

## 丹莪片联合比索洛尔治疗冠心病心绞痛的临床研究

翟虎, 李彤\*, 王禹, 刘迎午, 李鑫

天津市第三中心医院 天津市人工细胞重点实验室 卫生部人工细胞工程技术研究中心, 天津 300170

**摘要:** **目的** 探讨丹莪片联合比索洛尔治疗冠心病心绞痛的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 2 月—2018 年 2 月于天津市第三中心医院收治的冠心病心绞痛患者 104 例作为研究对象, 随机分成对照组和治疗组, 每组各 52 例。对照组口服富马酸比索洛尔片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服丹莪片, 5 片/次, 3 次/d。两组均连续治疗 6 周。观察两组患者的临床疗效标准和心电图疗效, 比较两组患者 ADL 评分、硝酸甘油用量、颈动脉内中膜厚度 (IMT 值)、血清指标的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床总有效率分别是 76.92%、92.31%; 心电图总有效率分别是 82.69%、96.15%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 ADL 评分均显著升高, 而硝酸甘油用量及颈动脉 IMT 值均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 ADL 评分显著高于对照组, 而硝酸甘油用量及颈动脉 IMT 值低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清可溶性 CD105 (sCD105)、P 选择素及氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组这些血清学指标显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 丹莪片联合比索洛尔治疗冠心病心绞痛疗效显著, 能显著改善患者生活质量水平, 改善血清学相关指标, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 丹莪片; 富马酸比索洛尔片; 冠心病心绞痛; ADL 评分; 硝酸甘油用量; 颈动脉内中膜厚度; 血清可溶性 CD105; P 选择素; 氨基末端脑钠肽前体

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)02-0341-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.015

## Clinical study of Danlou Tablets combined with bisoprolol in treatment of coronary heart disease angina pectoris

ZHAI Hu, LI Tong, WANG Yu, LIU Ying-wu, LI Xin

Ministry of Health Artificial Cell Engineering Technology Research Center, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Danlou Tablets combined with bisoprolol in treatment of coronary heart disease with angina pectoris. **Methods** 104 Patients with coronary heart disease angina pectoris in Tianjin Third Central Hospital from February 2015 to February 2018 were randomly divided into control (52 cases) and treatment (52 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Bisoprolol Fumarate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Danlou Tablets on the basis of the control group, 5 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacy criteria and electrocardiogram efficacy in two groups were evaluated, and the changes of ADL score, nitroglycerin dosage, carotid intima-media thickness (IMT), and serum index in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 76.92% and 92.31%; and electrocardiogram efficacy in two groups were 82.69% and 96.15%, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, ADL scores in the two groups were significantly increased, but nitroglycerin dosage and IMT were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, ADL scores in the treatment group were higher than that in the control group, but nitroglycerin dosage and IMT were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, sCD105, P option element,

收稿日期: 2018-11-02

基金项目: 天津市科技计划项目 (16ZXMSY00200)

作者简介: 翟虎, 主治医师, 研究方向是冠脉介入治疗、心脏危重症抢救与治疗。E-mail: 87805839@qq.com

\*通信作者 李彤, 主任医师, 研究方向是心脏瓣膜病、心脏危重症抢救与治疗。

and NT-proBNP in the two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serological indicators in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Danlou Tablets combined with bisoprolol has significant effect in treatment of coronary heart disease angina pectoris, and can significantly improve the life quality, and also can improve the serological indicators, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Danlou Tablets; Bisoprolol Fumarate Tablets; coronary heart disease angina pectoris; ADL score; nitroglycerin dosage; carotid intima-media thickness (IMT); sCD105; P option element; NT-proBNP

冠状动脉粥样硬化性心脏病, 简称冠心病, 是指冠状动脉因病变导致动脉狭窄或阻塞而引起的一组以心肌缺血、缺氧为主要临床特征的心脏病综合征<sup>[1]</sup>。世界卫生组织将冠心病分成无症状心肌缺血、心绞痛、心肌梗死、缺血性心力衰竭和猝死 5 大类, 其中心绞痛是冠心病最为常见的临床类型, 主要临床表现为胸口阵发性、压榨性疼痛、胸闷不适<sup>[2]</sup>。比索洛尔是临床上常用的选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂, 具有减慢心率、降低血压、扩张冠状动脉等药理作用, 因此常用于高血压、心绞痛等心血管疾病的治疗<sup>[3]</sup>。丹蒎片是一种中药制剂, 具有宽胸通阳、化痰散结、活血化瘀之功效, 临床常用于冠心病心绞痛的治疗<sup>[4]</sup>。本次研究基于两种药物的药理作用及多年临床用药经验, 将丹蒎片与比索洛尔联合用于冠心病心绞痛的治疗, 取得了较好的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 2 月—2018 年 2 月于天津市第三中心医院收治的冠心病心绞痛患者 104 例作为研究对象, 其中男 65 例, 女 39 例; 年龄 48~73 岁, 平均年龄  $(53.16 \pm 8.34)$  岁; 病程 2~9 年, 平均病程  $(4.33 \pm 1.58)$  年。

**纳入标准** (1) 所有患者均符合《内科学》中对冠心病心绞痛的诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 患者年龄 45~75 岁; (3) 患者入院资料详细, 诊断结果明确; (4) 签订医院伦理委员会的知情同意书并自愿配合研究人员进行临床研究。

**排除标准** (1) 患者合并有其他精神疾病, 难以配合研究; (2) 患者合并有严重肝肾功能性疾病; (3) 对丹蒎片或比索洛尔不耐受者; (4) 不愿配合进行研究者。

### 1.2 药物

丹蒎片由吉林康乃尔药业有限公司生产, 规格 0.3 g/片, 产品批号 20141103、20160617; 富马酸比索洛尔片由德国默克公司生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 141125、170571。

### 1.3 分组和治疗方法

104 例冠心病心绞痛患者随机分成对照组和治疗组, 每组各 52 例, 其中对照组男 32 例, 女 20 例; 年龄 48~72 岁, 平均年龄为  $(53.03 \pm 8.45)$  岁; 病程 2~9 年, 平均病程为  $(4.22 \pm 1.63)$  年。治疗组男 33 例, 女 19 例; 年龄 49~73 岁, 平均年龄为  $(53.45 \pm 8.22)$  岁; 病程 2~9 年, 平均病程为  $(4.46 \pm 1.43)$ 。两组患者在性别、年龄、病程等一般资料方面比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服富马酸比索洛尔片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服丹蒎片, 5 片/次, 3 次/d。两组均连续治疗 6 周后对各项临床指标进行评价。

### 1.4 疗效判断标准<sup>[6]</sup>

**1.4.1 临床疗效标准** 显效: 患者心绞痛症状基本消失; 有效: 患者心绞痛症状明显改善; 无效: 患者心绞痛症状无改善; 加重: 心绞痛症状较治疗前加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

**1.4.2 心电图疗效标准** 显效: 患者治疗后心电图恢复至大致正常或达到正常心电图; 有效: 患者 ST 段的降低, 治疗后回升 0.05 mV 以上, 但未达到正常范围, 在主要导联倒置 T 波改变变浅或 T 波由平坦变成直立, 房室或室内传导阻滞改善者; 无效: 患者心电图与治疗前基本相同; 加重: 患者 ST 段较治疗前降低 0.05 mV 以上, 在主要导联倒置 T 波加深或 T 波由直立变成平坦, 房室或室内传导阻滞加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 ADL 评分<sup>[7]</sup>** 于治疗前后采用日常生活能力评定量表对患者生活质量进行测评, 评分 0~100 分, 分数越高生活质量越好。

**1.5.2 硝酸甘油用量** 记录患者治疗前后一周因心绞痛服用的硝酸甘油量。

**1.5.3 颈动脉内中膜厚度 (IMT 值)** 分别于治疗前后采用彩色多普勒超声仪测量颈动脉内中膜厚度。

**1.5.4 血清可溶性 CD105 (sCD105)、P 选择素及氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平** 分别采用人 sCD105 检测试剂盒、P 选择素检测试剂盒及 NT-proBNP 检测试剂盒对患者血清 sCD105、P 选择素及 NT-proBNP 水平进行检测,检测方式为酶联免疫吸附法,操作过程按照检测试剂盒说明书进行。

## 1.6 不良反应观察

对治疗期间两组患者出现的药物不良反应进行统计分析。

## 1.7 统计学分析

本次研究数据均采用 SPSS 22.0 统计学软件进行处理,其中临床有效率和不良反应发生率等计数资料采用  $\chi^2$  检验;ADL 评分,硝酸甘油用量,颈动脉 IMT 值,血清 sCD105、P 选择素及 NT-proBNP 水平等计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

治疗后,对照组临床显效 21 例,有效 19 例,

总有效率是 76.92%;治疗组显效 25 例,有效 23 例,总有效率是 92.31%,两组临床总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

治疗后,对照组心电图显效 23 例,有效 20 例,总有效率是 82.69%;治疗组显效 27 例,有效 23 例,总有效率是 96.15%,两组心电图总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.2 两组 ADL 评分、硝酸甘油用量和颈动脉 IMT 值比较

治疗后,两组患者 ADL 评分均显著升高,而硝酸甘油用量及颈动脉 IMT 值均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组 ADL 评分显著高于对照组,而硝酸甘油用量及颈动脉 IMT 值低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.3 两组血清指标比较

治疗后,两组患者血清 sCD105、血清 P 选择素及 NT-proBNP 水平均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组这些血清学指标显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
对照	52	21	19	9	3	76.92
治疗	52	25	23	2	2	92.31*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组心电图疗效比较

Table 2 Comparison on electrocardiogram efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
对照	52	23	20	6	3	82.69
治疗	52	27	23	1	1	96.15*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组 ADL 评分、硝酸甘油用量和颈动脉 IMT 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on ADL score, nitroglycerin dosage and carotid IMT value between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	ADL 评分		硝酸甘油用量/(片·周 <sup>-1</sup> )		颈动脉 IMT 值/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	32.97 $\pm$ 5.14	51.56 $\pm$ 6.17*	17.24 $\pm$ 5.35	9.89 $\pm$ 2.26*	1.69 $\pm$ 0.45	1.33 $\pm$ 0.34*
治疗	52	33.67 $\pm$ 4.16	65.17 $\pm$ 7.47*▲	17.63 $\pm$ 5.14	5.14 $\pm$ 1.47*▲	1.74 $\pm$ 0.41	0.98 $\pm$ 0.27*▲

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

## 2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间出现了一些轻微的药物不良反应,包括头晕头痛、房室阻滞、继发性闭经、咳嗽、

中毒性耳聋等不良反应,其中对照组不良反应发生率为13.46%,治疗组不良反应发生率为3.85%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,见表5。

表4 两组血清指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	sCD105/(ng mL <sup>-1</sup> )		血清P选择素/(ng L <sup>-1</sup> )		NT-proBNP/(pg mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	0.78±0.28	0.37±0.15*	41.85±10.05	31.75±6.13*	440.27±71.59	246.77±38.61*
治疗	52	0.81±0.26	0.18±0.09*▲	42.19±9.87	21.16±4.37*▲	436.98±73.64	135.49±27.95*▲

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	头痛头晕/例	房室阻滞/例	继发性闭经/例	咳嗽/例	中毒性耳聋/例	不良反应发生率/%
对照	52	2	2	1	1	1	13.46
治疗	52	1	1	0	0	0	3.85*

## 3 讨论

随着我国老龄化社会进程的加速,我国老年人口逐年增多,这也导致冠心病的发病率逐年上升,若不及时进行临床干预,可能会导致心肌梗死、猝死等恶性事件的发生,严重威胁患者的身心健康和生命安全<sup>[8]</sup>。冠心病心绞痛好发于中老年人群,以老年男性较为多见,目前已成为死亡率仅次于恶性肿瘤的疾病之一。冠心病心绞痛的发生与多种因素有关,其中冠状动脉缺血缺氧是其根本原因,而寒冷、惊吓、情绪激动、体力劳动、饱餐等都是其重要引发因素,生活过程中应加以关注<sup>[9]</sup>。冠心病心绞痛的本质在于心肌缺血缺氧,因此临床治疗的关键在于促进冠状动脉血流灌注、改善患者心肌缺血状态。

目前临床上对冠心病心绞痛的治疗主要以药物保守治疗为主,包括钙离子拮抗剂、硝酸酯类、β受体拮抗剂等,对冠心病心绞痛的缓解均有一定的治疗效果<sup>[10]</sup>。比索洛尔是一种新型高选择性β<sub>1</sub>受体阻滞剂,可以通过抑制肾上腺素能、阻断儿茶酚胺类物质对β受体的激动作用,进而减慢心脏传导速度、降低血压和心肌代谢。另外比索洛尔还可通过扩张冠状动脉、保护缺血心肌坏死、降低心肌耗氧量来减轻冠心病心绞痛的程度,临床效果较为显著<sup>[11]</sup>。丹莪片是一种常用的中药制剂,主要组分包含瓜蒌皮、薤白、川芎、泽泻、丹参、葛根、骨碎

补、赤芍、黄芪、郁金等多种中药材。现代药理学研究表明丹莪片具有减少心绞痛发作次数、改善患者心电图异常、降低血脂水平、改善内皮功能等多种药理作用,临床常用于心血管疾病的治疗,对冠心病心绞痛具有特效作用<sup>[4]</sup>。

本次研究结果发现丹莪片联合比索洛尔进行治疗的治疗组患者临床症状总有效率和心电图总有效率均要显著高于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明丹莪片可以在比索洛尔治疗冠心病心绞痛的基础上提升治疗有效率,起到了协同增效的作用。另外治疗后两组患者不良反应发生率比较并差异无统计学意义,说明丹莪片与比索洛尔的联用并未增加药物的毒副作用,安全性较好。本次研究中,治疗后治疗组患者ADL评分显著高于对照组,而硝酸甘油用量却明显低于对照组,说明丹莪片与比索洛尔的联用不但可以改善患者的生活质量,同时还能减轻患者心绞痛发作次数和心绞痛程度。

颈动脉内中膜厚度与动脉粥样硬化病情之间有密切联系,研究发现冠心病心绞痛患者IMT值显著高于正常人,且随着疾病的进展,IMT越趋向于升高,因此用于冠心病心绞痛严重程度的判断<sup>[12]</sup>;可溶性CD105是转化生长因子β受体复合物的主要成分,是新生血管内皮细胞的标志物,但近年来研究发现sCD105随着冠心病的严重程度而升高,因此

可能成为冠心病心绞痛危险分层的指标之一<sup>[13]</sup>；血清P选择素是一种炎症标志物，主要存在于内皮细胞中，一旦内皮细胞受损可引起血清P选择素水平增加，从而进一步促进血小板聚集和血栓的形成，因此可使用血清P选择素来评价心肌缺血、心绞痛等疾病的严重程度<sup>[14]</sup>；NT-proBNP水平与冠心病的严重程度之间有显著关联，其水平降低表明患者心肌细胞顺应性得以改善，对患者心功能的恢复有重要意义<sup>[15]</sup>。本次研究结果发现，治疗后治疗组患者颈动脉IMT值、血清sCD105、P选择素及NT-proBNP水平均显著低于对照组，说明丹莪片与比索洛尔的联用可显著改善患者颈动脉狭窄水平和心肌缺血状态，同时还能改善心肌细胞顺应性，从而改善心绞痛水平。

综上所述，丹莪片联合比索洛尔治疗冠心病心绞痛疗效显著，能显著改善患者生活质量水平，改善血清学相关指标，具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 管昌益. 冠心病心绞痛病因病机研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 1990(3): 46-47.
- [2] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 [J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75.
- [3] 皇甫丰田, 唐龙骞, 唐龙滨. 比索洛尔的药理作用及临床应用 [J]. 山东医药工业, 2001, 20(1): 31-32.
- [4] 王富江, 张 鹏, 于春泉, 等. 丹莪片对心血管疾病的作用及相关成分的生物网络关系的探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 774-777.
- [5] 葛均波. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 227-236.
- [6] 郑筱萸. 中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [7] Boyer L, Murcia A, Belzeaux R, *et al.* Psychometric properties of the Activities Daily Life Scale (ADL) [J]. *Encephale-Revue De Psychiatrie Clinique Biologique Et Therapeutique*, 2010, 36(5): 408-416.
- [8] 刘小清. 冠心病流行病学研究进展及疾病负担 [J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(6): 573-576.
- [9] 王丹阳, 丁绍平, 胡东升, 等. 冠心病稳定型心绞痛反复发作危险因素及防治措施 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(5): 550-551.
- [10] 姜镜清, 曾建斌. 冠心病心绞痛中西医结合治疗研究进展 [J]. 江西中医药, 2011(3): 76-78.
- [11] 付春茹. 新型  $\beta_1$  受体阻滞剂—比索洛尔的药理和临床应用 [J]. 齐鲁药事, 1989(4): 42-45.
- [12] 宋梦莹, 朱立光. 颈动脉内中膜厚度与冠心病 [J]. 中国医学文摘, 2005(3): 348-351.
- [13] 曹秋玫, 宫海滨. 可溶性 CD105 对评估冠心病危险程度的意义 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(8): 136-138.
- [14] 杜林林, 王朝晖. P 选择素在急性冠状动脉综合征中的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2003, 19(7): 442-444.
- [15] 武文君, 王邦宁. 冠心病患者 N 端脑钠肽前体水平与冠脉病变程度的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(14): 3828-3830.