

丹枣口服液治疗冠心病心绞痛的病、证疗效及其相关性研究

朱沛 罗燕 朱克俭

(湖南省中医药研究院附属医院,长沙,410006)

摘要 目的:研究丹枣口服液治疗气滞血瘀型心绞痛的病、证疗效及心电图疗效及其相关性,探索病证结合的中医药临床评价思路与方法。方法:将115例本病患者随机分为治疗组86例和对照组29例,治疗组予丹枣口服液治疗,对照组予通脉口服液治疗,主要观察指标为气滞血瘀型心绞痛的相关症状征和心电图,应用统计分析方法分析丹枣口服液对冠心病心绞痛病、证疗效及其相关性。结果:丹枣口服液对冠心病心绞痛疗效与对照药物比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而证候及心电图疗效无统计学意义($P > 0.05$)。2组冠心病心绞痛疗效与气滞血瘀证疗效、心电图疗效,以及病、证主要症状积分变化均显著相关($P < 0.05$)。结论:丹枣口服液对气滞血瘀型冠心病心绞痛具有较好临床疗效,对冠心病心绞痛病、证的疗效与对心电图的改善显著相关。

关键词 丹枣口服液;冠心病心绞痛;气滞血瘀证;病证疗效;相关性

Curative Effect of Danzao Oral Solution in Treating Angina of Coronary Heart Disease

Zhu Pei, Luo Yan, Zhu Kejian

(Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China)

Abstract Objective: To study the curative effect of Danzao oral solution in treating angina of coronary heart disease (CHD) of qi stagnation and blood stasis syndrome and its electrocardiograph (ECG) effect, besides, to explore the TCM evaluation idea and treatment. **Methods:** To divide 115 patients into two groups: treatment group of 86 cases taking Danzao oral solution and observation group of 29 cases taking Tongmai oral solution. To observe the main symptoms and ECG of the two groups and analyze the curative effect, syndrome curative effect and their correlation of Danshen oral solution. **Results:** There were significant difference in curative effect between the two groups ($P < 0.05$), but none in syndrome curative effect and ECG ($P > 0.05$). Also, in both groups, the correlation of curative effect, syndrome curative effect and ECG are obvious ($P < 0.05$). **Conclusion:** Danzao oral solution is effective in treating angina CHD of qi stagnation and blood stasis syndrome. Additionally, there are obvious correlation between its curative effect, relief of symptom and ECG.

Key Words Danzao oral solution; Angina of coronary heart disease; Qi stagnation and blood stasis syndrome; Curative effect of disease and syndrome; Correlation

中图分类号:R256.22 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.008

冠心病心绞痛属于中医“胸痹”“心痛”范畴。一般认为,该病以气滞、血瘀、痰浊为标,脏腑功能虚损、阴阳气血失调为本。笔者采用分层区组随机、阳性药物(通脉口服液)平行对照、双盲观察的研究设计方案,对丹枣口服液治疗气滞血瘀型冠心病心绞痛的病、证疗效及其相关性进行了观察分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入观察115例,均来自观察单位住院病例。采用分层区组随机方法分为2组。治疗组86例中,男35例,女51例;平均年龄($56.51 \pm$

9.35)岁;病程平均(29.41 ± 47.78)个月。对照组29例中,男15例,女14例;平均年龄(55.38 ± 9.88)岁;病程平均(41.71 ± 55.47)个月。2组性别、年龄、病程等资料经统计学处理差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 1)冠心病心绞痛西医诊断与病情分级标准。冠心病心绞痛诊断标准参照国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[1]相关内容制订。

2)病情分级标准。参照中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》制定。轻度:有较典型心绞痛发作,每次持续数分钟,每周至少发作2~3次,或每日发作1~3次,但疼痛不重,有时需服硝酸甘油。中度:每天有多次较典型心绞痛发作,每次持续时间数分钟到10 min,疼痛较重,一般需要含服硝酸甘油。重度:每天有数次典型心绞痛发作,因而影响日常生活活动(例如大便、穿衣等),每次发作持续时间较长,需多次含服硝酸甘油。

1.2.2 中医诊断与辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则·中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则》(试行)^[2]及相关内容制订。中医辨证为气滞血瘀型。

1)胸痹中医诊断标准。a.胸部闷痛,甚至胸痛彻背。b.轻者仅感胸闷憋气,呼吸不畅。c.心电图检查有缺血性改变或运动试验阳性。

2)气滞血瘀证辨证标准。主症:胸痛;次症:胸闷、胸胁胀满,心悸,唇舌紫暗,脉涩。以上主症,并参见次症1项及/或以上,结合舌脉即可辨证。

1.2.3 纳入与排除标准 1)纳入标准。a.符合中医胸痹、气滞血瘀证,西医冠心病稳定型劳累性心绞痛诊断标准,心电图表现符合冠心病心绞痛特点。若兼有其他病症,必须以上述疾病为就诊动因和第一诊断。b.病情分度为轻度者,心绞痛每周发作1次及以上,每次发作持续时间在3 min及以上。c.年龄在18岁以上,70岁以下。d.自愿作为受试对象并签署知情同意书。

2)排除标准。a.经检查证实为冠心病心肌梗死以及其他心脏疾病、重度神经官能症、更年期症候群、甲亢、颈椎病、胆心病、胃及食管反流等所致胸痛者。b.不稳定性心绞痛。c.合并中度以上高血压,重度心肺功能不全,重度心律失常,肝、肾、造血系统等严重原发性疾病。d.精神病患者,或患其他不能正确表达个人意愿者。e.妊娠或准备妊娠,以及哺乳期妇女。f.过敏体质或对多种药物过敏者。g.近4周内使用过对主要脏器有损害作用的药物者。h.正在或近2周内参加过其他临床试验者。

1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 丹枣口服液(主要成分:广枣、桑椹、丹参、红花、山楂。紫光古汉集团衡阳中药有限公司生产,批号20140312),口服,10 mL/次,3次/d。

1.3.2 对照组 通脉口服液。(主要成分:丹参、川芎、葛根。北京同仁堂科技发展股份有限公司制药

厂生产,批号20140703),口服,10 mL/次,3次/d。

2组疗程均为4周。观察其间不得服用或使用以观察病、证为适应证的其他中、西药物及其他治疗方法。

1.4 疗效观察与评价

1.4.1 疗效观察指标 参照《中药新药临床研究指导原则·中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则》(试行)中相关观测指标选择制定。

1)心电图检查。

2)心绞痛相关症状体征。包括发作时间、次数、程度、持续时间、诱发原因,硝酸酯类服用量等。见表1。

3)气滞血瘀证相关症征及中医舌脉的变化。按以下标准分级计分。见表2。

1.4.2 疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则·中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则》(试行)中疗效判定标准制订。

1)冠心病心绞痛症状疗效判断标准。a.轻度:显效:症状消失或基本消失。有效:疼痛发作次数、程度及持续时间有明显减轻。无效:症状基本与治疗前相同。加重:疼痛发作次数、程度及持续时间有所加重(或达到“中度”“重度”的标准)。b.中度:显效:症状消失或基本消失。有效:症状减轻到“轻度”的标准。无效:症状基本与治疗前相同。加重:疼痛发作次数、程度及持续时间有所加重(或达到“重度”的标准)。c.重度:显效:症状基本消失或减轻到“轻度”的标准。有效:症状减轻到“中度”的标准。无效:症状基本与治疗前相同。加重:疼痛发作次数、程度及持续时间有所加重。

2)中医证候疗效标准。a.显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。b.有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。c.无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。d.加重:临床症状、体征均有加重。

3)心电图疗效评定标准。a.显效:心电图恢复至“大致正常”即“正常范围”或达到“正常心电图”。b.有效:S-T段的降低,以治疗后回升0.05 mV以上,但未达正常水平,在主要导联倒置T波变浅(达25%以上者);或T波由平坦变为直立,房室或室内传导阻滞改善者。c.无效:心电图基本与治疗前相同。d.加重:S-T段较治疗前降低0.05 mV以上,在主要导联倒置T波加深(达25%以上),或直立T波变平坦,平坦T波变倒置,以及出现异位心律、房室传导阻滞或室内传导阻滞。

表1 心绞痛病情轻重分级计分标准

症状	0分	2分	4分	6分
发作次数	治疗前无或治疗后消失	每周1~6次	每天发作1~3次	每天发作4次以上
持续时间	治疗前无或治疗后消失	每次发作疼痛持续时间≤5 min	每次发作疼痛持续6~9 min	每次发作疼痛持续≥10 min
疼痛性质	治疗前无或治疗后消失	轻微疼痛	绞痛较重	刺痛,绞痛,痛处不移
硝酸甘油用量	治疗前无或治疗后消失	每周服1~4片	每周服5~9片	每周服10片以上
疼痛程度	治疗前无或治疗后消失	疼痛不重,发作时经休息即缓解,不影响日常生活,患者多能忍受	绞痛较重,发作时需药物治疗,缓解后可继续正常活动	疼痛严重,发作频繁,影响日常生活活动,患者难以忍受,需要口服硝酸甘油

表2 气滞血瘀症相关症征分级计分标准

主要症状	0分	5分	10分	15分
胸痛	治疗前无或治疗后消失	有较典型的心绞痛发作,轻微疼痛,每次持续时间数分钟,每周疼痛至少发作2~3次,或每日发作1~3次,但疼痛不重,有时需口服硝酸甘油	每天有数次较典型的心绞痛发作,绞痛较重,每次持续数分钟到10 min,绞痛较重,一般都需要口服硝酸甘油	每天有多次典型的心绞痛发作,刺痛、绞痛,痛处不移,因而影响日常生活活动(例如大便、穿衣等)。每次发作持续时间较长,需多次口服硝酸甘油
次要症状	0分	2分	4分	6分
胸闷	治疗前无或治疗后消失	轻微胸闷	胸闷明显,有时叹息样呼吸	平素不活动亦感气短喘促
心悸	治疗前无或治疗后消失	偶有发生,不适感轻微	时有发生,持续时间较长,不适感较明显	经常发生,惕惕而动,难以坚日常工作
舌质	舌质淡红	舌质紫暗或有瘀斑、瘀点		
脉象	正常	脉细涩或沉涩结代		

表3 受试者心绞痛症状综合评价(例)

组别	例数	显效	有效	无效	加重	显效率	总有效率
治疗组	86	48	33	5	0	55.81%	94.18%
对照组	29	11	12	6	0	37.93%	79.31%

注:治疗组与对照组比较(秩和检验): $Z=1.98, P=0.0407$ 。

表4 受试者气滞血瘀证疗效综合评价(例)

组别	例数	显效	有效	无效	加重	显效率	总有效率
治疗组	86	33	50	3	0	38.37%	96.51%
对照组	29	8	17	4	0	27.59%	86.21%

注:治疗组与对照组比较(秩和检验): $Z=1.54, P=0.1227$ 。

表5 受试者心电图疗效综合评价(例)

组别	例数	显效	有效	无效	加重	显效率	总有效率
治疗组	86	9	26	51	0	10.47%	40.70%
对照组	29	3	9	17	0	10.34%	41.37%

注:治疗组与对照组比较(秩和检验): $Z=-0.05, P=0.9618$ 。

表6 丹枣口服液受试者心电图 ST-T 下移值治疗前后变化

	例数	治疗前	治疗后	差值
治疗组	86	0.1033 ± 0.0637	0.0905 ± 0.0721	0.0128 ± 0.0268
对照组	29	0.1041 ± 0.0679	0.0903 ± 0.0681	0.0138 ± 0.0261

注:组内比较:治疗组 $T=4.42, P<0.0001$, 对照组 $T=2.85, P=0.0082$ 。组间比较:疗前 $T=-0.06, P=0.9495$, 疗后 $T=0.01, P=0.9937$, 差值 $T=-0.18, P=0.8612$ 。

1.5 统计学方法 采用 SAS 统计分析软件进行计算。 $P \leq 0.05$ 将被认为所检验的差异有统计学意义

义。1) 计量资料采用 t 检验, 方差相齐者用 t 检验, 方差不齐者用校正 t 检验(t' 检验)。组内用药前后比较, 采用配对 t 检验。2) 计数及等级资料组间比较采用秩和检验(2 组比较采用 WILCOXON 法)。计数资料采用 χ^2 检验。3) 相关性分析采用秩相关、简单相关分析。等级资料用 Spearman 秩相关系数, 计量资料用 Pearson 简单相关系数。

表7 冠心病心绞痛证候疗效与心电图改善的相关性

组别	疗效	例数	显效	有效	无效	加重
治疗组	证候疗效	86	33	50	3	0
	心电图疗效	86	9	26	51	0
Spearman 等级秩相关系数 = 0.40, $P=0.0001$ 。结论: 相关						
对照组	证候疗效	29	8	17	4	0
	心电图疗效	29	3	9	17	0
Spearman 等级秩相关系数 = 0.50, $P=0.0062$ 。结论: 相关						
合计	证候疗效	115	41	67	7	0
	心电图疗效	115	12	35	68	0
Spearman 等级秩相关系数 = 0.42, $P<0.0001$ 。结论: 相关						

2 结果与分析

2.1 病、证疗效

2.1.1 冠心病心绞痛疗效综合评价 由表3可知, 通脉口服液治疗冠心病心绞痛的显效及总有效率分别为 55.81%、94.18%, 而对照组分别为 37.93%、79.31%。治疗组疗效高于对照组, 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.1.2 气滞血瘀证疗效综合评价 表4说明,治疗组对气滞血瘀证的显效率为38.37,总有效率为96.51。与对照组比较,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表8 冠心病心绞痛症状疗效与心电图改善的相关性

组别	疗效	例数	显效	有效	无效	加重
治疗组	症状疗效	86	48	33	5	0
	心电图疗效	86	9	26	51	0
Spearman 等级秩相关系数=0.36, $P=0.0007$ 。结论:相关						
对照组	症状疗效	29	12	11	6	0
	心电图疗效	29	3	9	17	0
Spearman 等级秩相关系数=0.47, $P=0.0110$ 。结论:相关						
合计	症状疗效	115	60	44	11	0
	心电图疗效	115	12	35	68	0
Spearman 等级秩相关系数=0.38, $P < 0.0001$ 。结论:相关						

表9 气滞血瘀证积分与心绞痛积分的相关性

组别	积分	例数	疗前	疗后	差值	统计量	P 值
治疗组	血瘀证积分	86	15.40 ± 5.34	5.12 ± 5.15	10.28 ± 5.32	17.90	< 0.0001
	心绞痛积分	86	13.93 ± 5.44	4.88 ± 5.92	9.05 ± 4.03	20.81	< 0.0001
Pearson 相关系数=0.84, $P < 0.001$ 。结论:相关							
对照组	血瘀证积分	29	16.41 ± 5.70	6.66 ± 4.47	9.76 ± 7.54	6.97	< 0.0001
	心绞痛积分	29	15.45 ± 5.90	6.07 ± 4.97	9.38 ± 7.09	7.12	< 0.0001
Pearson 相关系数=0.90, $P < 0.001$ 。结论:相关							
合计	血瘀证积分	115	15.65 ± 5.43	5.50 ± 5.01	10.15 ± 5.93	18.36	< 0.0001
	心绞痛积分	115	14.31 ± 5.57	5.18 ± 5.70	9.13 ± 4.95	19.78	< 0.0001
Pearson 相关系数=0.86, $P < 0.001$ 。结论:相关							

3 讨论

中国传统的病证结合是古代医家创建的一种诊疗模式,概而言之,是指在辨中医之病的基础上,结合辨证施治,其特点是以辨病为主体且贯穿于整个诊疗过程中,但又不忽视辨证的重要性^[3-4]。第一次从真正意义上完善了病证结合治疗理论体系的是东汉名医张仲景。在其巨著《伤寒杂病论》中,大多数篇章被冠之以“某某病脉证并治”,在《金匱要略》部分就提出了百合病、狐惑、阴阳毒、肠痈、肺痈、浸淫疮等约70余个病名;在诊断上做到脉证合参,即辨病又辨证,治疗上既有专方,又强调视具体辨证而选方论药。其后随着现代科学技术的发展,传统病证结合由于其内在的原因,已不能完全满足时代的要求,现代病证结合应运而生,并成为目前中医及中西医结合临床诊疗的基本模式。在包括中药新药在内的临床研究中,无论适应病症以病为主体、以证为主体或对症处理的中药新药,都必须妥善处理好证与病的关系。只有这样,才能科学地评价其安全性与有效性。因此,一病以证的病证结合亦成为中医及中西医结合临床研究一个显著而最为主要的特点。

2.1.3 心电图疗效评价 由表5、表6可知,两药均有一定改善气滞血瘀型冠心病心绞痛患者心电图作用,且作用近似($P > 0.05$)。

2.2 病、证、心电图疗效相关性分析

2.2.1 病、证疗效与心电图改善相关性分析 由表7、表8可知,由以上可见,治疗组、对照组的证、病疗效与心电图疗效 Spearman 相关均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2.2 病、证积分治疗前后变化及其相关性分析

表9说明,2组病例疗后证候与疾病积分均有明显下降,心电图 ST-T 下移值有明显改善,与疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组、对照组的证候积分及心绞痛积分的 Pearson 相关有统计学意义($P < 0.05$)。

但是,在目前的病证结合临床研究中,研究者一般均分别评价病、证及其相关指标的疗效及吧变化情况,对于而病、证及其相关指标的关联性关注不多。分析病证疗效及其相关指标变化的相关性,有助于了解病、证及其相关指标改善的同步性,掌握药物或治疗方法的目标适应证及其特点。同时,也能够不同程度上印证中医辨证的重要性和必要性。

近几十年来,冠心病心绞痛一直是中医药研究热点,并取得了较大进展^[5-6]。现代医学认为^[7],冠心病心绞痛患者一般冠状动脉内粥样斑块较大,狭窄严重,当冠脉供血供氧不能满足心肌需血需氧时,即发生心绞痛。慢性冠状动脉供血不足患者体表心电图主要表现为变化缓慢的缺血性 ST-T 改变,即 ST 段水平型或下斜性压低,可伴或不伴有 T 波倒置。

丹枣口服液的药物组成及功能主治研究丹枣口服液,用药由广枣、桑椹、丹参等组成。功能行气活血,养心涵肝。临床常用于中老年人心脑血管疾病患者症见胸闷心痛,头昏眼花,心烦失眠,口干咽燥等。本次临床结果表明,丹枣口服液对冠心病心绞

痛的症状疗效的总显效率为 55.81%,总有效率为 94.18%,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示该药改善心绞痛症状作用优于对照药。丹枣口服液能明显降低气滞血瘀型冠心病心绞痛的中医学证候积分,对冠心病心绞痛气滞血瘀证的显效率为 38.37%,总有效率为 96.51%。与对照组比较无统计学意义($P > 0.05$),提示丹枣口服液与对照药均能有效改善患者的中医证候及其主要症状。丹枣口服液对冠心病心绞痛的心电图改善疗效的总显效率为 10.47%,总有效率为 40.70%,与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

病、证疗效相关性分析结果表明,丹枣口服液及其对照药物对冠心病心绞痛气滞血瘀型的证候疗效与冠心病心绞痛症状疗效经 Spearman 等级秩相关检验后均具有统计学意义($P < 0.05$);丹枣口服液及其对照药物对冠心病心绞痛气滞血瘀型的证候疗效、心绞痛症状疗效与心电图疗效经 Spearman 等级秩相关检验后其亦具有统计学意义($P < 0.05$)。这说明反映冠心病心绞痛疾病特征的心电图指标或相关症状的改善,与中医证候的改善方向是一致的。提示中医的证与西医的病虽然不同,但均能从不同

角度反应疾病的本质,心绞痛症状向好的方向转变不仅能在相关的实验室指标中反应出来,且更能通过中医证候表现出来。

参考文献

- [1] Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease[J]. Circulation, 1979, 59(3):607-609.
- [2] 郑筱萸.《中药新药临床研究指导原则·中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则》(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:68-73.
- [3] 杨霞,陈学忠.冠心病心绞痛中医药辨证论治研究进展[J].四川中医,2012,30(9):155-158.
- [4] 卞庆来,刘娇萍,邹小娟,等.病证结合模式下的中医证候研究探析[J].中华中医药杂志,2015,30(9):3199-3201.
- [5] 杜莹,贾连群,王列,等.冠心病心绞痛证型分布及辨证规律系统综述[J].实用中医内科杂志,2014,28(3):1-2.
- [6] 李艳娟,王凤荣,张明雪,等.冠心病心绞痛中医证候的文献研究[J].世界中医药,2015,11(3):558-564.
- [7] Schulman-Marcus J, Hartaigh B, Gransar H, et al. Sex-Specific Associations Between Coronary Artery Plaque Extent and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: The CONFIRM Long-Term Registry[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2015, 9(4):364-372.

(2016-05-25 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 968 页)

无统计学意义($P > 0.05$)。进一步两两比较发现气虚血瘀型子宫肌瘤最大径及平均直径为 5~10 cm 者比例均大于气滞血瘀型子宫肌瘤,其余各证型之间最大径及平均直径两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不同中医证候间不同超声回声比例差异有统计学意义($P < 0.05$),其中痰湿瘀结证回声不匀者占 76.47%,气虚血瘀证低回声占 70.59%,远高于两证其他回声所占比例。痰湿瘀结证与气滞血瘀证、气虚血瘀证,气虚血瘀证与气滞血瘀证不同超声回声比例差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各中医证候之间肌瘤单发或多发情况差异以及形态特

征无统计学意义($P > 0.05$)。上述结果提示,不同中医证候在子宫肌瘤位置、大小和回声方面具有一定特征,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 张亚运,周宏光.子宫肌瘤的中医认识和治疗进展[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(7):127-129.
- [2] 司富春,李山霞.近 30 年临床子宫肌瘤中医证型和用药规律分析[J].世界中西医结合杂志,2009,4(1):45-49.
- [3] 田飞,常俊,赵静,等.中医四诊客观化面临的主要问题与挑战[J].天津中医药,2015,32(7):445-448.
- [4] 王常松.对中医“四诊”客观化的思考[J].中国中医基础医学杂志,2009,15(2):85-86.

(2016-05-25 收稿 责任编辑:洪志强)