

• 论著 •

# 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

李景君, 孙红娟, 陶愈婷, 王国蕾, 黄积存, 李亮, 苏会钦

(海南省琼海市中医院心内科, 海南 琼海 571400)

**【摘要】** 目的 观察自拟中药组方麒麟心痛舒对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 合并消化道出血 (GIB) 患者的临床疗效。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法, 选择海南省琼海市中医院心内科收治的 67 例 NSTE-ACS 合并 GIB 患者, 按随机数字表法分为治疗组 (35 例) 和对照组 (32 例)。两组在常规给予内科治疗 (除抗凝外) 的基础上, 治疗组给予麒麟心痛舒丸 (由三七、血竭、枳实等药物组成), 每次 5 g, 每日 3 次口服; 对照组给予硫酸氯吡格雷每次 75 mg, 每日 1 次口服, 两组均治疗 30 d。比较两组治疗后主要心血管事件发生率 (包括死亡、新发心肌梗死、再梗死、顽固性缺血) 和消化道大出血事件的发生率, 并观察不良反应发生情况。**结果** 治疗后治疗组心血管事件和消化道大出血发生率均较对照组明显降低 [心血管事件发生率: 8.57% (3/35) 比 28.13% (9/32), 消化道大出血发生率: 2.86% (1/35) 比 21.88% (7/32), 均  $P < 0.05$ ]。两组均未见不良反应发生, 治疗前后血尿常规及肝肾功能未见异常。**结论** 麒麟心痛舒丸能有效降低 NSTE-ACS 合并 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, 是 NSTE-ACS 合并 GIB 患者理想的治疗药物。

**【关键词】** 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征; 消化道出血; 麒麟心痛舒; 临床疗效; 中西医结合疗法

**An observation on therapeutic effect of Qilin Xintongshu pill for treatment of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes accompanied by gastrointestinal bleeding** Li Jingjun, Sun Hongjuan, Tao Yuting, Wang Guolei, Huang Jicun, Li Liang, Su Huiqin. 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 observe the therapeutic effect of Qilin Xintongshu pill for treatment of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACS) accompanied by gastrointestinal bleeding (GIB). **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. A total of 67 hospitalized patients in Cardiovascular Department of Qionghai City Hospital of Traditional Chinese Medicine were divided into therapy group (35 cases) and control group (32 cases). Both groups were given conventional medical treatment (except anti-coagulative agent). In the therapy group, the patients received Qilin Xintongshu pill (the ingredients consisting of panax pseudo-ginseng, dragon's blood, immature orange fruit, etc.) oral administration, once 5 mg and 3 times a day, while in the control group, the patients accepted clopidogrel orally, once 75 mg and once a day, the therapeutic course in both groups being 30 days. The major cardiovascular events (such as death, a newly-happened myocardial infarction (MI), MI secondary, obstinately ischemia) and incidence of massive hemorrhage of gastrointestinal tract were compared between the two groups, and the adverse events were observed. **Results** After treatment, the incidence of cardiovascular events and massive hemorrhage of gastrointestinal tract in the therapy group were decreased significantly compared to those in the control group [incidence of cardiovascular events: 8.57% (3/35) vs. 28.13% (9/32), incidence of massive hemorrhage of gastrointestinal tract: 2.86% (1/35) vs. 21.88% (7/32), both  $P < 0.05$ ]. Adverse events were not observed in both groups, and the examinations of blood, urine, liver and renal functions were of no abnormalities before and after treatment. **Conclusion** Qilin Xintongshu pill can effectively reduce the incidences of cardiovascular events and massive hemorrhage of gastrointestinal tract in patients with NSTE-ACS accompanied by GIB in the therapeutic course of 30 days, therefore this traditional Chinese herbal medicine is an ideal agent for treatment of such disease.

**【Key words】** Non-ST segment elevation acute coronary syndrome; Gastrointestinal bleeding; Qilin Xintongshu pill; Therapeutic effect; Integrated traditional Chinese and western medicine therapy

当今抗血栓药物的不断发展与更新,使得非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 患者的

临床预后得到显著改善,同时也使行经皮冠状动脉介入术 (PCI) 后的缺血事件发生率大幅降低,但与治疗相伴随的消化道出血 (GIB) 并发症却逐渐增加。GRACE 研究显示, ACS 患者的大出血发生率为 3.9%, 其中非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTE-MI) 为 4.7%<sup>[1]</sup>。NSTE-ACS 合并 GIB 时,其病死率

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.04.006

基金项目:海南省卫生厅医学科研项目(琼卫 2012PT-105);海南省琼海市工业和科技信息产业局项目(海工科信[2013]58号 10);海南省琼海市中医院国医堂(国家名医工作室)项目

通信作者:李景君, Email: lijingjun1318@163.com

迅速上升。抗血栓治疗是 ACS 患者的主要治疗手段,而止血又为 GIB 的主要治疗措施,因此 NSTEMI-ACS 合并 GIB 患者血栓与出血的治疗显得极为矛盾而复杂。本院采用自拟中药组方麒麟心痛舒治疗 NSTEMI-ACS 并 GIB 取得较好的疗效,现报告如下。

**1 资料和方法**

**1.1 研究设计及研究对象的选择:**采用前瞻性随机对照研究方法,采用双盲原则,选择 2011 年 11 月至 2014 年 1 月在本院心内科住院确诊的 NSTEMI-ACS 合并消化道小出血患者 67 例,男性 37 例,女性 30 例;年龄 47~70 岁;不稳定型心绞痛 48 例,NETE-MI 19 例;15 例既往有反复上腹部不适病史(未确诊消化道疾病),3 例有明确消化道出血病史,病程为 1~16 年;40 例患者长期(5 年以上)口服阿司匹林;合并糖尿病 8 例,高血压 11 例,高脂血症 15 例。

**1.2 诊断及排除标准:**NSTEMI-ACS 诊断标准参照 2012 年《非 ST 段抬高急性冠脉综合征诊断与治疗指南》<sup>[2]</sup>,并伴消化道小出血〔小出血标准参照心肌梗死(心梗)溶栓试验(TIMI)出血分级标准,血红蛋白(Hb)下降<50 g/L,或红细胞比容(HCT)下降<0.15〕者,所有患者大便潜血均为阳性。排除入院时已合并消化道大出血(大出血标准参照 TIMI 出血分级标准,Hb 下降≥50 g/L,或 HCT 下降≥0.15)、重度心肺功能不全、恶性心律失常、肝肾功能不全、精神疾患、恶性肿瘤的患者。

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 分组方法:**将患者按随机数字表法分为治疗组 35 例和对照组 32 例。治疗组中男性 19 例,女性 16 例,平均年龄(56.36±5.17)岁;对照组中男性 18 例,女性 14 例,平均年龄(55.31±5.31)。

**1.4 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)、质子泵抑制剂、β受体阻滞剂、利尿剂、硝酸酯类、洋地黄类等药物的应用;出血危及血液动力学状态、HCT<0.25 或 Hb<70 g/L 时,给予输注红细胞悬液将 Hb 纠正至 70 g/L 以上;血压控制在 110~130/60~90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),基础心率控制在 55~65 次/min,镇静、保持大便通畅等治疗。治疗组在内科常规治疗基础上给予麒麟心痛舒丸(院内制剂,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(诺菲安万特抗

州制药有限公司),每次 75 mg,每日 1 次。连续治疗 30 d 观察临床疗效。

**1.5 观察指标:**密切观察患者的症状和体征变化,住院期间每日检查心电图,隔日检查便潜血,出院后每周进行复诊。主要观察指标包括心血管事件发生率和消化道大出血事件发生率及不良反应。计算住院期间和出院后共 30 d 内死亡、新发心梗、再梗死、顽固性缺血等心血管复合终点事件发生率以及消化道大出血发生率。再梗死根据 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,伴 ST 段升高或下移 0.1 mV,T 波倒置。

**1.6 统计学方法:**采用 SPSS 13.0 软件处理数据;计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料用百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者基线情况比较(表 1):**两组患者性别、年龄、病程、合并症、既往病史等比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。治疗随访期间无人退出研究或失访。

表 1 两组患者基线情况比较

组别	例数 (例)	性别(例)		不稳定型 心绞痛(例)	NSTEMI- MI (例)	合并症(例)		
		男性	女性			糖尿病	高血压	高脂血症
对照组	32	18	14	23	9	3	5	9
治疗组	35	19	16	25	10	5	6	6

  

组别	例数 (例)	既往史(例)		
		反复上腹部不适	上消化道出血	长期口服阿司匹林
对照组	32	7	2	21
治疗组	35	8	1	19

**2.2 心血管事件发生情况(表 2):**治疗组 30 d 内心血管事件发生率明显低于对照组(*P*<0.05)。

**2.3 消化道大出血发生率(表 2):**治疗组 30 d 内消化道大出血发生率明显低于对照组(*P*<0.05)。

表 2 两组患者 30 d 内心血管事件发生率和消化道大出血发生率比较

组别	例数 (例)	心血管事件发生率〔%(例)〕				消化道大出血 〔%(例)〕
		死亡	新发心梗	再梗死	顽固性缺血	
对照组	32	9.38 (3)	6.25 (2)	6.25 (2)	6.25 (2)	21.88 (7)
治疗组	35	2.86 (1)	0 (0)	2.86 (1)	2.86 (1)	2.86 (1)
$\chi^2$ 值			4.35			4.08
<i>P</i> 值			<0.05			<0.05

**2.4 不良反应:**治疗组与对照组均未见不良反应,治疗前后血常规及肝肾功能未见异常。

### 3 讨论

NSTE-ACS 是最常见的冠心病类型之一,包括不稳定型心绞痛和 NSTE-MI,病理基础是冠状动脉(冠脉)不稳定斑块破裂出血或糜烂、血小板黏附聚集、血栓形成,管腔狭窄,出现心肌细胞缺血或坏死的临床综合征,如患者合并 GIB 时,其病死率迅速上升。Al-Mallah 等<sup>[3]</sup>报道其病死率高达 36%,是无 GIB 的 ACS 患者的 8 倍。有研究显示,发生过轻微出血事件的 ACS 患者,30 d 病死率和心梗发生率分别是 3.5% 和 11.5%;而在未发生出血组中,相应比例分别为 2.9% 和 7.4%<sup>[4]</sup>。抗血栓治疗被 2012 年 NSTE-ACS 诊断和治疗指南推荐为 NSTE-ACS 初始阶段的一线治疗方案<sup>[2]</sup>,但合并 GIB 时抗血栓治疗受到了限制,如果进行抗血栓治疗会加重 GIB,而止血治疗又增加了冠脉血栓形成的风险。治疗出血与治疗缺血同样重要,对 NSTE-ACS 患者的风险评估应包括血栓形成和出血两个方面,这就使治疗显得极为矛盾而复杂,目前尚没有较理想的治疗措施解决这个问题。

仅就 GIB 的处理策略而言,停用抗血栓药是合理的,但这对合并 ACS 患者来说将显著增加其血栓形成的风险。2013 抗血小板治疗中国专家共识指出,对 NSTE-ACS 合并消化道小出血的患者,可在充分治疗出血的基础上不停用抗血小板治疗,严密观察 GIB 情况<sup>[5]</sup>。

阿司匹林是临床应用广泛的抗血小板药物之一,但其通过抑制前列腺素合成,使胃黏膜失去保护而形成溃疡糜烂,即使应用肠衣片也并没有减少胃肠道出血并发症的风险。

指南推荐对于消化道溃疡不能耐受阿司匹林的患者,可以用氯吡格雷抗血小板治疗。本研究结果显示,对照组在此类患者中应用硫酸氯吡格雷抗血小板治疗,其消化道大出血事件发生率也是显著增加的。氯吡格雷为二磷酸腺苷受体拮抗剂,可抑制血小板释放、促进内皮增殖和加速修复溃疡的血管前生长因子(如血管内皮生长因子)等,而延迟了胃溃疡的修复<sup>[6]</sup>。另外,应激情况下可导致消化性溃疡出血;其次,急性 GIB 和 NSTE-ACS 患者由于出汗、呕吐、纳差等失液,导致体循环低血压和外周灌注不足,为了保证大脑、心脏等重要器官的血流灌注,肠系膜动脉收缩使胃肠道血流减少,而胃肠黏膜对低灌注非常敏感,从而发生胃肠黏膜缺血糜烂以

致出血。本研究结果显示,应用抗血小板药氯吡格雷的对照组顽固性缺血事件明显多于治疗组。

当发生消化道大出血时,机体 Hb 数量和总血容量减少,心脏处于低灌注、低氧状态,继发心动过速使心脏需氧增加,供求不平衡加重了心肌的缺血、缺氧。另一方面,失血后凝血系统被激活,是导致血栓形成的重要因素,而低血容量又可兴奋交感神经系统引起冠脉收缩,增加原有冠脉内不稳定斑块破裂的风险。尽管输血可以部分纠正消化道大出血所导致的低血容量,但这种看似有效的治疗措施对于 NSTE-ACS 的患者来说是无益的,因为 2012 年 NSTE-ACS 诊断和治疗指南已明确指出,输血对于 NSTE-ACS 患者会增加患者的死亡和心梗的发生率<sup>[2]</sup>,原因在于输血会激活大量炎症介质引起血管收缩,亦会引起血小板活化、聚集从而加剧血栓的形成。Rao 等<sup>[7]</sup>研究显示,输血患者较未输血患者的 30 d 病死率显著增加(8.00% 比 3.08%),30 d 心肌梗死风险也显著增加(25.16% 比 8.16%)。

本研究治疗组使用的麒麟心痛舒丸是我院国家级名老中医研制的中药组方,已经过多年的临床实践。麒麟心痛舒水丸由三七、血竭、枳实等药物组成,方中三七活血化瘀,止血定痛。《医学衷中参西录》记载:“三七善化瘀血又善止血妄行。”三七能够影响止血和活血过程,具有双向作用<sup>[8]</sup>。《玉揪药解》记载:“一切瘀血皆破;一切新血皆止。”

三七含有止血成分三七素和活血成分皂苷。研究显示,三七素能缩短小鼠的凝血时间,并使血小板计数(PLT)显著增加,它主要通过机体代谢诱导血小板释放凝血物质而产生止血作用<sup>[8]</sup>。试验也证明三七总皂苷具有降低血浆内皮素-1(ET-1)含量和血小板表面活性,抑制血小板聚集和黏附,抗血栓形成的作用<sup>[9]</sup>。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<sup>[10]</sup>。栾霁冬和孙丽<sup>[11]</sup>用三七总皂苷(血栓通)治疗不稳定型心绞痛,症状总有效率、心电图改变总有效率分别为 90.00%、86.67%,与一般常规治疗组的 60.00%、53.33% 比较差异有统计学意义。

方中另一重要成分血竭能明显缩短小鼠的出血时间和凝血时间<sup>[12]</sup>,表明血竭具有止血的作用;血竭总黄酮具有一定的活血化瘀和抗血小板、抗血栓形成的作用<sup>[13]</sup>。王宁波<sup>[14]</sup>在常规治疗的基础上加用龙血竭胶囊治疗急性心肌梗死(AMI)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 AMI 患者临

床症状。傅俊杰等<sup>[15]</sup>应用三七、血竭粉治疗 GIB, 总有效率 97.5%。

枳实在基础试验中也被证明能够通过升高血一氧化氮(NO), 明显降低 ET-1, 从而达到改善血管内皮功能、稳定斑块的作用<sup>[16]</sup>; 在动物实验中, 枳实也显示出了对健康大鼠及血瘀模型大鼠均具有明显的抗血小板聚集和抑制红细胞聚集的作用<sup>[17]</sup>。

本临床试验研究证明, 麒麟心痛舒能够减少 NSTEMI-ACS 并 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。从中医角度看, 组方中单药成分三七、血竭都具有止血与抗血栓形成的双重功效。麒麟心痛舒具有“止血而无留瘀之弊, 活血而无出血之虞”的独特作用, 止消化道、斑块破裂之出血, 祛斑块破裂血栓形成之瘀, 给临床短期治疗 NSTEMI-ACS 并 GIB 的血栓形成和出血两个极为矛盾而复杂的病症提供一个相对较理想的治疗措施。

但本研究课题仍存在很多不足之处, 比如样本量偏少使得麒麟心痛舒丸广泛应用于临床受限, 远期疗效不明确, 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] Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)[J]. Eur Heart J, 2003, 24 (20): 1815-1823.
- [2] 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): 353-357.
- [3] Al-Mallah M, Bazari RN, Jankowski M, et al. Predictors and outcomes associated with gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes [J]. J Thromb Thrombolysis, 2007, 23 (1): 51-55.
- [4] Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes [J]. Am J Cardiol, 2005, 96 (9): 1200-1206.
- [5] 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. 抗血小板治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41 (3): 183-194.
- [6] 罗荷, 秦廷莉. 急性心肌梗死合并消化道出血的防治策略[J]. 中日友好医院学报, 2013, 27 (1): 44-47.
- [7] Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes [J]. JAMA, 2004, 292 (13): 1555-1562.
- [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] 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.
- [10] 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): 309-311.
- [11] 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.
- [12] 向金莲, 程睿, 张路晗. 血竭的活血和止血作用研究[J]. 华西药学杂志, 2000, 15 (6): 430-431, 434.
- [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] 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): 5-6.
- [17] 吉中强, 纪文岩, 宋鲁卿, 等. 枳实对血瘀模型大鼠血栓前状态的影响[J]. 山东中医杂志, 2003, 22 (6): 360-362.

(收稿日期: 2014-05-13) (本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中华危重病急救医学》再次荣获“RCCSE 中国权威学术期刊(A+)”

《中国中西医结合急救杂志》再次荣获“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”

《中国学术期刊评价研究报告》由武汉大学中国科学评价研究中心发布。武汉大学中国科学评价研究中心是中国高等院校中第一个综合性的科学评价中心, 是集科研、人才培养和评价咨询服务于一体的多功能中介性实体机构。中心由武汉大学信息管理学院、教育科学学院、图书馆、计算机中心、图书情报研究所、数学与统计学院等单位有关学科的研究人员组建而成, 是一个文理交叉的跨学科重点研究基地。

《中国核心期刊评价研究报告》采用定量评价与定性分析相结合的方法, 按照科学、合理的多指标评价体系, 对 6 448 种中国学术期刊进行了分析评价, 得出 65 个学科的学术期刊排行榜。

《中国学术期刊排行榜》是对我国所有学术期刊质量、水平和学术影响力的全面、系统的评价, 对选刊投稿、期刊订购、学术评价、科研管理、人事管理等都有着非常重要的应用价值和实际指导作用。

第三届中国学术期刊评价既按照各期刊的指标综合得分排名, 又按照排序将期刊分为 A+、A、A-、B+、B、C 6 个等级, 以增加评价结果表示的合理性和充分性。本次共有 6 448 种中文学术期刊参与评价, 经过综合评价后得到期刊相应的等级, 在分学科评价中共计 1 939 种学术期刊进入核心期刊区, 其中权威期刊(A+) 327 种, 核心期刊(A) 964 种, 扩展核心期刊(A-) 648 种, 准核心期刊(B+) 1 298 种, 一般期刊(B) 1 922 种, 较差期刊(C) 1 289 种。

《中华危重病急救医学》(原刊名《中国危重病急救医学》)和《中国中西医结合急救杂志》在第三届“中国学术期刊评价”中被再次分别评为“RCCSE 中国权威学术期刊”和“RCCSE 中国核心学术期刊”, 这是两种期刊第三次蝉联该等级的荣誉。