

丹参多酚酸盐联合替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合症的临床研究

刘传慧¹, 刘璐², 段智霞³

1. 郑州市骨科医院 内科, 河南 郑州 450052

2. 郑州市骨科医院 检验科, 河南 郑州 450052

3. 郑州市骨科医院 康复医学科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 观察丹参多酚酸盐联合替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合症的临床疗效。**方法** 选取郑州市骨科医院心内科2016年10月—2017年9月收治的急性冠状动脉综合征患者106例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各53例。对照组口服替格瑞洛片, 首剂量180 mg/次, 然后90 mg/次, 2次/d; 治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸盐, 200 mg加入5%葡萄糖注射液, 1次/d。两组患者均治疗3周。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者心电图改善情况、临床症状改善、心功能指标、炎症情况、心功能和血小板功能。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率和心电图有效率分别为73.58%和66.04%, 均分别显著低于治疗组的92.45%和86.79%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者心绞痛发作次数和持续时间均显著减少($P < 0.05$); 且治疗组心绞痛临床症状明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)和左室射血分数(LVEF)显著升高($P < 0.05$); 且治疗组上述心功能指标明显高于对照组明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者超敏C反应蛋白(hs-CRP)、N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)和血小板聚集率(MPA)水平显著降低($P < 0.05$), 血小板反应指数(PRI)显著升高($P < 0.05$); 且治疗组这些指标明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 丹参多酚酸盐联合替格瑞洛治疗冠状动脉综合症可有效改善患者炎症反应和心脏功能, 不良反应较少, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用丹参多酚酸盐; 替格瑞洛片; 急性冠状动脉综合征; 心电图有效率; 左心室舒张末期内径; N末端B型钠尿肽原; 血小板反应指数

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)06-1352-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.013

Clinical study on salvianolate combined with ticagrelor in treatment of acute coronary syndrome

LIU Chuan-hui¹, LIU Lu², DUAN Zhi-xia³

1. Department of Internal Medicine, Zhengzhou Orthopedics Hospital, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Clinical Laboratory, Zhengzhou Orthopedics Hospital, Zhengzhou 450052, China

3. Department of Rehabilitation Medicine, Zhengzhou Orthopedics Hospital, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of salvianolate combined with ticagrelor in treatment of acute coronary syndrome. **Methods** Patients (106 cases) with acute coronary syndrome in Zhengzhou Orthopedics Hospital from October 2016 to September 2017 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 53 cases. Patients in the control group were po administered with Ticagrelor Tablets, the first dose was 180 mg/time, then 90 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Salvianolate for injection on the basis of the control group, 200 mg added into 5% glucose injection, once daily. Patients in two groups were treated for 3 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the improvement of ECG and clinical symptoms, the cardiac function indexes, the inflammation, heart function and platelet function in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and electrocardiogram efficiency in the control group were 73.58% and 66.04%, which were significantly lower than 92.45% and 86.79% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and duration of angina pectoris in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the clinical symptoms of angina pectoris in the treatment group after treatment was

收稿日期: 2018-01-04

作者简介: 刘传慧 (1972—), 本科, 副主任医师, 研究现为高血压、心血管疾病。E-mail: liuchuanhui55@126.com

significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the LVEDD, LVESD and LVEF in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and the cardiac function indexes in the treatment group after treatment were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the hs-CRP, NT-proBNP and MPA in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), but PRI was significantly increased ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Salvianolate combined with ticagrelor in treatment of acute coronary syndrome can effectively improve the inflammatory reaction and cardiac function with less adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Salvianolate for injection; Ticagrelor Tablets; acute coronary syndrome; electrocardiogram efficiency; LVEDD; NT-proBNP; PRI

冠状动脉综合征是心内科门急诊较常见的疾病,起病迅速,发展较快,病情危重,其主要是由于心脏冠状动脉血管斑块不稳定破裂,造成冠状动脉管腔狭窄或堵塞,引起缺血缺氧从而出现急性心血管事件^[1]。近年来,随着高血脂、高血压、糖尿病发病率的不断上升,冠状动脉综合征在门急诊也越来越常见,而且本病极易并发恶性致死性心律失常,因此及时有效的治疗,对提高生活质量,降低恶性心律失常具有积极作用。目前常见治疗方法有药物治疗、介入治疗、手术治疗等^[2]。丹参多酚酸盐具有抗栓、抗炎、抗氧化作用,可以改善微循环,有助于缺血再灌注损伤的修复,对急性冠脉综合征具有较好疗效^[3];替格瑞洛对血小板有更强的拮抗作用,对急性冠脉综合征患者具有较好的抗凝、改善微循环作用^[4]。本研究采用丹参多酚酸盐联合替格瑞洛治疗冠状动脉综合症,取得满意疗效,且不良反应少。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取郑州市骨科医院心内科 2016 年 10 月—2017 年 9 月门诊和住院收治的急性冠状动脉综合征患者 106 例,全部病例均符合《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2012)》中诊断标准^[5]。其中男 62 例,女 44 例,年龄 58~78 岁,平均年龄(69.24 ± 9.36)岁,病程 1~7 年,平均病程(3.71 ± 1.26)年。

纳入标准:(1)临床表现均发作性胸痛为主;(2)辅助检查心电图均可见 ≥ 2 个导联 ST 段下移,且超过 0.1 mV;(3)最终确诊患者均行冠脉造影检查;(4)均了解研究内容及注意事项并表示同意者。

排除标准:(1)心肝肾等脏器严重疾病影响正常功能患者;(2)有严重过敏史或对丹参多酚酸盐、替格瑞洛过敏者;(3)恶性肿瘤、血液系统疾病患者;(4)不能配合完成研究者。

1.2 药物

注射用丹参多酚酸盐由上海绿谷制药有限公司生产,规格 50 mg/瓶,产品批号 160801;替格瑞洛片由 AstraZeneca AB 生产,规格 90 mg/片,产品批号:16AF。

1.3 分组及治疗方法

按照随机原则将 106 例患者分为对照组和治疗组,每组各 53 例。其中对照组男 32 例,女 21 例;年龄 59~78 岁,年龄平均(69.83 ± 8.74)岁;病程 2~7 年,平均病程(3.80 ± 1.67)年;治疗组男 30 例,女 23 例;年龄 58~77 岁,平均年龄(68.94 ± 9.91)岁;病程 1~6 年,平均病程(3.56 ± 1.32)年。两组患者性别、年龄、病程等一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服替格瑞洛片,首剂量 180 mg/次,然后 90 mg/次,2 次/d;治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸盐,200 mg 加入 5%葡萄糖注射液,1 次/d。两组患者均治疗 3 周。

1.4 疗效评价标准

1.4.1 临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》制定本标准^[6]。显效:临床症状减少 80%以上,正常或大致正常心电图;有效:临床症状减少 50%~80%,心电图 ST 段向基线靠近 0.05 mV 以上;无效:临床症状减少不到 50%,心电图 ST 段无明显改变;加重:临床症状加重,心电图 ST 段下移更多或出现其他严重表现。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4.2 心电图疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》制定本研究心电图改善疗效评价标准^[6]。显效:心电图正常或大致正常;有效:心电图 ST 段向基线靠近 0.05 mV 以上;无效:心电图 ST 段变化不明显;加重:心电图 ST 段下移更多或出现其他严重表现。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善情况 根据本病临床特点, 比较治疗前后心绞痛发作次数、持续时间。

1.5.2 心功能指标情况 观察比较其左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)及左室射血分数(LVEF)的变化。

1.5.3 炎症、心功能和血小板功能情况 对比两组患者治疗前后高敏C反应蛋白(hs-CRP)、N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)、血小板聚集率(MPA)、血小板反应指数(PRI)指标水平。所有患者于治疗前后的清晨空腹采血并立即送检, 采用超敏乳胶增强免疫比浊法检测hs-CRP, 采用ECLIA法检测NT-proBNP, 采用比浊法检测MPA, 于全自动血细胞分析仪获取PRI。

1.6 不良反应观察

由于本研究所用药物具有拮抗血小板功能, 故观察并记录两组患者出现严重出血、轻微出血例数, 同时为了评价治疗方案的安全性, 故记录肝功异常(ALT增高)、肾功异常(血肌酐增高)患者例数, 并计算发生率。

1.7 统计学方法

数据处理采用SPSS 18.0软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验, 率的比较采用 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23例, 有效16例, 无效14例, 总有效率为73.58%; 治疗组显效30例, 有效19例, 无效4例, 总有效率为92.45%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组心电图情况比较

治疗后, 对照组显效19例, 有效16例, 无效18例, 总有效率为66.04%; 治疗组显效26例, 有效20例, 无效7例, 总有效率为86.79%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组临床症状改善比较

治疗后, 两组患者心绞痛发作次数和持续时间均显著减少, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组心绞痛临床症状明显优于对照组, 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	加重/例	总有效率/%
对照	53	23	16	14	0	73.58
治疗	53	30	19	4	0	92.45*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组心电图情况比较

Table 2 Comparison on improvement of ECG between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
对照	53	19	16	18	0	66.04
治疗	53	26	20	7	0	86.79*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组临床症状改善比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	心绞痛发作次数/(次·周 ⁻¹)		心绞痛持续时间/(min·次 ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	9.29 ± 3.18	6.14 ± 2.19*	8.68 ± 2.56	5.61 ± 1.29*
治疗	53	9.38 ± 3.29	3.43 ± 2.61* [▲]	8.56 ± 2.42	3.08 ± 1.81* [▲]

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 两组心功能指标比较

治疗后, 两组患者 LVEDD、LVESD 和 LVEF 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组上述心功能指标明显高于对照组明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组炎症、心功能和血小板功能情况比较

治疗后, 两组 hs-CRP、NT-proBNP 和 MPA 水平显著降低, PRI 指标显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组上述指标均优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

表 4 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	LVEDD/mm		LVESD/mm		LVEF/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	32.28±8.73	42.95±7.33*	30.11±7.26	37.92±8.96*	38.68±9.93	47.82±8.86*
治疗	53	32.63±7.69	49.11±6.29* [▲]	30.78±8.23	41.11±6.72* [▲]	38.72±7.01	56.92±6.83* [▲]

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

表 5 两组炎症、心功能和血小板功能情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=53$)

Table 5 Comparison on inflammation, heart function and platelet function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=53$)

组别	hs-CRP(mg·L ⁻¹)		NT-proBNP(mg·L ⁻¹)		MPA/%		PRI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	9.43±2.99	7.91±1.03*	609.6±178.3	198.4±57.2*	65.23±9.51	48.16±7.53*	0.75±0.08	1.18±0.10*
治疗	9.27±2.53	5.68±0.86* [▲]	615.2±194.5	138.6±36.2* [▲]	64.16±8.78	39.38±9.18* [▲]	0.76±0.13	0.99±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

2.6 两组不良反应情况

两组均无明显不良反应发生。

3 讨论

急性冠状动脉综合征作为心内科门急诊较常见的急危重症, 其机制主要为冠状动脉斑块不稳定破裂, 导致血管狭窄或堵塞, 引起心肌缺血缺氧, 从而出现急性心血管事件, 其病因有高龄、高血脂、高血压、高血糖、吸烟等^[7]。由于冠状动脉综合征易并发急性心肌梗死(AMI)或猝死等恶性致死性心律失常, 因而必须尽早的给予有效的治疗。目前临床主要有药物治疗、介入治疗、移植手术治疗、高位硬膜外阻滞法治疗等方法^[8-9]。

丹参多酚酸盐是丹参的主要活性成分, 为丹参素的衍生物, 对心血管系统的药理作用较广泛, 可以抑制氧化应激, 对血管内皮进行保护, 抑制血小板, 减缓炎症反应, 稳定动脉粥样斑块, 促进血管生成等^[10-11]。替格瑞洛为血小板受体拮抗剂, 对血小板作用更强, 且这种抑制作用具有可逆性, 因此, 起效更快, 疗效更稳, 从而出血风险也大大降低^[4]。

血清 hs-CRP 是机体炎症标志因子, 具有高敏

感性, 对临床判断斑块稳定性、评估病情和了解预后具有重要的参考意义^[12]。NT-proBNP 与心功能不全有密切关系, 可作为评价 ACS 心脏功能的重要指标。PRI 高低可以反映机体对抗血小板药物的抵抗作用, 与凝血能力无关, 即反映研究药物是否能够发挥应有的作用^[13]。本研究结果显示, 治疗组在缓解临床症状、心电图 ST 段回落及心脏彩超心功能指标改善方面均优于对照组 ($P<0.05$), 且治疗组 hs-CRP、NT-proBNP、MPA、PRI 指标水平改善比对照组更显著 ($P<0.05$)。

综上所述, 丹参多酚酸盐联合替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征, 临床疗效较满意, 相关检查化验指标恢复较好, 安全性较高, 可为该疾病治疗提供一定参考。

参考文献

- [1] 陈灏珠, 廖履坦, 杨秉辉, 等. 实用内科学 [M]. 第 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1467.
- [2] 颜红兵. 美国冠心病诊断与治疗指南 [M]. 北京: 中国环境科学出版社, 2006: 175-497.
- [3] 宋燕青, 徐向阳, 孙仁弟. 注射用丹参多酚酸盐的临床

- 应用概述 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(8): 404-407.
- [4] 杨玉辉, 郑卫星, 黄明方, 等. 替格瑞洛在中国急性冠脉综合征患者中的早期疗效及安全性观察 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(7): 390-393.
- [5] 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. 非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5): 353-367.
- [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: 68-77.
- [7] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 267-302.
- [8] 胡一平. 急性冠状动脉综合征的诊断与治疗新进展 [J]. 心血管病学进展, 2012, 33(1): 131-134.
- [9] 英俊歧, 胡大一. 循证心脏病学问答 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 151-152.
- [10] 董衍军. 丹参多酚酸盐的临床应用 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(29): 257-259.
- [11] 鱼跃进, 鱼津铭. 丹参多酚酸盐联合左旋氨氯地平治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1374-1377.
- [12] Masterson Creber R M, Lee C S, Margulies K, *et al.* Identifying biomarker patterns and predictors of inflammation and myocardial stress [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(6): 439-445.
- [13] Perez-Rivera J A, Monedero-Campo J, Cieza-Borrella C, *et al.* Pharmacokinetic drug evaluation of vorapaxar for secondary prevention after acute coronary syndrome [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(3): 339-350.