

依达拉奉联合前列地尔治疗不稳定型心绞痛的临床观察

石红玲^{1*}, 史雪霞², 马秀莲¹, 任明^{3#} (1. 青海大学附属医院静脉药物配置中心, 西宁 810000; 2. 青海大学附属医院药剂科, 西宁 810000; 3. 青海大学附属医院心内科, 西宁 810000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3687-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.27

摘要 目的: 考察前列地尔联合依达拉奉治疗不稳定型心绞痛(UAP)的临床疗效及对患者血清氧化应激指标和基质金属蛋白酶(MMP)2、MMP-9水平的影响。方法: 对照组患者在常规治疗基础上给予前列地尔注射液2 ml加入0.9%氯化钠注射液(NS)100 ml中, ivgtt, qd; 观察组患者在对照组基础上给予依达拉奉注射液15 ml加入NS 100 ml中, ivgtt, qd。两组患者疗程均为2周。观察两组患者UAP发作频率及持续时间, 血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(TAC)等氧化应激指标和MMP-2、MMP-9水平, 以及两组患者不良反应发生情况。结果: 治疗前, 两组患者心绞痛发作频率、持续时间、MDA、SOD、TAC、MMP-2和MMP-9水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 观察组患者总有效率(94.3%)明显高于对照组(81.4%); 两组患者心绞痛发作频率和MDA、MMP-2、MMP-9水平明显降低, 心绞痛发作持续时间明显缩短, SOD、TAC明显升高, 且观察组患者变化明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应症状较轻, 其不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 依达拉奉联合前列地尔治疗UAP的疗效明显, 可减少心绞痛发作频率并缩短持续时间, 减轻机体氧化应激, 降低血清MMP-2、MMP-9水平, 且安全性较好。

关键词 依达拉奉; 前列地尔; 不稳定型心绞痛; 疗效; 基质金属蛋白酶2; 基质金属蛋白酶9; 氧化应激

Clinical Observation of Edaravone Combined with Alprostadil in the Treatment of Unstable Angina Pectoris
SHI Hongling¹, SHI Xuexia², MA Xiulian¹, REN Ming³ (1. PIVAS, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China; 3. Dept. of Cardiology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical efficacy of alprostadil combined with edaravone in the treatment of unstable angina pectoris (UAP), and their effects on serum oxidative stress indexes, the levels of MMP-2 and MMP-9. **METHODS:** Besides conventional treatment, control group was treated with Alprostadil injection 2 ml added into 0.9% Sodium chloride injection (NS) 100 ml, ivgtt, qd; while observation group was additionally treated with Edaravone injection 15 ml added into NS 100 ml, ivgtt, qd. Treatment courses of 2 groups lasted for 2 weeks. The frequency and duration of UAP attack, serum levels of MDA, SOD, TAC, MMP-2 and MMP-9 levels were observed 2 groups; the occurrence of ADR was also observed. **RESULTS:** There was no statistical significance in frequency of angina pectoris attack, duration, MDA, SOD, TAC, MMP-2 and MMP-9 between 2 groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the total effective rate of observation group (94.3%) was significantly higher than that of control group (81.4%). The frequency of angina pectoris attack and the level of MDA, were significantly reduced, and the duration of angina pectoris was significantly shortened SOD and TAC increased significantly; the change of observation group was more significant than that of control group with statistical significance ($P<0.05$). ADR was mild in 2 groups; there was no statistical significance in the incidence of ADR ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Alprostadil combined with edaravone is significantly effective for UAP, reduces the frequency of angina, shortens the duration of angina pectoris, alleviates oxidative stress and reduces serum levels of MMP-2 and MMP-9 with good safety.

KEYWORDS Edaravone; Alprostadil; Unstable angina pectoris; Therapeutic Efficacy; MMP-2; MMP-9; Oxidative stress

不稳定型心绞痛(UAP)是临床常见的心血管系统疾病, 属于冠心病的一种, 临床表现主要为急性或亚急性心肌供血减少诱发的胸痛^[1], 主要发病机制为动脉粥样硬化斑块破裂并发血栓形成致冠状动脉狭窄而出现心肌缺氧^[2]。UAP是急性心肌梗死的前驱表现, 如果不采取有效措施控制UAP症状, 患者1年内急性心肌梗死的发生率可达12%~13%, 严重威胁患者的健康和生命安全^[3]。目前, UAP的常规治疗方案为抗血

小板、调脂等, 但其并不能完全逆转斑块, 治疗方案有待进一步拓展。鉴于此, 本研究观察了依达拉奉联合前列地尔治疗UAP的临床疗效及对患者血清氧化应激指标和基质金属蛋白酶(MMP)2、MMP-9水平的影响, 以期为临床治疗UAP提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1)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》^[4]中UAP的诊断标准; (2)1个月内新发心绞痛, 疼痛分级在Ⅲ级以上, 或者既往有心绞痛病史, 近1个月内心绞痛发作次数频繁, 时间延长或者痛阈降低; (3)心电

* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 0971-6230631。E-mail: 527315117@qq.com

通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向: 心律失常。电话: 0971-6230751。E-mail: qhmq-0971@163.com

图提示ST-T段动态改变,胸痛发作时出现2个或更多相邻导联ST段下移 ≥ 0.1 mV。

排除标准:(1)伴发急性心肌梗死者;(2)伴自身免疫系统疾病、血液系统疾病者;(3)心、肺、肝、肾功能不全者;(4)有药物使用禁忌者;(5)依从性差者。

1.2 研究对象

选取2014年1月—2015年10月于我院就诊的UAP患者140例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各70例。其中,对照组患者男性39例,女性31例;平均年龄(60.7 \pm 8.5)岁;平均病程(8.4 \pm 3.3)年。观察组患者男性41例,女性29例;平均年龄(61.7 \pm 9.6)岁;平均病程(8.9 \pm 4.3)年。两组患者性别比例、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均给予常规治疗,包括阿司匹林抗血小板、他汀类药物调脂、硝酸甘油扩张冠状动脉和酌情给予酒石酸美托洛尔和钙拮抗药降压等。对照组患者在常规治疗基础上给予前列地尔注射液(西安力邦制药有限公司,批准文号:国药准字H20103100,规格:2 ml:10 μ g)2 ml加入0.9%氯化钠注射液(NS)100 ml中,ivgtt,qd。观察组患者在对照组基础上给予依达拉奉注射液(南京先声东元制药有限公司,批准文号:国药准字H20031342,规格:5 ml:10 mg)15 ml加入NS 100 ml中,ivgtt,qd。两组患者疗程均为2周。

1.4 疗效判定标准^[4]

显效:临床症状消失或心绞痛发作频率较治疗前减少 $\geq 80\%$,心电图恢复正常;有效:心绞痛发作频率较治疗前减少50%~ $<80\%$,心电图显示有一定恢复;无效:心绞痛发作频率较治疗前减少 $<50\%$,心电图显示无改善甚至恶化。总有效=显效+有效。

1.5 观察指标

(1)观察两组患者UAP发作频率及持续时间。(2)观察两组患者静脉血的血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(TAC)等氧化应激指标和MMP-2、MMP-9水平。其中,MDA、SOD、MMP-2、MMP-9采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测,TAC采用 Fe^{3+}/Fe^{2+} 化学法检测(试剂盒均购于南京森贝伽生物科技有限公司)。(3)观察两组患者不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	70	32(45.7)	25(35.7)	13(18.6)	57(81.4)
观察组	70	45(64.3)	21(30.0)	4(5.7)	66(94.3)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者心绞痛发作频率及持续时间比较

治疗前,两组患者心绞痛发作频率及持续时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者心绞痛发作频率明显降低,持续时间明显缩短,且观察组患者变化明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后心绞痛发作频率及持续时间比较见表2。

表2 两组患者治疗前后心绞痛发作频率及持续时间比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of the frequency and duration of angina before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	发作频率,次/周	持续时间,min/次
对照组	70	治疗前	6.3 \pm 2.0	6.8 \pm 1.6
		治疗后	4.3 \pm 1.1*	4.5 \pm 1.2*
观察组	70	治疗前	6.9 \pm 2.3	7.3 \pm 2.1
		治疗后	2.2 \pm 0.9**	2.6 \pm 1.4**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$;vs. control group,** $P<0.05$

2.3 两组患者血清氧化应激指标比较

治疗前,两组患者血清氧化应激指标MDA、SOD、TAC比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者MDA明显降低,SOD、TAC明显升高,且观察组患者变化明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血清氧化应激指标水平比较见表3。

表3 两组患者治疗前后血清氧化应激指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of serum oxidant stress indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	MDA, μ mol/L	SOD,U/L	TAC,kU/L
对照组	70	治疗前	5.85 \pm 0.93	64.74 \pm 6.25	7.12 \pm 2.28
		治疗后	3.83 \pm 0.52*	77.16 \pm 8.92*	10.38 \pm 2.47*
观察组	70	治疗前	5.91 \pm 0.84	65.28 \pm 7.29	7.65 \pm 2.42
		治疗后	2.64 \pm 0.37**	86.34 \pm 9.08**	14.13 \pm 2.55**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$;vs. control group,** $P<0.05$

2.4 两组患者血清MMP-2、MMP-9水平比较

治疗前,两组患者血清MMP-2、MMP-9水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清MMP-2、MMP-9水平明显降低,且观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血清MMP-2、MMP-9水平比较见表4。

表4 两组患者治疗前后血清MMP-2、MMP-9水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of serum levels of MMP-2 and MMP-9 between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	MMP-2,ng/ml	MMP-9,ng/L
对照组	70	治疗前	55.4 \pm 7.6	294.3 \pm 80.2
		治疗后	48.2 \pm 6.4*	225.6 \pm 71.5*
观察组	70	治疗前	56.1 \pm 8.2	296.5 \pm 82.7
		治疗后	42.5 \pm 5.4**	183.8 \pm 67.4**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$;vs. control group,** $P<0.05$

2.5 不良反应

治疗过程中,两组患者的不良反应症状较轻,未作特殊处理均自行缓解。其中,对照组患者出现2例一过性肝功能异常、2例皮疹、1例低血压、4例牙龈出血,不良反应发生率为12.8%(9/70);观察组患者出现3例一过性肝功能异常、2例皮疹、2例低血压、5例牙龈出血,不良反应发生率为17.1%(12/70)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>$

0.05)。

3 讨论

UAP为急性冠脉综合征的一种,介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间,是急性心肌梗死的前驱表现^[5-6]。UAP与脑血管疾病、恶性肿瘤成为病死率最高的三大疾病,严重威胁人类健康^[7]。目前,改善临床症状和控制病情进展是UAP治疗的主要目标。虽然临床治疗UAP取得了一定进展,但治疗方案仍有待进一步拓展。

前列地尔为前列腺素E₁(PGE₁)包裹在脂微球中的新型载体制剂,具有扩张血管、降低心肌耗量和保护血管内皮的作用,从而能够缓解UAP的临床症状^[8]。前列地尔可避免PGE₁在体内快速代谢和在肺内灭活,减少对血管的刺激,作用持续时间久,不良反应较少^[9]。依达拉奉为一种小分子氧自由基清除剂,具有明显的清除氧自由基、保护血管内皮细胞和减轻炎性反应的作用,在UAP治疗中具有良好的应用基础,但目前有关其在UAP治疗方面的研究甚少^[10]。鉴于此,本研究将依达拉奉和前列地尔联合用于UAP的治疗,结果显示两组患者均取得了较高的总有效率,心绞痛发作频率和持续时间较治疗前均有所改善,且不良反应轻微;观察组患者显示出更显著的改善效果,可见该联合方案治疗UAP中疗效较好。

陈学智等^[11]研究显示,UAP的病理基础是冠状动脉粥样斑块破裂出血、血栓形成并阻塞冠状动脉管腔,稳定斑块是其治疗的关键措施。目前,氧化应激在诱发斑块破裂和促进UAP发生、发展中发挥的作用逐渐得到关注^[12]。其中,MDA是机体脂质过氧化物的重要代谢产物,其水平与机体脂质过氧化程度呈正相关,可反映机体自由基的清除能力^[13];SOD则是机体的一种重要抗氧化酶,可通过清除过多的氧自由基而有效减轻氧化应激给细胞带来的毒副作用,可反映机体氧自由基清除能力和抗氧化能力^[14];TAC是临床上常用的反映机体总抗氧化能力的检测指标^[15]。另外,MMP-2、MMP-9是影响粥样斑块稳定性的重要MMP,均在机体缺血、缺氧等病理状态下合成、分泌,能够降解细胞外基质,明显减弱斑块纤维帽强度,促进斑块破裂^[16]。与健康人群相比,UAP患者的氧化-抗氧化系统失衡,MMP-2、MMP-9水平升高,促进了斑块破裂^[17-18]。因此,减轻UAP患者的氧化应激,降低血清MMP-2、MMP-9水平对UAP的治疗具有积极意义。目前,依达拉奉联合前列地尔减轻氧化应激的作用已有报道^[19-20],但其对UAP患者血清MMP-2、MMP-9影响的研究甚少。本研究结果显示,两组患者治疗后氧化应激指标和MMP-2、MMP-9水平均有一定程度改善,与单用前列地尔的对照组比较,观察组患者治疗后MDA水平明显降低,SOD、TAC水平明显升高,MMP-2、MMP-9水平也明显降低,这可能是该方案提高UAP疗效的一个重要作用机制。

综上所述,前列地尔联合依达拉奉治疗UAP的疗效明显,可减少心绞痛发作频率并缩短持续时间,减轻机体氧化应激,降低血清MMP-2、MMP-9水平,且安全性较好。但本研究观察时间较短,有待后续研究的进一步论证。

参考文献

[1] Zhang H, Long M, Wu Z, *et al.* Sodium tanshinone II_A silate as an add-on therapy in patients with unstable angina pectoris[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(12): 1 794.
[2] 王娟,邓丽娜,刘璠,等.红花黄色素联合单硝酸异山梨酯对老年不稳定型心绞痛患者超敏C反应蛋白、同型半胱氨酸和N端脑钠肽前体水平的影响[J]. *中国老年学杂*

志, 2015, 35(11): 3 007.

[3] 刘涛,鲁锋,张学锋,等.尿酸和血清超敏C反应蛋白对不稳定型心绞痛患者心脏意外事件的影响[J]. *实用心脑血管肺血管病杂志*, 2013, 21(3): 33.
[4] 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.
[5] Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, *et al.* Increased adrenomedullin immunoreactivity and mRNA expression in coronary plaques obtained from patients with unstable angina[J]. *Heart*, 2005, 90(10): 1 206.
[6] 王海鱼,陈爱华,贺献芝,等.老年不稳定型心绞痛择期冠状动脉介入治疗与强化药物治疗的对比研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(4): 353.
[7] 赵岩,王长宏,张耀忠.稳心颗粒的远期效果观察及临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(9): 1 545.
[8] 宋国良,裴兆辉,漆满英,等.前列地尔注射液与麝香保心丸联合治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(3): 85.
[9] 杨燕云,杨平,李凯,等.曼新妥前列地尔注射液治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(10): 896.
[10] 和青松,杨来福,马以勇,等.依达拉奉注射液联合阿托伐他汀钙治疗脑梗死疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(13): 1 415.
[11] 陈学智,唐强,曲华清,等.替格瑞洛抗血小板治疗不稳定型心绞痛经皮冠状动脉介入术后患者的临床观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(6): 745.
[12] 孟宪文.生脉注射液对不稳定型心绞痛患者氧化应激与临床疗效的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(14): 1 549.
[13] 关素珍,李玲玲,周友红,等.麝香保心丸治疗老年心绞痛患者的疗效及对血清脂联素及丙二醛水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(18): 5 077.
[14] 蔡威黔,缪建春,骆佑娣,等.丹参、川芎嗪复方制剂对老年性痴呆模型大鼠红细胞及脑组织SOD、MDA的影响研究[J]. *中国药房*, 2008, 19(21): 1 608.
[15] 齐亚军,刘健,郑力,等.新风胶囊治疗对强直性脊柱炎患者BTLA+T细胞数量和氧化应激的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(10): 1 084.
[16] 李宇,高阅春,任学军,等.冠状动脉粥样硬化斑块与MMP-2、MMP-9水平的关系[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(1): 38.
[17] 张玉泉.麝香保心丸对冠心病不稳定型心绞痛患者氧化应激的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(10): 334.
[18] 肖宪杰,纪焕春.冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清MMP-2、MMP-9及IL-6水平及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(22): 6 314.
[19] 田勇,王俊宏.前列地尔对老年糖尿病肾病患者氧化应激及免疫功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(9): 2 419.
[20] 冉坤.依达拉奉对急性脑出血患者血清炎症因子和氧化应激产物的影响[J]. *实用心脑血管肺血管病杂志*, 2015, 23(8): 86.

(收稿日期:2015-12-31 修回日期:2016-07-28)

(编辑:陶婷婷)