

红花黄色素联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床研究

李翔¹, 高毅滨¹, 郑文武^{2*}

1. 泸州市人民医院 心内科, 四川 泸州 646000

2. 西南医科大学附属医院, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 探讨红花黄色素联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2016年2月泸州市人民医院收治的不稳定型心绞痛患者86例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各43例。对照组口服阿托伐他汀钙片, 20 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用红花黄色素, 100 mg加入到250 mL生理盐水中, 1次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效和心电图疗效, 比较两组临床症状、炎性指标及血脂指标的情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床疗效的总有效率分别为76.74%、95.35%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的心电图疗效的总有效率分别为39.53%、65.11%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组心绞痛发作频率、持续时间及心绞痛疼痛程度显著降低, 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的降低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hs-CRP、TNF- α 及IL-6显著降低, 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的降低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TC、TG及LDL-C显著降低, 而HDL-C显著升高, 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** 红花黄色素联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 减轻炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用红花黄色素; 阿托伐他汀钙片; 不稳定型心绞痛; 心电图疗效; 炎性指标; 血脂指标

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)09 - 1360 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.010

Clinical study on safflower yellow combined with atorvastatin in treatment of unstable angina pectoris

LI Xiang¹, GAO Yi-bin¹, ZHENG Wen-wu²

1. Department of Cardiology, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, China

2. The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of safflower yellow combined with atorvastatin in treatment of unstable angina pectoris. **Methods** Patients (86 cases) with unstable angina pectoris in Luzhou People's Hospital from March 2015 to February 2016 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Safflower Yellow for injection on the basis of the control group, 100 mg added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical and electrocardiographic efficacies were evaluated, and clinical symptoms, inflammatory indexes, and blood lipid indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.74% and 95.35%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the electrocardiographic efficacies in the control and treatment groups were 39.53% and 65.11%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, attack frequency, duration, and pain degree 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 than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, hs-CRP, TNF- α , and IL-6 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically

收稿日期: 2016-06-17

作者简介: 李翔, 男, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为心血管疾病。

*通讯作者 郑文武, 男, 硕士研究生导师, 主要研究方向为冠心病与动脉粥样硬化。Tel: 18090169868 E-mail: zhengwenwu888@163.com

significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TC, TG, and LDL-C in two groups were significantly decreased, but HDL-C 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** Safflower yellow combined with atorvastatin has clinical curative effect in treatment of unstable angina pectoris, and improve clinical symptoms, reduce inflammatory reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Safflower Yellow for injection; Atorvastatin Calcium Tablets; unstable angina pectoris; electrocardiographic efficacy; inflammatory index; blood lipid index

不稳定型心绞痛是指原稳定型心绞痛患者由于冠状动脉斑块突然破裂,引起急性血栓,造成冠状动脉狭窄加重,导致患者心绞痛频率、持续时间、疼痛程度显著提高,其主要的病理基础为动脉粥样硬化斑块的不稳定性^[1]。病理研究表明,不稳定粥样斑块与患者的血脂水平和炎症反应关系密切,改善血脂水平,抗凝抗血栓,抗炎作用对不稳定型心绞痛的治疗具有重要临床意义^[2]。阿托伐他汀属于竞争性3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抵抗剂,能显著改善患者血脂水平,常用于临床心血管疾病的治疗^[3]。传统中药红花是典型的活血化瘀药物,广泛用于瘀血重症。现代药理研究表明,红花黄色素具有扩张血管、抗凝抗栓、抗炎等多种药理作用^[4]。本研究采用红花黄色素联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛,探讨其临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年3月—2016年2月泸州市人民医院收治的不稳定型心绞痛患者86例,年龄36~78岁,平均(60.18±3.16)岁,加拿大心血管病学会心绞痛分级(CCS)Ⅲ~Ⅳ级。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:符合《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》中相关标准^[5],静息时心电图显阳性,相邻ST段压低至少0.05 mV,或T波倒置;静息时心绞痛持续时间20 min以上;近1个月内初发心绞痛,自发性或劳力性发作并存,CCSⅢ级以上;劳力性心绞痛近1个月内心绞痛加剧,频率、持续时间、疼痛程度均显著增加,CCS达到Ⅲ级及以上;自发性变异型发作,ST段一过性抬高,发作后自行缓解。

中医诊断标准:符合《中医内科学》中相关诊断标准^[6],主症包括胸前憋闷疼痛,固定不移,引至臂内侧、肩背部。次症包括心悸、气短、疲乏,舌暗紫或有斑,脉涩。

1.3 入选及排除标准

入选标准:(1)符合中医和西医诊断标准;(2)3个月未接受其他相关治疗;(3)患者自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)原发性心脏病、瓣膜性心脏病、甲亢、心肌炎等其他引起胸痛者;(2)心肝肺肾严重功能不全,凝血功能、神经功能异常者;(3)过敏体质者;(4)感染性病变患者;(5)依从性差或精神异常者。

1.4 药物

注射用红花黄色素由浙江永宁药业股份有限公司生产,规格50 mg(含羟基红花黄色素A 42.5 mg),产品批号20141103;阿托伐他汀钙片由辉瑞制药有限公司生产,规格20 mg/片,产品批号20150207。

1.5 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组男26例,女17例,年龄37~78岁,平均(60.21±3.08)岁,CCSⅢ级25例,Ⅳ级18例;其中初发性心绞痛30例,劳力性心绞痛恶化13例;伴有高血压24例,血脂异常13例。治疗组男27例,女16例,年龄36~75岁,平均(60.13±3.29)岁,CCSⅢ级23例,Ⅳ级20例;其中初发性心绞痛31例,劳力性心绞痛恶化12例;伴有高血压25例,血脂异常14例。两组患者性别、年龄、心绞痛分级、类型及合并症对比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予常规对症治疗,包括抗血小板、抗凝、硝酸酯类、钙通道阻滞剂。对照组口服阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用红花黄色素,100 mg加入到250 mL生理盐水中,1次/d。两组均连续治疗14 d。

1.6 疗效评定标准

参照《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》中相关标准^[5],拟定临床疗效和心电图疗效。显效:心

绞痛症状消失，或发作次数>90%，硝酸甘油剂量降低>90%；有效：心绞痛发作次数降低 50%~89%，硝酸甘油剂量 50%~89%；无效：上述标准均未达到，甚至病情加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

心电图疗效。显效：心电图基本恢复正常；有效：ST段回升 0.05 mV，但未恢复正常，倒置 T 波变浅 ≥25%，或 T 波转为直立，传导阻滞显著改善；无效：心电图未发生明显改变；加重：ST段降低 >0.05 mV，倒置 T 波加深，平坦 T 波变倒置，直立 T 波变平坦，传导阻滞加重或出现异位心律。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.7 观察指标

观察两组心绞痛发作频率、持续时间，评估治疗前后患者心绞痛疼痛程度变化情况；采用全自动生化分析仪 (BS-300 型) 检测两组患者治疗前后总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)，以及血清炎性因子超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平变化情况，试剂盒由美国贝克曼公司生产。

心绞痛疼痛分级标准^[7]。轻度：典型心绞痛发作，持续数分钟，次数 ≥2 次/周，疼痛减轻，必要时含服硝酸甘油；中度：一天内多次发作，持续 10 min 以上，疼痛较明显，需含服硝酸甘油；重度：一天内频繁发作，静息时发作，持续时间长，严重影响正常生活，需多次含服硝酸甘油。

1.8 不良反应

观察两组患者在治疗过程中发热、过敏、横纹

肌溶解等不良反应发生情况。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计分析，计数资料采用率表示，行 χ^2 检验，等级资料行秩和检验，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 19 例，有效 14 例，总有效率为 76.74%；治疗组显效 28 例，有效 13 例，总有效率为 95.35%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组心电图疗效比较

治疗后，对照组患者显效 8 例，有效 9 例，无效 10 例，总有效率为 39.53%；治疗组患者显效 18 例，有效 10 例，无效 2 例，总有效率为 65.11%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组临床症状比较

治疗后，两组心绞痛发作频率、持续时间及心绞痛疼痛程度显著降低，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的降低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。

2.4 两组炎症指标比较

治疗后，两组 hs-CRP、TNF-α 及 IL-6 显著降低，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的降低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 4。

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	43	19	14	10	76.74
治疗	43	28	13	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心电图疗效比较

Table 2 Comparison on electrocardiographic 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	43	8	9	19	7	39.53
治疗	43	18	10	14	1	65.11*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组血脂指标比较

治疗后, 两组 TC、TG 及 LDL-C 显著降低, 而 HDL-C 显著升高, 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 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 3 Comparison on clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	心绞痛发作		疼痛程度			
		发作频率/(次·周 ⁻¹)	持续时间/min	无/例	轻度/例	中度/例	重度/例
对照	治疗前	6.71 ± 2.08	6.74 ± 1.58	0	5	24	14
	治疗后	3.38 ± 1.05*	3.28 ± 1.24*	21*	17*	5*	0*
治疗	治疗前	6.75 ± 2.14	6.81 ± 1.69	0	30	25	15
	治疗后	2.69 ± 0.76*▲	2.36 ± 0.65*▲	36*▲	7*▲	0*▲	0*

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 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 4 Comparison on inflammatory indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	13.09 ± 3.12	16.15 ± 4.94	14.18 ± 3.26
	治疗后	9.35 ± 2.06*	11.29 ± 3.17*	10.45 ± 2.08*
治疗	治疗前	13.15 ± 3.08	16.31 ± 4.86	14.39 ± 3.18
	治疗后	7.68 ± 1.74*▲	8.43 ± 2.52*▲	7.26 ± 1.41*▲

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 两组血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 5 Comparison on blood lipid indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	6.28 ± 0.46	2.49 ± 0.46	3.88 ± 0.45	0.81 ± 0.19
	治疗后	5.09 ± 0.38*	2.06 ± 0.35*	3.12 ± 0.31*	1.32 ± 0.26*
治疗	治疗前	6.31 ± 0.51	2.51 ± 0.48	3.95 ± 0.41	0.72 ± 0.21
	治疗后	4.17 ± 0.32*▲	1.27 ± 0.17*▲	2.46 ± 0.23*▲	1.85 ± 0.42*▲

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

2.6 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中并未发生发热、过敏、横纹肌溶解等不良反应。

3 讨论

不稳定型心绞痛是一种阻塞性缺血性心脏病, 其病理基础为进展性动脉粥样硬化, 冠状动脉呈进行性狭窄。血脂水平直接影响患者的血液黏稠度, 患者血脂水平升高, 引起血液黏稠度升高, 可导致动脉粥样硬化加剧, 促使血栓形成^[8]。因此, 临床改善不稳定心绞痛患者的血脂水平, 有助于减轻患者血液高聚高凝状态, 改善血液循环。阿托伐他汀

属于羟甲基戊二酰抑制剂, 可抑制胆固醇分泌, 促进 LDL-C 受体合成, 降低 LDL-C 分泌, 促使斑块稳定, 从而有效改善血脂水平, 还能改善血管内皮功能^[9]。

传统中药红花具有活血化瘀, 痛经止痛的功效。红花黄色素是中药红花中水溶性有效成分, 能通过竞争性抑制钙离子内流, 抑制血管平滑肌痉挛, 促使冠状动脉血管扩张, 增加血供, 从而显著改善局部微循环, 具有抗血栓、抗氧化作用、抗炎镇痛作用, 显著降低血管通透性, 抑制炎症递质 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 等渗出, 有效减轻局部炎症反应^[10-11]。

许多研究证实, 红花黄色素具有显著的扩张血管、抗凝、将血脂、抗血栓、保护心肌细胞的功效, 被广泛用于临床冠心病、心绞痛等心血管疾病^[12-13]。

不稳定型心绞痛也是一种慢性炎性病变, 其中内皮损伤、粥样斑块、凝血激活等重要环节均有大量炎症因子参与, 包括 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 等。临床研究表明, 检测患者血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 等浓度变化, 有助于了解患者机体炎症反应水平, 可用于评估临床治疗效果。胡蓉等研究表明, hs-CRP 可作为冠心病动脉粥样硬化的独立危险因素^[14]。TNF- α 是由机体单核细胞或巨噬细胞分泌的促炎细胞因子, 具有多种生物活性。TNF- α 低浓度时可发挥免疫调节、抗肿瘤、抗感染的作用。高浓度时可介导炎症反应, 促进局部炎症反应, 损伤组织功能^[15]。IL-6 是由多种细胞产生的细胞因子, 参与炎症的发生与发展, 能刺激免疫反应, 条件免疫功能。高水平的 IL-6 会造成心肌细胞的损伤^[16]。本研究结果显示, 两组治疗后 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平均明显下降, 而治疗组治疗后 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结果表明红花黄色素与阿托伐他汀联合用药发挥了协同作用, 进一步减轻炎症反应, 其作用机制可能与红花黄色素抗炎镇痛的机制有关。

综上所述, 红花黄色素联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 减轻炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 杨敏, 陈文强, 李大庆, 等. 冠状动脉临界病变粥样硬化易损性斑块血管内超声特征及分子机制的研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2012, 21(5): 378-382.
- [2] 任建勋, 刘建勋, 林成仁, 等. 冠心病不稳定型心绞痛痰瘀互结证临床生化指标研究 [J]. 中医杂志, 2012, 53(8): 665-668, 695.
- [3] 魏嵩昀. 阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶-9 的影响 [J]. 天津医药, 2013, 41(1): 59-60.
- [4] 李中原, 涂秀华. 红花黄色素的药理研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(2): 153-156.
- [5] Schlett C L, Nance J W Jr, Schoepf U J, et al. Differences in coronary artery disease by CT angiography between patients developing unstable angina pectoris vs. major adverse cardiac events [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(7): 1113-1119.
- [6] 张伯礼, 薛博瑜. 中医内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 9.
- [7] 钱伟, 赵福海, 史大卓, 等. 不稳定心绞痛 TIMI 危险分层与中医血瘀证相关性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(8): 1042-1045.
- [8] 段瑶, 吴永全, 梁金锐. 不稳定型心绞痛患者血管内皮功能与微量白蛋白尿的研究进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(3): 418-420.
- [9] 许先继, 林艳足. 阿托伐他汀联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血清高敏 C 反应蛋白及预后的影响 [J]. 广东医学, 2014, 6(11): 1766-1768.
- [10] 王青. 红花黄色素注射液联合低分子肝素治疗不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 临床军医杂志, 2012, 40(4): 949-950.
- [11] 裴崇强, 孙春燕, 金鸣. 注射用红花黄色素缓解油酸诱导的大鼠急性肺损伤作用 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 596-601.
- [12] 于海亮, 王海英, 蒋桦, 等. 红花黄色素注射液对不稳定型心绞痛患者 C 反应蛋白、血流变、血脂的临床疗效观察 [J]. 血栓与止血学, 2015, 21(1): 19-21.
- [13] 周文君, 冯晶. 红花黄色素治疗不稳定型心绞痛的临床观察 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 548-550.
- [14] 胡蓉, 方先松, 江丽霞, 等. 冠心病患者血清 Lp-PLA2 及 hs-CRP 水平与冠状动脉粥样硬化易损斑块的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 7(1): 74-75.
- [15] 章春艳, 章爽. 急性冠脉综合征患者炎症因子 IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 及 hs-CRP 水平检测 [J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(6): 488-489.
- [16] 王珊珊, 纪文岩. 心绞痛不同血瘀证型与 Hs-CRP、IL-6、Lp-PLA2 的相关性 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(10): 877-879.