

磺达肝癸钠联合美托洛尔治疗老年不稳定型心绞痛的临床研究

卢谦, 叶少武*, 黄河

梧州市人民医院 心血管内科, 广西 梧州 543002

摘要: **目的** 探讨磺达肝癸钠与美托洛尔联合治疗老年不稳定型心绞痛的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 1 月—2022 年 1 月在梧州市人民医院治疗的 102 例心绞痛患者, 根据随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 51 例。对照组口服酒石酸美托洛尔片, 25 mg/次, 2 次/d。在对照组基础上, 治疗组皮下注射磺达肝癸钠注射液, 2.5 mg/次, 1 次/d。两组患者治疗 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间、心绞痛发作次数和持续时间, 血清因子 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-18 (IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 (98.04%) 明显高于对照组有效率 (82.35%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状改善时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组心绞痛发作次数、持续时间较治疗前均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清因子 IL-6、IL-18、TNF- α 、CRP 水平较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组的 IL-6、IL-18、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 磺达肝癸钠联合美托洛尔治疗老年不稳定型心绞痛效果显著, 可降低发作次数, 有效降低炎症因子, 且安全性高。

关键词: 磺达肝癸钠注射液; 酒石酸美托洛尔片; 老年不稳定型心绞痛; C 反应蛋白; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)10-2268-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.016

Clinical study on fondaparinux sodium combined with metoprolol tartrate in treatment of senile unstable angina pectoris

LU Qian, YE Shao-wu, HUANG He

Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Wuzhou, Wuzhou 543002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of fondaparinux sodium combined with metoprolol tartrate in treatment of senile unstable angina pectoris. **Methods** Patients (102 cases) with angina pectoris in the People's Hospital of Wuzhou from January 2020 to January 2022 were divided into control and treatment group by random number table method, and each group had 51 cases. Patients in the control group were *po* administered with Metoprolol Tartrate Tablets, 25 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *sc* injection administered with Fondaparinux Sodium Injection on the basis of the control group, 2.5 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of clinical symptom, the frequency and duration of angina pectoris attacks, the levels of serological IL-6, IL-18, TNF- α , and CRP, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (98.04%) was significantly higher than that of the control group (82.35%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of symptom in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and duration of angina pectoris in two groups were 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, the serum levels of IL-6, IL-18, TNF- α , and CRP in two groups were significantly lower than those before treatment, and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of fondaparinux sodium combined with metoprolol tartrate in treatment of senile unstable angina pectoris is remarkable, can reduce the number of attacks, effectively reduce inflammatory factors, and the safety is high.

Key words: Fondaparinux Sodium Injection; Metoprolol Tartrate Tablets; senile unstable angina pectoris; CRP; IL-1 β ; TNF- α

收稿日期: 2022-02-18

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (Z20201026)

作者简介: 卢谦, 主任医师, 研究方向为心血管内科。E-mail: 59373572@qq.com

*通信作者: 叶少武, 主任医师, 主要从事心血管疾病临床与基础研究。E-mail: 1123872725@qq.com

不稳定型心绞痛是冠心病较高危的类型,其发生随年龄而升高,中老年患病较高,男性高于女性发病率^[1]。不稳定型心绞痛进展迅速、易演变为急性心肌梗死的危险,随着生活环境、生活水平及模式发生较大变化,发病率、死亡率均呈上升趋势^[2],以致患者生活质量严重受到一定程度影响,甚至患者生命受到威胁^[3]。如果能及时早期发现病变,应用抗凝治疗,可有效减少缺血事件的发生,极大的降低病死率,并减少相关并发症,对患者的预后起到改善作用^[4]。磺达肝癸钠是人工合成的活化因子 Xa 抑制剂,可以减少凝血酶的生成,但并不完全阻止其生成,从而防止了过度抗凝,达到治疗的目的^[5]。美托洛尔是 β_1 受体阻断药,能有效治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病,发挥心血管保护作用^[6]。因此,本研究采用磺达肝癸钠注射液联合美托洛尔治疗老年不稳定型心绞痛,以观察临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2020 年 1 月—2022 年 1 月在梧州市人民医院住院治疗的 102 例心绞痛患者为研究对象,其中男性 56 例,女性 46 例;年龄 60~78 岁,平均年龄(69.43±1.65)岁;病程 2.5~5.5 年,平均病程(4.66±1.74)年。

纳入标准:(1)符合不稳定型心绞痛的诊断标准^[7];(2)发作时心电图 2 个相连导联 ST 段压低 ≥ 0.1 mV 或抬高 ≥ 0.1 mV(胸导联 ≥ 0.2 mV);(3)年龄 >60 岁;(4)患者本人及家属签订知情同意书。排除标准:(1)患有肺、肝、肾等严重疾病者;(2)药物过敏史;(3)血液性疾病;(4)患有免疫性疾病者及因其他疾病导致的胸痛;(5)恶性肿瘤及精神性疾病。

1.2 药物

酒石酸美托洛尔片由阿斯利康药业(中国)有限公司生产,规格 25 mg/片,产品批号 201912023、202111017。磺达肝癸钠注射液由 Aspen Notre Dame de Bondeville 生产,规格 0.5 mL:2.5 mg,产品批号 201911030、202112021。

1.3 分组及治疗方法

根据随机数字法分为对照组和治疗组,每组各 51 例。其中对照组男性 27 例,女性 24 例;年龄 60~73 岁,平均年龄(66.52±1.43)岁;病程 2.5~4.6 年,平均病程(3.55±1.29)年。治疗组男性 29 例,女性 22 例;年龄 64~78 岁,平均年龄(71.36±1.31)

岁;病程 3~5.5 年,平均病程(4.25±1.52)年。两组患者一般临床资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服酒石酸美托洛尔片,25 mg/次,2 次/d。在对照组的基础上,治疗组皮下注射磺达肝癸钠注射液,2.5 mg/次,1 次/d。两组患者用药 7 d 后观察效果。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效:治疗后心绞痛症状消失。有效:治疗后心绞痛症状明显改善(发作 ≤ 2 次/周)。无效:临床症状无改变,有甚者心绞痛发作次数、持续时间趋于加重状态。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心绞痛发作情况 药物治疗期间,观察并记录两组患者心前区疼痛、胸闷、周身乏力、气短等症改善时间;记录患者心绞痛持续时间、心绞痛发作次数。

1.5.2 血清因子 于治疗前后,抽取患者晨间空腹上层血清 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离出上层血清冰箱保存,采用酶联免疫吸附法分析 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,严格按照试剂盒操作要求进行。

1.6 不良反应观察

治疗过程中,及时记录与药物有关的眩晕、恶心、腹泻、低血压等情况,进行分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理,计数资料用 χ^2 检验,以百分比表示;计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 29 例,有效 13 例,无效 9 例;治疗组显效 42 例,有效 8 例,无效 1 例;治疗组临床总有效率(98.04%)明显高于对照组(82.35%, $P<0.05$),见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

经治疗,治疗组患者心前区疼痛、胸闷、周身乏力、气短改善时间均明显早于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组心绞痛发作次数、持续时间比较

经治疗,两组心绞痛发作次数、持续时间较治疗前均下降($P<0.05$),且治疗组治疗后的心绞痛

发作次数、持续时间均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学水平比较

经治疗, 两组血清因子 IL-6、IL-18、TNF- α 、CRP 水平较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组的 IL-6、IL-18、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组

($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组出现恶心 3 例, 头晕 2 例, 腹泻 2 例, 低血压 2 例; 治疗组出现恶心 1 例, 头晕 1 例, 腹泻 1 例, 低血压 1 例; 治疗组不良发生率 7.84% 明显低于对照组 17.65% ($P < 0.05$), 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	总有效率/%
对照	51	29	13	9	82.35
治疗	51	42	8	1	98.04*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	心前区疼痛改善时间/d	胸闷改善时间/d	周身乏力改善时间/d	气短改善时间/d
对照	51	3.47 \pm 0.79	5.33 \pm 0.43	3.54 \pm 0.51	4.62 \pm 0.42
治疗	51	1.65 \pm 0.83*	3.17 \pm 0.36*	2.46 \pm 0.39*	3.35 \pm 0.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组心绞痛发作次数、持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on number and duration of angina pectoris attacks between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	心绞痛持续时间/(min·次 ⁻¹)		心绞痛发作次数/(次·周 ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	4.55 \pm 0.53	2.99 \pm 0.46*	5.33 \pm 0.74	4.84 \pm 0.61*
治疗	51	4.48 \pm 0.34	1.31 \pm 0.27* [▲]	5.28 \pm 0.66	2.19 \pm 0.24* [▲]

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 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-18/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	43.68 \pm 7.47	116.84 \pm 15.23	42.59 \pm 6.41	14.23 \pm 5.22
		治疗后	36.28 \pm 6.71*	93.75 \pm 13.65*	36.22 \pm 5.35*	8.57 \pm 3.16*
治疗	51	治疗前	42.86 \pm 7.65	115.93 \pm 15.36	42.88 \pm 6.54	14.161 \pm 4.88
		治疗后	23.87 \pm 5.41* [▲]	79.72 \pm 12.84* [▲]	23.74 \pm 4.24* [▲]	5.44 \pm 2.15* [▲]

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	恶心/例	头晕/例	腹泻/例	低血压/例	发生率/%
对照	51	3	2	2	2	17.65
治疗	51	1	1	1	1	7.84*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

老年不稳定型心绞痛发病机制是由冠状动脉粥样斑块破裂、斑块内出血、附壁血栓形成及血小板黏附、聚集和释放,凝血系统激活形成血栓^[9]。同时伴有血管痉挛,引起血管腔明显狭窄,因病理机制为不稳定性动脉粥样斑块破裂,引起血管内皮胶原蛋白和组织因子的暴露出来,以致使血小板活化,大量因子聚集于斑块破裂处^[10]。随着病变的持续进展,冠脉周围有数量不等的结缔组织沉积,血管壁弥漫性增厚,逐渐演变成纤维斑块,斑块内脂质池容积发生不断增大^[11]。反复发生的附壁血栓使动脉管腔逐渐缩窄,血液流速对管壁应力的增加,致使斑块形成裂纹,最终导致急性心肌缺血或坏死形成,并加重病情^[12]。研究发现,不稳定型心绞痛老年患者的冠脉狭窄程度,多为轻度狭窄和中度狭窄,而病变斑块由稳定转变为非稳定的过程中,急性炎症反应、激活的炎症细胞等起了关键作用^[13]。在治疗中,美托洛尔是选择性 β 受体阻滞剂,能通过抑制交感神经活性来减慢心率,降低心肌耗氧量,改善心肌缺血^[6]。磺达肝癸钠注射液可通过结构改良,特异性与对抗凝血酶活化部位结合,导致因子Xa的快速抑制,进而抑制凝血级联反应,减少出血发生的特点^[14]。

本研究结果表明,经治疗,治疗组出现的心前区疼痛、胸闷、周身乏力、气短等症状改善时间均低于对照组。说明磺达肝癸钠注射液与美托洛尔治疗确切,引起的症状得以有效改善,患者机能恢复较快。本研究中,治疗组治疗后IL-6、IL-18、TNF- α 、CRP水平均低于对照组。说明磺达肝癸钠注射液与美托洛尔治疗,可有效降低血脂及炎症因子水平,进而改善心肌供血,加快心血管疾病的恢复^[15]。其中IL-6水平升高可促进心肌细胞表达细胞间黏附分子增加,释放大炎症因子,引发斑块局部的炎症反应,使斑块易于破裂。TNF- α 可诱导血小板黏附,增强血管细胞增殖趋化作用,能造成血管内皮细胞损伤,使斑块破裂引发病^[16]。hs-CRP通过活化C反应蛋白受体产生细胞因子,释放大自由基,引起血管痉挛,使动脉粥样硬化斑块最终破裂。IL-18水平升高与动脉粥样硬化斑块的不稳定性相关,在该病的发生和发展、粥样斑块破裂的过程中起重要作用^[17]。

综上所述,磺达肝癸钠注射液联合美托洛尔治疗老年不稳定型心绞痛效果显著,可降低心绞痛发作次数,能有效改善血脂水平及降低炎症因子,不良率发生低,且安全有效,值得临床借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 方唯一, 刘欣. 不稳定型心绞痛的治疗进展 [J]. 大连医科大学学报, 2000, 22(1): 57-61.
- [2] 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.
- [3] 戴倩, 王俊. 不稳定型心绞痛治疗进展 [J]. 疑难病杂志, 2007, 6(8): 505-508.
- [4] 吕钰, 吕新华, 耿君, 董丽华. 不稳定型心绞痛的治疗进展 [J]. 中国综合临床, 2000, 16(1): 67-69.
- [5] 杨超. 磺达肝癸钠和低分子肝素钙对不稳定型心绞痛的疗效与安全性比较 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(1): 68-70.
- [6] 王子良, 刘伟霞, 范赛, 等. 酒石酸美托洛尔治疗不稳定型心绞痛的临床疗效 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(24): 137-138.
- [7] 沈璐华. 加强对不稳定性心绞痛的诊断与治疗 [J]. 中国医刊, 2001, 36(11): 2-3.
- [8] 都本洁. 实用心血管病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2000: 568-574.
- [9] 魏仲航, 孙晓莉, 石伟东. 老年不稳定性心绞痛临床特点 [J]. 中国实验诊断学, 2004, 8(4): 363-364.
- [10] 高方, 宾建平, 肖文星. 不稳定型心绞痛的病因和发病机制 [J]. 新医学, 2004, 35(9): 520-521.
- [11] 罗俊, 刘运德. 不稳定型心绞痛研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2000, 21(5): 301-305.
- [12] 胡大一, 许俊堂. 不稳定性心绞痛的抗凝治疗 [J]. 中国医刊, 2001, 36(11): 13-16.
- [13] 康彩练, 杨钧国. 不稳定型心绞痛的发病机制和治疗进展 [J]. 临床心血管病杂志, 1999, 15(9): 429-431.
- [14] 毛幼林, 于力, 王瑞敏, 等. 磺达肝癸钠对不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(17): 145-146.
- [15] 李晓涛, 夏岳, 郭喜朝. 不稳定型心绞痛病人血清炎症因子水平 [J]. 岭南心血管病杂志, 2006, 12(6): 392-394.
- [16] 吕新华, 何勇, 廖昆, 熊清萍. 不稳定型心绞痛患者肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6活性水平的观察 [J]. 湖南学院学报, 2005, 7(1): 17-18.
- [17] 朱林, 王焰兵, 曾爱平. 不稳定型心绞痛患者治疗前后血浆炎症因子水平的变化 [J]. 中国基层医药, 2012, 19(20): 3127-3128.

[责任编辑 金玉洁]