

冠心宁片联合艾司洛尔治疗不稳定型心绞痛的临床研究

杨 凯, 马尹梅, 周希胜, 刘文娟

凤翔县医院 心内科, 陕西 宝鸡 721400

摘要: **目的** 探究冠心宁片联合盐酸艾司洛尔注射液治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2016年6月凤翔县医院收治的不稳定性心绞痛患者86例为研究对象, 所有患者随机分为对照组(46例)和治疗组(40例)。对照组静脉注射盐酸艾司洛尔注射液0.5 mg/(kg·min), 1 min后以0.05 mg/(kg·min)静脉滴注维持, 治疗中根据心功能情况随时调整给药速度。治疗组在对照组的基础上口服冠心宁片, 3片/次, 3次/d。两组患者连续治疗8周。观察两组的临床疗效, 比较两组心绞痛发作次数、持续时间、血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和B型利钠肽(BNP)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为71.74%、90.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的心电图总有效率分别为32.61%、52.50%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组心绞痛发作次数和心绞痛持续时间明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组hs-CRP、MMP-9和BNP水平显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 冠心宁片联合盐酸艾司洛尔注射液治疗不稳定型心绞痛具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 降低hs-CRP、MMP-9和BNP水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 冠心宁片; 盐酸艾司洛尔注射液; 不稳定型心绞痛; 超敏C反应蛋白; 基质金属蛋白酶-9; B型利钠肽

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)10-1849-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.009

Clinical study on Guanxinling Tablets combined with esmolol in treatment of unstable angina pectoris

YANG Kai, MA Yin-mei, ZHOU Xi-sheng, LIU Wen-juan

Department of Cardiology, Fengxiang County Hospital, Baoji 721400, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Guanxinling Tablets combined with Esmolol Hydrochloride Injection in treatment of unstable angina pectoris. **Methods** Patients (86 cases) with unstable angina pectoris in Fengxiang County Hospital from January 2015 to June 2016 were randomly divided into the control group (46 cases) and treatment group (40 cases). Patients in the control group were iv administered with Esmolol Hydrochloride Injection 0.5 mg/(kg·min), maintenance dose of 0.05 mg/(kg·min) after 1 min according to the cardiac function to adjust the injection speed. Patients in the treatment group were po administered with Guanxinling Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and angina pectoris frequency, pectoris duration, and the level of hs-CRP, MMP-9, and BNP in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.74% and 90.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the electrocardiogram efficacies in the control and treatment groups were 32.61% and 52.50%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, angina pectoris frequency and pectoris duration in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, MMP-9, and BNP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant

收稿日期: 2017-07-11

作者简介: 杨 凯 (1971—), 男, 陕西人, 副主任医师, 1994年毕业于西安医科大学临床医疗专业, 先后在北京朝阳医院心内科, 中国人民解放军总医院(301医院)心内科进修学习从事冠心病、心力衰竭、心律失常等的诊治。Tel: 18220731891 E-mail: 18220731891@163.com

difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Guanxinling Tablets combined with Esmolol Hydrochloride Injection has clinical curative effect in treatment of unstable angina pectoris, can improve clinical symptoms, and decrease level of hs-CRP, MMP-9, and BNP, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Guanxinling Tablets; Esmolol Hydrochloride Injection; unstable angina pectoris; hs-CRP; MMP-9; BNP

冠心病不稳定性心绞痛一般在冠状动脉粥样硬化斑块破裂以及出血的基础上形成血栓而造成,患者多由于心血管腔不完全堵塞引起心肌缺血性病损,冠心病心绞痛是目前严重危害人群健康的心脑血管系统疾病之一^[1]。冠心病不稳定性心绞痛在欧美等国家发病和患病率很高,相比之下我国冠心病的流行率属较低水平,但近年来发病率和死亡率也在加速升高^[2-3]。艾司洛尔作为极短效的肾上腺素 β_1 受体阻滞药,具有良好的心脏选择性,对血管和支气管平滑肌的 β_2 受体也有作用^[4]。中医认为冠心病心绞痛一般多先由气的运行不畅,然后引起血液的运行瘀滞,先有气滞,气滞致血瘀^[5]。冠心宁片由丹参和川芎组成,主要功效为活血化瘀、行气止痛、养血安神,临床用于治疗胸痹、心痛属气滞血瘀症、高脂血症以及冠心病、心绞痛等症^[6]。本研究选取2015年1月—2016年6月凤翔县医院收治的不稳定性心绞痛患者86例采用冠心宁片联合艾司洛尔注射液治疗,取得了满意的结果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2016年6月凤翔县医院收治的不稳定性心绞痛患者86例为研究对象,其中男39例,女47例,平均年龄(65.61 ± 5.46)岁,平均病程(5.51 ± 1.62)年。诊断参照中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会制定的《不稳定性心绞痛诊断和治疗建议》^[7]。本研究经医院伦理委员会批准,所有纳入研究的受试对象均知情同意。

纳入标准:均为确诊的不稳定性心绞痛患者;年龄60岁以上;病例资料完整,并能配合本研究进行。

排除标准:其他心脑血管疾病的患者;严重心肾功能损害以及恶性肿瘤患者;各种原因不能配合本研究的患者。

1.2 分组与治疗方法

所有患者随机分为对照组(46例)和治疗组(40例)。其中对照组男21例,女25例,平均年龄(65.58 ± 5.52)岁,平均病程(5.39 ± 1.74)年。

治疗组男18例,女22例,平均年龄(65.65 ± 5.42)岁,平均病程(5.54 ± 1.57)年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉注射盐酸艾司洛尔注射液(齐鲁制药有限公司生产,规格10 mL:0.1 g,产品批号0803064)0.5 mg/(kg·min),1 min后以0.05 mg/(kg·min)静脉滴注维持,治疗中根据心功能情况随时调整给药速度。治疗组在对照组的基础上口服冠心宁片(正大青春宝药业有限公司生产,规格0.38 g/片,产品批号1009001),3片/次,3次/d。两组患者连续治疗8周。

1.3 临床疗效评价标准

1.3.1 临床疗效 根据美国心脏病学院和美国心脏学会新的不稳定性心绞痛/非ST段抬高性心肌梗死的诊断和治疗指南制定相关标准^[8]。显效:治疗后患者心绞痛发作次数和持续时间减少 $\geq 80\%$;有效:治疗后患者心绞痛发作次数和持续时间减少50%~80%;无效:治疗后心绞痛发作次数和持续时间减少 $< 50\%$ 或病情加剧。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.3.2 心电图疗效^[8] 心电图改善情况判定以复查静息时心电图为准。同治疗前比较,ST段恢复或接近正常为显效;ST段恢复0.5~1.0 mV, T波由倒立恢复至低平或直立为有效;ST段较治疗前下降达0.5 mV以上, T波下降达50%或T波由直立下降至低平或倒立为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

观察和记录心绞痛每周发作次数和心绞痛持续时间。

取患者清晨空腹静脉血4 mL备用,采用免疫荧光法测定超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,操作均严格按使用说明书进行,检测中使用免疫荧光分析仪(韩国i-CHROMA Reader),hs-CRP试剂和校准品均购自韩国Boditech Diagnostics Inc;基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和B型利钠肽(BNP)检测均采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法测定,使用ELISA试剂盒购自上海丰翔生物科技有限公司,批

号 201203。

1.5 不良反应观察

观察两组患者在给药治疗观察过程中心血管不良事件(心绞痛、心肌梗死、心衰以及心源性死亡)、头晕、头痛以及血压下降等明显的不良反应发生情况。

1.6 统计学分析

研究中采用 SPSS 17.0 软件分析数据, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 t 检验; 计数资料用构成比例描述, 使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 15 例, 有效 18 例, 总有效率为 71.74%; 治疗组显效 22 例, 有效 14 例, 总有效率为 90.00%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心电图疗效比较

治疗后, 对照组心电图显效 8 例, 有效 5 例, 总有效率为 32.61%; 治疗组心电图显效 14 例, 有

效 7 例, 总有效率为 52.50%, 两组心电图总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心绞痛发作次数和持续时间比较

治疗后, 两组心绞痛发作次数、心绞痛持续时间明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 hs-CRP、MMP-9 和 BNP 比较

治疗后, 两组 hs-CRP、MMP-9 和 BNP 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗组无心血管事件发生, 心血管事件发生率为 0%; 对照组发生心肌梗死 5 例, 心血管事件发生率为 10.87%, 两组心血管事件发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗中所有患者均未见头晕、头痛以及血压下降等情况的发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	15	18	13	71.74
治疗	40	22	14	4	90.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心电图疗效比较

Table 2 Comparison on electrocardiogram efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	8	5	27	32.61
治疗	40	14	7	19	52.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组心绞痛发作次数和持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on angina pectoris frequency and pectoris duration between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	心绞痛发作次数/(次·周 ⁻¹)	心绞痛持续时间/min
对照	46	治疗前	8.69 ± 1.82	5.71 ± 1.60
		治疗后	5.19 ± 1.20*	4.33 ± 0.77*
治疗	40	治疗前	8.65 ± 1.54	5.84 ± 1.33
		治疗后	2.51 ± 1.03* [▲]	2.67 ± 0.53* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组 hs-CRP、MMP-9 和 BNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on hs-CRP, MMP-9, and BNP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	MMP-9/(mg·L ⁻¹)	BNP/(mg·L ⁻¹)
对照	46	治疗前	14.58±2.94	50.63±8.41	326.72±16.59
		治疗后	7.47±1.46*	40.77±6.17*	190.67±10.69*
治疗	40	治疗前	14.36±2.61	50.33±8.74	325.36±16.38
		治疗后	4.44±1.01*▲	35.33±6.49*▲	110.64±10.25*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

近年来,随着社会发展以及我国老龄化进程的加剧,老年人群中冠心病不稳定性心绞痛的发病也见增加^[9];艾司洛尔是临床上较为常用的一种高选择性 β_2 受体阻滞剂,已经应用于冠心病、心绞痛等领域的治疗当中,且具有服用依从性好的优势^[10],其可以通过降低交感神经活性达到减低心肌耗氧量,维护心肌的电生理稳定性等药理作用,同时还能够减慢心率并具有降血压的作用。正是因为艾司洛尔的这些特性,使其成为临床上具有保护心肌又可抵抗硝酸酯类药物不良反应的心绞痛治疗药物,同时近年来的临床研究还提示艾司洛尔具有一定的改善心脏重构能力,以及减少心脏事件发生率的效应^[11]。冠心宁作为一种中药新药,是由丹参和川芎两味中药组成的薄膜衣片,具有活血化瘀、通脉养心的功效,也在心绞痛临床治疗领域越来越多地被使用^[12]。故本研究针对冠心病不稳定性心绞痛患者接受的联合治疗的效果进行了分析,结果提示治疗后对照组总有效率 71.74%,治疗组 90.00%,治疗组的效果显著优于对照组。治疗后,对照组心绞痛每周发作 (5.19 ± 1.20) 次,心绞痛持续时间 (4.43 ± 0.77) min,治疗组心绞痛每周发作 (2.51 ± 1.03) 次,心绞痛持续时间 (2.67 ± 0.53) min,两指标与对照组比较有显著差异 ($P < 0.05$)。且治疗过程中对照组发生心肌梗死 5 例,治疗组无心血管事件发生,对照组心血管事件发生率显著高于治疗组 ($P < 0.05$)。

研究表明,BNP 等很多小蛋白分子已经成功应用于很多疾病的辅助诊断,其水平变动也与冠心病不稳定心绞痛存在潜在关联^[13]。hs-CRP 作为全身性炎症反应急性期的标志物之一,也是心血管事件发生的潜在预测因子之一^[14];此外,近年来也有学者开始关注基质金属蛋白酶,该家族成员能特异性降解细胞外基质,故与急性冠脉综合征等疾病关联密

切,参与了血管内膜损伤修复以及溶栓后出血等病理过程。动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞可见 MMP-9 的大量表达, MMP-9 在不稳定斑块中的活性会显著增加,且与 hs-CRP 之间存在密切关联,所以 MMP-9 也可作为不稳定斑块的重要标志物而与心绞痛等病理过程发生关联^[15-17]。本研究结果表明,治疗后两组患者 hs-CRP、MMP-9 和 BNP 水平均有改善,且治疗组 3 个指标均显著低于对照组。表明 BNP 水平变动确实与冠心病不稳定心绞痛存在潜在关联;而 hs-CRP 作为全身性炎症反应急性期的标志物之一,也对心血管事件发生具有潜在预测意义;而 MMP-9 则可能以参与血管内膜损伤修复以及溶栓后出血等病理过程的形式与冠心病心绞痛发生关联,在本研究中均提示通过降低 BNP、hs-CRP 和 MMP-9 水平可达到改善心肌功能、稳定血管斑块而改善患者症状的作用。

综上所述,冠心宁片联合艾司洛尔注射液治疗不稳定型心绞痛具有较好的临床疗效,可改善临床症状,降低 hs-CRP、MMP-9 和 BNP 水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李柳骥. 冠心病心绞痛 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 15-33.
- [2] 罗俊. 不稳定型心绞痛研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2000, 21(5): 301-305.
- [3] 宾燕丽, 何国富. 心绞痛流行病学调查及预防建议 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(11): 133-134.
- [4] 杨娜, 刘冰, 梁晗, 等. 艾司洛尔治疗不稳定型心绞痛疗效及相关因素 [J]. 西南国防医药, 2017, 27(1): 14-17.
- [5] 王晨睿. 冠心病不稳定型心绞痛的中医药研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(8): 1854-1857.
- [6] 应华忠, 潘永明, 陈民利, 等. 冠心宁片对麻醉犬血流动力学的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2005, 29(4): 57-60.

- [7] 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. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-412.
- [8] 马礼坤. 美国心脏病学院和美国心脏学会新的不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高性心肌梗死的诊断和治疗指南解读 [J]. 临床内科杂志, 2007, 24(12): 808-810.
- [9] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [10] 沈友素, 罗振中, 余树春. 艾司洛尔临床新用途的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(14): 2336-2337.
- [11] 司海宁. 盐酸艾司洛尔注射液治疗高危不稳定型心绞痛的临床观察 [J]. 临床医药实践, 2012, 21(12): 929-930.
- [12] 张翠英. 丹参川芎对药及其组方冠心宁制剂治疗心脑血管疾病的研究进展 [J]. 中成药, 2017, 39(5): 1018-1024.
- [13] 赵杰娉, 解金红, 陈俊红. C 型及 B 型利钠肽与不稳定心绞痛近期预后的关系 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(7): 1287-1288.
- [14] 屈永生, 邱春光, 韩战营, 等. 冠心病患者血浆 MMP-9 和 hs-CRP 水平及其与冠状动脉病变严重程度的关系 [J]. 中国实用医刊, 2013, 40(10): 14-16.
- [15] 魏 悯. C-反应蛋白与纤维蛋白原联合检测对心绞痛患者心血管病事件发生的预测价值 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2015, 36(5): 757-759, 763.
- [16] 王 芳, 李铁威, 谷 春, 等. 外周血单核细胞和基质金属蛋白酶与冠状动脉狭窄程度的相关性研究 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2016, 16(3): 1740-1743.
- [17] 童辉煜, 黄裕立, 胡允兆. 基质金属蛋白酶 9 在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(8): 855-859.