

心可舒丸联合贝尼地平治疗变异型心绞痛的临床研究

王庆久¹, 韩大莉², 于春艳¹

1. 青岛市第八人民医院 心内科, 山东 青岛 266100

2. 青岛市第八人民医院 呼吸与危重症医学科, 山东 青岛 266100

摘要: **目的** 探讨心可舒丸联合贝尼地平治疗变异型心绞痛的临床疗效。**方法** 选择2020年11月—2023年11月青岛市第八人民医院收治的80例变异型心绞痛患者为研究对象, 抽签法随机分为对照组(40例)和治疗组(40例)。对照组口服盐酸贝尼地平片, 1次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服心可舒丸, 4粒/次, 3次/d。两组患者连续治疗6周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状评分, 心绞痛发作持续时间和发作次数, 血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平。**结果** 与对照组相比, 治疗组总有效率明显升高(95.00% vs 80.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组患者胸闷、胸痛及心悸评分明显降低($P < 0.05$), 且治疗组评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者心绞痛发作持续时间和发作次数均明显下降($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组降低更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清CRP、IL-6、sICAM-1、ET-1和cTnI水平明显降低, 而NO水平明显升高($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组血清学水平改善更明显($P < 0.05$)。**结论** 心可舒丸联合贝尼地平治疗变异型心绞痛的临床疗效较好, 有助于改善临床症状, 减轻心绞痛, 改善血清炎症因子和ET-1、NO、cTnI水平, 且具有较好的安全性。

关键词: 心可舒丸; 盐酸贝尼地平片; 变异型心绞痛; C反应蛋白; 可溶性细胞间黏附分子-1; 内皮素-1; 心肌肌钙蛋白I

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)08-2023-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.013

Clinical study on Xinkeshu Pills combined with benidipine in treatment of variant angina pectoris

WANG Qingjiu¹, HAN Dali², YU Chunyan¹

1. Department of Cardiology, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao 266100, China

2. Department of Respiratory and Critical Care, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao 266100, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Xinkeshu Pills combined with benidipine in treatment of variant angina pectoris. **Methods** Patients (80 cases) with variant angina pectoris in Qingdao Eighth People's Hospital from November 2020 to November 2023 were divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) group by drawing lots. Patients in the control group were *po* administered with Benidipine Hydrochloride Tablets, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xinkeshu Pills on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the clinical symptom scores, duration and frequency of angina attacks, the levels of serum CRP, IL-6, sICAM-1, ET-1, NO and cTnI in two groups before and after treatment were compared. **Results** Compared with the control group, the total clinical effective rate of the treatment group was significantly increased (95.00% vs 80.00%, $P < 0.05$). After treatment, the scores of chest tightness, chest pain, and palpitations in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and the scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the duration and frequency of angina attacks in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and compared with the control group, the treatment group showed a more significant decrease ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum CRP, IL-6, sICAM-1, ET-1, and cTnI in two groups of patients were significantly reduced, while the level of NO was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the serum levels in the treatment group improved more significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of Xinkeshu

收稿日期: 2024-02-05

基金项目: 山东省医学会临床科研资金-齐鲁专项 (YXH2021ZX02210)

作者简介: 王庆久, 副主任医师, 研究方向为冠心病、心力衰竭和心律失常等心内科疾病。E-mail: wangqingjiu4269@163.com

Pills combined with benidipine in the treatment of variant angina pectoris is significant, which helps to improve clinical symptoms, alleviate angina pectoris, improve serum inflammatory factors and ET-1, NO, cTnI levels, and has good safety.

Key words: Xinkeshu Pills; Benidipine Hydrochloride Tablets; variant angina pectoris; CRP; sICAM-1; ET-1; cTnI

变异型心绞痛属于不稳定心绞痛,是主要由冠状动脉痉挛引起的一种疾病,常发于休息时,发作时主要表现为 ST 段抬高的缺血性心电图改变,它起病急、进展迅速,能导致急性心肌梗死、严重心律失常,甚至引发猝死,对患者生命健康构成巨大威胁^[1]。因此,探讨该疾病的有效治疗策略具有重要的临床价值。贝尼地平是一种临床常用的长效的二氢吡啶类钙离子拮抗剂,它对血管具有高度选择性,能够舒张冠脉血管,改善变异型心绞痛患者血流动力学,降低心电图 ST 段,对变异型心绞痛具有较好的治疗作用^[2]。但经临床长期使用后发现,单用贝尼地平的治疗效果有待提高。研究表明,中西药联合使用能有效治疗变异型心绞痛^[3]。心可舒丸含有丹参、粉葛、山楂、三七、木香,具有行气止痛、活血化瘀等功效,能够增加冠脉血流量,缓解变异型心绞痛患者临床症状^[4]。本研究主要探讨心可舒丸联合贝尼地平治疗变异型心绞痛的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2020 年 11 月—2023 年 11 月青岛市第八人民医院收治的 80 例变异型心绞痛患者为研究对象,其中男 44 例,女 36 例;年龄 40~72 岁,平均年龄(53.23 ± 6.42)岁,病程 1~5 年,平均病程(3.22 ± 0.52)年,本研究经青岛市第八人民医院伦理会批准实施(20200905)。

纳入标准:(1)西医诊断标准符合《临床疾病诊断与疗效判断标准》中相关规定^[5];(2)中医诊断标准符合《中药新药临床研究指导原则》^[6]中相关规定,辨证分型为气滞血瘀型;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)签订知情同意书。

排除标准:(1)严重心功能不全者;(2)精神障碍者;(3)哺乳期或妊娠期女性;(4)有药物过敏史者;(5)肝、肾等重要脏器功能障碍者。

1.2 药物

盐酸贝尼地平片由 Kyowa Kirin Co., Ltd. Ube Plant 生产,规格 8 mg/片,产品批号 2020100203、202112007、2022060103、2023050702;心可舒丸由吉林吉春制药股份有限公司生成,规格 1.9 g/10 丸,产品批号 20200902、20210509、20220103、20230407。

1.3 分组及治疗方法

将符合纳入和排除标准的患者按照入组顺序编号后,采用抽签法分为对照组(40 例)和治疗组(40 例)。对照组男性 23 例,女 17 例;年龄 41~72 岁,平均年龄(53.30 ± 6.33)岁;病程 1~5 年,平均病程(3.20 ± 0.48)年。治疗组男 21 例,女 19 例;年龄 40~71 岁,平均年龄(53.16 ± 6.58)岁;病程 1~5 年,平均病程(3.25 ± 0.57)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服盐酸贝尼地平片,1 次/d。在对照组治疗的基础上,治疗组口服心可舒丸,4 粒/次,3 次/d。两组患者连续治疗 6 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:临床症状消失,心电图正常或大致正常;有效:临床症状明显改善,发作次数明显减少,心电图明显好转;无效:临床症状、心电图均无改观。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状评分 采用症状细化指标 4 级评分,将治疗前后主要症状(胸闷、胸痛、心悸)分为无症状者 0 分,轻度者 1 分,中度者 2 分,重度者 3 分,评分越高表示症状越严重^[6]。

1.5.2 心绞痛体征 记录治疗前后两组心绞痛发作持续时间、心绞痛发作次数。

1.5.3 血清炎症因子 治疗前后采集两组空腹状态下的静脉血 5 mL,室温下 3 500 r/min(离心半径 8 cm)离心 5 min 分离血清,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1),试剂盒均为福来德生物科技(武汉)有限公司产品。

1.5.4 血清内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)及心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平 分别于治疗前后采集两组空腹状态下的静脉血 5 mL,室温下 3 500 r/min(离心半径 8 cm)离心 5 min 分离血清,半自动生化分析仪检测血清 ET-1 水平,比色法检测血清 NO 水平,化学发光法检测 cTnI 水平。ET-1 试剂盒购自优利科(上海)生命科学有限公司,NO 试剂盒购自上海哈灵生物科技有限公司,cTnI 试剂盒购自武汉

明德生物科技股份有限公司。

1.6 不良反应观察

治疗过程中, 由 1 位医师统计并比较两组不良反应发生情况, 如头晕、恶心、腹胀、口干等。

1.7 统计学处理

数据处理软件为 SPSS 24.0, 试验所得到的计数资料表示形式为率, 采用 χ^2 检验, 计量资料通过 Kolmogorov-Smirnov 检验均符合正态分布, 且方差不齐, 表示形式为 $\bar{x} \pm s$, 比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 95.00%, 对照组为 80.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状评分比较

治疗后, 两组患者胸闷、胸痛及心悸评分明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组胸闷、胸痛及心悸评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心绞痛发作情况比较

治疗后, 两组心绞痛发作持续时间和发作次数

均明显下降 ($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组心绞痛发作持续时间和发作次数明显降低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 CRP、IL-6 和 sICAM-1 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组 CRP、IL-6 和 sICAM-1 水平明显降低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清 ET-1、NO 和 cTnI 水平比较

治疗后, 两组患者 ET-1 和 cTnI 水平均明显降低, 而 NO 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 ET-1、cTnI 和 NO 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 6。

3 讨论

近年来, 随着社会老龄化加剧, 我国患心绞痛患者的数量逐渐增加, 其主要临床症状表现为一过性胸痛, 伴有呼吸困难, 具有窒息感、濒死感, 含

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	40	17	15	8	80.00
治疗	40	20	18	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组胸闷、胸痛和心悸症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the symptoms of chest tightness, chest pain and palpitation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	胸闷评分		胸痛评分		心悸评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	2.34 $\pm$ 0.22	1.20 $\pm$ 0.16*	2.24 $\pm$ 0.30	1.36 $\pm$ 0.24*	1.94 $\pm$ 0.30	1.18 $\pm$ 0.22*
治疗	40	2.31 $\pm$ 0.25	0.95 $\pm$ 0.11*▲	2.21 $\pm$ 0.28	0.89 $\pm$ 0.15*▲	1.92 $\pm$ 0.27	0.91 $\pm$ 0.16*▲

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 两组心绞痛发作情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	发作持续时间/min		发作次数/(次·周 ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	5.44 $\pm$ 0.71	3.98 $\pm$ 0.91*	14.31 $\pm$ 2.15	8.65 $\pm$ 1.07*
治疗	40	5.40 $\pm$ 0.82	2.20 $\pm$ 0.54*▲	14.27 $\pm$ 2.08	4.36 $\pm$ 1.02*▲

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 CRP、IL-6 及 sICAM-1 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on expression levels of serum CRP, IL-6 and sICAM-1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)		sICAM-1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	13.20±3.12	8.43±2.03*	51.15±7.33	40.06±5.42*	297.36±20.14	217.71±14.41*
治疗	40	13.18±2.80	5.89±1.85*▲	50.13±8.18	35.11±4.06*▲	296.88±18.81	183.30±11.06*▲

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 两组血清 ET-1、NO 和 cTnI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on levels of serum ET-1, NO, and cTnI between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ET-1/(ng·L ⁻¹)		NO/(μmol·L ⁻¹)		cTnI/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	70.05±8.11	57.54±6.04*	35.50±6.04	42.28±7.11*	1.22±0.31	0.75±0.19*
治疗	40	69.52±7.40	46.83±5.13*▲	35.42±6.75	50.03±8.06*▲	1.20±0.28	0.54±0.14*▲

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 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕/例	恶心/例	腹胀/例	口干/例	发生率/%
对照	40	1	2	1	1	12.50
治疗	40	1	2	1	2	15.00

服硝酸甘油可得到一定的缓解,但是随着心绞痛发作时间不断延长,会严重危害患者的生命健康^[7]。变异型心绞痛是心绞痛的一种特殊类型,发作时会引起 ST 段抬高的心电图异常,常在安静状态下发作,无明显心肌耗氧量增加,主要是由于冠状动脉痉挛引起心肌供血不足导致^[8]。其发病因素可能与吸烟、精神紧张、动脉粥样硬化等有关^[9]。在临床治疗上常采用缓解血管痉挛、扩张血管的药物^[10]。贝尼地平是一种钙离子通道阻滞剂,抑制钙离子内流,扩张冠状动脉,缓解变异型心绞痛,但单一用药效果不佳^[11]。变异型心绞痛在中医领域属于“胸痛”“胸痹”等范畴,主要表现为血瘀、气滞,其中血瘀是心绞痛发病的重要因素^[12]。心可舒丸具有活血、祛瘀、行气、止痛等功效,能够缓解变异型心绞痛^[4]。本文旨在探讨心可舒丸联合贝尼地平治疗变异型心绞痛的临床研究,以期取得较好的疗效。

本研究结果显示,与对照组相比,治疗组的总有效率明显升高,且治疗后治疗组胸闷、胸痛及心悸的评分均明显降低,心绞痛发作持续时间和心绞痛发作次数均明显降低。提示心可舒丸联合贝尼地

平治疗变异型心绞痛的临床疗效较好,有助于改善临床症状,减轻心绞痛。心可舒丸心可舒丸具有行气止痛、解表散瘀、活血止血的作用^[13-14]。本研究发现,心可舒丸和贝尼地平联合使用,可从不同的角度发挥作用,协同增效,疗效优于单纯应用贝尼地平。同时,经过联合治疗后治疗组的炎症因子、ET-1、cTnI 水平与对照组相比均降低,NO 水平升高。提示心可舒丸联合贝尼地平治疗变异型心绞痛能够改善机体血清炎症因子和 ET-1、NO、cTnI 水平。血清炎症因子会通过激活血小板增加血小板的聚集程度,致使血管内皮细胞受到损伤,从而加重心绞痛症状,另外还会参与动脉粥样硬化形成和斑块的破裂,加重病情。ET-1 是一种内源性的冠状动脉血管收缩因子,在血管内皮功能异常时会有大量 ET-1 释放进入血液^[15]。cTnI 为心肌受到损伤时的特异性标志物,在心肌受损时释放进入血液,具有高特异性、出现早、消失慢的特点^[16]。NO 是一种冠状动脉血管的舒张因子,能够舒张血管,防止冠状动脉痉挛,使冠状动脉处于持续的舒张状态^[17]。药理研究显示,心可舒丸有抗血小板聚集、降低血液

黏稠度、止血等作用^[18]。因此,心可舒丸联合贝尼地平治疗变异型心绞痛可能通过降低血清炎症因子和调节 ET-1、NO、cTnI 水平来发挥作用。研究结果表明,治疗期间,两组均未出现严重的不良反应,经过对症处理后均好转。提示在贝尼地平的基础上联合应用心可舒丸并不会增加变异型心绞痛患者治疗期间的不良反应,安全性较好,该治疗方案的依从性较好。

综上所述,心可舒丸联合贝尼地平治疗变异型心绞痛的临床疗效较好,有助于改善临床症状,减轻心绞痛,改善血清炎症因子和 ET-1、NO、cTnI 水平,且具有较好的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 沈玉祥,高传玉,李牧蔚,等. 对我国变异型心绞痛临床研究现状的几点看法 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(7): 649-652.
- [2] 韩欣宇,宋红星,朱智瑞,等. 舒心口服液联合贝尼地平治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 625-629.
- [3] Kumamoto T, Kawano H, Kurobe M, et al. Vasospastic angina: An immune-related adverse event [J]. *Intern Med*, 2022, 61(13): 1983-1986.
- [4] 樊新涛,王璐,代聚平. 心可舒丸联合曲美他嗪治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(8): 1566-1570.
- [5] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 185-186.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] Nguyen T H, Ong G J, Girolamo O C, et al. Angina due to coronary artery spasm (variant angina): Diagnosis and intervention strategies [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021, 19(10): 917-927.
- [8] Li Z H, Li Z Y, Yu H, et al. Tailoring therapeutic effect for chronotherapy of variant angina based on pharmacodynamic/deconvolution integrated model method [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 175: 106208.
- [9] 靳春荣,彭黎,侯清瀨,等. 冠状动脉痉挛变异型心绞痛发作与预后的多因素分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(13): 1929-1933.
- [10] Hokimoto S, Kaikita K, Yasuda S, et al. JCS/ CVIT/JCC 2023 guideline focused update on diagnosis and treatment of vasospastic angina (coronary spastic angina) and coronary microvascular dysfunction [J]. *Circ J*, 2023, 87(6): 879-936.
- [11] 李亚新,吴彦,路新华,等. 银杏酮酯滴丸联合贝尼地平治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(9): 2247-2251.
- [12] 沈玉祥,赵康,杨威,等. 加强变异型心绞痛临床观察研究 提高变异型心绞痛诊治水平 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(6): 548-556.
- [13] 郑佳辉,王海成,王婷婷. 心可舒片治疗冠心病室性期前收缩的 Meta 分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(13): 2450-2454.
- [14] 柳晴,张云,刘可春,等. 基于斑马鱼模型和分子对接技术的心可舒片促血管生成活性成分研究 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1418-1433.
- [15] Ford T J, Corcoran D, Padmanabhan S, et al. Genetic dysregulation of endothelin-1 is implicated in coronary microvascular dysfunction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(34): 3239-3252.
- [16] 陈海云,张春玉. 不稳定心绞痛患者血清 cTnI、CK-MB、CRP 水平表达与心肌微循环的关系研究 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36(14): 2448-2450.
- [17] 彭子敬,吕春美,邹海林,等. 非阻塞性冠状动脉微血管病患者血浆内皮素-1 和一氧化氮水平的变化及临床意义 [J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(6): 517-521.
- [18] 邵炜彦,王璟,吴璇,等. 心可舒片联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(1): 118-120.

[责任编辑 金玉洁]