·论著·

替格瑞洛联合中药治疗微血管心绞痛的效果

李柳[1],张宁[2],李含玉[1],杨志瑜[1],王乐[1],王硕[3]
(1. 河北医科大学第一医院心内科,石家庄 050011;2. 河北医科大学第一医院超声科,石家庄 050011;3. 石家庄市人民医院心内科,石家庄 050031)

摘要 目的 探讨替格瑞洛联合中药治疗微血管心绞痛的效果。**方法** 选取2022年1月1日至2024年1月1日于河北医科大学第一医院心内科住院治疗且诊断为微血管心绞痛的患者356例进行回顾性分析,根据治疗方法将患者分为常规治疗组和中西医联合治疗组。常规治疗组应用西药常规治疗,中西医联合治疗组患者给予替格瑞洛联合辨证论治后的中药治疗。治疗4周后对比2组患者的冠状动脉血流储备(CFR)、加拿大心血管病学会(CCS)心绞痛分级以及药物不良反应情况。**结果** 治疗4周后中西医联合治疗组在CFR、CCS心绞痛分级情况显著优于常规治疗组($P<0.05$)。**结论** 替格瑞洛联合中药治疗微血管心绞痛安全有效。

关键词 微血管心绞痛;替格瑞洛;中药;负荷超声心动图
中图分类号 R541.4 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)06-0537-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250606.1518.004
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.06.010

Effect of ticagrelor combined with traditional Chinese medicine in the treatment of microvascular angina pectoris

LI Liu[1], ZHANG Ning[2], LI Hanyu[1], YANG Zhiyu[1], WANG Le[1], WANG Shuo[3]
(1. Department of Cardiology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Department of Ultrasound, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 3. Department of Cardiology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050031, China)

Abstract Objective To evaluate the therapeutic effects of ticagrelor combined with traditional Chinese medicine (TCM) in patients with microvascular angina. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 356 patients diagnosed with microvascular angina who were hospitalized in the Department of Cardiology at the First Hospital of Hebei Medical University between January 1, 2022, and January 1, 2024. Patients were assigned to a conventional treatment group or a combined TCM-Western medicine treatment group. The conventional treatment group received standard Western medicine therapy, whereas the combined treatment group received ticagrelor and TCM based on syndrome differentiation. After four weeks of treatment, coronary flow reserve (CFR), Canadian Cardiovascular Society (CCS) angina classification, and incidence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** The combined TCM-Western medicine treatment group had significantly better outcomes in CFR and CCS angina classification than the conventional treatment group ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of ticagrelor and TCM is safe and effective for treating patients with microvascular angina.

Keywords microvascular angina; ticagrelor; traditional Chinese medicine; stress echocardiography

非阻塞性冠状动脉缺血疾病(ischaemia with non obstructive coronary arteries, INOCA)是指存在心肌缺血相关症状,但经冠状动脉造影检查没有发现阻塞性冠状动脉狭窄(狭窄程度≥50%)的疾病[1]。其中微血管心绞痛(microvascular angina, MVA)是INOCA中的常见类型,目前尚缺乏对MVA的有效治疗方法[2]。MVA患者的主要心血管事件和全因死亡率显著高于健康人群[3],成为临床上亟待解决的问题。目前临床上以冠状动脉造影未发现阻塞同时经胸负荷超声心动图测量冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)<2.0[4]作为MVA的判定标准。中医古籍将MVA的归属于"胸痹心痛病"的一个特殊类型,认为此类胸痛持续时间更长且应用缓解心绞痛

基金项目: 河北省卫生健康委员会重点科技研究计划(20241849)
作者简介: 李柳(1984-),男,副主任医师,硕士.
通信作者: 王硕,E-mail:ws19860913@163.com
收稿日期: 2024-07-02
网络出版时间: 2025-06-09 11:28:41

的药物效果不佳[5]。替格瑞洛除了有抗血小板作用外，还能促进腺苷合成，具有保护冠状动脉微循环的作用。中西医联合治疗可通过改善微血管内皮功能、促进舒血管物质释放等机制改善冠状动脉微循环。本研究应用替格瑞洛联合中药治疗MVA患者，并通过负荷超声心动图测量CFR评估疗效，为临床治疗MVA患者提供新思路。

1　材料与方法

1.1　研究对象

回顾性分析2022年1月1日至2024年1月1日于河北医科大学第一医院心内科住院的356例MVA患者的病历资料。其中男143例，女213例。按照治疗方案分为常规治疗组和中西医联合治疗组，其中常规治疗组227例，年龄35~69岁，平均(45.72 ± 16.57)岁；中西医联合治疗组129例，年龄31~71岁，平均(46.17 ± 15.32)岁。本研究经河北医科大学第一医院医学伦理委员会审查批准，所有患者自愿参与并签署知情同意书。纳入标准：(1)年龄20~75岁；(2)临床诊断为MVA[2]。排除标准：(1)对替格瑞洛、瑞加诺生、中药过敏或不耐受；(2)左室射血分数(left ventricular ejection fraction，LVEF)<50%；(3)心脏瓣膜病、肥厚型心肌病；(4)收缩压>180 mmHg或舒张压>110 mmHg；(5)需要干预的心律失常；(6)慢性阻塞性肺病、支气管哮喘；(7)妊娠、甲状腺功能亢进、贫血、肿瘤、肝肾功能异常；(8)焦虑症和抑郁症；(9)医学伦理委员会认为不适宜入选。

1.2　治疗方法

常规治疗组给予常规治疗，包括控制动脉粥样硬化危险因素(他汀类药物及β受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、尼可地尔、曲美他嗪和血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗[2])，以及一种除外替格瑞洛的抗血小板药物(阿司匹林肠溶片/吲哚布芬片/硫酸氢氯吡格雷片)；中西医联合治疗组给予替格瑞洛片(阿斯利康制药有限公司)90 mg口服(2次/d)，同时根据中医科同一名主任中医师的辨证论治结果应用中药治疗。具体用药方案如下：(1)心血瘀阻证，给予血府逐瘀汤[6]；(2)气滞心胸证，给予逍遥散加减[7]；(3)痰浊闭阻证，给予瓜蒌薤白半夏汤加减[8]；(4)寒凝心脉证，给予枳实薤白桂枝汤加减[9]；(5)气虚血瘀证，给予养心汤加减[10]；(6)气阴两虚证，给予生脉散加减[11]。

1.3　CFR测量[4]

2组患者治疗4周后应用负荷超声心动图测量CFR，所有患者由超声科同一名主任医师进行检查。患者提前1 d停用咖啡因、嘌呤类、β受体阻滞剂、强心苷、钙通道阻滞剂、硝酸酯类以及腺苷作用增强剂。探头选择：频率5~7 MHz。超声方式：脉冲多普勒，速度范围12~16 cm/s，入射角度<40°。采集方法：首先在胸骨旁左心室长轴切面定位，随后将探头向斜下方移动，此时图像中心尖会翘向扇角尖端，顺时针旋转探头，直至在前室间沟(即室间隔心尖段区域)探及前降支中远段，并观察到红色血流信号。在持续心电、血氧饱和度、血压监测下，测量基线状态下舒张期冠状动脉脉冲多普勒血流频谱图像下的最大血流速度；然后给予瑞加诺生(南京海融医药科技股份有限公司)0.4 mg(10 s内静脉注射后)，立即推注生理盐水5 mL冲管，在0~2 min、2~4 min、4~6 min分3次测量，记录最大充血状态下舒张期冠状动脉最大血流速度(持续重复记录，直到冠状动脉血流速度达到峰值，不再进一步增加)。充血状态下舒张期冠状动脉最大血流速度与基线状态下舒张期冠状动脉最大血流速度的比值记为CFR值。

1.4　观察指标

治疗4周后，记录2组患者的CFR、加拿大心血管病学会(Canada Cardiovascular Society，CCS)心绞痛分级和药物不良反应(包括呼吸困难、出血、胃肠道症状、过敏)。

1.5　统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计分析，计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，2组比较采用t检验；计数资料以率(%)表示，2组比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法；等级资料应用秩和检验比较。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2组临床资料比较

2组临床特征(表1)、入院合并用药情况(表2)比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2　2组CFR比较

2组治疗前CFR比较，差异无统计学意义（$P = 0.546$）。治疗4周后CFR均显著优于治疗前（均$P < 0.001$），且中西医联合治疗组显著优于常规治疗组（$P < 0.001$）。见表3。

表1　2组临床特征比较

Tab.1　Comparison of clinical features between the two groups

Clinical feature	Conventional treatment group（$n = 227$）	Combined TCM-Western medicine treatment group（$n = 129$）	t/χ^2	P
Age（year）	45.72 ± 16.57	46.17 ± 15.32	0.253	0.800
Female［n（%）］	133（58.5）	80（62.0）	0.401	0.526
Type 2 diabetes mellitus［n（%）］	74（32.5）	46（35.6）	0.344	0.557
Hypertension［n（%）］	85（37.4）	44（34.1）	0.396	0.529
Smoking［n（%）］	47（20.7）	28（21.7）	0.049	0.823
Family history of cardiovascular and cerebrovascular diseases［n（%）］	107（47.1）	65（50.3）	0.348	0.555
LVEF（%）	56.81 ± 4.38	56.75 ± 5.26	0.115	0.908
LVEDD（mm）	50.29 ± 7.32	51.41 ± 5.17	1.533	0.126
ALT（U）	30.13 ± 12.41	31.02 ± 12.67	0.645	0.519
AST（U）	31.07 ± 10.62	31.45 ± 11.57	0.314	0.753
sCr（μmol/L）	72.64 ± 18.75	74.03 ± 16.24	0.704	0.481
TC（mmol/L）	4.22 ± 0.56	4.30 ± 0.75	1.142	0.254
TG（mmol/L）	2.01 ± 1.32	2.09 ± 1.47	0.527	0.598
LDL-C（mmol/L）	3.59 ± 0.78	3.52 ± 0.71	0.840	0.401
HDL-C（mmol/L）	1.15 ± 0.39	1.22 ± 0.64	1.282	0.200

LVEF，left ventricular ejection fraction；LVEDD，left ventricular end-diastolic diameter；ALT，alanine transaminase；AST，aspartate transaminase；sCr，serum creatinine；TC，total cholesterol；TG，triglyceride；LDL-C，low density lipoprotein cholesterol；HDL-C，high density lipoprotein cholesterol.

表2　2组合并用药情况比较［n（%）］

Tab.2　Comparison of medication profiles between the two groups［n（%）］

Concomitant medication	Conventional treatment group（$n = 227$）	Combined TCM-Western medicine treatment group（$n = 129$）	χ^2	P
Calcium channel blockers	73（32.1）	36（27.9）	0.699	0.402
Beta-blockers	124（54.6）	69（53.4）	0.042	0.835
Nicorandil tablets	85（37.4）	44（34.1）	0.396	0.529
Trimetazidine modified-release tablets	97（42.7）	55（42.6）	0.001	0.986
ACEIs/ARBs/ARNIs	76（33.4）	38（29.4）	0.611	0.434

ACEIs，angiotensin-converting enzyme inhibitors；ARBs，angiotensin Ⅱ receptor blockers；ARNIs，angiotensin receptor-neprilysin inhibitors.

表3　2组CFR比较（$\bar{x} \pm s$）

Tab.3　Comparison of CFR between the two groups（$\bar{x} \pm s$）

Time point	Conventional treatment group（$n = 227$）	Combined TCM-Western medicine treatment group（$n = 129$）	t	P
Pre-treatment	1.362 ± 0.398	1.386 ± 0.283	0.603	0.546
4 weeks post-treatment	3.411 ± 0.868[1)]	3.874 ± 0.947[1)]	4.679	<0.001

1）$P < 0.001$ vs. pre-treatment.

2.3　2组CCS心绞痛分级比较

2组治疗前CCS心绞痛分级比较差异无统计学意义（$Z = 0.238$，$P = 0.811$）。治疗4周后，2组CCS心绞痛分级均优于治疗前（均$P < 0.05$），且中西医联合治疗组显著优于常规治疗组（$Z = 3.418$，$P = 0.001$），见表4。

表4　2组治疗前和治疗4周后的CCS心绞痛分级情况比较［n（%）］

Tab.4　Comparison of CCS angina classification before treatment and four weeks after treatment between the two groups［n（%）］

Group	Before treatment			
	CCS Class Ⅰ	CCS Class Ⅱ	CCS Class Ⅲ	CCS Class Ⅳ
Conventional treatment	13（5.7）	65（28.6）	115（50.6）	34（14.9）
Combined TCM-Western medicine treatment	8（6.2）	36（27.9）	63（48.8）	22（17.0）
Group	4 weeks after treatment			
	CCS Class Ⅰ	CCS Class Ⅱ	CCS Class Ⅲ	CCS Class Ⅳ
Conventional treatment	59（25.9）	106（46.6）	51（22.4）	11（4.8）
Combined TCM-Western medicine treatment	51（39.5）	62（48.8）	10（7.5）	6（4.6）

2.4　2组药物不良反应情况

中西医联合治疗组呼吸困难发生率显著高于常规治疗组（$P = 0.040$），2组出血、胃肠道症状、过敏发生率比较差异无统计学意义（均$P > 0.05$）；2组均未发生危及生命的高危情况。见表5。

表5　2组药物不良反应情况比较［n（%）］

Tab.5　Comparison of adverse drug reactions between the two groups［n（%）］

Adverse drug reactions	Conventional treatment group（$n = 227$）	Combined TCM-Western medicine treatment group（$n = 129$）	P
Dyspnea	8（3.5）	11（8.5）	0.040
Bleeding	7（3.0）	4（3.1）	0.611
Gastrointestinal symptoms	5（2.2）	6（4.6）	0.167
Allergic reaction to medication	3（1.3）	2（1.5）	0.596

3　讨论

MVA是冠状动脉微血管功能障碍导致的心肌缺血、缺氧症状，与心血管不良预后显著相关[3]。抗血小板治疗是抗动脉粥样硬化的基石，替格瑞洛在抗血小板同时，兼有促进腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）释放及抑制腺苷摄取的联合作用。增加血浆中腺苷的浓度，可以舒张冠状动脉微血管[12]，同时血浆中腺苷浓度的升高，与腺苷受体结合，刺激肺迷走神经，导致呼吸困难等症状[13]。中医古籍尚无MVA病名记载，目前归属于“胸痹心痛病”，临床表现为胸闷、气短及发作性心胸疼痛等，中医药可通过改善微血管内皮功能、促进舒血管物质释放等机制改善微循环，中西医联合治疗MVA有协同作用，可在一定程度上改善呼吸困难症状，且中西医联合治疗不增加相关不良反应[5]。

周忠泉等[14]通过测量急性冠脉综合征患者的冠状动脉微循环阻力指数（index of microcirculatory resistance，IMR）和血流储备分数（fractional flow reserve，FFR），发现替格瑞洛在改善冠状动脉微循环障碍方面优于氯吡格雷，与张华丽等[15]的研究结果一致。本研究结果显示，治疗4周后，中西医联合治疗组在负荷超声心动图测量CFR值和CCS心绞痛分级方面显著优于常规治疗组，与以往国内研究[14-17]结果一致。

本研究对诊断为MVA的患者进行回顾性分析，

并将其分为常规治疗组和中西医联合治疗组。2组临床特征、入院合并用药情况、治疗前CFR、CCS心绞痛分级情况比较差异无统计学意义，临床基线均衡可比，研究结果可信度高。2组治疗4周后CFR、CCS心绞痛分级情况均显著优于治疗前。治疗4周后中西医联合治疗组CFR、CCS心绞痛分级情况显著优于常规治疗组。中西医联合治疗组药物不良反应发生率虽然高于常规治疗组，但是不良反应均在可控范围之内，不影响最终治疗效果。

综上所述，替格瑞洛联合中药治疗MVA安全有效，可作为临床上改善MVA患者疗效的新选择。本研究存在一定的局限性，如本研究为单中心研究，样本量偏少，随访时间较短，未来需要更大规模、长期随访的研究进一步验证，并探索治疗MVA患者的最佳策略。

参考文献：

[1] 黄宝涛，陈茂.《2020年欧洲非阻塞性冠状动脉缺血疾病专家共识》解读：提高分级诊疗能力，加强全-专联合管理[J]. 中国全科医学，2021，24(2)：125-131. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.632.

[2] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组，中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组，中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组，等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识[J]. 中国循环杂志，2017，32(5)：421-430. DOI：10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.003.

[3] JESPERSEN L，HVELPLUND A，ABILDSTRØM SZ，et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events[J]. Eur Heart J，2012，33(6)：734-744. DOI：10.1093/eurheartj/ehr331.

[4] 中国超声心动图学会，中华医学会超声医学分会浅表组织和血管学组，中国医药教育学会超声医学专业委员会. 慢性冠状动脉综合征负荷超声心动图检查临床实践指南(2023版)[J]. 中华超声影像学杂志，2023，32(11)：921-945. DOI：10.3760/cma.j.cn131148-20230511-00267.

[5] China Association of Chinese Medicine Cardiovascular Disease Branch. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J]. 中医杂志，2019，60(21)：1880-1890. DOI：10.13288/j.11-2166/r.2019.21.015.

[6] 徐长福，沈盛晖，许琳，等. 血府逐瘀汤治疗原发性稳定型微血管心绞痛不同中医证型患者的疗效观察[J]. 心电与循环，2021，40(3)：282-286，295. DOI：10.12124/j.issn.2095-3933.2021.3.2021-4267.

[7] 朱斌，王玮，吴少东. 中西医结合治疗心脏X综合征40例临床观察[J]. 江苏中医药，2013，45(7)：24-25. DOI：10.3969/j.issn.1672-397X.2013.07.016.

[8] 杨磊，王春玲，赵帅，等. 加味瓜蒌薤白半夏汤联合PCI术对稳定性心绞痛患者冠状动脉微循环、血流变学及炎性因子的影响[J]. 新中医，2019，51(10)：42-46. DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2019.10.011.

[9] 施丽春. 枳实薤白桂枝汤加味方治疗微血管性心绞痛的临床观察[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2019. DOI：10.27127/d.cnki.ghlzu.2019.000130.

[10] 姜悦. 养心汤加味治疗气血虚滞型微血管性心绞痛临床研究[D]. 长春：长春中医药大学，2018.

[11] 宋美华. 中药生脉散合酸枣仁汤联合西药对女性冠心病心绞痛患者的治疗效果[J]. 当代医学，2020，26(32)：94-96. DOI：10.3969/j.issn.1009-4393.2020.32.036.

[12] 周清龙，高健，王福军. 冠状动脉微循环障碍的诊疗进展[J]. 中国医药科学，2024，14(6)：29-33. DOI：10.20116/j.issn2095-0616.2024.06.06.

[13] PELLEG A，SCHULMAN ES，BARNES PJ. Adenosine 5'-triphosphate's role in bradycardia and Syncope associated with pulmonary embolism[J]. Respir Res，2018，19(1)：142. DOI：10.1186/s12931-018-0848-2.

[14] 周忠泉，邓士兵，李建军，等. 替格瑞洛和氯吡格雷改善急性冠状动脉综合征冠状动脉微血管功能障碍临床研究[J]. 心肺血管病杂志，2017，36(4)：243-246. DOI：10.3969/j.issn.1007-5062.2017.04.001.

[15] 张华丽. 替格瑞洛和氯吡格雷改善急性冠状动脉综合征冠状动脉微血管功能障碍临床研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志，2020，8(9)：83. DOI：10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.09.064.

[16] 付冰. 替格瑞洛对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后冠脉微循环的影响[D]. 石家庄：河北医科大学，2016.

[17] 李兴，卢姿瑾，王晓冬，等.CYP2C19基因多态性联合血小板功能检测指导PCI术后患者抗血小板药物选择的效果观察[J]. 首都医科大学学报，2020，41(6)：960-964. DOI：10.3969/j.issn.1006-7795.2020.06.015.

(编辑　于　溪)