

· 临床论著 ·

芪红散联合尼可地尔治疗冠状动脉慢血流 随机对照研究

姜海兵 翟雪芹 陈战西 王晓峰

摘要 **目的** 探讨芪红散联合尼可地尔改善冠状动脉慢血流及其可能的机制。**方法** 本研究为临床随机对照试验, 将 184 例冠状动脉慢血流患者按随机数字表法分为对照组(尼可地尔)和治疗组(芪红散联合尼可地尔), 每组 92 例。治疗 6 个月后观察两组治疗前后的冠状动脉血流速度(CTFC)、心脏舒张功能指标平均室间隔-侧壁 E/e' 比值(AS-L E/e')、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、IL-6、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、内皮素 1(ET-1)水平、心绞痛发作频率与程度及里克特评分情况。**结果** 最终纳入合格病例 182 例, 每组 91 例。与本组治疗前比较, 治疗后两组 CTFC 降低($P<0.05$), 心绞痛频率及里克特评分亦降低($P<0.05$), 治疗组 AS-L E/e'、hs-CRP、IL-6、NT-proBP 水平降低($P<0.05$), 对照组 ET-1 水平降低($P<0.05$)。与对照组同期比较, 治疗组治疗后 CTFC、AS-L E/e'、hs-CRP、NT-proBNP 水平降低($P<0.05$), 心绞痛频率、里克特评分亦降低($P<0.05$), ET-1 水平更高($P<0.05$)。**结论** 芪红散联合尼可地尔可改善冠脉慢血流 CTFC, 改善症状, 机制可能与抗炎、改善心脏舒张功能有关。

关键词 冠脉慢血流; 芪红散; 心脏舒张功能; 中医药; 随机对照试验

Effectiveness of Qihong Powder Combined with Nicorandil on Coronary Slow Flow: A Randomized Controlled Trial JIANG Hai-bing, ZHAI Xue-qin, CHEN Zhan-xi, and WANG Xiao-feng *Department of Cardiology, Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi (830000)*

ABSTRACT Objective To observe the improving efficacy and the possible mechanism of Qihong Powder (QHP) combined with Nicorandil in coronary slow flow. **Methods** This study was a randomized controlled clinical trial. A total of 184 patients with coronary slow flow were randomly assigned to control group (Nicorandil) and treatment group (QHP+Nicorandil), 92 cases in each group. At 6 month after treatment, corrected TIMI frame count (CTFC), average spetal-lateral E/e' ratio (AS-L E/e'), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), N-terminal Pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and endothelin-1 (ET-1) levels, and the frequency and degree of angina pectoris were compared between the two groups before and after treatment. **Results** Totally 182 eligible patients were included, 91 in each group. Compared with before treatment in the same group, CTFC decreased in both groups after treatment ($P<0.05$), Angina pectoris frequency and Richter score decreased in both groups ($P<0.05$), AS-L E/e', hs-CRP, IL-6 and NT-proBNP decreased in treatment group ($P<0.05$), ET-1 decreased in control group ($P<0.05$). Compared with control group, after treatment CTFC, AS-L E/e', hs-CRP and NT-proBNP decreased in the treatment group ($P<0.05$), and the level of ET-1 was higher ($P<0.05$), Angina pectoris frequency and Richter score decreased in the treatment group ($P<0.05$). **Conclusion** QHP combined with Nicorandil can significantly decrease CTFC and improve symptoms in patients with coronary slow flow, the mechanism may be related to anti-inflammatory and improving cardiac diastolic function.

作者单位: 新疆医科大学附属中医医院心内科(乌鲁木齐 830000)

通讯作者: 姜海兵, Tel: 0991-5813017, E-mail: 15545959@qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210812.056

KEYWORDS coronary slow flow; Qihong Powder; cardiac diastolic function; Chinese herbal medicine; randomized controlled trial

冠状动脉慢血流 (coronary slow flow, CSF) 现象是指冠状动脉造影中未发现明显阻塞性病变, 却发生血流灌注延迟的现象。有研究发现 CSF 患者的患病率约为行冠状动脉造影患者人群的 1%~7%^[1]。长期随诊发现 80% 的患者可反复发作心绞痛, 1/3 有恶化趋势被反复送进医院, 少数患者可出现心肌梗死^[2]。临床上治疗 CSF 西药有尼可地尔、他汀类药物、曲美他嗪等, 但治疗效果有限^[3]。本研究在临床诊断 CSF 患者使用芪红散联合尼可地尔进行治疗, 观察临床疗效, 并进一步探索 CSF 的发病机制。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准: CSF 诊断标准参照急性心肌梗死溶栓试验 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 血流分级帧数法 (correct TIMI frame count, CTFC) 判定冠脉血流速度标准^[4]: 冠状动脉造影冠脉正常或狭窄程度 $\leq 40\%$, 但血流速度减慢并 CTFC >27 帧。中医诊断标准: 参照《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》^[5], CSF 属微血管病变, 临床证属胸痹心痛, 辨证多为气虚血瘀, 胸痛以胸痛、胸闷, 劳则诱发为特点, 症见气短乏力, 神倦懒言, 心悸自汗, 面色淡白或晦暗, 舌胖淡暗, 脉沉涩。

2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 符合中医、西医诊断标准; (2) 年龄 18~80 岁; (3) 患者或家属签署知情同意书。排除标准: (1) 因其他疾病需要使用硝酸酯类药物; (2) 非窦性心律; (3) 心脏瓣膜病; (4) 心房心室扩大 (心电图、心脏彩超); (5) 低血压 ($<90/60$ mmHg); (6) 合并风湿免疫性疾病; (7) 血液系统疾病及恶性肿瘤。

3 一般资料 2019 年 6 月—2020 年 1 月在新疆医科大学附属中医医院冠状动脉造影 2 206 例, 诊断为 CSF 并符合纳入标准的患者 212 例, 排除 20 例, 拒绝入组 8 例, 最终纳入本研究 184 例, 采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组 92 例。对照组男性 51 例, 女性 41 例, 年龄 35~78 岁, 平均 (56.4 ± 5.7) 岁; 治疗组男性 48 例, 女性 44 例, 年龄 38~76 岁, 平均 (58.0 ± 6.1) 岁。两组患者一般资料 [包括性别、年龄、吸烟、低密度脂蛋白、脂蛋白 a、体重指数 (body mass index, BMI)、高血压病、2 型糖尿病、基础用药等情况] 比

较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究通过新疆医科大学附属中医医院伦理委员会批准 (No. 2016XE0113)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组 (92 例)	治疗组 (92 例)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	56.4 \pm 5.7	58.0 \pm 6.1	0.07
男性 [例 (%)]	51 (55.4)	48 (52.2)	0.11
吸烟 [例 (%)]	43 (46.7)	38 (41.3)	0.09
低密度脂蛋白 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.5 \pm 0.6	2.6 \pm 0.5	0.22
脂蛋白 a (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	192.3 \pm 10.5	194.5 \pm 15.3	0.26
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.3 \pm 1.2	24.1 \pm 1.7	0.36
高血压病 [例 (%)]	20 (21.7)	23 (25.0)	0.12
2 型糖尿病 [例 (%)]	18 (19.6)	17 (18.5)	0.15
血管紧张素转换酶抑制剂 [例 (%)]	9 (9.8)	10 (10.9)	0.62
β 受体阻滞剂 [例 (%)]	6 (6.5)	5 (5.4)	0.56
钙离子拮抗剂 [例 (%)]	12 (13.0)	14 (15.2)	0.41
他汀类 [例 (%)]	23 (25)	22 (23.9)	0.49
降糖药物 [例 (%)]	18 (19.6)	17 (18.5)	0.15

4 治疗方法 所有患者依据目前诊断疾病给予指南推荐的治疗, 高血压病患者依照《中国高血压防治指南 (2018 年修订版)》^[6] 给予包括血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂等药物治疗, 2 型糖尿病患者依照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[7] 给予常规口服药物及胰岛素治疗, 血脂异常患者依照《中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)》^[8] 给予他汀类药物降脂治疗, 但所有患者不用硝酸酯类药物及芪红散以外的中药治疗。对照组在原有疾病标准治疗基础上加服尼可地尔 (每片 5 mg, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, 生产批号: 17E020Z) 每次 5 mg, 每日 3 次; 治疗组在对照组治疗基础上加服芪红散 (组方为: 黄芪 15 g 桂枝 9 g 红景天 9 g 丹参 9 g 泽泻 9 g 葶苈子 12 g, 新疆医科大学附属中医医院院内制剂, 专利号 201110082149.5) 每次 0.52 g, 每日 3 次, 连续治疗 6 个月。

5 观察指标及检测方法

5.1 CTFC 测定方法 冠脉造影剂为碘佛醇 (IOVERSOL, 加拿大制造, 进口药品注册证号: H20150572), 冠脉造影机采用数字化造影系统 (PHILIPS 血管成像系统 UNIQ Clarity Fx) 进行冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG), 应用系

统自带图像处理工作站进行电影序列采集和分析，采集速度为每秒 30 帧。以 CTFC 来计数造影剂到达标准远端冠脉标志所需的电影帧数。从前向运动的造影剂全部达到动脉起始端的宽度或接触动脉起始端的两个边开始计数第 1 帧，造影剂到达标准远端冠脉标志时为最后 1 帧。因 TIMI 血流分级受冠脉长度的影响，因此将左前降支 (left anterior descending, LAD) 的实际血流级除以 1.7 [正常 LAD 的血流分级值除以右冠脉 (right coronary artery, RCA) 和左回旋支 (left circumflex branch, LCX) 的血流分级平均值所得的比值] 进行校正，得 CTFC 以评价 LAD 血流情况^[4]。为节省医疗资源，两组患者中分层抽样，各组男性、女性各 10 例，同性别中按照 CTFC ≤ 平均值和 CTFC > 平均值各随机抽取 5 例。两组各抽取 20 例复查冠状动脉造影，观察 CTFC 变化。

5.2 AS-L E/e' 测定方法 指定心脏超声室医师一人行心脏超声检查 (设备型号: Philips IE 33)。测定平均室间隔 - 侧壁 E/e' 比值 (average septal-lateral E/e' ratio, AS-L E/e'), TDI 显示左室侧壁侧和室间隔侧二尖瓣环运动频谱，分别测量间隔侧和侧壁侧 e' 值，取二者平均值 AS-L e，脉冲多普勒显示二尖瓣口血流频谱，测量 E 峰，得到 AS-L E/e' 比值^[9]。

5.3 hs-CRP、IL-6、NT-proBNP、ET-1 水平检测 分别于两次 CAG 时，动脉鞘置入成功后采血 5 mL，离心后取上清液置于 -80 °C 冰箱保存，待标本收集齐后集中化验。免疫散射比浊法测定血清高敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、ELISA 法测定 IL-6、全自动化学发光免疫分析法测定 N 末端 B 型利钠肽原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、ELISA 法测定内皮素 1 (endothelin-1, ET-1)。

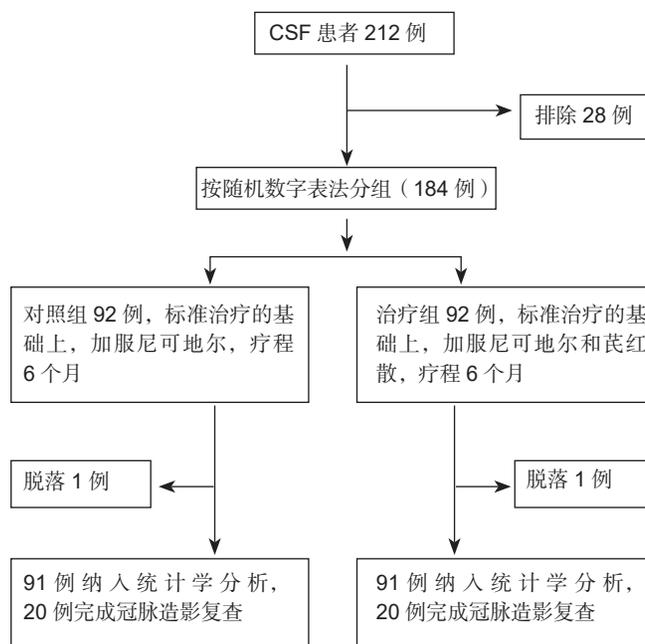
5.4 心绞痛频率、里克特评分 心绞痛发作频率采用每周发作频次统计，用里克特 5 级量表^[10] 进一步分析疼痛程度、持续时间、发作次数、生活能力、缓解情况。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验。计数资料用百分数表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 精确 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 (图 1) 本研究纳入 184 例，对照组 92 例，治疗组 92 例。6 个月观察过程中对照

组拒绝随访失访 1 例，治疗组不愿继续服用中药 1 例退出，其余患者全部完成了心脏舒张功能指标、炎症指标、心绞痛评分等的评定。



2 两组治疗前后 CTFC 比较 (表 2) 治疗前两组 CTFC 比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；与本组治疗前比较，治疗后两组 CTFC 均有降低 (*P* < 0.05)，且治疗组 CTFC 降低明显 (*P* < 0.05)。

表 2 两组治疗前后 CTFC 比较 (帧, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CTFC
对照	20	治疗前	41.1 ± 7.6
		治疗后	36.2 ± 6.3*
治疗	20	治疗前	40.3 ± 8.4
		治疗后	32.1 ± 5.7* [△]

注: 与本组治疗前比较, **P* < 0.05; 与对照组同期比较, [△]*P* < 0.05

3 两组治疗前后心脏超声 AS-L E/e' 及 hs-CRP、IL-6、NT-proBNP、ET-1 水平比较 (表 3) 治疗前两组检测指标比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；与本组治疗前比较，治疗组 AS-L E/e'、hs-CRP、IL-6、NT-proBNP 水平降低 (*P* < 0.05)，对照组 ET-1 水平亦降低 (*P* < 0.05)；治疗后与对照组比较，治疗组 AS-L E/e'、hs-CRP、NT-proBNP 降低明显 (*P* < 0.05)，ET-1 水平更高 (*P* < 0.05)。

4 两组心绞痛频率、里克特评分比较 (表 4) 治疗前两组心绞痛频率、里克特评分比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；与本组治疗前比较，治疗后两组心绞痛频率、里克特评分均降低 (*P* < 0.05)。治疗后与对照组比较，治疗组心绞痛频率、里克特评分降低明显 (*P* < 0.05)。

表 3 两组 AS-L E/e' 及 hs-CRP、IL-6、NT-proBNP、ET-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	AS-L E/e'	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (pg/mL)	NT-proBNP (pg/mL)	ET-1 (pg/mL)
对照	91	治疗前	10.3 ± 2.3	6.5 ± 1.2	7.9 ± 2.0	84.5 ± 12.4	40.0 ± 7.2
		治疗后	10.2 ± 1.3	5.5 ± 1.1	5.3 ± 2.1	69.9 ± 13.4	21.3 ± 4.5*
治疗	91	治疗前	10.0 ± 2.7	6.3 ± 1.0	8.4 ± 1.5	88.0 ± 14.7	41.4 ± 6.3
		治疗后	8.1 ± 1.1* [△]	3.2 ± 0.8* [△]	4.8 ± 0.9*	50.0 ± 8.8* [△]	34.8 ± 5.3 [△]

注:与本组治疗前比较, *P < 0.05; 与对照组同期比较, [△]P < 0.05

表 4 两组心绞痛频率、里克特评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	心绞痛 (次/月)	心绞痛里克特评分 (分)
对照	91	治疗前	3.2 ± 0.3	5.4 ± 1.0
		治疗后	1.0 ± 0.2*	3.0 ± 0.5*
治疗	91	治疗前	3.3 ± 0.4	5.6 ± 1.3
		治疗后	0.6 ± 0.2* [△]	1.8 ± 0.6* [△]

注:与本组治疗前比较, *P < 0.05; 与对照组同期比较, [△]P < 0.05

讨 论

CSF 患者的发病机制与患者心脏舒张功能减低有相关性^[11]。Wang Y 等^[12]研究发现 CSF 患者心脏左室收缩舒张功能均受损, 右室舒张功能受损, 但右室收缩功能正常, 机制不明。

李强等^[13]研究阿托伐他汀基础上联合应用尼可地尔治疗, 能够进一步缓解 CSF 患者心肌缺血症状, 并有降低因心绞痛再住院的趋势, 可使 CSF 患者一氧化氮 (nitric oxide, NO)、内皮 ET-1 水平明显下降, 以及血流介导的血管舒张功能 (flow mediated dilatation, FMD) 改善, 但是短期内并未发现对冠状动脉血流的改善。秦纲等^[14]发现通心络胶囊联合尼可地尔、辛伐他汀治疗 CSF 患者, 治疗后与未联用通心络胶囊的患者比较 CTFC 明显下降, 炎症介质 hs-CRP、髓过氧化物酶、脂氧素 A4 水平明显下降, 通心络胶囊联合尼可地尔、辛伐他汀可改善冠脉慢血流。

芪红散是本院治疗心力衰竭临床辨证气虚血瘀证患者的专利药, 其功效为益气活血、温阳通脉。本院前期研究发现, 芪红散可以降低慢性心力衰竭患者脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP), 改善心功能^[15]。芪红散可升高患者左心收缩功能参数左室射血分数、心排血量、每搏输出量, 降低左室收缩末期容积^[16], 有效降低血浆 BNP 水平^[17]。临床观察 CSF 患者辨证多为气虚血瘀, 故芪红散治疗 CSF 有一定的理论依据。本研究发现芪红散联合尼可地尔治疗 CSF 患者, 可比单用尼可地尔进一步改善患者 CTFC, 改善患者症状, 究其原因可能以下因素有关: (1) 芪红散改善患者炎症反应, 降低 hs-CRP、

IL-6。这与王珍等^[18]使用银丹心脑通治疗 CSF 的微血管心绞痛患者后 hs-CRP、IL-1 β 浓度降低一致。(2) AS-L E/e' 比值反应左心室僵硬度和纤维化, 可用来估测左心室充盈压。芪红散改善患者 AS-L E/e', 改善患者心脏舒张功能, 降低 NT-proBNP, 可能从而改善冠脉灌注, 降低 CTFC。这与 Wang Y 等^[19]发现使用芪苈强心胶囊可降低心力衰竭大鼠 NT-proBNP, 改善心功能一致; 与拜淑萍等^[20]用芪棱汤治疗 CSF 患者冠脉血流改善有效率比对照组高 1 倍结果相似。

本研究结果表明, 芪红散联合尼可地尔治疗, 可以改善冠脉血流速度, 减少患者心绞痛发作次数, 并能改善心脏舒张功能, 降低 hs-CRP、IL-6、NT-proBNP, 但仍需开展更大规模研究探讨其对预后的影响。

利益冲突: 本研究无机构资助, 无可能引起文章发生偏倚的利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary slow flow phenomenon: an angiographic curiosity[J]. Indian Heart J, 2004, 56 (6): 613-617.
- [2] Saya S, Hennebry TA, Lozano P, et al. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature[J]. Clin Cardiol, 2008, 31 (8): 352-355.
- [3] 剡冬冬, 张钰. 冠状动脉慢血流研究新进展 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34 (3): 309-312.
- [4] Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group [J]. Circulation, 1999, 99 (15): 1945-1950.
- [5] 王阶, 陈光. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识

- [J]. 中医杂志, 2018, 59 (5): 447-450.
- [6] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版 [J]. 心脑血管病防治, 2019, 19 (1): 1-44.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10 (1): 4-67.
- [8] 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]. 中华健康管理学杂志, 2017, 11 (1): 7-28.
- [9] 廖玉华, 杨杰孚, 张健, 等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36 (1): 1-10.
- [10] Sani HD, Eshraghi A, Nezafati MH, et al. Nicorandil versus nitroglycerin for symptomatic relief of angina in patients with slow coronary flow phenomenon: a randomized clinical trial [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2015, 20 (4): 401-406.
- [11] 朱博文, 苏晓灵. 冠状动脉慢血流现象产生机制及危险因素的研究进展 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29 (4): 232-234.
- [12] Wang Y, Ma C, Zhang Y, et al. Assessment of left and right ventricular diastolic and systolic functions using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with coronary slow-flow phenomenon [J]. PLoS One, 2015, 10 (2): e0117979.
- [13] 李强, 李艳兵, 陈明, 等. 尼可地尔联合阿托伐他汀治疗冠状动脉慢血流现象的疗效及其对近期预后的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2019, (8): 697-701.
- [14] 秦纲, 贾永平, 吕吉元. 通心络胶囊联合尼可地尔、辛伐他汀对冠脉慢血流的干预效果 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15 (22): 2807-2810.
- [15] 王敏, 王晓峰, 徐新利. 芪红颗粒对慢性心力衰竭大鼠 BNP 和 MMP-9 的影响 [J]. 河南中医, 2011, 31 (1): 30-33.
- [16] 李超, 范辉, 王晓峰. 芪红散辅助治疗慢性心力衰竭的疗效及对左心收缩功能、血流动力学状态的影响 [J]. 环球中医药, 2018, 11 (4): 590-592.
- [17] 王东, 林彬, 王晓峰. 益气活血化痰通络法治疗慢性心力衰竭的临床观察 [J]. 新疆中医药, 2015, 33 (1): 9-11.
- [18] 王珍, 辛东, 彭柯, 等. 银丹心脑通软胶囊对冠状动脉慢血流微血管性心绞痛患者的作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39 (4): 418-422.
- [19] Wang Y, Fu M, Wang J, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function through regulating energy metabolism via HIF-1 α -dependent and independent mechanisms in heart failure rats after acute myocardial infarction [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1276195.
- [20] 拜淑萍, 贺会刚, 李小芬. 芪棱汤治疗冠脉慢血流的临床研究 [J]. 中外医疗, 2013, 6 (1): 135-136.

(收稿: 2020-06-28 在线: 2021-09-27)

责任编辑: 白霞

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)

2020 年 SCI 影响因子为 1.978

2021 年 6 月 29 日, 科睿唯安公布 2020 年 *Journal Citation Reports*, *Chinese Journal of Integrative Medicine* (CJIM, 《中国结合医学杂志》英文版) 影响因子为 1.978。

Chinese Journal of Integrative Medicine 创办于 1995 年, 2007 年被 SCI 收录。杂志由中国中医科学院和中国中西医结合学会主办, 国家中医药管理局主管, 主编为陈可冀院士。本刊 2012—2020 年连续被中国知网评选为最具国际影响力学术期刊之一。2019 年入选中国科技期刊卓越行动计划。

期刊以创办国际化期刊为目标, 不断促进结合医学发展为已任, 欢迎大家积极向我刊投稿、赐稿。在今后的工作中, 我们将力争为广大读者、作者提供更好服务!