

麒麟心痛舒联合阿司匹林对不稳定型心绞痛合并上消化道损伤高危患者的疗效观察

李景君 孙红娟 苏会钦 陶愈婷 王国蕾 黄积存 李亮 李成光

(海南省琼海市中医院心内科, 海南 琼海 571400)

【摘要】 目的 观察麒麟心痛舒对不稳定型心绞痛(UAP)合并上消化道损伤高危患者的临床疗效。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法,选择 2011 年 11 月至 2015 年 1 月在琼海市中医院心内科住院或门诊确诊的 UAP 合并上消化道损伤高危患者 60 例,按随机数字表法分为试验组和对照组,每组 30 例。两组均给予内科常规基础治疗,试验组在内科常规治疗基础上口服自拟麒麟心痛舒(由三七、血竭、枳实等药物组成),每次 5 g,每日 3 次;对照组口服硫酸氯吡格雷每日 75 mg,连续治疗 30 d。比较两组治疗后主要心血管事件(包括死亡、新发心肌梗死、顽固性缺血)的发生率和消化道损伤事件的发生率,并观察不良反应发生情况。**结果** 试验组和对照组心血管事件发生率比较差异无统计学意义[6.7%(2/30)比 16.7%(5/30), $P>0.05$];试验组消化道损伤事件发生率较对照组明显降低[10.0%(3/30)和 36.7%(11/30)],差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血尿常规及肝肾功能未见异常。**结论** 麒麟心痛舒治疗 UAP 合并上消化道损伤高危患者安全有效,且不增加上消化道损伤事件的发生率。

【关键词】 心绞痛,不稳定型; 消化道损伤; 麒麟心痛舒; 临床疗效

A clinical observation on therapeutic effect of Qilinxintongshu pill combined with aspirin for treatment of critical patients with unstable angina pectoris accompanied by upper alimentary tract damage Li Jingjun, Sun Hongjuan, Su Huiqin, Tao Yuting, Wang Guolei, Huang Jicun, Li Liang, Li Chengguang. Department of Cardiology, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Qionghai City, Qionghai 571400, Hainan, China
Corresponding author: Li Jingjun, Email: lijingjun1318@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of Qilinxintongshu pill for treatment of critical patients with unstable angina pectoris (UAP) accompanied by upper alimentary tract damage. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. A total of 60 critical outpatients or inpatients with confirmed diagnosis of UAP accompanied by upper alimentary tract damage in Cardiology Department of Hospital of Traditional Chinese Medicine of Qionghai City from November 2011 to January 2015 were enrolled in the study, and they were assigned to a therapy group (30 cases) and a control group (30 cases) by table of random number. The conventional medical basic therapy was given to both groups, in addition, the patients in therapy group took Qilinxintongshu pill (made of notoginseng, dragon's blood, fruit of immature citron, etc.) 5 g once, three times a day, and the patients in control group orally administered clopidogrel 75 mg once a day, the therapeutic course being consecutive 30 days. After treatment, the rates of main cardiovascular events [including death, a newly-happened myocardial infarction (MI), and obstinate ischemia] and events of alimentary tract damage were compared between the two groups, and adverse effects were observed. **Results** There was no statistically significant difference in incidence of cardiovascular events between the therapy group and control group [6.7% (2/30) vs. 16.7% (5/30), $P>0.05$]. The incidence of massive hemorrhage of gastrointestinal tract was significantly lower in therapy group than that in control group [10.0% (3/30) vs. 36.7% (11/30), $P<0.05$]. In the treatment process, there was no significant untoward side effect, and no abnormalities in routine blood and urine tests, liver and renal functions were found. **Conclusion** Qilinxintongshu pill for treatment of critical patients with UAP accompanied by upper alimentary tract damage is safe and effective, and does not enhance the incidence of massive hemorrhage of gastrointestinal tract.

【Key words】 Unstable angina pectoris; Gastrointestinal damage; Qilinxintongshu pill; Clinical therapeutic effect

抗血小板药物是治疗不稳定型心绞痛(UAP)患者的基石,疗效肯定;但另一方面使用该药可损

伤消化道黏膜,导致消化道溃疡出血,严重者可致患者死亡,尤其是使用双联抗血小板治疗时消化道黏膜损伤更为严重。因此,在合并上消化道损伤的高危人群患者,使用抗血小板药物受到限制。本院应用自行研制的中药组方麒麟心痛舒联合阿司匹林治疗 UAP 合并上消化道损伤高危患者,取得较好的疗效,现报道如下。

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.006

基金项目:海南省医药卫生课题项目(琼卫 2012PT-105);海南省琼海市科技局项目(海府函[2013]435-10);海南省琼海市中医院国医堂(国家名医工作室)项目;全国农村医疗机构中医特色优势心病重点专科项目(财社[2014]76)

通讯作者:李景君, Email: lijingjun1318@163.com

1 资料和方法

1.1 病例纳入和排除标准

1.1.1 病例纳入标准及诊断标准: UAP 诊断标准参照 2012 年《非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (ACS) 诊断与治疗指南》^[1], 消化道损伤高危人群的确定参照 2009 年《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识》^[2], 入组前 1 个月内没有消化道症状。

1.1.2 排除标准: 排除严重心肺功能不全、中重度贫血、恶性心律失常、肝肾功能衰竭、精神疾患、恶性肿瘤的患者。

1.2 研究对象的选择: 采用前瞻性随机对照研究方法, 选择 2011 年 11 月至 2015 年 1 月在本院内科住院或门诊确诊的 UAP 合并上消化道损伤高危人群患者 60 例, 按随机数字表法分为试验组和对照组, 每组 30 例。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

1.3 治疗方法: 两组均给予内科常规基础治疗, 包括他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)/ 血管紧张素受体阻滞剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类等药物, 均不给予胃黏膜保护剂。试验组在内科常规治疗基础上给予麒麟心痛舒 (院内协定处方, 主要由三七、血竭、枳实等药物组成), 每次 5 g, 每日 3 次; 对照组在内科常规治疗基础上给予硫酸氯吡格雷, 每次 75 mg, 每日 1 次。两组患者均连续治疗 30 d。

1.4 观察指标: 观察心血管事件、消化道损伤事件及不良反应的发生率。心血管事件主要包括因心血管事件死亡和新发心肌梗死 (心梗)、顽固性缺血; 新发心梗根据 2012 年欧洲心脏病协会年会 (ESC) 心梗统一定义标准判定; 顽固性缺血指给药期间反复发生胸痛 ≥ 3 次, 每次 ≥ 3 min; 消化道损伤事件指给药期间出现反复出现恶心、胃胀、胃痛、嗝气、反酸等消化道不适症状 ≥ 3 次。

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 13.0 软件处理数据; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料用例 (率) 表示, 采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线情况比较 (表 1): 两组性别、年龄、既往消化道溃疡病史及合并糖尿病、高脂血症、高血压等并发症比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 有可比性。

表 1 两组患者基线情况比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	既往消化道 溃疡 (例)	合并症 (例)		
		男性	女性			糖尿病	高脂血症	高血压
试验组	30	16	14	66.31 \pm 6.12	6	13	16	21
对照组	30	18	12	65.21 \pm 6.71	5	15	20	22
χ^2/t 值		0.271		0.657	0.26	0.608		
P 值		0.620		0.514	0.61	0.886		

2.2 两组心血管事件和消化道损伤事件发生情况比较 (表 2): 两组 30 d 内心血管事件发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组均无因心血管事件死亡病例。试验组消化道损伤事件发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗后心血管事件和消化道损伤的比较

组别	例数 (例)	心血管事件 (例)			消化道损伤 [% (例)]
		新发心梗	顽固性缺血	死亡	
试验组	30	0	2	0	10.0 (3)
对照组	30	1	4	0	36.7 (11)
χ^2 值		0.65			5.96
P 值		0.42			0.02

2.3 不良反应: 治疗前后血尿常规及肝肾功能未见异常。

3 讨论

UAP 是非 ST 段抬高型 ACS 的类型之一, 病理机制是动脉硬化斑块炎症反应强烈、破裂、血小板黏附、血栓形成, 管腔狭窄, 心肌缺血、缺氧^[3]。双重抗血小板治疗 (阿司匹林 + 氯吡格雷) 是 UAP 的一线药物, 临床疗效得到循证医学证实, 但因为消化道损伤的不良反应使其在临床应用受到一定限制。本研究以消化道损伤高危人群的 UAP 患者为研究对象, 对照组给予常规氯吡格雷加阿司匹林双重抗血小板治疗, 试验组给予麒麟心痛舒加阿司匹林抗血小板治疗, 两组均不给予胃黏膜保护剂。结果显示, 试验组治疗后心血管事件发生率低于对照组 (6.7% 比 16.7%), 但差异无统计学意义, 提示麒麟心痛舒与阿司匹林联合治疗 UAP 与双重抗血小板药的临床疗效相当; 试验组消化道损伤事件发生率较对照组明显降低 (10.0% 比 36.7%, $P = 0.02$)。研究显示: 阿司匹林可使消化道损伤危险增加 2 ~ 4 倍^[4]; 氯吡格雷与阿司匹林导致消化道出血的危险相似, 相对危险度分别为 2.7 和 2.8^[5]; 当阿司匹林与氯吡格雷联合应用时, 消化道出血发生率明显高于单用抗血小板药物^[6]; 而对于消化道损伤高危的老年患

者,经皮冠状动脉(冠脉)介入(PCI)术后双重抗血小板治疗的 3 个月随访发现,90% 的患者至少存在 1 种消化道损伤^[7]。

中医学认为,UAP 病机为阳微阴弦,发作期以阴弦邪实为主,病理基础为气滞痰瘀,治疗以行气活血化痰为主。麒麟心痛舒是在我院国家级名老中医李成光教授指导下研制的中药组方,用于治疗胸痹心痛病和胃脘痛,经过多年的临床实践,临床疗效较好。方由三七、血竭、枳实等药物组成,方中三七活血化瘀,止血定痛,血竭活血定痛,化瘀止血,两者共用增强活血化瘀止痛之功效,《玉揪药解》记载:三七“一切瘀血皆破;一切新血皆止”;配枳实行气化痰以助三七、血竭活血止痛之力。全方共奏行气化痰,行气定痛之功效,具有止血不留瘀的特点,止斑块破裂之出血,消斑块糜烂、溃疡之痛,祛斑块破裂血栓形成之瘀。

现代药理学研究显示,三七含有止血成分三七素和活血成分皂苷,能够影响止血和活血过程,具有双向作用^[8]。研究证明,血浆内皮素(ET)水平升高可导致冠脉收缩、心肌缺血^[9];三七总皂苷具有降低血浆 ET-1 含量、血小板表面活性,抑制血小板聚集和黏附,抗血栓形成的作用^[10]。三七皂苷对缺血/再灌注(I/R)3 h 的大鼠肠黏膜屏障具有一定保护作用^[11];栾霁冬等^[12]用三七总皂苷(血栓通)治疗 UAP,症状总有效率(90.00% 比 86.67%)、心电图改善总有效率(60.00% 比 53.33%)均明显高于一般治疗组。而方中的另一重要组成血竭的主要成分血竭总黄酮具有一定的活血化瘀和抗血小板、抗血栓形成作用^[13]。王宁波^[14]在常规治疗基础上加用龙血竭胶囊治疗急性心梗患者 36 例,并与 34 例采用常规疗法治疗的患者进行疗效对比,结果显示,龙血竭胶囊可快速改善急性心梗患者的临床症状。傅俊杰等^[15]应用三七、血竭粉治疗上消化道出血,总有效率为 97.5%。

研究证明一氧化氮(NO)具有扩张血管、抗血小板作用^[16]。基础研究也证明,枳实能够通过升高血 NO、降低 ET-1 水平,从而达到改善血管内皮功能、稳定斑块的作用^[17]。枳实对急性脑梗死导致的胃黏膜损害具有一定的保护作用^[18]。

本课题组前期的研究表明,麒麟心痛舒能有效降低非 ST 段抬高型 ACS(NSTE-ACS)合并消化道出血(GIB)患者 30 d 内的心血管事件和消化道大出血事件的发生率^[19]。

本临床试验研究证明,麒麟心痛舒对消化道损

伤高危人群 UAP 患者安全有效且不增加消化道损伤事件的发生率。但本研究课题仍存在很多不足之处,比如样本量偏少,随访资料欠缺远期疗效不明确等使得该中药制剂在临床广泛长期应用受限,而且药代动力学和具体作用机制等均有待进一步研究。

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. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(5):353-367.
- [2] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2009,48(7):607-611.
- [3] 刘莹,唐鸿漪. 肌钙蛋白 T 阳性的不稳定型心绞痛患者临床研究[J]. 中华危重病急救医学,2002,14(4):231-232.
- [4] Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22(9):795-801.
- [5] Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations[J]. Gut, 2006, 55(12):1731-1738.
- [6] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16):1706-1717.
- [7] Seddighzadeh A, Wolf AT, Parasuraman S, et al. Gastrointestinal complications after 3 months of dual antiplatelet therapy for drug-eluting stents as assessed by wireless capsule endoscopy[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2009, 15(2):171-176.
- [8] 彭书玲,郭兆安. 三七总皂苷的作用机制研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志,2008,15(1):63-64.
- [9] 张素荣,刘平,陈志刚,等. 钾通道开放剂烟酰胺治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 中华危重病急救医学,2004,16(9):558-559.
- [10] 陈江斌,孙小梅,方永有. 三七总皂苷对冠心病心绞痛患者血浆内皮素-1 和血小板功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2009,16(2):96-98.
- [11] 魏宏建,付春来,荣令. 三七总皂苷对肠黏膜屏障保护作用的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(5):309-312.
- [12] 栾霁冬,孙丽. 血栓通治疗不稳定型心绞痛 60 例临床观察[J]. 黑龙江医学,2005,29(6):438-438.
- [13] 马建建,宋艳,贾敏,等. 血竭总黄酮对血小板聚集、血栓形成及心肌缺血的影响[J]. 中草药,2002,33(11):1008-1010.
- [14] 王宁波. 龙血竭胶囊治疗急性心肌梗死 36 例疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2003,12(12):1267.
- [15] 傅俊杰,吴会战,宋慧敏. 三七、血竭粉治疗上消化道出血 80 例[J]. 光明中医,2004,19(2):49-50.
- [16] 吕以杰,郭玉清,孙德成,等. 不稳定型心绞痛血浆 P 选择素水平变化及调脂干预的研究[J]. 中华危重病急救医学,2001,13(3):156-158.
- [17] 吴立华,吉中强,纪文岩,等. 枳实对急性冠脉综合征病人血管内皮功能及血小板活化的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(1):5-7.
- [18] 唐明,安朋朋,任志珍,等. 枳实对脑梗死大鼠急性期胃黏膜的保护性作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(10):1255-1256.
- [19] 李景君,孙红娟,陶愈婷,等. 麒麟心痛舒对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征合并消化道出血患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,21(4):262-265.

(收稿日期:2015-06-05)(本文编辑:李银平)