

理气活血滴丸联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床研究

姜晓娜, 袁伟*, 王鹏, 宫钦季, 宋学文

中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心 五区门诊, 山东 青岛 266000

摘要: 目的 观察理气活血滴丸联合阿托伐他汀钙片治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。方法 选取2018年1月—2020年12月中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心收治的65例不稳定型心绞痛患者,将患者采取随机数字表法分为对照组和治疗组,其中对照组32例,治疗组33例。对照组患者口服阿托伐他汀钙片,2片/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服理气活血滴丸,10丸/次,3次/d。两组均治疗4周。观察两组的心电图疗效和临床疗效,比较临床症状、内皮功能[一氧化氮(NO)、内皮素(ET)]、氧化应激[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]和炎症因子指标[白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、 γ 干扰素(IFN- γ)]。结果 治疗后,治疗组的心电图总有效率、临床总有效率均明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组心绞痛发作频率减少,心绞痛持续时间缩短($P < 0.05$),且治疗组心绞痛发作频率低于对照组,心绞痛持续时间短于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组血清ET、MDA水平显著降低,NO、SOD水平显著升高($P < 0.05$),且治疗组的血清ET、MDA水平低于对照组,NO、SOD水平显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组血清IL-2、IL-6、IFN- γ 水平明显下降($P < 0.05$),且治疗组血清IL-2、IL-6、IFN- γ 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 理气活血滴丸联合阿托伐他汀钙片治疗不稳定型心绞痛疗效较好,可促进症状改善,改善机体内皮功能、氧化应激和炎症因子水平。

关键词: 理气活血滴丸;阿托伐他汀钙片;不稳定型心绞痛;一氧化氮;内皮素;丙二醛;超氧化物歧化酶;白细胞介素-2;白细胞介素-6;干扰素 γ

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)03-0635-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.025

Clinical study on Liqi Huoxue Dropping Pills combined with atorvastatin in treatment of unstable angina pectoris

JIANG Xiao-na, YUAN Wei, WANG Peng, GONG Qin-ji, SONG Xue-wen

Outpatient Service in Five Districts, Qingdao Special Service Sanatorium Center of the PLA Navy, Qingdao 266000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical value of Liqi Huoxue Dropping Pills combined with Atorvastatin Calcium Tablets in treatment of unstable angina pectoris. **Methods** Patients (65 cases) with unstable angina pectoris in Qingdao Special Service Sanatorium Center of the PLA Navy from January 2018 to December 2020 were divided into the control group (32 cases) and the treatment group (33 cases) according to the random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets, 2 tablets/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Liqi Huoxue Dropping Pills on the basis of the control group, 10 pills/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the electrocardiogram efficacy and clinical efficacies were evaluated, and clinical symptoms, endothelial function (NO and ET), oxidative stress (MDA and SOD), and inflammatory factor indicators (IL-2, IL-6, and IFN- γ) in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rates of ECG and clinical total effective rates in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and duration of angina pectoris in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the frequency and duration of angina pectoris in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of ET and MDA of two groups were significantly decreased, while the levels of NO and SOD were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of ET and MDA of the treatment group were lower than those of the control group, while the levels of NO and SOD were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2022-12-21

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(20203100721)

作者简介: 姜晓娜(1984—),女,山东昌邑人,主治医师,本科,研究方向为心血管疾病诊治。E-mail: xiaona19842022@163.com

*通信作者: 袁伟(1979—),女,山东青岛人,副主任医师,博士,研究方向为心血管疾病诊治。E-mail: banana1619@163.com

After treatment, the serum levels of IL-2, IL-6, and IFN- γ in two groups significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of IL-2, IL-6, and IFN- γ in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Liqi Huoxue Dropping Pills combined with Atorvastatin Calcium Tablets has clinical curative effect in treatment of unstable angina pectoris, can improve symptoms, endothelial function, oxidative stress, and inflammatory factor levels.

Key words: Liqi Huoxue Dropping Pills; Atorvastatin Calcium Tablets; unstable angina pectoris; NO; ET; MDA; SOD; IL-2; IL-6; IFN- γ

不稳定型心绞痛是介于急性心肌梗死和稳定型心绞痛之间的中间状态, 主要是由于动脉粥样斑块破裂或糜烂并发血管栓塞等导致的心肌供血不足症状^[1]。不稳定型心绞痛若得不到及时治疗, 可发展为急性心肌梗死, 甚至猝死, 严重危及患者的生命健康安全。现临床对于不稳定型心绞痛并无统一根治方案, 主要治疗原则为抗血小板聚集、稳定动脉粥样硬化和改善心肌血供^[2]。阿托伐他汀具有抗凝血作用和稳定动脉粥样斑块的作用, 既往常用于不稳定型心绞痛的治疗中, 但也有部分患者无法获得理想的治疗效果^[3]。理气活血滴丸具有温阳宽胸、理气活血的功效, 常用于治疗心绞痛 I、II 级心阳不足、心血瘀阻证^[4]。本研究观察了不稳定型心绞痛采用理气活血滴丸联合阿托伐他汀钙片的治疗效果, 旨在为不稳定型心绞痛的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心收治的 65 例不稳定型心绞痛患者。其中男性 36 例, 女性 29 例; 年龄 42~75 岁, 平均 (60.05 ± 4.28) 岁; 初发劳累性心绞痛 29 例, 静息心绞痛 22 例, 梗死后心绞痛 14 例; 合并基础疾病: 高血压 13 例, 糖尿病 7 例, 高血脂 7 例。本研究已通过医院伦理学委员会批准进行, 伦理审批号 2017 QDHJLY-1009-2。

纳入标准: (1) 符合不稳定型心绞痛的诊断标准^[5]; (2) 对本研究用药无过敏症者; (3) 对本研究知情同意。

排除标准: (1) 合并肝肾功能不全者; (2) 合并血液疾病者; (3) 合并甲状腺功能减退者; (4) 合并恶性肿瘤者; (5) 合并精神疾病、认知功能障碍等不能配合治疗者。

1.2 分组和治疗方法

将患者采取随机数字表法分为对照组和治疗组, 其中对照组 32 例, 治疗组 33 例。对照组中男性 17 例, 女性 15 例; 年龄范围为 42~73 岁, 平均 (59.94 ± 4.37) 岁; 初发劳累性心绞痛 14 例, 静息

心绞痛 10 例, 梗死后心绞痛 8 例; 合并基础疾病: 6 例合并高血压, 4 例合并糖尿病, 3 例合并高血脂。治疗组中男性 19 例, 女性 14 例; 年龄范围为 44~75 岁, 平均 (60.16 ± 5.29) 岁; 初发劳累性心绞痛 15 例, 静息心绞痛 12 例, 梗死后心绞痛 6 例; 合并基础疾病: 7 例合并高血压, 3 例合并糖尿病, 4 例合并高血脂。两组患者的一般资料对比无差异, 具有可比性。

两组患者均给予基础治疗, 如 β 受体阻滞药、阿司匹林、钙离子拮抗药等药物治疗, 偶有急性发作患者则舌下含服硝酸甘油。对照组患者口服阿托伐他汀钙片 (乐普制药科技有限公司生产, 规格 20 mg/片, 产品批号 20171214、20181115、20191012), 2 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服理气活血滴丸 (贵州民族药业股份有限公司生产, 规格 25 mg/丸, 产品批号 20171116、20191208、20190924), 10 丸/次, 3 次/d。两组均治疗 4 周。

1.3 临床疗效判定依据

1.3.1 心电图疗效^[6] 显效: 治疗后静息心电图恢复正常。好转: 治疗后 ST 段回升 1 mV 以上, 但未到正常水平, 主要导联倒置 T 波从平坦转变为直立。无效: 治疗后心电图未见明显变化。

总有效率 = (显效例数 + 好转例数) / 总例数

1.3.2 临床疗效^[7] 显效: 治疗后心绞痛或其发作次数、硝酸甘油消耗量减少超过 80%。有效: 治疗后心绞痛发作次数、硝酸甘油消耗量减少 50%~80%。无效: 治疗后心绞痛发作次数、硝酸甘油消耗量增多或减少低于 50%。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状 记录两组患者治疗前后的心绞痛持续时间、心绞痛发作频率。

1.4.2 血清内皮功能指标和炎症因子指标 抽取两组患者治疗前后的空腹静脉血 5 mL, 血液标本置于无菌 EP 管中, 室温下静置 0.5 h, 经离心半径 10 cm、3 600 r/min 的速率离心 14 min, 取得的上清液编号保存于低温冰箱中待检测。采用酶联免疫吸附

法检测血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、 γ 干扰素(IFN- γ)、内皮素(ET)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平,其中 IL-2、IL-6、IFN- γ 试剂盒均购买于武汉华美生物工程有限公司;ET 试剂盒购买于上海酶联生物科技有限公司;MDA、SOD 试剂盒均购买于上海舒话生物科技有限公司。采用硝酸还原酶法检测血清一氧化氮(NO)水平,其中所用试剂盒均购买于南京建成生物工程有限公司。

1.5 不良反应观察

观察两组患者用药的不良反应发生情况,包括头痛、头晕、皮疹等。

1.6 统计学方法

将所有数据用 SPSS 28.0 软件做正态性检验,符合正态分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验进行比较,计数资料以百分数表示,用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的心电图总有效率、临床总有

效率均明显高于对照组 ($P < 0.05$),见表 1、2。

2.2 两组临床症状比较

治疗后,两组心绞痛发作频率减少,心绞痛持续时间缩短 ($P < 0.05$),且治疗组心绞痛发作频率低于对照组,心绞痛持续时间短于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.3 两组血清内皮功能指标比较

治疗后,两组血清 ET、MDA 水平显著降低,NO、SOD 水平显著升高 ($P < 0.05$),且治疗组的血清 ET、MDA 水平低于对照组,NO、SOD 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

2.4 两组血清炎症因子指标比较

治疗后,两组血清 IL-2、IL-6、IFN- γ 水平明显下降 ($P < 0.05$),且治疗组血清 IL-2、IL-6、IFN- γ 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 5。

2.5 两组不良反应比较

对照组的不良反应发生率为 6.25%,治疗组的不良反应发生率为 9.09%,两组组间对比无统计学差异,见表 6。

表 1 两组心电图总有效率比较

Table 1 Comparison on electrocardiogram total efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	32	7	14	11	65.63
治疗	33	11	18	4	87.88*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床总有效率比较

Table 2 Comparison on clinical total efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	32	6	16	10	68.75
治疗	33	10	20	3	90.91*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on clinical symptoms 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)	心绞痛持续时间/min
对照	32	治疗前	14.97 $\pm$ 1.98	6.87 $\pm$ 1.02
		治疗后	9.60 $\pm$ 1.76*	3.23 $\pm$ 0.82*
治疗	33	治疗前	14.33 $\pm$ 2.09	6.95 $\pm$ 1.18
		治疗后	4.90 $\pm$ 1.21*▲	1.98 $\pm$ 0.69*▲

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 两组血清内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum endothelial function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NO/($\mu\text{mol mL}^{-1}$)	ET/(pg mL ⁻¹)	MDA/(nmol mL ⁻¹)	SOD/(NU mL ⁻¹)
对照	32	治疗前	29.24 $\pm$ 4.65	42.98 $\pm$ 5.39	4.73 $\pm$ 0.88	66.27 $\pm$ 6.21
		治疗后	40.89 $\pm$ 4.63*	31.95 $\pm$ 4.23*	3.16 $\pm$ 0.65*	81.64 $\pm$ 7.39*
治疗	33	治疗前	28.09 $\pm$ 5.74	43.06 $\pm$ 7.41	4.26 $\pm$ 0.79	67.25 $\pm$ 8.33
		治疗后	53.15 $\pm$ 6.48*▲	20.38 $\pm$ 4.25*▲	1.94 $\pm$ 0.52*▲	95.07 $\pm$ 6.31*▲

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 两组炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-2/(ng L ⁻¹)	IL-6/(pg mL ⁻¹)	IFN- γ /(ng L ⁻¹)
对照	32	治疗前	25.72 $\pm$ 3.19	32.65 $\pm$ 3.32	16.75 $\pm$ 2.46
		治疗后	18.76 $\pm$ 2.82*	19.61 $\pm$ 2.47*	12.06 $\pm$ 2.29*
治疗	33	治疗前	25.03 $\pm$ 2.33	32.21 $\pm$ 4.24	17.08 $\pm$ 2.21
		治疗后	12.68 $\pm$ 2.07*▲	11.64 $\pm$ 2.37*▲	8.51 $\pm$ 1.84*▲

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 6 两组不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛/例	头晕/例	皮疹/例	发生率/%
对照	32	0	1	1	6.25
治疗	33	1	1	1	9.09

3 讨论

不稳定型心绞痛的病理基础为冠状动脉斑块破裂、内膜下出血,进而导致血小板黏附并聚集,阻塞冠状动脉或使冠状动脉口狭窄,导致心肌缺血缺氧,从而表现出不同程度的胸痛症状^[8]。在这之中,冠状动脉斑块的形成占据着主要地位。而动脉粥样硬化斑块的形成是因多种因素,如炎症细胞浸润、脂质沉着、内皮损伤等所致。因此,修复内皮损伤、稳定斑块、炎症因子水平是治疗不稳定型心绞痛的关键。

阿托伐他汀主要通过抑制肝脏内羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶、总胆固醇合成,降低脂蛋白、总胆固醇的水平,发挥降脂作用^[3]。国内外亦有研究表明阿托伐他汀还具有抗炎、抑制血小板聚集、稳定斑块等作用^[9-10]。但阿托伐他汀在不稳定型心绞痛患者中效果有限,仍需探寻更加安全、高效的治疗方案。理气活血滴丸由大果木姜子、艾片、川芎、薤白组成,方中川芎祛风止痛、活血行气,艾片清

热止痛、开窍醒神,薤白行气导滞、通阳散结,全方标本兼治,共同作用,起到心瘀血除、血脉畅通、心阳气复,心痛得愈的功效^[11-12]。本研究结果显示,治疗组的心绞痛发作时间、持续时间明显缩短,且总有效率大于对照组,提示理气活血滴丸联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛具有良好的临床价值。

以往的研究证实^[13],不稳定型心绞痛的早期表现为内皮细胞损伤所致的内皮功能障碍,由于内皮功能产生障碍,使得三酰甘油、胆固醇和糖蛋白发生沉积,增加了粥样斑块的脆性和破裂的可能性,进而临床上出现血管痉挛症状。而 NO 是存在于体内的一种重要的血管活性物,可以调节血管的收缩与扩张;ET 是一种缩血管功能很强的物质。此外,氧化应激^[14]、炎症反应^[15]也被证实参与不稳定型心绞痛的疾病进展,MDA 不仅可以反映机体组织过氧化的损伤程度,同时还可反映脂质过氧化强度和速率;SOD 是一种源于生命体且具有能够消除生物体在新陈代谢过程中产生的有害物质的活性物质。

IL-6 是一个多功能炎症细胞因子,可加速动脉粥样硬化的进展,促进斑块的破裂。IFN- γ 和 IL-2 也是常见的促炎性细胞因子,可以促进自然杀伤细胞、巨噬细胞等效应细胞的活化,进一步加剧斑块的不稳定。本研究结果发现,理气活血滴丸联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛可有效改善机体内皮功能、氧化应激和炎症因子水平。两组不良反应组间未见明显差异,可见理气活血滴丸联合阿托伐他汀治疗安全性较好。

综上所述,理气活血滴丸联合阿托伐他汀钙片治疗不稳定型心绞痛疗效较好,可促进症状改善,改善机体内皮功能、氧化应激和炎症因子水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黄体钢. 不稳定性心绞痛的病理生理机制和血清(浆)标志物水平变化的临床意义 [J]. 天津医药, 2002, 30(1): 59-63.
- [2] 张涛. 不稳定性心绞痛的治疗现状 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2002, 10(2): 125-126.
- [3] 张晓霞. 阿托伐他汀对不稳定性心绞痛并发高脂血症患者血清 MMP-9、hs-CRP 等炎症因子及血脂水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 4619-4621.
- [4] 韩艺, 韩宇博, 邹国良, 等. 理气活血滴丸治疗冠心病心绞痛临床疗效的 Meta 分析 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(21): 1661-1668.
- [5] 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议中华医学会心血管病学分会 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409.
- [6] 中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会. 冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准(1979, 上海) [J]. 中国药事, 1987, 1(2): 71-74.
- [7] 卫生部心血管系统药物临床药理基地. 心血管系统药物临床研究指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 1988, 4(4): 245-254.
- [8] 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.
- [9] 邓明尧, 吴国平, 冯旭霞, 等. 不同剂量阿托伐他汀对不稳定性心绞痛患者的临床疗效及其血清血管内皮生长因子表达的比较 [J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(9): 1635-1636.
- [10] Japaridze L, Sadunishvili M. The short-term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy versus atorvastatin monotherapy on clinical outcome in acute coronary syndrome patients by gender [J]. *Kardiol Pol*, 2017, 75(8): 770-778.
- [11] 田思强, 华丽. 理气活血滴丸联合曲美他嗪治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(17): 2597-2599.
- [12] 钱春红, 余强. 理气活血滴丸联合曲美他嗪对冠心病心绞痛患者凝血功能及血清 IL-18、SOD、BNP 水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(17): 1873-1876.
- [13] 郑莹, 何峰, 李志刚, 等. 老年冠心病冠脉不同病变程度患者血管内皮功能及心功能的变化 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2588-2590.
- [14] 朱小莉, 李超, 王晓峰. 不稳定性心绞痛患者炎症因子与心率变异性的相关性分析 [J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(4): 195-197.
- [15] 郭殿选, 刘涛, 潘长江, 等. 炎症反应和氧化应激对老年人经皮冠状动脉介入治疗后再发心绞痛的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(10): 1205-1207.

[责任编辑 解学星]