

## 利脑心片联合替格瑞洛治疗不稳定心绞痛的临床研究

任爽<sup>1</sup>, 刘懿颖<sup>1</sup>, 李洋<sup>1</sup>, 巴晓彤<sup>2</sup>

1. 北京市大兴区人民医院 药剂科, 北京 102600

2. 北京市大兴区人民医院 心内科, 北京 102600

**摘要:** **目的** 探讨利脑心片联合替格瑞洛治疗不稳定心绞痛的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 3 月—2023 年 2 月在北京市大兴区人民医院治疗的不稳定心绞痛患者 96 例, 采用随机数字表法将患者分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例)。对照组患者口服替格瑞洛片, 首次负荷剂量 180 mg, 之后剂量改为 90 mg/次, 2 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服利脑心片, 3 片/次, 3 次/d。两组患者治疗 6 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血小板反应指数 (PRI)、腺苷二磷酸诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度 (MAADP) 及血清 C 反应蛋白 (CRP)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 93.75%, 明显高于对照组 79.17% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 PRI、MAADP、CRP、MCP-1、MMP-9 水平均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 利脑心片联合替格瑞洛治疗不稳定心绞痛安全有效, 可有效降低血栓形成风险, 且不增加出血风险, 改善体内炎症反应。

**关键词:** 利脑心片; 替格瑞洛片; 不稳定心绞痛; 血小板反应指数; C 反应蛋白; 单核细胞趋化蛋白-1

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)03-0647-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.017

## Clinical study on Linaoxin Tablets combined with ticagrelor in treatment of unstable angina pectoris

REN Shuang<sup>1</sup>, LIU Yiyi<sup>1</sup>, LI Yang<sup>1</sup>, BA Xiaotong<sup>2</sup>

1. Department of Emergency, Beijing Daxing District People's Hospital, Beijing 102600, China

2. Department of Cardiology, Beijing Daxing District People's Hospital, Beijing 102600, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of Linaoxin Tablets combined with ticagrelor in treatment of unstable angina pectoris. **Methods** A total of 96 patients with unstable angina pectoris treated in Daxing District People's Hospital of Beijing from March 2021 to February 2023 were selected and divided into control group (48 cases) and treatment group (48 cases) by random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Ticagrelor Tablets, the initial loading dose was 180 mg, and then the dose was changed to 90 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Linaoxin Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the levels of PRI, MAADP, CRP, MCP-1, and MMP-9 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 93.75%, which was significantly higher than that of the control group (79.17%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of PRI, MAADP, CRP, MCP-1, and MMP-9 in two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and these indexes levels in the treatment group were significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Linaoxin Tablets combined with ticagrelor is safe and effective in treatment of unstable angina pectoris, can effectively reduce the risk of thrombosis without increasing the risk of bleeding and improve the inflammatory response in the body.

**Key words:** Linaoxin Tablets; Ticagrelor Tablets; unstable angina pectoris; PRI; CRP; MCP-1

不稳定心绞痛是因动脉粥样硬化导致的血管狭窄而引发心肌血供障碍的非 ST 段抬高型急性冠状

动脉综合征, 以压迫性胸痛为主要临床症状, 若未得到有效治疗可进展至心肌梗死, 严重威胁患者的

收稿日期: 2023-10-15

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2020-4-7082)

作者简介: 任爽, 女, 本科, 主管药师。E-mail: renshuang9635@126.com

生命<sup>[1]</sup>。改善血管狭窄、防止急性血栓形成是临床治疗不稳定心绞痛的关键。血小板活化、聚集在血栓形成的过程中发挥着重要的作用，因此抗血小板治疗一直都是不稳定心绞痛治疗的重要环节<sup>[2-3]</sup>。临床常选用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂作为抗血小板药物，而在这类药物的选择上主要有氯吡格雷和替格瑞洛，氯吡格雷会因部分患者存在抵抗而导致疗效降低，而替格瑞洛则不受代谢酶活性影响，可较为稳定地发挥抗血小板作用，且不增加出血的风险<sup>[4]</sup>。中医治疗不稳定心绞痛由来已久，具有不良反应少、疗效好等特点，该疾病在中医领域属于“心痛”“胸痹”等范畴，治疗多以活血化瘀为主<sup>[5]</sup>。利脑心片是以丹参、川芎、葛根、地龙等十几味药材为主要组分的中成药，常用于急性脑梗死、心肌梗死、不稳定心绞痛等血栓类心脑血管疾病的治疗<sup>[6]</sup>。本研究分析了利脑心片联合替格瑞洛治疗不稳定心绞痛的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2021 年 3 月—2023 年 2 月在北京市大兴区人民医院接受治疗的 96 例不稳定心绞痛患者为研究对象，男性 56 例，女性 40 例；年龄 41~67 岁，平均年龄 (56.36±7.15) 岁；42 例有吸烟史，合并基础疾病：高脂血症 24 例，糖尿病 12 例，高血压 29 例；身体质量指数 18.26~25.98 kg/m<sup>2</sup>，平均身体质量指数 (22.26±2.14) kg/m<sup>2</sup>。本研究得到北京市大兴区人民医院伦理委员会批准 (批件号 LS20210305)。

纳入标准：依据《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》中的标准进行诊断<sup>[7]</sup>；(2) 中医证型为气滞血瘀证，临床表现为胸痛胸闷、胸肋胀满、心悸，唇舌暗紫，脉涩<sup>[8]</sup>；(3) 均未行手术治疗；(4) 治疗依从性良好；(5) 患者及其家属已知晓本次研究内容，自愿参与。

排除标准：(1) 肾、肝、肺等重要脏器功能障碍者；(2) 合并有脑血管疾病；(3) 合并有心肌炎、先天性心脏病等疾病；(4) 对研究药物利脑心片、替格瑞洛过敏者；(5) 合并严重感染性疾病；(6) 合并有恶性肿瘤、免疫功能障碍等疾病。

### 1.2 药物

替格瑞洛片由山东罗欣药业集团股份有限公司生产，规格 90 mg/片，产品批号 G00085、G00087、G00535；利脑心片由吉林省通化博祥药业股份有限

公司生产，规格 0.42 g/片，产品批号 200903、211205、220401。

### 1.3 分组及治疗方法

采用随机数字表法将 96 例不稳定心绞痛患者分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例)。对照组男 26 例，女 22 例；年龄 43~67 岁，平均 (56.18±7.12) 岁；20 例有吸烟史，合并基础疾病：高脂血症 11 例，糖尿病 6 例，高血压 13 例；身体质量指数 18.26~25.43 kg/m<sup>2</sup>，平均身体质量指数 (22.18±2.13) kg/m<sup>2</sup>。治疗组男性 30 例，女性 18 例；年龄 41~66 岁，平均年龄 (56.54±7.21) 岁；22 例有吸烟史，合并基础疾病：高脂血症 13 例，糖尿病 6 例，高血压 16 例；身体质量指数 18.49~25.98 kg/m<sup>2</sup>，平均身体质量指数 (22.34±2.15) kg/m<sup>2</sup>。两组的资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组患者采用替格瑞洛片进行抗血小板治疗，首次口服负荷剂量 180 mg，之后剂量改为 90 mg/次，2 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服利脑心片，3 片/次，3 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[8]</sup>

显效：治疗后不稳定心绞痛患者心电图检查无异常，临床症状完全消失；有效：治疗后不稳定心绞痛患者心电图检查结果及临床症状均较治疗前明显改善；无效：治疗后不稳定心绞痛患者心电图检查结果及临床症状与治疗前比较无明显差别；加重：治疗后不稳定心绞痛患者心电图检查结果及临床症状恶化。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 血栓形成风险评价** 在治疗前后抽取空腹静脉血，检测两组患者血小板反应指数 (PRI) 以及腺苷二磷酸诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度 (MAADP)，其中 MAADP 采用血栓弹力图仪 (TEG5000) 进行检测，PRI 采用流式细胞仪 (FACSCalibur) 进行检测。

**1.5.2 血清炎症指标检测** 在治疗前后抽取空腹静脉血，3 500 r/min 的转速离心后用 EP 管收集上层血清，酶联免疫吸附试验检测两组患者的血清 C 反应蛋白 (CRP)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的水平，试剂盒购于上海蔚霆生物科技有限公司。

### 1.6 不良反应

统计所有患者在治疗过程中不良心脑血管事件、出血事件的发生，以及其他不良反应情况。

## 1.7 统计学方法

应用 SPSS 22.0 分析数据,以率(%)的形式表示计数资料,应用  $\chi^2$  检验分析数据间的差异情况,以  $\bar{x} \pm s$  表示 MCP-1、MMP-9 等计量资料,应用  $t$  检验分析数据间的差异情况。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率为 93.75%,明显高于对照组的 79.17% ( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组 PRI 和 MAADP 比较

治疗后,两组 PRI 和 MAADP 水平均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ),且治疗组 PRI 和 MAADP 水平均明

显低于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组血清炎症因子比较

治疗后,两组血清 CRP、MCP-1 和 MMP-9 水平均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ),且治疗组血清 CRP、MCP-1 和 MMP-9 水平均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

治疗过程中,对照组患者发生头痛 1 例,恶心呕吐 2 例,不良反应发生率是 6.25%;治疗组患者发生头痛 2 例,恶心呕吐 3 例,不良反应发生率是 10.42%,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

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	48	18	20	10	0	79.17
治疗	48	20	25	3	0	93.75*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 2 两组 PRI、MAADP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on PRI and MAADP between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	PRI		MAADP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	48.17 $\pm$ 5.42	39.18 $\pm$ 4.51*	46.96 $\pm$ 3.24	41.52 $\pm$ 2.38*
治疗	48	48.69 $\pm$ 5.03	30.43 $\pm$ 4.29* <sup>▲</sup>	46.15 $\pm$ 4.52	37.15 $\pm$ 3.21* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment.

表 3 两组血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	MCP-1/(pg·mL <sup>-1</sup> )	MMP-9/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	48	治疗前	11.16 $\pm$ 2.43	105.15 $\pm$ 10.25	95.42 $\pm$ 8.64
		治疗后	7.62 $\pm$ 1.57*	81.57 $\pm$ 9.36*	80.54 $\pm$ 7.28*
治疗	48	治疗前	11.58 $\pm$ 2.36	106.33 $\pm$ 10.32	96.13 $\pm$ 9.61
		治疗后	5.52 $\pm$ 1.29* <sup>▲</sup>	72.56 $\pm$ 8.28* <sup>▲</sup>	71.24 $\pm$ 6.74* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment.

## 3 讨论

不稳定心绞痛是较为严重的心绞痛类型,随着近年来高血压、吸烟、肥胖等不稳定心绞痛的危险因素持续流行,导致不稳定心绞痛的发病率也呈升高态势,且可进展至更为严重的心血管疾病,探究有效防治该疾病的方案已成为降低我国医疗负担的

重要一环<sup>[9]</sup>。西医主要从改善心肌缺血、调脂和抗血小板等方面入手治疗不稳定心绞痛,其中抗血小板治疗可有效降低血栓形成风险,减少不良心脑血管事件的发生率<sup>[10]</sup>。中医认为“阳微阴弦”是不稳定心绞痛的主要病机,本病为本虚标实之症,本虚为气虚、阳虚,标实多表现为气滞、血瘀、痰浊等,

气滞血瘀证是本病常见的中医证型，患者因年迈体虚、劳倦内伤、情志失调等因素导致心脉失养，气血运行不畅，正所谓“痛则不通，通则不痛”，气滞血瘀是胸痛、胸闷等临床症状发生的主要原因，因此治疗应以活血、祛瘀、行气、通络等为主<sup>[11-12]</sup>。

本研究结果显示，治疗组总有效率为 93.75%，高于对照组 79.17%，这提示利脑心片联合替格瑞洛治疗不稳定心绞痛具有较好的临床疗效，可有效改善患者的心电图结果以及临床症状。二磷酸腺苷在血小板的活化以及聚集中发挥着重要的促进作用，替格瑞洛作为一种二磷酸腺苷受体拮抗剂可有效抑制二磷酸腺苷的生物学功能，抑制血小板的活化以及聚集，发挥抗血小板的作用，进而减少血栓形成的风险<sup>[13]</sup>。利脑心片的主要组分为丹参、川芎、葛根、地龙、赤芍、红花、郁金、制何首乌、泽泻、枸杞、酸枣仁、远志、九节菖蒲、牛膝、甘草等药材，具有活血祛瘀、行气化痰、通络止痛的功效，切中气滞血瘀型不稳定心绞痛的中医病机，可起到较好的治疗效果<sup>[14]</sup>。

炎症反应是促进动脉粥样硬化以及斑块糜烂、破裂的重要因素，在不稳定心绞痛的发生、发展中起重要的推进作用<sup>[15]</sup>。CRP 是临床应用非常广泛的炎症标记物，在不稳定心绞痛患者血清中表达升高，且其表达水平升高与患者心肌微循环状态不良有关<sup>[16]</sup>。MCP-1 具有调节单核细胞趋化性的功能，可趋化单核细胞向受损的内皮细胞黏附，引发炎症反应，对内皮细胞造成进一步的炎症性损伤<sup>[17]</sup>。MMP-9 具有一定的促炎作用，除此之外该指标还具有降解斑块纤维帽的作用，其表达水平过高可导致斑块的稳定性降低，促进斑块发生糜烂、破裂<sup>[18]</sup>。本研究结果显示，治疗 6 个月后，两组血清 CRP、MCP-1、MMP-9 水平均低于治疗前，且治疗组血清 CRP、MCP-1、MMP-9 水平明显低于对照组，这提示利脑心片联合替格瑞洛治疗不稳定心绞痛可有效降低炎症因子水平。

PRI 及 MAADP 是临床评估出血风险和血栓形成风险的常用指标，二者水平过高则提示血栓形成的风险高<sup>[19]</sup>。本研究结果显示，治疗 6 个月后，两组 PRI、MAADP 水平均低于治疗前，且治疗组 PRI、MAADP 水平均低于对照组，且两组患者均未发生不良心脑血管事件及出血事件，这提示利脑心片联合替格瑞洛治疗不稳定心绞痛可有效降低血栓形成风险，且不增加出血风险，可有效防止不良心脑血管

管事件及出血事件的发生。此外，两组患者只有个别病例出现轻微的头痛、恶心呕吐等不良反应，不影响患者健康及正常治疗，这提示利脑心片联合替格瑞洛治疗不稳定心绞痛具有较高的安全性。

综上所述，利脑心片联合替格瑞洛治疗不稳定心绞痛安全有效，可有效降低血栓形成风险，且不增加出血风险，改善体内炎症反应，不良反应少。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Bhatt D L, Lopes R D, Harrington R A. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: A review [J]. *JAMA*, 2022, 327(7): 662-675.
- [2] Atwood J. Management of acute coronary syndrome [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2022, 40(4): 693-706.
- [3] 颜红兵, 余小平, 霍勇. 迈向病理生物学导向下抗血小板治疗: 解读美国心脏病学会 2021 年冠心病抗血小板治疗临床研究 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2021, 29(7): 411-415.
- [4] Sanderson N C, Parker W A E, Storey R F. Ticagrelor: Clinical development and future potential [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, 22(2): 373-394.
- [5] 张瑞芬, 苏和, 黄新生, 等. 不稳定型心绞痛中医诊疗专家共识 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(7): 695-700.
- [6] 杜玲玲, 杨蓉, 张亚敏, 等. 利脑心片联合重组人尿激酶原治疗急性心肌梗死的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(12): 2531-2535.
- [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. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376.
- [8] 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: 69-72.
- [9] 任胜男, 马颖, 张冬梅, 等. 我国五省(市)老年人心绞痛患病率及影响因素研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21(2): 114-117.
- [10] 尹桂红, 符会妮, 彭晓燕. 冠心苏合丸联合替格瑞洛治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(6): 1149-1153.
- [11] 闫赛, 谷梦宇, 陈会君. 中医药治疗不稳定型心绞痛的研究进展 [J]. *中医药信息*, 2023, 40(1): 79-82.
- [12] 王子焱, 范金茹. 冠心病心绞痛中医现代研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(24): 4161-4164.
- [13] 李悦, 陶婵娜, 曹雪, 等. 替格瑞洛的药理作用、生物学效应及不良反应研究进展 [J]. *中国药业*, 2019, 28(8): 94-97.
- [14] 韦利元. 缺血性心脏病择期 PCI 术后利脑心片对患者

- 心功能预后的临床观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(9): 1750-1751.
- [15] 裴志勇, 杨庭树. 炎症在不稳定型心绞痛发病机制中的作用 [J]. 中国综合临床, 2002, 18(1): 1-3.
- [16] 陶运娟, 周跃, 朱霞峰. 不稳定型心绞痛患者血清 cTnI、CK-MB、CRP 水平变化及与心肌微循环状态的关系 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(8): 1089-1092.
- [17] 李晶瑾, 翟阳, 陈茜, 等. 不稳定型心绞痛患者 PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 的表达及其与冠状动脉病变的相关性 [J]. 中国临床研究, 2021, 34(10): 1302-1307.
- [18] 孙南, 胡嘉格, 张哲. 血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP-1)表达与冠心病斑块稳定性的关系 [J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(4): 46-48.
- [19] Tantry U S, Bonello L, Aradi D, *et al.* Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(24): 2261-2273.

[责任编辑 金玉洁]