

黄金双参加味颗粒干预冠心病PCI术后焦虑抑郁障碍患者的临床疗效及对炎症因子的影响

张牧晨^{1,2}, 孙雨晨¹, 王雅琴¹, 赵庶君¹, 唐三春¹, 尹举¹, 赵一霖¹, 张艳^{3*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847;

2. 沈阳市安宁医院, 沈阳 110164;

3. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110000)

[摘要] 目的:探讨黄金双参加味颗粒干预冠心病经皮冠状动脉介入术(PCI)后焦虑抑郁障碍患者的临床疗效及对炎症因子的影响。方法:将94例诊断为冠心病PCI术后焦虑抑郁的患者随机分为两组采用双盲方法,在常规西医治疗基础上,观察组(47例)予以黄金双参加味颗粒治疗12周,对照组(47例)予以模拟安慰剂治疗12周。比较两组患者汉密尔顿焦虑和抑郁量表(HAMA-14、HAMD-24)、匹兹堡睡眠质量评分表(PSQI)、西雅图心绞痛评分(SAQ)、中医证候积分及疗效、超敏C反应蛋白(hs-CPR)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6血清水平、主要心血管不良事件(MACE)和不良反应情况。结果:与本组治疗前比较,治疗后两组HAMA-14、HAMD-24和PSQI的评分均明显下降($P<0.05$, $P<0.01$);治疗后与对照组比较,观察组HAMA-14、HAMD-24和PSQI的指标评分明显降低($P<0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后两组SAQ的评分均显著上升($P<0.01$);治疗后观察组各个维度评分指标上升情况优于对照组($P<0.05$)。与本组治疗前比较,经治疗两组中医证候积分均下降($P<0.01$);治疗后观察组的中医证候评分低于对照组($P<0.05$);治疗后观察组的中医证候总有效率高于对照组($\chi^2=9.225$, $P<0.01$)。与本组治疗前比较,治疗后两组hs-CPR、IL-6、TNF- α 水平均下降($P<0.01$);治疗后与对照组比较,观察组hs-CPR、IL-6、TNF- α 降低更明显($P<0.05$)。研究结果显示,随访期90 d内观察组MACE发生率低于对照组($\chi^2=4.242$, $P<0.05$)。在试验期间未观察到使用黄金双参加味颗粒相关不良反应。结论:黄金双参加味颗粒能够缓解冠心病PCI术后焦虑抑郁障碍患者的不良情绪,改善睡眠,减轻躯体症状,提高生活质量,减轻炎症损伤,改善预后,临床使用安全。

[关键词] 黄金双参加味颗粒; 冠心病经皮冠状动脉介入术(PCI); 焦虑抑郁障碍; 细胞炎症因子; 瘀毒郁结证

[中图分类号] R2-0; R22; R242; R287; R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)21-0138-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241223

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240423.1225.004>

[网络出版日期] 2024-04-23 21:18:20

Clinical Efficacy and Effect on Inflammatory Cytokines of Huangjin Shuangshen Jiawei Granules in Treating Patients with Postoperative Anxiety and Depression After PCI for Coronary Heart Disease

ZHANG Muchen^{1,2}, SUN Yuchen¹, WANG Yaqin¹, ZHAO Shujun¹, TANG Sanchun¹, YIN Ju¹,
ZHAO Yilin¹, ZHANG Yan^{3*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. Shenyang Anning Hospital, Shenyang 110164, China;

3. The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficacy of Huangjin Shuangshen Jiawei (HJSSJW) granules in treating postoperative anxiety and depression after percutaneous coronary intervention (PCI) for

[收稿日期] 2024-03-29

[基金项目] 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2019YFC1708703);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(2022-304)

[第一作者] 张牧晨,在读博士,从事中西医结合心血管研究,E-mail:659800811@qq.com

[通信作者] *张艳,博士,博士生导师,二级教授,主任医师,从事中西医结合心血管研究,E-mail:yanzhang1016@126.com

coronary heart disease and the effects of this medicine on inflammatory cytokines. **Method:** Ninety-four patients diagnosed with anxiety and depression after PCI were randomized into observation and control groups (47 cases) by the double-blind method. On the basis of conventional Western medical treatment, the observation group was treated with HJSSJW granules for 12 weeks, and the control group with the simulant of HJSSJW granules for 12 weeks. The two groups were compared in terms of Hamilton Anxiety and Depression Scales (HAMA-14, HAMD-24), Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI), Seattle Angina Score (SAQ), TCM symptom scores, traditional Chinese medicine (TCM) symptom score and response rate, serum levels of hypersensitive-C reactive protein (hs-CPR), tumor necrosis factor (TNF)- α , and interleukin (IL-6), and incidence of major adverse cardiovascular events (MACEs) and adverse reactions. **Result:** After treatment, both groups showed declined scores of HAMA-14, HAMD-24, and PSQI ($P<0.05$, $P<0.01$) and the observation group had lower scores of HAMA-14, HAMD-24, and PSQI than the control group ($P<0.01$). The scores of SAQ in both groups increased after treatment ($P<0.01$), and the observation group had higher score of each dimension than the control group ($P<0.05$). The TCM symptom scores decreased in both groups after treatment ($P<0.01$), and they were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). The total response rate regarding TCM symptoms in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2=9.225$, $P<0.01$). After treatment, the levels of hs-CPR, IL-6, and TNF- α became lowered in both groups ($P<0.01$), and the observation group had lower levels of hs-CPR, IL-6, and TNF- α than the control group ($P<0.05$). The incidence of MACEs in the observation group was lower than that in the control group during the 90 d of the follow-up period ($\chi^2=4.242$, $P<0.05$). No adverse reactions associated with the use of HJSSJW granules were observed during the trial period. **Conclusion:** HJSSJW granules can alleviate the bad mood, improve sleep, mitigate somatic symptoms, improve the quality of life, reduce inflammatory damage, and improve prognosis, being safe for clinical use in patients with postoperative anxiety and depression after PCI for coronary heart disease.

[Keywords] Huangjin Shuangshen Jiawei granules; after percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary heart disease; anxiety and depression; inflammatory cytokine; syndrome of stasis and toxin stagnation

目前我国冠心病患病率处于持续上升阶段^[1],经皮冠状动脉介入术(PCI)可迅速开通狭窄或阻塞的冠状动脉,从而减轻心肌损伤^[2]。但PCI术后患者出现心理健康问题越来越受到医疗人员的重视。焦虑和抑郁是冠心病发生不良预后事件的潜在危险因素^[3],其症状越严重伴随的心血管风险就越高^[4],因此早期识别焦虑抑郁状态并进行干预治疗,对PCI术后预防心血管事件具有重要意义。PCI术后焦虑抑郁障碍的疾病原因与机制目前业内并无定论,相关研究在遗传、神经内分泌系统、炎症反应等方面均有提出相应假说^[5]。研究指出,炎症反应在冠心病和心理障碍疾病的发生发展过程中起到重要作用,促炎细胞因子能够改变细胞代谢过程,促进炎症反应生物酶的合成,导致血清素和褪黑素缺乏,从而引发抑郁症^[6]。焦虑抑郁障碍患者体内促炎因子水平升高,参与了动脉粥样硬化和斑块形成过程,从而导致冠心病的发生发展^[7]。因此,降低体内炎症细胞因子水平,可以改善患者情绪状态,减少心血管事件发生。目前临床多以心血管疾病

药物联合抗焦虑抑郁药物进行治疗,但后者的不良反应如粒细胞缺乏症、直立性低血压、神经性依赖等导致患者不能坚持服用^[8-9],且其对于心血管系统长期结局有无获益尚缺乏明确证据。而中医辨证论治治疗冠心病合并焦虑抑郁越来越被大众接受,中药汤剂具有多靶点共同作用、安全性高等优点,一项Meta分析表明中药治疗在降低冠心病合并焦虑抑郁患者炎症因子的表达具有明显优势^[10],已有大量基础及临床研究证实中药治疗冠心病合并焦虑、抑郁具有独特的特点和长处^[11-12]。

冠心病PCI术后仍属于中医“胸痹”“心痛”范畴,焦虑抑郁障碍属于“郁证”。根据中医五脏阴阳气血相火理论,气机失调,升降出入便会出现郁滞,血行不畅,血在体内便会出现淤积,二者阻于心脉,心为君火而受其扰,以致相火妄动,日久则生热毒,瘀血与热毒长期蓄积体内胶结而成瘀毒更阻碍心胸^[13];忧郁则肝气不舒,气结于胸,更使气机失调、血行受阻,加重瘀血与热毒的生成;反过来瘀毒扰及心神,神明失守而更致忧郁^[14]。由此可见,PCI术

后焦虑抑郁以“瘀毒郁”为主要病理因素,三者相互夹杂、相互促进,最终导致冠心病合并焦虑抑郁的发生发展^[15],以此确立“活血散瘀、解毒散结、舒肝解郁”为主要治法,拟定黄金双参加味颗粒用于冠心病PCI术后焦虑抑郁障碍的干预治疗。黄金双参加味颗粒由清代《验方新编》中的四妙勇安汤和清代《医林改错》中的补阳还五汤化裁而来,前者清热解毒、活血止痛,后者补气活血通络,现临床常用于粥样动脉硬化性心脏病。本研究旨在进一步明确黄金双参加味颗粒的临床有效性和安全性,观察其对炎症因子的影响,为中医药干预冠心病PCI术后焦虑抑郁障碍提供新思路。

1 资料与方法

1.1 试验设计 本研究使用区组随机、双盲、安慰剂同期对照、单中心的方法进行。将受试患者按照1:1比例使用区组随机的方式分为两组,遵照临床试验规范化操作要求,由负责统计工作的研究人员进行药品编盲,确保观察组与对照组药品外包装一致,仅通过编号进行区分。临床研究人员每次给予患者4周治疗用量,待进行下一次随访时再给予后续药物。试验开始时确定的盲底封存于统计办公室,所有临床数据录入完毕锁定后进行揭盲,将病例编号与组别一一对应。疗程共12周,治疗结束后随访期为3个月。本研究以瘀毒郁结证冠心病PCI术后患者为研究对象,使用PASS 15.0统计软件进行估算临床样本量,结合试验取双侧 $\alpha=0.05$, $P=0.1$,初步估算2组总样本量约为78例,考虑失访脱落等情况按20%计算,总量约为94例患者,观察组和对照组各需要47例作为研究对象。所有受试者在试验开始前均进行试验规定和内容宣教,使所有患者均知晓本试验内容并签署试验知情同意书。本试验研究经辽宁中医药大学附属医院伦理委员会审批通过,获得书面同意文件,审批号为2020059JT(KT)-032-01。

1.2 一般资料 本研究筛选了2021年1月至2023年6月于辽宁中医药大学附属医院心内科门诊就诊,经确诊为冠心病PCI术后瘀毒郁结证的94例患者,观察组和对照组各47例。在研究中止前,观察组有4例因依从性差脱落;对照组有5例因依从性差脱落。最终纳入病例共计85例,其中观察组43例,对照组42例。观察组男性36例,女性7例,年龄(61.72±7.36)岁;合并血脂异常33例,高血压27例,糖尿病19例;对照组男性32例,女性10例,年龄(64.35±6.49)岁;合并血脂异常34例,高血压26例,糖尿病

16例。对比两者基线的性别、年龄、合并病差异无统计学意义。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 参照2016年中华医学会心血管分会发布的《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》^[16],据临床症状、体征,经过冠状动脉造影证实冠状动脉狭窄程度符合手术指征,并植入支架至少1枚。

1.3.2 中医诊断标准 参照《经皮冠状动脉介入治疗(PCI)手术前后抑郁和(或)焦虑中医诊疗专家共识》^[17]及《中药新药临床研究指导原则》^[18]制定冠心病瘀毒郁结证诊断标准。主证为胸痛、口苦,精神抑郁,性情急躁;次证为胸闷、心悸,自觉兴趣下降、缺乏精力,寐差,健忘,口唇紫暗;舌苔脉象为舌质红绛或紫暗,舌上有瘀点瘀斑,苔薄黄或黄腻,舌下脉络曲张增粗或紫暗,脉或弦或涩或数。具备主证2项及以上,且次证具备2项及以上,舌脉象至少有1项符合,即可诊断。

1.4 纳入标准 需符合以下所有条件方可纳入本研究,①经皮冠状动脉支架植入术后且常规西医治疗;②中医辨证为瘀毒郁结证;③年龄在18~75岁,性别不限;④心功能分级需在纽约心脏病协会NYHA分级Ⅱ级及以下,心脏彩超显示左心射血分数(LVEF)需在45%以上,无严重心力衰竭;⑤受试者需充分了解试验内容及试验过程中可能出现的各种风险和不良反应,并签署知情同意书。

1.5 排除标准 符合以下任何一条者不可纳入本研究,①近6个月内有脑卒中发生者;②合并重度肝肾功能不全或其他重症疾病患者;③2周内有过活动性出血或有创检查治疗操作者;④正在参加其他临床试验者;⑤有研究者认为不宜参加本研究的其他情况。

1.6 剔除、脱落及中止标准 ①受试者本人要求退出;②受试者因失访而导致研究资料缺失者;③受试者依从性差,未按照要求服药或自行服用其他可影响试验结果的药物;④受试者因各种原因无法继续完成试验者;⑤试验过程中受试者出现严重不良反应或事件,需要紧急中止试验者。

1.7 干预方法 观察组给予黄金双参加味颗粒(华润三九医药股份有限公司,批号045903),1包每日2次冲服。对照组给予黄金双参加味颗粒模拟剂(华润三九医药股份有限公司,批号045904),1包每日2次冲服。模拟剂含有5%的黄金双参加味颗粒有效成分,并加入补充辅料和苦味剂等,在外观、味

道、体积及重量等方面与观察组药物尽量保持一致。两组治疗时间均为12周,治疗结束后随访观察3个月。

基础治疗:试验期间两组均根据冠心病指南和患者个体病情合理使用治疗冠心病PCI术后心绞痛的相关药物,所有治疗用药都将详细记录在病例报告中。

1.8 观察指标

1.8.1 汉密尔顿焦虑量表(HAMA-14)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)^[19] 采用HAMA-14评估患者的焦虑状态,采用HAMD-24评估患者抑郁状态。总分得分越高表示患者焦虑和抑郁的程度越严重。

1.8.2 匹兹堡睡眠质量评分表(PSQI)^[20] 使用PSQI对治疗前后两组患者睡眠质量的改变进行评估,量表中共有9个条目,得分越高则睡眠质量越差。

1.8.3 西雅图心绞痛评分(SAQ)^[21] SAQ具有5个维度包含19个条目,维度主要包括躯体活动受限程度(PL)、心绞痛稳定状态(AS)、心绞痛发作情况(AF)、治疗满意程度(TS)、疾病认知程度(DP)。逐条进行评分,并将每一评分进行标准化处理,转化为标准积分。比较两组治疗前后SAQ评分变化,得分越低则患者心绞痛程度越严重,得分越高则患者生活质量和机体状态越好。

1.8.4 中医证候积分及疗效^[18] 参照冠心病瘀毒郁结证临床研究指导原则进行赋分,主证包括精神抑郁、性情急躁、胸痛、口苦,依照正常、轻度、中度、重度分别赋分0、3、6、9分,次证包括兴趣减退、失眠、健忘、精力不足(乏力)、胸闷、心悸、口唇紫暗,依照正常、轻度、中度、重度分别赋分0、2、4、6分。根据评分判断中医证候改善情况;根据减分率评价中医证候疗效。

1.8.5 炎症因子标志物 超敏C反应蛋白(hs-CPR)采用免疫比浊法检测,试剂盒购自北京九强生物技术公司,批号2502091。白细胞介素(IL)-6采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,批号CSB-E09064h。肿瘤坏死因子(TNF)- α 采用ELISA检测,试剂盒购自武汉优尔生有限公司,批号Cayman_524101。治疗前后各测定1次。

1.8.6 主要心血管不良事件(MACE) 观察并记录治疗接受后90 d内发生的MACE,例如急性心肌梗死、严重心律失常、心力衰竭、心血管死亡等。比较两组间不良事件的发生情况。

1.8.7 安全性指标 试验开始前和终点分别进行心电图和理化检查(血、尿、便常规,肝肾功能,凝血功能,电解质水平)。记录 and 对比2次检查出现的异常结果,以及两组不良事件(AE)的发生情况及严重程度,分析其与试验药物使用的相关性。

1.9 统计学方法 使用软件SPSS 26.0进行统计学分析,计数资料运用 χ^2 检验;计量资料数据正态分布且方差齐则组间对比用独立样本 t 检验,组内对比用配对 t 检验,表示为 $\bar{x} \pm s$;若不符合正态分布,则独立非正态分布的连续性变量之间使用Mann-Whitney U检验,配对非正态分布的连续性变量之间使用Wilcoxon检验。使用 χ^2 检验对比两组AE发生率,从而进行安全性分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者HAMA-14、HAMD-24、PSQI评分比较 与本组治疗前比较,治疗后两组HAMA-14、HAMD-24和PSQI的评分均明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗后与对照组比较,观察组HAMA-14、HAMD-24和PSQI的指标评分明显降低($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者HAMA-14、HAMD-24、PSQI评分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of HAMA-14, HAMD-24, and PSQI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	HAMA-14	HAMD-24	PSQI
观察组	43	治疗前	20.37 $\pm$ 4.00	21.82 $\pm$ 5.60	12.42 $\pm$ 3.27
		治疗后	13.54 $\pm$ 4.33 ^{2,3)}	15.01 $\pm$ 5.45 ^{1,3)}	8.26 $\pm$ 2.65 ^{2,3)}
对照组	42	治疗前	19.66 $\pm$ 4.55	22.74 $\pm$ 7.01	12.55 $\pm$ 2.56
		治疗后	17.85 $\pm$ 4.77 ²⁾	21.14 $\pm$ 6.94 ¹⁾	11.40 $\pm$ 2.43 ²⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ (表2、表3、表5同)

2.2 两组患者治疗前后SAQ评分比较 与本组治疗前比较,治疗后两组SAQ评分均显著上升($P < 0.01$);治疗后观察组的各个维度评分指标上升情况优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较 与本组治疗前比较,经治疗两组中医证候评分均显著下降($P < 0.01$);治疗后观察组的中医证候评分低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后中医证候疗效比较 治疗12周后,观察组的中医证候总有效率为93.02%(40/43),对照组的总有效率为66.67%(28/42),观察组的中医证候总有效率高于对照组($\chi^2 = 9.225$, $P < 0.01$),观察组的疗效优于对照组。见表4。

表2 两组患者SAQ评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of SAQ scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)								分
组别	例数	时间	PL	AS	AF	TS	DP	
观察组	43	治疗前	44.41±14.16	45.16±17.90	64.59±15.78	52.15±11.13	36.39±15.54	
		治疗后	53.81±11.16 ^{2,3)}	80.43±12.67 ^{2,3)}	76.30±13.42 ^{2,3)}	64.88±10.13 ^{2,3)}	59.15±14.14 ^{2,3)}	
对照组	42	治疗前	47.64±14.82	46.55±12.67	65.73±14.56	54.89±13.19	41.00±16.27	
		治疗后	48.27±13.45 ²⁾	55.46±13.36 ²⁾	67.13±11.63 ²⁾	57.93±12.36 ²⁾	47.01±14.08 ²⁾	

表3 两组患者中医证候积分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of TCM evidence points between two groups ($\bar{x}\pm s$)					分
组别	例数	治疗前	治疗后		
观察组	43	49.98±6.90	23.27±6.32 ^{2,3)}		
对照组	42	52.81±6.89	32.59±6.50 ²⁾		

表4 两组患者治疗后中医证候疗效比较

Table 4 Comparison of efficacy of TCM symptoms after treatment between two groups						
组别	例数	显效 /例	有效 /例	无效 /例	加重 /例	总有效率/%
观察组	43	13	27	3	0	93.02 ¹⁾
对照组	42	2	26	14	0	66.67

注:与对照组治疗后比较¹⁾ $P<0.01$

2.5 两组患者血清炎症因子水平比较 与本组治疗前比较,经治疗后两组hs-CPR、IL-6、TNF- α 水平

表6 两组患者MACE比较

Table 6 Comparison of MACE between two groups								例(%)
组别	例数	不稳定型心绞痛	心肌梗死	心律失常	心力衰竭	全因死亡	总数	
观察组	43	2(4.65)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.65) ¹⁾	
对照组	42	4(9.52)	1(2.38)	1(2.38)	2(4.76)	0(0.00)	8(19.05)	

注:与对照组治疗后比较¹⁾ $P<0.05$

2.7 安全性评价 研究过程中,观察组和对照组的各项指标均良好,未出现明显不良反应与不良事件。治疗前后患者的心电图、血尿便常规、肝肾功能、凝血功能和电解质水平均未出现明显异常或较前明显加重情况,证明本研究用药安全性良好。

3 讨论

冠心病PCI术后归属于祖国医学中“胸痹”“心痛”范畴,焦虑、抑郁属于“情志致病”“郁证”等范畴。《黄帝内经·素问·痹论》云:“心痹者,脉不通”。心主血脉,若血行不畅,瘀阻心脉,则发为胸痹。可见血流不通,瘀血闭阻心脉是导致胸痹的主要原因。心在五行属火,其为君火,君火不明,相火妄动,易化热蕴毒。《黄帝内经·素问·至真要大论》云:“火热受邪,心病生焉”,热毒蕴结是PCI术后病变仍

均显著下降($P<0.01$);治疗后与对照组比较,观察组hs-CPR、IL-6、TNF- α 降低更明显($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)					
组别	例数	时间	hs-CRP/mg·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹
观察组	43	治疗前	6.46±1.46	37.19±5.82	18.70±3.10
		治疗后	3.79±1.17 ^{2,3)}	18.76±3.37 ^{2,3)}	9.35±2.40 ^{2,3)}
对照组	42	治疗前	6.31±1.23	38.98±3.83	17.89±2.70
		治疗后	5.04±1.47 ²⁾	29.52±3.60 ²⁾	13.65±2.24 ²⁾

2.6 两组患者心血管不良事件比较 随访期90 d内观察组MACE发生率为4.65%(2/43),对照组MACE发生率为19.05%(8/42),观察组的MACE发生率低于对照组($\chi^2=4.242, P<0.05$)。见表6。

会恶化的重要病机。热毒久郁不解可耗伤气血津液,加重胸痹心痛,甚至诱发其他变证。忧郁则肝气不舒、肝郁气滞以致气机不畅,血无气推动则瘀。《杂病源流犀烛》载:“七情之由作心痛,七情失调可致气血耗逆,心脉失畅,痹阻不通而发心痛。”因郁致瘀,因瘀更郁,相互影响,以致形神共病^[22]。一如《黄帝内经·素问·举痛论》所云:“百病生于气也。”肝气不舒、情志郁结是PCI术后继发焦虑抑郁的重要因素。瘀血和热毒在体内相互影响,互根互用、彼此结合形成瘀毒,进一步阻碍心脉和干扰神明,神明失于濡养,枢转不利,更难调节情志,反过来阻碍气机的生理功能。由此,瘀、毒构成本病病机,忧郁贯穿形成始终,三者互为因果,恶性循环,最终导致冠心病PCI术后合并焦虑抑郁的发生发展。根据

上述理论确定主要治法为活血散瘀、解毒散结、舒肝解郁,据此研制出黄金双参加味颗粒。

黄金双参加味颗粒主要由金银花、当归、玄参、炙黄芪、生甘草、丹参、川芎、红花、陈皮、郁金、沉香、虎杖根、圣约翰草等药物组成,主要功效为活血散瘀、解毒散结、舒肝解郁。其中炙黄芪补中益气;当归补血调经、活血止痛;金银花清热解毒,疏散风热,“主热毒、血痢”;玄参滋阴降火、解毒散结;郁金辛苦性寒,专治热壅血瘀气滞痛证;同时当归、玄参、金银花、生甘草组成四妙勇安汤,可清热解毒、活血散结;川芎既能活血祛瘀又可开郁散结;丹参和红花共用能祛瘀活血止痛;陈皮辛行温通,具有行气通痹止痛之功;沉香行气止痛、纳气平喘;虎杖根有清热解毒、活血散瘀之功;圣约翰草又名贯叶连翘,近年来由于其有抗抑郁抗焦虑作用而广泛应用于临床。上述诸药共奏化瘀解毒开郁之功效。

本临床研究主要针对黄金双参加味颗粒从症状疗效、睡眠质量、生活质量评价上分别采用HAMA-14、HAMD-24、PSQI、SAQ量表进行评定,上述量表在焦虑抑郁患者精神状态和冠心病患者躯体情况评价方面认可度较高,广泛应用于冠心病合并焦虑抑郁疗效评价中。研究结果显示,观察组HAMA-14、HAMD-24、PSQI评分低于对照组,SAQ评分高于对照组,提示黄金双参加味颗粒治疗冠心病PCI术后伴焦虑抑郁障碍患者,可调整焦虑抑郁状态,改善睡眠质量,提升生活质量。观察组的中医证候积分低于对照组,中医证候总有效率高于对照组,提示黄金双参加味颗粒可以改善中医临床症状和体征。

冠心病发病过程中炎性细胞浸润、炎性因子的释放等与毒性壅滞侵蚀的特点相似^[23],《诸病源候论》所载毒邪所致的各类症状如生疮、肿痛、发热等与现代医学的炎症反应有密切关系^[24],而炎症反应是导致冠心病合并焦虑抑郁障碍的关键因素^[25],因此本研究选择细胞炎症因子水平作为疗效评价指标之一。hs-CRP是心血管疾病的独立危险因素^[26],血清hs-CRP水平升高与PCI术后长期不良临床结局的发生显著相关^[27]。抑郁症患者的IL-6水平异常性升高^[28],其高表达可增加心肌梗死和心血管死亡的发生率,以及心脏住院率和全因死亡率^[29]。有研究发现TNF- α 在动脉粥样硬化中表达上调,尤其在不稳定性斑块组表达上调更为明显^[30-31],其机制可能与炎症介质导致斑块结构破坏、斑块的稳定性受到影响有关,严重时会导致急性心血管事件的发

生^[32]。而焦虑抑郁情绪可使患者血清TNF- α 水平升高^[33-34],从而改善冠心病患者的预后。本研究资料显示治疗后观察组hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平低于对照组,结果提示黄金双参加味颗粒能抑制促炎因子的表达,减轻炎症反应,这可能是该药减轻患者焦虑抑郁程度、减少不良心血管事件发生的机制。

综上所述,黄金双参加味颗粒能够正向调节冠心病PCI术后焦虑抑郁患者的不良情绪,改善睡眠,减轻躯体症状,提高生活质量,减轻炎症反应,且其安全性较好,对于PCI术后焦虑抑郁障碍的治疗具有一定的临床价值。但研究样本量小、仅在单一中心进行探索性研究,结果可能出现一定的偏倚,结论外推存在限制。在今后的研究中,课题组计划开展大样本、多中心研究,并对黄金双参加味颗粒治疗冠心病PCI术后焦虑抑郁障碍的机制进行更深入的探究,以进一步探索该药的临床价值。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6):583-612.
- [2] HOOLE S P, BAMBROUGH P. Recent advances in percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2020, 106(18):1380-1386.
- [3] KUPPER N, DENOLLET J. Type D personality as a risk factor in coronary heart disease: A review of current evidence [J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(11):104.
- [4] RIAHI S M, YOUSEFI A, SAEEDI F, et al. Associations of emotional social support, depressive symptoms, chronic stress, and anxiety with hard cardiovascular disease events in the United States: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1):236.
- [5] 龙珊,刘兴德,李甜甜,等. 冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后合并焦虑抑郁机制及治疗的研究进展[J]. 实用医学杂志,2023,39(21):2850-2856.
- [6] TROUBAT R, BARONE P, LEMAN S, et al. Neuroinflammation and depression: A review[J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1):151-171.
- [7] LU H, YANG Q, ZHANG Y. The relation of common inflammatory cytokines with anxiety and depression and their values in estimating cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(6):e24404.
- [8] SHIVELY C A, SILVERSTEIN-METZLER M,

- JUSTICE J, et al. The impact of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors on primate cardiovascular disease, behavior, and neuroanatomy [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 74 (Pt B): 433-443.
- [9] TULLY P J, ANG S Y, LEE E J, et al. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 12(12):CD008012.
- [10] 侯季秋,安莹,陈雅丽,等. 中药治疗对冠心病合并焦虑抑郁患者炎症因子影响的系统评价及Meta分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(13):153-163.
- [11] 皇甫海全,黄慧春,于海睿,等. 加味柴胡桂枝汤治疗气滞血瘀型冠心病稳定性心绞痛伴焦虑/抑郁的临床研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(11):1122-1128.
- [12] 宁博,谭曦舒,贺宏伟,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病合并焦虑抑郁研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(18):218-228.
- [13] 邹林蓁,李运伦. 从“瘀毒”论治心系疾病进展[J]. *中医药学报*, 2018, 46(3):125-129.
- [14] 薛丹,张裕惠,揭晓,等. 从“瘀毒郁互结”探讨急性心脑血管事件伴抑郁的病因病机[J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(3):313-319.
- [15] 李成,华鑫,朱爱松,等. 从瘀毒郁互结探讨冠心病伴焦虑、抑郁的病机特点[J]. *中医杂志*, 2021, 62(3):195-198.
- [16] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5):382-400.
- [17] 中华中医药学会介入心脏病学专业委员会. 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)手术前后抑郁和(或)焦虑中医诊疗专家共识[J]. *中医杂志*, 2015, 56(4):357-360.
- [18] 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, 2002:73-77.
- [19] BATTLE D E. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM) [J]. *Codas*, 2013, 25(2):155-234.
- [20] ZITSER J, ALLEN I E, FALGÀS N, et al. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults[J]. *PLoS One*, 2022, 17(6):e0270095.
- [21] KIRTANE A J. The importance of listening to patients: The seattle angina questionnaire [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(11):1037.
- [22] 朱梦梦,李逸雯,刘艳飞,等. 因郁致瘀与冠心病[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(9):176-182.
- [23] 李德秀,李晓雅,陈纪烨等. 基于“瘀毒”理论探讨难治性心绞痛发病机制及中医药防治策略[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(7):234-240.
- [24] 朱爱松,郑洪新.《诸病源候论》中“毒”所致病证的症状数据分析[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(7):1926-1928.
- [25] KIM Y K, AMIDFAR M, WON E. A review on inflammatory cytokine-induced alterations of the brain as potential neural biomarkers in post-traumatic stress disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 91:103-112.
- [26] LI H, SUN K, ZHAO R, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2018, 10(1):185-196.
- [27] 卢少泉,刘凯. 高敏C反应蛋白对老年经皮冠状动脉介入治疗患者长期预后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(23):5191-5194.
- [28] 李艳艳,张勇,张会杰. 抑郁症患者心理韧性水平与血清BDNF、IL-6水平的相关性[J]. *中国健康心理学杂志*, 2021, 29(1):18-22.
- [29] RIDKER P M, RANE M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2021, 128(11):1728-1746.
- [30] 王瑞山,罗南萍,王显刚,等. 老年急性冠状动脉综合征患者CRP与TNF- α 、IL-1 β 相关性研究[J]. *中国老年学杂志*, 2004, 24(5):452-453.
- [31] 刘清霞,张宏颖,徐利霞,等. 动脉粥样硬化斑块中TNF- α 的表达与斑块稳定性的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(4):441-444.
- [32] 张琼,万昌武,于燕妮,等. 组织蛋白酶C和肿瘤坏死因子 α 在人冠脉组织中的表达及其与冠心病的相关性研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(12):2133-2138.
- [33] 王静,陈洁. 高血压合并焦虑、抑郁患者血清炎症因子和单胺类递质水平的变化[J]. *中华高血压杂志*, 2023, 31(8):769-772.
- [34] 吴孝苹,王东,陈忠伦,等. 焦虑抑郁情绪对烧伤后血小板5-羟色胺水平、血小板计数和细胞因子的影响[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(9):1047-1051.

[责任编辑 张丰丰]