

大株红景天注射液联合地尔硫草治疗冠心病心绞痛的临床研究

梁海军, 颜文华, 关李华

郑州大学第五附属医院 心内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨大株红景天注射液联合地尔硫草治疗冠心病心绞痛的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 1 月—2020 年 7 月在郑州大学第五附属医院诊治的 142 例冠心病心绞痛患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 71 例。对照组口服盐酸地尔硫草片, 1 片/次, 3 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, 每次 10 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 1 次/d。两组患者均治疗 10 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者心绞痛发作情况、硝酸甘油用量、24 h 动态心电图变化, 及超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 和晚期糖基化终末产物 (AGEs) 水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 80.28%, 显著低于治疗组的 92.96% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组心绞痛发作次数、心绞痛每次持续时间、硝酸甘油用药总量均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组下降幅度更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组缺血发作次数、缺血最长持续时间、缺血总时间、室性早搏次数明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 hs-CRP、sICAM-1、IL-6、MMP-2 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组下降更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 SOD 显著升高, MDA、AGEs 显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者改善更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 大株红景天注射液联合地尔硫草治疗冠心病心绞痛具有良好的临床疗效, 可有效改善患者临床症状, 改善冠脉供血, 控制炎症反应, 抑制氧化应激反应, 且安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 大株红景天注射液; 盐酸地尔硫草片; 冠心病心绞痛; 可溶性细胞间黏附分子 1; 基质金属蛋白酶-2; 氧化应激

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2021)02 - 0326 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.024

Clinical study on Dazhuhongjingtian Injection combined with diltiazem in treatment of angina pectoris of coronary heart disease

LIANG Hai-jun, YAN Wen-hua, GUAN Li-hua

Department of Cardiology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Dazhuhongjingtian Injection combined with diltiazem in treatment of angina pectoris of coronary heart disease. **Methods** Patients (142 cases) with angina pectoris of coronary heart disease in the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to July 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 71 cases. Patients in the control group were *po* administered with Diltiazem Hydrochloride Tablets, 1 tablet/time, three times daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Dazhuhongjingtian 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 10 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the incidence of angina pectoris, dosage of nitroglycerin, and 24 h ambulatory electrocardiogram, the levels of hs-CRP, sICAM-1, IL-6, MMP-2, SOD, MDA, and AGEs in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.28%, which was significantly lower than 92.96% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of angina pectoris, dosage of nitroglycerin, and 24 h ambulatory electrocardiogram in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the frequency of ischemic attacks, the longest duration of ischemia, the total time of ischemia, the frequency of ventricular premature beats in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, sICAM-1, IL-6 and MMP-2 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control

收稿日期: 2020-10-15

作者简介: 梁海军, 副主任医师, 硕士, 主要从事心血管内科工作。E-mail: jiajiamed@126.com

group ($P < 0.05$). After treatment, the SOD levels in two groups were significantly increased, but the MDA and AGEs levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the improvement of SOD, MDA, and AGEs in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dazhuhongjingtian Injection combined with diltiazem has good clinical efficacy in treatment of angina pectoris of coronary heart disease, can effectively improve the clinical symptoms, improve coronary blood supply, control inflammatory reaction, inhibit oxidative stress reaction, and has high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Dazhuhongjingtian Injection; Diltiazem Hydrochloride Tablets; angina pectoris of coronary heart disease; sICAM-1; MMP-2; oxidative stress

冠心病心绞痛是临床上常见病和多发病, 主要是由冠状动脉产生粥样斑块引起血管狭窄, 或冠状动脉发生痉挛而引起心肌缺血缺氧甚至坏死的一种综合征。因此, 对冠心病进行及时有效的预防和治疗具有重要的临床意义。地尔硫草是苯噻氮草类钙拮抗剂, 广泛应用于心血管疾病, 对缓解症状、改善预后有良好的疗效用^[1]。大株红景天注射液主要应用于心血瘀阻引起的冠心病、心绞痛, 症见胸痛、胸闷、心慌、气短等, 具有扩张微血管, 增加血流量等作用^[2]。本研究选取郑州大学第五附属医院收治的 142 例冠心病心绞痛患者为研究对象, 以探讨大株红景天注射液联合地尔硫草治疗冠心病心绞痛的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2020 年 7 月郑州大学第五附属医院收治的 142 例冠心病心绞痛作为研究对象, 均符合《内科学》^[3]中相关诊断标准。其中男 77 例, 女 65 例; 平均年龄 (61.83 ± 6.41) 岁; 平均体质指数 (BMI) 为 (24.30 ± 3.02) kg/m^2 ; 收缩压 (131.9 ± 18.1) mm Hg (1 mm Hg = 133 Pa), 舒张压 (78.1 ± 17.2) mm Hg; 肌酐 (19.78 ± 20.18) $\mu\text{mol}/\text{L}$; 伴基础疾病: 39 例脑梗死, 23 例 2 型糖尿病。两组患者均对本次研究签订知情同意书。

纳入标准: 年龄 > 18 岁; 所有患者均符合冠心病诊断标准, 且有典型心绞痛症状。排除标准: 慢性心力衰竭者; 存在肝肾功能异常者; 甲状腺功能异常者; 对本次试验的药品过敏者。

1.2 药物

大株红景天注射液由通化玉圣药业有限公司生产, 规格 10 mL/支, 产品批号 20191124; 盐酸地尔硫草片由天津田边制药有限公司生产, 规格 30 mg/片, 产品批号 20191017。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 71 例。对照组男 39 例, 女 32 例; 平均年龄 ($62.25 \pm$

6.51) 岁; 平均 BMI (24.34 ± 3.04) kg/m^2 ; 收缩压 (131.2 ± 18.1) mm Hg, 舒张压 (77.9 ± 17.3) mm Hg; 肌酐水平 (19.72 ± 20.22) $\mu\text{mol}/\text{L}$; 基础疾病: 19 例脑梗死, 11 例 2 型糖尿病。治疗组患者男 38 例, 女 33 例; 平均年龄 (61.44 ± 6.32) 岁; 平均 BMI (24.28 ± 3.01) kg/m^2 ; 收缩压 (132.5 ± 18.3) mm Hg, 舒张压 (78.2 ± 17.2) mm Hg; 肌酐 (19.84 ± 20.12) $\mu\text{mol}/\text{L}$; 基础疾病: 20 例脑梗死, 12 例 2 型糖尿病。两组患者的性别、年龄、BMI、肌酐、血压等比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予常规基础治疗方案。对照组患者口服盐酸地尔硫草片, 1 片/次, 3 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, 每次 10 mL 加入 250 mL 5% 葡萄糖注射液, 1 次/d。两组患者均治疗 10 d。

1.4 疗效评价标准^[4]

显效: 患者心绞痛等主要症状消失或达到显效标准, 心电图恢复至正常心电图或达到大致正常; 有效: 患者心绞痛等主要症状减轻或达到有效标准, 心电图改善达到有效标准; 无效: 患者心绞痛等主要症状无改善, 心电图基本与治疗前相同; 加重: 患者心绞痛等主要症状与心电图较实验前加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心绞痛发作情况和硝酸甘油用量 记录两组患者治疗前后心绞痛发作次数及每次持续时间, 硝酸甘油使用情况变化。

1.5.2 24 h 动态心电图 分别在治疗前后监测两组患者 24 h 动态心电图变化, 包括 24 h 缺血发作次数、缺血总时间、缺血最长持续时间、室性早搏次数。

1.5.3 血清学指标 分别在治疗前后采集患者空腹肘静脉血, 室温下 3 000 r/min 离心 5 min, 取上层血清标本。使用酶联免疫吸附法检测包括超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、人可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 和氧化应激指标, 包括超氧化物歧

化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、晚期糖基化终末产物 (AGEs)。试剂盒均购于南京海克尔生物科技有限公司, 所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

观察两组患者治疗期间出现的不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行处理和分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 26 例, 有效 31 例, 总有效率为 80.28%; 治疗组显效 32 例, 有效 36 例, 总有效率为 92.96%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心绞痛发作情况和硝酸甘油用量比较

治疗后, 两组患者心绞痛发作次数、每次持续时

间、硝酸甘油用药总量均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者下降幅度更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 24 h 动态心电图变化比较

治疗后, 两组缺血发作次数、缺血最长持续时间、缺血总时间、室性早搏次数均明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组缺血发作次数、缺血最长持续时间、缺血总时间、室性早搏次数明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症反应指标比较

治疗后, 两组患者 hs-CRP、sICAM-1、IL-6、MMP-2 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组下降更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组氧化应激指标比较

治疗后, 两组患者 SOD 显著升高, MDA、AGEs 均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 5。

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	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
对照	71	26	31	14	0	80.28
治疗	71	32	36	5	0	92.96*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心绞痛发作情况和硝酸甘油用量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of angina pectoris attack and nitroglycerin in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	心绞痛发作次数/(次·周 ⁻¹)		每次持续时间/(min·次 ⁻¹)		硝酸甘油用药总量/mg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	11.29 ± 2.45	5.49 ± 1.38*	8.44 ± 2.16	4.39 ± 1.78*	8.64 ± 2.23	5.33 ± 1.31*
治疗	71	10.98 ± 2.56	3.81 ± 0.64* [▲]	8.37 ± 2.23	3.13 ± 1.19* [▲]	8.51 ± 2.12	3.76 ± 0.64* [▲]

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 24 h 动态心电图变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on 24 h change of ambulatory electrocardiogram between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	缺血发作次数/(次·24 h ⁻¹)	缺血最长持续时间/min	缺血总时间/min	室性早搏次数/(次·24 h ⁻¹)
对照	71	治疗前	14.8 ± 4.5	11.5 ± 4.1	43.7 ± 25.6	1 241.2 ± 298.5
		治疗后	4.6 ± 1.8*	5.8 ± 2.2*	12.7 ± 4.2*	472.4 ± 221.9*
治疗	71	治疗前	14.7 ± 4.2	11.8 ± 3.8	42.4 ± 24.5	1 211.6 ± 301.4
		治疗后	3.5 ± 2.1* [▲]	4.2 ± 1.3* [▲]	9.8 ± 4.2* [▲]	261.7 ± 182.1* [▲]

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 两组炎症反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory reaction indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	sICAM-1/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	MMP-2/(μg·mL ⁻¹)
对照	71	治疗前	2.49±0.32	582.47±21.16	14.99±0.98	98.25±7.82
		治疗后	1.98±0.26*	508.24±31.78*	9.32±2.84*	83.85±8.59*
治疗	71	治疗前	2.44±0.37	583.24±22.23	15.13±1.03	98.74±7.55
		治疗后	1.52±0.28*▲	453.13±29.19*▲	7.24±2.17*▲	68.24±8.75*▲

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 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SOD/(KU·L ⁻¹)		MDA/(nmol·mL ⁻¹)		AGEs/U	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	55.65±4.24	72.46±5.63*	5.66±0.73	4.72±0.55*	4.03±1.14	3.66±0.76*
治疗	71	55.67±4.26	81.24±6.12*▲	5.67±0.75	3.14±0.46*▲	4.01±1.05	2.58±0.65*▲

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

在治疗过程中, 两组患者均未出现严重的不良反应事件。

3 讨论

随着社会经济的发展和人民生活水平的不断提高, 加之高血压、高血脂、高血糖之“三高”患者的增多, 同时不良生活习惯的增加, 冠心病发病年龄甚至开始出现年轻化的趋势。心绞痛是冠心病患者的一种常见症状。目前针对冠心病心绞痛的药物治疗主要包括降低心肌收缩力药物、扩血管药物、抗血小板药物、调脂药物等, 可一定程度的缓解患者心绞痛症状。中医药对冠心病的预防、治疗等方面具有独特的优势, 近年来, 随着现代科技在中医药领域的广泛应用, 众多具有益气、活血功效的中药注射液已被广泛使用。研究表明, 中药注射液可通过多种途径保护心肌和改善心肌缺血。

研究表明, 盐酸地尔硫草片可有效遏制平滑肌细胞钙离子内流, 扩张冠状动脉, 从而达到降低冠心病心绞痛症状的作用, 同时研究发现, 盐酸地尔硫草片可通过降低血压和心率途径来降低心肌需氧量, 提高患者的运动耐量^[5]。大株红景天注射液是从大株红景天植物中经现代科学工艺精制而成的中药注射剂。研究表明, 大株红景天注射液具有改善循环、抗炎、抗氧化、改善血流动力学和抑制动脉粥样硬化斑块形成等方面的作用^[6-7]。临床实验亦表

明大株红景天注射液可通过提高机体抗氧化应激反应、抑制炎症反应等途径对 ACS 血运重建患者术后心肌缺血再灌注损伤有保护作用^[8]。

研究发现, 动脉粥样硬化是冠心病发生、发展的重要病理基础, 而炎症是动脉粥样硬化发生、发展的重要因素。高敏 hs-CRP 是一种非特异性炎症反应指标, 可反映机体炎症情况, 其通过多种不同途径参与动脉粥样硬化, 并且其与冠状动脉病变严重程度、斑块不稳定性有关^[9]。sICAM-1 具有介导内皮细胞中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞与内皮细胞黏附的作用, 促进炎症细胞的聚集, 从而造成血管内皮功能的损伤^[10]。IL-6 由活化的单核/巨噬细胞产生, 参与机体炎症反应, 是促进冠心病发生、发展的重要介质, 其表达水平能反映冠心病的严重程度^[11]。MMP-2 属于基质金属蛋白酶的一种, 而冠状动脉斑块中的淋巴细胞、巨噬细胞等分泌的基质金属蛋白酶参与了动脉粥样硬化、炎症反应过程。研究发现, MMP-2 表达调高可提示粥样斑块的不稳定性^[12]。氧化应激及其介导的脂质过氧化反应与冠心病的发生、发展具有密切相关性。SOD 的水平可评估冠脉病变程度, 冠状动脉供血不足或心肌细胞出现供氧、需氧失衡时, 消耗大量 SOD, 血清中 SOD 水平出现下降。SOD 水平的提高可稳定氧化应激反应, 降低氧化应激反应程度, 减轻组织损伤^[13]。MDA 水平高低可反映氧化损伤的程度, 随着冠心

病心绞痛的发生发展,超氧阴离子自由基水平迅速提高,导致脂质过氧化,并促进脂质过氧化产物 MDA 的蓄积^[4]。AGEs 参与了冠心病的病理生理过程,其可诱导氧化应激反应,从而促进炎症因子释放,促进动脉粥样硬化斑块形成、调节血管硬度,损伤血管内皮功能^[5]。

本研究中,治疗前两组间无统计学差异,而经过治疗后,治疗组总有效率达 92.96%,明显优于对照组,说明治疗组具有良好的临床疗效,治疗组缺血发作次数、缺血最长持续时间、缺血总时间、室性早搏次数明显低于对照组,提示治疗组可有效改善冠脉供血,更好的改善循环。治疗组患者心绞痛发作次数、心绞痛每次持续时间、硝酸甘油用药总量均较显著优于对照组,提示治疗组可有效改善患者的临床症状。治疗组炎症反应指标、氧化应激指标明显优于对照组,提示治疗组可有效控制炎症反应、抑制氧化应激反应。

综上所述,大株红景天注射液联合地尔硫草治疗冠心病心绞痛具有良好的临床疗效,可有效改善患者临床症状,改善冠脉供血,控制炎症反应,抑制氧化应激反应,且安全性较高,值得临床广泛应用与推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李月华. 地尔硫草在心血管疾病中的临床应用 [J]. 上海医药, 2009, 30(11): 523-524.
- [2] 张静, 杨柏松, 汪雨静. 大株红景天治疗冠心病研究进展 [J]. 临床军医杂志, 2016, 44(5): 545-546.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 274.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国

医药科技出版社. 2002: 72-73.

- [5] 吴萍, 李浩军, 蒋锦琪. 地尔硫草的药理机制及临床应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(7): 46-49.
- [6] 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.
- [7] 王亚东, Fordjour P A, 李澜, 等. 大株红景天注射液对心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用 [J]. 天津中医药, 2016, 33(3): 160-163.
- [8] 李佳, 何俊. 大株红景天注射液对心肌缺血-再灌注损伤的保护作用及机制的临床研究 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 175-178.
- [9] 李宇林, 彭军, 文俊杰, 等. 血清超敏 C-反应蛋白、视黄醇结合蛋白 4 及血浆结合珠蛋白水平在冠心病患者中的变化及其意义 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(11): 850-853.
- [10] 黄为俊, 张帆, 李同社, 等. 内质网应激蛋白、可溶性细胞间黏附分子与冠心病患者血管内皮细胞损伤的相关性 [J]. 现代医学, 2019, 47(2): 145-149.
- [11] 夏铭蔚, 邵正斌, 梁国庆, 等. 冠心病患者血小板参数、血清 IL-6 与冠脉病变程度的关系分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 38(1): 51-56.
- [12] 张驰, 李晓怡, 杨蓓, 等. 联合检测 MMP2 和 MMP9 在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中的临床意义 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2019, 47(2): 145-149.
- [13] 赵淑兰, 刘培敏. 不稳定心绞痛患者 SOD、ox-LDL 水平变化及与心功能、细胞因子水平的相关性研究 [J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(1): 66-68.
- [14] 杨敏, 刘奇峰, 蓝新平, 等. 急性冠脉综合征患者血清 Periostin、VEGF、CRP 检测及与心肌损伤的关系 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7): 898-900.
- [15] 王卫定, 李广平. 晚期糖基化终产物与冠状动脉病变程度的相关性分析 [J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(4): 260-263.

[责任编辑 金玉洁]