

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.05.018

银丹心脑通软胶囊联合丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病不稳定型心绞痛临床研究

张万义, 苏燕玲, 胡为民

(北京市房山区良乡医院, 北京 102401)

摘要:目的 探讨银丹心脑通软胶囊联合丹参酮Ⅱ_A磺酸钠对冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)不稳定型心绞痛患者炎症因子和斑块的影响。方法 选择2014年1月至2017年1月在医院就诊的冠心病不稳定型心绞痛患者179例,随机分为对照组(90例)和观察组(89例)。对照组患者给予基础治疗,同时给予丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液50 mg,加入0.9%氯化钠注射液250 mL,每日1次,静脉滴注。观察组患者在对照组基础上加用银丹心脑通软胶囊(3粒/次,每日3次)口服。均治疗2周。结果 观察组总有效率为83.15%,高于对照组的66.67% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者颈动脉内-中膜厚度、颈动脉粥样硬化斑块最大长度、颈动脉粥样硬化斑块最大厚度、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 、C反应蛋白及转化生长因子 β_1 均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$),且观察组均较对照组降低明显 ($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率比较无明显差异 ($P > 0.05$)。结论 银丹心脑通软胶囊联合丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效显著,能显著改善动脉粥样硬化程度,减轻因粥样硬化导致的炎症状态,不良反应少。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 不稳定型心绞痛; 银丹心脑通软胶囊; 丹参酮Ⅱ_A磺酸钠; 粥样斑块; 炎症因子

中图分类号: R285.6; R256.2; R2-031

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)05-0058-04

Clinical Study on Yindan Xinnaotong Soft Capsules Combined with Sodium Tanshinone II_A Sulfonate for Treating Coronary Heart Disease and Unstable Angina

Zhang Wanyi, Su Yanling, Hu Weimin

(Fangshan District Liangxiang Hospital of Beijing, Beijing, China 102401)

Abstract: Objective To investigate the effect of Yindan Xinnaotong Soft Capsules combined with sodium tanshinone II_A sulfonate on inflammatory factors and plaque in patients with coronary heart disease and unstable angina. **Methods** Totally 179 patients diagnosed as coronary heart disease and unstable angina in our hospital from January 2014 to January 2017 were randomly divided into the control group ($n=90$) and the observation group ($n=89$). The control group was given basic treatment, and intravenous drip of sodium tanshinone II_A sulfonate (50 mg sodium tanshinone II_A sulfonate added to 250 mL 0.9% Sodium Chloride Injection, once a day), on this basis, the observation group was treated with Yindan Xinnaotong Soft Capsules (3 capsules/time, three times a day). The two groups were treated for 2 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 83.15%, which was significantly higher than 66.67% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the carotid artery intima-media thickness (IMT), the maximum length of carotid plaque (L_{max}) and the maximum thickness of carotid plaques (T_{max}), the levels of IL-6, TNF- α , CRP and TGF- β_1 in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), compared with the control group, the indexes of the observation group decreased significantly ($P < 0.05$). There was no significant difference in the adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Yindan Xinnaotong Soft Capsules combined with sodium tanshinone II_A sulfonate for treating coronary heart disease and unstable angina has good clinical effect, it can significantly improve the atherosclerosis degree and the inflammatory state caused by atherosclerosis, and it has less adverse reactions.

Key words: coronary heart disease; unstable angina; Yindan Xinnaotong Soft Capsules; sodium tanshinone II_A sulfonate; atheromatous plaque; inflammatory factors

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)是指因各种原因导致冠状动脉粥样硬化,或各种原因导致冠状动脉不同程度狭窄,引起心肌氧供缺乏,出现以心前区压榨样憋闷、疼痛为主要表现的临床综合征^[1]。冠状动脉血管内皮功能异

常和冠状动脉粥样硬化是UA发病的重要机制之一^[2]。UA病情发展迅速,常因救治不及时而转为急性心肌梗死(AMI),导致心脏猝死发生,严重危害患者健康^[3]。UA是具有潜在危险的严重疾病,治疗应是即刻缓解缺血和预防严重不良反应,主要治疗手段包括抗缺血治疗、抗

血栓治疗和有创治疗等。丹参酮Ⅱ_A是中药丹参的有效提取成分,具有抗血小板聚集、降低血液黏度、保护血管内皮功能等作用,广泛应用于UA的治疗。银丹心脑通软胶囊由银杏叶、丹参、绞股蓝等组方,具有活血、止痛、行气除胀的功效,能有效缓解UA患者的临床症状,改善因冠状动脉粥样硬化导致的心肌缺血^[4]。本研究中采用银丹心脑通软胶囊联合丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗UA,疗效显著。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:参照中华医学会心血管病学分会2007年《不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》中的诊断标准^[5];典型的UA症状;发作时心电图有典型的缺血性改变;发作时心肌酶检查可见肌钙蛋白T(cTn T)、肌钙蛋白I(cTn I)或肌酸激酶同工酶(CK-MB)在正常范围内,并无典型性心肌梗死表现。

纳入标准:符合UA诊断标准;发作时心电图表现有明显心肌缺血征象,具体表现为可见2个肢导或相邻胸导ST段压低 ≥ 0.05 mV,或表现为相应导联T波倒置,或经运动平板试验证实阳性,或经冠状动脉血管造影证实有心脏血管部分阻塞;年龄42~80岁;心绞痛发作频率不低于3次/周;无明显肝肾功能损伤;患者均签署知情同意书。

排除标准:经临床确诊为冠心病稳定型心绞痛类型;发病时确诊为急性心肌梗死;合并重度心律失常、心力衰竭;有严重肝肾功能不全,或出血、栓塞、感染等全身性疾病。

病例选择与分组:选择医院心血管内科2014年1月至2017年1月收治的UA患者179例,按随机数字表法分为对照组90例和观察组89例。两组患者一般

资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均给予冠心病常规健康教育,低盐、低脂饮食,适当运动。对照组患者给予常规基础治疗,包括单硝酸异山梨酯缓释片(每次30 mg,每日1次),酒石酸美托洛尔片(每次25 mg,每日2次),马来酸依那普利片(每次10 mg,每日1次),阿司匹林肠溶片(每次100 mg,每日1次),阿托伐他汀片(每次20 mg,每日1次);同时,给予丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液(上海上药第一生化药业有限公司,国药准字H31022558,规格为每支2 mL:10 mg)50 mg,加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,每日1次;心绞痛发作时舌下含化硝酸甘油片(每次0.5 mg)。观察组患者在对照组基础上加用银丹心脑通软胶囊(贵州百灵企业集团制药股份有限公司,国药准字Z20027144,规格为每粒0.4 g)3粒/次,每日3次。高血压患者根据血压情况口服硝苯地平缓释片(20 mg,每日1次),晨服,以控制血压;糖尿病患者根据血糖情况给予二甲双胍片(每次0.25 g,每日2次)以控制血糖。两组疗程均为2周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

参考《中药新药临床研究指导原则》中的评价方法,以受试患者心电图改变情况进行评价^[6]。显效:静息状态下心电图恢复正常,无心绞痛发作或发作次数显著减少,口服硝酸甘油用量减少80%以上。有效:静息状态下心电图示连续2个导联的ST段下降,经治疗后ST段上升1.5 mm以上,但仍未达基线水平;或胸部导联倒置T波变浅达50%以上;或T波转为直立;心绞痛发作次数减少,口服硝酸甘油用量减少50%以上,但仍小于80%。无效:静息心电图与治疗前基本相同,心绞痛发作次数未见减少或加重,口服硝酸甘油用量减少小于

表1 两组患者一般资料比较

项目	对照组($n=90$)	观察组($n=89$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	52/38	56/33	0.495	0.482
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	57.40 $\pm$ 4.20	58.60 $\pm$ 3.10	1.755	0.689
病程($\bar{X} \pm s$,年)	6.73 $\pm$ 2.62	6.95 $\pm$ 2.38	1.486	0.514
合并疾病(例)				
高血压	53	56	0.306	0.581
糖尿病	26	27	0.027	0.873
高血脂	31	30	0.011	0.917
心绞痛发作频率($\bar{X} \pm s$,次/日)	3.0 $\pm$ 2.6	3.0 $\pm$ 2.8	0.001	0.997
初发型/恶化型/静息型(例)	42/35/13	44/31/14	0.587	0.489
心电图检查(例)				
ST段下移0.05~0.1 mm	21	20		
ST段下移 >0.1 mm	39	40	0.187	0.817
T波倒置	30	39		

50%。以前两者合计为总有效率。

颈动脉内-中膜厚度(IMT)测量:所有患者治疗前后用彩色超声诊断仪(美国通用电气公司)检测双侧颈动脉、双侧颈动脉分叉处、双侧颈内动脉颅外段的IMT,以颈动脉IMT ≥ 1.0 mm、颈总动脉分叉IMT ≥ 1.2 mm为增厚标准,其中增厚 ≥ 1.5 mm为粥样硬化斑块形成标准,取检测位置中最大值。动脉粥样硬化斑块最大厚度($T_{\max}$)与最大长度($L_{\max}$)测定:用彩色超声诊断仪分别在纵切面、横切面上测量斑块 $T_{\max}$ 和 $L_{\max}$,多发斑块者取数值最大的。

治疗2周后,所有患者晨起空腹状态下静脉采血约8 mL,3 000 r/min离心并分离血清,采用日本7150型全自动生化分析仪测定生化指标,包括C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)。

表3 两组患者颈动脉内-中膜厚度及动脉粥样硬化斑块大小比较($\bar{X} \pm s$, mm)

组别	IMT		$L_{\max}$		$T_{\max}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=90$)	1.31 $\pm$ 0.09	1.18 $\pm$ 0.15 [▲]	5.87 $\pm$ 0.35	4.85 $\pm$ 0.74 [▲]	3.51 $\pm$ 0.49	2.89 $\pm$ 1.23 [▲]
观察组($n=89$)	1.30 $\pm$ 0.11	0.82 $\pm$ 0.07 [▲]	5.77 $\pm$ 0.37	3.91 $\pm$ 0.31 [▲]	3.47 $\pm$ 0.57	1.98 $\pm$ 0.76 [▲]
t 值	0.665	20.537	1.858	11.062	0.504	5.942
P 值	0.507	<0.001	0.065	<0.001	0.615	<0.001

注:与本组治疗前比较,[▲] $P<0.05$ 。下表同。

表4 两组患者CRP、IL-6、TNF- α 及TGF- β_1 比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)		TNF- α (ng/L)		TGF- β_1 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=90$)	7.05 $\pm$ 1.32	6.53 $\pm$ 1.06 [▲]	18.73 $\pm$ 3.25	16.36 $\pm$ 2.45 [▲]	69.37 $\pm$ 12.25	56.29 $\pm$ 11.42 [▲]	46.43 $\pm$ 7.63	34.52 $\pm$ 6.81 [▲]
观察组($n=89$)	7.08 $\pm$ 1.30	5.67 $\pm$ 0.94 [▲]	18.69 $\pm$ 3.40	14.27 $\pm$ 2.72 [▲]	69.26 $\pm$ 11.50	50.62 $\pm$ 10.58 [▲]	46.37 $\pm$ 7.19	31.42 $\pm$ 6.15 [▲]
t 值	0.153	5.741	0.245	5.403	0.314	3.445	0.258	3.195
P 值	0.879	<0.001	0.714	<0.001	0.710	0.001	0.812	0.002

3 讨论

UA是因炎症等多种不同因素致冠状动脉内已有粥样斑块突然破裂和局部溃疡形成,导致局灶性血小板聚集,形成大小不等的血栓,引起冠状动脉供血不足。其发生机制主要是血管内皮细胞正常功能出现障碍,冠状动脉粥样硬化斑块出现破裂,导致血小板聚集,释放与凝血相关的血小板活化因子,从而形成血栓,引起冠状动脉管腔不同程度狭窄,导致供血不足^[7-8]。研究显示,炎症反应,特别是多种炎性细胞因子在UA的发生、发展过程中发挥重要作用,冠心病动脉粥样硬化的形成就是在多种炎性因子参与下的慢性隐匿性的炎症反应^[9-10]。TNF- α 是由单核、巨噬细胞产生的炎性细胞因子,在炎症反应的启动、维持中发挥重要作用。IL-6

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件处理数据。计数资料采用百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。两组患者治疗过程中肝肾功能未出现明显异常。对照组出现5例上腹隐痛及轻度恶心等不适,发生率为5.56%;观察组出现3例恶心,发生率为3.37%。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=90$)	18(20.00)	42(51.11)	30(33.33)	60(66.67)
观察组($n=89$)	21(23.60)	53(59.55)	15(16.85)	74(83.15) [▲]

注:与对照组比较, $\chi^2=5.745$,[▲] $P=0.016<0.05$ 。

又称为前炎性细胞因子,在各种炎性细胞因子的分泌过程中起开关作用。TGF- β_1 可特异性激活巨噬细胞和氧自由基,诱导组织相容性抗原产生,促进炎症反应发生。因此,积极控制UA发病过程中的炎症反应是治疗冠心病不稳定型心绞痛、心肌梗死等急性冠脉综合征的重要策略^[11]。动脉粥样硬化属全身性疾病,与冠心病和颈动脉粥样硬化等疾病的发生、发展过程密切相关。因此,检测颈动脉IMT和动脉粥样硬化斑块的大小可作为预测心血管事件的独立危险因素。目前,最新公布的中国高血压防治指南中已将颈动脉IMT ≥ 0.9 mm作为高血压病引起靶器官损害的重要循证医学证据之一^[12-13]。

UA属中医“胸痹心痛病”范畴,由痰浊、气滞、水饮、瘀血等病理因素阻于胸脉,痹阻胸阳,胸阳不振,气滞血

阻,发为胸闷、心悸、气短症状,甚至胸痛难耐^[14-16]。银丹心脑通软胶囊由银杏叶、丹参、冰片、田三七、生山楂、绞股蓝、灯盏细辛等组方,具有活血、行气、止痛的功效,主要用于气滞血瘀引起的胸痛、胸闷、心悸、气短等。银杏叶的主要提取物银杏叶黄酮具有显著的抗氧化作用,能显著减少自由基的产生,有效缓解动脉粥样硬化性病变,减轻炎症反应^[17]。灯盏、细辛、绞股蓝中含有的黄酮类、皂苷类、甾醇类等有效成分可显著抗血小板聚集、调脂、稳定斑块,也可明显减轻炎症反应中超敏C反应蛋白(hs-CRP)、IL-6、同型半胱氨酸(Hcy)等炎症细胞因子的分泌,减轻炎症反应^[18]。丹参酮ⅡA磺酸钠能显著阻断纤维蛋白原形成,从而延缓动脉粥样硬化,缓解冠心病的病理变化^[19]。同时,丹参酮ⅡA磺酸钠具有显著抗氧化、抗氧自由基、防治心肌缺血-再灌注损伤的作用,并抑制炎症细胞因子的产生,如抑制TNF- α 、人白细胞分化抗原40(CD40)、纤维蛋白原(Fib)、金属基质蛋白酶(MMPs)等表达,从而抑制炎症细胞活化及趋化因子、炎症细胞因子表达,减轻炎症反应。

本研究结果显示,两组患者治疗后,观察组总有效率明显高于对照组,提示联合用药能显著改善UA患者的临床症状,疗效确切。两组患者治疗前颈动脉IMT已呈不同程度增厚表现,且超过0.9 mm,同时出现大小不等的颈动脉粥样斑块,提示UA已存在不同程度靶器官受损。治疗后,观察组颈动脉IMT有明显下降趋势,且动脉粥样硬化斑块的大小明显变小,提示联合用药能有效降低动脉粥样硬化程度。两者联合应用能显著降低UA患者血清中炎症因子IL-6、TNF- α 及TGF- β_1 水平,降低炎症微状态敏感指标CRP水平,提示两药联合应用可显著减轻UA患者炎症反应,从而发挥保护作用。这与文献[20-21]报道结果基本一致。但本研究中未对联合用药与单独使用银丹心脑通软胶囊、丹参酮ⅡA磺酸钠的疗效进行比较,后续需要进一步深入研究。

综上所述,银丹心脑通软胶囊联合丹参酮ⅡA磺酸钠治疗UA疗效显著,能显著改善动脉粥样硬化程度,减轻因粥样硬化所致炎症状态,不良反应少,值得推广。

参考文献:

- [1] Paras I, Bakhsh A, Hussain G. Early outcome of coronary artery bypass grafting in patients with unstable angina[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2014, 26(3): 283-285.
- [2] Uchida Y, Kanai M, Sakurai T, et al. Role of a streamer-like coronary thrombus in the genesis of unstable angina[J]. J Interv Cardiol, 2010, 23(3): 216-222.
- [3] Li J, Chen H, Ren J, et al. Effects of statin on circulating micro-RNAome and predicted function regulatory network in patients

with unstable angina[J]. BMC Med Genomics, 2015, 8(1): 12-16.

- [4] 周玉红,段卉娣,白云. 银丹心脑通软胶囊治疗老年冠心病心绞痛120例临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(4): 457-459.
- [5] 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): 295-303.
- [6] 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, 2002: 68-70.
- [7] 咎晓波, 姚和翠. 氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛90例[J]. 中国药业, 2013, 22(13): 81.
- [8] George S, Calvert PA. Ischaemic heart disease - a selected review of recent development[J]. Curr Opin Cardiol, 2015, 8(6): 215-223.
- [9] 陈松虎, 徐予, 张鹏飞. 炎症反应与急性冠脉综合征的关系[J]. 河南医学研究, 2014, 23(4): 151-154.
- [10] 黄柳向, 程丑夫, 王敏. 柴胡丹参汤对气滞血瘀型不稳定型心绞痛患者炎症细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1): 191-195.
- [11] 罗程, 吉庆伟, 刘伶, 等. 冠心病患者血浆白细胞介素-35、白细胞介素-10及转化生长因子- β_1 水平的变化和意义[J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(12): 919-921.
- [12] Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, et al. Oxidative Stress and Human Hypertension: Vascular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapies[J]. Can J Cardiol, 2015, 31(5): 631-641.
- [13] Xiao FY, Liu M, Chen BL, et al. Effects of four novel genetic polymorphisms on clopidogrel efficacy in Chinese acute coronary syndromes patients[J]. Gene, 2017, 1119(17): 30280-30289.
- [14] 史大卓. 中西医优势互补治疗冠心病心绞痛[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 732-735.
- [15] 王晨睿. 冠心病不稳定型心绞痛的中医药研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(8): 1854-1857.
- [16] 杨茗茜, 张哲, 袁东超, 等. 冠心病心绞痛中医证候的相关研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 174-178.
- [17] 刘花, 高卉. 银杏叶提取物药理作用的研究进展[J]. 湖北科技学报(医学版), 2015(3): 259-262.
- [18] 王文广, 孙丽敏, 齐义明. 灯盏细辛注射用对冠心病患者血管内皮功能保护作用的研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37(18): 2832-2835.
- [19] 黄剑锋, 段勇, 肖善花, 等. 丹参酮ⅡA对心血管疾病作用的研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(12): 87-91.
- [20] 李永斌, 王兆锋, 王薇薇. 银丹心脑通软胶囊治疗气滞血瘀证冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(14): 1634-1636.
- [21] 李波, 刘景委, 胡春阳, 等. 丹参酮ⅡA磺酸钠注射液治疗冠心病心绞痛的临床疗效分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(4): 793-794.

(收稿日期: 2017-11-12; 修回日期: 2017-11-20)