

● 临床论著 ●

疏肝养心汤治疗冠心病合并抑郁症 30 例临床观察

朱文秀, 汤献文, 杨金果, 严权浩, 蔡小静, 徐 则, 陈俊奇
(北京中医药大学深圳医院, 广东 深圳, 518116)

[摘要] 目的: 观察疏肝养心汤治疗冠心病合并抑郁症患者的临床疗效, 初步探讨其疗效机制。方法: 将确诊为冠心病合并抑郁症的患者 60 例随机分为治疗组与对照组, 每组各 30 例。2 组患者均采用标准冠心病二级预防用药治疗, 在此基础上治疗组加用疏肝养心汤颗粒剂治疗, 对照组加用舍曲林胶囊治疗。治疗 8 周后比较 2 组抑郁症疗效、中医证候疗效及实验室指标改善情况。结果: 抑郁症改善总有效率治疗组为 83.33%、对照组为 66.67%, 中医证候疗效总有效率治疗组为 83.33%、对照组为 70.00%, 2 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗后 TG、LDL-C 水平均较治疗前下降, 且治疗组 LDL-C 改善情况优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后肾素水平升高, 醛固酮及 hs-CRP 水平降低, 与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 hs-CRP 降低幅度明显大于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 疏肝养心汤能够明显改善冠心病合并抑郁症患者的抑郁及心绞痛等临床症状, 其作用机制可能与其降低炎症因子、对抗 RAAS 系统过度激活、改善血管内皮损伤、降低交感神经兴奋性等有关。

[关键词] 冠心病; 抑郁症; 疏肝养心汤

[中图分类号] R259.414, R277.794⁺.1 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.12.001

Clinical effect of Shugan Yangxin decoction in treatment of patients with coronary heart disease and depression: An analysis of 30 cases

ZHU Wenxiu, TANG Xianwen, YANG Jinguo, YAN Quanhao, CAI Xiaojing, XU Ze, CHEN Junqi
(Shenzhen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen 518116, Guangdong, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect and therapeutic mechanism of Shugan Yangxin decoction in the treatment of patients with coronary heart disease and depression. Methods: A total of 60 patients who were diagnosed with coronary heart disease and depression were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. In addition to the standard secondary preventive medication for coronary heart disease, the patients in the treatment group were given Shugan Yangxin granules, and those in the control group were given sertraline capsules. After 8 weeks of treatment, the two groups were compared in terms of the outcome of depression, the outcome of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, and the improvement in laboratory markers. Results: There were significant differences between the treatment group and the control group in the overall rate of improvement in depression (83.33% vs 66.67%, $P < 0.05$) and the overall response rate of TCM syndrome (83.33% vs 70.00%, $P < 0.05$). Both groups had significant reductions in triglyceride and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) after treatment, and the treatment group had a significantly greater improvement in LDL-C than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the treatment group had a significant increase in renin and significant reductions in aldosterone and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ($P < 0.05$), and the treatment group had a significantly greater reduction in hs-CRP than the control group ($P < 0.05$). Conclusion: In patients with coronary heart disease and depression, Shugan Yangxin decoction can significantly improve the clinical symptoms of depression and angina pectoris, possibly by reducing inflammatory factors, overactivating the anti-RAAS system, improving vascular endothelial injury, and reducing the excitability of sympathetic nerve.

[Key words] coronary heart disease; depression; Shugan Yangxin decoction

基金项目: 北京中医药大学青年教师项目资助(编号: 2017-JYB-JS-141)

第一作者: 朱文秀, 女, 主治医师, 研究方向: 心血管疾病的中医诊治

通讯作者: 汤献文, 女, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗心血管疾病, E-mail: 1647662756@qq.com

冠心病是目前对人类威胁最大的疾病之一,而传统的生物学危险因素^[1],如血脂、血糖、凝血功能、动脉粥样硬化等并不能完全解释冠心病的发病和进展,越来越多的研究表明,精神心理障碍和冠心病之间有密切关系^[2]。焦虑与抑郁已被证实为冠心病的始动因素和加重的重要因素。流行病学调查提示,心血管患者人群中具有较高的精神心理障碍发病率,而冠心病合并精神心理障碍者较不伴有精神心理障碍者有更高的并发症和病死率^[3-5]。双心疾病成为了我国最严重的健康问题之一,直至目前对于双心疾病的治疗,西医主要是在冠心病常规治疗的基础上加用抗焦虑药物,然而昂贵的抗焦虑药物的使用,不仅增加患者及社会的经济负担,更因其存在不同程度的毒副作用,反而对心血管系统有一定影响,临床疗效欠满意。因此对冠心病合并抑郁、焦虑情绪的双心患者临床干预是目前医药领域的研究热点。本研究基于双心防治理念,应用自拟疏肝养心汤治疗冠心病合并焦虑抑郁疾病,取得了良好的临床疗效,并对其作用机制在实验室水平做初步探讨。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2017年12月至2018年12月深圳市龙岗区中医院心病科住院及被确诊为冠心病稳定型心绞痛合并抑郁症的患者60例。将其随机分为治疗组和对照组,每组各30例。治疗组中,男10例,女17例;对照组中,男11例,女19例。2组性别、年龄、病程、血糖、血脂、血压、同型半胱氨酸、吸烟史、体质量指数、文化水平等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合1979年世界卫生组织(WHO)命名专题组制定的《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[6]中有关冠心病稳定型心绞痛诊断标准。具备以下条件之一者:心电图具有典型ST-T段缺血改变,运动负荷试验阳性,心电图具有陈旧性心肌梗死,冠脉造影显示至少有一支50%的狭窄病变。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]及《中医临床诊疗术语国家标准·证候部分》^[8]中的有关内容拟定肝郁气滞、心阴不足证的辨证标准:以心胸闷痛、善太息、精神抑郁、焦虑、心慌气短、心烦不寐等为主要临床症状。

1.2.3 抑郁症诊断标准 符合《中国精神疾病分类方案与诊断标准》^[9]中抑郁症诊断标准,评分标准采用汉密尔顿抑郁量表评分。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断与中医辨证标准;2)年龄在18~75岁;3)患者知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)经检查证实为患冠心病急性心肌梗死(Killip分级Ⅳ级)/重度心绞痛以及其他心脏疾病、重度神经官能症、更年期综合征、颈椎病所致胸痛及胆源性、食道源性胸痛者。2)合并Ⅲ级以上(含Ⅲ级)高血压病患者、重度心肺功能不全、重度心律失常(快速房颤、房扑、阵发性室速等)患者。3)继发性高血压病、高脂血症及有糖尿病酮症、酮症酸中毒者。4)合并心、肝、脑、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者。5)有明确的感染、肿瘤、结缔组织病、自身免疫性疾病、近期手术或创伤者及有出血倾向者;6)妊娠或准备妊娠、哺乳的妇女。7)已知对该类药物过敏及严重过敏体质者。8)近3个月内曾参加其他临床药物观察者。9)精神、认知功能障碍,难以配合完成者。

2 治疗方法

2组均给予标准冠心病二级预防用药,包括ACEI类、阿司匹林肠溶片、他汀类降脂药、 β 受体阻滞剂以及降压、降糖类药物治疗。

2.1 治疗组 在基础治疗上加服疏肝养心汤颗粒剂治疗。组方:柴胡12g,郁金10g,枳壳15g,白芍10g,酸枣仁30g,太子参15g,麦冬20g,五味子10g,桂枝10g,炙甘草10g。所有药物均由江阴天江药业有限公司提供,并以此剂量折合成颗粒剂。颗粒剂均装入自购空心胶囊。口服,每次6粒,每天2次。

2.2 对照组 在基础治疗上加服舍曲林胶囊治疗。即将舍曲林片(辉瑞制药,批准文号:国药准字H1098141,规格:50mg/片)磨碎后装入自购空心胶囊。口服,每次6粒,每天2次。

2组均治疗8周后观察比较疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标 观察2组患者中医证候疗效、抑郁症疗效及治疗前后血脂(TG、TC、HDL-C、LDL-C)、血浆肾素、醛固酮、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等指标改善情况。

3.2 疗效标准

3.2.1 抑郁症疗效标准 以PANSS减分率为标准^[10],基本痊愈: PANSS减分率 $\geq 75\%$;显著进步:

减分率 $\geq 50\%$, 但 $< 75\%$; 好转: 减分率 $\geq 25\%$, 但 $< 50\%$; 无效: 减分率 $< 25\%$ 。总有效率为基本痊愈、显著进步、好转三者之和。

3.2.2 中医证候疗效标准 参照《实用中医心病学》^[11] 拟定证候评分细则, 再以证候积分减少率作为评定标准。将主要症状心胸闷痛按无、轻、中、重计 0、3、6、9 分, 善太息、精神抑郁、心慌气短、心烦不寐等症状计 0、2、4、6 分。证候积分减少率 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] $\times 100\%$ 。显效: 临床症状、体征明显改善, 证候积分减少率 $\geq 70\%$; 有效: 临床症状、体征均有好转, 证候积分减少率 $\geq 30\%$, 但 $< 70\%$; 无效: 临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少率 $< 30\%$ 。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组抑郁症改善情况比较 总有效率治疗组为 83.33%, 显著高于对照组的 66.67%, 2 组比较, 差异有统计学意义。(见表 1)

表 1 2 组抑郁症改善情况比较 [例 (%)]

组别	例数	基本痊愈	显著进步	好转	无效	总有效
治疗组	30	8(26.67)	12(40.00)	5(16.66)	5(16.67)	25(83.33) ^a
对照组	30	6(20.00)	7(23.34)	7(23.33)	10(33.33)	20(66.67)

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

3.4.2 2 组中医证候疗效比较 总有效率治疗组为 83.33%, 显著高于对照组的 70.00%, 2 组比较, 差异有统计学意义。(见表 2)

表 2 2 组中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	11(36.67)	14(46.66)	5(16.67)	25(83.33) ^a
对照组	30	5(16.67)	16(53.33)	9(30.00)	21(70.00)

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

3.4.3 2 组治疗前后血脂水平比较 治疗后 2 组 TG、LDL-C 较治疗前均有改善, 治疗组 LDL-C 改善情况优于对照组, 2 组比较, 差异均有统计学意义。(见表 3)

3.4.4 2 组治疗前后血浆肾素、醛固酮及 hs-CRP 水平比较 治疗组治疗后肾素水平较治疗前升高, 醛固酮及 hs-CRP 水平较治疗前下降, 差异均有统计学意义; 且治疗组 hs-CRR 降低幅度明显大于对照组, 差异亦有统计学意义。(见表 4)

表 3 2 组治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	时间节点	TG	TC	HDL-C	LDL-C
治疗组	30	治疗前	1.691 \pm 0.443	5.403 \pm 0.491	1.217 \pm 0.189	3.289 \pm 0.490
		治疗后	1.341 \pm 0.102 ^a	4.943 \pm 0.223	1.218 \pm 0.193	2.878 \pm 0.284 ^{ab}
对照组	30	治疗前	1.653 \pm 0.500	5.312 \pm 0.601	1.165 \pm 0.201	3.295 \pm 0.659
		治疗后	1.498 \pm 0.149 ^a	4.982 \pm 0.243	1.164 \pm 0.150	3.080 \pm 0.251 ^a

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 4 2 组治疗前后血浆肾素、醛固酮及 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	肾素 (ng/ml · h)	醛固酮 (pg/ml)	hs-CRP (mg/L)
治疗组	30	治疗前	2.27 \pm 1.41	118.78 \pm 31.54	10.32 \pm 1.87
		治疗后	3.10 \pm 1.64 ^a	110.68 \pm 29.41 ^a	4.15 \pm 0.92 ^{ab}
对照组	30	治疗前	2.31 \pm 1.03	109.98 \pm 29.66	9.89 \pm 1.93
		治疗后	2.56 \pm 1.77	107.89 \pm 24.97	6.66 \pm 1.63

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

4 讨论

冠心病合并抑郁症现已成为严重威胁人类健康的疾病, 其发病机制复杂, 有学者提出炎症和氧化应激是其发病机制之一^[12]。也有相关研究表明, 抑郁症和冠心病患者共同存在自主神经功能紊乱, 表现为交感增强和副交感减弱, 强烈或持续的应激可引起下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴和蓝斑 - 交感 - 肾上腺髓质系统功能亢进而导致炎症反应、血小板激活和心律失常, 这些是抑郁症与冠心病共同的病理生理改变^[13]。

本研究中疏肝养心汤中柴胡、郁金、枳壳擅于疏肝解郁、条达肝气, 白芍、麦冬、五味子、酸枣仁擅柔肝敛阴、养心安神, 太子参益气养阴, 桂枝、甘草益气通脉, 全方共奏疏肝养心之效。有研究证实了双心疾病从心肝论治的有效性^[14-15]。本研究表明, 疏肝养心汤能够明显改善双心患者抑郁及心绞痛等临床症状, 在血清学水平上能够有效地降低双心患者 TG、TL、LDL-C、hs-CRP 水平, 并提高血清中肾素水平, 降低醛固酮水平, 提示该方治疗双心疾病可能是通过降低炎症因子、对抗 RAAS 系统过度激活而导致的氧化/抗氧化应激系统失衡, 从而对抗血管内皮损伤, 改善血管炎症, 降低交感神经兴奋性来改善焦虑抑郁及心绞痛等临床症状的。然目前因观察病例数较少, 观察时间相对较短等局限, 对于疏肝养心汤改善炎症反应、对抗氧化应激、降低交感神经兴奋性的具体作用机制, 还有待于动物学试验来进一步探索。 (下转第 13 页)

旋覆代赭汤中以旋覆花为君,其性温,功擅下气消痰、降逆止呕;代赭石质重而沉降,善镇冲逆,半夏、生姜降逆和胃,祛痰散结,为臣药;人参、炙甘草、大枣补益脾胃,切断生痰之源,为佐使之用。诸药配合,使痰涎得消、逆气得平、中虚得复。现代药理研究表明,旋覆花有效成分倍半萜内酯类化合物具有显著的抗肿瘤活性^[5],代赭石有良好的止呕作用^[6],半夏的有机酸部位有明显的止呕作用^[7],人参有效成分中的人参皂苷 Rg3 及人参多糖均有免疫调节及抗肿瘤的作用^[8],生姜有止吐、抗肿瘤的作用^[9]。《伤寒论》原方中旋覆花:代赭石为3:1,代建中等^[10]推测仲景之意为代赭石性重坠,若量过大,必伤其已伤之中气,噫气非但不除,反而加重。毛进军^[11]认为,一则代赭石为苦寒之品,用量要小,处处考虑顾护中气、宣化胃阳,降逆消痰而不伤正;二则旋覆代赭汤证病位在中焦,而赭石为重坠之品,如用量过大则会药过病所,直趋下焦,不能发挥其降脾胃之逆气以还归于中焦之效。

通过本研究可得知化疗致呕吐,在常规使用帕洛诺司琼及地塞米松的基础上加用旋覆代赭汤可加强其止呕效果,其中对于迟发性呕吐及爆发性呕吐效果最佳。肿瘤患者化疗后正气亏损,需顾护脾胃,《伤寒论》原方中旋覆花:代赭石3:1,取少量代赭

石以降气和胃而不伤正气,重视顾护中气,取其治本之意,可取得良好的止呕疗效,临床上值得推广。

参考文献

- [1] 王笑民. 实用中西医结合肿瘤内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2014:105.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:361.
- [3] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:53-54.
- [4] 林千鹤子. 抗癌药物毒副反应的对策[J]. 日本医学介绍,2001,22(11):491.
- [5] 覃江江. 四种旋覆花属药用植物中新型倍半萜的发现及生物活性研究[D]. 上海:上海交通大学,2011.
- [6] 王永艳,熊南燕,姜燕,等. 代赭石的临床应用[J]. 河北中医,2009,31(5):701-702.
- [7] 吕爱娟. 半夏水溶性有效部位的研究[D]. 南京:南京中医药大学,2007.
- [8] 张彩,史磊. 人参化学成分和药理作用研究进展[J]. 食品与药品,2016,18(4):300-304.
- [9] 王姝,梁翠茵. 生姜药理作用的研究进展[J]. 卫生职业教育,2014,32(22):148-150.
- [10] 代建忠,崔敏,陈仁贵. 旋覆花、代赭石药证初探[J]. 河南中医,2005,25(3):74-75.
- [11] 毛进军. 旋覆代赭汤中代赭石用量宜小[N]. 中国中医药报,2010-07-29(004).

(收稿日期:2019-02-19)

(上接第3页)

参考文献

- [1] Neylo played A, Cannifer C, Anand S, et al. A global perspective on psychosocial risk factors for cardiovascular disease[J]. Progress in Cardiovascular Diseases, 2013, 55(6):574.
- [2] Wei J. Emotional Triggering of Cardiac Dys buckle ction; The Prese playing t. and Future[J]. Current. Cardiology Reports, 2015, 17(10):635.
- [3] Ouakinin SRS. Anxiety as a Risk Factor For Cardiovascular Diseases[J]. Frontiers in Psychiatry, 2016, 7(10):1-3.
- [4] Wei J, Rooks C, Ramadan R, etc. Meta-analysis of mental stress-induced Myocardial ischemia and Subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease[J]. American Journal of Cardiology, 2014, 114(2):187-192.
- [5] Krant DS, Burg MM. Current perspective on mental stress-induced myocardial ischemia. [J]. Psychosomatic Medicine, 2014, 76(3):168-170.
- [6] 徐济民. 缺血性心脏病的命名及诊断标准——国际心脏病学会和协会/世界卫生组织临床命名标准化专题组的联合报告[J]. 国外医学·心血管疾病分册, 1979(6):365-366.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科

技出版社,2002:68.

- [8] 中华人民共和国国家标准 GB/T. 16751. 2-1997·中医临床诊疗术语国家标准·证候部分[S], 1997.
- [9] 中医医学会精神科学会, 南京医科大学脑科医院·中国精神疾病分类方案与诊断标准[M]. 南京:东南大学出版社, 1995.
- [10] 杨巧云. 帕罗西汀联合奥氮平治疗对精神分裂症患者 S100B、S100 β 及 Repetin 的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(7):31-34.
- [11] 焦树德, 路志正. 实用中医心病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:599, 601, 605.
- [12] Tsaluchidu S, Cocchi M, Tonello L, et al. Fatty acid sand oxidative stress in psychiatric disorders[J]. BMC Psychiatry, 2008, 8(Suppl. 1):S5.
- [13] Mussel DC, Cowels M, Mdeonald W, et a. Effect of mood and anxiety disorders on the cardiovascular system implications for treatment [J]. Hursts heart, 2008(1):2169-2187.
- [14] 刘会红, 李莲英. 柴胡疏肝散合瓜蒌半夏汤加减方联合黛力新治疗冠心病合并抑郁焦虑疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(24):2679-2682.
- [15] 金钟哗, 陈家旭, 李娜. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证焦虑模型大鼠血清 IL-1 β , IL-6, TNF- α 的变化研究[J]. 中医学报, 2016, 31(6):69-73.

(收稿日期:2019-04-17)