

杏灵分散片联合伊伐布雷定治疗稳定型心绞痛的临床研究

郝增光¹, 赵子明², 葛慧敏¹, 韩兆帅¹

1. 濮阳市安阳地区医院 心内二科, 河南 濮阳 455000

2. 郑州市第七人民医院 心内三科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨杏灵分散片联合伊伐布雷定治疗稳定型心绞痛的临床研究。**方法** 选取 2018 年 9 月—2019 年 10 月在濮阳市安阳地区医院治疗的 150 例稳定性心绞痛患者, 随机分成对照组 (75 例) 和治疗组 (75 例)。对照组患者口服盐酸伊伐布雷定片, 5 mg/次, 2 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服杏灵分散片, 1 片/次, 3 次/d, 两组患者连续治疗 2 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者西雅图心绞痛 (SAQ) 量表评分, 血清生化指标内皮素-1 (ET-1)、降钙素基因相关肽 (CGRP) 和可溶性 CD40 配体 (sCD40L), 血清炎症因子白细胞介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率 97.33%, 显著高于对照组的 86.67% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者心绞痛稳定状态、躯体活动受限度、治疗满意程度、心绞痛发作情况、疾病认识程度评分均高于治疗前水平 ($P < 0.05$); 治疗组 SAQ 量表评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 ET-1、sCD40L 水平均显著降低, 但血清 CGRP 水平升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清生化指标优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清炎症因子水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应总发生率为 6.67%, 明显低于对照组的 13.33% ($P < 0.05$)。**结论** 杏灵分散片联合伊伐布雷定治疗稳定型心绞痛临床疗效显著, 可以有效改善患者心绞痛症状, 有效降低血脂及炎症因子水平, 不良反应发生率低, 患者的生活质量得到显著提高。

关键词: 杏灵分散片; 盐酸伊伐布雷定片; 稳定型心绞痛; 西雅图心绞痛量表评分; 降钙素基因相关肽; 可溶性 CD40 配体
中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)04-0707-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.014

Clinical study on Xingling Dispersible Tablets combined with ivabradine in treatment of stable angina pectoris

HAO Zeng-guang¹, ZHAO Zi-ming², GE Hui-min¹, HAN Zhao-shuai¹

1. NO.2 Department of Cardiology, Anyang District Hospital of Puyang, Puyang 455000, China

2. NO.3 Department of Cardiology, the 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Xingling Dispersible Tablets combined with ivabradine in treatment of stable angina pectoris. **Methods** Patients (150 cases) with stable angina pectoris in Anyang District Hospital of Puyang from September 2018 to October 2019 were randomly divided into control (75 cases) and treatment (75 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Ivabradine Hydrochloride Tablets, 5 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xingling Dispersible Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the SAQ scale score, blood lipid indexes ET-1, sCD40L, and CGRP, serum inflammatory factor levels IL-6, CRP, and TNF- α , and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate in the treatment group was 97.33%, which was significantly higher than 86.67% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, angina stable state, physical activity limit, treatment satisfaction, angina attack and disease awareness scores in two groups were all higher than those before treatment ($P < 0.05$). The SAQ score in treatment group was higher than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, serum ET-1 and sCD40L levels in two groups were significantly decreased, but serum CGRP level was increased ($P < 0.05$). After treatment, the serum biochemical indexes of treatment group were better than those of control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-6, CRP and TNF- α in two groups were

收稿日期: 2020-11-06

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020855)

作者简介: 郝增光, 男, 本科, 主要从事心内科工作。E-mail: 24665621@qq.com

significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum inflammatory factors in treatment group was lower than that in control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the treatment group was 6.67%, which was significantly lower than 13.33% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xingling Dispersible Tablets combined with ivabradine is effective in the treatment of stable angina pectoris, which can effectively improve the symptoms of angina pectoris, lower blood lipids and inflammatory factors, lower the incidence of adverse reactions, and significantly improve the quality of life of patients.

Key words: Xingling Dispersible Tablets; Ivabradine Hydrochloride Tablets; stable angina pectoris; SAQ scale score; CGRP; sCD40L

稳定性心绞痛是一种以胸痛为主要症状, 多由血管腔狭窄或阻塞, 导致心肌暂时性缺血、缺氧而引起的临床常见心血管疾病。近年来, 随着生活质量的提高, 高热量饮食摄入, 加之生活与工作压力的增加, 发病率呈逐年上升趋势。疾病发生多因年龄增长、肥胖、吸烟、糖尿病、高血压、高血脂、不良饮食习惯等方面引起^[1]。中医学认为稳定型心绞痛的临床表现与“真心痛”“胸痹”相似; 病位在心, 与肺、脾、肾脏关系密切, 其病机在于外感内伤所致的心脉闭阻, 从而造成心脉不通则痛, 引起疾病的发生^[2]。杏灵分散片具有活血化瘀、通经活络的功效, 可以有效改善血液微循环, 降低血浆黏度, 防止血栓形成的作用^[3]。伊伐布雷定是第 1 个窦房结 If 电流选择特异性抑制剂, 能够使心率减慢、血压下降, 有效改善心肌耗氧量^[4]。因此, 本研究目的是探讨杏灵分散片联合伊伐布雷定治疗稳定型心绞痛的临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 9 月—2019 年 10 月在濮阳市安阳地区医院心血管内科住院治疗的 150 例稳定性心绞痛患者为研究对象; 其中男 87 例, 女 63 例; 年龄 45~78 岁, 平均年龄 (61.42 ± 1.73) 岁; 病程 2~9 年, 平均病程 (5.74 ± 1.28) 年; 有吸烟史 37 例; 合并糖尿病 33 例, 高血脂症 53 例, 高血压病 29 例, 平均体质量指数 (25.63 ± 2.16)。

纳入标准: (1) 符合《慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南》^[5] 诊断标准; (2) 近 1 个月内未采取相关治疗; (3) 取得患者本人及家属同意, 并签订知情同意书; (4) 近 1 个月内心绞痛发作 2~3 次/d。

排除标准: (1) 患有严重肝肾功能不全及其他器官功能不全的患者; (2) 对本研究药物过敏者; (3) 妊娠期及哺乳期妇女; (4) 血压与血糖难以控制的; (5) 患有恶性肿瘤的患者; (6) 患者及家属不能积极配合。

1.2 药物

盐酸伊伐布雷定片由 Les Laboratoires Servier

Industrie 生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 201703014, 201807029; 杏灵分散片由北京四环科宝制药有限公司生产, 规格 0.31 g/片, 产品批号 201704026, 201806030。

1.3 分组和治疗方法

将两组患者按照随机数字表法随机分成对照组 (75 例) 和治疗组 (75 例), 其中对照组男 41 例, 女 34 例; 年龄 45~69 岁, 平均年龄 (57.38 ± 3.26) 岁; 病程 2~8 年, 平均病程 (5.08 ± 1.43) 年; 吸烟史 18 例; 合并疾病: 糖尿病 17 例, 高血脂症 27 例, 高血压 18 例; 平均体质量指数 (24.97 ± 2.46)。治疗组男 46 例, 女 29 例; 年龄 51~78 岁, 平均年龄为 (60.47 ± 1.38) 岁; 病程 3~9 年, 平均病程为 (5.44 ± 1.21) 年; 有吸烟史 21 例; 合并疾病: 糖尿病 15 例, 高血脂症 28 例, 高血压 19 例; 平均体质量指数 (24.48 ± 2.67)。两组年龄、性别、病程、吸烟史、合并疾病、体质量指数等一般资料方面比较差异无统计学意义。

对照组患者口服盐酸伊伐布雷定片, 5 mg/次, 2 次/d, 早、晚进餐时服用; 治疗组患者在对照组基础上口服杏灵分散片, 1 片/次, 3 次/d, 两组患者连续口服 2 周。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效: 治疗后患者心绞痛、胸痛等临床症状明显改善, 心绞痛发作次数下降 $> 80\%$; 有效: 心绞痛、胸痛等临床症状有所改善, 心绞痛发作次数每周不超过 1 次; 无效: 心绞痛、胸痛等临床症状无改善甚至恶化发生。

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

1.5 观察指标

1.5.1 西雅图心绞痛量表 (SAQ) 评分测定^[7] 西雅图心绞痛量表分为 5 大项 19 个条目: 躯体活动受限程度 (问题 1), 心绞痛稳定状态 (问题 2), 心绞痛发作情况 (问题 3~4), 治疗满意程度 (问题 5~8), 疾病认知程度 (问题 9~11), 并进行各个条目逐项评分。采用以下公式转化成标准积分 [标准积分 = (实际得分 - 该方面最低得分) / (该方面最高分 -

该方最低分) × 100]。评分越高患者生活质量及机体功能状态越好。

1.5.2 血清炎症因子水平测定 患者均在治疗前后清晨空腹采集上肢静脉血 5 mL, 置入内含有肝素抗凝剂的玻璃试管中, 采用酶联免疫吸附法 (EHLISA) 测定血清内皮素-1 (ET-1)、降钙素基因相关肽 (CGRP)、可溶性 CD40 配体 (sCD40L)、白细胞介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平。

1.6 不良反应观察

比较治疗前后两组药物不良反应情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 计数资料采用百分比表示, 组间比较行 χ^2 检验, 两组间治疗前后比较使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量数据应用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 41 例, 有效 24 例, 无效 10 例, 总有效率 86.67%; 治疗组患者显效 64 例, 有效 9 例, 无效 2 例, 总有效率 97.33%; 治疗组临床总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 SAQ 量表评分比较

治疗后, 两组患者心绞痛稳定状态、躯体活动受限度、治疗满意程度、心绞痛发作情况、疾病认识程度评分均高于治疗前水平 ($P < 0.05$); 治疗组 SAQ 量表评分高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清生化指标比较

治疗后, 两组患者血清 ET-1、sCD40L 水平均显著降低, 但血清 CGRP 水平升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清生化指标优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	总有效率/%
对照	75	41	24	10	86.67
治疗	75	64	9	2	97.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 SAQ 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on SAQ scale scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SAQ 量表评分				
			躯体活动受限度	心绞痛稳定状态	心绞痛发作情况	治疗满意程度	疾病认识程度
对照	75	治疗前	38.21 ± 4.33	6.58 ± 0.66	8.45 ± 0.79	14.87 ± 1.76	8.89 ± 1.42
		治疗后	47.36 ± 5.41*	9.53 ± 1.38*	12.49 ± 1.55*	18.54 ± 2.15*	12.74 ± 1.68*
治疗	75	治疗前	39.28 ± 4.25	6.71 ± 0.62	8.31 ± 0.85	14.91 ± 1.43	8.94 ± 1.23
		治疗后	59.65 ± 6.63* [▲]	15.42 ± 1.96* [▲]	18.83 ± 2.02* [▲]	21.67 ± 2.71* [▲]	16.76 ± 1.96* [▲]

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 两组血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	ET-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CGRP/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	sCD40L/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	75	治疗前	83.51 ± 5.84	32.51 ± 3.26	775.53 ± 19.33
		治疗后	64.31 ± 4.27*	49.39 ± 4.22*	668.42 ± 17.62*
治疗	75	治疗前	83.62 ± 5.79	33.44 ± 3.14	774.49 ± 19.43
		治疗后	43.21 ± 3.61* [▲]	65.57 ± 5.25* [▲]	598.37 ± 15.18* [▲]

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 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清炎症因子水平低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗期间, 治疗组不良发生率 6.67% 显著低于对照组的 13.33% ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
对照	75	治疗前	186.47 \pm 15.31	7.49 \pm 2.53	16.77 \pm 5.28
		治疗后	123.31 \pm 13.22*	4.27 \pm 1.57*	13.24 \pm 3.18*
治疗	75	治疗前	185.96 \pm 15.69	7.51 \pm 2.88	16.82 \pm 4.79
		治疗后	90.35 \pm 12.62* [▲]	1.65 \pm 1.19* [▲]	10.11 \pm 2.42* [▲]

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	胃部不适/例	头疼/例	闪光现象/例	心动过缓/例	发生率/%
对照	75	3	2	3	2	13.33
治疗	75	1	2	1	1	6.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

稳定型心绞痛是由于冠状动脉血管内血液供血不足, 暂时发生的心肌急剧缺血、缺氧环境所引起的临床综合征, 心绞痛每次发作时临床症状都相同, 并且每次发作时性质、部位、持续时间大致无明显区别, 每次发作多数由过度劳累、情绪激动、寒冷、饱餐、高血压、血脂代谢异常等诱发^[8]。其发病机制近年来多数学者认为, 动脉粥样硬化的各种危险因素损伤内膜后, 在损伤的局部产生了炎症、纤维增生反应, 并在促炎介质的作用下, 导致损伤的动脉内膜逐渐形成纤维斑块, 增多到一定程度造成动脉狭窄, 血流不畅发生心肌缺血、缺氧, 引起心绞痛的产生^[9]。中医学认为稳定型心绞痛所发生的症状属于“胸痹”的范畴, 其发病原因多为气滞与气虚无力, 导致营血亏虚脉失所养, 造成脉络闭塞, 气血不畅从而引发心前区疼痛^[10]。在众多中药治疗心绞痛的药物中, 杏灵分散片主要含有银杏酮酯, 具有抗氧化、抗炎、扩张冠状动脉, 增加冠状动脉血流量, 从而改善心脏的供血, 防止心绞痛发生的作用^[11]。伊伐布雷定是降低心率的新型药物, 其只对窦房结具有选择性的抑制作用, 导致单纯的心率减慢^[12]。

本研究结果显示, 治疗组临床总有效率显著高于对照组临床总有效率。表明杏灵分散片联合伊伐布雷定使用治疗稳定型心绞痛, 能够有效改善临床症状。研究结果显示, 治疗组患者治疗后血清 ET-1、sCD40L 水平均低于对照组; 治疗组患者治疗后血清 CGRP 水平高于对照组。表明冠状动脉内在炎症的刺激下, 纤维斑块的形成, 造成动脉血管狭窄, 从而使动脉壁内皮受到损伤, 内皮细胞发生渗透性增加, 造成各血管活性因子大量分泌, 诱发心绞痛的发生, 其中血清 ET-1 是血管内源性因子, 对冠状动脉具有强烈收缩的作用, ET-1 升高, 能使冠状动脉收缩痉挛, 致使血流减少, 造成心肌缺血缺氧加重^[13]; sCD40L 是炎症与机体免疫调节的通路, 动脉粥样硬化严重程度与 sCD40L 水平高低有关^[14]; CGRP 在心肌缺血缺氧受到损伤时, 能够起到有效的保护作用^[15]。另有研究表明, 冠状动脉周围微循环较差和心排量降低可能与血清 ET-1、sCD40L、CGRP 水平的异常有关, 导致动脉粥样硬化加重, 造成心肌缺血, 进而发生心绞痛症状^[16]。研究结果显示, 与对照组患者相比, 治疗组患者治疗后血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平均较低。表明炎症反应在心绞痛的发生过程中起到重要的作用, 其中 IL-6 能

够对炎症反应具有调节的作用,可以促进纤维蛋白原合成,造成血管内血栓的形成;CRP在组织损伤和炎症发生时,体内血液中含有量较高,直接反应出炎症和组织损伤的程度;TNF- α 可直接损伤血管内皮细胞,并能诱导内皮细胞释放内皮素,导致血管内膜细胞增殖,并促进斑块的形成,从而加快疾病的发生^[17]。另有研究表明,冠状动脉血管内堆积的纤维斑块,含有大量的炎症细胞,当斑块脱落或破裂,大量的炎症因子得到释放,进一步破坏血管内细胞外基质,致使血小板聚集形成血栓阻塞血管,引起心绞痛^[18]。

综上所述,杏灵分散片与伊伐布雷定联合使用临床具有明显的疗效,可以有效的改善患者心绞痛症状,有效降低血脂及炎症因子水平,不良反应发生率,患者的生活质量得到显著提高,具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] 高润霖. 遵循指南规范慢性稳定性心绞痛的诊断和治疗 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 193-194.
- [2] 陈旭, 胡春杰, 陈日, 等. 中医治疗稳定型心绞痛50例疗效观察 [J]. 吉林中医药, 2007, 11(9): 21-22.
- [3] 谢晶, 张大伟, 韩垚, 等. 杏灵分散片治疗稳定型心绞痛血瘀证的临床观察 [J]. 北京中医药, 2015, 34(3): 202-204.
- [4] 付鑫, 付跃超, 刘庆, 等. 伊伐布雷定片对冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)心绞痛患者左心室功能的影响 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(28): 161-162.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [6] 杨学念. 45例慢性稳定性心绞痛诊断与治疗 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(78): 70-71.
- [7] 陈容. 西雅图心绞痛量表评价中药干预冠心病心绞痛的效果 [J]. 医药前沿, 2017, 7(35): 300-301.
- [8] 秦玲, 王利红, 周振华. 中西医结合治疗稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(30): 133-135.
- [9] 屈腊元. 中西医结合治疗稳定型心绞痛临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(2): 230-231.
- [10] 蔡天亮, 周婷, 谢鑫, 等. 中医治疗冠心病稳定型心绞痛的研究进展 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(7): 179-180.
- [11] 李志强, 常红娟. 丹香冠心注射液联合杏灵分散片治疗心脉瘀阻型冠心病心绞痛 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 22(12): 281-284.
- [12] 高照, 李法琦. 伊伐布雷定减慢心率的研究现状 [J]. 心血管病学进展, 2009, 30(6): 995-998.
- [13] 田国平, 谭振清. 冠心病患者ET-1水平变化及与预后关系的分析 [J]. 中国心血管病研究, 2007, 5(12): 901-904.
- [14] 李江, 彭道泉, 赵水平, 等. 冠心病患者血清sCD40L的检测及其临床意义 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2003, 28(6): 611-614.
- [15] 胡丰朝, 王培, 杨睿. 冠心病患者血浆ET、CGRP及血清NO检测分析 [J]. 中国实用医药, 2011, 16(6): 73-74.
- [16] 张太平. 阿托伐他汀对慢性心衰患者微循环指标及血清相关因子水平的影响观察 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2013, 30(3): 292-294.
- [17] 李国敏. 血清IL-6, TNF- α , MCP-1联合检测在冠心病临床诊断中的应用价值 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(24): 3683-3685.
- [18] 肖学慧, 陈照宇, 刘艳阳, 等. 炎症因子与冠脉斑块易损性的研究进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2015, 37(1): 173-176.

【责任编辑 金玉洁】