

冠心苏合软胶囊联合美托洛尔治疗冠心病心绞痛的临床研究

罗娜¹, 齐贵彬²

1. 南阳市中心医院 药学部, 河南 南阳 473000

2. 南阳市中心医院 心血管内科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨冠心苏合软胶囊联合酒石酸美托洛尔片治疗冠心病心绞痛的临床疗效。**方法** 选取2019年4月—2019年10月于南阳市中心医院就诊的188例冠心病心绞痛患者, 随机分为对照组(94例)和治疗组(94例)。对照组口服酒石酸美托洛尔片, 3次/d, 1片/次; 治疗组在对照组基础上口服冠心苏合软胶囊, 3次/d, 2粒/次。两组患者均治疗3个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状改善情况, 心功能心排血量(CI)、每搏量(SV)、左室射血分数(LVEF)和心排量(CO)水平, 血管内皮细胞功能内皮素(ET)、血管内皮生长因子(VEGF)和一氧化氮(NO)水平, 氧化应激丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率明显低于治疗组($P<0.05$)。治疗后, 两组心绞痛发作频率、持续时间及VAS评分均显著低于治疗前($P<0.05$), 且治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组CI、SV、LVEF和CO均显著高于治疗前($P<0.05$), 且治疗组显著高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清ET和MDA水平显著降低, 而NO、VEGF、SOD和GSH-PX水平显著升高($P<0.05$), 且治疗组这些指标显著好于对照组($P<0.05$)。**结论** 冠心苏合软胶囊联合酒石酸美托洛尔片治疗冠心病心绞痛疗效显著, 能有效改善患者心绞痛症状和心功能水平, 与其能改善患者血管内皮细胞功能及缓解氧化应激水平有关。

关键词: 冠心苏合软胶囊; 酒石酸美托洛尔片; 冠心病心绞痛; 心功能; 血管内皮细胞功能; 氧化应激

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)07-1475-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.028

Clinical study on Guanxin Suhe Soft Capsules combined with metoprolol in treatment of angina pectoris of coronary heart disease

LUO Na¹, QI Gui-bin²

1. Department of Pharmacy, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

2. Department of Cardiovascular Disease, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Guanxin Suhe Soft Capsules combined with metoprolol in treatment of angina pectoris of coronary heart disease. **Methods** Patients (188 cases) with angina pectoris of coronary heart disease in Nanyang Central Hospital from April 2019 to October 2020 were randomly divided into control (94 cases) and treatment (94 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Metoprolol Tartrate Tablets, 1 tablet/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Guanxin Suhe Soft Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement of clinical symptom, the cardiac function of CI, SV, LVEF and CO levels, the vascular endothelial cell function of ET, NO and VEGF levels, and the oxidative stress MDA, SOD and GSH-PX levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the control group was significantly lower than that of the treatment group ($P<0.05$). After treatment, the frequency and duration of angina pectoris, and VAS score in two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, CI, SV, LVEF and CO in two groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of ET and MDA were significantly decreased, while the levels of NO, VEGF, SOD and GSH-PX were significantly increased in two groups ($P<0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Guanxin Suhe Soft Capsules combined with Metoprolol

收稿日期: 2020-12-31

作者简介: 罗娜, 女, 硕士, 主要从事医院药学工作。E-mail: doc870515@sina.com

Tartrate Tablets is effective in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease, which can effectively improve the symptoms of angina pectoris and the level of cardiac function, which is related to the improvement of vascular endothelial cell function and the relief of oxidative stress.

Key words: Guanxin Suhe Soft Capsules; Metoprolol Tartrate Tablets; angina pectoris of coronary heart disease; cardiac function; vascular endothelial cell function; oxidative stress

冠心病心绞痛是心内科常见的慢性病之一,好发于中老年患者,主要是因冠状动脉狭窄导致心脏供血供氧短暂性不足,临床表现为情绪激动或劳累情况下发生的短暂性心前区压榨性疼痛^[1]。冠心病心绞痛若处理不当会诱导急性心肌梗死的发生,严重威胁患者生命健康。目前在临床上冠心病心绞痛多以口服药物维持治疗为主,其中 β 受体阻滞剂美托洛尔具有减少心肌耗氧量、增加心肌血流灌注等作用,是治疗冠心病心绞痛的一线药物^[2]。冠心苏合软胶囊具有理气宽胸、止痛的功效,较早临床上用于治疗冠心病^[3]。本研究对冠心病心绞痛采用冠心苏合软胶囊联合酒石酸美托洛尔片进行治疗。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

纳入2019年4月—2019年10月于南阳市中心医院心内科门诊治疗的188例冠心病心绞痛患者作为研究对象。男102例,女86例;年龄43~58岁,平均年龄(52.25 ± 10.22)岁;病程2~5年,平均病程(3.02 ± 0.56)年;心绞痛分级I级92例,II~III级96例;合并基础疾病:高脂血症25例,高血压38例,糖尿病20例。所有患者均签订知情同意协议书。

纳入标准:(1)冠心病心绞痛诊断符合“稳定性冠心病诊断与治疗指南”中关于胸痛中的诊断标准^[4];(2)完成整个周期治疗;(3)临床资料完善者。

排除标准:(1)严重房室传导阻滞、心动过缓等 β 受体阻滞剂禁忌证者;(2)先天冠脉畸形、动脉炎等其他疾病导致的心绞痛;(3)心源性休克和重度心力衰竭;(4)合并严重肝肾功能不全;(5)妊娠、哺乳妇女;(6)对2种药物过敏。

1.2 药物

酒石酸美托洛尔片由阿斯利康制药有限公司生产,规格25 mg/片,产品批号20180520、20181210、20190125;冠心苏合软胶囊由山西晋新双鹤药业有限责任公司生产,规格0.5 g/粒,产品批号20181020、20190210。

1.3 分组和治疗方法

将所有研究对象随机分为对照组(94例)和治疗组(94例)。其中对照组患者中男50例,女44

例;年龄43~58周岁,平均年龄(51.68 ± 9.57)岁;病程2~4年,平均病程(3.22 ± 0.37)年;心绞痛分级I级45例,II~III级49例;合并基础疾病:高脂血症13例,高血压20例,糖尿病9例。治疗组患者中男52例,女42例;年龄43~58周岁,平均年龄(52.39 ± 10.452)岁;病程2~5年,平均病程(3.00 ± 0.45)年;心绞痛分级I级47例,II~III级47例;合并基础疾病:高脂血症12例,高血压18例,糖尿病11例。两组患者一般资料相比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均给予对症基础治疗,包括调脂、抗凝等。对照组口服酒石酸美托洛尔片,3次/d,1片/次;治疗组在对照组的基础上口服冠心苏合软胶囊,3次/d,2粒/次。两组患者均治疗3个月。

1.4 疗效评价标准

参考《中药新药临床研究指导原则》中关于冠心病心绞痛疗效判断标准进行评估^[4]。显效:心绞痛主要症状消失,心电图恢复正常;有效:心绞痛主要症状明显减轻和心电图明显改善;无效:心绞痛主要症状未缓解,心电图未变化;加重:心绞痛主要症状和心电图均加重。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善情况 记录两组患者治疗前后心绞痛发作频率、持续时间及疼痛程度。疼痛程度采用VAS进行评价,总计0~10分,得分越高,说明疼痛越剧烈^[5]。

1.5.2 心功能水平 两组患者治疗前后采用超声心动图检测心功能指标,主要包括心排血量(CI)、每搏量(SV)、左室射血分数(LVEF)和心排量(CO)。

1.5.3 血管内皮细胞功能 空腹抽取两组患者治疗前后外周静脉血3 mL,离心后获取上清,上清液保存于-80℃冰箱中备用。血清内皮素(ET)和血管内皮生长因子(VEGF)水平由我院检验科采用ELISA法检测,ELISA试剂盒购买于上海酶联生物科技有限公司,一氧化氮(NO)由南阳市中心医院检验科采用硝酸还原酶法检验。

1.5.4 氧化应激水平 两组患者治疗前后血清丙二

醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)水平由检验科采用ELISA法检测,MDA的ELISA试剂盒购买于上海岚派生物科技有限公司,SOD和GSH-PX的ELISA试剂盒购买于上海酶联生物科技有限公司。

1.6 不良反应观察

比较两组患者不良反应发生情况。

1.7 统计学处理

采用SPSS 22.0软件处理数据。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为80.85%、91.49%,与对照组相比,治疗组总有效率显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者临床症状改善情况比较

治疗后,两组患者心绞痛发作频率、持续时间和VAS评分均显著低于治疗前($P < 0.05$),且治疗

组心绞痛发作频率、持续时间和VAS评分均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者心功能水平比较

治疗后,两组CI、SV、LVEF和CO均显著高于治疗前($P < 0.05$),且治疗组CI、SV、LVEF和CO均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者血管内皮细胞功能比较

治疗后,两组血清ET水平显著降低,而NO和VEGF显著升高($P < 0.05$);与对照组治疗后相比,治疗组血清ET水平显著降低,而NO和VEGF水平显著升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组患者氧化应激水平比较

治疗后,两组患者血清MDA水平显著降低,而SOD和GSH-PX显著升高($P < 0.05$),且治疗组血清MDA水平显著低于对照组,而SOD和GSH-PX显著高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),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	94	53	23	17	1	80.85
治疗	94	60	26	8	0	91.49*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement of clinical symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	心绞痛发作频率/(次·周 ⁻¹)	持续时间/min	VAS评分
对照	94	治疗前	5.25 ± 1.32	10.29 ± 2.25	7.14 ± 1.22
		治疗后	3.82 ± 0.76*	7.41 ± 1.02*	5.26 ± 0.85*
治疗	94	治疗前	5.44 ± 1.29	10.61 ± 2.29	7.32 ± 1.43
		治疗后	2.04 ± 0.87*▲	3.25 ± 0.95*▲	3.21 ± 0.32*▲

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 两组心功能水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	CI/(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	SV/mL	LVEF/%	CO/(L·min ⁻¹)
对照	94	治疗前	2.56 ± 0.41	68.17 ± 6.81	52.45 ± 6.12	4.29 ± 0.45
		治疗后	2.88 ± 0.32*	71.09 ± 5.08*	54.48 ± 5.14*	4.63 ± 0.32*
治疗	94	治疗前	2.51 ± 0.38	67.84 ± 5.73	53.22 ± 5.23	4.27 ± 0.51
		治疗后	3.05 ± 0.43*▲	76.22 ± 6.43*▲	58.04 ± 7.02*▲	4.98 ± 0.44*▲

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 两组血管内皮细胞功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on vascular endothelial cell function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET/(pg·mL ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	NO/(mol·mL ⁻¹)
对照	94	治疗前	96.25 ± 14.17	156.35 ± 23.95	35.22 ± 7.41
		治疗后	75.55 ± 9.63*	203.44 ± 30.55*	40.15 ± 8.62*
治疗	94	治疗前	97.02 ± 15.68	158.06 ± 24.48	36.14 ± 6.39
		治疗后	46.58 ± 10.06*▲	265.49 ± 35.47*▲	52.39 ± 9.22*▲

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 两组氧化应激水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on oxidative stress levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MDA/(μmol·L ⁻¹)	SOD/(μU·L ⁻¹)	GSH-PX/(ng·mL ⁻¹)
对照	94	治疗前	11.38 ± 1.31	70.48 ± 7.31	103.25 ± 12.84
		治疗后	9.22 ± 1.03*	86.79 ± 10.02*	120.47 ± 13.59*
治疗	94	治疗前	11.21 ± 1.27	70.25 ± 7.41	102.99 ± 11.22
		治疗后	7.45 ± 0.83*▲	105.33 ± 12.46*▲	138.91 ± 15.22*▲

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 两组不良反应发生情况

治疗期间, 对照组患者出现恶心呕吐 2 例, 头晕恶心 1 例, 不良反应发生率为 3.19%; 治疗组出现恶心呕吐 2 例, 头晕恶心 3 例, 不良反应发生率为 5.32%; 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

研究显示, 农村冠心病总体粗发病率为 5.29%, 60 周岁以上人群则高达 6.83%^[6]。根据《中国卫生和计划生育统计年鉴》报告研究结果显示, 2016 年国内城市居民冠心病死亡率高达 113.46/10 万, 且呈现逐年增加趋势^[7], 冠状动脉粥样硬化是冠心病的基本病理特征, 多种因素如局部血流动力学、脂代谢、血管内皮细胞功能及氧化应激等与冠状动脉粥样硬化形成有关^[1]。心绞痛是冠心病中最为常见的类型, 劳累性心前区疼痛及其易并发急性心肌梗死、急性脑梗死等危急重症, 严重影响患者生活质量和预后。

美托洛尔属于 β_1 受体阻滞剂, 可选择性阻断 β_1 受体, 拮抗儿茶酚胺作用, 减弱心肌收缩力和减少心肌耗氧量, 还能通过相对延长舒张期, 增加心肌血流灌注, 最终达到增加运动耐量和减少心绞痛发作频率的目的^[2, 8], 酒石酸美托洛尔片单独治疗冠心病心绞痛临床疗效有限, 总体有效率仅仅在 80%左

右^[9], 因此, 如何进一步提高治疗疗效成为临床上值得探讨的重要问题。近年来, 中药制剂联合西药治疗方案逐渐被大多数学者采用, 中药制剂能显著提高单独采用西药治疗的临床疗效, 且未增加不良反应的发生风险^[10-11]。冠心苏合软胶囊是由苏合香、冰片、乳香等多味中药制成的复方中药制剂, 可用于治疗冠心病心绞痛、急性心肌梗死等^[3, 12]。本研究发现, 冠心苏合软胶囊辅助治疗能显著提高酒石酸美托洛尔片治疗冠心病心绞痛的临床疗效, 不仅能明显改善患者心绞痛发作频率、每次心绞痛的持续时间和心前区疼痛程度, 同时心功能也得到明显改善, 提示冠心苏合软胶囊治疗冠心病心绞痛临床疗效显著。苏合香是冠心苏合软胶囊中的主要成分之一, 能显著提高心肌抵抗缺血缺氧能力, 提高冠状动脉血流量^[13]; 动物实验证实, 苏合香具有抗心肌缺血、减轻再灌注损伤的功效, 另一方面也能降低小鼠心肌梗死面积百分比, 且呈现浓度相关性^[14]; 在机制上, 苏合香能显著抑制乳酸脱氢酶、肌酸激酶的释放以及心肌细胞的凋亡来改善心肌缺血再灌注损伤^[15]; 目前国内关于冠心苏合软胶囊的临床研究报道较少。赵小瑞^[12]发现冠心苏合软胶囊可以提高急性心肌梗死患者的心功能水平, 主要机制与其显著提高 GSH 和 SOD 水平并降低 MDA 水平有关, 与本研究结果一致。

血管内皮细胞是一层覆盖在血管腔表面的鳞状细胞,可合成和分泌多种舒张和收缩血管因子,内皮细胞功能障碍与冠心病关系密切,ET是强有力的缩血管因子,ET表达上调后可引起血管收缩,加重心肌缺血缺氧。NO可扩张血管,也能抑制血小板聚集和阻止氧自由基产生,具有保护心肌作用^[16],研究显示,冠心病心绞痛患者经过治疗后血清中ET表达水平显著降低,而NO水平显著升高^[17]。VEGF是调节血管生成和细胞增殖的标志物^[16],冠心病患者冠状动脉粥样硬化和血管痉挛会诱导VEGF上调^[18],VEGF通过促进冠脉粥样斑块的炎症反应及血管中血栓的形成而在冠心病的发病机制中发挥着重要作用^[16];另一方面,氧化应激反应与抗氧化减弱及活性氧自由基分泌上调与冠心病心绞痛的发病机制关系同样密切,GSH-PX和SOD是抗氧化系统重要成分,而MDA是氧自由基刺激后的直接产物,可反映氧化应激反应的程度^[19],冠心病患者血清GSH和SOD水平显著降低,而MDA水平显著升高。本研究结果发现,治疗后,治疗组患者血清ET和MDA显著降低,而NO、VEGF、SOD和GSH-PX水平显著升高,提示冠心苏合软胶囊治疗冠心病心绞痛的机制在于其与改善血管内皮细胞功能和氧化应激水平有关。在治疗安全性上,两组不良反应发生率无显著差异,提示冠心苏合软胶囊治疗冠心病心绞痛安全性较高。

综上所述,冠心苏合软胶囊联合酒石酸美托洛尔片治疗冠心病心绞痛临床疗效显著,能明显改善患者临床症状和心功能水平,与其能显著改善血管内皮细胞功能和氧化应激水平有关,此外,治疗期间安全性较高,本研究治疗方案值得进一步在临床上推广使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.
- [2] 应用肾上腺素能受体阻滞剂规范治疗冠心病中国专家共识组.应用肾上腺素能受体阻滞剂规范治疗冠心病的中国专家共识[J].中国循环杂志,2020,35(2):108-123.
- [3] 郑金荣.冠心苏合香胶囊治疗冠心病心绞痛40例临床观察[J].现代中西医结合杂志,2003,12(17):1859.
- [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,2002:68-73.
- [5] Scott J, Huskisson E C. Graphic representation of pain[J]. *Pain*, 1976, 2(2): 175-184.
- [6] 沈珈谊,王苏英,李珊,等.浙江省社区中老年人群冠心病患病率调查及危险因素分析[J].临床心血管病杂志,2020,36(9):805-809.
- [7] 国家卫生和计划生育委员会.中国卫生和计划生育统计年鉴2017[M].北京:中国协和医科大学出版社,2017:284.
- [8] 谢冰清,吴红葵.不同剂量替格瑞洛联合美托洛尔缓释片治疗老年冠心病不稳定心绞痛的效果[J].药物评价研究,2019,42(7):1366-1370.
- [9] 周淑妮,侯莉.麝香心脑乐胶囊联合美托洛尔治疗冠心病心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(3):644-647.
- [10] 胡俊兴.冠心宁注射液联合美托洛尔治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(8):1449-1453.
- [11] 赵晓霞,赵巍,张永文.中药制剂关键质量属性确认的思考[J].中草药,2019,50(17):4008-4012.
- [12] 赵小瑞.PCI联合冠心苏合胶囊对急性心肌梗死病人心功能及氧化应激水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(21):3152-3154.
- [13] 王洋,徐珠屏,王建,等.苏合香概述[J].中药与临床,2013,4(3):49-52.
- [14] 陈念,王建,樊亚梅,等.苏合香对大鼠心肌缺血的影响[J].中成药,2019,41(3):533-538.
- [15] 王宇,苟定芬.苏合香抗心肌缺血模型大鼠的疗效及剂量关系[J].中医学报,2019,34(10):2157-2163.
- [16] 马彩云,柳景华,马芹,等.冠心病与血管内皮细胞标志物关系的研究[J].中国介入心脏病学杂志,2016,24(2):104-106.
- [17] 徐立彦,詹燕.丹七片联合氨氯地平治疗冠心病心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(3):482-486.
- [18] 李婷,刘访遥.血清单核细胞趋化蛋白-1、血管内皮生长因子与冠状动脉粥样硬化的关系[J].社区医学杂志,2010,8(19):10-12.
- [19] 刘小菊,雷新,张润峰.氧化应激反应在冠心病发病中的作用研究进展[J].岭南心血管病杂志,2020,26(5):615-618.

[责任编辑 金玉洁]