

· 临床 ·

桂枝茯苓汤合黄连解毒汤治疗不稳定型心绞痛

裴强¹, 桑文凤², 赵习德^{1*}

(1. 新乡医学院第一附属医院, 河南 卫辉 453100; 2. 河南省新乡医学院, 河南 新乡 453000)

[摘要] **目的:** 观察桂枝茯苓汤合黄连解毒汤对不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)患者的临床疗效。**方法:** UA 患者 72 例, 随机分为治疗组 36 例和对照组 36 例。两组均给予常规治疗, 治疗组加用桂枝茯苓汤合黄连解毒汤口服, 共 3 周。观察两组治疗前后临床症状、24 h 动态心电图、血脂及血清高敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)变化。**结果:** 治疗后两组各指标较治疗前均明显改善($P < 0.05$), 治疗组能进一步降低心绞痛发作频率、心肌缺血次数、缺血持续最长时间、心肌缺血总时间及 hs-CRP 水平($P < 0.05$); 升高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)($P < 0.05$)。**结论:** 桂枝茯苓汤合黄连解毒汤对 UA 有确切疗效。

[关键词] 桂枝茯苓汤; 黄连解毒汤; 不稳定型心绞痛; 临床研究; 瘀毒

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0286-04

Clinical Study of Guizhi Fuling Decoction and Huanglian Jiedu Decoction in Treatment of Unstable Angina

PEI Qiang¹, SANG Wen-feng², ZHAO Xi-de^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China;
2. Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic effects of Guizhi Fuling decoction (GFD) and Huanglian Jiedu decoction (HJD) on patients with unstable angina (UA). **Method:** Seventy-two UA patients were randomly assigned to the treatment group (36 cases) and the control (36 cases). All were treated by the regular UA treatment, but to patients in the treatment group, GFD and HJD was given additionally. The course of treatment was three weeks. Before and after the treatments, changes of clinical symptoms, 24-hour ambulatory electrocardiogram (AECG), blood lipids and serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were observed. **Result:** Compared with before treatment, obvious improvement of clinical symptom and experiment index was obtained in two groups. After treatment, the frequency of angina attacks, myocardial ischemia times in 24 h, the longest duration of a single myocardial ischemia, the total duration of myocardial ischemia in 24 h and hs-CRP were reduced and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was increased further in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion:** GFD and HJD showing definite effects on UA.

[Key words] Guizhi Fuling decoction; Huanglian Jiedu decoction; unstable angina; clinical study; blood-stasis and toxin

不稳定型心绞痛是非 ST 段抬高急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的一种类型,病情变化常难以预料,可进一步发展为心肌梗死。其共

同的病理机制并非管腔的严重狭窄,而是管壁粥样硬化斑块不稳定性所致。即各种因素导致炎症细胞大量激活、斑块内局部炎症浸润以及全身炎症介质水

[收稿日期] 20120529(001)

[基金项目] 河南省科技厅课题(4244101149)

[第一作者] 裴强, 主治医师, 硕士, 从事中医药防治心脑血管病研究, Tel:15903026061, E-mail:936016411@qq.com

[通讯作者] * 赵习德, 主任医师, 硕士, Tel:0373-4402024, E-mail:peiruoshui@yahoo.com.cn

平升高、粥样斑块破裂或糜烂,继发完全或不完全闭塞性血栓形成、微血管栓塞及(或)血管痉挛。前人多以益气、温阳、活血等为治则。导师赵习德教授在长期治疗心血管疾病临床工作中,发现 UA 患者在发病的急性期以“瘀毒”证型为多见,运用桂枝茯苓汤合黄连解毒汤化瘀、清热、解毒治疗,取得较好疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 病例均为新乡医学院第一附属医院中西医结合科 2009 年 8 月 - 2011 年 12 月符合纳入标准的住院患者,共 72 例。根据患者就诊的先后顺序,随机分为两组(由 SPSS 统计软件产生随机数字)。治疗组 36 例,男性 21 例,女性 15 例,平均年龄(61.94 ± 7.83)岁,平均病程(4.92 ± 3.73)年;其中 UA 低危者 10 例,中危 18 例,高危 8 例;合并高血压者 17 例,糖尿病者 5 例。对照组 36 例,男性 22 例,女性 14 例,平均年龄(60.36 ± 6.92)年,平均病程(4.44 ± 2.84)年;UA 低危 12 例,中危 18 例,高危 6 例;合并高血压者 15 例,糖尿病者 4 例。全部病例均有不同程度的胸痛,胸闷,心悸,烦躁,口干,口苦,小便黄,大便秘结,舌红或暗,或有瘀点、瘀斑,苔黄腻。两组在性别、年龄、病程和合并症等方面差异均无统计学意义。

1.2 诊断标准 参照中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编委会组成的专家组制订中国《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[1]。

1.3 纳入标准 ①符合 UA 诊断标准;②近期不准行经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术;③签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①经检查证实为急性心肌梗死、继发性心绞痛及其他疾病(如神经官能症、更年期综合征等)所致胸痛者;②合并重度心肺功能不全,重度心律失常,肝、肾、造血系统等严重原发性疾病,恶性肿瘤,精神病患者;③合并感染性疾病及非感染性炎症疾病(如自身免疫性疾病)、内分泌疾病;④孕妇或哺乳期妇女;⑤对治疗药物过敏者或入院前 4 周内服用调脂药物者。

2 方法

2.1 治疗 对照组给予常规治疗,包括:①休息,必要时给予吸氧、止痛等对症治疗;②低盐低脂饮食,有糖尿病患者给予医学营养治疗及控制血糖,高血压者控制血压;③应用硝酸酯类、β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素钙及阿托伐他汀钙等治疗。治疗组在对照组治疗基础上另

予活血解毒中药(桂枝茯苓汤合黄连解毒汤,由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、芍药、黄连、黄芩、黄柏、栀子组成,单味中药配方颗粒剂),水冲成 200 mL,分早晚 2 次服用。两组观察疗程均为 3 周。

2.2 观察指标 记录治疗前后中医证候量化积分及心绞痛的发作频率;治疗前后行 24 h 动态心电图监测,观察心肌缺血次数、缺血持续最长时间、心肌缺血总时间;治疗前后抽取空腹血,测定血脂:甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C);测定血清 hs-CRP 浓度。监测心电图、泌尿粪常规、肝肾功能、心肌酶、凝血功能等并随时记录不良反应发生情况、采取的措施及转归。

2.3 疗效评定^[2]

2.3.1 中医证候疗效评定标准 显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 ≥ 70%;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 ≥ 30%;无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 < 30%。

2.3.2 临床疗效评定标准 显效:心绞痛症状消失或发作每周不多于 2 次,基本不用硝酸甘油,静息心电图缺血改变恢复正常;有效:心绞痛发作次数及硝酸甘油用量减少 ≥ 50%,心电图 ST 段改善 ≥ 50%、或主要导联倒置 T 波变浅达 50% 以上或 T 波由平坦变为直立;无效:心绞痛发作次数减少 < 50%,硝酸甘油用量减少 < 50%,心电图改变达不到以上标准。显效 + 有效为总有效。

2.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 for Windows 统计软件分析资料,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后及组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 中医证候疗效比较 治疗组总有效率及显效率均优于对照组(*P* < 0.05)。见表 1。

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗	36	20(55.56) ¹⁾	14(38.89)	2(5.56)	34(94.44) ¹⁾
对照	36	9(25.00)	13(36.11)	14(38.89)	22(61.11)

注:与对照组比较¹⁾ *P* < 0.05(表 2 同)。

3.2 两组临床疗效比较 治疗组与对照组总有效率比较,差异无统计学意义;而两组显效率比较,治疗组优于对照组(*P* < 0.05)。见表 2。

3.3 两组治疗前后血脂、hs-CRP 水平变化 治疗前两组血脂及 hs-CRP 均无显著性差异。治疗后血

表 2 两组患者治疗前后疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗	36	19(52.78) ¹⁾	13(36.11)	4(11.11)	32(88.89)
对照	36	10(27.78)	17(47.22)	9(25.00)	27(75.00)

脂比较,两组 TG,TC,LDL-C 较治疗前均明显下降 ($P < 0.05$),两组间比较差别无统计学意义;两组 HDL-C 较治疗前显著升高 ($P < 0.05$),且治疗组高于对照组 ($P < 0.05$);治疗后两组血清 hs-CRP 水平

表 3 两组治疗前后血脂、hs-CRP 水平变化比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	时间	TG/mmol·L ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	hs-CRP/mg·L ⁻¹
治疗	治疗前	2.49 ± 1.08	6.30 ± 0.74	1.13 ± 0.21	4.36 ± 0.71	5.79 ± 3.10
	治疗后	1.93 ± 0.61 ¹⁾	4.13 ± 0.48 ¹⁾	1.25 ± 0.11 ^{1,2)}	2.24 ± 0.44 ¹⁾	2.99 ± 1.13 ^{1,2)}
对照	治疗前	2.48 ± 1.12	6.14 ± 0.79	1.10 ± 0.22	4.29 ± 0.74	5.60 ± 3.65
	治疗后	2.14 ± 0.81 ¹⁾	4.18 ± 0.64 ¹⁾	1.17 ± 0.11 ¹⁾	2.35 ± 0.60 ¹⁾	3.61 ± 1.35 ¹⁾

注:与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组同期比较,²⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

表 4 两组治疗前后心绞痛及心电图变化比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	时间	心绞痛发作频率/次/周	24 h 心肌缺血数/次	缺血持续最长时间/min/次	心肌缺血总时间/min·d ⁻¹
治疗	治疗前	18.08 ± 8.60	11.89 ± 4.52	16.92 ± 5.67	95.01 ± 33.31
	治疗后	3.50 ± 3.20 ^{1,2)}	3.33 ± 2.14 ^{1,2)}	4.51 ± 2.78 ^{1,2)}	10.68 ± 8.42 ^{1,2)}
对照	治疗前	17.11 ± 8.46	12.22 ± 4.71	15.96 ± 5.49	96.75 ± 38.56
	治疗后	6.22 ± 3.87 ¹⁾	6.00 ± 2.65 ¹⁾	9.06 ± 3.38 ¹⁾	27.91 ± 14.70 ¹⁾

3.5 不良反应 治疗组与对照组均未见明显不良反应。

4 讨论

心绞痛属中医学“胸痹”、“心痛”范畴,早在张仲景的《金匱要略》中将其病机概括为“阳微阴弦”。后世据此认为本病属本虚标实之证,本虚多为气虚、阳虚、气阴两虚,标实多为气滞、血瘀、寒凝、痰阻,临床也多以益气温阳、活血化瘀、通阳宣痹化痰等为原则进行治疗。这种认识主要源于心脏本身所具有的生理功能而推论。而导师在长期临床实践中所见 UA 患者在发病的急性期更多表现出一派痰瘀热毒内盛的症候。推测产生这种不同认识的原因可能是:①随着近年来生活水平的提高、生活方式、饮食结构的改变、环境及疾病谱的变化,导致现代人疾病特点实证多而虚证少;②患者所处病理阶段不同,如不同类型(如稳定型心绞痛与 UA)、不同时期(如急性发作与相对稳定期)。正如古人多见肝胆湿热的“急性甲型肝炎”而今人多见脾虚的“慢性乙型病毒性肝炎”一样。通过复习文献,发现热毒致胸痹的记载在历代医学著作中也不乏叙述。如《素问·刺热》:心热病者,先不乐,数日乃热,热争则卒心痛;其言即指情志不舒,郁而化热,热甚则邪正相争故引起心痛。《素问·至真要大论篇》:火热受邪,心病生

较治疗前均明显下降 ($P < 0.05$),且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

3.4 两组治疗前后心绞痛发作频率及心肌缺血变化 治疗前两组患者心绞痛发作频率与心肌缺血情况均无显著性差异,具有可比性。治疗后两组心绞痛发作频率、24 h 心肌缺血次数、单次缺血持续时间、24 h 心肌缺血总时间较治疗前均明显减少 ($P < 0.05$),且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

焉;《圣济总录·伤寒统论》:毒热内瘀,则变为瘀血;《血证论·脏腑病机论》:火结则为结胸,为痞,为痛,火不宣发则为胸痹;《医林改错》:血受热而煎熬成块。结合现代医学有关炎症在 ACS 发病中的重要作用,人们逐渐认识到“热毒化瘀”、“瘀毒内蕴”可能才是 UA 发生的关键病机。有学者提出心血管血栓性疾病“瘀毒”病因学说和“瘀毒致变”病理机转,认为血瘀是贯穿于冠心病发展过程的中心环节,也是稳定期患者的基础病理状态。若瘀久化热、酿生毒邪,或从化为毒,可致瘀毒内蕴。如迁延日久或失治误治,则正消邪长,一旦外因引动、蕴毒骤发,则蚀肌伤肉,进而痰瘀热毒搏结,痹阻心脉,导致病情突变,出现 UA、急性心肌梗死、心源性猝死等急危重症^[3]。

热敏成像所见冠脉内壁易损斑块呈现“红色”而稳定斑块呈现“蓝色”,且不稳定斑块温度的升高与炎症反应密切相关^[4]。美国著名心脏病专家 Libby 形象地把动脉粥样硬化炎症反应称为“内火”^[5]。血液中多种炎症因子,如 hs-CRP、肿瘤坏死因子、单核细胞趋化蛋白、血栓调节蛋白、血栓前体蛋白、氧化型低密度脂蛋白、基质金属蛋白酶、CD40 配体等,恰似“瘀毒内蕴”的微观表征,而在所有炎症反应标记物中,hs-CRP 是最敏感的指标之一,对 ACS 及其预后具有独立预测价值^[6]。hs-CRP 每增

高一个标准差,非致死性心梗及心源性猝死危险增加45%,当hs-CRP > 3.6 mg·L⁻¹时冠状动脉事件危险增加两倍。美国疾病控制中心和美国心脏病学会制定的指导原则,确定hs-CRP与冠心病的危险水平分级,即相对危险水平:hs-CRP < 1 mg·L⁻¹为低度,1~3 mg·L⁻¹为中度,> 3 mg·L⁻¹为高度。CRP不仅是一个“旁观者”,而且还直接参与了心血管疾病的发生与发展。其水平与冠心病的严重程度或斑块的稳定性密切相关。

观念的改变、理论的创新直接导致治疗的变革^[7]。已有较多实验研究显示清热解毒代表方黄连解毒汤全方及单味中药具有调节血脂、降压、抗氧化、抗血小板及抗凝、减少炎症反应、保护血管内皮、稳定动脉粥样硬化斑块、抑制心肌重塑、增加心肌对缺血缺氧的耐受性等多方面作用,且复方作用更强^[8-10]。而活血化瘀代表方桂枝茯苓汤全方5味药均有抗炎作用^[11]。作者前期的动物实验也显示本方能改善内皮功能,降低血清hs-CRP水平^[12]。桂枝茯苓汤本是张仲景治疗妇人宿有癥病,妊娠胎动,漏下不止而设;而黄连解毒汤源于唐·王焘的《外台秘要》,主治三焦火毒热盛之证。后世将此二方用于心血管病者少见。但据异病同治,审病求因之则,本研究通过痰瘀毒热同治之法,合此二方用于UA患者的治疗。桃仁合丹皮破恶血消癥癖,又合黄连、黄柏、黄芩、栀子苦寒直折,泻火解毒,清血热化瘀毒,所谓祛邪即能扶正;患症之初必因寒,桂枝能温通血脉,化气而消其本寒,并防苦寒药寒凉凝血之弊;茯苓渗利下行而益心脾之气,芍药敛肝血而扶脾,使能统血,则养正即所以去邪耳。两方合二为一,具有活血化瘀、清热解毒、化痰消癥之功效,恰合UA病机。

实验研究发现^[13],单用黄连解毒汤防治内毒素性休克,并不能发挥理想的疗效。若同时加用活血通络中药则能显著降低内毒素血症小鼠的死亡率。古方常用黄连、干姜治痢,黄连、吴茱萸治肝火,黄连、大蒜治伏暑、下血,黄连、细辛治口疮等,皆是一冷一热,一阴一阳,寒因热用,热因寒用。导师治疗UA时,清热与温化并用,解毒与活血并重,因证制宜,主辅相佐,阴阳相济,所以有成功而无偏性之害;能苦燥之益而无苦燥之弊,深得制方之精要。本研究结果显示UA患者血清hs-CRP水平明显升高,桂枝茯苓汤合黄连解毒汤能在积极的现代医学规范治疗基础上,进一步降低UA患者的血清hs-CRP水平;缓解临床症状;改善心电图的心肌缺血的表现。

更有意义的是,与对照组相比虽然没有显示明显降低TC,LDL-C及TG的作用,HDL-C却有显著升高。提示桂枝茯苓汤合黄连解毒汤是治疗UA的有效方剂且无明显不良反应,作用可能是多层次、多环节、多靶点的,而单味中药配方颗粒剂疗效确切,服用方便;也提示UA可从瘀毒论治,为胸痹心痛的治疗提供了新的方法与思路,值得进一步深入研究及推广。

[参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(4):295.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:68.
- [3] 徐浩,史大卓,殷惠军,等.“瘀毒致变”与急性心血管事件:假说的提出与临床意义[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(10):934.
- [4] Madjid M, Willerson J T, Casscells S W. Intracoronary thermography for detection of high-risk vulnerable plaques[J]. J Am Coll Cardiol, 2006,47(8): C80.
- [5] Libby P. Atherosclerosis: the new view[J]. Scientific American, 2002, 286(5): 46.
- [6] Haverkate F, Thompson S G, Pyke S D, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina[J]. Lancet, 1997, 349(9050): 462.
- [7] 徐浩,陈可冀. 从对动脉粥样硬化认识转变看中西医结合的优势与切入点[J]. 中国中西医结合杂志, 2007,27(1):5.
- [8] 王蕾,周苏宁,蔚青. 黄连解毒汤在心血管疾病预防与治疗领域的研究进展[J]. 中医药导报,2010,16(4):118.
- [9] 宋建芳,王宏洁,司南,等. 黄连解毒汤的抗氧化作用及抑制乙酰胆碱酯酶活性的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(5):61.
- [10] 张志伟,岳桂华,罗远. 黄连解毒汤对自发性高血压大鼠血栓前状态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(2):105.
- [11] 秦泗涟,马利华,贾晓斌,等. 桂枝茯苓方物质基础及其制剂质量控制模式研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,17(13):270.
- [12] 裴强,桑文凤,臧利,等. 桂枝茯苓胶囊抗动脉粥样硬化作用的实验研究[J]. 国际中医中药杂志,2010,32(6):493.
- [13] 王华东,陆大祥,王彦平,等. 复方中药对内毒素引起的小鼠死亡率和多器官损伤的影响[J]. 暨南大学学报:医学版,2004,25(2):129.

[责任编辑 邹晓翠]