益氣舒心丸對急性冠脈綜合征患者預後的影響

黃嘉文^{1,2}, 趙華雲^{1*}, 王文會¹, 羅翠芬², 趙崇智²

(1. 廣州中醫藥大學附屬佛山中醫院心內科, 廣東 佛山 528000; 2. 廣州中醫藥大學, 廣東 廣州 510405)

摘要: **目的** 探討益氣舒心丸(黨參、白朮、黃芪, 等)對急性冠脈綜合征(acute coronary syndrome, ACS)患者經皮冠狀動脈介入治療(percutaneous coronary intervention, PCI)術後預後的影響。**方法** 將符合納入標準的96例ACS患者隨機均分為試驗組和對照組。PCI術後2組均按照冠心病的二級預防給藥, 試驗組加用益氣舒心丸, 治療周期為12個月。比較2組間主要症狀積分、次要症狀積分、可溶性ST₂(soluble ST₂, sST₂)水平、中醫療效、心電圖療效的差異和主要心臟不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)發生率的差異。**結果** 試驗組中醫療效、心電圖療效均優於對照組, 差異具有顯著性。治療6個月和12個月時試驗組、對照組主要症狀積分、次要症狀積分、sST₂較術後24h內均下降, 且試驗組下降較對照組更明顯, 差異具有顯著性。試驗組心臟不良事件的發生率低於對照組, 差異具有顯著性。**結論** 益氣舒心丸治療PCI術後的ACS患者療效顯著, 改善預後, 可作冠心病二級預防的輔助用藥。

關鍵詞: 益氣舒心丸; 急性冠脈綜合征; 經皮冠狀動脈介入術; 可溶性ST₂; 療效; 預後

中圖分類號: R287

文獻標志碼: A

文章編號: 1001-1528(2017)02-0273-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.02.008

Effect of Yiqi Shuxin Pills on prognosis in patients with acute coronary syndrome

HUANG Jia-wen^{1,2}, ZHAO Hua-yun^{1*}, WANG Wen-hui¹, LUO Cui-fen², ZHAO Chong-zhi²

(1. Department of Cardiology, Foshan Hospital of TCM Affiliated to Guangzhou University of TCM, Foshan 528000, China; 2. Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the effect of Yiqi Shuxin Pills (*Codonopsis Radix*, *Atractylodis macrocephalae Rhizoma*, *Astragali Radix*, et al.) on the prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI) surgery. **METHODS** Ninety-six satisfactory cases of ACS patients after PCI surgery were at random and equally assigned to control and treatment group. After PCI surgery, both groups received treatment according to the coronary heart disease's secondary prevention. The treatment group was treated with Yiqi Shuxin Pills additionally. The treatment duration was 12 months. The differences of major symptoms score, secondary symptoms score, serum sST₂ level, traditional Chinese medicine (TCM) efficacy, electrocardiogram (ECG) efficacy as well as the incidence rate of the major adverse cardiovascular events (MACE) between both groups had been compared. **RESULTS** The TCM efficacy and ECG efficacy of the treatment group were better than those of the control group with significant difference. After 6 months' and 12 months' treatment, major symptoms score, secondary symptoms score, serum sST₂ level of the treatment group and the control group were down compared with those in twenty-four hours after PCI surgery, and those of the treatment group decreased more significantly than those of the control group. The differences between them were significant. The incidence rate of the MACE of the treatment group was also lower than that of the control group with significant difference. **CONCLUSION** Yiqi Shuxin Pills has a significant curative effect on ACS patients after PCI surgery. It could be

收稿日期: 2016-06-13

基金項目: 2012年廣東省科技廳立項課題(20120318076); 2013年廣東省中醫藥管理局立項課題(20131056)

作者簡介: 黃嘉文(1990—), 男, 碩士生, 醫師, 研究方向為心血管內科。

* 通信作者: 趙華雲(1963—), 男, 碩士, 教授, 主任醫師, 碩士生導師, 研究方向為心血管內科。Tel: (0757) 83066092, E-mail: zhaohuayun1963@163.com

recommended as an auxiliary medicine for the coronary heart disease's secondary prevention.

KEY WORDS: Yiqi Shuxin Pills; ACS; PCI; soluble ST2; efficacy; prognosis

随着人们生活方式和饮食习惯的改变,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发病率呈上升趋势,已经成为严重威胁人类身体健康的心血管病疾病之一。ACS致死率、致残率较高,远期预后不良,给患者家庭带来了严重心理负担和经济负担^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)作为一种新的血管重建技术,能够使ACS患者严重狭窄或闭塞的血管及时再通,恢复血流的灌注,使ACS的致死率有所下降。但即使PCI术后按照冠心病二级预防治疗,其远期MACE发生率仍较高,严重影响生活质量,预后不容乐观。因此,寻找一种能够辅助冠心病二级预防治疗ACS并改善其远期预后的治疗方式显得尤为重要。本实验旨在研究益气舒心丸对PCI术后急性冠脉综合症患者预后的影响,为益气舒心丸的临床运用提供更多循证依据。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 ACS包括ST段抬高型心肌梗死(STEMI)、不稳定性心绞痛(UA)和非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)3种类型。参照2007年美国ACC/AHA指南中ACS的诊断标准^[2],具体如下。

STEMI的诊断必须至少具备以下3条标准中的2条:(1)具有缺血性胸痛症状或病史。(2)心电图的动态演变(起病后30 min内T波高耸;随后1~2 h内ST段弓背向上抬高,异常Q波出现;1~2周后ST段逐渐回落至等电位线,T波对称性倒置或恢复直立,病理性Q波和倒置T波可持续存在)。(3)血清心肌标志物水平的动态演变:肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)起病4~6 h内升高,18~24 h达高峰,3~4 d后恢复正常。心肌肌钙蛋白I(cTnI)和心肌肌钙蛋白T(cTnT)起病后2~4 h后即可呈阳性或cTnT>0.01 mg/L,持续2周左右。

UA和NSTEMI的诊断标准为:典型缺血性胸痛在最近1个月内新发生的,或明显恶化加重的,或者静息状态发生且持续超过20 min,心电图表现为ST段压低>0.05 mV和(或)T波倒置。UA的心肌标志物正常,而NSTEMI的心肌标志物CK-MB及cTnT/cTnI水平升高。

1.1.2 中医诊断标准“胸痹”气虚血瘀证的诊断标准参照2002年《中药新药临床研究指导原则》^[3],主要症状:胸痛,胸闷。次要症状:心悸,气短,神疲乏力,面色紫暗。舌象:舌淡紫或紫暗或有瘀点、瘀斑。脉象:脉弱或细涩。主要症状至少1项,其他症状具有2项并结合舌象、脉象,即可诊断。纳入研究的病例均由2名副高以上职称的中医师评定证型,多型并见者以主型为主。

1.2 纳入标准和排除标准^[4]

1.2.1 纳入标准 (1)同时符合ACS和气虚血瘀型“胸痹”的诊断标准。(2)均在佛山市中医院导管室行PCI术。(3)年龄35~70岁。(4)患者知情同意,且依从性较好,能配合定期复诊随访及复查各项指标。

1.2.2 排除标准 (1)伴有右向左分流的先天性心脏病、重度肺动脉高压、未控制的高血压、成人呼吸窘迫综合征、恶性肿瘤患者。(2)严重凝血功能障碍及严重肝肾功能不全。(3)伴有严重心律失常、瓣膜病、心肌病、心包积液等心脏疾病。(4)患者正在参加其它临床试验。(5)依从性差、随访可能性小的患者。(6)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 一般资料 本课题研究对象为2013年1月至2014年12月在我院住院并在我院导管室行PCI术的ACS患者96例。将96例纳入研究的患者随机分为2组,试验组及对照组各48例。由表1可见,经统计学分析,2组之间年龄、性别、冠心病危险因素、主要症状积分、次要症状积分、sST2水平之间的差异无统计学意义($P>0.05$),2组具有可比性(详见表1)。

1.4 治疗方法 试验组、对照组在PCI术后均参照2011年欧洲心脏病学会制定的ACS诊治指南^[5]中冠心病的二级预防(即双联抗血小板至少12月、他汀调脂治疗、ACEI/ARB和 β 受体拮抗剂的应用),并根据患者实际耐受情况给予拜阿司匹林(拜耳医药保健有限公司生产,批号J20130078)100 mg每日1次(qd),氯吡格雷(赛诺菲安万特制药有限公司生产,批号J20080090)75 mg qd,富马酸比索洛尔(德国默克公司生产,批号H20100678)2.5~5.0 mg qd,培哚普利片(施维雅制药有限公司生产,批号H20034053)2~4 mg qd[若出现干咳、血管性水肿者改用厄贝沙

坦(赛诺菲安万特制药有限公司生产,批号J20080061)75~150 mg qd],阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司生产,批号H20051408)20~40 mg qd。不使用其它任何具有益气活血作用的中药或中成药。试验组在西医常规治疗组用药基础上加益气舒心丸(佛山中医院院内制剂,批号

0171301。药物组成为党参、白术、黄芪、白芍、三七、丹参、砂仁、女贞子。制作方法:将以上8味中药粉碎成细末,加适量炼蜜与水,泛丸,干燥,制成水蜜丸。)10 g,每日3次。试验组和对照组观察周期均为1年,出院后每2周至门诊复诊取药,评估病情,并记录是否有心脏不良事件发生。

表1 试验组与对照组患者基线资料的比较

Tab. 1 Comparison of patients' baseline data from the experimental group and the control group

基线资料	试验组	对照组	<i>t</i> 或 χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	52.75 ± 12.24	54.14 ± 12.95	0.540 4	0.590 2
性别(男/女)/例	28/20	26/22	0.169 3	0.680 7
体质量指数/(kg·m ⁻²)	25.34 ± 3.28	26.12 ± 4.02	1.041 6	0.300 3
吸烟/[例(%)]	21(43.75)	18(37.5)	0.171 4	0.678 8
高血压/[例(%)]	33(68.75)	29(60.42)	0.728 7	0.393 3
糖尿病/[例(%)]	11(22.92)	14(29.17)	0.486 8	0.485 4
血脂异常/[例(%)]	27(56.25)	23(47.92)	0.667 8	0.413 8
冠心病家族史/[例(%)]	5(10.42)	7(14.58)	0.381 0	0.537 1
主要症状积分	4.30 ± 1.23	4.15 ± 1.17	0.612 2	0.541 9
次要症状积分/分	13.95 ± 3.33	12.95 ± 3.45	1.444 9	0.151 8
sST2/(pg·mL ⁻¹)	0.75 ± 0.22	0.73 ± 0.19	0.476 7	0.634 7

1.5 观察指标

1.5.1 常规指标 入院24 h内及研究观察周期结束时分别行凝血五项、肝肾功能、血脂检查、血液常规、尿液常规、大便常规。

1.5.2 sST2 采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒购自日本 Medical & Biological Laboratories 公司。在患者行 PCI 术后 24 h 内、治疗 6 个月、治疗 12 个月各检测 1 次。

1.5.3 主要心脏不良事件的发生率 记录随访 1 年中发生 MACE 患者的例数,并进行比较。MACE 主要包括心绞痛,再发心肌梗死,血管再狭窄,心源性猝死,再次血管重建术。

1.5.4 主要症状积分和次要症状积分 参照《中药新药临床指导原则》2002 年版^[3]中的症状体征分级量表的标准制定。主要症状积分将患者胸痛、胸闷的症状分为无、轻、中、重 4 级,分别记 0、1、2、3 分,并计总分。次要症状积分将气短、心悸、自汗、不寐、纳呆、乏力、舌象、脉象的症状分为无、轻、中、重 4 级,分别记 0、1、2、3 分,并计总分。

1.6 疗效评定

1.6.1 中医疗效判定 参照 2002 年版《中药新药临床指导原则》^[3]制定判定标准如下。显效:临床症状、体征显著改善,证候积分减少 > 70%。有效:临床症状、体征均见好转,证候积分减少 > 30% 且 < 70%。无效:临床症状、体征较治疗前无明显变化,证候积分减少 < 30%。加重:临床症

状、体征较治疗前均有加重,证候积分减少 < 0%。

1.6.2 心电图疗效判定 心电图疗效判定标准^[6]为:显效,ST 段及 T 波恢复正常或基本正常;有效,ST 段低平,T 波倒置并有所纠正;无效,ST 段低平或 T 波倒置并无好转。

1.7 统计学方法 运用 SPSS 19.0 软件对所收集数据进行分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,符合正态分布且具备方差齐性的 2 组计量资料比较用成组 *t* 检验,治疗前后计量资料比较用配对 *t* 检验;计数资料用例数(率)表示,率的比较采用 Pearson χ^2 检验,若不满足条件则用校正卡方或 Fisher 确切概率法;有序分类变量资料采用 Ridit 检验;按 $\alpha = 0.05$ 的检验水准, $P < 0.05$ 可认为差异具有显著性。

2 结果

2.1 两组间主要症状积分、次要症状积分比较 由表 2~3 可见,治疗 6、12 个月,2 组的主要症状积分、次要症状积分较术后 24 h 内均减少,且试验组均较对照组减少更为明显,差异具有显著性 ($P < 0.05$)。

表 2 两组主要症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the two groups' major symptoms scores (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	术后 24 h 内	治疗 6 个月	治疗 12 个月
试验组	4.30 ± 1.23	2.33 ± 1.18 ^{▲△}	2.45 ± 1.25 ^{▲△}
对照组	4.15 ± 1.17	3.52 ± 1.21 [▲]	3.43 ± 1.22 [▲]

注:与术后 24 h 内比较,▲ $P < 0.05$;与对照组比较,△ $P < 0.05$

表3 两组次要症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of the two groups' secondary symptoms scores (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	术后24 h内	治疗6个月	治疗12个月
试验组	13.95 ± 3.33	6.33 ± 3.42 ^{▲△}	6.60 ± 3.51 ^{▲△}
对照组	12.95 ± 3.45	8.72 ± 3.53 [▲]	8.13 ± 3.39 [▲]

注:与术后24 h内比较,▲ $P < 0.05$;与对照组比较,△ $P < 0.05$

2.2 血清sST2水平的比较 由表4可见,治疗6、12个月,2组的sST2水平均较术后24 h内下降,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。2组间比较,治疗6、12个月,试验组较对照组下降更为明显,差异具有显著性($P < 0.01$)。

表4 两组血清sST2水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of the two groups' serum sST2 levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	术后24 h内/ (pg·mL ⁻¹)	治疗6个月/ (pg·mL ⁻¹)	治疗12个月/ (pg·mL ⁻¹)
试验组	0.75 ± 0.22	0.41 ± 0.21 ^{▲△}	0.49 ± 0.24 ^{▲△}
对照组	0.73 ± 0.19	0.59 ± 0.25 [▲]	0.61 ± 0.20 [▲]

注:与术后24 h内比较,▲ $P < 0.01$;与对照比较,△ $P < 0.01$

2.3 治疗12个月后疗效判定 由表5~6可见,经Ridit检验,试验组和对照组之间中医疗效、心电图疗效的差异均具有统计学意义($P < 0.05$),且试验组疗效均优于对照组。

表5 中医疗效评定

Tab. 5 TCM efficacy determination

组别	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	平均Ridit值
试验组	5	34	7	2	0.445 9
对照组	2	29	9	8	0.554 1

注: $u = 2.167 7, P = 0.030 2 < 0.05$

表6 心电图疗效评定

Tab. 6 ECG efficacy determination

组别	显效/例	有效/例	无效/例	平均Ridit值
试验组	12	32	4	0.434 5
对照组	4	33	11	0.565 5

注: $u = 2.681 2, P = 0.007 3 < 0.05$

2.4 两组主要心脏不良事件发生率的比较 由表7可见,随访1年中,试验组各种心脏不良事件的发生率低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表7 两组MACE发生率的比较

Tab. 7 Comparison of MACE's incidence rate from the two groups

组别	发生MACE/[例(%)]	未发生MACE/[例(%)]
试验组	12(25)	36(75)
对照组	23(47.9)	25(52.1)

注: $\chi^2 = 5.440 7, P = 0.019 7 < 0.05$

2.5 药物不良反应与病例脱失 研究期间试验组、

对照组各有1例患者服用培哚普利片后出现干咳,改用厄贝沙坦后干咳症状消失。2组患者均未发生药物过敏,上消化道出血,肝肾损害等不良反应。试验组及对照组均未出现病例脱失。

3 讨论

随着临床医生经验的积累和介入技术的发展,PCI已成为临床上治疗ACS的一种重要手段,有效提高了ACS患者的存活率。但是,即使中断的血流及时恢复并在PCI术后按照冠心病二级预防给药,仍有部分ACS患者预后不良,发生MACE,严重影响生活质量,给患者家庭带来沉重的负担。Stone^[7]在一项对PCI术后心肌灌注的研究中发现,急性心肌梗死PCI术后梗死相关血管血流为TIMI 3级的患者中心肌灌注指标正常仅为29.4%,并认为PCI术后的心肌灌注与MACE的发生密切相关。因此,寻找一种能够辅助治疗急性冠脉综合症并改善其预后的药物已经成为了许多临床工作者的迫切要求。益气舒心丸是佛山中山医院的院内制剂,具有健脾益气,活血化瘀之功,主要用于胸痹、心痛等证属气虚血瘀的疾病。现代临床研究表明^[8-9]益气舒心丸对冠心病的疗效显著,对STEMI溶栓再灌注后心肌微循环障碍具有良好的预防作用,而且安全、价廉,无明显的毒副作用。其机制可能是通过调节血浆血管内皮因子-1、一氧化氮、超敏C反应蛋白、血栓素A₂水平,从而抑制炎症反应,促进心肌微循环恢复。此外,益气舒心丸对慢性心力衰竭心功能3级患者具有明显效果,有助于提高整体疗效,改善生活质量和远期预后^[10]。目前,益气舒心丸辅助治疗冠心病的疗效确切,但对ACS患者PCI术后的远期预后的影响尚无研究。

本研究运用益气舒心丸干预治疗PCI术后的ACS患者并进行为期1年随访,发现试验组中医症候疗效、心电图疗效优于对照组,差异均具有显著性。治疗6、12个月,试验组、对照组主要症状积分、次要症状积分、sST2较术后24 h内均下降,且试验组下降较对照组更明显,差异具有显著性。试验组心脏不良事件的发生率低于对照组,差异具有显著性。本研究发现对照组按照冠心病的二级预防给药能改善PCI术后ACS患者的症状和血清sST2水平,对改善患者预后有一定的疗效。试验组在对照组的基础上加用益气舒心丸辅助治疗后,其症状、血清sST2水平改善更明显,且心脏不良事件的发生率下降更明显,疗效更显著。

血清sST2是心血管领域一个新的预测心血管

事件的指标,有研究表明其可以预测心源性猝死、急性冠脉综合症、心力衰竭、扩张型心肌病等心血管疾病的发生与发展。其机制可能为ST2与白细胞介素-33(IL-33)结合,形成ST2/IL-33信号转导通路,并参与T细胞介导的免疫应答,从而参与了与心血管疾病相关的炎症反应^[11]。在一项弗雷汉明心脏研究中^[12],对3248例健康人的随访研究发现,血清sST2水平能够可靠预测心力衰竭、冠心病、猝死等心脏不良事件的发生率。Sabatine^[13]在对1239例STEMI患者的临床试验中发现,血清ST2水平高于其中位数的患者发生心力衰竭和心源性猝死的风险显著升高。一项以403例NSTEMI患者为研究对象的GUSTO IV研究^[14]发现,血清sST2升高是非ST段抬高型心肌梗死患者死亡的独立预测因子。本研究运用益气舒心丸干预治疗PCI术后的ACS患者,发现治疗6、12个月后试验组sST2水平较明显低于对照组,其随访1年的MACE发生率也明显低于对照组,可推断MACE的发生可能与sST2水平存在一定的关系,与上述外国学者的研究结果相符。综上所述,血清sST-2可做一项评价ACS患者PCI术后远期预后的一项指标,血清sST2水平越高则主要心脏不良事件的发生率越高。

综上所述,益气舒心丸治疗PCI术后的ACS患者疗效显著,能改善其胸痛、胸闷等不适症状和血清sST2水平,预防和减少心脏不良事件的发生,提高生活质量,改善预后,可作冠心病二级预防的辅助用药,在临床上可进一步推广。其作用机制可能与降低血清sST2水平,抑制ST2/IL-33参与炎症反应有关,具体机制有待进一步研究。

参考文献:

[1] 郑昊钊,龙芳. 急性冠脉综合症的发病机制及治疗进展[J]. 中国药房, 2014, 25(30): 2845-2847.
[2] Anderson J L, Adams C D, Antman E M, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable an-

gina /non-ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7): 15-17.
[3] 郑晓莫. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
[4] 葛长江, 吕树铮, 柳弘, 等. 脉血康胶囊对经皮冠状动脉介入治疗急性冠脉综合征患者血小板聚集率及其长期预后的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(7): 906-909.
[5] 申华, 周玉杰. 2011欧洲心脏病学会非ST段抬高型急性冠脉综合征处理指南更新解读[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2011, 3(5): 97-99.
[6] 张韶冈, 何力敏, 刘时彦, 等. 活血化痰中药对急性冠脉综合征疗效和安全性的临床观察[J]. 中外医疗, 2012, 31(13): 4, 6.
[7] Stone G W, Peterson M A, Lansky A J, et al. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 53(39): 591-597.
[8] 贺青军, 赵华云, 罗子幸, 等. 舒心丸对急性心肌梗死再灌注后心肌微循环的影响[J]. 中国实用医药, 2011, 6(35): 31-32.
[9] 陈晓兴, 陈伟强. 益气舒心丸治疗冠心病心绞痛30例疗效分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(17): 81.
[10] 陈伟强, 赵华云, 王文会, 等. 益气舒心丸对慢性心衰疗效的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(6): 15-16.
[11] 向志光, 张连峰. IL-33及其受体ST2的研究进展[J]. 中国比较医学志, 2009, 19(9): 59-62.
[12] Wang T J, Wollert K C, Larson M G, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2012, 126(13): 1596-1604.
[13] Sabatine M S. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2008, 117(15): 1936-1944.
[14] Eggers K M, Armstrong P W, Califf R M, et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(5): 788-794.