

## 【临床评价】

## 注射用益气复脉(冻干)联合尼可地尔治疗气阴两虚型微血管性心绞痛的临床评价

郭兴邦, 胡美琴\*, 高锐婷, 李 思

河北省退役军人总医院, 河北 邢台 054000

**摘要:** 目的 评价注射用益气复脉(冻干)联合尼可地尔治疗气阴两虚型微血管性心绞痛的临床疗效和安全性。方法 选择2017年4月—2019年6月河北省退役军人总医院收治的气阴两虚型微血管性心绞痛患者80例,随机分为对照组和观察组(各40例)。对照组给予基础治疗+口服尼可地尔5 mg/次,3次/d;观察组在对照组治疗基础上+注射用益气复脉(冻干)5.2 g溶于9%生理盐水250 mL中,静脉滴注1次/d。两组均连续治疗14 d。比较两组的临床疗效、Duke运动平板评分和中医气阴两虚证候疗效。结果 治疗前两组患者的Duke运动平板评分和气阴两虚证候评分没有统计学差异。治疗后,观察组的治疗总有效率为87.50%,对照组为65.00%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组得Duke运动平板评分均较治疗前提高( $P < 0.05$ ),且观察组的Duke运动平板评分及危险分层均优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组气阴两虚证候评分均有改善( $P < 0.05$ ),且观察组的中医证候有效率明显优于对照组( $P < 0.05$ )。两组未出现与治疗相关的不良反应。结论 对于气阴两虚型微血管性心绞痛的患者,在常规西药基础上加注射用益气复脉(冻干)治疗较单独使用西药的效果明显,且比较安全。

**关键词:** 微血管性心绞痛;注射用益气复脉(冻干);气阴两虚;Duke运动平板评分;临床疗效

中图分类号: R285.6, R286.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)08-1597-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.022

## Clinical evaluation of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with nicorandil in treatment of microvascular angina with Qi and Yin deficiency

GUO Xingbang, HU Meiqin, GAO Ruiting, LI Si

Hebei General Hospital for Retired Soldiers, Xingtai 054000, China

**Abstract:** **Objective** To observe the clinical effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with nicorandil in the treatment of microvascular angina with Qi and Yin deficiency. **Methods** A total of 80 patients with microvascular angina with Qi and Yin deficiency were randomly selected and divided into the control group ( $n=40$ ) and the observation group ( $n=40$ ). The patients in control group were treated with western medicine standard treatment + *po* nicorandil 5 mg, 3 times per day, and the patients in observation group were treated as control group + Yiqi Fumai Lyophilized Injection 5.2 g + 0.9% sodium chloride injection 250 mL, intravenous drip, once per day, and two groups were treated 14 days. Clinical efficacy, Duke exercise plate score, Traditional Chinese Medicine (TCM) symptom scores and efficacy were compared between the two groups before and after treatment in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment of the observation group was 87.50%, the total effective rate of control group was 65.00%, and the effect of the observation group was obviously better than that of the control group, and the difference was statistically. Duke exercise plate score showed that the score and risk stratification in the observation group were better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). And the total effective rate of TCM symptom scores and efficacy were compared between the two groups before and after treatment, and there was statistical difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** It is more effective to add Yiqi Fumai Lyophilized Injection on the basis of conventional western medicine than western

收稿日期: 2020-07-07

第一作者: 郭兴邦(1985—),男,主治医师,学士,研究方向为心血管内科。Tel: (0319)2292922 E-mail: guoxingbang@126.com

\*通信作者: 胡美琴(1970—),女,主任医师,硕士,研究方向为心血管介入。Tel: (0319)2292922 E-mail: matengzhou@sina.com

medicine alone for patients with microvascular angina pectoris.

**Key words:** microvascular angina; Yiqi Fumai Lyophilized Injection; Qi and Yin deficiency; Duke exercise plate score; clinical effect

微血管性心绞痛是指在多种致病因素的作用下,冠状前小动脉和小动脉的结构和(或)功能异常所致的劳力性心绞痛或心肌缺血客观证据的临床综合征<sup>[1-2]</sup>。微循环结构改变、功能改变(内皮功能异常、微血栓形成、微血管痉挛等)以及血管外机制(外部挤压、组织水肿、心脏舒张时间缩短)等均参与冠脉微循环功能障碍的发病<sup>[3]</sup>。微血管性心绞痛涉及患者人群广泛,并且会增加冠心病不良事件的发生风险,已经逐步被人们认识和关注,被认为是未来冠心病治疗的突破<sup>[4]</sup>。

目前临床上西医对不同患者几乎都采用以抗血小板、硝酸酯类、钙离子拮抗剂、他汀类、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、尼可地尔等西药综合治疗为主<sup>[5]</sup>。但是因本病发病机制不明确,多数患者疗效欠佳,导致患者反复就医,甚至产生焦虑、抑郁情绪。中医的辨证论治理论对治疗疾病有独特的优势,中医药在防治冠心病心绞痛方面显示良好的临床疗效和应用前景。注射用益气复脉(冻干)以红参、麦冬、五味子为主要组成的中药冻干粉针剂,具有益气养阴之功效,治疗气阴两虚型冠心病、心绞痛取得较好疗效<sup>[6]</sup>。本研究采用中西医结合疗法,以气阴两虚型微血管性心绞痛患者为研究对象,以尼可地尔等西医规范化治疗为对照组,西医规范治疗加注射用益气复脉(冻干)为观察组,评价注射用益气复脉(冻干)治疗气阴两虚型微血管性心绞痛的临床疗效与安全性,以期为临床治疗该病提供新的用药方案。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

选择2017年4月—2019年6月河北省退役军人总医院心内科收治的诊断为气阴两虚型微血管性心绞痛的住院患者80例。其中男30例、女50例,年龄32~56岁、平均(45.33±5.44)岁。

**1.1.1 微血管性心绞痛的西医诊断标准<sup>[7]</sup>** (1)发作性胸骨后疼痛,多与劳累、情绪激动等有关,但服用硝酸甘油疗效不佳;(2)静息或负荷状态下心肌缺血的客观证据(心电图ST段压低、心肌灌注缺损或心肌代谢产物增多)但无节段性室壁运动异常;(3)无创或创伤性影像技术测量的冠脉血流储备(CFR)<2.0;(4)冠状动脉造影或冠状动脉计算机断层摄影

检查无明显心外膜下冠状动脉狭窄(狭窄率<20%);(5)排除非心源性胸痛和其他心脏疾病。

**1.1.2 气阴两虚型心绞痛的中医诊断标准** 参照《中药新药治临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>中胸痹气阴两虚型证。主证:胸痛(隐痛)、胸闷(愁气);次证:气短,心悸,疲倦乏力,头晕目眩,面色少华,失眠多梦;舌象、脉象:舌红少苔或剥苔,脉弱而细数。

### 1.2 纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)临床表现均为劳累型心绞痛,(2)持续时间在几分钟至1 h,(3)动态心电图检测中出现心绞痛发作,(4)运动平板试验阳性,(5)心脏冠脉CT血管造影(CTA)或冠脉造影未见狭窄,(6)所有患者或家属知情同意并签订知情同意书。

**1.2.2 排除标准** (1)心脏功能不全(左心室射血分数<50%)、非心源性胸痛和其他心脏疾病,如变异性心绞痛、心肌病、心肌炎、心包炎、心脏瓣膜病;(2)合并肝、肾功能不全、血液系统疾病及精神疾病者;(3)恶性肿瘤、感染性疾病、自身免疫病患者;(4)药物过敏者;(5)青光眼、反流性食管炎、甲状腺功能异常者;(6)妊娠或哺乳期女性;(7)依从性差,不能按医嘱用药者。

### 1.3 分组与给药

将80例患者按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,各40例。观察组男15例、女25例,年龄32~55岁,平均(45.25±5.53)岁;对照组男15例、女25例,年龄33~56岁,平均(45.4±5.41)岁。两组患者在性别、年龄、基础疾病构成等方面比较,差异均无统计学意义,具有可比性,见表1。

对照组患者采用西医内科基础治疗(*po* 硝酸异山梨酯片、阿司匹林、阿托伐他汀)+尼可地尔(日本 Nipro Pharma Corporation Kagamiishi Plant 公司产品,规格5 mg/片,批号17E020Z)*po* 5 mg/次,3次/d;观察组患者在对照组治疗基础上+注射用益气复脉(冻干)(天津天士力之骄药业有限公司产品,规格0.65 g/瓶,批号20170410)5.2 g溶于9%氯化钠注射液250 mL中,静脉滴注1次/d。两组均治疗14 d。

### 1.4 观察指标

观察并比较两组患者治疗后临床有效率、中医证候有效率,治疗前后 Duke 运动平板评分以及中医

表1 两组一般情况比较

Table 1 Comparison on general condition between two groups

| 组别 | n/例 | 性别/例 |    | 年龄分布/例 |        |        | 合并基础疾病/例 |     |      |
|----|-----|------|----|--------|--------|--------|----------|-----|------|
|    |     | 男    | 女  | 31~40岁 | 41~50岁 | 51~60岁 | 高血压      | 糖尿病 | 血脂异常 |
| 对照 | 40  | 15   | 25 | 8      | 23     | 9      | 20       | 9   | 22   |
| 观察 | 40  | 15   | 25 | 9      | 24     | 7      | 18       | 11  | 25   |

证候积分。

**1.4.1 临床有效率** 记录心绞痛发作频率并参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》<sup>[9]</sup>进行评估:心绞痛无发作或心绞痛发作次数减少 $\geq 80\%$ 为显效;心绞痛发作次数减少 $50\% \sim 80\%$ 为有效;心绞痛发作次数减少 $< 50\%$ 为无效。

有效率=(显效例数+有效例数)/本组例数

**1.4.2 Duke运动平板评分**<sup>[10-11]</sup> Duke运动平板评分是一种经过验证的根据运动时间(min)、ST段压低(mm)和处于运动状态时心绞痛程度来进行危险分层的指标。Duke评分=运动时间- $5 \times$ ST段下降-( $4 \times$ 心绞痛指数)。心绞痛指数判定:运动中无心绞痛赋0分,运动中心绞痛赋1分,因心绞痛需终止运动试验赋2分。Duke评分 $\geq 5$ 分为低危,1年病死率0.25%;4分 $\geq$ Duke评分 $> -10$ 分为中危,1年病死率1.25%;Duke评分 $\leq -11$ 分为高危,1年病死率5.25%。

**1.4.3 中医气阴两虚证候疗效** 参照《中药新药治疗临床研究指导原则》<sup>[12]</sup>中胸痹气阴两虚证候积分。主症:胸痛、胸闷,无,赋0分,轻、中、重度分别赋2、4、6分。兼症:心悸、气短、神疲乏力、面色少华、头晕目眩、失眠、食少纳呆、便干便秘,各分4个等级,分别赋0、1、2、3分。舌苔脉象不计分。显效:胸痹气阴两虚证候积分减少 $\geq 70\%$ ,有效:30% $\leq$ 证候积分减少 $< 70\%$ ,无效:证候积分减少 $< 30\%$ 。

有效率=(显效例数+有效例数)/本组例数

## 1.5 不良反应情况

检测两组患者用药前后的血、尿、大便等生化指标及心电图的变化,监测治疗过程中患者是否出现皮疹、瘙痒、呼吸困难、寒战、发热、恶心、呕吐等不良反应。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件对数据进行处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床有效率比较

治疗后对照组40例中显效14例、有效12例、无

效14例,有效率为65.00%;观察组显效18例、有效17例、无效5例,有效率为87.50%,见表2。观察组有效率高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 两组Duke评分及评分危险分层比较

治疗后,对照组和观察组患者Duke评分与治疗前比较均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后观察组Duke评分与对照组比较明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

Duke评分危险分层比较结果显示,两组患者治疗后低危和中危分层例数均增多,高分层例数均减少;且观察组低危例数明显高于对照组,高危例数明显低于对照组,见表3。

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical effects between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 有效率/%  |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 40  | 14   | 12   | 14   | 65.00  |
| 观察 | 40  | 18   | 17   | 5    | 87.50* |

与对照组比较:\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表3 两组Duke评分及危险分层比较

Table 3 Comparison on Duke scores and risk stratified distribution between two groups

| 组别 | n/例 | 时间  | Duke 评分           | 危险分层/例 |    |    |
|----|-----|-----|-------------------|--------|----|----|
|    |     |     |                   | 低危     | 中危 | 高危 |
| 对照 | 40  | 治疗前 | -6.58 $\pm$ 7.12  | 4      | 17 | 19 |
|    |     | 治疗后 | -1.90 $\pm$ 6.58* | 8      | 24 | 8  |
| 观察 | 40  | 治疗前 | -6.73 $\pm$ 7.43  | 5      | 17 | 18 |
|    |     | 治疗后 | 1.15 $\pm$ 6.43** | 18     | 19 | 3  |

与同组治疗前比较:\* $P < 0.05$ ;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

### 2.3 两组中医气阴两虚证候疗效比较

治疗前两组患者中医气阴两虚证候积分比较没有差异;治疗后,观察组与对照组中医证候积分与治疗前比较均显著下降,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组较对照组降低得更明显,两组比较



差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

表4 两组患者中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on TCM symptoms scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 治疗前证候积分          | 治疗后证候积分           |
|----|-----|------------------|-------------------|
| 对照 | 40  | 16.08 $\pm$ 2.34 | 8.80 $\pm$ 3.55*  |
| 观察 | 40  | 15.60 $\pm$ 2.33 | 6.85 $\pm$ 2.86** |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 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

治疗后,用气阴两虚证候积分比较两组的中医证候疗效。对照组40例中显效7例、有效18例、无效15例,有效率为62.50%;观察组显效12例、有效22例、无效6例,有效率为85.00%,有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表5。

表5 中医气阴两虚证候疗效比较

Table 5 Comparison on therapeutic effects of Qi and Yin deficiency syndrome in TCM

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 有效率/%  |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 40  | 7    | 18   | 15   | 62.50  |
| 观察 | 40  | 12   | 22   | 6    | 85.00* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 2.4 不良反应

治疗过程中两组患者均未发生不良反应。

## 3 讨论

微血管心绞痛常伴有动脉粥样硬化的多种危险因素如糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟、慢性炎症等,这些危险因素可通过内皮细胞依赖性和非依赖性机制导致微血管功能异常,表现为冠状动脉血流储备降低和微血管收缩。女性围绝经期雌激素缺乏时女性微血管病变的主要发病机制之一<sup>[12]</sup>。微血管性心绞痛患者的主要心血管事件和全因死亡率显著高于对照人群<sup>[13]</sup>。诊断和治疗微血管心绞痛有十分重要的意义。

Duke评分是在运动平板试验结果基础上来评价冠心病病变程度和预后的一个复合指数。相关研究还证实Duke评分可以反映冠状动脉的血流储备情况,在判断冠状动脉病变方面有较高的准确性和应用价值<sup>[14]</sup>。在2006年欧洲心脏病协会公布的《稳定型心绞痛指南》中指出,运动平板试验Duke评分是一个很好的评分方法,它包括了ST段偏移程

度、运动时间和运动中是否出现心绞痛症状等因素,可以评估冠心病的严重程度,并且能对冠心病进行危险分层评估及预后的判断<sup>[15]</sup>。本研究表明治疗组治疗后评分优于对照组,提示注射益气复脉(冻干)可以改善冠脉微循环血流状况。

目前心绞痛的临床表现仍然是其严重程度分级的重要依据和判断疗效的标准之一。本研究发现对照组有效率是65.00%,观察组有效率为87.50%,经统计学分析,差异有统计学意义。本药物治疗冠心病心绞痛疗效显著,可明显改善心绞痛患者的症状,可能与以下机制有关。药理学研究认为注射用益气复脉(冻干)可能通过调控心血管系统相关通路、氧自由基产生通路、糖脂代谢、能量代谢、炎症及细胞因子相关通路以及信号转导通路等多个方面来达到治疗心血管疾病的目的<sup>[16-17]</sup>。

中医范畴认为冠心病心绞痛属于“真心痛”“胸痹”等范畴,研究发现气虚、阴虚是冠心病心绞痛常见的证候要素,发病率较高<sup>[18-19]</sup>。注射用益气复脉(冻干)的主要成分包括麦冬、红参、五味子等,其中麦冬具有润肺生津、养阴清热的功效,红参能够补肺气、益元气、生津液,五味子能够生津止汗,收敛肺气,3药相合,共奏益气生津,敛阴止汗之效,使气阴两伤,脉气虚弱者,得以复生。因而可以改善气阴两虚型心绞痛患者症状。

但是本研究仍存在不足,比如为单中心、小样本、非盲法临床观察,且只观察1个时间点,后续会进一步开展随机、双盲、多中心的临床研究;对照组用药可能对治疗有干扰,后续应该开展安慰剂对照的临床评价;本研究观察指标较少,后续会对血小板、炎症因子等指标进行检测,进一步验证其临床疗效。同时注射用益气复脉(冻干)联合尼可地尔治疗气阴两虚型微血管性心绞痛的药理作用机制尚不明确,其作用机制及远期疗效有待进一步探讨。

综上,本研究结果显示用注射用益气复脉(冻干)可减少气阴两虚型微血管性心绞痛发病频次,可以改善冠脉微循环血流状况,中医证候疗效及西医临床有效率均较对照组高,具有良好的临床应用前景。另外注射用益气复脉(冻干)是利用冷冻干燥技术由指纹图谱检测技术质控的现代中药复方冻干粉针剂,具有提纯度高、稳定性好的优点,且易于运输,安全性好。其治疗微血管性心绞痛的临床评价刚开始,经过深入的基础与临床研究后可以在临床推广使用。

## 参考文献

- [1] 王梦娟, 范宗静, 谢连娣. 从络脉失和论治微血管性心绞痛 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2): 78-80.
- [2] 崔建国, 梁淑芹, 杨倩倩, 等. 冠状动脉内径及迂曲与原发性微血管性心绞痛的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(24): 3023-3028.
- [3] 邢彦麟. 微血管性心绞痛的治疗进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(16): 172-174.
- [4] 董翠皎, 张大庆. 冠状动脉微血管疾病诊治新进展 [J]. 实用药物与临床, 2019, 22(3): 225-229.
- [5] 赵文丽. 微血管性心绞痛的诊疗新进展 [J]. 心血管病学进展, 2010, 31(6): 850-853.
- [6] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
- [7] 张运. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(5): 4-5.
- [8] 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: 143-144.
- [9] 总后卫生部. 临床疾病诊断依据治疗好转标准 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1991: 69-71.
- [10] Zipes D P, Libby P, Bonow R O. 陈灏珠, 王乐民, 戎卫海, 等译. 心脏病学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 157-158.
- [11] Fox K, Garcia M A, Ardisino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2006 27(11): 1341-1381.
- [12] Sestito A, Lanza G A, Di Monaco A, et al. Relation between cardiovascular risk factors and coronary microvascular dysfunction in cardiac syndrome X [J]. Cardiovasc Med (Hagerstown), 2011, 12: 322-327.
- [13] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm S Z, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events [J]. Eur Heart J, 2012, 33: 734-744.
- [14] 张显飞, 郭丹杰, 赵灿. Duke 评分预测胸痛患者冠脉病变程度的价值 [J]. 临床心电学杂志, 2013, 22(6): 427-431.
- [15] 朱建中, 谷惠敏. 运动平板 Duke 评分对冠心病的价值 [J]. 中国基层医药, 2015, 22(4): 551-553.
- [16] 沈志方. 注射用益气复脉(冻干)联合替格瑞洛治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1042-1046.
- [17] 鞠爱春, 罗瑞芝, 秦袖平, 等. 注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 354-364.
- [18] 李鸥, 徐浩, 高铸焯. 1072 例冠心病住院患者中医证候分布特点的多中心横断面研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 49(4): 385-386.
- [19] 毛静远, 牛子长, 张伯礼. 近40年冠心病中医证候特征研究文献分析 [J]. 中医杂志, 2011, 52(11): 958-961.