

● 临床研究 ●

宽胸气雾剂联合西医规范化治疗对冠心病患者
部分炎症指标、血小板水平的影响

陈海峰¹ 严喜胜² 李东升^{2#}

(1 江汉大学医学院 湖北武汉 430056; 2 湖北省武汉市第三医院心血管内科 武汉 430070)

摘要:目的:观察宽胸气雾剂治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)的临床症状缓解率及对部分炎症指标、血小板水平的影响。方法:2020 年 12 月至 2021 年 7 月,武汉市第三医院(光谷院区)心血管内科住院部总共有 147 例 CHD 患者使用宽胸气雾剂,排除 92 例不符合研究标准的患者,最终有 55 例患者纳入此次研究,列为试验组;同时随机选取 55 例 CHD 患者为对照组。对照组依据 CHD 合理用药指南给予西医规范化治疗;试验组在规范化治疗方案基础上给予宽胸气雾剂,住院期间不间断使用。治疗前后检测相关血液指标,观察临床疗效。结果:试验组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。试验组治疗后白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞值(NLR)以及血小板计数均低于治疗前($P<0.05$),且试验组治疗后水平低于对照组($P<0.05$)。结论:宽胸气雾剂联合西医规范化治疗 CHD 临床疗效显著,可有效缓解患者临床症状,降低部分炎症指标及血小板水平。

关键词:冠状动脉粥样硬化性心脏病;宽胸气雾剂;炎症指标

中图分类号:R541.4

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.03.003

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是以冠状动脉的粥样硬化为常见病理特征的一种长期慢性炎症性疾病,炎症活动会加快粥样硬化病变的进展,炎症细胞的大量浸润会加速粥样斑块的发展和破裂,最终加快心血管事件的发生^[1]。CHD 的临床症状表现形式多样,其中以心绞痛为常见临床表现^[2],反复发作的心绞痛会使 CHD 的疾病进程明显加快,最终导致心血管不良终点事件发生率显著上升。因而,减轻炎症反应、缓解心绞痛是预防和控制 CHD 进展的关键。宽胸气雾剂作为临床上缓解心绞痛常见的中药气雾剂,与应用最广泛的硝酸甘油相比,在缓解 CHD 心绞痛方面治疗效果相当,且药物副反应发生率更低^[3]。这些优点使得宽胸气雾剂在临床上的使用越来越频繁。最近,小鼠实验研究表明,宽胸气雾剂有减轻炎症反应的作用机制^[4]。然而,宽胸气雾剂对 CHD 患者炎症反应方面的影响,却很少有文献报道。我科对使用了宽胸气雾剂治疗的 CHD 患者进行了临床观察,发现宽胸气雾剂在缓解 CHD 临床症状方面疗效显著,且对 CHD 患者的白细胞计数、中性粒细胞计数,以及中性粒细胞/淋巴细胞值(NLR)水平均有降低作用,对血小板数值也有影

响。现具体报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020 年 12 月至 2021 年 7 月,武汉市第三医院(光谷院区)心血管内科总共有 147 例患者使用宽胸气雾剂,87 例无完整的查血资料,5 例住院期间停止使用宽胸气雾剂,最终纳入 55 例患者,列为试验组。试验组男 32 例(58.18%),女 23 例(41.82%);平均年龄(66.98 ± 15.06)岁。同时,在未使用宽胸气雾剂的患者中随机抽取 55 例为对照组,对照组男 30 例(54.55%),女 25 例(45.45%);平均年龄为(69.29 ± 13.01)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号:武三医伦 KY2021-001)。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别		对照组 (n=55)	试验组 (n=55)	P
性别[例(%)]	男	30(54.55)	32(58.18)	0.701
	女	25(45.45)	23(41.82)	
年龄(岁)		69.29± 13.01	66.98± 15.06	0.391
合并疾病[例(%)]	高血压	34(61.82)	39(70.91)	0.223
	血脂异常	25(45.45)	23(41.82)	0.701
	糖尿病	11(20.00)	15(27.27)	0.369
	脑血管疾病	1(1.82)	2(3.64)	1.000

通信作者:李东升, E-mail: dongshengli196809@163.com

续表

组别		对照组 (n=55)	试验组 (n=55)	P
心绞痛分级[例(%)]	I 级	25(45.45)	31(56.36)	0.252
	II 级	3(5.45)	1(1.82)	0.618
	III 级	11(20.00)	14(25.45)	0.464
	IV 级	16(29.09)	9(16.36)	0.111

1.2 入组标准 诊断标准:CHD 确诊依据参考第 2 版《冠心病合理用药指南》^[9]。纳入标准:(1)诊断为 CHD;(2)18~90 岁;(3)入院时或入院前存在反复胸闷、胸痛、心悸、气促等症状。排除标准:(1)合并有严重肝、肾功能损伤以及精神异常等其他疾病;(2)重度感染;(3)哺乳或妊娠期;(4)参与其他临床实验。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 按照 CHD 相关治疗指南进行规范化治疗^[9]。抗血小板聚集类药物常规应用阿司匹林肠溶片(国药准字 J20130078)100mg/次,口服,1 次/d,必要时加用硫酸氢氯吡格雷片(国药准字 J20180029)75 mg/次,口服,1 次/d,或替格瑞洛片(国药准字 J20171077)90 mg/次,口服,2 次/d;首先使用 ACEI 类药物盐酸贝那普利片(国药准字 H20000292)10 mg/次,口服,1 次/d,出现不良反应或不耐受时可换 ARBs 类药物厄贝沙坦片(国药准字 H20000513)150 mg/次,口服,1 次/d;调脂类药物常规应用阿托伐他汀钙片(国药准字 J20171062)10 mg/次,口服,1 次/d,必要时可换匹伐他汀钙片(国药准字 H20140101)2 mg/次,口服,1 次/d;受体阻滞剂类药物常规应用琥珀酸美托洛尔缓释片(国药准字 J20150044)47.5 mg/次,口服,1 次/d,必要时可换富马酸比索洛尔(国药准字 H20083008)5 mg/次,口服,1 次/d;规范化治疗使用药物情况两组无显著性差异(P>0.05)。见表 2。

表 2 两组基础治疗方案比较[例(%)]

组别	对照组(n=55)	试验组(n=55)	P
抗血小板聚集类药物	51(92.73)	54(98.18)	0.363
ACEI/ARB 类药物	48(87.27)	53(96.36)	0.161
调脂类药物	50(90.91)	53(96.36)	0.438
β 受体阻滞剂类药物	40(72.73)	44(80.00)	0.369

注:抗血小板聚集类药物,阿司匹林肠溶片、氯吡格雷片或替格瑞洛片等;ACEI=血管紧张素转化酶抑制剂,ARBs=血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;调脂类药物,阿托伐他汀钙片、匹伐他汀钙片等;β 受体阻滞剂,比索洛尔片、美托洛尔缓释片等。

1.3.2 试验组 在对照组基础上加用宽胸气雾剂(国药准字 Z20163023)舌下喷服,2 揿/次,3 次/d,住院期间连续使用。本实验患者疗程观察范围为 7~14 d。

1.4 观察指标 血常规、肝功能和血脂水平检测:检测标本采取肘静脉血,由专科护士抽取完成后,送入武汉市第三医院(光谷院区)检验科检测。临床疗效:显效,临床不适感(胸部疼痛、胸闷等)基本消失;有效,临床不适感(胸部疼痛、胸闷等)发作频率、发作时间及发作程度较入院时有减轻;无效,临床不适感(胸部疼痛、胸闷等)无缓解,甚至加重。

1.5 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件分析数据。计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,选用配对样本 t 检验进行组内比较,两组之间选用独立样本 t 检验进行比较;计数数据用%表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验。以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血常规指标比较 治疗前,两组血常规常见指标(白细胞、血小板、中性粒细胞、NLR、单核细胞)水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,试验组白细胞水平、中性粒细胞水平、NLR、血小板水平较治疗前降低(P<0.05),且试验组治疗后水平明显低于对照组(P<0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后血常规指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	治疗前(n=55)	治疗后(n=55)
白细胞($\times 10^9/L$)	对照组	7.38± 3.00	7.18± 2.61
	试验组	6.60± 2.35	6.05± 1.72 ^{##}
血小板($\times 10^9/L$)	对照组	206.14± 59.19	202.00± 58.90
	试验组	183.85± 65.28	175.25± 63.31 ^{##}
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	对照组	5.11± 2.53	5.02± 2.34
	试验组	4.70± 2.22	3.96± 1.56 ^{##}
NLR	对照组	4.18± 2.97	4.92± 3.94
	试验组	4.78± 3.62	3.18± 1.71 ^{##}
单核细胞($\times 10^9/L$)	对照组	0.47± 0.18	0.45± 0.15
	试验组	0.43± 0.19	0.42± 0.21

注:和同组治疗前比较,^{*}P<0.05;和对照组治疗后比较,^{##}P<0.05。

2.2 两组临床疗效比较 试验组总有效率为 90.91%,明显优于对照组的 70.91%。见表 4。

表 4 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	55	27(49.09)	12(21.82)	16(29.09)	39(70.91)
试验组	55	34(61.82)	16(29.09)	5(9.09)	50(90.91)
P		0.179	0.381	0.008	0.008

3 讨论

CHD 为一种长期慢性炎症反应性疾病的观点已获得学术界公认,其主要临床表现是胸部发作性疼痛或不适。本研究通过观察住院患者使用宽胸气雾剂治疗 CHD 发现,宽胸气雾剂能够有效缓解 CHD 患者心绞痛症状,并能够显著减轻炎症反应,降低血小板数值,对 CHD 的进展及预后有一定的改善作用。

心绞痛作为 CHD 患者常见的临床症状,是由冠状动脉出现病理性或功能性变化,引起冠脉正常血流通路受限,导致心肌细胞供血、供氧量不足,从而表现出来的临床症状。长期频繁的心绞痛发作,会加重心肌细胞的损伤,促进 CHD 向心力衰竭等方向发展,最终导致不良的后果。因此,缓解 CHD 心绞痛发作,对改善预后有一定帮助。硝酸甘油作为缓解心绞痛常见药物,被广泛用于临床,但长期使用会导致机体耐药性升高,且血压下降、头疼、面色潮红等不良事件发生率较高^[9]。因此,临床上迫切需要一种能够有效缓解 CHD 心绞痛且不良反应较少的药物。中药气雾剂因在治疗心血管急症方面具有起效快、便于携带、不良反应少等特点,越来越被广大医务人员和患者所认可和应用。早在 20 世纪末,郭士魁教授和陈可冀院士依据中医治疗 CHD 最常见的芳香温通疗法,在宽胸丸的基础上制成的宽胸气雾剂,在治疗心绞痛方面,疗效与当时硝酸甘油相当^[7]。随着近几十年的发展,宽胸气雾剂运用现代药理学和现代工艺学的方法,实现了在充分保留缓解心绞痛功效的同时有着更低不良反应发生率的目标^[3,8]。本研究使用的宽胸气雾剂成方主要由具有缓解疼痛的药物组成,荜茇、细辛、檀香、高良姜^[9-12],再辅以冰片,五药合用,运用芳香温通疗法^[13],从而起到活血化瘀、理气止痛之效。在本研究中,我们对宽胸气雾剂的临床应用,也证实了宽胸气雾剂在缓解心绞痛方面,疗效显著(有效率 90.91%)。但由于本研究主要集中在住院患者,受到住院天数的限制,在使用宽胸气雾剂的过程中,我们没有观察到不良反应事件的出现,是否长期使用宽胸气雾剂会导致不良反应发生率增加,仍需要进一步的随访性研究。

宽胸气雾剂除了具有良好的止痛效果外,还有

抗炎的特性,这可能与全方中的一些药物有关。现代药理学研究认为,宽胸气雾剂中的细辛、檀香、高良姜具有良好的抗炎作用^[9,11-12],其作用机理可能与减少相关致炎因子有关。动脉粥样硬化是 CHD 形成和发展前的血管状态,慢性炎症在动脉粥样硬化斑块进程中发挥着重要作用^[14]。白细胞作为机体免疫系统主要的细胞之一,在 CHD 中升高的白细胞常常被认为是机体炎症活动的表现。一个 2 603 例患者的大型回顾性研究表明,与非 CHD 患者相比,CHD 患者有着更高的白细胞水平^[15],升高的白细胞被认为是 CHD 患者的风险因素^[16]。白细胞对动脉粥样硬化斑块的影响主要是通过与其内皮细胞的相互作用来实现,上升的白细胞释放大量的致炎因子,作用于血管内皮细胞,引起内皮细胞功能紊乱,加快动脉粥样硬化斑块的进展,从而引发 CHD。而白细胞与内皮细胞的相互作用,主要是通过细胞黏附和黏附分子的作用来实现,中性粒细胞在其进程中发挥着重要作用。在炎症机理作用下,中性粒细胞表达大量的 CD11b/CD18,即巨细胞分化抗原,作用于内皮细胞上的黏附分子,趋化白细胞、中性粒细胞等致炎因子在损伤的内皮细胞处进行机理作用,诱导巨噬细胞的激活,进一步形成泡沫细胞,从而加快 CHD 病理基础,动脉粥样硬化的形成和进展^[17]。既往的研究认为,白细胞计数与缺血性心脏病有着正相关性^[18]。因此,减少白细胞、中性粒细胞数目是延缓 CHD 发生、发展的有效可行方法之一。本研究通过对宽胸气雾剂的临床应用发现,试验组的白细胞计数和中性粒细胞计数对比治疗前有显著下降($P<0.05$),因而猜测宽胸气雾剂对 CHD 的作用可能是通过减少白细胞、中性粒细胞数目,减轻局部或全身慢性炎症反应,从而减缓动脉粥样硬化发生、发展来实现。最近有网络药理学分析表明,在实验小鼠上,发现宽胸气雾剂药物作用的关键靶标基因,包括有血管细胞黏附因子、IL-6 等,有着抑制炎症相关作用通路等作用^[4]。白细胞、中性粒细胞虽常用于 CHD 慢性炎症状态的评估,但容易受到外界因素的影响,因此我们进一步探讨了最新的炎症指标 NLR。NLR 作为近些年逐渐受到关注的炎症标志物,对比白细胞、中性粒细胞,能够更加客观地反映机体炎症状态,且检测操作

简单、标本容易获取、可重复检测、价格低廉^[19],越来越受到广大基层医院的重视。在本研究中我们发现,使用宽胸气雾剂后,试验组的 NLR 水平较治疗前有明显下降,且试验组低于对照组($P<0.05$),进一步支持了宽胸气雾剂能够减轻炎症反应这一观点。NLR 除了作为炎症指标外,还与 CHD 的预后有关。韩春雨等^[20]认为 $NLR>4.516$ 会增加 CHD 患者院内不良预后的风险;杨凯祥等^[21]认为高水平 NLR 具有较高的不良事件发生率。在本实验中试验组治疗后 $NLR<3.18$,且对比对照组治疗后 NLR 水平,下降明显。然而,到目前为止,没有关于宽胸气雾剂能否有效减少 CHD 不良预后事件的随访性研究报告,且 NLR 对于 CHD 预后方面的作用机制仍不是很明确,未来还需要更多关于宽胸气雾剂对 CHD 作用机制的探讨。在使用宽胸气雾剂的治疗过程中,我们还发现对血小板数值也有显著的影响,这可能与宽胸气雾剂组方中的葶苈、细辛具有抗血小板聚集特性有关^[22-23]。血小板黏附在内膜细胞,与内膜细胞的相互反应,是形成动脉粥样硬化斑块的重要组成部分^[24],而动脉粥样斑块一旦形成,血小板又可促进动脉粥样斑块的发展和形成,最终成为 CHD 发病的重要影响因素之一。有研究表明,与同年龄段健康人群相比,CHD 患者有着更高的血小板计数^[25]。本研究通过使用宽胸气雾剂,患者血小板数值有明显下降($P<0.05$)。这可能对 CHD 的病理基础,动脉粥样硬化进程有一定的减缓作用,对缓解 CHD 疾病进展有一定帮助。

总之,宽胸气雾剂能够明显缓解 CHD 患者临床症状,对动脉粥样硬化形成和发展的部分因素,如白细胞、中性粒细胞和血小板等,以及预后指标(NLR)有明显的降低作用。

参考文献

[1]Alfaddagh A,Martin SS,Leucker TM,et al.Inflammation and cardiovascular disease: from mechanisms to therapeutics [J].Am J Prev Cardiol,2020,4:100130.
[2]葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].第 9 版.北京:人民卫生出版社,2019.218-223.
[3]刘玲玲,周婷婷,刘威.宽胸气雾剂与硝酸甘油对治疗冠心病心绞痛发作的临床疗效及安全性分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(25):19,21.
[4]吴碧寒,王国伟,鲁满,等.基于网络药理学探究宽胸气雾剂治疗心绞痛的作用机制[J].中国中西医结合杂志,2019,39(12):1483-1493.

[5]国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.冠心病合理用药指南(第 2 版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(6):1-130.
[6]韦延军.速效救心丸与硝酸甘油在冠心病心绞痛急救治疗中的效果对比和不良反应分析[J].中国民间疗法,2020,28(5):78-79.
[7]郭士魁,陈可冀,钱振淮,等.宽胸气雾剂中止心绞痛发作速效作用的观察[J].中西医结合杂志,1981(1):9,18,61.
[8]王恒生,唐耀平,邓凯烽,等.宽胸气雾剂治疗冠心病心绞痛有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2020,31(14):1755-1761.
[9]张薇,刘洋洋,邹宇琛,等.中药檀香化学成分及药理活性研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(12):4300-4307.
[10]王如梦,杨宏新.葶苈及其有效成分胡椒碱的研究进展[J].中国药事,2021,35(3):350-356.
[11]傅钊钧,王英平,张瑞.细辛化学成分提取方法和药理活性研究进展[J].特产研究,2020,42(6):85-89,95.
[12]李湘怡,董广川,杨丹,等.高良姜挥发油的研究进展[J].化工管理,2020(14):14-15.
[13]苏美怡,刘春萍,李雪文,等.芳香温通理论在冠状动脉微血管疾病中的应用探析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(11):1939-1942.
[14]朱凯瑞,李霞.炎症与动脉粥样硬化关系的研究进展[J].医学综述,2021,27(24):4789-4793.
[15]吴恒.血脂、炎症指标在冠心病诊断、评估及预后方面的应用价值:2603 例病人回顾性研究[D].杭州:浙江大学,2019.
[16]Paul B,Biswas PK.Association of white blood cell count and severity of lesion in coronary artery disease in the setting of acute coronary syndrome [J].Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare,2020,7(29):1399-1402.
[17]马莹莹,傅继华.脂质、炎症在动脉粥样硬化发展机制中的研究进展[J].医学研究与教育,2019,36(2):1-7.
[18]Mattina GF, Van Lieshout RJ, Steiner M. Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: The role of the immune system across critical reproductive events [J].Ther Adv Cardiovasc Dis, 2019,13:1753944719851950.
[19]韩春雨.急性冠脉综合征患者血清 NLR、PLR 水平对冠脉病变程度及院内主要不良心血管事件的评估价值[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2021.
[20]韩春雨,胡牙提,张雷,等.急性冠状动脉综合征患者血清中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值水平对冠状动脉病变程度及院内主要不良心血管事件的评估价值[J].中国介入心脏病学杂志,2021,29(4):181-188.
[21]杨凯祥,牛玉军.冠心病斑块易损性及预后与血小板/淋巴细胞比值及中性粒细胞/淋巴细胞比值相关性研究[J].陕西医学杂志,2021,50(1):44-47.
[22]Zhu P, Qian J, Xu Z, et al. Overview of piperlongumine analogues and their therapeutic potential[J].Eur J Med Chem,2021,220:113471.
[23]刘家欣,王丹,刘森,等. α -细辛醚和 β -细辛醚在脑血管病中的作用及机制研究进展[J].现代生物医学进展,2019,19(9):1797-1800.
[24]唐朝君,王蕾,朱力.血小板参与动脉粥样硬化斑块形成的分子途径[J].中国分子心脏病学杂志,2020,20(4):3437-3444.
[25]罗云杰,成守金.血小板、心肌肌钙蛋白联合检测对冠心病患者临床诊治的意义[J].江西医药,2021,56(11):2035-2037.

(收稿日期: 2021-10-23)