

通脉养心丸联合替罗非班治疗不稳定型心绞痛的临床研究

黄鑫涛¹, 白保强¹, 李之恒², 李小红¹, 孙亚琴¹, 董音汝¹, 史华珍³

1. 驻马店市中心医院 心内二科, 河南 驻马店 463000

2. 驻马店市中心医院 神经内科, 河南 驻马店 463000

3. 邯郸市第一医院 普外科, 河北 邯郸 056000

摘要: **目的** 探讨通脉养心丸联合盐酸替罗非班治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2018 年 10 月—2020 年 10 月在驻马店市中心医院治疗的 122 例不稳定型心绞痛患者临床资料, 根据治疗方案的差异分成对照组 (61 例) 和治疗组 (61 例)。对照组给予盐酸替罗非班氯化钠注射液, 初始剂量 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 用药 30 min 后, 继续以 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速率维持滴注。治疗组在对照组基础上口服通脉养心丸, 40 丸/次, 2 次/d。两组均治疗 10 d。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后心功能指标、血清学指标和凝血指标的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组治疗的总有效率是 98.36%, 远高于对照组 (81.97%, $P < 0.05$)。经治疗, 两组患者心输出量 (CO)、每搏量 (SV)、射血分数 (EF) 均显著提高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者心功能指标显著高于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者血清半乳糖凝集素-3 (Gal-3)、血清 I 型胶原羧基端吡啶并啉交联肽 (ICTP)、可溶性生长刺激基因表达蛋白 2 (sST2)、人可溶性细胞黏附分子 (sICAM-1)、血清炎症脂肪细胞因子五聚素 3 (PTX-3) 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清学指标低于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D) 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 FIB、D-D 低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 通脉养心丸联合盐酸替罗非班治疗不稳定型心绞痛可有效提高患者临床疗效, 改善患者心功能和血清学指标, 有利于调节凝血指标, 有一定的临床推广应用价值。

关键词: 通脉养心丸; 盐酸替罗非班氯化钠注射液; 不稳定型心绞痛; 心输出量; 每搏量; 射血分数; 半乳糖凝集素-3; 血清 I 型胶原羧基端吡啶并啉交联肽; 可溶性生长刺激基因表达蛋白 2; 人可溶性细胞黏附分子; 炎症脂肪细胞因子五聚素 3
中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)01-0059-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.011

Clinical study of Tongmai Yangxin Pills combined with tirofiban in treatment of unstable angina pectoris

HUANG Xin-tao¹, BAI Bao-qiang¹, LI Zhi-heng², LI Xiao-hong¹, SUN Ya-qin¹, DONG Yin-ru¹, SHI Hua-zhen³

1. Department of Cardiology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

2. Department of Neurology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

3. Department of General Surgery, the First Hospital of Handan, Handan 056000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Tongmai Yangxin Pills combined with tirofiban in treatment of unstable angina pectoris. **Methods** Retrospective analysis was performed on the clinical data of 122 patients with unstable angina treated in Zhumadian Central Hospital from October 2018 to October 2020. The patients were divided into control group (61 cases) and treatment group (61 cases) according to the difference of treatment. The control group was given Tirofiban Hydrochloride Sodium Chloride Injection, and the initial dosage was 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. After 30 min, the infusion was continued at the rate of 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. Patients in the treatment group were *po* administered with Tongmai Yangxin Pills on the basis of the control group, 40 pills/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 10 d. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of cardiac function, serology and coagulation indexes before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 98.36%, much higher than that of the control group (81.97%, $P < 0.05$). After treatment, CO, SV and EF were significantly increased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, cardiac function indexes of

收稿日期: 2020-11-04

基金项目: 河北省医学科学研究项目[冀工办科教(2017)3 号]

作者简介: 黄鑫涛, 副主任医师。E-mail: yangzhangyang1234@163.com

patients in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, two groups of patients with serum Gal-3, ICTP, sST2, sICAM-1, PTX-3, levels were significantly decreased ($P < 0.05$); After treatment, serological indexes of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FIB and D-D in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, FIB and D-D in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tongmai Yangxin Pills combined with tirofiban can effectively improve the clinical efficacy in treatment of unstable angina pectoris, and can improve cardiac function and serological indexes, and is beneficial to regulate blood coagulation indexes, which has certain clinical application value.

Key words: Tongmai Yangxin Pills; Tirofiban Hydrochloride Sodium Chloride Injection; unstable angina; CO; SV; EF; Gal-3; ICTP; sST2; sICAM-1; PTX-3

不稳定型心绞痛是冠心病中常见的一种类型,随着人们物资条件的不断提高,冠心病心绞痛的发生率也逐年提高,特别是不稳定型心绞痛,其发病逐渐年轻化,对患者身心健康有着严重影响,以至于发展为急性心肌梗塞,甚至猝死^[1]。目前对其治疗主要给予抗凝药物、硝酸酯类药物、抗血小板药物等,但长期用药会产生耐药性,影响血流动力学效果,降低血小板聚集作用^[2]。因此,提高临床疗效、降低药物副作用尤为重要。替罗非班是血小板糖蛋白 II b/IIIa 受体的可逆性拮抗剂,可阻止纤维蛋白原与糖蛋白 II b/IIIa 结合,进而阻断血小板的交联及血小板的聚集,其还可抑制二磷酸腺苷诱导血小板聚集,进而延长出血时间,说明该药可显著抑制血小板功能^[3]。通脉养心丸具有益气养阴、通脉止痛的功效^[4]。本研究旨在探讨通脉养心丸联合替罗非班治疗不稳定型心绞痛的效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 10 月—2020 年 10 月驻马店市中心医院收治的 122 例不稳定型心绞痛患者临床资料,患者均符合不稳定型心绞痛的诊断标准^[5]。其中男 72 例,女 50 例;年龄 37~65 岁,平均(48.53±1.27)岁;病程 1~9 年,平均(5.37±1.26)年。

排除标准:(1)对已知药物成分过敏者;(2)有活动性出血性疾病者;(3)伴有血小板减少者;(4)伴颅内动、静脉畸形者;(5)伴颅内肿瘤者;(6)伴颅内出血者;(7)伴颅内动脉瘤者;(8)取得知情同意者。

1.2 药物

通脉养心丸由天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂生产,每 10 丸重 1 g,产品批号 180612、1903031、200507;盐酸替罗非班氯化钠注射液由远大医药(中国)有限公司生产,规格 100 mL:盐酸替罗非班 5 mg 与氯化钠 0.9 g,产品批号 180507、

190211、200417。

1.3 分组和治疗方法

根据治疗方案的差异分成对照组(61 例)和治疗组(61 例)。对照组男 37 例,女 24 例;年龄 37~64 岁,平均(48.43±1.15)岁;病程 1~9 年,平均(5.23±1.14)年。治疗组男 35 例,女 26 例;年龄 37~65 岁,平均(48.69±1.36)岁;病程 1~9 年,平均(5.45±1.38)年。两组一般资料间比较没有明显差别,具有可比性。

对照组患者给予盐酸替罗非班氯化钠注射液,初始剂量 0.4 μg/(kg·min),用药 30 min 后,继续以 0.1 μg/(kg·min)的速率维持滴注。治疗组在对照组基础上口服通脉养心丸,40 丸/次,2 次/d。两组均治疗 10 d。

1.4 临床疗效判断标准^[6]

显效:休息时心电图恢复到正常、大致正常或运动测验由阳性转为阴性。改善:休息时心电图或运动测验 S-T 段的下降在治疗后回升 0.06 mV 以上,但未正常;在主要导联倒置 T 波变浅(达 60% 以上),或 T 波由平坦转为直立;严重心律失常改善。无改变:休息时心电图或运动测验基本与前相同。加重:休息时心电图或运动测验 S-T 段较治疗前下降 0.05 mV 以上;在主要导联倒置 T 波加深(达 50% 以上),或直立 T 波变平坦,平坦 T 波变倒置;出现严重心律失常。

总有效率=(显效+改善)/总例数

1.5 临床观察指标

1.5.1 心功能指标 使用超声心动图检测心输出量(CO)、每搏量(SV)、射血分数(EF)。

1.5.2 血清学指标 采用夹心酶联免疫吸附法(DG5033A 酶标仪)检血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、血清 I 型胶原羧基端吡啶并啉交联肽(ICTP)、可溶性生长刺激基因表达蛋白 2(sST2)、人可溶性细胞黏附分子(sICAM-1)、血清炎症脂肪

细胞因子五聚素 3 (PTX-3) 水平试剂盒均购于武汉云克隆生物科技有限公司。

1.5.3 凝血指标 采用全自动凝血分析仪测定纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D) 水平, 试剂盒购于武汉塞力斯公司。

1.6 不良反应观察

对比两组药物相关的出血、发热、头疼、过敏等不良反应。

1.7 统计分析

数据处理采用 SPSS 21.0 软件。心功能、血清学指标、凝血指标水平采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 采用 *t* 检验, 计数资料行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率是 98.36%, 远高于对照组 (81.97%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心功能比较

经治疗, 两组患者 CO、SV、EF 均较治疗前显

著提高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者心功能指标显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

经治疗, 两组患者血清 Gal-3、ICTP、sST2、sICAM-1、PTX-3 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清学指标低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 FIB、D-D 水平比较

经治疗, 两组患者 FIB、D-D 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 FIB、D-D 低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应比较

两组在治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

机体在正常情况下通过神经和体液调节来维持心肌的供氧和需氧平衡, 当在静息状态时, 经冠脉所获得的氧含量将达到最多, 一旦心肌对氧需求增加时, 就必须增加冠脉的血流量来维持。但对于冠

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 | 改善/例 | 无改变/例 | 加重/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|-------|------|--------|
| 对照 | 61 | 31 | 19 | 9 | 2 | 81.97 |
| 治疗 | 61 | 43 | 17 | 1 | 0 | 98.36* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n/例 | CO/(L·min ⁻¹) | | SV/mL | | EF/% | |
|----|-----|---------------------------|---------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 61 | 4.65 ± 0.57 | 5.16 ± 0.62* | 40.49 ± 1.55 | 45.26 ± 1.76* | 51.78 ± 2.49 | 56.38 ± 3.64* |
| 治疗 | 61 | 4.63 ± 0.53 | 5.47 ± 0.68*▲ | 40.47 ± 1.53 | 48.69 ± 1.84*▲ | 51.74 ± 2.46 | 69.43 ± 3.72*▲ |

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n/例 | 观察时间 | Gal-3/(ng·mL ⁻¹) | ICTP/(ng·mL ⁻¹) | sST2/(ng·mL ⁻¹) | sICAM-1/(ng·mL ⁻¹) | PTX-3/(μg·L ⁻¹) |
|----|-----|------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 61 | 治疗前 | 15.51 ± 1.69 | 13.76 ± 1.45 | 24.39 ± 1.57 | 327.53 ± 23.52 | 6.17 ± 0.29 |
| | | 治疗后 | 12.35 ± 0.84* | 9.25 ± 0.64* | 16.38 ± 1.37* | 253.82 ± 17.64* | 3.42 ± 0.17* |
| 治疗 | 61 | 治疗前 | 15.47 ± 1.64 | 13.72 ± 1.43 | 24.36 ± 1.62 | 327.45 ± 23.46 | 6.13 ± 0.25 |
| | | 治疗后 | 8.14 ± 0.76*▲ | 6.12 ± 0.47*▲ | 13.46 ± 1.25*▲ | 214.63 ± 17.45*▲ | 1.32 ± 0.14*▲ |

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 FIB、D-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of FIB and D-D levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | FIB/(g·L ⁻¹) | | D-D/(mg·L ⁻¹) | |
|----|-----|--------------------------|-------------|---------------------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 61 | 4.75±0.26 | 3.43±0.19* | 1.68±0.16 | 0.75±0.11* |
| 治疗 | 61 | 4.72±0.23 | 2.26±0.12*▲ | 1.65±0.14 | 0.24±0.03*▲ |

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

心病患者来说,随着病情演变,炎症会刺激血管内皮细胞,导致血管内皮功能受损,脂质聚集,进而导致冠脉内斑块形成,促使冠脉狭窄,血流量减少^[7]。一旦发生心律失常、感染等情况,心肌对氧的需求量就会增加,从而导致斑块破裂、出血,或者冠脉发生痉挛,使得血流急剧下降,心肌发生缺血缺氧,引发不稳定型心绞痛。

盐酸替罗非班是血小板糖蛋白 II b/IIIa 受体的可逆性拮抗剂,可阻止纤维蛋白原与糖蛋白 II b/IIIa 结合,进而阻断血小板的交联及血小板的聚集,还可抑制二磷酸腺苷诱导血小板聚集,进而延长出血时间,说明该药可显著抑制血小板功能^[3]。不稳定型心绞痛在中医上属于“真心痛”“久心痛”“胸痹”等范畴,其发病同气虚血瘀、脉络痹阻及痰瘀互结等因素有关,在治疗上多给予行气止痛、活血化瘀及扶正益气^[8]。通脉养心丸是由地黄、五味子、麦冬、大枣、制何首乌、鸡血藤、醋龟甲、桂枝、阿胶、党参、及甘草制成的中成药,具有益气养阴,通脉止痛的功效^[4]。本研究对不稳定型心绞痛患者给予通脉养心丸联合盐酸替罗非班治疗,获得了满意效果。

有研究表明,冠状动脉粥样硬化发生的始动因子是炎症介子介导的炎症反应,可导致脂质聚集、碱性磷酸酶黏附和促使斑块形成^[9]。Gal-3 是表达于肥大细胞、酸性粒细胞的一个凝集素家族成员,为炎性细胞因子的一种,可经过诱导纤维细胞增殖和胶原纤维沉积等参与心肌细胞的纤维化过程,导致心脏重塑,心功能下降^[10]。ICTP 是 MMP-1 降解的产物,血清中其水平的增加可加重机体炎症反应,使得冠脉斑块的稳定性被破坏,进而加重心血管不良反应事件的发生^[11]。sST2 是 IL-1 受体家族的一员,临床常用于评价心肌肥厚和心肌纤维的程度^[12]。sICAM-1 也是一种炎症标志物,其参与血管内斑块的形成,对血管内皮细胞有着损伤作用,可作为预测心血管疾病的一个因子^[13]。PTX-3 是一种多功能

蛋白,同 CRP 同源,其参与机体炎症反应和免疫应答,可促进心脏重构^[14]。本研究,经治疗两组患者血清 Gal-3、ICTP、sST2、sICAM-1、PTX-3 水平均下降,并以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明通脉养心丸联合盐酸替罗非班治疗不稳定型心绞痛可有效降低机体炎症水平,有利于维持斑块稳定性。

凝血-纤溶系统失衡是血栓形成的关键。FIB 又称凝血因子 I,可介导炎性细胞黏附、迁移,在血管炎症反应、止血和凝血过程中有着重要作用;D-D 是一种在纤溶过程中纤维蛋白的降解产物,可有效反映纤溶活性及凝血功能^[15]。本研究结果显示,经治疗两组患者 FIB、D-D 均下降并以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明通脉养心丸联合盐酸替罗非班治疗不稳定型心绞痛可有效改善机体凝血功能。此外,治疗组治疗的总有效率是 98.36% 远高于对照组 (81.97%, $P < 0.05$)。经治疗,两组患者 CO、SV、EF 均改善,并以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明通脉养心丸联合盐酸替罗非班治疗不稳定型心绞痛效果显著。

总之,通脉养心丸联合盐酸替罗非班治疗不稳定型心绞痛可有效提高患者临床疗效,改善患者心功能和血清学指标,有利于调节凝血指标,有一定的临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 曹林生,廖玉华. 心脏病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 722-732.
- [2] 李晓燕,许林,谈红,等. 抗凝与溶栓 [M]. 北京: 科学技术出版社, 2011: 53-55.
- [3] 吴惠珍,李静,吕迁洲. 血小板 II b/IIIa 受体拮抗药盐酸替罗非班临床研究现状 [J]. 中国药房, 2008, 7(8): 627-630.
- [4] 任建勋,李磊,尹云泽,等. 通脉养心丸对小型猪心肌缺血再灌注损伤后期气阴两虚证的干预作用 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1612-1616.

- [5] 葛均波, 徐永健, 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 220-257.
- [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评定标准 [J]. 中国药事, 1987, 1(2): 71.
- [7] 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议中华医学会心血管病学分会 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-410.
- [8] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008: 39-42.
- [9] 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.
- [10] 吴桂颖, 胡立群. 血清可溶性人基质裂解素 2 及半乳糖凝集素-3 和生长分化因子-15 在心力衰竭中的应用进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(7): 817-820.
- [11] 王苗苗. 冠心病患者血清 ICTP 水平变化及其临床意义 [J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(2): 8-10.
- [12] 程亚玲, 陈捷, 陈海燕, 等. 慢性心力衰竭患者血清可溶性 ST2、基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9 水平变化及其与心血管事件的关系研究 [J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2019, 27(7): 27-31.
- [13] 田敏, 刘安丽, 魏玉静, 等. 冠心病患者外周血可溶性细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分-1、CD18 及 P 选择素检测 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2005, 40(5): 900-901.
- [14] Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, *et al.* Pentraxin 3 in cardiovascular disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10(3): 823.
- [15] 饶甲环, 马煜盛, 龙洁旎, 等. 血浆 D-二聚体/纤维蛋白原比值及超敏 C 反应蛋白在急性冠脉综合征中的临床价值 [J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(11): 943-949.

[责任编辑 金玉洁]