

## 盐酸川芎嗪注射液联合替格瑞洛治疗冠心病心绞痛的临床研究

李 莉<sup>1</sup>, 张海霞<sup>2</sup>

1. 天津市宁河区医院 心血管内科, 天津 301500

2. 天津市第五中心医院 眼科, 天津 300450

**摘要:** **目的** 探讨盐酸川芎嗪注射液联合替格瑞洛片治疗冠心病心绞痛的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 6 月—2020 年 2 月天津市宁河区医院收治的 104 例冠心病心绞痛患者作为研究对象, 按照随机数字表法将 104 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 52 例。对照组口服替格瑞洛片, 90 mg/次, 2 次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上静脉滴注盐酸川芎嗪注射液, 40 mg/次, 1 次/d。15 d 为 1 个疗程, 两组患者连续治疗 2 个疗程。观察两组患者的心绞痛疗效、心电图疗效, 比较两组患者的心绞痛次数、发作持续时间、硝酸甘油用量、视觉模拟评分 (VAS)、心功能指标和炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、同型半胱氨酸 (Hcy)、缺血修饰白蛋白 (IMA) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的心绞痛疗效、心电图疗效总有效率均高于对照组, 两组间差异具有统计学意义, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的心绞痛次数、发作持续时间、硝酸甘油用量、VAS 评分显著降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组患者在治疗后的心绞痛次数、发作持续时间、硝酸甘油用量、VAS 评分均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的左心室射血分数 (LVEF)、心输出量 (CO)、每搏输出量 (SV) 均显著升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组的 LVEF、CO、SV 高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的 IL-6、Hcy、IMA 水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组的 IL-6、Hcy、IMA 水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 盐酸川芎嗪注射液联合替格瑞洛片可提高冠心病心绞痛的疗效, 改善心绞痛症状, 提高心功能, 降低心肌的炎性损伤。**关键词:** 盐酸川芎嗪注射液; 替格瑞洛片; 冠心病心绞痛; 心绞痛次数; 发作持续时间; 视觉模拟评分法 (VAS); 心功能指标; 炎症因子

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)10-1968-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.007

## Clinical study on Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with ticagrelor in treatment of angina pectoris of coronary heart disease

LI Li<sup>1</sup>, ZHANG Hai-xia<sup>2</sup>

1. Department of Cardiovascular Medicine, Tianjin Ninghe Hospital, Tianjin 301500, China

2. Department of Ophthalmology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with Ticagrelor Tablets in treatment of angina pectoris of coronary heart disease. **Methods** Patients (104 cases) with angina pectoris of coronary heart disease in Tianjin Ninghe Hospital from June 2018 to February 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 52 cases. Patients in the control group were *po* administered with Ticagrelor Tablets, 90 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Ligustrazine Hydrochloride Injection on the basis of the control group, 40 mg/time, once daily. A course of treatment had 15 d, and patients in two groups were treated for 2 courses. After treatment, the effect of angina pectoris and ECG were evaluated, and the frequency and duration of angina pectoris, the dosage of nitroglycerin, and the VAS score, the cardiac function indexes, the levels of IL-6, Hcy, and IMA in two groups were compared. **Results** After treatment, the angina pectoris efficacy and ECG efficacy of the treatment group were higher than those of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the frequency and duration of angina pectoris, the dosage of nitroglycerin, and the VAS score of the two groups were significantly decreased, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). And the frequency and duration of angina pectoris, the dosage of nitroglycerin, and the VAS score of the treatment group were lower than those

收稿日期: 2020-05-28

基金项目: 天津市滨海新区卫生计生委科技项目 (2016BWKY018)

作者简介: 李 莉 (1982—), 女, 河北唐山人, 主治医师, 本科, 研究方向为心血管内科。E-mail: 94126181@qq.com

of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, LVEF, CO, and SV of the two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ). And after treatment, LVEF, Co, and SV of the treatment group were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IL-6, Hcy, and IMA in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). And after treatment, the levels of IL-6, Hcy, and IMA in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with Ticagrelor Tablets can improve the effect of angina pectoris, improve the symptoms of angina pectoris, reduce the degree of inflammation, and improve the cardiac function.

**Key words:** Ligustrazine Hydrochloride Injection; Ticagrelor Tablets; angina pectoris of coronary heart disease; frequency of angina pectoris; duration of angina pectoris; VAS score; cardiac function index; inflammatory factor

冠心病心绞痛是由于冠状动脉供血不足引起的心肌细胞短暂的、急剧的缺血缺氧症状，引发胸痛或胸部不适的临床综合征，多发生于中老年人，常见的诱因包括劳累、饱食、情绪波动、天气、急性循环衰竭等，若不及时有效地救治可发展为急性冠脉综合征，严重威胁患者的生命健康<sup>[1]</sup>。替格瑞洛是新型选择性二磷酸腺苷受体拮抗剂，能抑制血小板活化、抗血小板聚集，有助于降低血栓性心血管事件的发生<sup>[2]</sup>。中医认为，冠心病心绞痛多由血脉瘀阻、不通则痛引起。盐酸川芎嗪注射液是由川芎嗪组成的中药针剂，能行气止痛、活血散瘀，适用于供血不足引起的多种心脑血管病变<sup>[3]</sup>。本研究选取天津市宁河区医院收治的104例冠心病心绞痛患者为研究对象，采用盐酸川芎嗪注射液联合替格瑞洛片治疗，探讨其临床疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年6月—2020年2月天津市宁河区医院收治的104例冠心病心绞痛患者为研究对象。其中男65例，女39例；年龄46~63岁，平均年龄(57.21±4.71)岁；病程0.8~8年，平均(4.99±1.20)年；疾病的分级Ⅰ级47例、Ⅱ级57例；病变程度单支51例，双支36例，双支及以上17例。

### 1.2 纳入和排除标准

**纳入标准：**满足《缺血性心脏病的命名及诊断标准》中的诊断标准<sup>[4]</sup>，属于劳力性心绞痛；中医符合《中药新药临床研究指导原则》中气滞血瘀证的诊断标准<sup>[5]</sup>，包括胸痛、胸闷、心悸、胸胁胀满，舌紫暗脉涩；依从性良好，能共同完成研究；患者均知情同意。

**排除标准：**心肌梗死、心肌炎等其他心脏病变；甲亢、胆心综合征、围绝经期综合征、神经官能症等其他病变引起的胸痛；对多种药物过敏；肝、肺、肾、脾等重要器官病变；内分泌系统、免疫系统病变；精神异常；合并其他感染性病变。

### 1.3 分组方法

按照随机数字表法将104例患者分为对照组和治疗组，每组各52例。对照组中男34例，女18例；年龄46~63岁，平均(57.09±4.80)岁；病程0.9~8.0年，平均(5.03±1.24)年；疾病的分级Ⅰ级27例、Ⅱ级25例；病变程度单支24例，双支19例，双支及以上9例。治疗组中男31例，女21例；年龄47~61岁，平均(57.30±4.65)岁；病程0.8~7.8年，平均(4.97±1.15)年；疾病的分级Ⅰ级20例、Ⅱ级32例；病变程度单支27例，双支17例，双支及以上8例。两组患者的性别、年龄、病程、分级、病变程度比较差异无统计学意义，具有临床可比性。

### 1.4 治疗方法

对照组口服替格瑞洛片(阿斯利康制药有限公司生产，规格90 mg/片，产品批号20180522、20190627)，90 mg/次，2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注盐酸川芎嗪注射液(河南福森药业有限公司，规格10 mL:40 mg，产品批号20180420、20190512)，40 mg/次，1次/d。15 d为1个疗程，两组患者连续治疗2个疗程。

### 1.5 临床疗效评价标准

**1.5.1 心绞痛疗效标准** 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中的疾病疗效评定标准拟定<sup>[5]</sup>。显效：心绞痛症状基本消失，心电图正常或大致正常；有效：心绞痛症状显著减轻，心电图达到有效的标准；无效：心电图、心绞痛较治疗前无改变；加重：心电图、心绞痛较治疗前病情加剧。

总有效率=(显效+有效)/总例数

**1.5.2 心电图疗效标准<sup>[6]</sup>** 显效：心电图恢复正常，运动试验转阴；改善：ST段升高0.05 mV，但未达到正常值；导联倒置T波变浅>25%，或T波转为直立，心律失常改善；无改变：心电图较治疗前无明显改变；加重：ST段下降，导联倒置T波变深，T波由直立转为平坦，发生房室传导阻滞。

总有效率 = (显效 + 改善) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 心绞痛症状 观察和记录全部患者心绞痛症状的改变状况，主要包括心绞痛次数、发作持续时间、硝酸甘油用量。

1.6.2 疼痛程度 对患者心绞痛主观疼痛程度进行视觉模拟评分法 (VAS) 评估<sup>[7]</sup>。刻度 10 cm，0 端表示无痛，10 端表示无法忍受的剧烈疼痛。

1.6.3 心功能指标 使用心功能测定仪测定患者的心功能指标，包括左心室射血分数 (LVEF)、心输出量 (CO)、每搏输出量 (SV)。

1.6.4 炎症因子水平 于治疗前后采集患者的晨起的肘正中的外周血 7 mL，经抗凝、离心后，采集上层清液，使用南京德铁 HBS-1096A 酶标仪采用酶联免疫吸附法测定血清中白细胞介素-6 (IL-6) 水平；采用放射免疫法测定血清中同型半胱氨酸 (Hcy) 水平；采用白蛋白-钴结合试验测定缺血修饰白蛋白 (IMA) 水平，以上使用的试剂盒均由长沙颐康科公司生产。

1.7 不良反应观察

记录患者在治疗过程中的药物相关的不良反应发生情况。

1.8 统计学处理

所有数据录入 SPSS 24.0 处理，以百分率表示

计数资料，以  $\chi^2$  检验进行组间比较，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间数据行独立  $t$  检验，组内数据行配对  $t$  检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组患者的心绞痛疗效、心电图疗效总有效率均高于对照组，两组间差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

2.2 两组心绞痛症状和疼痛程度比较

治疗后，两组患者的心绞痛次数、发作持续时间、硝酸甘油用量、VAS 评分显著降低，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；治疗组患者在治疗后的的心绞痛次数、发作持续时间、硝酸甘油用量、VAS 评分均低于对照组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

2.3 两组心功能指标比较

治疗后，两组的 LVEF、CO、SV 均显著升高 ( $P < 0.05$ )；治疗后治疗组的 LVEF、CO、SV 高于对照组 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

2.4 两组炎症因子比较

治疗后，两组的 IL-6、Hcy、IMA 水平均显著降低，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；治疗后治疗组的 IL-6、Hcy、IMA 水平均低于对照组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

表 1 两组心绞痛疗效、心电图疗效比较

Table 1 Comparison on the effect of angina pectoris and ECG between two groups

组别	n/例	心绞痛					心电图				
		显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%	显效/例	改善/例	无改变/例	加重/例	总有效率/%
对照	52	22	20	10	0	80.77	10	23	19	0	63.46
治疗	52	28	21	3	0	94.23*	15	28	9	0	82.69*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组心绞痛次数、发作持续时间、硝酸甘油用量、VAS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 52$ )

Table 2 Comparison on the frequency and duration of angina pectoris, the dosage of nitroglycerin, and the VAS score between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 52$ )

组别	观察时间	心绞痛次数/(次·周 <sup>-1</sup> )	发作持续时间/(min·次 <sup>-1</sup> )	硝酸甘油用量/(片·次 <sup>-1</sup> )	VAS 评分
对照	治疗前	7.07 ± 2.16	12.31 ± 3.20	2.07 ± 0.65	4.19 ± 0.83
	治疗后	2.90 ± 0.73*	4.10 ± 0.97*	0.99 ± 0.31*	3.40 ± 0.80*
治疗	治疗前	7.14 ± 2.09	12.47 ± 3.09	2.18 ± 0.62	4.27 ± 0.80
	治疗后	2.06 ± 0.58*▲	3.26 ± 0.81*▲	0.73 ± 0.24*▲	2.69 ± 0.71*▲

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 LVEF、CO、SV 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 52$ )Table 3 Comparison on LVEF, CO, and SV between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 52$ )

组别	观察时间	LVEF/%	CO/(L·min <sup>-1</sup> )	SV/mL
对照	治疗前	42.71 ± 4.82	5.10 ± 1.18	64.93 ± 7.51
	治疗后	47.84 ± 3.69*	6.05 ± 1.25*	71.16 ± 8.46*
治疗	治疗前	42.89 ± 4.70	5.03 ± 1.14	65.10 ± 7.38
	治疗后	51.63 ± 3.15*▲	6.98 ± 1.36*▲	78.24 ± 9.95*▲

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 IL-6、Hcy、IMA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 52$ )Table 4 Comparison on the levels of IL-6, Hcy, and IMA between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 52$ )

组别	观察时间	IL-6/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	Hcy/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IMA/(U·mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	45.61 ± 5.92	117.20 ± 15.04	19.24 ± 3.09
	治疗后	22.08 ± 4.35*	94.53 ± 11.67*	12.73 ± 2.80*
治疗	治疗前	45.90 ± 5.83	117.46 ± 14.90	19.37 ± 3.10
	治疗后	18.47 ± 3.06*▲	84.60 ± 9.38*▲	10.05 ± 2.26*▲

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

## 2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间均未发生明显的药物不良反应。

## 3 讨论

冠心病是临床中老年人常见的心血管病变,是威胁人类健康和导致死亡的重要原因之一,给患者和家庭带来了沉重的医疗、经济、心理负担。心绞痛是冠心病最主要的临床症状,多由冠脉供血不足、血管狭窄、心肌耗氧量增加等因素引起,主要临床表现为心悸、胸痛、胸闷、气短等<sup>[8]</sup>。随着冠心病心绞痛的病情发展,心绞痛症状可呈进行性恶化,发展为急性心肌梗死或缺血性猝死<sup>[9]</sup>。

现代诊疗指南对冠心病心绞痛的长期治疗以抗凝、抗血小板、抗血栓、解除冠脉血管痉挛为主。替格瑞洛是抗血小板聚集药物,药理作用明显优于氯吡格雷,能有效抑制二磷酸腺苷介导的血小板聚集和活化,能有效减轻心绞痛的症状,降低心血管事件的发生,并且其药理作用具有可逆性,对患者本身的血小板功能不会产生明显影响<sup>[2]</sup>。中医将冠心病心绞痛归为“心痛”“胸痹”范畴,根本病机为气虚血瘀,机体气虚则推血无力,气滞血瘀,瘀阻脉道,心脉痹阻,不通则痛<sup>[10]</sup>。中医以益气镇痛、活血化瘀为主要治疗原则。盐酸川芎嗪注射液主要成分是川芎根茎中的川芎嗪生物碱,具有行气活血、祛瘀止痛的功效,能扩张冠脉血管,抗血小板聚集,

改善微循环,还可促使聚集的血小板解散,抗脂质氧化反应,降低免疫应激反应,抑制心肌细胞凋亡和重塑,可用于冠心病的治疗<sup>[11]</sup>。盐酸川芎嗪注射液可显著减轻不稳定型心绞痛患者的临床症状,减轻心肌细胞的炎性损伤,促进受损心肌修复<sup>[12]</sup>。研究表明,盐酸川芎嗪注射液可提高冠心病心绞痛的疗效,降低心绞痛症状,降低血脂和血液黏度,提高疗效<sup>[13]</sup>。系统研究有效地证明了盐酸川芎嗪注射液能有效提高常规化药治疗冠心病心绞痛的临床疗效<sup>[14]</sup>。本研究结果发现,治疗组的临床总有效率明显高于对照组,治疗后心绞痛次数、发作持续时间、硝酸甘油用量、VAS 评分低于对照组。提示盐酸川芎嗪注射液联合替格瑞洛治疗冠心病心绞痛的疗效确切,可有效提高临床治疗效果,降低心绞痛症状,减轻疼痛程度。

IL-6 在冠心病心绞痛患者机体中呈高表达,其水平与机体炎症反应程度和组织损伤程度呈正相关,常用于预测心血管疾病的发生、发展和疗效评估<sup>[15]</sup>。高表达的 Hcy 可直接引起血管内皮细胞的损伤,抑制血管内皮细胞一氧化氮(NO)的分泌,导致血管舒缩功能紊乱<sup>[16]</sup>。Hcy 是心血管事件发生独立危险因素。IMA 是机体在缺血缺氧症状下应激状态产生的生化标志物,其水平与心肌缺血程度密切相关,常用于评估冠心病心绞痛患者的病情和疗效转归<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,治疗后治疗组的 IL-6、

Hcy、IMA 水平均低于对照组, LVEF、CO、SV 水平高于对照组。结果提示, 盐酸川芎嗪注射液联合替格瑞洛能减轻冠心病心绞痛患者心肌细胞的损伤, 减轻心肌缺血症状, 改善患者的心功能。

综上所述, 盐酸川芎嗪注射液联合替格瑞洛片可提高冠心病心绞痛的疗效, 改善心绞痛症状, 提高心功能, 降低心肌的炎性损伤。

#### 参考文献

- [1] 周景想, 王 慧, 姜 婷. 冠心病心绞痛中医证候特点与合并疾病的相关性分析 [J]. 中国中医药科技, 2014, 21(3): 232-233, 268.
- [2] 肖延民, 蔡柳燕, 孙 冰. 替格瑞洛联合阿司匹林治疗冠心病不稳定型心绞痛的疗效及其对黏附分子、脑钠肽水平的影响 [J]. 实用药物与临床, 2019, 22(5): 512-517.
- [3] 陈 旭, 胡春杰, 陈 日, 等. 川芎嗪注射液治疗冠心病心绞痛的实验研究 [J]. 吉林中医药, 2007, 27(11): 53-54.
- [4] 国际心脏病学会. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 [J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75-76.
- [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: 68-73.
- [6] 中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会. 冠心病心绞痛及心电图疗效判定标准 [J]. 中国药事, 1987, 1(2): 70-71.
- [7] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 273.
- [8] 孙艳玲, 李联社, 武向阳. 冠心病合并高血压患者、冠心病患者中医证型分布及与冠状动脉病变程度关联性分析 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 68-72.
- [9] 孙云霞. 冠心病心绞痛炎症发病机制与中医治疗的途径 [J]. 山东中医杂志, 2007, 26(8): 514-516.
- [10] 齐 婧, 郑 刚, 王永刚, 等. 基于聚类分析的冠心病心绞痛中医证候特点研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(4): 351-354, 358.
- [11] 徐国良, 李海峰, 孙 楠, 等. 川芎嗪注射液治疗冠心病心绞痛 78 例临床观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2002, 18(2): 18-19.
- [12] 单立新, 陈 凯, 姚玉淑, 等. 川芎嗪对不稳定型心绞痛患者血浆超敏 C 反应蛋白和脂蛋白相关磷脂酶 A2 的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1444-1446.
- [13] 杜 辉, 张文文, 牛君义, 等. 川芎嗪注射液对冠心病心绞痛患者临床症状及血液流变学的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(12): 2298-2301.
- [14] 张 莹, 马晓娟, 史大卓. 川芎嗪联合用药治疗冠心病心绞痛的系统评价 [J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(11): 1481-1485.
- [15] 杨松涛, 崔海燕. 血清炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、ICAM-1 水平变化在冠心病心绞痛诊断中的应用价值 [J]. 贵州医药, 2020, 44(2): 297-298.
- [16] 程 辉, 伍万仕, 江 庆. 冠脉病变与血清同型半胱氨酸及脂蛋白(a)的相关性研究 [J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(1): 18-21.
- [17] 付建平, 张俊岭, 扈晓霞, 等. 血清缺血修饰白蛋白和同型半胱氨酸水平与冠心病患者心肌缺血程度的关系研究 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27(4): 13-16.