

大株红景天注射液联合丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛的临床研究

张爱鹏¹, 张华珊², 张昌杰¹

1. 汕头市潮阳区大峰医院 心内科, 广东 汕头 515154

2. 汕头市潮阳区大峰医院 检验科, 广东 汕头 515154

摘要: **目的** 探讨应用大株红景天注射液联合丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛的临床效果。**方法** 选取2016年1月—2017年12月汕头市潮阳区大峰医院收治的不稳定型心绞痛患者126例, 随机分成对照组(63例)与治疗组(63例)。对照组静脉滴注注射用丹参多酚酸盐, 200 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL, 1次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注大株红景天注射液, 10 mL加入5%葡萄糖液250 mL, 1次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者低/高密度脂蛋白比值(LDL/HDL)比值、外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、内皮细胞微粒(EMPs)、血液流变学指标和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为73.0%和87.3%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清LDL/HDL比值和外周血NLR、EMPs值均显著减少($P < 0.01$), 且治疗后治疗组上述指标下降更明显($P < 0.01$)。治疗后两组患者全血黏度(WBV)、纤维蛋白原(FIB)、红细胞比容(Hct)值均显著降低($P < 0.01$), 且治疗后治疗组血流变指标明显低于对照组($P < 0.01$)。治疗后, 两组血清白细胞介素(IL)-2、IL-8、内脏脂肪素(visfatin)和基质金属蛋白酶(MMP)-9浓度较治疗前均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组上述血清学指标明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 大株红景天注射液联合丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛可有效缓解患者症状, 改善血液流变状态, 保护血管内皮功能, 增强斑块稳定性。

关键词: 大株红景天注射液; 注射用丹参多酚酸盐; 不稳定型心绞痛; 内皮细胞微粒; 纤维蛋白原; 红细胞比容; 内脏脂肪素
中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)07-1594-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.008

Clinical study on Sofren Injection combined with salvianolate in treatment of unstable angina pectoris

ZHANG Ai-peng¹, ZHANG Hua-shan², ZHANG Chang-jie¹

1. Department of Cardiology, Dafeng Hospital of Chaoyang District in Shantou, Shantou 515154, China

2. Department of Laboratory, Dafeng Hospital of Chaoyang District in Shantou, Shantou 515154, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Sofren Injection combined with salvianolate in treatment of unstable angina pectoris. **Methods** Patients (126 cases) with unstable angina pectoris in Dafeng Hospital of Chaoyang District in Shantou from January 2016 to December 2017 were randomly divided into control (63 cases) and treatment (63 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Salvianolate for injection, 200 mg added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Sofren Injection on the basis of the control group, 10 mL added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and LDL/HDL, NLR, EMPs, the hemorheological and serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 73.0% and 87.3% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the LDL/HDL, NLR and EMPs in two groups were significantly decreased ($P < 0.01$), and these indexes in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the WBV, FIB and Hct in two groups were significantly decreased ($P < 0.01$), and the hemorheological indexes in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the IL-2, IL-8, visfatin and MMP-9 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serological indexes in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sofren Injection combined with

收稿日期: 2018-01-06

作者简介: 张爱鹏(1978—), 男, 副主任医师, 研究方向为心内科。E-mail: zhangaipenghy@163.com

salvianolate in treatment of unstable angina pectoris can effectively alleviate the symptoms, improve hemorrheology state, protect the vascular endothelial function and strengthen the plaque stability.

Key words: Sofren Injection; Salvianolate for injection; unstable angina pectoris; EMPs; FIB; Hct; Visfatin

不稳定型心绞痛属心内科常见病,患者临床表现为胸部不适和胸痛,其特征是休息、夜间或较低活动量时即可引发,持续时间长,疼痛强度大,性质呈进行性等,严重时患者还可出现心动过速或过缓、第三心音、肺部啰音等体征,若未及时恰当处理,可演变为急性心肌梗死,更甚者引发猝死,危及生命。目前对于不稳定型心绞痛的治疗以卧床休息、持续心电监护和药物强化治疗为主^[1]。丹参多酚酸盐是中成药,具有通脉、化瘀、活血的功效。研究显示丹参多酚酸盐具有抑制血栓形成、调节血脂代谢、降低心电图 ST 段抬高程度、抗血小板聚集、减少梗死面积等药理作用,现已广泛用于抗心绞痛治疗^[2]。大株红景天注射液有活血化瘀的功效,可改善血流变状态、降低心肌耗氧量、减少脂质过氧化、增加冠脉血流量、缩小心肌梗塞范围等,逐渐用于冠心病心绞痛的治疗^[3]。因此,本研究对不稳定型心绞痛采取大株红景天注射液联合丹参多酚酸盐进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年1月—2017年12月汕头市潮阳区大峰医院收治的126例不稳定型心绞痛患者为研究对象,均满足不稳定型心绞痛诊断标准^[4]。其中男67例,女59例;年龄45~70岁,平均年龄(60.3±6.7)岁;病程6个月~10年,平均病程(3.4±1.5)年;合并糖尿病45例,高血压97例,高脂血症48例;心绞痛Ⅱ级36例,Ⅲ级59例,Ⅳ级31例。

入选标准:年龄18~70岁;自愿受试,签订知情同意书;心绞痛分级Ⅱ~Ⅳ级;合并的糖尿病、高血压等基础病已被有效控制;入组前近3个月内未有阿司匹林、硝酸甘油、β受体阻滞剂、他汀类药物等使用史;病程≥6个月。

排除标准:左室射血分数(LVEF) < 30%;临床资料不全者;哺乳或妊娠期女性;胸痛症状由胃食管反流病、甲亢、重度神经症、颈椎病、更年期症候群或胆心综合征等疾患所致者;对本研究药物过敏或为过敏体质者;患有自身免疫性疾病、感染或肝肾功能不全者;合并精神病、肿瘤及严重心律失常、造血系统、心肺功能不全、高血压等严重原

发性疾病者;稳定型心绞痛;有心脏搭桥手术史者。

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200 mg/瓶,产品批号151003、160821。大株红景天注射液由通化玉圣药业有限公司生产,规格5 mL/支,产品批号150907、160912。

1.3 分组及治疗方法

随机将126例患者分成对照组(63例)与治疗组(63例),其中对照组男36例,女27例;年龄45~68岁,平均年龄(59.8±6.9)岁;病程6个月~8年,平均病程(3.2±1.6)年;合并糖尿病23例,高血压46例,高脂血症25例;心绞痛Ⅱ级17例,Ⅲ级28例,Ⅳ级18例。治疗组男31例,女32例;年龄47~70岁,平均年龄(60.7±6.5)岁;病程9个月~10年,平均病程(3.5±1.3)年;合并糖尿病22例,高血压51例,高脂血症23例;心绞痛Ⅱ级19例,Ⅲ级31例,Ⅳ级13例。两组患者的性别、年龄、病程、合并症以及心绞痛分级等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均予以相同的基础治疗,包括绝对静卧、抗凝、抗血小板、抗缺血、持续心电监护及必要的降压、降糖、调脂等。对照组在此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250 mL,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注大株红景天注射液,10 mL加入5%葡萄糖液250 mL,1次/d。两组均连续治疗14 d。

1.4 疗效判定标准^[5]

显效:患者胸痛、气短、胸闷、心悸等症状消失或明显缓解,硝酸甘油使用量、发作频率及持续时间均显著改善,静息心电图 ST 段抬高 > 0.1 mV 或恢复正常;有效:以上症状减轻,硝酸甘油使用量、发作频率及持续时间均有明显改善,静息心电图由 T 波平坦变为直立、ST 段回升 > 0.05 mV、ST 段压低 < 0.05 mV 或 T 波倒置变浅 > 50%,但未正常;无效:上述症状体征、硝酸甘油使用量、静息心电图均未见好转。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

治疗前后采集1次空腹肘静脉血,运用直接法

测定血清高密度脂蛋白 (HDL) 和低密度脂蛋白 (LDL) 浓度, 并计算 LDL/HDL 比值。外周血内皮细胞微粒 (EMPs) 值采取流式细胞术进行分析, 血清白细胞介素 (IL)-2、IL-8、内脏脂肪素 (visfatin)、基质金属蛋白酶 (MMP)-9 含量均采用酶联免疫法测定, 根据血常规结果计算治疗前后患者中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR), 治疗前后选用血液流变仪检测每位患者全血黏度 (WBV)、纤维蛋白原 (FIB)、红细胞比容 (Hct) 值。

1.6 不良反应

详细记录每位患者用药期间由药物而致的不良反应, 包括寒战、皮疹、头痛等。

1.7 统计学分析

实验中所有结果应用统计软件 SPSS 20.0 处理和分析数据, 总有效率等计数资料以百分数表示, 运用 χ^2 检验, 各观察指标的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采取 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 21 例, 有效 25 例, 总有效率为 73.0%; 治疗组患者显效 31 例, 有效 24 例, 总有效率为 87.3%, 两组患者总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 LDL/HDL 比值、NLR、EMPs 比较

治疗后, 两组血清 LDL/HDL 比值和外周血 NLR、EMPs 值均显著减少, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后治疗组上述指标比对照组下降更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组患者 WBV、FIB、Hct 值均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后治疗组血流变指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 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	63	21	25	17	73.0
治疗	63	31	24	8	87.3*

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

表 2 两组 LDL/HDL、NLR、EMPs 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on LDL/HDL ratio, NLR and EMPs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LDL/HDL	NLR	EMPs/(个· μL^{-1})
对照	63	治疗前	2.59 \pm 0.54	3.24 \pm 0.69	1 382.67 \pm 205.92
		治疗后	2.13 \pm 0.48**	2.25 \pm 0.74**	1 076.94 \pm 155.73**
治疗	63	治疗前	2.61 \pm 0.51	3.21 \pm 0.73	1 369.54 \pm 210.38
		治疗后	1.73 \pm 0.42***	1.86 \pm 0.37***	825.26 \pm 121.75***

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: *** $P < 0.01$
** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 3 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hemorheological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	WBV/(mPa·s)	FIB/(g· L^{-1})	Hct/%
对照	63	治疗前	6.89 \pm 1.27	5.25 \pm 1.08	48.23 \pm 5.17
		治疗后	5.78 \pm 1.16**	4.17 \pm 0.84**	39.85 \pm 6.21**
治疗	63	治疗前	6.85 \pm 1.30	5.19 \pm 1.11	47.91 \pm 5.22
		治疗后	4.46 \pm 1.02***	3.36 \pm 0.65***	32.64 \pm 4.13***

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: *** $P < 0.01$
** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.4 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清 IL-2、IL-8、visfatin 和 MMP-9 浓度较治疗前均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述血清学指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意

义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间两组患者均出现轻微不良反应,但两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,见表 5。

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

组别	观察时间	IL-2/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(pg·mL ⁻¹)	visfatin/(μg·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	23.26 ± 4.87	141.85 ± 33.46	6.41 ± 1.75	102.48 ± 21.31
	治疗后	14.83 ± 3.79*	85.73 ± 16.81*	5.82 ± 1.56*	56.94 ± 15.47*
治疗	治疗前	23.05 ± 4.95	145.63 ± 32.17	6.44 ± 1.70	99.86 ± 23.14
	治疗后	9.68 ± 2.14* [▲]	62.52 ± 11.63* [▲]	5.32 ± 1.18* [▲]	38.73 ± 9.48* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	寒战/例	头晕/例	恶心/例	发生率/%
对照	63	0	1	1	3.2
治疗	63	1	1	1	4.8

3 讨论

不稳定型心绞痛发病机制复杂,其可能的发病过程是在冠状局部血流、血压、心率及心肌节律紊乱等触发因子作用下致使粥样斑块突然破裂,引起血栓形成、微血管阻塞、血管痉挛等一系列状况,造成心肌局部血流量急剧减少,从而引发心绞痛^[6]。丹参多酚酸盐是从中药丹参中提取出的一种有效成分,具有调控氧化应激状态、预防微血栓形成、改善血管内皮细胞功能及微循环、修复血管内皮、稳定斑块、减轻心肌纤维化程度、调节血脂代谢与血液流变学、抑制机体炎症反应、抗心肌缺血等多种作用机制,是目前临床治疗不稳定型心绞痛的一线药物^[7]。

不稳定型心绞痛可归属于“心痛”、“胸痹”等范畴。中医学认为素体气虚,引发心脉受阻、气血运行不畅,故而发病。可见心血瘀阻是诱发不稳定型心绞痛的重要病机,其治则应以活血化瘀、温通心阳为主^[8]。本研究中大株红景天注射液具有益气活血、散瘀消肿、通脉止痛的功效,恰好契合不稳定型心绞痛的中医病机要点。药理研究证实大株红景天注射液中含有红景天苷、黄酮类化合物、红景天芬、微量挥发油、红景天素、酪醇等多种活性成

分,具有抑制血栓形成、降低血浆黏度和血小板聚集率、抗缺血缺氧、抗炎、减轻心肌损伤程度、镇痛、调节氧化应激状态、扩张外周血管、增强机体免疫力、抗疲劳、保护心肌缺血再灌注损伤、改善心电图变化和心功能等药理作用^[9-10]。本研究中,治疗后治疗组总有效率为 87.3%,显著高于对照组的 73.0%,提示采用大株红景天注射液联合丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛,对缓解患者症状、降低发作频率和减少持续时间、改善心电图等更有帮助,整体效果更突出。研究显示^[11]血流变异常是引起不稳定型心绞痛发生发展的重要原因,其异常程度与病情严重程度密切相关,如 WBV、FIB、Hct 等增加,可引发患者心肌微循环障碍,进而加重心肌缺血缺氧,促进病情发展。本研究中治疗组同期 WBV、FIB、Hct 值较对照组治疗后均显著降低,说明本联合方案在调节不稳定型心绞痛患者血流变状态上更具优势。此外本研究中两组不良反应率差异无统计学意义,且患者均未见严重副作用,可见不稳定型心绞痛患者对本联合疗法的耐受性较高。

LDL 经氧化修饰后可损伤血管内皮细胞、参与泡沫细胞的形成,并促使粥样硬化斑块形成,但 HDL 可有效阻断上述过程,同时机体通过应激反应

调节而出现中性粒细胞增加、淋巴细胞减少,此时在血管内皮受损后,中性粒细胞会黏附、聚集于损伤部位,通过大量释放趋化因子、氧自由基等,加剧内皮细胞的局部炎症反应和氧化损伤,加速粥样硬化斑块形成,故高水平 LDL/HDL 比值和 NLR 可反映不稳定型心绞痛患者的冠脉病变程度^[12]。EMPs 主要存在于内皮细胞中,正常生理状态下,其血中含量极低,当患者内皮细胞损伤后,外周血中 EMPs 浓度会迅速升高,因此 EMPs 亦能反映冠脉内皮功能状况^[13]。炎症反应参与了不稳定型心绞痛的整个病理生理过程,其中 IL-2 可通过促进自然杀伤细胞、巨噬细胞、Th1 细胞等效应细胞活化,上调血管细胞黏附因子、细胞间黏附分子等表达,继而促使不稳定斑块的形成。IL-8 也能通过增加 MMP 合成与分泌,加速降解细胞外基质,从而使动脉粥样斑块的不稳定性增加^[14]。MMP-9 属明胶酶,能削弱斑块纤维帽,其血清含量增高是加速斑块破裂的重要原因^[15]。visfatin 能通过促炎作用、降解基质等途径参与动脉粥样硬化形成,visfatin 血清浓度是评估不稳定型心绞痛炎症反应、血管内皮损伤和斑块稳定性等状态的标志物^[16]。本研究中治疗后治疗组血清 LDL/HDL 比值及 IL-2、IL-8、visfatin、MMP-9 水平和外周血 NLR、EMPs 值较对照组同期均显著降低,说明大株红景天注射液+丹参多酚酸盐治疗方案的效果确切。

综上所述,株红景天注射液联合丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛可有效缓解患者症状,改善血流变状态,减轻炎症损伤,保护血管内皮功能,增强斑块稳定性,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Yeghiazarians Y, Braunstein J B, Askari A, et al. Unstable angina pectoris [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(22): 101-114.
- [2] 任红微,于涛.丹参多酚酸盐的研究进展及临床应用 [J]. *天津中医药大学学报*, 2015, 34(1): 59-63.
- [3] 王佳坤,杨昌云,檀岭改,等.大株红景天注射液治疗心绞痛的 Meta 分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(5): 607-612.
- [4] 中华医学会心血管病学分会.不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4): 295-304.
- [5] 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: 68-72.
- [6] 李淑玲,朱成朔,刘国安.不稳定型心绞痛的发病机制及药物治疗进展 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(2): 210-212.
- [7] 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.
- [8] 肖阳,张艳,孙铭鸿.中医药治疗不稳定型心绞痛研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(2): 222-224.
- [9] 朱小丽,苏国新.大株红景天注射液的临床应用研究进展 [J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(12): 1909-1912.
- [10] 王雪晶,罗鑫,周建明,等.大株红景天化学成分及其心肌细胞保护活性研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(16): 2822-2826.
- [11] 伍松姣,闭肇龙,邓洪彪.血液流变性检测在冠心病心绞痛分型诊断中的价值 [J]. *微循环学杂志*, 2007, 17(4): 35-36.
- [12] 马龙飞,张菲斐,邱春光,等.不稳定型心绞痛患者 LDL/HDL、中性粒细胞/淋巴细胞比值与其冠状动脉病变程度的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(10): 1057-1060.
- [13] 张文,陈文强,朱斌,等.冠心病患者外周血内皮细胞膜微粒、辅助性 T 细胞细胞因子水平变化及临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(2): 245-247.
- [14] 唐屹,陈军.不稳定型心绞痛患者血清细胞炎症因子的变化及意义 [J]. *疑难病杂志*, 2011, 10(8): 567-569.
- [15] 郭完计,李晶,秦中胜,等.不稳定型心绞痛患者 Ang II、hs-CRP 及 MMP-9 相关性初探 [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(2): 179-180.
- [16] 刘海宁,孙金玲,夏尉珉.不稳定型心绞痛患者血清内脏脂肪素水平的变化及与血管内皮细胞黏附分子的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(10): 1027-1030.