# 益心康泰胶囊联合替罗非班治疗不稳定型心绞痛的临床研究

段娜娜1, 姬玲粉1, 宋溢娟1, 许锦锦1, 康艳丽1, 李转珍2, 赵富利1

- 1. 河南科技大学第一附属医院 全科医学科,河南 洛阳 471000
- 2. 河南科技大学第一附属医院 心血管内科,河南 洛阳 471000

要:目的 探讨益心康泰胶囊联合替罗非班治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。方法 选择 2020 年 6 月—2021 年 12 月 河南科技大学第一附属医院收治的 136 例不稳定型心绞痛患者,采用随机数字表法分为对照组(68 例)和治疗组(68 例)。 对照组静脉注射盐酸替罗非班氯化钠注射液, 起始 30 min 滴注速率为 0.4 μg/(kg·min), 输注量完成后, 继续以 0.1 μg/(kg·min) 的速率维持滴注,1次/d。在对照组的基础上,治疗组口服益心康泰胶囊,2粒/次,3次/d。两组患者应用药物7d。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,心功能指标左室舒张期容积(EDV)、左室射血分数(LVEF)、心脏每搏 输出量(SV)和左心室舒张末期压(LVSP),血清白细胞介素-6(IL-6)、血管细胞黏附因子(sVCAM-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和血清内皮素-1(ET-1)水平,及不良反应。结果 治疗后,治疗组总有效率(98.53%)明显高于对照组(85.29%, P< 0.05)。治疗后,治疗组患者临床症状改善时间均明显早于对照组(P < 0.05)。治疗后,两组患者 LVEF、SV 指标均明显升 高,而 LVSP、EDV 指标均显著降低(P<0.05);且治疗组 LVEF、SV 指标均高于对照组,LVSP、EDV 指标均低于对照组 (P<0.05)。治疗后,两组患者血清 IL-6、MMP-9、sVCAM-1、ET-1 水平明显下降 (P<0.05);且治疗组的 IL-6、MMP-9、 sVCAM-1、ET-1 水平均明显低于对照组(P<0.05)。治疗组不良反应发生率明显低于对照组(P<0.05)。结论 替罗非班与 益心康泰胶囊联合治疗不稳定型心绞痛疗效确切,可明显改善心肌缺血状态,减弱炎症反应。

关键词: 益心康泰胶囊; 盐酸替罗非班氯化钠注射液; 不稳定型心绞痛; 左室舒张期容积; 左室射血分数; 血管细胞黏附因 子;基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2022)12 - 2776 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.017

# Clinical study on Yixin Kangtai Capsules combined with tirofiban in treatment of unstable angina pectoris

DUAN Na-na<sup>1</sup>, JI Ling-fen<sup>1</sup>, SONG Yi-juan<sup>1</sup>, XU Jin-jin<sup>1</sup>, KANG Yan-li<sup>1</sup>, LI Zhuan-zhen<sup>2</sup>, ZHAO Fu-li<sup>1</sup>

- 1. Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China
- 2. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Yixin Kangtai Capsules combined with tirofiban in treatment of unstable angina pectoris. Methods Patients (136 cases) with unstable angina pectoris in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from June 2020 to December 2021 were divided into control (68 cases) and treatment (68 cases) group according to the random number table method. Patients in the control group were iv administered with Tirofiban Hydrochloride and Sodium Chloride Injection, the initial drip rate of 30 min is 0.4 µg/(kg·min), after the infusion volume was completed, continued to maintain the drip at a rate of 0.1 µg/(kg·min), once daily. Patients in the treatment group po administered with Yixin Kangtai Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of symptom, the cardiac function indexes LVEF, SV, LVSP, and EDV, the levels of serum factor IL-6, MMP-9, sVCAM-1, and ET-1, and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. Results After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (98.53%) was significantly higher than that of

收稿日期: 2022-07-22

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190576)

作者简介: 段娜娜, 女, 硕士, 主要从事全科医学科工作。E-mail: nana19882012@163.com

the control group (85.29%, P < 0.05). After treatment, the improvement time of clinical symptoms in the treatment group was significantly earlier than that in the control group (P < 0.05). After treatment, LVEF and SV indexes were significantly higher in two groups, while LVSP and EDV indexes were significantly decreased (P < 0.05). LVEF and SV indexes in treatment group were higher than those in control group, LVSP and EDV indexes were lower than those in control group (P < 0.05). After treatment, serum levels of IL-6, MMP-9, sVCAM-1 and ET-1 in two groups were significantly decreased (P < 0.05). The levels of IL-6, MMP-9, sVCAM-1 and ET-1 in the treatment group were significantly lower than those in the control group (P < 0.05). The incidence of adverse reactions in the treatment group was significantly lower than that in the control group (P < 0.05). Conclusion The curative effect of tirofiban combined with Yixin Kangtai Capsules in treatment of unstable angina pectoris is definite, can obviously improve the state of myocardial ischemia and weaken the inflammatory reaction.

现代药物与临床

Key words: Yixin Kangtai Capsules; Tirofiban Hydrochloride and Sodium Chloride Injection; unstable angina pectoris; EDV; LVEF; sVCAM-1; MMP-9

不稳定型心绞痛是循环系统常见病, 是介于稳 定型心绞痛和急性心肌梗死之间的临床状态[1]。其 病因是在冠状动脉粥样硬化的基础上, 引起血管内 斑块破裂, 以致血栓形成, 使心肌供血、供氧发生 急剧减少而发病[2]。中医学认为该病属"胸痹"等范 畴,其病位在心,与肺、肝、肾、脾等脏器[3]。该病 因"瘀""痰"诱发,其阻滞脉络,致血运不通,心 失所养是诱发胸痹的因素[4]。益心康泰胶囊具有养 阴补血、化瘀清腑、通脉降浊的功效,可扩张动脉 血管,改善体内微循环,增加心脑氧供状态,从而 保护心肌细胞[5]。替罗非班通过阻止纤维蛋白原与 糖蛋白 IIb/IIIa 结合,而阻断血小板聚集的产生[6]。 为此,本研究探讨益心康泰胶囊与替罗非班联合治 疗不稳定型心绞痛的临床疗效。

# 1 资料与方法

## 1.1 一般临床资料

选取 2020 年 6 月—2021 年 12 月河南科技大学 第一附属医院心血管科收治的 136 例不稳定型心绞 痛患者为研究对象,其中男性69例,女性67例; 年龄 45~79 岁, 平均年龄 (63.04±1.43) 岁; 病程 7个月~12年,平均病程(6.35±0.64)年;心功能 分级: Ⅱ级 97 例, Ⅲ级 39 例。

纳入标准:(1)纳入患者均符合不稳定型心绞痛 的诊断标准[7]; (2) 心电图 ST 段异常,病情发作时 T 波呈伪性改变; (3) 所有受试者均为 NYHA 心功 能分级: Ⅱ级以上;(4)患者及家属签订知情同意书。 排除标准:(1)合并肝肾功能严重不全者;(2)药物 过敏史; (3) 妊娠及哺乳妇女; (4) 患有免疫性疾 病及精神性疾病。

#### 1.2 药物

盐酸替罗非班氯化钠注射液由四川美大康佳乐 药业有限公司生产,规格 100 mL:5 mg (按 C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S 计),产品批号 202003023、202201017。 益心康泰胶囊由青海益欣药业有限责任公司生产, 规格 0.5 g/粒,产品批号 202010406、202203011。

#### 1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗 组,每组各 68 例;其中对照组男 35 例,女 33 例; 年龄 45~77 岁, 平均年龄(61.02±1.23)岁; 病程 7个月~10年,平均病程(8.50±0.84)年;心功能 分级: Ⅱ级 47 例, Ⅲ级 21 例。治疗组男 34 例, 女 34 例; 年龄 47~79 岁, 平均年龄 (63.00±1.17) 岁; 病程 9~12 年, 平均病程(10.50±0.92)年; 心功能分级: II级 50 例, III级 18 例。两组资料比 较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉注射盐酸替罗非班氯化钠注射 液, 起始 30 min 滴注速率为 0.4 μg/(kg·min), 起始 输注量完成后,继续以 0.1 μg/(kg·min)的速率维持 滴注,1次/d。在对照组的基础上,治疗组口服益心 康泰胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。两组患者应用药物 7 d 观察疗效情况。

#### 1.4 疗效评价标准<sup>[8]</sup>

显效:治疗后,患者心绞痛等症状基本消失, 心功能恢复基本正常;有效:患者症状及体征有所 好转,心功能接近正常;无效:上述情况未见改变, 病情加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

#### 1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 使用两种药物治疗期间,嘱 患者本人记录自身出现胸闷、气短、心前区疼痛、 乏力等临床症状缓解时间。

1.5.2 心功能 采用飞利浦多普勒彩色超声心动图 检测治疗前后患者心功能情况,包括左室舒张末期 容积(EDV)、左室射血分数(LVEF)、心脏每搏输 出量(SV)、左心室舒张末期压(LVSP),严格按照标准操作。

1.5.3 血清学因子 治疗前后,清晨采集所有患者空腹静脉血 5 mL,使用离心机分离,血清保存,采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素-6(IL-6)、血管细胞黏附因子(sVCAM-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血清内皮素-1(ET-1)水平,按试剂盒标准执行操作。

#### 1.6 不良反应

治疗时期间,观察患者因药物所引发的恶心、 发热、头痛、药物性皮疹等不良反应情况。

# 1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理, 计数资料用  $\chi^2$  检验, 以百分比表示; IL-6、MMP-9、sVCAM-1、ET-1 水平计量资料用 t 检验, 以  $\overline{x} \pm s$  表示。

#### 2 结果

#### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率为98.53%,显著高于

对照组(85.29%, P<0.05), 见表 1。

# 2.2 两组症状改善时间比较

治疗后,治疗组临床症状中胸闷、气短、心前 区疼痛、乏力改善时间均短于对照组(*P*<0.05), 见表 2。

#### 2.3 两组心功能指标比较

治疗后,两组患者 LVEF、SV 均明显升高,而 LVSP、EDV 均显著降低(P<0.05);且治疗组 LVEF、SV 均高于对照组,LVSP、EDV 指标均低于对照组(P<0.05),见表 3。

#### 2.4 两组血清因子水平比较

治疗后,两组患者血清 IL-6、MMP-9、sVCAM-1、ET-1 水平明显下降(P<0.05),且治疗组的 IL-6、MMP-9、sVCAM-1、ET-1 水平均明显低于对照组(P<0.05),见表 4。

## 2.5 两组不良反应比较

治疗后,治疗组不良反应发生率 (5.88%) 明显 低于对照组 (14.71%, 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 | 68  | 40   | 18   | 10   | 85.29  |
| 治疗 | 68  | 56   | 11   | 1    | 98.53* |

与对照组比较: \*P<0.05

表 2 两组临床症状改善时间比较( $\frac{1}{x} \pm s$ )

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

| 组别 | n/例 | 胸闷改善时间/d          | 气短改善时间/d          | 心前区疼痛改善时间/d       | 乏力改善时间/d        |
|----|-----|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| 对照 | 68  | $3.67 \pm 0.85$   | $5.66 \pm 0.25$   | $3.84 \pm 0.57$   | $4.73 \pm 0.58$ |
| 治疗 | 68  | $1.88 \pm 0.73^*$ | $3.57 \pm 0.36^*$ | $2.21 \pm 0.30^*$ | $3.15\pm0.39^*$ |

与对照组比较: \*P<0.05

表 3 两组心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

| 组别 | n/例 | 观察时间 | LVEF/%             | LVSP/mm Hg         | SV/mL                               | EDV/mL             |
|----|-----|------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------|
| 对照 | 68  | 治疗前  | $43.27 \pm 4.94$   | $16.38 \pm 5.43$   | $55.81 \pm 5.36$                    | 64.54±4.27         |
|    |     | 治疗后  | $50.21 \pm 5.76^*$ | $13.71 \pm 3.25^*$ | $60.29 \pm 6.72^*$                  | $58.37 \pm 3.16^*$ |
| 治疗 | 68  | 治疗前  | $43.31 \pm 4.81$   | $16.41 \pm 5.26$   | $55.72 \pm 5.44$                    | $64.61 \pm 4.35$   |
|    |     | 治疗后  | 59.89±7.31*▲       | 9.15±2.54*▲        | $71.35 \pm 8.02^{* \blacktriangle}$ | 52.49 ± 2.68*▲     |

与同组治疗前比较:  $^*P$ <0.05;与对照组治疗后比较:  $^{\blacktriangle}P$ <0.05(1 mm Hg=133 Pa)

<sup>\*</sup>P < 0.05 vs control group

<sup>\*</sup> $P < 0.05 \ vs$  control group

<sup>\*</sup> $P < 0.05 \text{ } vs \text{ same group before treatment; } \blacktriangle P < 0.05 \text{ } vs \text{ control group after treatment}$  (1 mm Hg=133 Pa)

表 4 两组血清因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

| 组别 | n/例 | 观察时间 | IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> ) | $MMP-9/(ng \cdot mL^{-1})$ | sVCAM-1/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | ET-1/(μmol·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 对照 | 68  | 治疗前  | $45.64 \pm 7.81$           | $203.38 \pm 45.41$         | $721.34 \pm 35.20$             | $128.56 \pm 24.38$           |
|    |     | 治疗后  | $39.25 \pm 5.37^*$         | $174.71 \pm 36.15^*$       | $615.05 \pm 23.16^*$           | $109.37 \pm 19.26^*$         |
| 治疗 | 68  | 治疗前  | $45.81 \pm 7.70$           | $203.42 \pm 45.36$         | $720.41 \pm 35.14$             | $127.63 \pm 25.43$           |
|    |     | 治疗后  | 25.26±3.29*▲               | 150.38 ± 27.49*▲           | 527.18±19.23*▲                 | 95.31±17.15*▲                |

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

| 组别 | n/例 | 恶心/例 | 发热/例 | 头痛/例 | 药物性皮疹/例 | 发生率/% |
|----|-----|------|------|------|---------|-------|
| 对照 | 68  | 3    | 2    | 3    | 2       | 14.71 |
| 治疗 | 68  | 1    | 1    | 1    | 1       | 5.88* |

与对照组比较: \*P<0.05

## 3 讨论

不稳定型心绞痛大多数是动脉粥样硬化引起, 因动脉粥样斑块破裂, 血小板聚集与黏附增加, 最 后引起血栓形成門。动脉粥样硬化不仅可以引起冠 状动脉病变, 也会造成脑血管及外周血管的改变, 对患者的身心健康造成影响[10]。有研究证实,动脉 粥样硬化的形成与炎症反应、血管内皮损伤有着极 密切的关系[11]。炎症是动脉粥样硬化的最初要素, 大量单核巨噬细胞、IL-6、sVCAM-1、ET-1等炎症 介质, 在动脉粥样硬化形成的全过程, 病变逐渐趋 向于复杂化,以致加重病情[12]。中医学对该病认为 属"真心痛""厥心痛"等范畴,《灵枢•五邪》所言: "邪在心,则病心痛"[13]。该病的产生主要与年老体 虚、饮食失调、劳倦内伤、情志失节等有关,可引 起心气不足,血脉失运,瘀血停滞,痹阻不通,不 通则痛; 因此气虚、血瘀始终贯穿着该病的整个发 病过程,稳定斑块、降低心肌耗氧量、改善心肌供 血供氧、抑制血小板聚集是治疗不稳定型心绞痛的 关键[14]。益心康泰胶囊由大黄、黄芪、悬钩子、锁 阳、甘草、铁线莲共6味中药材组成,诸药合用共 起活血化瘀、通脉止痛之效[15],可发挥机体降低血 液粘度, 抗脂质过氧化反应的能力、改善微循环及 缺血缺氧细胞的能量代谢[16]。替罗非班是非肽类的 血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体的可逆性拮抗剂,可阻断 了血小板激活和聚集的最后共同通路, 从而改善心 脏的血供, 使心功能改善[17]。

本研究结果显示,治疗后,治疗组临床症状中

胸闷、气短、心前区疼痛、乏力等症状改善时间均 低于对照组。说明益心康泰胶囊与替罗非班同时治 疗效果显著, 可极大的改善患者因心绞痛引起的症 状, 机体机能恢复加快。本研究结果显示, 治疗组 治疗后 LVEF、SV 均高于对照组,LVSP、EDV 均 低于对照组, IL-6、MMP-9、sVCAM-1、ET-1 水平 均低于对照组。说明中西药物联合运用治疗,对患 者的冠状动脉及心肌供血情况改善较好,有效降低 血管内皮因子及炎症反应, 从而加快机体症状的恢 复状态[18]。其中 IL-6 是促炎症细胞因子, 水平升高 可诱导血小板黏附,增强血管细胞增殖迁移的能力, 加重脂质沉积形成动脉粥样硬化斑块。MMP-9水平 升高可使斑块纤维帽变薄,并造成斑块破裂出现裂 隙,从而激活血小板,最终诱发血栓形成[19]。 sVCAM-1 是促进冠心病发生发展的重要因子,水平 升高能强化内皮细胞的黏附,并向内皮下游走,其 黏附增加促进斑块的不稳定性。ET-1 是内皮细胞产 生强有力缩血管物质, 水平升高能促使血管平滑肌 增殖,引起血管收缩加重病情[20]。

综上所述,益心康泰胶囊联合替罗非班治疗不 稳定型心绞痛疗效确切,可使心肌缺血状态明显改 善,有助于炎症反应的减弱,患者预后良好,且安 全有效,值得推广。

# 利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 方唯一, 刘欣. 不稳定型心绞痛的治疗进展 [J]. 大连

<sup>\*</sup>P < 0.05 vs same group before treatment;  $\triangle P < 0.05 \text{ vs}$  control group after treatment

<sup>\*</sup> $P < 0.05 \ vs$  control group

- 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] 崔娜. 中医治疗不稳定型心绞痛研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(10): 877-878.
- [4] 肖阳, 张艳, 孙铭鸿. 中医药治疗不稳定型心绞痛研究 进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(2): 222-224.
- [5] 魏毅. 益心康泰胶囊对不稳定型心绞痛的疗效及对血管内皮素影响的观察 [J]. 中医研究, 2008, 21(10): 34-35.
- [6] 王永新. 替罗非班治疗不稳定型心绞痛 60 例临床观察 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(10): 76-77.
- [7] 李海燕. 不稳定型心绞痛的诊断与治疗 [J]. 中国实用 医刊, 2015(21): 126.
- [8] 都本洁. 实用心血管病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2000: 561-568.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 裴志勇, 杨庭树, 杜洛山, 盖鲁粤, 王禹. 不稳定型心

- 绞痛炎性因子与冠状动脉病变的对比研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2002, 18(7): 308-310.
- [13] 余承学. 中医治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床疗效 观察 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(5): 220-221.
- [14] 黄汉超,陈宏珪,吴伟. 中医药治疗不稳定型心绞痛的临床研究与治疗进展 [J]. 中医药学刊,2006(1): 101-104
- [15] 索志荣,程纯耀,刘效珍.益心康泰胶囊治疗不稳定型心绞痛合并高脂血症的疗效观察 [J]. 中国临床实用医学,2010(6):158-159.
- [16] 窦振华. 益心康泰胶囊治疗不稳定性心绞痛的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(16): 159-160.
- [17] 林桐梅. 替罗非班对不稳定型心绞痛患者疗效和近期 心血管事件发生率的影响 [J]. 中国实用医刊, 2011(8): 37-39.
- [18] 朱林,王焰兵,曾爱平. 不稳定型心绞痛患者治疗前后血浆炎性因子水平的变化 [J]. 中国基层医药, 2012, 19(20): 3127-3128.
- [19] 何亚菲, 夏大胜, 魏民新, 等. 不稳定型心绞痛患者血清细胞因子与基质金属蛋白酶-2 的关系 [J]. 新医学, 2011, 42(12): 801-804.
- [20] 汪玮, 刘志红, 曾磊. 不稳定型心绞痛患者外周血 TGFβ1、ET-1 对室性心律失常的预测价值及近期预后影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(5): 624-628.

[责任编辑 金玉洁]