

冠脉宁片联合比伐芦定治疗不稳定型心绞痛的临床研究

王现召, 王俊杰, 刘辉, 岳钧亚, 郑佳, 曹腾, 郭腾飞, 李丽丹*

禹州市人民医院 心内科, 河南 许昌 461670

摘要: 目的 探究冠脉宁片联合比伐芦定治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 2 月在禹州市人民医院心内科治疗的 200 例不稳定型心绞痛患者, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 100 例。对照组患者静脉滴注注射用比伐芦定, 0.25 g/次, 稀释后加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服冠脉宁片, 5 片/次, 1 次/d。两组用药 14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组心绞痛发作频率、持续时间、血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-6 (IL-6)、血管内皮素-1 (ET-1)、C 反应蛋白 (CRP) 和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 98.0% 显著高于对照组的 89.0% ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组临床出现胸闷、心前区疼痛、气短、周身乏力等改善时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组心绞痛发作频率、持续时间均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组心绞痛发作频率、持续时间均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 MMP-9、IL-6、ET-1、CRP 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 MMP-9、IL-6、ET-1、CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率是 5%, 显著低于对照组的 11% ($P < 0.05$)。**结论** 冠脉宁片联合比伐芦定治疗不稳定型心绞痛效果明显, 可有效改善患者症状, 减轻心绞痛发作频率及次数, 降低心肌炎性反应, 且安全有效, 值得临床借鉴。

关键词: 注射用比伐芦定; 冠脉宁片; 不稳定型心绞痛; 心绞痛发作频率; 血清基质金属蛋白酶-9; 白细胞介素-6

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)08-1760-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.012

Clinical study of Guanmaining Tablets combined with bivalirudin in treatment of unstable angina pectoris

WANG Xian-zhao, WANG Jun-jie, LIU Hui, YUE Jun-ya, ZHENG Jia, CAO Teng, GUO Teng-fei, LI Li-dan

Department of Cardiology, Yuzhou People's Hospital, Xuchang 461670, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Guanmaining Tablets combined with bivalirudin in treatment of unstable angina pectoris. **Methods** A total of 200 patients with unstable angina pectoris treated in the Cardiology Department of Yuzhou People's Hospital from January 2020 to February 2022 were selected, and all patients were divided into control group and treatment group according to random number table method, with 100 cases in each group. Patients in the control group were iv administered with Bivalirudin for injection, 0.25 g/time, diluted and added 0.9% sodium chloride injection 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Guanmaining Tablets on the basis of the control group, 5 tablets/time, once daily. Both groups were treated for 14 d. The clinical efficacy of the two groups were observed, and the frequency and duration of angina pectoris attack, serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), interleukin-6 (IL-6), endothelin-1 (ET-1), C-reactive protein (CRP), and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate in the treatment group was 98.0%, significantly higher than that in the control group (89.0%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of chest tightness, precordial pain, shortness of breath, and weakness of body in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and duration of angina pectoris in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and duration of angina pectoris in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MMP-9, IL-6, ET-1, and CRP in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MMP-9, IL-6, ET-1, and CRP in the treatment group were lower than those in the

收稿日期: 2022-03-21

基金项目: 北京医学奖励基金会课题研究项目 (20210113)

作者简介: 王现召, 副主任医师, 研究方向是心血管内科疾病的诊疗。E-mail: szmc9616@sina.com

*通信作者: 李丽丹 E-mail: szmc9616@sina.com

control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in treatment group was 5%, significantly lower than that in control group (11%, $P < 0.05$). **Conclusion** Guanmaining Tablets combined with bivalirudin has obvious effects in treatment of unstable angina pectoris, and can effectively improve the symptoms of patients, reduce the frequency and duration of angina pectoris attack, reduce the myocardial inflammatory response, and is safe and effective, which is worthy of clinical reference.

Key words: Bivalirudin for injection; Guanmaining Tablet; unstable angina pectoris; frequency of angina attacks; MMP-9; IL-6

不稳定型心绞痛是多发常见病,具有发病率高、易恶化及易发生心肌梗死、猝死等特点^[1]。随着人们生活、工作方式的变化,不稳定型心绞痛发病趋于年轻化^[2]。现代循证医学研究表明,不稳定型心绞痛病理基础是冠状动脉内不稳定斑块破裂导致微血栓形成,其中不稳定斑块形成与内皮功能紊乱、炎症反应等因素有关^[3]。该病属于中医“胸痹”“心痛”范畴,中医认为,本病的病位在心,是一种本虚标实、虚实夹杂的疾病^[4]。又因心脏与肺部、肾部关系较为密切,肺肾功能失调,影响心主血脉的能力,发生心脉气运行不畅,而发胸痹^[5]。冠脉宁片能扩张冠状动脉,增加冠脉血流量,具有改善微循环,降低血压,调节心血管功能及抗凝血等功效^[6]。比伐芦定是凝血酶的直接抑制剂,通过与凝血酶特异性结合,不受血小板释放代谢产物的影响,从而改善不稳定型心绞痛病情^[7]。为此,本研究探讨冠脉宁片联合比伐芦定治疗不稳定型心绞痛的疗效,以期为临床提供参考。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 2 月在禹州市人民医院心内科治疗的 200 例不稳定型心绞痛患者,其中男性 102 例,女性 98 例;年龄 50~79 岁,平均年龄 (64.51 ± 1.58) 岁;病程 2 个月~6 年,平均 (3.12 ± 1.76) h。

纳入标准:符合《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗》^[8] 诊断标准;纳入患者均为急性期不稳定型心绞痛;心电图 T 段水平型或下斜型压低 ≥ 1 mm 或 ST 段抬高;患者及家属同意,并签订知情书。

排除标准:药物过敏史;妊娠及哺乳妇女;免疫性疾病者;精神性疾病。

1.2 药物

注射用比伐芦定由江苏豪森药业股份有限公司生产,规格 0.25 g/支,产品批号 201912028、202201007;冠脉宁片由北京御本堂药业有限公司生产,规格 0.5 g/粒,产品批号 202001016、202112019。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治

疗组,每组各 100 例;其中对照组男 53 例,女 47 例;年龄 50~75 岁,平均 (62.53 ± 1.49) 岁;病程 2 个月~4.8 年,平均 (2.59 ± 1.68) 年。治疗组男 49 例,女 51 例;年龄 54~79 岁,平均 (66.50 ± 1.52) 岁;病程 3.5 个月~6 年,平均 (3.18 ± 1.90) 年,两组资料比较差异均没有统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用比伐芦定,0.25 g/次,稀释后加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL,1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服冠脉宁片,5 片/次,1 次/d。两组用药 14 d 观察治疗效果。

1.4 临床疗效标准^[9]

显效:治疗后,患者症状基本消失;有效:治疗后,患者疼痛发作次数、程度及持续时间明显减轻,心电图 ST 段回升至少 0.05 mV;无效:症状基本与治疗前相同未见改变,心电图表现无变化。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善时间 观察并记录两组患者胸闷、心前区疼痛、气短、周身乏力等症状改善时间。

1.5.2 心绞痛发作情况 患者出现心绞痛持续时间、发作次数的症状好转情况,并作以相应记录。

1.5.3 血清因子水平 两组患者于入院前后采集空腹肘静脉血 5 mL,放置于离心机中,离心 10 min,保存冰箱 -50 °C。采用酶联免疫吸附法检测血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-6 (IL-6)、血管内皮素-1 (ET-1)、C 反应蛋白 (CRP) 水平,由医院检验科测得。

1.6 不良反应观察

药物治疗期间,观察并记录药物相关的恶心、呕吐、出血、药物性皮炎等不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理数据,计数资料用 χ^2 检验,以百分比表示;计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是 98.0%,显著高于对照组的 89.0% ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 100 | 57 | 32 | 11 | 89.0 |
| 治疗 | 100 | 78 | 20 | 2 | 98.0* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组症状改善时间比较

经治疗, 治疗组胸闷、心前区疼痛、气短、周身乏力等改善时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心绞痛发作频率、持续时间比较

治疗后, 两组心绞痛发作频率、持续时间均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组心绞痛发作频率、持续时间均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组 MMP-9、IL-6、ET-1、CRP 水平

均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标水平平均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组发生恶心 4 例, 呕吐 3 例, 出血 2 例, 药物性皮炎 2 例, 不良反应发生率是 11%; 治疗组发生恶心 2 例, 呕吐 2 例, 药物性皮炎 1 例, 不良反应发生率是 5%, 治疗组不良反应发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

不稳定型心绞痛病变的基础是冠状动脉粥样硬化, 其粥样硬化的形成是与血管壁细胞、血小板数量及功能异常等多种因素共同参与的结果^[10]。但粥样硬化斑块并不稳定, 容易使内膜破损, 并大量聚集纤维蛋白, 形成血栓, 堵塞远端血管, 造成心肌血供短缺从而导致发病^[11]。该病的治疗有药物治疗和介入治疗, 其中经皮冠状动脉介入是治疗该病的

表 2 两组症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom improvement between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 改善时间/d | | | |
|----|-----|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | | 胸闷 | 心前区疼痛 | 气短 | 周身乏力 |
| 对照 | 100 | 12.61 ± 0.83 | 10.61 ± 0.24 | 11.48 ± 0.64 | 12.68 ± 0.55 |
| 治疗 | 100 | 9.27 ± 0.71* | 7.52 ± 0.19* | 8.23 ± 0.32* | 10.05 ± 0.24* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组心绞痛发作频率、持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n/例 | 发作频率/(次·周 ⁻¹) | | 持续时间/(min·次 ⁻¹) | |
|----|-----|---------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 100 | 5.28 ± 1.48 | 2.44 ± 1.13* | 5.34 ± 1.35 | 3.61 ± 0.77* |
| 治疗 | 100 | 5.30 ± 1.56 | 1.67 ± 0.88*▲ | 5.41 ± 1.28 | 2.39 ± 0.52*▲ |

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | MMP-9/(ng·mL ⁻¹) | IL-6/(ng·L ⁻¹) | ET-1/(ng·L ⁻¹) | CRP/(mg·L ⁻¹) |
|----|-----|------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 对照 | 100 | 治疗前 | 56.14 ± 9.25 | 43.67 ± 8.49 | 117.18 ± 8.36 | 16.28 ± 5.31 |
| | | 治疗后 | 33.25 ± 7.42* | 39.29 ± 6.56* | 96.38 ± 6.33* | 10.37 ± 3.36* |
| 治疗 | 100 | 治疗前 | 55.07 ± 9.16 | 43.71 ± 8.56 | 118.21 ± 8.22 | 16.14 ± 5.28 |
| | | 治疗后 | 24.76 ± 6.11*▲ | 25.82 ± 4.31*▲ | 71.42 ± 4.51*▲ | 6.21 ± 2.15*▲ |

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

较好方法,然而经皮冠状动脉介入会导致机械性血管创伤^[12]。由于支架器械较硬,易导致血管内皮剥脱,以致血管功能降低,并可能加重血管局部炎症反应,引起支架内再狭窄,甚至可造成急性支架内血栓形成等不良情况^[13]。该病在中医学属于“真心痛”范畴,是以两乳之中,鸠尾之间,即膻中部位及左胸部疼痛憋闷为主要表现^[14]。古书《金匱要略》中记载:“阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也。”心与肺、脾、肝、肾等脏腑虚损、气血阴阳不足有关,各脏功能减弱,使心主血脉失调,发生气血运行受阻,而引发胸痛^[15]。冠脉宁片由丹参、没药、鸡血藤、血竭、延胡索、当归、郁金、制何首乌、桃仁、黄精、红花、葛根、乳香、冰片共计 14 味天然中药组成^[16-17]。诸药合用发挥活血化瘀、行气止痛的功效,可使心绞痛发作减少、缩短疼痛的持续时间,对机体血流有明显的改善作用^[18]。比伐芦定是人工合成的 20 个氨基酸的肽类,能高亲和地与凝血酶结合而特异地抑制凝血酶活性,抑制凝血酶所催化和诱导的反应^[19]。

经治疗,治疗组出现胸闷、心前区疼痛、气短、周身乏力等症状改善时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$),说明冠脉宁片联合比伐芦定治疗不稳定型心绞痛疗效确切,患者症状缓解较快,加快患者心脏机能的恢复。本研究结果显示,治疗后,治疗组心绞痛发作频率、持续时间均低于对照组 ($P < 0.05$)。MMP-9 可通过降解组织内弹性蛋白,而破坏细胞外基质完整性,致使血管中层平滑肌细胞迁移至内膜,并加剧血管斑块形成。IL-6 水平升高可产生蛋白溶解酶,促进单核细胞趋化因子聚集,从而使斑块在血管内脱落加快^[20]。ET-1 是收缩血管因子,其水平升高与血管内皮细胞受损有关,可诱导平滑肌细胞增殖聚集,使病情加重。CRP 是急性时相应蛋白,并在炎症反应时、组织坏死及损伤时水平升高^[21]。治疗组患者治疗后 MMP-9、IL-6、ET-1、CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。说明两种药物联合治疗,可有效降低心绞痛发作频率和持续时间,使机体 MMP-9、IL-6、ET-1、CRP 炎性水平降低,并能有效改善机体血液微循环。

综上所述,冠脉宁片联合比伐芦定治疗不稳定

型心绞痛效果明显,可有效改善患者症状,减轻心绞痛发作频率及次数,降低心肌炎性反应,且安全有效,值得临床借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 方唯一,刘欣. 不稳定型心绞痛的治疗进展 [J]. 大连医科大学学报, 2000, 22(1): 501-503.
- [2] 高方, 宾建平, 肖文星. 不稳定型心绞痛的病因和发病机制 [J]. 新医学, 2004, 35(9): 520-521.
- [3] 罗俊, 刘运德. 不稳定型心绞痛研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2000, 21(5): 301-305.
- [4] 崔娜. 中医治疗不稳定型心绞痛研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2013, 12(10): 605-607.
- [5] 李波, 李申林. 探究中医治疗不稳定性心绞痛的疗效 [J]. 中西医结合心血管病杂志, 2015, 22(9): 712-713.
- [6] 刘万利. 冠脉宁片治疗心血瘀阻型胸痹疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(18): 396-397.
- [7] 权菊香, 王燕龙. 直接凝血酶抑制剂比伐芦定的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(3): 628-629.
- [8] 海尔尼沙·肉孜. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗 [J]. 医学信息, 2015, 23(14): 113-115.
- [9] 袁凤娟, 贾建华, 于素芹. 现代心血管病学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2009: 764-772.
- [10] 沈璐华. 加强对不稳定性心绞痛的诊断与治疗 [J]. 中国医刊, 2001, 36(11): 112-113.
- [11] 吕钰, 吕新华, 耿君, 等. 不稳定型心绞痛的治疗进展 [J]. 中国综合临床, 2000, 16(1): 591-593.
- [12] 戴倩, 王俊. 不稳定型心绞痛治疗进展 [J]. 疑难病杂志, 2007, 6(8): 505-508.
- [13] 石燕, 卞绍华, 陆锐. 不稳定性心绞痛药物保守治疗与早期介入治疗的比较 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2003, 11(2): 682-686.
- [14] 林树勉. 中医药治疗不稳定型心绞痛的临床研究与治疗进展 [J]. 延边医学, 2015, 11(6): 264-265.
- [15] 刘瑞, 程晓昱. 中医治疗不稳定型心绞痛的临床研究进展 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(9): 415-416.
- [16] 腊胜斌. 冠脉宁片治疗冠心病心绞痛临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(6): 356-357.
- [17] 姚淑兰, 王晓亮, 刘晓媛, 等. 冠脉宁治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 中草药, 1999(5): 400-400.
- [18] 何涛. 冠脉宁片缓解冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2006, 3(8): 661-663.
- [19] 罗鹏. 凝血酶直接抑制剂—比伐芦定 [J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(10): 780-790.
- [20] 张嘉莹, 张菲斐, 翟亚萍, 等. 不稳定性心绞痛炎性细胞因子水平与冠状动脉狭窄的对比分析 [J]. 中国循环杂志, 2000, 15(2): 803-806.
- [21] 泮慧俐. 不稳定型心绞痛患者血清炎性因子、血管内皮功能和血脂水平变化及临床意义 [J]. 中国基层医药, 2019, 26(5): 673-676.

[责任编辑 金玉洁]