

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.11.024

银杏叶胶囊联合尼可地尔治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛疗效评价*

李世柏¹, 刘俊¹, 吴智胜²

(1. 湖北省武汉市优抚医院, 湖北 武汉 430023; 2. 上海市仁东医学科技有限公司, 上海 200000)

摘要:目的 探讨银杏叶胶囊联合尼可地尔治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)心绞痛的临床疗效。方法 选择医院2016年1月至2017年12月收治的冠心病心绞痛患者97例,按随机数字表法分为对照组(47例)和观察组(50例)。对照组患者应用尼可地尔治疗,观察组患者给予银杏叶胶囊联合尼可地尔治疗,均连续治疗3个月。结果 观察组总有效率为94.00%,显著高于对照组的76.60% ($\chi^2=5.932, P=0.007<0.05$)。两组患者治疗后的胸痛发作次数、胸痛持续时间、硝酸甘油用量均较治疗前改善,且观察组改善幅度大于对照组 ($P<0.05$)。两组患者治疗后的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素18 (IL-18)、超敏C反应蛋白 (hs-CRP) 水平均较治疗前降低,且观察组显著低于对照组 ($P<0.05$)。两组患者治疗后的超氧化物歧化酶 (SOD)、总抗氧化能力 (T-Aoc) 水平均较治疗前升高,且观察组显著高于对照组 ($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率无明显差异 ($P>0.05$)。结论 银杏叶胶囊联合尼可地尔可提高冠心病心绞痛患者的临床疗效,缓解临床症状,抑制炎症反应和氧化应激反应。

关键词:银杏叶胶囊;尼可地尔;冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛;疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R2-031;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)11-0077-04

Clinical Evaluation on Ginkgo Leaf Capsules Combined with Nicorandil in the Treatment of Angina Pectoris of Coronary Heart Disease

LI Shibo¹, LIU Jun¹, WU Zhisheng²

(1. Hubei Wuhan Youfu Hospital, Wuhan, Hubei, China 430023; 2. Shanghai Rendong Medical Science and Technology Co., Ltd., Shanghai, China 200000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Ginkgo Leaf Capsules combined with nicorandil in the treatment of angina

*基金项目:湖北省武汉市医疗卫生科研项目[S201502250063]。

第一作者:李世柏,男,大学本科,主治医师,研究方向为麻醉与危重医学,(电子信箱)sfx2008_0808@163.com。

应,耐受性相对较好^[13]。

综上所述,阿帕替尼联合替吉奥一线治疗晚期胃癌的疗效和安全性较好,可降低血清肿瘤标志物水平,改善Th₁和Th₂类细胞因子的表达,优化患者的生存预后,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 高金平,韩涛,朴瑛,等.阿帕替尼联合替吉奥治疗老年或瘦弱患者晚期胃癌临床研究[J].临床军医杂志,2017,45(1):9-12.
- [2] TENG F, XU Z, CHEN J, et al. DUSP1 induces apatinib resistance by activating the MAPK pathway in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2018,40(3):1203-1222.
- [3] 李进磊,王纪青,王雪,等.甲磺酸阿帕替尼与替吉奥胶囊联合经动脉化学治疗栓塞术治疗晚期胃癌的效果[J].中国临床实用医学,2018,9(2):29-31.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.胃癌规范化诊疗指南(试行)[J].中国医学前沿杂志:电子版,2013,5(8):56-63.
- [5] 井小会.阿帕替尼联合替吉奥一线治疗老年晚期胃癌[J].中国实用医刊,2016,43(10):37-39.
- [6] 贺华,周美红,张勇.贝伐单抗与卡培他滨联合奥沙利铂方案对老年晚期胃癌术后血清肿瘤标志物及生活质量的影响[J].中国药业,2017,26(5):69-72.

- [7] LIU X, QIN S, WANG Z, et al. Correction to: Early presence of anti-angiogenesis-related adverse events as a potential biomarker of antitumor efficacy in metastatic gastric cancer patients treated with apatinib: a cohort study[J]. J Hematol Oncol, 2018,11(1):5-7.
- [8] YANG Y, ZHANG W, YAO J, et al. First-line treatment of apatinib in elderly patient of advanced gastric carcinoma: A case report of NGS-driven targeted therapy[J]. Cancer Biol Ther, 2018,19(5):355-358.
- [9] SCOTT LJ. Correction to: Apatinib: A Review in Advanced Gastric Cancer and Other Advanced Cancers[J]. Drugs, 2018, 78(7): 759-760.
- [10] 杨宝玉,林小燕,王新利,等.阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌效果观察[J].肿瘤研究与临床,2017,29(9):630-633.
- [11] 孟长婷,赵林,白春梅,等.晚期胃癌应用阿帕替尼病例报告1例[J].中国肿瘤临床,2017,44(7):354-355.
- [12] 马靓,赵霞,钱琦,等.阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌的疗效观察[J].肿瘤药,2018,8(2):174-178.
- [13] MA JL, ZHANG T, SUO FZ, et al. Lysine-specific demethylase 1 activation by vitamin B2 attenuates efficacy of apatinib for proliferation and migration of gastric cancer cell MGC-803[J]. J Cell Biochem, 2018,119(6):4957-4966.

(收稿日期:2018-08-13)

pectoris of coronary heart disease(CHD). **Methods** Totally 97 patients with angina pectoris of CHD admitted to our hospital from January 2016 to December 2017 were selected and divided into the control group(47 cases) and the observation group(50 cases) according to the random number table method. The patients in the control group were treated with nicorandil, while the patients in the observation group were treated with Ginkgo Leaf Capsules combined with nicorandil. The patients in the two groups were treated continuously for 3 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.00%, which was significantly higher than 76.60% of the control group($\chi^2 = 5.932, P = 0.07 < 0.05$). After treatment, the number of angina attacks, duration of angina pectoris and the amount of nitroglycerin in the two groups were improved, and the improvement in the observation group was greater than that in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-18(IL-18) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of superoxide dismutase(SOD) and total antioxidant capacity(T-Aoc) in the two groups were higher than those before treatment, and those in the observation group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Ginkgo Leaf Capsules combined with nicorandil can improve the clinical effect of angina pectoris patients with CHD, relieve clinical symptoms, inhibit the inflammatory response and oxidative stress response.

Key words: Ginkgo Leaf Capsules; nicorandil; angina pectoris of coronary heart disease; curative effect; safety

动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是临床常见的心血管性疾病,近年的发病率呈增长趋势,且逐渐年轻化^[1-2]。心绞痛是冠心病常见症状,是指心肌细胞由于冠状动脉供血不足导致暂时性、急性缺血缺氧综合征,临床表现包括胸闷、气短、心前区疼痛等,心绞痛疼痛感逐渐提高,数分钟逐渐消失^[3-4]。冠心病心绞痛发病率高,病情变化快,易引起心功能恶化、心肌梗死,严重者甚至导致死亡。西医治疗主要为扩张冠状动脉,常用药物包括 β 受体激动剂、硝酸酯类等,可提高冠脉供血,缓解临床症状,使心肌耗氧量下降。尼可地尔属硝酸酯类化合物,是目前临床治疗心绞痛常见的钾通道开放剂,可解除冠脉痉挛,增加冠脉血流量,缓解临床症状^[5]。中医学将冠心病心绞痛归属为“胸痹”“心痛”“厥心痛”范畴,治疗原则为理气、温阳、化痰、通络等^[6]。银杏叶胶囊具有改善缺血性心肌的血液循环、保护缺血心肌的作用,目前临床主要用于血瘀阻络所致的胸痹、心痛及中风、半身不遂、冠心病等^[7]。中西医结合治疗冠心病心绞痛可缩短病程,改善症状,提高疗效^[8]。本研究中探讨了银杏叶胶囊联合尼可地尔治疗冠心病心绞痛的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:以临床表现结合心电图、超声心动图及实验室指标检查等综合确诊为冠心病心绞痛;符合《中药新药治疗》胸痹的诊断标准^[9];病程超过3个月;年龄小于80岁;近3个月无曲美他嗪、阿司匹林、维拉帕米等用药史;糖尿病等基础疾病控制良好,无认知功能障碍,依从性良好;本研究获得医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:肝、肾功能障碍;药物过敏史;严重心律失常;妊娠期、哺乳期;急性肺栓塞、溃疡性疾病,其他可能影响研究结果的疾病;精神系统疾病;ST段抬高型急性心肌梗死等。

病例选择与分组:选取医院2016年1月至2017年12月收治的冠心病心绞痛患者97例,按随机数字表法分为观察组(50例)和对照组(47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。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	高血压 (例)	糖尿病 (例)
观察组($n=50$)	29/21	59.92 $\pm$ 5.25	5.26 $\pm$ 1.24	13	7
对照组($n=47$)	27/20	60.02 $\pm$ 5.46	5.54 $\pm$ 1.61	10	12
t/χ^2 值	2.039	0.908	1.164	2.392	3.087
P 值	0.176	0.332	0.319	0.640	0.058

1.2 方法

所有患者均给予常规治疗,舌下含服硝酸甘油,以及抗血小板、调脂和抗凝治疗。对照组患者予尼可地尔片(西安汉丰药业有限责任公司,国药准字H61022860,规格为每片5mg)口服,每次5mg,每日3次。观察组患者在对照组治疗基础上加用银杏叶胶囊(湖南华宝通制药有限公司,国药准字Z20026290,规格为每粒0.25g),每次1粒,每日3次。两组均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[10]

观察指标:患者临床症状改善情况,包括心绞痛发作次数和持续时间、硝酸甘油用量;治疗前后清晨采集患者空腹肘静脉血各5mL,以2000 r/min的转速离心10 min,离心半径13 cm,分离得到血清,并将其置-80℃

环境下保存,采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素18(IL-18)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-Aoc)水平,严格按照试剂盒说明书操作;记录患者治疗过程中发生的不良反应,包括恶心、呕吐、胃肠道反应等。

疗效判定:显效,胸闷、刺痛等症状消失或显著改善,心电图参数在正常范围或完全恢复正常;有效,症状缓解,静息心电图检查ST段提高大于0.05 mV但未恢复正常水平,T波变为直立,倒置T波变浅超过25%;无效,症状及心电图检查结果无变化。前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料采用 $\bar{X} \pm s$ 表示,两独立样本比较行成组 t 检验;计数资料采用率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗过程中,两组患者均发生

不同程度不良反应,包括恶心、呕吐、胃肠道反应等,经对症治疗后均得到缓解。观察组不良反应发生率为8.00%(4/50),对照组为12.77%(6/47),两组比较,无明显差异($\chi^2 = 0.932, P = 0.127$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n = 50$)	20(40.00)	27(54.00)	3(6.00)	47(94.00)*
对照组($n = 47$)	13(27.66)	23(48.94)	11(23.40)	36(76.60)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 5.922, * P = 0.007 < 0.05$ 。

表3 两组患者氧化应激指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SOD(nmol/mL)		T-Aoc(mol/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 50$)	7.63 $\pm$ 1.22	11.42 $\pm$ 1.56*	5.78 $\pm$ 1.23	12.39 $\pm$ 1.09*
对照组($n = 47$)	7.72 $\pm$ 1.15	8.51 $\pm$ 1.42*	6.93 $\pm$ 1.16	8.86 $\pm$ 0.97*
t 值	1.058	4.592	1.934	7.783
P 值	0.425	0.000	0.319	0.002

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。下表同。

表4 两组患者临床症状改善情况比较($\bar{X} \pm s$)

组别	心绞痛发作次数(次/周)		心绞痛持续时间(min)		硝酸甘油用量(mg/d)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 50$)	8.71 $\pm$ 2.09	2.65 $\pm$ 0.82*	6.42 $\pm$ 1.35*	2.21 $\pm$ 0.62*	1.09 $\pm$ 0.53*	0.41 $\pm$ 0.06*
对照组($n = 47$)	8.67 $\pm$ 1.85	4.91 $\pm$ 1.16*	6.53 $\pm$ 1.46*	3.56 $\pm$ 0.78*	1.11 $\pm$ 0.72*	0.71 $\pm$ 0.13*
t 值	1.273	4.395	1.226	5.627	0.572	7.694
P 值	0.536	0.016	0.417	0.011	0.396	0.005

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)		IL-18(μ g/L)		hs-CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 50$)	246.38 $\pm$ 23.58	35.28 $\pm$ 9.63*	75.93 $\pm$ 12.95	23.67 $\pm$ 7.19*	3.23 $\pm$ 0.92	1.23 $\pm$ 0.89*
对照组($n = 47$)	249.42 $\pm$ 25.71	96.71 $\pm$ 12.37*	74.71 $\pm$ 11.57	38.57 $\pm$ 9.94*	3.97 $\pm$ 0.95	2.04 $\pm$ 0.83*
t 值	1.426	12.586	0.942	5.683	1.758	3.592
P 值	0.337	0.006	0.573	0.009	0.315	0.021

3 讨论

冠心病心绞痛因心肌耗氧量短时间内提高,冠状动脉供血不足,为冠心病主要症状,80%左右患者会出现心绞痛,若治疗不及时可导致急性心肌梗死,病情恶化,心绞痛发病频率和时间逐渐增加,直接危及生命^[11]。尼可地尔属硝酸酯类化合物,可促进细胞 K^+ 外流,抑制 Ca^{2+} 内流,产生松弛血管平滑肌、抑制冠状动脉痉挛、扩张等效果,发挥抗心肌缺血功效^[12]。冠心病心绞痛的中医病机为心血瘀阻,治疗应以活血化瘀为主。银杏叶提取物主要成分为黄酮类、银杏内酯,均可清除血液中的氧化自由基。此外,银杏黄酮还可升高血管内皮细胞中的 Ca^{2+} 水平,促NO不断从血管内皮释放,通过降低胶

原活性而抑制血小板的聚集,最终达到扩张血管、改善血流动力学的功效。银杏内酯除可抗氧化和抗血小板活化外,还可调节血管的弹性和改善血管张力。银杏叶胶囊中的2种成分具有活血化瘀、舒张冠状动脉、降低心肌耗氧量、改善血液循环、保护心脑血管的作用,目前已成为临床治疗冠心病心绞痛的重要药物^[13-14]。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组;两组患者治疗后的心绞痛发作次数和持续时间、硝酸甘油用量均较治疗前改善,且观察组改善幅度大于对照组,提示联合治疗可改善冠心病心绞痛的临床症状,提高疗效,且患者耐受性良好,可显著改善心功能,提高临床疗效,可能与银杏叶胶囊中的银杏黄酮具

有扩展血管,银杏内酯具有调节血管弹性和改善血管张力作用有关^[8,14]。

炎症反应、氧化应激为冠状动脉粥样硬化的重要发病因素,炎症因子水平增加可促进冠心病的发生、发展,而炎症反应可刺激血管内皮炎症因子形成,产生动脉粥样硬化斑块,刺激炎症因子释放。TNF- α 经炎症递质反应导致血管功能被破坏;IL-18直接影响心肌重构,导致心肌肥厚,损伤斑块,使斑块不稳定,加速动脉粥样硬化病情进展,冠心病心绞痛患者炎症因子水平处于高表达;hs-CRP是在机体受到组织损伤等炎症性刺激时有肝细胞合成的急性时相蛋白,在炎症反应开始时即显著升高,是反映炎症反应中的重要炎症细胞因子^[15]。本研究结果显示,两组患者治疗后的炎症因子TNF- α , IL-18, hs-CRP水平均较治疗前降低,且观察组显著低于对照组,提示联合用药可抑制炎症反应。尼可地尔为烟酰胺衍生物,能使平滑肌松弛、血管舒张,同时减少心肌耗氧量,并最终减轻外界对机体的炎症刺激,缓解炎症反应。银杏叶胶囊中银杏黄酮能抑制CO₂和乙醇,进而降低血清丙氨酸氨基转移酶水平,银杏内酯具有抗菌和抗病毒作用,这2种提取物能抑制炎症反应导致的毛细血管通透性增加^[16],两药联用具有协同作用,药效更显著,因此炎症反应抑制效果更明显。氧化应激同冠心病的发病密切相关,冠心病心绞痛患者SOD和T-Aoc水平明显下降,抗氧化能力下降,脂质出现过氧化,血管内皮功能障碍,进而引发炎症因子激活、吞噬,促进氧化应激反应,导致内皮功能进一步被破坏,形成恶性循环, SOD和T-Aoc水平有效反映氧化应激水平。本研究结果显示,两组患者治疗后的SOD均较治疗前升高,且观察组显著高于对照组,说明联合治疗可抑制氧化应激反应,可能与银杏叶胶囊中的银杏黄酮和银杏内酯具有清除氧自由基及抗氧化作用有关,进而抑制蛋白的表达,减少NO生成及抑制iNOS mRNA表达^[17]。

治疗过程中,2种治疗方案的不良反应发生率无明显差异,提示联合用药并未明显增加不良反应,安全有效。

综上所述,银杏叶胶囊联合尼可地尔治疗冠心病心绞痛,可改善临床症状及体征,抑制炎症反应和氧化应激反应,安全有效,值得推广。

参考文献:

- [1] SANCHEZ MUNOZ-TORRERO JF, RIVAS MD, ZAMORANO J, et al. Multivariate analysis for coronary heart disease in heterozygote familial hypercholesterolemia patients[J]. Per Med, 2018, 15(2):87-92.
- [2] KATO Y, IWATA A, FUTAMI M, et al. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins[J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(17): e0589.
- [3] GORYO Y, KUME T, UEDA T, et al. Vascular Healing Response after Everolimus-Eluting Stent Implantation in Acute Coronary Syndrome Culprit Lesions: Comparison with Implantation in Stable Angina Pectoris[J]. Acta Cardiol Sin, 2018, 34(2): 124-129.
- [4] NIELSEN SH, MYGIND ND, MICHELSEN MM, et al. Accelerated collagen turnover in women with angina pectoris without obstructive coronary artery disease: An iPOWER substudy[J]. Eur J Prev Cardiol, 2018, 25(7):719-727.
- [5] 姜东海, 由丽娜, 马秋野. 倍他乐克联合通心络胶囊治疗冠心病心绞痛临床研究[J]. 安徽医药, 2013, 17(8):1392-1393.
- [6] 岳洪峰. 银杏酮酯滴丸对冠心病不稳定型心绞痛疗效及血清氧化应激的影响[J]. 中国药房, 2014, 25(19):1785-1786.
- [7] 罗宏伟, 李玉环, 李阳阳, 等. 银杏叶提取物注射液联合鼠神经生长因子治疗突发性耳聋56例[J]. 中国药业, 2014, 23(10): 71-72.
- [8] 祝婕, 董薇, 林建华. 丹参酮II_A磺酸钠联合尼可地尔治疗冠心病稳定型心绞痛的临床疗效及其对血脂和血清同型半胱氨酸水平的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(2): 107-110.
- [9] 葛均波. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:227-236.
- [10] SHAO H, LI M, CHEN F, et al. The Efficacy of Danshen Injection as Adjunctive Therapy in Treating Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Heart Lung Circ, 2018, 27(4):433-442.
- [11] WALTENBERGER J. Chronic refractory angina pectoris: recent progress and remaining challenges[J]. Eur Heart J, 2017, 38(33): 2556-2558.
- [12] SIZOVA ZM, ZAKHAROVA VL, KOZLOVA NV, et al. Influence of the Potassium Channels Activator Nicorandil to the Quality of Life in Patients With Ischemic Heart Disease and Stable Angina Pectoris[J]. Kardiologiia, 2016, 56(6):26-31.
- [13] 王富彪, 曹建东. 银杏叶胶囊联合单硝酸异山梨酯治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 777-781.
- [14] 宋湘敏. 银杏叶胶囊治疗冠心病心绞痛30例[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(6):467.
- [15] ASLAN AN, OZCAN AN, AYHAN H, et al. Evaluation of local carotid stiffness and inflammatory biomarkers in stable angina pectoris[J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2017, 13(2): 122-129.
- [16] 王鹏, 李晶晶, 沈芳. 银杏叶提取物治疗慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压疗效评价[J]. 中国药业, 2018, 27(14): 63-66.
- [17] 李旭星, 李华. 银杏叶胶囊治疗稳定型心绞痛属心血瘀阻型的临床观察[J]. 中医临床研究, 2016, 8(36):34-36.

(收稿日期:2018-08-06)