

枳实薤白桂枝汤与他汀类药物对冠心病稳定型心绞痛合并 高血脂症的二级预防作用探讨

李敏¹, 朱浩¹, 梅凌², 刘鹏¹

(1. 武汉市中医医院心内科, 湖北武汉 430014; 2. 武汉市中医医院骨伤科, 湖北武汉 430014)

摘要:【目的】观察枳实薤白桂枝汤与阿托伐他汀联合用于冠心病稳定型心绞痛合并高血脂症痰湿证患者二级预防的疗效。【方法】将70例冠心病稳定型心绞痛合并高血脂症痰湿证患者随机分为对照组和治疗组, 每组各35例。对照组给予西医常规口服阿托伐他汀的二级预防治疗, 治疗组在对照组基础上联合枳实薤白桂枝汤治疗, 疗程为4周。观察2组患者治疗前后血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等血脂指标的变化情况, 并评价2组患者的临床疗效。【结果】(1)经二级预防治疗4周后, 治疗组的总有效率为85.71%(30/35), 对照组为57.14%(20/35); 组间比较, 治疗组的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。 (2)治疗后, 2组患者的TC、TG、LDL-C水平均较治疗前明显降低, HDL-C水平均较治疗前明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组的TC、TG、LDL-C水平明显低于对照组, HDL-C水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】枳实薤白桂枝汤与阿托伐他汀联合应用在冠心病稳定型心绞痛合并高血脂症痰湿证患者的二级预防中疗效确切, 其疗效优于单纯阿托伐他汀口服治疗。

关键词: 枳实薤白桂枝汤; 阿托伐他汀; 冠心病稳定型心绞痛; 高血脂症; 痰湿证; 二级预防

中图分类号: R259.433

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)08-1583-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.08.008

Investigation on Secondary Prevention of Stable Angina Pectoris of Coronary Heart Disease Complicated with Hyperlipidemia by Using *Zhishi Xiebai Guizhi* Decoction and Statins

LI Min¹, ZHU Hao¹, MEI Ling², LIU Peng¹

(1. Dept. of Cardiology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014 Hubei, China; 2. Dept. of Orthopedics, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014 Hubei, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of *Zhishi Xiebai Guizhi* Decoction combined with atorvastatin in the secondary prevention of stable angina pectoris of coronary heart disease complicated with hyperlipidemia and differentiated as phlegm-damp syndrome. **Methods** Seventy patients with stable angina pectoris of coronary heart disease complicated with hyperlipidemia and differentiated as phlegm-damp syndrome were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 35 cases. In the control group, the patients were treated with atorvastatin orally for secondary prevention, and in the treatment group, the patients were given *Zhishi Xiebai Guizhi* Decoction combined with atorvastatin orally for the secondary prevention. The course of treatment for the two groups lasted 4 weeks. Before and after treatment, the level of blood lipids of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the two groups were detected. And after treatment the clinical efficacy in the two groups was also evaluated. **Results** (1) After treatment for 4 weeks, the total effective rate in the treatment group was 85.71% (30/35), and that in the control group was 57.14% (20/35). The intergroup comparison showed that the treatment group had stronger efficacy than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (2) After

收稿日期: 2020-02-12; 修回日期: 2020-12-18

作者简介: 李敏(1981-), 女, 硕士, 主治医师; E-mail: whlimin1981@163.com

通讯作者: 朱浩(1970-), 男, 副主任医师; E-mail: 358634971@qq.com

基金项目: 湖北省卫健委科研项目(编号: ZY2019M043)

treatment, the serum levels of TC, TG and LDL-C in the two groups were obviously decreased and HDL-C level was much increased in comparison with those before treatment ($P < 0.05$), and the treatment group had lower levels of TC, TG and LDL-C and higher HDL-C than the control group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** *Zhishi Xiebai Guizhi* Decoction combined with atorvastatin has definite effect in the secondary prevention of stable angina pectoris of coronary heart disease complicated with hyperlipidemia and differentiated as phlegm-damp syndrome. The combined therapy is more effective than oral use of atorvastatin alone.

Keywords: *Zhishi Xiebai Guizhi* Decoction; atorvastatin; stable angina pectoris of coronary heart disease; hyperlipidemia; phlegm-damp syndrome; secondary prevention

冠状动脉粥样硬化性心脏病, 简称冠心病, 其病理生理基础是冠状动脉狭窄、供血不足, 导致心功能不全和(或)心肌缺血坏死, 最终出现心脏功能障碍和(或)发生器质性的病变。稳定型心绞痛是最常见的冠心病心绞痛类型。该病合并高血脂症具有高发病率高死亡率的特点。随着我国老龄化的逐年加剧, 冠心病的患病率和病死率近年来居高不下。据统计^[1], 具有冠心病心绞痛合并高血脂症病史的患者, 致死率高达70%, 且猝死率是无冠心病病史患者的4~7倍, 因此, 冠心病心绞痛的二级预防尤为重要。目前, 冠心病稳定型心绞痛临床治疗以改变生活习惯、药物治疗及血运重建为主, 但存在病程长、疗效局限、副作用大以及复发率高等不足。目前普遍认为, 高血脂是冠心病心绞痛主要的发生发展因素, 因此, 冠心病的二级预防以降血脂最为关键。他汀类药物降血脂疗效确切, 是目前最有效的降脂药物, 不仅能强效地降低总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 而且能一定程度上降低甘油三酯(TG)水平, 同时还能升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平, 故他汀类药物是指南推荐的首选降脂药物^[2-4]。他汀类药物早期应用于冠心病心绞痛合并高血脂症的治疗, 能够抑制血管内皮的炎症反应, 稳定粥样斑块, 改善血管内皮功能, 发挥抗炎、抗血栓及延缓动脉粥样硬化进程等作用, 但也有一定的副作用。其副作用的大小与服用剂量密切相关, 当服用剂量增至40 mg甚至80 mg时, 就有可能发生以转氨酶升高为特征的肝损害和以肌酸激酶升高为特征的横纹肌溶解^[5-8]。而中医药在治疗冠心病心绞痛合并高血脂症方面具有一定优势。

冠心病属于中医的“胸痹”范畴, 祖国医学认为, “痰、湿、瘀”是冠心病的主要病理因素, 且临床以痰湿互结最为常见。胸痹的病名首见于《灵枢·本藏》, 而《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治》对胸痹的临床表现有了较为详尽的描述, 提出: “胸痹之为病, 喘息咳唾, 胸背痛”, 并指出以“瓜蒌薤白白酒汤”为主方进行治疗。我们在临床中发现, 在使用他汀类药物治疗冠心病心绞痛合并高血脂症患者时, 配伍以薤白汤加减化痰而来的, 具有通阳散结、祛痰下气功效的枳实薤白桂枝汤, 疗效更加确切, 可达到协同增效的目的, 同时可降低他汀类药物对肝脏的损害, 进而能显著提高冠心病稳定型心绞痛患者的总体生存率。采用中西医联合用药, 可扬长避短, 达到良好的治疗效果。基于此, 本研究进一步采用随机对照试验方法, 以客观评价枳实薤白桂枝汤与阿托伐他汀联合对冠心病稳定型心绞痛合并高血脂症的二级预防作用, 现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2017年6月至2019年4月武汉市中医医院收治的明确诊断为冠心病稳定型心绞痛合并高血脂症的70例患者作为研究对象, 其中男41例, 女29例。采用随机数字表将患者随机分为治疗组和对照组, 每组各35例。本研究符合医学伦理学要求并通过武汉市中医医院伦理委员会的审核批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 冠心病稳定型心绞痛的诊断参照中华医学会心血管分会发布的《慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南》^[9]。高血脂症的诊断参

照《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[10]中的相关标准。

1.2.2 中医诊断标准 依据2017年8月24日正式发布的中华中医药学会团体标准《冠心病痰湿证临床诊断标准》^[11],该标准包括2项主要指标(3分/项),即胸闷、脉濡或滑;3项次要指标(2分/项),即苔腻、苔滑、舌胖边有齿;8项其他指标(1分/项),即肢体困重、口黏、体胖、大便黏滞、脘腹痞满、面色晦浊、嗜睡、纳呆。符合现代医学冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症诊断标准,且上述指标累计赋分 ≥ 6 分者即可诊断为冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症痰湿证。

1.3 纳入标准 ①经二级以上医院诊断为冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症,至少有半年及以上病史;②按照美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)诊断标准,经冠状动脉造影或冠脉CT检查证实至少一支冠状动脉狭窄 $> 50\%$;③血脂紊乱:空腹血甘油三酯(TG) ≥ 1.7 mmol/L,及(或)空腹血高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 0.9 mmol/L(男)或 < 1.0 mmol/L(女),及(或)总胆固醇(TC) > 5.4 mmol/L,及(或)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) > 3.3 mmol/L;④自愿参加本研究并签署知情同意书的患者。

1.4 排除标准 ①急性心肌梗死、劳力性心绞痛的患者;②合并感染性疾病和炎症性疾病的患者;③合并严重的肝、肾功能异常的患者;④合并严重心力衰竭的患者;⑤合并恶性肿瘤及血液系统疾病的患者;⑥1年内死亡的患者;⑦对他汀类药物过敏或有严重反应的患者;⑧未按规定用药,或中途退出,资料不全,无法对其疗效进行判断的患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 给予西医常规口服阿托伐他汀的二级预防治疗。用法:患者于晚餐时口服阿托伐他汀钙片(生产厂家:Pfizer Pharmaceuticals LLC;批准文号:国药准字J20170129;规格:20 mg \times 7片),每次20 mg,每天1次,连续治疗4周。

1.5.2 治疗组 在对照组基础上联合枳实薤白桂枝汤治疗。方药组成:枳实12 g、厚朴12 g、薤白9 g、桂枝3 g、瓜蒌12 g。上述中药均由武汉市中医医院中药房提供。每天1剂,水煎2次,共煎取400 mL,分早晚2次服用,每次200 mL,连续治疗4周。

1.6 观察指标及疗效判定标准

1.6.1 血脂指标检测 观察2组患者治疗前后外周血血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等的变化情况。上述血脂指标的检测由武汉市中医医院检验科统一完成。

1.6.2 疗效判定标准 参考中华中医药学会团体标准《冠心病痰湿证临床诊断标准》^[11],以胸闷为临床主要指标,以舌苔腻为临床次要指标拟定冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症痰湿证的疗效判定标准。①临床治愈:胸闷、舌苔腻等症状和体征基本消失;②有效:胸闷、舌苔腻等症状和体征明显改善;③无效:胸闷、舌苔腻等症状和体征无明显改善甚或加重。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者脱落情况及基线资料比较 研究过程中,2组患者均无脱落剔除病例,均能完成全部疗程的治疗。对照组35例患者中,男21例,女14例;年龄60~75岁,平均年龄(65.13 ± 8.78)岁。治疗组35例患者中,男20例,女15例;年龄58~77岁,平均年龄(64.61 ± 8.48)岁。2组患者的性别、年龄等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组患者治疗前后血脂水平比较 表1结果显示:治疗前,2组患者的TC、TG、LDL-C、HDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者的TC、TG、LDL-C水平均较治疗前明显降低,HDL-C水平均较治疗前明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组的TC、TG、LDL-C水平明显低于对照组,HDL-C水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 2组患者临床疗效比较 表2结果显示:经二级预防治疗4周后,治疗组的总有效率为85.71%(30/35),对照组为57.14%(20/35);组间比

表1 2组冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症痰湿证患者治疗前后血脂水平比较

Table 1 Comparison of blood lipid levels in the two groups of stable angina pectoris patients of coronary heart disease complicated with hyperlipidemia and differentiated as phlegm-damp syndrome ($\bar{x} \pm s$, mmol·L⁻¹)

组别	例数(例)	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	35	治疗前	7.4 ± 1.2	3.9 ± 1.1	3.6 ± 1.3	0.9 ± 0.6
	35	治疗后	4.8 ± 1.1 ^①	3.3 ± 1.4 ^①	2.9 ± 1.2 ^①	1.1 ± 0.8 ^①
治疗组	35	治疗前	7.1 ± 1.2	4.1 ± 1.3	3.8 ± 1.4	0.8 ± 0.4
	35	治疗后	3.6 ± 0.7 ^{①②}	1.8 ± 0.9 ^{①②}	2.1 ± 1.1 ^{①②}	1.4 ± 0.6 ^{①②}

① $P < 0.05$, 治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

表2 2组冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症痰湿证患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy in the two groups of stable angina pectoris patients of coronary heart disease complicated with hyperlipidemia and differentiated as phlegm-damp syndrome [例(%)]

组别	例数(例)	临床治愈	有效	无效	总有效
对照组	35	12(34.29)	8(22.86)	15(42.86)	20(57.14)
治疗组	35	17(48.57)	13(37.14)	5(14.29)	30(85.71) ^①
χ^2 值					7.053
P 值					0.029

① $P < 0.05$, 与对照组比较

较, 治疗组的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

枳实薤白桂枝汤临床上常用于治疗胸痹。其中, 薤白合瓜蒌宣阳宽胸、涤痰散结, 以开胸中痰结; 枳实合厚朴下气、消痞除满; 桂枝通阳降逆, 助薤白、瓜蒌通阳散结之功; 五药联用, 共奏通阳散结、祛痰下气之功效, 使胸阳得复、阴寒得消、痰结得散而诸症自除。现代研究^[12-13]证实, 枳实薤白桂枝汤方中薤白、瓜蒌和桂枝可扩张冠状动脉, 增加冠脉血流量, 其中桂枝还有增强心肌收缩的作用, 而枳实联合厚朴可改善冠心病心绞痛合并高脂血症患者的心功能, 并有较好的抗血栓形成作用。亦有研究^[14-17]表明, 枳实薤白桂枝汤在发生心肌缺血再灌注损伤时能产生心肌保护作用, 降低缺血再灌注后心肌组织的细胞凋亡率, 改善缺血再灌注后的心肌细胞病理损伤以及减轻心肌的过氧化损伤作用。血脂异常引发的冠心病心绞痛合并高脂血症, 多属痰湿互结证之

胸痹, 中医临床常通过温阳散寒、祛湿化痰的方法祛除致病因素和病理产物, 因此, 临证单独应用枳实薤白桂枝汤即具有很好的治疗效果。夏寒星等^[18]研究表明, 枳实薤白桂枝汤能够降血脂, 可明显降低高脂血症大鼠的TC、TG和LDL-C含量。

目前临床降血脂多以他汀类药物为主, 尤其是阿托伐他汀的疗效更佳、应用更广。研究^[19-20]表明, 阿托伐他汀能够显著降低血浆中的血管内皮生长因子A(VEGF-A)水平, 且对脂肪组织和血管形成均有一定的影响作用, 因此, 临床多将其作为降脂的首选药, 但缺点在于本药在服用过程中对肝脏有一定的损伤作用。造成这种结果的关键是其代谢途径, 通常其在肝脏和肠道中被CYP3A4代谢, 并通过OATP1B1转运蛋白消除。研究^[21-22]发现, 冠心病心绞痛合并高脂血症患者肝脏CYP3A4易被破坏, 阿托伐他汀曲线下的血浆面积增加高达3.3倍, 从而发生肝毒性和肌炎, 故单纯长期使用阿托伐他汀利弊共存。综合考虑, 中西药联用对冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症二级预防意义重大, 中西医结合可利用枳实薤白桂枝汤经肠道吸收的特性, 以补充阿托伐他汀在肝脏和肠道代谢过程中的不完全性, 从而达到在降低肝毒性的同时发挥最佳治疗作用的目的。

本研究结果显示, 经治疗4周后, 治疗组的总有效率高达85.71%, 而对照组仅有57.14%, 组间比较, 治疗组的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明两药联用的疗效明显优于单用阿托伐他汀。同时, 本研究结果还显示, 治疗后, 2组患者的TC、TG、LDL-C水平均较治疗前明显降低, HDL-C水平均较治疗前明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组的TC、TG、LDL-C水平明显低于对照组, HDL-C水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P <$

0.05)。表明枳实薤白桂枝汤联合他汀类药物在冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症患者的二级预防中对血脂水平的改善作用明显优于单纯使用他汀类药物。

综上所述,枳实薤白桂枝汤与阿托伐他汀联合应用在冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症痰湿证患者的二级预防中疗效确切,其疗效优于单纯阿托伐他汀口服治疗。该结果可为枳实薤白桂枝汤与他汀类药物联合应用于冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症患者的二级预防提供临床依据。

参考文献:

- [1] 刘遂心. 冠心病康复/二级预防中国专家共识[A]. 中国康复医学会. 中国康复医学会心血管病专业委员会换届暨学科发展高峰论坛会议资料[C]. 北京: 中国康复医学会, 2012: 23.
- [2] 丁云, 张晓萍, 欣明花, 等. 阿托伐他汀钙联合辛伐他汀治疗混合型高脂血症的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1627-1629.
- [3] 孟昭斌. 辛伐他汀和阿托伐他汀对冠心病患者的降血脂作用研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4): 151-152.
- [4] 朱德祥. 分析阿托伐他汀治疗冠心病合并高脂血症的应用效果[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2018, 20(12): 30-31.
- [5] 喻明丽, 陈洁, 陈永刚, 等. 他汀类药物致肝损伤的生化特征[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(8): 13-17.
- [6] 张君实, 李月敏, 曹雪滨. 他汀类药物不良反应评价及有效应对[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(11): 877-880.
- [7] 牛国超, 尹凤荣, 张晓岚. 他汀类药物致肝损伤的临床特征及其防治[J]. 临床荟萃, 2018, 33(6): 478-481.
- [8] 李飞. 他汀类药物致急性冠脉综合征患者肝酶升高的方案调整[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(33): 9-11.
- [9] 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. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [10] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.
- [11] 胡镜清, 许伟明, 王传池, 等. 冠心病痰湿证临床诊断标准解读[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(9): 1247-1252.
- [12] 刘宇, 邵金博, 郭立中. 枳实薤白桂枝汤治疗冠心病合并高脂血症的疗效及对内皮功能和脂代谢的影响[J]. 中药材, 2018, 41(2): 476-478.
- [13] 孙玉涛. 枳实薤白桂枝汤联合阿托伐他汀对急性心肌梗死患者心功能、血脂水平及hs-CRP的影响[J]. 国医论坛, 2018, 33(3): 40-41.
- [14] 张恒, 李媛媛, 王笑, 等. 枳实薤白桂枝汤通过保护缝隙连接干预心肌缺血再灌注钙超载的研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 2-7.
- [15] 刘春晓, 石月萍. 加减枳实薤白桂枝汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤细胞凋亡及Caspase相关蛋白的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 11-14.
- [16] 李楠楠, 石月萍. 加减枳实薤白桂枝汤通过AC/cAMP通路对缺血再灌注大鼠心肌组织水通道蛋白表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(3): 237-244.
- [17] 徐萍, 石月萍. 加减枳实薤白桂枝汤对大鼠心肌缺血再灌注过氧化损伤的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 14-18.
- [18] 夏寒星, 张业. 枳实薤白桂枝汤对高脂血症大鼠血脂及血管内皮功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 224-226.
- [19] MONDRAGÓN-GARCÍA A, LUNA-LUNA M, FLORES-CASTILLO C, et al. Atorvastatin and fenofibrate exert opposite effects on the vascularization and characteristics of visceral adipose tissue in New Zealand white rabbits [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2019, 24(6): 559-566.
- [20] NOONAN J E, JENKINS A J, MA J X, et al. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes [J]. Diabetes, 2013, 62(12): 3968-3975.
- [21] KIM T W. Ginseng for liver injury: friend or foe [J]. Medicines (Basel), 2016, 3(4): 33.
- [22] ELSBY R, HILGENDORF C, FENNER K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1 [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92(5): 584-598.

【责任编辑: 陈建宏】