

愈风宁心滴丸联合曲美他嗪治疗冠心病的临床研究

陈靖¹, 王素梅²

1. 北京市东城区第一人民医院 内科, 北京 100075

2. 北京市房山区中医医院 内科, 北京 102400

摘要: **目的** 探讨愈风宁心滴丸联合曲美他嗪治疗冠心病的临床效果。**方法** 选取2015年8月—2017年12月北京市东城区第一人民医院收治的92例冠心病患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各46例。对照组口服盐酸曲美他嗪片, 1片/次, 3次/d。治疗组在对照组基础上口服愈风宁心滴丸, 15丸/次, 3次/d。两组均连续治疗4周。观察两组的中医证候疗效和心电图疗效, 比较两组治疗前后主要中医证候、低/高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C/HDL-C)、红细胞沉降率(ESR)、相邻心率间期差>50 ms的个数占总心跳次数的百分比(PNN50)、RR间期总体标准差(SDNN)、C反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、中性粒细胞(N)/淋巴细胞(L)比值(NLR)的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组中医证候疗效分别为78.26%、93.48%, 心电图疗效分别为71.74%、89.13%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组各项中医证候积分及总分、LDL-C/HDL-C、ESR值、CRP、Hcy、外周血NLR值较治疗前均显著降低, 但PNN50、SDNN值均显著增加, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组各项中医证候积分及总分、LDL-C/HDL-C、ESR值、CRP、Hcy、外周血NLR值均显著低于对照组, 但PNN50、SDNN值显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 愈风宁心滴丸联合曲美他嗪治疗冠心病具有较好的临床疗效, 可有效缓解患者症状, 改善血脂代谢和心脏自主神经功能, 改善机体免疫炎症状态, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 愈风宁心滴丸; 盐酸曲美他嗪片; 冠心病; 中医证候积分; 低/高密度脂蛋白胆固醇; 红细胞沉降率; RR间期总体标准差; C反应蛋白; 同型半胱氨酸

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)06-1371-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.017

Clinical study of Yufeng Ningxin Dripping Pills combined with trimetazidine in treatment of coronary heart disease

CHEN Jing¹, WANG Su-mei²

1. Department of Internal Medicine, the First People's Hospital of Dongcheng District in Beijing, Beijing 100075, China

2. Department of Internal Medicine, Fangshan Traditional Chinese Medicine Hospital of Beijing, Beijing 102400, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Yufeng Ningxin Dripping Pills combined with trimetazidine in treatment of coronary heart disease. **Methods** Patients (92 cases) with coronary heart disease in the First People's Hospital of Dongcheng District in Beijing from August 2015 to December 2017 were randomly divided into control (46 cases) and treatment (46 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Trimetazidine Dihydrochloride Tablets, 1 tablet/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yufeng Ningxin Dripping Pills on the basis of the control group, 15 pills/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the TCM syndrome efficacy and electrocardiogram efficacy were evaluated, and TCM symptoms score, LDL-C/HDL-C, ESR, PNN50, RR, SDNN, CRP, Hcy, and NLR in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the TCM syndrome efficacy in the control group were 78.26% and 93.48%, and electrocardiogram efficacy in two groups were 71.74% and 89.13%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores and total scores of various TCM syndromes, LDL-C/HDL-C, ESR, CRP, Hcy, and NLR in two groups were significantly decreased, but PNN50 and SDNN were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, total scores of various TCM syndromes, LDL-C/HDL-C, ESR, CRP, Hcy,

收稿日期: 2018-01-29

作者简介: 陈靖, 副主任医师, 研究方向是中西医结合临床心血管方向。E-mail: bjcjdoctor@163.com

and NLR in the treatment group were lower than those in the control group, but PNN50 and SDNN in the treatment group were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yufeng Ningxin Dripping Pills combined with trimetazidine has significant clinical effect in treatment of coronary heart disease, and can effectively alleviate symptoms, and can improve blood lipid metabolism and cardiac autonomic nervous function, and also can improve the immune inflammatory state of the body, which has a certain clinical application value.

Key words: Yufeng Ningxin Dripping Pills; Trimetazidine Dihydrochloride Tablets; coronary heart disease; TCM symptoms score; LDL-C/HDL-C; ESR; SDNN; CRP; Hcy

冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）是常见的心血管疾病，40岁以上男性的发病率较高。患者往往合并多种基础疾病，临床表现为突感心前区疼痛，且多为发作性绞痛、压榨痛或压迫痛^[1]。冠心病若防治不得当，除了易引发心肌梗死、心绞痛之外，还能造成心室颤动等各种心律失常和心力衰竭等严重并发症，更甚者可出现猝死。当前临床处理本病以生活习惯改变、药物治疗、介入治疗及外科手术等手段为主，但药物治疗仍是关键^[2]。曲美他嗪属抗代谢药物，具有保护线粒体功能、减轻细胞内钙超载与酸中毒、优化心肌代谢等作用，适用于防治心绞痛发作^[3]。愈风宁心滴丸为单方中成药，有熄风通络、活血化瘀、解痉止痛之功效，能增加冠脉血流量，主治冠心病等心血管疾病^[4]。因此，本研究对冠心病采取愈风宁心滴丸联合曲美他嗪进行治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年8月—2017年12月北京市东城区第一人民医院收治的92例冠心病患者，均满足冠心病的诊断标准^[5]。其中男51例，女41例；吸烟57例；年龄43~75岁，平均年龄（60.5±5.7）岁；病程1~10年，平均病程（4.5±1.1）年；基础疾病：高血脂症29例，糖尿病36例，高血压43例。

入选标准 （1）冠心病病程≥1年；（2）自愿受试，签订知情同意书；（3）年龄40~75岁；（4）临床资料齐全；（5）入组前近1个月内未有活血化瘀中药使用史；（6）合并的基础病（高血脂症、糖尿病等）尚可有效控制。

排除标准 （1）患有肺源性心脏病、危重高血压病、病态窦房结综合征、心源性休克、肥厚性心肌病、房室传导阻滞（>Ⅱ度）等其他疾患者；（2）对多种药物过敏或过敏体质者；（3）有抗血栓禁忌证或出血倾向者；（4）合并感染、精神疾病、肝肾功能障碍或肿瘤者；（5）哺乳或妊娠期妇女；（6）有血管内球囊扩张成形术、冠脉搭桥术等血运重建

史者。

1.2 药物

愈风宁心滴丸由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产，规格33 mg/丸，产品批号150105、160423；盐酸曲美他嗪片由北京万生药业有限责任公司生产，规格20 mg/片，产品批号31505102、31610203。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将92例患者随机分成对照组和治疗组，每组各46例。其中对照组男性24例，女22例；吸烟30例；年龄43~75岁，平均年龄为（59.9±6.1）岁；病程2~10年，平均病程（4.6±1.3）年；基础疾病：高血脂症15例，糖尿病20例，高血压14例。治疗组男27例，女19例；吸烟27例；年龄45~74岁，平均年龄（60.8±5.5）岁；病程1~8年，平均病程（4.2±1.0）年；基础疾病：高血脂症14例，糖尿病23例，高血压12例。两组基线资料比较差异均无统计学意义，具有可比性。

所有患者均予以相同的改变不良生活习惯及抗凝、硝酸酯类药物、钙通道阻断剂、调脂、抗血小板等综合基础治疗。对照组口服盐酸曲美他嗪片，1片/次，3次/d。治疗组在对照组基础上口服愈风宁心滴丸，15丸/次，3次/d。两组均连续治疗4周。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

1.4.1 中医证候疗效判定标准 症状体征（如胸痛、心悸等）明显缓解，证候积分（N）减少≥70%者为显效；以上症状体征均见缓解，30%≤N减少<70%者为有效；症状体征（如心前区不适、心悸等）未有变化，甚或加重，N减少<30%者为无效；N减少<0，上述症状体征（包括胸痛、乏力等）均有恶化者为加重。

$N \text{ 减少} = (\text{治疗前症候积分} - \text{治疗后症候积分}) / \text{治疗前症候积分}$

1.4.2 心电图疗效判定标准 心电图恢复至正常范围者为显效；治疗后，原S-T段下降部分回升>0.05 mV（仍未及正常范围），倒置T波（位于主要导联

上)变浅>25%,或室内/房室传导阻滞改善,T波由平坦转为直立者为有效;治疗前后心电图基本不变者为无效;较治疗前,S-T段降低>0.05mV,倒置T波加深>25%,或出现室内/房室传导阻滞、异位心律,平坦T波变倒置,直立T波变平台者为加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

(1)每位患者均于治疗前后对各主要中医症候(胸痛、气短、胸闷、心悸)进行1次积分,按照无、轻、中、重4级评分法对各症候的严重程度进行分级量化,并以0、1、2、4分依次对应,分数越高说明症状越重^[6]。(2)低/高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C和HDL-C)水平分别运用聚乙烯硫酸沉淀法和磷钨酸-镁沉淀法检测,并计算LDL-C/HDL-C比值;选用血沉分析仪测定红细胞沉降率(ESR);采用十二导联动态心电图分析相邻心率间期差>50ms的个数占总心跳次数的百分比(PNN50)、心率间期总体标准差(SDNN)。(3)C反应蛋白(CRP)采取免疫透射比浊法测定其血清水平,运用荧光偏振免疫法检测同型半胱氨酸(Hcy)血清水平,采用五分类血液细胞分析仪对中性粒细胞(N)、淋巴细胞(L)进行计数,并计算N与L比值(NLR)。

1.6 不良反应

详细记录各患者治疗期间由药物引起的便秘、腹痛、恶心等不良反应。

1.7 统计学分析

运用统计软件SPSS 20.0处理数据,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用t检验。

2 结果

2.1 两组中医证候疗效比较

治疗后,对照组显效14例,有效22例,总有效率为78.26%;治疗组显效18例,有效25例,总有效率为93.48%,两组中医证候疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组心电图疗效比较

治疗后,对照组显效12例,有效21例,总有效率为71.74%;治疗组显效15例,有效26例,总有效率为89.13%,两组心电图疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组中医症候积分比较

治疗后,两组各项中医症候积分及总分较治疗前均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组各项中医症候积分及总分均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组理化指标比较

治疗后,两组LDL-C/HDL-C、ESR值均显著降低,但PNN50、SDNN值均显著增加,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组LDL-C/HDL-C、ESR值低于对照组,但PNN50、SDNN值高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组CRP、Hcy、NLR比较

治疗后,两组CRP、Hcy、NLR较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组CRP、Hcy、NLR均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表1 两组中医证候疗效比较

Table 1 Comparison on TCM syndrome efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 加重/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|------|--------|
| 对照 | 46 | 14 | 22 | 10 | 0 | 78.26 |
| 治疗 | 46 | 18 | 25 | 3 | 0 | 93.48* |

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组心电图疗效比较

Table 2 Comparison on electrocardiogram efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 加重/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|------|--------|
| 对照 | 46 | 12 | 21 | 13 | 0 | 71.74 |
| 治疗 | 46 | 15 | 26 | 5 | 0 | 89.13* |

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组中医症候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TCM symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | 胸痛积分 | 气短积分 | 胸闷积分 | 心悸积分 | 总分 |
|----|-----|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 对照 | 46 | 治疗前 | 2.75±0.63 | 2.38±0.55 | 2.69±0.73 | 2.54±0.63 | 10.89±1.67 |
| | | 治疗后 | 1.53±0.28* | 1.22±0.37* | 1.30±0.18* | 1.16±0.15* | 5.65±1.21* |
| 治疗 | 46 | 治疗前 | 2.59±0.71 | 2.26±0.60 | 2.53±0.70 | 2.43±0.59 | 10.33±1.82 |
| | | 治疗后 | 0.82±0.14*▲ | 0.64±0.09*▲ | 0.76±0.11*▲ | 0.57±0.08*▲ | 2.78±0.30*▲ |

同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

表4 两组理化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on physical and chemical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | LDL-C/HDL-C | ESR/(mm·h ⁻¹) | PNN50/% | SDNN/ms |
|----|-----|------|-------------|---------------------------|--------------|----------------|
| 对照 | 46 | 治疗前 | 3.12±0.89 | 35.78±6.75 | 16.89±3.07 | 87.54±16.39 |
| | | 治疗后 | 2.63±0.67* | 29.54±5.23* | 20.33±4.41* | 101.36±17.62* |
| 治疗 | 46 | 治疗前 | 3.03±0.72 | 33.59±6.14 | 16.36±2.78 | 85.03±15.78 |
| | | 治疗后 | 2.34±0.51*▲ | 24.17±4.53*▲ | 24.65±3.12*▲ | 113.21±14.29*▲ |

同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

表5 两组CRP、Hcy、NLR比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on CRP, Hcy, and NLR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | CRP/(mg·L ⁻¹) | Hcy/(μmol·L ⁻¹) | NLR |
|----|-----|------|---------------------------|-----------------------------|-------------|
| 对照 | 46 | 治疗前 | 8.54±2.37 | 15.68±3.78 | 2.67±0.52 |
| | | 治疗后 | 4.83±1.10* | 9.89±2.07* | 2.43±0.45* |
| 治疗 | 46 | 治疗前 | 8.72±2.19 | 15.21±3.93 | 2.59±0.48 |
| | | 治疗后 | 3.06±0.82*▲ | 7.64±1.34*▲ | 2.05±0.31*▲ |

同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生头痛1例, 不良反应发生率为2.17%; 治疗组发生便秘1例, 恶心1例, 头痛1例, 不良反应发生率为6.52%, 两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

冠状动脉粥样硬化是导致冠心病的主要病因。动脉粥样硬化的形成与细胞外基质、局部血流动力学、遗传学、动脉壁细胞、血液成分(尤其是低密度脂蛋白、血小板、单核细胞)、环境等多重因素有关。冠心病的发病机制尚未完全阐明, 可能与内皮损伤、炎症反应、血脂代谢异常等密切相关^[7]。本病的危险因素较多, 包括不可改变因素(如家族史、年龄、性别)和可改变因素(高血压、超重/肥胖、不良生活方式、社会心理因素、血脂异常、高血糖/糖尿病等), 因此早期积极干预治疗对改善冠心病患

者预后意义重大。目前临床治疗冠心病的药物种类繁多, 包括硝酸酯类(如硝酸异山梨酯、硝酸甘油)、纤溶药物(如尿激酶、链激酶)、钙通道阻断剂(有地尔硫卓、维拉帕米)、他汀类药物(如洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀)、β受体阻滞剂(有美托洛尔、比索洛尔)等^[8]。曲美他嗪为抗心绞痛药, 可刺激葡萄糖氧化、抑制脂肪酸氧化, 对处于缺血或缺氧状态下的细胞能量代谢进行保护, 稳定细胞内环境, 继而有效发挥抗心肌缺血作用, 临床已将其广泛用于治疗冠心病^[9]。

冠心病可归属于“心痛”“胸痹”等范畴。中医学认为本病的发生与脾胃虚弱、劳倦内伤、年老体衰等关系密切, 素体气血生化乏源, 致使心气亏虚, 引起心血运行不畅, 故而发病^[10]。因此心血瘀阻是冠心病的核心病机。愈风宁心滴丸是由单味中药葛根经现代制药技术研制而成, 有益气活血、除烦止

温、解痉止痛之效，这与冠心病的中医基本病机要点恰好切合。梁李恒等^[11]报道显示愈风宁心滴丸可通过提高机体抗缺氧能力、增加冠脉血流量等途径，减轻心肌缺血，从而改善冠心病患者气促、心悸等症状，效果显著。本研究中采取愈风宁心滴丸联合曲美他嗪治疗的治疗组治疗4周后中医证候、心电图总有效率分别为93.48%、89.13%，较给予曲美他嗪治疗的对照组（78.26%、71.74%）均明显更高；同时治疗组同期各项中医症候积分及总分较对照组治疗后均显著降低。说明冠心病采取愈风宁心滴丸联合曲美他嗪联合治疗对消除患者症状体征、改善心脏功能等更有利。此外本研究中两组患者均以便秘、头痛等轻微药物不良反应为主，可见冠心病患者对愈风宁心滴丸联合曲美他嗪治疗方案的耐受性较好。

血脂异常是冠心病的危险因素之一，其中LDL-C具有促动脉粥样硬化的作用，而HDL-C可通过抗氧化、抗炎及胆固醇逆转运等途径发挥抗动脉粥样硬化；随着冠脉病变程度的增加，LDL-C/HDL-C值逐渐升高^[12]。血液流变学异常是冠心病患者重要的病理生理特征，呈现出ESR加快等一系列改变，继而可导致冠心病病情加重^[13]。冠心病患者往往伴有心脏自主神经功能紊乱，心率变异性（HRV）是定量评估其功能状态的客观指标，本病患者HRV降低，表现为HRV时域指标PNN50、SDNN值均下降^[14]。在冠心病发生发展中CRP可通过激活补体、刺激免疫应答等方式，加速冠脉粥样硬化进程，体内CRP浓度亦随冠脉病变程度的加重而逐渐增高^[15]。Hcy在冠心病整个发病过程中起到了重要促进作用，其可通过促进血栓形成、加速脂质过氧化、损伤血管内皮功能等作用机制参与病情进展^[16]。NLR属冠心病的独立危险因素，中性粒细胞作为炎症细胞能分泌氧化自由基和多种炎症介质，加剧冠脉的局部炎性损伤，进而加重心肌损伤；但与此同时淋巴细胞数量会受氧化应激与炎症反应的影响而降低^[17]。本研究中治疗组治疗后LDL-C/HDL-C、ESR值、CRP、Hcy水平和外周血NLR值较对照组同期均显著更低，PNN50、SDNN值均显著更高；提示愈风宁心滴丸联合曲美他嗪治疗冠心

病的效果确切。

综上所述，愈风宁心滴丸联合曲美他嗪治疗冠心病具有较好的临床疗效，可有效缓解患者症状，改善血脂代谢和心脏自主神经功能，改善机体免疫炎症状态，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘冰冰. 冠心病的临床表现及治疗探析 [J]. 中外医疗, 2010, 29(21): 103.
- [2] 陈佳楠, 姚霞, 周涵. 冠心病治疗方法的研究进展 [J]. 按摩与康复医学, 2016, 7(11): 8-9.
- [3] 徐怀东, 李雪梅. 曲美他嗪药理学与临床研究进展 [J]. 临床误诊误治, 2010, 23(3): 278-280.
- [4] 施存元. 愈风宁心滴丸的质量标准研究 [J]. 中草药, 2001, 32(10): 894-895.
- [5] 孙勤国, 王建久, 郑云, 等. 冠心病 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 3-4.
- [6] 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: 68-73.
- [7] 石衍梅, 李洁, 蔚若川, 等. 冠心病发病机制研究进展 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2016, 33(2): 137-138.
- [8] 李清. 冠心病药物治疗研究进展 [J]. 中国医学创新, 2009, 6(21): 191-192.
- [9] 郭瑄, 周建生. 心肌代谢性药物-曲美他嗪临床研究进展 [J]. 心脏杂志, 2003, 15(4): 378-380.
- [10] 朱苗苗, 高永翔. 冠心病中医病因病机认识 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(11): 1336-1339.
- [11] 梁李恒, 谢刚, 敬叶, 等. 愈风宁心滴丸治疗冠心病60例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(22): 2860-2860.
- [12] 赵艳芳, 徐彧, 王砚青, 等. 血脂及部分血脂比值对冠心病的诊断价值 [J]. 山东医药, 2012, 52(48): 94-95.
- [13] 祁贺栋. 冠心病时血液流变学指标变化及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2005, 20(6): 76-77.
- [14] 姜悦, 杜凤和, 郭一力. 心率变异性与冠心病相关性研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(3): 237-239.
- [15] 颜敏, 郑卫东. 冠心病与C反应蛋白的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(6): 441-442.
- [16] 朱旭, 郑利平. 冠心病患者血清Hcy、hs-CRP、Cys-C水平变化及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(18): 1459-1460.
- [17] 刘子铭, 赵菲菲, 李凯勇, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和冠心病关系的探讨 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2018, 39(1): 114-119.