

心可宁胶囊联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床研究

仵文强, 杨晓宁*, 王兰

北京中医药大学孙思邈医院 心血管内科, 陕西 铜川 727100

摘要: 目的 观察心可宁胶囊联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。方法 选取2020年9月—2023年9月北京中医药大学孙思邈医院收治的100例不稳定型心绞痛患者,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各50例。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片,2片/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服心可宁胶囊,2粒/次,3次/d。两组均连续治疗6周。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后心绞痛发作的持续时间、次数,在花生四烯酸(AA)、二磷酸腺苷(ADP)诱导下血小板聚集率,血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、同型半胱氨酸(Hcy)、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮缩血管肽-1(ET-1)水平。结果 治疗后,治疗组总有效率是94.0%,显著高于对照组的78.0% ($P < 0.05$)。治疗后,两组心绞痛发作的持续时间、次数均显著降低 ($P < 0.05$);治疗后治疗组心绞痛持续时间、次数低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组AA、ADP诱导下的血小板聚集率均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血小板聚集率低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组hs-CRP、IL-6、Hcy、ET-1水平均较治疗前降低,而VEGF水平升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清因子指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 心可宁胶囊联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛的治疗效果较好,能够缓解临床症状,抑制血小板聚集,降低炎症因子水平,改善血管内皮功能,且安全性较好。

关键词: 心可宁胶囊; 硫酸氢氯吡格雷片; 不稳定型心绞痛; 血小板聚集率; 超敏C反应蛋白; 白细胞介素-6; 同型半胱氨酸; 血管内皮生长因子; 内皮缩血管肽-1

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)10-2561-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.016

Clinical study of Xinkening Capsules combined with clopidogrel in treatment of unstable angina pectoris

WU Wenqiang, YANG Xiaoning, WANG Lan

Department of Cardiovascular medicine, Sun Simiao Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Tongchuan 727100, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Xinkening Capsules combined with clopidogrel in treatment of unstable angina pectoris. **Methods** A total of 100 patients with unstable angina pectoris treated in Sun Simiao Hospital of Beijing University of Chinese Medicine from September 2020 to September 2023 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 50 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Bisulfate Tablets, 2 tablets/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xinkening Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Both groups were treated continuously for 6 weeks. The clinical efficacy of the two groups were observed, and the duration and frequency of angina pectoris attacks before and after treatment, and the platelet aggregation rate induced by arachidonic acid (AA) and adenosine diphosphate (ADP) between the two groups, serum levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), homocysteine (Hcy), vascular endothelial growth factor (VEGF), and endothelial vasoconstricting peptide-1 (ET-1) in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.0%, which was significantly higher than that of the control group (78.0%, $P < 0.05$). After treatment, the duration and frequency of angina pectoris attacks in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the duration and frequency of angina pectoris in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the platelet aggregation rate induced by AA and ADP was significantly decreased in both groups compared with that

收稿日期: 2024-04-12

基金项目: 陕西省中医药科研项目(JCPT054)

作者简介: 仵文强, 主治医师, 研究方向是中西医结合心血管内科。E-mail: haoyu25642@163.com

*通信作者: 杨晓宁, 主治医师, 研究方向是中西医结合心内科。E-mail: yxning14526@126.com

before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the platelet aggregation rate in treatment group was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-6, Hcy and ET-1 in both groups were decreased compared with before treatment, but the levels of VEGF were increased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of serum factor index in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xinkening Capsules combined with clopidogrel has good effect in treatment of unstable angina pectoris, and can alleviate clinical symptoms, inhibit platelet aggregation, reduce inflammatory factors, which can improve vascular endothelial function with good safety.

Key words: Xinkening Capsules; Clopidogrel Bisulfate Tablets; unstable angina pectoris; platelet aggregation rate; hs-CRP; IL-6; Hcy; VEGF; ET-1

不稳定型心绞痛是一种临床常见的心脏疾病，其发病原因可能与多种因素有关^[1]，主要临床症状表现为胸痛、胸部不适。与稳定型心绞痛相比，不稳定型心绞痛发作的持续时间更长、疼痛程度更严重，甚至在睡眠中或休息时也可发作^[2]。不稳定型心绞痛若未及时给予治疗将会引起心肌梗死，严重者甚至猝死，对患者生命健康造成严重危害。临床上常通过药物治疗不稳定型心绞痛，氯吡格雷为抗血小板药物，可抑制不稳定型心绞痛患者的血小板聚集，预防血栓形成，在临床上使用广泛且具有较好的临床疗效^[3]。但经临床长期使用后发现，单一用药的临床治疗效果有限，长期使用会增加不良反应风险，需要联合其他药物进行治疗。研究表明，中西药联合使用治疗不稳定型心绞痛的效果更为显著^[4]。心可宁胶囊是一种中成药，由红花、三七、丹参、牛黄、蟾酥、冰片等组成，具有活血化瘀、开窍止痛之功效，可用于缓解心绞痛^[5]。本文旨在探讨心可宁胶囊联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 9 月—2023 年 9 月北京中医药大学孙思邈医院收治的 100 例不稳定型心绞痛患者，其中男 62 例，女 38 例；年龄 45~73 岁，平均年龄 (58.10 ± 6.59) 岁；病程 16~25 个月，平均病程 (20.40 ± 3.62) 个月。本研究经北京中医药大学孙思邈医院伦理会批准实施 (20191103)。

纳入标准：西医诊断标准符合《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[6]中相关规定；中医诊断标准符合《中药新药临床研究指导原则》^[7]中相关规定；年龄 ≥ 18 岁；签署知情同意协议的患者。

排除标准：心、肝、肾等重要脏器功能障碍患者；精神障碍患者；哺乳期或妊娠期女性；有药物过敏史患者；存在出血倾向或凝血功能异常者。

1.2 药物

心可宁胶囊由山东润华药业有限公司生产，规格为 0.4 g/粒，生产批号 20200611、20210619、20221009；硫酸氢氯吡格雷片由深圳信立泰药业股份有限公司生产，规格为 25 mg/片，生产批号 20200513、20210822、20221118。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组，每组各 50 例。对照组男 30 例，女 20 例；年龄 45~71 岁，平均年龄 (57.53 ± 8.20) 岁；病程 16~25 个月，平均病程 (20.53 ± 4.30) 个月。治疗组男 32 例，女 18 例；年龄 43~73 岁，平均年龄 (58.15 ± 9.11) 岁；病程 14~25 个月，平均病程 (19.87 ± 5.16) 个月。两组一般临床资料比较差异无统计学意义。

对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片，2 片/次，1 次/d。治疗组在对照组基础上口服心可宁胶囊，2 粒/次，3 次/d。两组均连续治疗 6 周。

1.4 临床疗效判断标准^[8]

显效：心电图检查结果正常，或 ST 段恢复 50% 及以上，T 段为直立状态；心绞痛发作持续时间或发作次数减少 80% 及以上；有效：心电图检查结果显示 ST 段下降减少 0.5~1.0 mm，T 段变浅；心绞痛发作持续时间或发作次数减少 50% 及以上，但不足 80%；无效：未达到有效标准。

$$\text{总有效率} = (\text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

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

1.5.2 血小板聚集率 分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 10 mL，经两次高速离心 (1 600/min 离心 10 min，5 000 r/min 离心 5 min) 后分离富血小板血浆、贫血小板血浆，采用 sc-2000 型血小板聚集测试仪 (北京赛科希德科技发展有限公司) 利用动态透光比浊法检测治疗前后诱导剂为花生四烯酸

(AA) 的两组血小板聚集率, 诱导剂为二磷酸腺苷 (ADP) 的两组血小板聚集率。

1.5.3 血清因子指标 分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 8 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清, 采用酶联免疫法检测两组治疗前后血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、同型半胱氨酸 (Hcy)、血管内皮生长因子 (VEGF)、内皮缩血管肽-1 (ET-1) 水平。hs-CRP、IL-6 检测试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, VEGF、ET-1 检测试剂盒购自武汉益普生物科技股份有限公司。

1.6 不良反应观察

统计两组患者在治疗过程中的不良反应发生情况, 如呼吸困难、胃肠道不适、心动过缓、消化道出血等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 24.0 处理研究数据, 计数资料用率 (百分比) 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,

行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 94.0%, 显著高于对照组的 78.0% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心绞痛发作情况比较

治疗后, 两组心绞痛发作的持续时间、次数均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组心绞痛持续时间、次数低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血小板聚集率比较

治疗后, 两组 AA、ADP 诱导下的血小板聚集率均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血小板聚集率低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清因子指标比较

治疗后, 两组 hs-CRP、IL-6、Hcy、ET-1 水平均较治疗前降低, 而 VEGF 水平升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清因子指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

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	50	21	18	11	78.0
治疗	50	27	20	3	94.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组心绞痛发作情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on angina attacks between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	持续时间/(min·次 ⁻¹)		次数/(次·d ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	7.20 ± 2.01	5.43 ± 1.13*	5.35 ± 1.40	3.49 ± 1.21*
治疗	50	7.23 ± 1.98	3.38 ± 1.04*▲	5.32 ± 1.45	2.38 ± 1.14*▲

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 3 两组血小板聚集率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on platelet aggregation rates between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	AA 诱导下血小板聚集率/%		ADP 诱导下血小板聚集率/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	78.41 ± 8.85	38.35 ± 6.02*	72.03 ± 9.44	43.31 ± 7.09*
治疗	50	78.90 ± 9.13	28.80 ± 5.55*▲	71.97 ± 10.05	32.25 ± 6.13*▲

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 两组血清因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum factor indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(mg·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)	VEGF/(ng·mL ⁻¹)	ET-1/(pg·mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	13.33±2.50	130.06±24.48	14.69±4.44	7.20±1.13	83.31±10.05
		治疗后	9.52±2.08*	101.13±16.62*	11.14±2.86*	9.81±1.42*	62.21±8.77*
治疗	50	治疗前	13.29±2.41	129.93±22.20	14.50±4.52	7.15±1.08	83.58±11.14
		治疗后	7.13±1.22*▲	83.32±13.38*▲	9.05±1.77*▲	12.29±1.55*▲	43.41±5.16*▲

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.

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生呼吸困难 1 例, 胃肠道不适 2 例, 心动过缓 1 例, 消化道出血 2 例, 不良反应发生率是 12.0%; 治疗组发生呼吸困难 2 例, 胃肠道不适 1 例, 心动过缓 1 例, 消化道出血 1 例, 不良反应发生率是 10.0%, 经比较两组的不良反应发生情况无统计学差异。

3 讨论

不稳定型心绞痛主要是由于心肌血供应不足而引发急性缺血症状, 其发病原因是由于患者冠状动脉粥样硬化后, 致使脂肪斑块形成, 在炎性细胞作用下可造成斑块破裂出血, 血小板及纤维蛋白原聚集形成血栓, 造成冠脉狭窄, 同时血管痉挛可进一步引起冠脉部分或完全闭塞, 进而引起心肌血供中断, 导致心肌缺血缺氧, 最终产生心绞痛、心肌梗死甚至猝死^[9-10]。

目前临床上多采用抗血小板聚集药物以抑制血小板聚集, 保护血管内皮功能^[11]。氯吡格雷是临床常用的抗血小板聚集药物, 同时该药还可缩小动脉粥样硬化斑块面积, 抑制内膜增生, 从而达到治疗作用^[12]。但单一用药效果不显著, 有研究显示中西药合用在不稳定型心绞痛的临床治疗中具有较好疗效^[13]。中医认为, 不稳定型心绞痛属于“胸痹”范畴, 治疗上以通络止痛、活血化瘀为主^[14]。心可宁胶囊由多味中药组成, 具有活血化瘀、开窍止痛之功效, 能够缓解不稳定型心绞痛的临床症状^[15-16]。现代药理学研究结果显示, 心可宁胶囊具有抗氧自由基、抗炎、改善血液循环、扩张冠脉、改善心肌缺血缺氧等功效, 可抑制血小板聚集, 降低炎症因子水平, 改善血管内皮功能, 使得临床症状得到改善^[17]。本研究通过探讨心可宁胶囊联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛, 以期为临床治疗不稳定型心绞痛患者探索新的治疗方案。本研究结果显示, 与对照组相比, 治疗组总有效率明显升高, 心绞痛发作

持续时间、次数均明显降低。表明心可宁胶囊联合氯吡格雷能有效减轻不稳定型心绞痛的临床症状。心可宁胶囊和氯吡格雷联合使用, 可从不同的角度发挥作用, 协同增效, 疗效优于单纯应用氯吡格雷。

抗血小板聚集是不稳定型心绞痛治疗的重要目的。结果显示, 治疗组分别在 AA、ADP 诱导下的血小板聚集率均明显低于对照组, 提示心可宁胶囊联合氯吡格雷能够有效抑制血小板聚集, 从而达到治疗作用。同时与对照组患者相比, 治疗组 hs-CRP、IL-6、Hcy、ET-1 水平均明显降低, VEGF 水平明显升高。炎性因子可促使斑块破裂, 促进血栓形成^[18]。因此, 控制炎症反应是治疗不稳定型心绞痛的关键之一。hs-CRP 属于急性时相蛋白, 可用于病情严重程度及预后的判断; IL-6 作为炎性细胞因子, 可加速血管内皮增生, 导致机体出现炎症, 促使斑块破裂; Hcy 可刺激炎性细胞, 临床常用于评估冠状动脉病变程度^[19]。提示心可宁胶囊联合氯吡格雷能够有效降低炎症因子水平, 从而治疗不稳定型心绞痛。血管内皮细胞可维持血管张力, 保持抗凝和凝血指标平衡^[20]。VEGF 能有效的促进血管再生; ET-1 可反映动脉粥样硬化程度, 其水平上升提示动脉粥样硬化程度增加^[21]。提示心可宁胶囊联合氯吡格雷可通过改善血管内皮功能, 从而发挥治疗作用。因此, 心可宁胶囊联合氯吡格雷可能通过抑制血小板聚集, 降低炎症因子水平和改善血管内皮功能来达到治疗不稳定型心绞痛的作用。研究结果表明, 两组不良反应发生率无明显差异, 提示在氯吡格雷的基础上联合应用心可宁胶囊并不会增加不稳定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, 心可宁胶囊联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的治疗效果显著, 能够明显缓解临床症状, 抑制血小板聚集, 降低炎症因子水平, 改善血管内皮功能, 且安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵焕军, 贾红玲, 马梅青. 不稳定型心绞痛发病机制及其中医外治法治疗进展 [J]. 湖北中医杂志, 2021, 43(3): 59-62.
- [2] 张赞伟, 郑小璞. 不同性别冠心病患者的临床特点及PCI后的近、远期疗效分析 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(31): 33-35.
- [3] 闫颜, 安俊凤, 丁希正. 氯吡格雷、替格瑞洛对老年不稳定型心绞痛患者炎症反应的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5313-5315.
- [4] 张瑞芬, 苏和, 黄新生, 等. 不稳定型心绞痛中医诊疗专家共识 [J]. 中医杂志, 2022, 63(7): 695-700.
- [5] 马小艳. 心可宁胶囊在社区冠心病二级预防中的临床效果观察 [J]. 社区医学杂志, 2015, 13(5): 38-39.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [7] 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出版, 2002: 68-70.
- [8] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 229-234.
- [9] 李浩, 安杰, 韩骞. 老年H型高血压合并冠心病的临床特征及影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(7): 1349-1352.
- [10] 刘瑾春, 郑秀花, 李宁, 等. 不稳定型心绞痛患者冠状动脉侧支循环形成的预测因素研究 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(4): 642-646.
- [11] 雷轩, 李红, 金泽宁. 替格瑞洛与氯吡格雷对经皮冠状动脉介入术治疗的不稳定型心绞痛患者血小板抑制作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(21): 2654-2656.
- [12] 王雪娜, 蔡林, 王小飞. 替格瑞洛、氯吡格雷治疗的老年不稳定心绞痛患者重大心血管不良事件及血清炎症因子水平对比观察 [J]. 山东医药, 2016, 56(47): 51-53.
- [13] 张秀芹, 黄红林, 毕津莲. 不稳定型心绞痛治疗药物的临床应用分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(21): 2158-2160.
- [14] 罗静, 徐浩, 周雪忠, 等. 基于复杂网络的不稳定型心绞痛中药配伍应用规律研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(12): 1420-1424.
- [15] 董军. 心可宁胶囊治疗病毒性心肌炎的临床疗效及安全性 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(17): 284.
- [16] 樊根豪, 邢作英, 刘梦琳, 等. 心可舒治疗不稳定型心绞痛有效性及安全性的系统评价 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4719-4732.
- [17] 李宗云, 刘莉, 何世学, 等. 一测多评法测定心可宁胶囊中6种蟾蜍二烯内酯类化合物 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2093-2097.
- [18] 杨冬文, 辛汉城, 陈岳峰, 等. 血清HMGB1、AT和炎症因子在急性创伤患者中表达水平及其与血栓形成的相关性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(5): 904-909.
- [19] 宋瑞敏. 64排螺旋CT联合血清IL-6、Hcy水平检测对冠状动脉斑块稳定性的预测价值 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(6): 901-904.
- [20] 蔡淑锋. 心绞痛和脑梗死患者血浆TAT、D-D、ET水平变化及临床意义 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(23): 31-32.
- [21] 杨丽. 急性冠脉综合征患者血浆periostin蛋白水平与VEGF、ET-1及hs-CRP的相关性探讨 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(15): 45-46.

[责任编辑 金玉洁]