

瓜蒌皮注射液联合磷酸肌酸治疗冠心病稳定型心绞痛的临床研究

景贤¹, 赵映璇^{2*}

1. 郑州颐和医院 药学部, 河南 郑州 450000

2. 郑州颐和医院 心内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨瓜蒌皮注射液联合磷酸肌酸治疗冠心病稳定型心绞痛的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 1 月—2021 年 4 月在郑州颐和医院诊治的 144 例冠心病稳定型心绞痛患者, 随机分为对照组 (72 例) 和治疗组 (72 例)。对照组患者静脉滴注注射用磷酸肌酸钠, 1 g 加入 100 mL 生理盐水, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上肌内注射瓜蒌皮注射液, 4 mL/次, 1 次/d。两组患者均治疗 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者心绞痛发作次数和持续时间, 24 h 动态心电图变化, 氧化应激指标总抗氧化能力 (T-Aoc)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和糖基化终末产物 (AGEs) 水平及血管内皮功能指标一氧化氮 (NO)、血管内皮生长因子 (VEGF)、内皮素-1 (ET-1) 和可溶性血栓调节蛋白 (sTM) 水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率 80.56%, 治疗组总有效率 93.06%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者心绞痛发作次数、心绞痛每次持续时间较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组下降幅度更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者缺血发作次数、缺血最长持续时间、缺血总时间显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组缺血发作次数、缺血最长持续时间、缺血总时间显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 T-Aoc、GSH-Px 水平均显著升高, AGEs 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组上述指标改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 NO、VEGF 水平显著升高, ET-1、sTM 水平显著降低, 且治疗组上述指标改善更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 瓜蒌皮注射液联合磷酸肌酸可有效改善冠心病稳定型心绞痛患者临床症状, 改善冠脉循环, 抑制氧化应激反应, 减轻血管内皮损伤, 具有良好的临床疗效, 安全性较高。

关键词: 瓜蒌皮注射液; 注射用磷酸肌酸钠; 冠心病; 稳定型心绞痛; 总抗氧化能力; 糖基化终末产物; 血管内皮功能

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)09-2021-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.020

Clinical study on Gualoupi Injection combined with phosphocreatine in treatment of stable angina pectoris of coronary heart disease

JING Xian¹, ZHAO Ying-xuan²

1. Department of Pharmacy, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Cardiology, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Gualoupi Injection combined with phosphocreatine in treatment of stable angina pectoris of coronary heart disease. **Methods** Patients (144 cases) with stable angina pectoris of coronary heart disease in Zhengzhou Yihe Hospital from January 2020 to April 2021 were randomly divided into control (72 cases) and treatment (72 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Creatine Phosphate Sodium for injection, 1 g added into 100 mL normal saline, once daily. Patients in the treatment group were intramuscular injection administered with Gualoupi Injection on the basis of the control group, 4 mL/time, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the attack times and duration of angina pectoris, 24 h ambulatory ECG changes, oxidative stress response indexes T-Aoc, GSH-Px and AGEs, and vascular endothelial function indexes NO, VEGF, ET-1 and sTM in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.56%, while the treatment group was 93.06%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the frequency of angina attacks and the duration of angina pectoris in two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the treatment group was more obvious ($P < 0.05$). After treatment, the number of ischemic attacks, the longest duration of ischemia and the total

收稿日期: 2022-03-21

作者简介: 景贤, 女, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: junjun86127@126.com

*通信作者: 赵映璇

duration of ischemia in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the number of ischemic attacks, the longest duration of ischemia and the total duration of ischemia in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, T-Aoc and GSH-Px in two groups were significantly increased, while AGEs were significantly decreased ($P < 0.05$), the improvement degree in treatment group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). The levels of NO and VEGF in two groups were significantly increased, the levels of ET-1 and sTM were significantly decreased ($P < 0.05$), however, the improvement of the above indicators in the treatment group was more obvious ($P < 0.05$). **Conclusion** Gualoupi Injection combined with phosphocreatine can effectively improve the clinical symptoms of patients with stable angina pectoris of coronary heart disease, improve coronary circulation, inhibit oxidative stress response and reduce vascular endothelial injury. It has good clinical efficacy and high safety.

Key words: Gualoupi Injection; Creatine Phosphate Sodium for injection; coronary heart disease; stable angina; T-Aoc; AGEs; vascular endothelial function

冠心病是指由于冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞, 导致心肌缺血缺氧的心脏病患, 具有发病率高、致残率高、进展快等临床特点, 已成为我国面临的重大公共卫生问题。注射用磷酸肌酸钠主要应用于心脏停搏时的心肌保护、缺血性心脏病和慢性心衰的治疗^[1]。瓜蒌皮注射液主要应用于痰浊阻络之冠心病、稳定型心绞痛, 症见胸痛、胸闷、心慌、气短等, 具有活血化瘀、稳定血管内皮、抗血小板聚集、抗自由基等作用^[2]。本研究选取郑州颐和医院 144 例确诊为冠心病稳定型心绞痛的患者为研究对象, 探讨瓜蒌皮注射液联合磷酸肌酸治疗稳定型心绞痛的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 4 月在郑州颐和医院诊疗的冠心病稳定型心绞痛 144 例患者为研究对象。两组患者均对本研究签订知情同意书。

纳入标准: (1) 年龄 40~70 岁; (2) 冠状动脉造影显示至少 1 支冠脉血管狭窄程度 $\geq 50\%$ 且要求药物保守治疗者; (3) 均符合稳定型心绞痛的诊断标准^[3], 加拿大心血管病学会 (CCS) 心绞痛严重程度分级 I~III 级患者; (4) 心绞痛的病程不少于 2 个月; (5) 每周发作心绞痛 > 2 次, 且 < 5 次/d。

排除标准: (1) 经过临床和实验室检查诊断为急性心肌梗死或其他心脏疾病或非心脏疾病引起的胸痛; (2) 经药物控制血压仍未达标者; (3) 重度心肺功能不全、严重心律失常; (4) 慢性肝、肾功能障碍者、甲状腺功能异常者; (5) 存在其他系统严重原发疾病的患者; (6) 过敏体质或对试验药物已知成分过敏者; (7) 妊娠或准备妊娠、哺乳期妇女。

1.2 药物

瓜蒌皮注射液由上海上药第一生化药业有限公司生产, 规格 4 mL/支, 产品批号 20191023、

20200509; 注射用磷酸肌酸钠由吉林英联生物制药股份有限公司生产, 规格 1 g/支 (以 $C_4H_8N_3Na_2O_5P$ 计), 产品批号 20191124、20200409。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字方法将患者分为对照组 (72 例) 和治疗组 (72 例)。其中对照组男 40 例, 女 32 例; 平均年龄 (62.25 ± 6.51) 岁; 平均体质量指数 (24.34 ± 3.04) kg/m^2 ; 心功能分级: 39 例 I 级, 33 例 II 级; 基础疾病: 17 例脑梗死, 14 例高血压病, 14 例 2 型糖尿病, 高脂血症 13 例; 吸烟史 19 例, 饮酒史 16 例。治疗组男 39 例, 女 33 例; 平均年龄 (61.44 ± 6.32) 岁; 平均体质量指数 (24.28 ± 3.01) kg/m^2 ; 心功能分级: 40 例 I 级, 32 例 II 级; 基础疾病: 22 例脑梗死, 12 例高血压病, 高脂血症 12 例, 15 例 2 型糖尿病; 吸烟史 21 例, 饮酒史 15 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予常规基础治疗方案。对照组静脉滴注注射用磷酸肌酸钠, 1 g 加入 100 mL 生理盐水, 1 次/d。治疗组在对照组基础上肌内注射瓜蒌皮注射液, 4 mL/次, 1 次/d。两组患者均治疗 7 d。

1.4 疗效评价标准^[4]

显效: 患者主要症状消失或达到显效标准, 心电图达到正常心电图或大致正常; 有效: 患者主要症状减轻或达到有效标准, 心电图改善达到有效标准; 无效: 患者主要症状无改善, 心电图基本与治疗前相同; 加重: 患者主要症状与心电图较前加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心绞痛发作次数和持续时间 记录两组患者心绞痛发作次数及每次持续时间情况。

1.5.2 24 h 动态心电图 分别在治疗前后监测两组患者 24 h 动态心电图变化, 包括 24 h 缺血发作次数、缺血总时间、缺血最长持续时间。

1.5.3 血清学指标 分别在治疗前后清晨空腹状态下取患者外周静脉血 5 mL, 低温离心机离心 10 min, 取上层血清。氧化应激相关指标: 采用比色法检测两组患者总抗氧化能力 (T-Aoc)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的水平, 采用酶联免疫吸附法检测两组患者晚期糖基化终末产物 (AGEs) 的水平。试剂盒均购自上海生工生物工程技术有限公司, 操作均严格按照说明书进行。血管内皮功能指标: 分别在治疗前后采用酶联免疫吸附法检测两组患者一氧化氮 (NO)、血管内皮生长因子 (VEGF)、内皮素-1 (ET-1)、可溶性血栓调节蛋白 (sTM) 的水平, 试剂盒采购自上海酶联生物科技有限公司, 操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间出现的头晕、恶心、呕吐、皮疹等不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件, 计量资料采用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组总有效率为 80.56%, 治疗组为

93.06%, 明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心绞痛发作次数和持续时间比较

治疗后, 两组患者心绞痛发作次数、心绞痛每次持续时间均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组心绞痛发作次数、心绞痛每次持续时间下降幅度更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 24 h 动态心电图变化比较

治疗后, 两组患者缺血发作次数、缺血最长持续时间、缺血总时间显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组缺血发作次数、缺血最长持续时间、缺血总时间显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组氧化应激指标比较

治疗后, 两组患者 T-Aoc、GSH-Px 水平均显著升高, 而 AGEs 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 T-Aoc、GSH-Px、AGEs 等上述指标改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血管内皮功能指标比较

治疗后, 两组患者 NO、VEGF 水平显著升高, 而 ET-1、sTM 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 NO、VEGF、ET-1、sTM 等上述指标改善更显著, 差异均存在统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

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	加重/例	总有效率/%
对照	72	26	32	14	0	80.56
治疗	72	32	35	5	0	93.06*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心绞痛发作次数和持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on attack times and duration of angina pectoris between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	心绞痛发作次数/(次·d ⁻¹)		每次持续时间/(min·次 ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	1.32 ± 0.41	0.65 ± 0.24*	9.47 ± 2.13	4.42 ± 1.75*
治疗	72	1.35 ± 0.45	0.41 ± 0.15* [▲]	9.35 ± 2.25	3.11 ± 1.16* [▲]

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 3 两组 24 h 动态心电图变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on 24 h ambulatory ECG changes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	缺血发作次数/(次·24 h ⁻¹)		缺血最长持续时间/min		缺血总时间/min	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	14.7 ± 4.6	4.5 ± 1.7*	11.6 ± 4.2	5.7 ± 2.1*	43.6 ± 25.5	12.6 ± 4.1*
治疗	72	14.6 ± 4.3	3.4 ± 2.2* [▲]	11.7 ± 3.9	4.3 ± 1.2* [▲]	43.3 ± 24.6	9.7 ± 4.3* [▲]

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 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	T-Aoc/(U·mL ⁻¹)		AGEs/(U·mL ⁻¹)		GSH-Px/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	10.43±1.22	11.97±1.53*	4.02±1.15	3.67±0.75*	117.48±11.26	150.72±12.73*
治疗	72	10.24±1.16	14.23±1.78* [▲]	4.01±1.05	2.59±0.64* [▲]	115.97±10.68	190.24±16.42* [▲]

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 两组血管内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on vascular endothelial function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NO/(μmol·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	sTM/(μg·L ⁻¹)
对照	72	治疗前	66.84±4.13	52.15±6.42	104.35±18.18	17.84±7.14
		治疗后	85.33±10.42*	76.44±7.73*	66.88±8.23*	12.42±5.23*
治疗	72	治疗前	64.96±4.08	53.48±6.84	106.73±18.47	17.96±7.08
		治疗后	96.46±12.83* [▲]	98.25±9.16* [▲]	51.34±5.73* [▲]	8.34±3.45* [▲]

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

两组在治疗期间均未出现严重不良反应事件。

3 讨论

冠心病是基于动脉粥样硬化发生的心脏疾病,其发生及发展过程较为漫长,发病前多已经历较长的无症状动脉粥样硬化期,首次发病即有较高的致残、致死风险,疾病控制后远期再住院率亦较高。目前临床上标准化治疗冠心病多是在改善生活习惯的基础上,针对性使用抗血小板聚集、调节血脂、抗凝、β受体阻滞剂等药物治疗方案,可有效减少心血管事件发生率。而中医药对冠心病心绞痛的防治具有独特的优势,1项 Meta 分析显示,中药注射液联合化学药治疗冠心病较单纯化学药治疗具有疗效优势^[5]。

磷酸肌酸是一种高能磷酸化合物,在人体高能组织中发挥重要的能量供应和功能调节作用,研究表明,磷酸肌酸可通过能量维持、稳定细胞膜、抑制生物酶、保护线粒体及抗氧化、抗凋亡、抑制血小板聚集等途径发挥心肌保护的多靶点作用机制^[6]。瓜蒌皮注射液为瓜蒌皮提取液,近 10 年广泛应用于临床,治疗痰浊壅塞型冠心病、心绞痛效果显著。动物实验研究表明,瓜蒌皮注射液具有改善血液流变学、抗氧化、保护内皮细胞功能等作用^[7-8]。1项 Meta 分析研究表明,瓜蒌皮注射液可显著改善心绞痛患者症状,对心电图改善亦有一定的效果^[9]。本研究中,治疗前两组间无统计学差异,而治疗后,治疗组总

有效率高达 93.06%,明显优于对照组,说明治疗组具有良好的临床疗效,治疗组患者心绞痛发作次数、心绞痛每次持续时间下降更明显,治疗组缺血发作次数、缺血最长持续时间、缺血总时间明显低于对照组,提示治疗组可有效改善患者临床症状,改善冠脉供血,更好的改善循环。

氧化应激反应与冠心病的发生、发展具有密切相关性,过量活性氧的产生,使机体出现氧化应激及其介导的脂质过氧化反应,直接对血管壁细胞造成损伤,且能内皮细胞功能紊乱,另外,氧化应激反应能进一步引起炎症信号的激活,从而进一步导致冠心病的发生和发展^[10]。T-Aoc 的水平可反映机体总的抗氧化应激反应的能力,过量活性氧的产生,可导致 T-Aoc 的水平下降^[11]。GSH-Px 是一种重要的抗氧化酶,具有抗氧化的作用,可减少脂质过氧化物的形成。心绞痛发生时,过量活性氧的产生大量消耗 GSH-Px,使 GSH-Px 活性下降,造成机体抗氧化能力的减弱^[12]。而 AGEs 参与了冠心病的病理生理过程,可诱导氧化应激反应,促进炎症因子释放,从而促进动脉粥样硬化斑块形成、调节血管硬度,损伤血管内皮功能^[13]。血管内皮损伤是动脉粥样硬化的触发因素和关键因素,与冠心病的发生、发展具有密切相关性,因此如何促进损伤内皮的修复亦成为冠心病治疗的一个新靶点。NO 和 ET-1 是血管内皮细胞分泌的调节血管舒缩功能的 2 种重

要的物质,二者之间的平衡影响冠心病患者血管内皮功能及受损内皮的修复,NO水平降低和ET-1过度释放可导致冠状动脉持续收缩,从而加重血管内皮损伤^[14]。VEGF是一种促血管生长因子,可促进受损血管内膜的修复和缺血组织血管新生。研究表明,其可准确反映心肌损伤程度,且有心肌氧化损伤指标水平呈正相关性^[15]。sTM是血管内皮损伤的一个血清学指标,冠心病发生发展中,血管内皮细胞表面TM受炎症刺激释放入血形成sTM,研究发现,sTM水平与冠心病病情严重程度呈正相关性^[16]。本研究中,治疗前两组间无统计学差异,而治疗后,治疗组氧化应激指标、血管内皮细胞功能指标明显优于对照组,提示治疗组可有效控制氧化应激反应,减轻血管内皮损伤。

综上所述,瓜蒌皮注射液联合磷酸肌酸可有效改善冠心病稳定型心绞痛患者临床症状,改善冠脉循环,抑制氧化应激反应,减轻血管内皮损伤,具有良好的临床疗效,安全性较高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨晨,夏麟,马鹏飞,等.磷酸肌酸用于心肌缺血性疾病治疗的现状及前景[J].中国体外循环杂志,2020,18(1):60-64.
- [2] 李飞高,刘西哲.瓜蒌皮注射液临床应用研究进展[J].世界中医药,2016,11(8):1627-1630.
- [3] 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.慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(3):195-206.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:72-73.
- [5] 高杉,杨澍,朱彦.中药注射液联合西药治疗冠心病血瘀证疗效及安全性的系统评价与Meta分析[J].辽宁中医杂志,2018,45(3):449-453.
- [6] 韩国柱,唐泽耀.外源性磷酸肌酸心肌保护多靶作用机制的研究进展[J].医药导报,2018,37(2):165-171.
- [7] 肇启春.瓜蒌皮注射液对血瘀证模型大鼠血液流变学及血管内皮素的影响[D].大连:大连医科大学,2007.
- [8] 赵启韬.瓜蒌皮注射液对缺血缺氧的内皮祖细胞保护作用[J].中成药,2015,37(2):247-251.
- [9] 赵先,宁泽琼,王婧雯,等.瓜蒌皮注射液治疗心绞痛安全性和有效性的Meta分析[J].西北药学杂志,2016,31(1):86-91.
- [10] 刘小菊,雷新,张润峰.氧化应激反应在冠心病发病中的作用研究进展[J].岭南心血管病杂志,2020,26(5):615-618.
- [11] 蔡红娟,马姝颖,尚俊宏,等.颈动脉粥样硬化指标及氧化应激指标与冠心病的关系研究[J].临床合理用药杂志,2018,11(21):102-104.
- [12] 刘志婷,付军,张莲芝,王鹏.心脑血管病患者血清LPO及SOD、GSH-PX、CAT监测及相关性的研究[J].吉林医学,2001,22(1):21-22.
- [13] 王卫定,李广平.晚期糖基化终产物与冠状动脉病变程度的相关性分析[J].中国心血管杂志,2013,18(4):260-263.
- [14] 许振业,柳景华,刘建勋,等.急性冠状动脉综合征同病异证与一氧化氮、内皮素-1、血管紧张素转化酶水平相关性的研究[J].心肺血管病杂志,2017,36(10):800-803.
- [15] 谢林润,李骊华.血管内皮生长因子在心血管疾病中的作用[J].国际心血管病杂志,2019,46(4):219-222.
- [16] 苑姗姗,荣瑗瑗.血栓调节蛋白与冠心病的研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2015,7(4):568-571.

[责任编辑 金玉洁]