

红花黄色素联合替罗非班治疗急性冠状动脉综合症的临床研究

宋贵峰

平煤神马医疗集团总医院 CCU 病房, 河南 平顶山 467000

摘要: **目的** 探讨注射用红花黄色素联合注射用盐酸替罗非班治疗急性冠状动脉综合症的安全性和有效性。**方法** 选取 2015 年 9 月—2016 年 9 月平煤神马医疗集团总医院心血管内科收治的急性冠状动脉综合症患者 197 例, 随机分成对照组(98 例) 和治疗组(99 例)。对照组静脉滴注注射用盐酸替罗非班, 12.5 mg 加入到 0.9%氯化钠注射液 500 mL 中, 起始剂量为 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 静脉滴注 1 h, 然后以 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的剂量进行维持治疗 72 h。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 0.9%氯化钠注射液 250 mL 中, 1 次/d。所有患者均连续治疗 14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的心功能指标、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、不良心血管事件情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 85.71%、94.95%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD)、左房舒张末期内径 (LADD) 和左室射血分数 (LVEF) 均显著升高, 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升高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、IL-6 和 MMP-9 水平显著下降, 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下降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 1 个月, 对照组和治疗组不良心血管事件发生率分别为 17.35%、6.06%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用红花黄色素联合注射用盐酸替罗非班治疗急性冠状动脉综合症具有较好的临床疗效, 可改善心功能指标, 调节 hs-CRP、IL-6 和 MMP-9 水平, 降低不良心血管事件, 安全性较好, 具有一定的临床推广价值。

关键词: 注射用红花黄色素; 注射用盐酸替罗非班; 急性冠状动脉综合症; 心功能指标; 不良心血管事件

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2017)04 - 0608 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.012

Clinical study on safflower yellow combined with tirofiban in treatment of acute coronary syndrome

SONG Gui-feng

Coronary Care Unit, Pingdingshan Shenma Medical Group General Hospital, Pingdingshan 467000, China

Abstract: Objective To explore the safety and efficacy of Safflower yellow for injection combined with Tirofiban Hydrochloride for injection in treatment of acute coronary syndrome. **Methods** Patients (197 cases) with cerebral infarction in Department of Cardiovascular Medicine of Pingdingshan Shenma Medical Group General Hospital from September 2015 to September 2016 were randomly divided into the control group (98 cases) and the treatment group (99 cases). Patients in the control group were iv administered with Tirofiban Hydrochloride for injection, 12.5 mg added into normal saline 500 mL, starting dosage 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ for 1 h, then maintenance dosage 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ for 72 h. 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 efficacies were evaluated, and heart function indexes, hs-CRP, IL-6, MMP-9, and adverse cardiovascular events in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 85.71% and 94.95%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEDD, LVESD, LADD, and LVEF 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 higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-6, and MMP-9 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in

收稿日期: 2017-02-10

作者简介: 宋贵峰 (1976—), 男, 内蒙古赤峰人, 本科, 研究方向: 心血管内科。Tel: 13592170647 E-mail: wan1978031@126.com

the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for one month, the adverse cardiovascular events in the control and treatment groups were 17.35% and 6.06%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Safflower yellow for injection combined with Tirofiban Hydrochloride for injection has clinical curative effect in treatment of acute coronary syndrome, can improve heart function, regulate the levels of hs-CRP, IL-6, and MMP-9, and decrease adverse cardiovascular events, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Safflower yellow for injection; Tirofiban Hydrochloride for injection; acute coronary syndrome; function index; adverse cardiovascular event

急性冠脉综合征是临床上常见的一种严重类型的冠心病,其发病的主要原因是由于冠状动脉粥样硬化斑块不稳定而引起破裂,进而导致患者血栓形成,逐渐演化成急性ST段抬高型心肌梗死、急性非ST段抬高型心肌梗死以及不稳定性心绞痛^[1]。替罗非班治疗急性冠脉综合征的药理作用主要是阻断患者体内血小板的交联和聚集,从而改善患者的临床症状^[2]。红花黄色素对于急性冠脉综合征的治疗主要是通过活血化淤、通脉止痛来改善患者的组织血液灌流量、抑制血小板聚集^[3]。本研究为了探讨注射用红花黄色素联合注射用盐酸替罗非班治疗急性冠状动脉综合征的安全性和有效性,选取2015年9月—2016年9月平煤神马医疗集团总医院心血管内科收治的急性冠状动脉综合征患者197例进行观察研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年9月—2016年9月平煤神马医疗集团总医院心血管内科收治的急性冠状动脉综合征患者197例作为研究对象。其中男128例,女69例;年龄在52~74岁,平均(56.7±11.6)岁;其中合并高血压患者134例,合并糖尿病患者40例,合并高脂血症127例。

纳入标准:(1)所有入选患者均符合美国心脏病学会(ACC)/美国心脏学会(AHA)对急性冠脉综合征的诊断标准^[4];(2)患者年龄在50~75岁;(3)患者及其家属均知情同意,并自愿签署知情同意书。

排除标准:(1)患者属于其他类型的冠心病;(2)患者具有严重的肝肾功能不全;(3)患者治疗前使用过免疫抑制剂或糖皮质激素等药物;(4)患者及其家属不愿配合研究。

1.2 分组和治疗方法

所有患者在随机分组的原则下分成对照组(98例)和治疗组(99例)。对照组男62例,女36例;

年龄52~74岁,平均(56.9±11.7)岁;其中合并高血压患者69例,合并糖尿病患者19例,合并高脂血症62例。治疗组男66例,女33例;年龄53~72岁,平均(56.5±11.4)岁;其中合并高血压患者65例,合并糖尿病患者21例,合并高脂血症65例。两组患者在性别、年龄、合并疾病等一般资料方面比较差异无显著性,具有可比性。

两组患者入院后即给予吸氧、抗凝、抗血小板等治疗。对照组静脉滴注注射用盐酸替罗非班(山东新时代药业有限公司生产,规格12.5 mg/瓶,产品批号150613),12.5 mg加入到0.9%氯化钠注射液500 mL中,起始剂量为0.4 μg/(kg·min),静脉滴注1 h,然后以0.1 μg/(kg·min)的剂量进行维持治疗72 h。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用红花黄色素(浙江永宁药业股份有限公司生产,规格50 mg,产品批号151018),100 mg加入到0.9%氯化钠注射液250 mL中,1次/d。所有患者均连续治疗14 d。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

显效:患者的心绞痛症状消失或明显改善,同时心电图显示ST段缺血程度也转为正常或明显改善;有效:患者的心绞痛症状有所改善,同时心电图显示ST段缺血程度也有所好转;无效:患者的心绞痛症状、心电图显示的ST段缺血程度与治疗前无变化或有所恶化。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

采用M-800便携式全数字超声诊断仪(武汉尔帆医疗器械有限公司)检测左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左房舒张末期内径(LADD)以及左室射血分数(LVEF)。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,hs-CRP快速检测试剂盒、IL-6试剂盒和MMP-9检测试剂盒分别购自上

海心语生物科技有限公司、北京百奥莱博科技有限公司和上海百蕊生物技术有限公司。

1.5 不良反应观察

对两组患者治疗期间发生的不良反应进行统计分析。

1.6 不良心血管事件观察

对两组患者治疗后1个月内的脑出血、心力衰竭、心肌梗死、死亡等主要不良心血管事件进行统计分析。

1.7 统计学方法

所有数据均采用SPSS 19.0统计学软件对相关数据进行分析，计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 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61例，有效23例，总有

效率为85.71%；治疗组显效76例，有效18例，总有效率为94.95%，两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组心功能指标比较

治疗前，两组患者LVEDD、LVESD、LADD、LVEF比较，差异均无统计学意义。治疗后，两组LVEDD、LVESD、LADD和LVEF均显著升高，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升高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2。

2.3 两组hs-CRP、IL-6和MMP-9比较

治疗后，两组hs-CRP、IL-6和MMP-9水平显著下降，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下降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	98	61	23	14	85.71
治疗	99	76	18	5	94.95*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on heart function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVEDD/mm	LVESD/mm	LADD/mm	LVEF/%
对照	98	治疗前	32.4 ± 5.0	29.2 ± 5.1	26.4 ± 4.5	38.2 ± 4.4
		治疗后	40.3 ± 7.9*	34.2 ± 5.6*	33.4 ± 5.4*	49.7 ± 6.7*
治疗	99	治疗前	33.5 ± 5.7	29.4 ± 4.9	26.8 ± 3.8	38.3 ± 4.4
		治疗后	46.8 ± 7.8*▲	38.9 ± 5.7*▲	38.1 ± 5.5*▲	59.8 ± 7.2*▲

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hs-CRP、IL-6和MMP-9水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of hs-CRP, IL-6, and MMP-9 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(mg·L ⁻¹)	MMP-9/(μg·L ⁻¹)
对照	98	治疗前	12.97 ± 0.74	29.98 ± 3.84	631.31 ± 18.73
		治疗后	11.83 ± 1.07*	28.01 ± 3.38*	602.58 ± 19.89*
治疗	99	治疗前	13.08 ± 0.69	31.06 ± 3.58	628.44 ± 18.46
		治疗后	9.64 ± 0.94*▲	23.37 ± 3.47*▲	576.41 ± 19.11*▲

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 两组不良反应比较

治疗期间不良反应包括头晕、头痛，发热，恶心，皮疹。对照组和治疗组的不良反应发生率分别为 9.18%、6.06%，无统计学意义，见表 4。

2.5 两组治疗后不良心血管事件比较

治疗 1 个月后，对照组患者发生脑出血 3 例，

心力衰竭 5 例，心肌梗死 8 例，死亡 1 例，不良心血管事件总发生率为 17.35%；治疗组患者发生脑出血 1 例，心力衰竭 3 例，心肌梗死 2 例，不良心血管事件总发生率为 6.06%，两组治疗后不良心血管事件发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	头晕、头痛/例	发热/例	恶心/例	皮疹/例	不良反应发生率/%
对照	98	2	3	2	2	9.18
治疗	99	1	2	2	1	6.06

表 5 两组治疗后不良心血管事件比较

Table 5 Comparison on adverse cardiovascular events after treatment between two groups

组别	n/例	脑出血/例	心力衰竭/例	心肌梗死/例	死亡/例	总发生率/%
对照	98	3	5	8	1	17.35
治疗	99	1	3	2	0	6.06*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

急性冠状动脉综合征是临床上常见的心血管疾病之一，其主要特征就是心肌供需之间的不平衡，引起心肌供需不平衡的主要原因就是冠状动脉狭窄，进而引起急性血栓形成和动脉粥样硬化的斑块脱落引起冠状动脉的阻塞^[6]。急性冠状动脉综合征患者往往会造成本肌梗死、脑出血等严重后果，给患者及家属带来极大的负担，其治疗方式包括手术治疗、介入治疗以及药物保守治疗等。替罗非班是一种新型的血小板非肽类糖蛋白 II b/IIIa 受体拮抗剂，是临床上最强的抗血小板制剂，其主要作用机制为阻断患者体内血小板的交联，进而起到抗血小板聚集的目的^[7]。红花黄色素是从红花中提取的一种天然食用色素，具有多种药理作用，如增加组织血液灌流量，改善组织微循环；抗血小板聚集，抑制患者冠脉内血栓形成；清除自由基，调节患者体内血脂异常等，对急性冠状动脉综合征患者有很好的辅助治疗作用^[8]。

本次研究中，使用替罗非班治疗的对照组临床总有效率为 85.71%，而使用注射用红花黄色素联合替罗非班治疗的治疗组总有效率为 94.95%，两组比较差异具有显著性 ($P < 0.05$)；同时治疗组治疗后的 LVEDD、LVESD、LADD 以及 LVEF 的改善情

况均要优于治疗后的对照组患者，两组之间进行对比差异有显著性 ($P < 0.05$)；这说明注射用红花黄色素联合替罗非班治疗急性冠状动脉综合征能够显著提高临床治疗效果，改善患者的心功能指标。临床实验数据表明，急性冠状动脉综合征的心脏事件发生与患者的血浆 hs-CRP 水平有关，血浆 hs-CRP 水平越高，发生急性冠状动脉综合征的心脏事件的概率越大^[9]。同时 IL-6 也是急性冠状动脉综合征患者不良事件发生的预测指标之一，患者 IL-6 血清浓度越高，则提示患者动脉粥样硬化和心肌再次梗死的可能性越大^[10]。本次研究中，治疗后治疗组患者的 hs-CRP、IL-6 水平与对照组患者相比更低，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，这也就说明注射用红花黄色素对于改善患者的炎症症状有明显的作用，对于急性冠状动脉综合征患者的预后有明显作用。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中的一员，其主要作用是稳定细胞外基质的平衡状态^[11]。有研究发现 MMP-9 在急性冠状动脉综合征患者不稳定型斑块活动期有着重要的作用，因此对患者的病情也有一定的预示作用^[12]。本次研究中，治疗后治疗组患者的 MMP-9 水平与对照组患者相比更低，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，这也就说明注射用红花黄色素联合替罗非班治疗急性冠状动

脉综合征能够从病理基础上改善患者的病情, 具有较好的临床效果。

综上所述, 注射用红花黄色素联合注射用盐酸替罗非班治疗急性冠状动脉综合征具有较好的临床疗效, 可改善心功能指标, 调节 hs-CRP、IL-6 和 MMP-9 水平, 降低不良心血管事件, 安全性较好, 具有一定的临床推广价值。

参考文献

- [1] 张 强. 急性冠状动脉综合征临床诊治现状与进展研究 [J]. 心血管病防治知识: 学术版, 2015, (9): 147-148.
- [2] 汪 兵, 吴继雄. 替罗非班在冠心病介入治疗围手术期的应用及研究进展 [J]. 安徽医药, 2013, 17(4): 686-688.
- [3] 杨晓媛, 任玉芳. 红花黄色素药理作用研究进展 [J]. 热带医学杂志, 2015, 15(3): 421-424.
- [4] Amsterdam E A, Wenger N K, Brindis R G, *et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 130(25): 2354-2394.
- [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] Basra S S, Virani S S, Paniagua D, *et al.* Acute coronary syndromes unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction [J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(3):353-370.
- [7] 黄文军, 刘俊明, 谢 伟, 等. 血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂药理作用及临床应用 [J]. 兵团医学, 2007, 14(4): 50-53.
- [8] 杨晓媛, 任玉芳. 红花黄色素药理作用研究进展 [J]. 热带医学杂志, 2015, 15(3): 421-424.
- [9] 李德柒, 周 乐, 唐少华. 急性冠状动脉综合征患者血清 PAPP-A、hs-CRP 水平变化及临床意义 [J]. 检验医学, 2010, 25(2): 89-91.
- [10] 裘云仙, 戴利成, 程震峰, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清 SAA、hs-CRP 和 IL-6 水平的变化及其临床意义 [J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13(10): 707-708.
- [11] Tanindi A, Sahinarslan A, Elbeg S, *et al.* Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentation, extent and severity of atherosclerotic coronary artery disease [J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2011, 5: 110-116.
- [12] 黄文军, 刘俊明, 高 霞, 等. 血清基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)和 MMP-9 与急性冠状动脉综合征的相关研究 [J]. 中国循环杂志, 2013, 28(2):103-106.