桔梗 8 g，牛膝 15 g，川芎 20 g，当归 15 g，枳壳 15 g，生地 15 g，红花 20 g，桃仁 20 g，甘草 6 g。1 剂/d，水煎服，早晚分服。每服药 1 个月为 1 疗程，每个疗程结束后重新评估患者，根据患者新的证候特点进行加减用药：若证候无明显变化则继续服用此方；若瘀血痹阻较前减轻，调整红花及桃仁用量至 10 g；若瘀血痹阻较重，加用姜黄 20 g，乳香 10 g，没药 10 g；若出现气滞血瘀并重，加用檀香 15 g，香附 15 g；若兼有阳虚寒凝，加用桂枝 10 g，附子 5 g，高良姜 8 g；若气虚兼痰浊，加用黄芪 20 g，瓜蒌 15 g，薤白 15 g。治疗期内嘱咐患者不可擅自停药，且每日规律服用汤药，连续服药 3 个月。

1.6 观察指标与疗效判定标准

比较 2 组临床总有效率，治疗前后总胆固醇(total cholesterol，TC)、甘油三脂(triglyceride，TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol，LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol，HDL-C)等血脂指标，以及超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein，hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6，IL-6)等炎症因子水平和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time，APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time，PT)等凝血指标，同时比较 2 组治疗期间不良事件发生情况。

临床疗效判定标准依据参照《中药新药临床研究指导原则》[7]制定。①显效：患者胸闷、胸痛发作次数显著减少大于 85%，心电图恢复正常；②有效：胸闷、胸痛发作次数减少 50%～85%，心电图 ST 段下移及倒置 T 波均有所改善；③无效：胸闷、胸痛发作次数仅减少 50%以下，仍频繁发作心绞痛，心电图未有改善。临床总有效率 = [(显效 + 有效)例数/总例数] ×100%。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验；计数资料以率(%)表示，采用 χ^2 检验；以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床总有效率比较

治疗组临床总有效率为 86.21%，对照组临床总有效率为 75.86%，组间比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床总有效率比较($n=29$，例，%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	12	10	7	22(75.86)
治疗组	17	8	4	25(86.21)$^{\triangle}$

与对照组比较$^{\triangle}P<0.05$

2.2 2 组血脂指标比较

治疗后，2 组 TC、TG、LDL-C 均较前显著降低（$P<0.05$），且治疗组上述血脂指标显著低于对照组（$P<0.05$）；2 组血清 HDL-C 均较前显著升高（$P<0.05$），且治疗组显著高于对照组（$P<0.05$）。见表 2。

表 2 2 组患者血脂指标比较（$n=29$，mmol/L，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	治疗前	5.52±0.54	4.67±0.85	2.67±0.76	1.07±0.28
	治疗后	4.54±0.42*	3.65±0.71*	2.23±0.63*	1.26±0.29*
治疗组	治疗前	5.53±0.61	4.72±0.81	2.63±0.71	1.08±0.25
	治疗后	3.51±0.39*△	2.69±0.71*△	1.83±0.51*△	1.68±0.31*△

与治疗前比较 * $P<0.05$；与对照组比较 △ $P<0.05$

2.3 2 组炎症因子水平比较

治疗后，2 组患者 hs-CRP、IL-6 水平均较前降低（$P<0.05$），且治疗组显著低于对照组（$P<0.05$）。见表 3。

表 3 2 组患者炎症因子水平比较（$n=29$，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)
对照组	治疗前	7.51±2.21	6.31±1.37
	治疗后	4.46±1.76*	4.72±0.71*
治疗组	治疗前	7.42±2.01	6.32±1.35
	治疗后	3.31±1.26*△	3.61±0.68*△

与治疗前比较 * $P<0.05$；与对照组比较 △ $P<0.05$

2.4 2 组凝血指标比较

2 组治疗前后 PT、APTT 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 4。

表 4 2 组患者凝血指标比较（$n=29$，s，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	PT	APTT
对照组	治疗前	11.2±2.7	35.1±3.8
	治疗后	12.2±3.7	35.4±3.7
治疗组	治疗前	11.7±2.6	34.9±4.1
	治疗后	13.1±3.5	35.8±3.9

2.5 2 组不良事件比较

治疗期间，治疗组、对照组均出现 1 例轻度出血，各组出血事件发生率均为 3.4%；组间比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。此外，对照组有 5 例发展为不稳定型心绞痛，发生率为 17.24%；治疗组未出现明显病情演变事件，发生率为 0%；组间比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。2 组均未出现急性心肌梗死、大出血事件、肝肾功能损伤及过敏反应。

3 讨论

CCS 这一概念的制定比以往的“稳定性冠状动脉疾病”更为精准，综合反映了稳定性冠心病患者微血管、心外膜段冠状动脉以及内皮细胞功能异常且不同的病理生理学变化，表明现阶段对该病的生物机制有了更为深入的认识[8]。CCS 患者冠状动脉斑块的积聚是动态变化的，并非都是稳定型，且不同类型发生 MACE 事件的风险存在显著差异[9]。对于高缺血风险的 CCS 患者需要通过强化抗栓、调整生活方式甚或血运重建来延缓或逆转疾病进展，但由于高缺血风险的很多危险因素同时也属于高出血风险，故临床上对该类高缺血风险患者在强化抗栓的同时往往也会增加出血事件的发生概率[10]。此时单纯西药治疗疗效有限，临床中许多患者在长期服用类似单硝酸异山梨酯缓释片等扩张冠脉血管药物后仍然经常出现心绞痛症状；另外一些高缺血风险的 CCS 患者在接受抗血小板聚集、调脂稳定斑块等西医常规治疗后依然进展为急性冠脉综合征，甚至发生急性心肌梗死等恶性事件；这些不良事件的发生大大影响患者的生活质量并增加后续治疗的经济压力。

本病在中医学中属于“胸痹（心痛）”范畴，临床上多表现为胸部闷痛，喘息、短气不能平卧。轻者仅感觉呼吸欠畅，胸闷如窒；重者则出现胸痛彻背，背痛彻心。中医认为该病的病因病机主要由于饮食不当、年迈体虚、情志不畅及寒邪内袭等致心脉痹阻，治法应当活血化瘀、通脉止痛。笔者在临床工作中发现，伴有高缺血风险的 CCS 患者大多表现为心血瘀阻型，故本研究选取王清任在《医林改错》所著代表方——血府逐瘀汤进行加减。方中红花、桃仁活血祛瘀而润燥止痛；当归补血活血、止痛；生地清热凉血、生津；牛膝引血下行；桔梗载药上行；柴胡、枳壳疏肝理气，气行则血行；赤芍、川芎凉血行气，散瘀止痛；甘草调和诸药；全方行气活血，活血而不耗血，行气而不伤阴，升降兼顾，气血调和。

单靶点药物在临床上的治疗效果往往不理想且伴随毒副作用大等弊病，而现代网络药理学研究证实中药复方能通过多途径、多靶点协调治疗疾病，更具

整体性及系统性，这与慢性疾病的发生发展所具有的多过程、多基因等特点不谋而合。有研究显示，血府逐瘀汤可减轻心绞痛发作次数，提高患者的生活质量[11]。现代药理学研究表明，血府逐瘀汤具有抑制血小板聚集，改善微循环及血液流变学等作用；马婧等[12]研究发现血府逐瘀汤并非单一抑制二磷酸腺苷的活性而发挥抗血小板聚集作用，其所含的多种成分能协同发挥作用，血小板抑制率高于单阿司匹林组；耿兆辉等[13]研究发现血府逐瘀汤能显著降低 TC、TG、LDL-C 且升高 HDL-C，在调节脂质代谢的同时具有抗炎功效，能降低 AngⅡ及 ET 水平，综合抗动脉粥样硬化；此外，血府逐瘀汤方中甘草所含的甘草酸具有抗炎、抗氧化、降脂及改善胰岛素抵抗等作用[14]。本研究结果显示，血府逐瘀汤可有效降低血脂及炎症因子水平，改善患者预后同时不增加出血风险，表明其安全性高，能抑制炎症反应、抗血小板聚集及保护血管内皮功能。此外，课题组正在开展此方的基础实验研究，拟进一步探讨血府逐瘀汤在血管损伤后血管重塑中的作用及相关机制，从而为血管重塑相关的心血管系统疾病的防治提供新的思路与靶点。

综上所述，血府逐瘀汤能有效调节高缺血风险 CCS 患者的血脂及炎症因子水平，改善患者预后，同时不增加出血风险；其安全性高，值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] 梁春. 慢性冠脉综合征：新概念带来临床诊治新变革[J]. 中国实用内科杂志，2021，41(8)：665-667.

[2] 杨俊，凌峰，张召才，等. 冠心病患者在双联抗血小板治疗过程中上消化道出血的发生率及影响因素[J]. 中华急诊医学杂志，2011，20(11)：1183-1186.

[3] 刘甜甜，姚魁武，段锦龙. 血府逐瘀汤治疗心血管病的药理机制研究进展[J]. 吉林中医药，2019，39(10)：1397-1400.

[4] 杨丽然，邱仁宗. 世界医学会《赫尔辛基宣言》——涉及人类受试者的医学研究的伦理原则[J]. 医学与哲学(人文社会医学版)，2009，30(5)：74-75.

[5] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 407-477.

[6] 中华中医药学会心血管病分会. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J]. 中医杂志，2019，60(21)：1880-1890.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2022：68-73.

[8] Lüscher TF. Acute and chronic coronary syndromes: coronary dissection, intraplaque haemorrhage, and late lumen loss[J]. Eur Heart J, 2018, 39(36): 3339-3342.

[9] 颜红兵，霍勇.《2019 年欧洲心脏病学会慢性冠状动脉综合征诊断和管理指南》——冠状动脉疾病治疗：从归类走向精准[J]. 中国介入心脏病学杂志，2019，27(9)：481-483.

[10] 范国萍，闫新慧. 通络养心汤对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术后高缺血风险患者血小板抑制率及出血事件的影响[J]. 陕西中医，2019，40(8)：1025-1028.

[11] 代洪绪，翟文姬，项聿华. 血府逐瘀汤加减联合西医常规疗法治疗气滞血瘀型稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中国民间疗法，2020，28(24)：85-88.

[12] 马婧，任越，赵博文，等. 基于活血功效靶标的血府逐瘀汤有效成分群辨识研究[J]. 中国中药杂志，2021，46(23)：6243-6250.

[13] 耿兆辉，寿保栋，刘辉，等. 血府逐瘀汤对动脉粥样硬化大鼠血脂及血管活性物质的影响[J]. 河北大学学报(自然科学版)，2011，31(3)：304-308.

[14] 韩瑶聃，王彬，王政雨，等. 甘草酸药理作用的研究进展[J]. 中国新药杂志，2012，21(21)：2499-2505.

(收稿日期：2022-06-11)