

银杏达莫注射液联合氯吡格雷治疗急性冠脉综合征的临床研究

邱军杰, 雷肖鑫, 王西辉*

西安医学院第二附属医院 心内科, 陕西 西安 710038

摘要:目的 探讨银杏达莫注射液联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性冠脉综合征的临床疗效。方法 选取2016年3月—2017年3月在西安医学院第二附属医院进行治疗的急性冠脉综合征患者78例为研究对象,根据所有患者用药的差别分为对照组和治疗组,每组各39例。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片,首次剂量300 mg/次,尔后75 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉注射银杏达莫注射液,20 mL加入到0.9%氯化钠注射液250 mL中,2次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,比较两组的心电图(ECG)疗效、心功能指标、心绞痛发作次数、心绞痛持续时间和血清学指标。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率和ECG有效率分别为79.49%、94.87%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组LVEF和LVEDD显著升高,而LVEDV明显下降,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的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组心绞痛发作次数和持续时间明显降低,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,两组血清hs-CRP、MMP-9、ET-1、TN-C水平明显降低,而NO水平明显升高,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的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 银杏达莫注射液联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性冠脉综合征具有较好的临床疗效,可改善患者心功能和血管内皮功能,降低机体炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 银杏达莫注射液; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性冠状动脉综合征; 心功能指标; 血清学指标

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)10-1859-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.011

Clinical study on Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with clopidogrel in treatment of acute coronary syndrome

QIU Jun-jie, LEI Xiao-chun, WANG Xi-hui

Department of Internal Medicine-Cardiovascular, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets in treatment of acute coronary syndrome. **Methods** Patients (78 cases) with acute coronary syndrome in the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College from March 2016 to March 2017 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were divided into control and treatment groups, and each group had 39 cases. Patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets, first dose 300 mg/time, then 75 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection on the basis of the control group, 20 mL added into normal saline 250 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and ECG efficacies, cardiac function index, frequency and duration of angina pectoris, and serological index in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies and ECG efficacies in the control and treatment groups were both 79.49% and 94.87%, respectively, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, the frequency and duration of angina pectoris 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

收稿日期: 2017-07-08

基金项目: 陕西省教育厅专项科研计划项目(16JK1667); 西安医学院校级重点建设学科基金资助项目(16JK1667)

作者简介: 邱军杰(1977—),男,陕西白水人,本科,主治医师,从事冠心病、先天性心脏病介入治疗及高血压的基础及临床研究。

Tel: 13119142984 E-mail: 1131253358@qq.com

*通信作者 王西辉(1975—),男,陕西人,本科,副主任医师,研究方向:冠脉介入方向。Tel: 13892879164 E-mail: xixiwang63@126.com

than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEF and LVEDD in two groups were significantly increased, but the LVEDV 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 better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, MMP-9, ET-1, and TN-C in two groups were significantly decreased, but the levels of NO in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with clopidogrel has clinical curative effect in treatment of acute coronary syndrome, can improve cardiac function and vascular endothelial function, and reduce inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: GinKgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; acute coronary syndrome; cardiac function index; serological index

急性冠脉综合征是因冠脉内不稳定斑块破裂、糜烂所致冠脉完全或不完全血栓性闭塞而引起的一种以急性心肌缺血为表现的一组临床综合征,发病急、进展快,对患者生命健康具有严重危害^[1]。氯吡格雷具有抑制血小板(PLT)聚集的作用,用于预防和治疗因血小板高聚集引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病,如近期发作的脑卒中、心肌梗死和确诊的外周动脉疾病^[2]。银杏达莫注射液含银杏总黄酮和双嘧达莫,具有扩张冠状动脉、增加冠脉血流量、降低心肌耗氧量,抑制PLT释放等作用,适用于预防和治疗冠心病、血栓栓塞性疾病^[3]。因此,本研究对急性冠脉综合征患者采用银杏达莫注射液联合硫酸氢氯吡格雷片进行治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2017年3月在西安医学院第二附属医院进行治疗的急性冠脉综合征患者78例为研究对象,入选者均符合急性冠脉综合征诊断标准^[4]。其中男40例,女38例;年龄44~76岁,平均 (54.73 ± 1.28) 岁;发病至入院时间1~6 h,平均 (3.74 ± 0.26) h。

排除标准:(1)近期需要进行手术治疗者;(2)对本研究药物过敏者;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)伴有急性心衰、急性感染、主动脉夹层及恶性肿瘤者;(5)伴严重肝肾功能不全者;(6)伴有恶性肿瘤、癫痫、脑卒中者;(7)伴有精神疾病者;(8)伴有凝血功能障碍者;(9)未取得知情同意者。

1.2 药物

银杏达莫注射液由贵州益佰制药股份有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号160213;硫酸氢氯吡格雷片由赛诺菲(杭州)制药有限公司分包装,

规格75 mg/片,产品批号160106。

1.3 分组和治疗方法

根据所有患者用药的差别分为对照组和治疗组,每组各39例。对照组男21例,女18例;年龄44~75岁,平均 (54.65 ± 1.16) 岁;发病至入院时间1~5 h,平均 (3.68 ± 0.21) h。治疗组男19例,女20例;年龄44~76岁,平均 (54.82 ± 1.37) 岁;发病至入院时间1~6 h,平均 (3.79 ± 0.33) h。两组患者性别、年龄、发病等一般临床资料比较无显著差别,具有可比性。

入选者均给予扩冠、降血脂、抗凝、营养心肌等常规治疗。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片,首次剂量300 mg/次,尔后75 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉注射银杏达莫注射液,20 mL加入到0.9%氯化钠注射液250 mL中,2次/d。两组均连续治疗14 d。

1.4 疗效评价标准

1.4.1 临床疗效评价标准^[5] 显效:经过治疗后,心绞痛发作次数减少超过80%,硝酸甘油消用量减少超过80%,心电图恢复至正常范围;有效:经过治疗后,心绞痛发作次数、硝酸甘油消用量均较前减少50%~80%,心电图ST段回升0.05 mV以上,且未到达正常范围;无效:经过治疗后,心绞痛发作次数、硝酸甘油消用量较前减少低于50%,心电图较前没有改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4.2 心电图(ECG)疗效评价标准^[6] 显效:经治疗后患者ECG恢复至正常范围或达到正常ECG;有效:经过治疗后患者ST段较前回升 ≥ 0.05 mV,但没有达到正常水平;无效:治疗后同治疗前比较ECG没有改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用彩色多普勒超声检查两组患者治疗前后左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期容积 (LVEDV) 等心功能指标。

观察两组患者治疗前后心绞痛发作次数和持续时间。

采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法检测超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、金属蛋白酶-9 (MMP-9)、内皮素-1 (ET-1)、细胞外间基质肌腱蛋白 (TN-C) 水平; 采用硝酸还原酶比色法检测一氧化氮 (NO) 水平。

1.6 不良反应观察

观察治疗过程中患者可能出现药物相关的皮疹、出血、胃肠道反应、头晕等不良反应情况。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 19.0。两组患者治疗前后 LVEDD、LVEF、LVEDV 等心功能指标、血清 hs-CRP、MMP-9、VEGF、TN-C、NO 水平的比较

选用 t 检验, 总有效率和 ECG 有效率等临床效果的比较选用 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 16 例, 有效 15 例, 总有效率为 79.49%; 治疗组显效 25 例, 有效 12 例, 总有效率为 94.87%, 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 ECG 疗效比较

治疗后, 对照组显效 13 例, 有效 18 例, ECG 有效率为 79.49%; 治疗组显效 20 例, 有效 17 例, ECG 有效率为 94.87%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心功能指标比较

治疗后, 两组 LVEF 和 LVEDD 显著升高, 而 LVEDV 明显下降, 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的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	39	16	15	8	79.49
治疗	39	25	12	2	94.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 ECG 疗效比较

Table 2 Comparison on ECG efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	13	18	8	79.49
治疗	39	20	17	2	94.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

Table 3 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	观察时间	LVEF/%	LVEDD/mm	LVEDV/mL
对照	治疗前	42.39 \pm 2.51	50.28 \pm 4.39	95.76 \pm 7.51
	治疗后	61.12 \pm 3.57*	54.17 \pm 4.59*	74.36 \pm 5.42*
治疗	治疗前	42.36 \pm 2.47	50.23 \pm 4.36	95.73 \pm 7.56
	治疗后	68.95 \pm 3.62* [▲]	59.78 \pm 4.62* [▲]	62.48 \pm 5.37* [▲]

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

2.4 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和持续时间明显降低, 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 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1、TN-C 水平均明显降低, 而 NO 水平均明显升高, 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的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组心绞痛发作次数和持续时间比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 4 Comparison on frequency and duration of angina pectoris between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	观察时间	心绞痛发作次数/(次·周 ⁻¹)	心绞痛持续时间/min
对照	治疗前	7.65 ± 0.29	6.16 ± 0.20
	治疗后	5.48 ± 0.15*	3.26 ± 0.12*
治疗	治疗前	7.63 ± 0.27	6.12 ± 0.18
	治疗后	2.11 ± 0.13*▲	1.04 ± 0.07*▲

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 5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 5 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	观察时间	hs-CR/(mg·L ⁻¹)	MMP-9/(g·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	TN-C/(ng·mL ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	12.49 ± 2.32	82.66 ± 7.55	4.28 ± 0.25	40.41 ± 9.77	52.31 ± 3.65
	治疗后	5.74 ± 0.85*	52.83 ± 3.59*	2.76 ± 0.18*	34.72 ± 5.46*	66.93 ± 4.87*
治疗	治疗前	12.46 ± 2.37	82.63 ± 7.52	4.25 ± 0.22	40.38 ± 9.75	52.27 ± 3.63
	治疗后	3.42 ± 0.64*▲	31.43 ± 3.63*▲	1.13 ± 0.14*▲	28.85 ± 5.39*▲	82.74 ± 4.83*▲

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

2.6 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应。

3 讨论

急性冠脉综合征是危害我国人民健康的一种急危重症心血管疾病, 其病理学基础为冠状动脉不稳定斑块破裂或侵蚀后形成内血栓, 进而导致血管急性闭塞, 引起心肌缺血^[7]。若得不到及时有效治疗, 患者将面临生命危险。

氯吡格雷为 PLT 聚集抑制剂, 可选择性的抑制二磷酸腺苷 (ADP) 和 PLT 受体结合, 进而抑制激活 ADP 与糖蛋白 GP II b/IIIa 复合物, 从而抑制 PLT 的聚集^[2]。银杏达莫注射液主要组分为银杏总黄酮和双嘧达莫, 药理研究表明, 其成分中的银杏总黄酮具有扩张冠状动脉、增加冠脉血流量、降低心肌耗氧量和增加心肌细胞对缺氧的耐受性; 双嘧达莫具有抑制 PLT 聚集, 且高浓度时可抑制 PLT 释放, 进而改善血液流变学^[3]。基于上述药物作用, 本研究对急性冠脉综合征患者采用银杏达莫注射液联合硫酸氢氯吡格雷片治疗, 获得了满意效果。

机体炎症反应和血管内皮的损伤在急性冠脉综合征的发生、发展中有着重要作用^[8]。hs-CRP 是由

肝脏产生的一种急性时相反应蛋白, 在一定程度上可反映出冠状动脉斑块炎症反应情况, 可作为预测急性冠脉综合征炎症反应的强有力因子^[9]。MMP-9 具有降解细胞外基质的作用, 可促进平滑肌细胞增殖, 促进动脉血管受损部位释放炎症因子, 进而加重动脉硬化程度^[10]。ET-1 为缩血管因子, 其可促进心肌细胞肥大, 进而加重冠心病进程^[11]。TN-C 在胚胎时期具有促进心肌、瓣膜和冠状动脉发育的作用, 而在心血管疾病中该因子参与心肌梗死的重塑、官腔狭窄等病变过程^[12]。NO 具有抑制 PLT 聚集、抑制平滑肌细胞增生、调节血管张力等作用^[13]。本研究中, 与治疗前比较, 两组治疗后血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1、TN-C 水平明显降低, 而 NO 水平明显升高, 且上述指标改善以治疗组更为显著 ($P < 0.05$)。说明银杏达莫注射液联合硫酸氢氯吡格雷片可有效降低机体炎症反应和改善血管内皮功能。此外, 经过治疗后, 治疗组有效率为 94.87%, 明显高于对照组 79.49% ($P < 0.05$)。治疗组和对照组经过治疗后的 ECG 改善有效率分别为 94.87%、79.49% ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组经过治疗后心绞痛发作次数和持续时间均减少, 且减少以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组治疗后 LVEDD、

LVEF、LVEDV 均明显改善,且上述指标改善以治疗组更显著($P<0.05$)。说明银杏达莫注射液联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性冠脉综合征疗效确切。

综上所述,银杏达莫注射液联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性冠脉综合征具有较好的临床疗效,可改善患者心功能和血管内皮功能,降低机体炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张婷婷,田然,张抒扬,等.早发急性冠状动脉综合征临床特点分析[J].中华心血管病杂志,2014,42(5):392-395.
- [2] 朱海彦,孙杰,张曼红.硫酸氢氯吡格雷的临床应用进展[J].齐鲁药事,2010,29(11):674-676.
- [3] 周群,侯东彬.银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展[J].中国药房,2013,24(28):2686-2688.
- [4] 陈灏珠,丁训杰,缪履坦,等.实用内科学[M].第13版.北京:人民卫生出版社,2013:1378.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会.急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J].中华危重症医学杂志:电子版,2016,9(2):73-80.
- [6] 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,2002:6-36.
- [7] 朱兴雷,赵鹏.急性冠脉综合征的研究进展—急性冠脉综合征的发病机制[J].山东医药,2010,50(5):100-101.
- [8] 张立.C反应蛋白与急性冠状动脉综合征[J].国际检验医学杂志,2003,24(5):260-261.
- [9] 徐索文,刘培庆.C-反应蛋白与动脉粥样硬化炎症的关系[J].中国病理生理杂志,2009,25(12):2487-2490.
- [10] Kim S H, Kang Y J, Kim W J, et al. TWEAK can induce pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinase-9 in macrophages[J]. *Circu J*, 2004, 68(4): 396-399.
- [11] 潘昌,陈亮,林松.冠心病患者内皮素水平的变化及其与冠脉病变的关系[J].心血管康复医学杂志,2014,23(6):612-615.
- [12] Nicholls S J, Andrews J, Puri R, et al. Imaging progression of coronary atherosclerosis[J]. *Circ J*, 2013, 77(1): 3-10.
- [13] 陈炳华,陈德超,袁智勇,等.急性冠脉综合征患者血清尿酸与血清NO的相关性[J].中国当代医药,2010,17(35):9-10.