

疏血通注射液联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死后心绞痛的临床观察^Δ

张彩霞^{1*}, 余晓峰², 刘杰祥³ (1. 许昌学院医学院, 河南 许昌 461000; 2. 许昌市中医院药剂科, 河南 许昌 461000; 3. 许昌市中医院心内科, 河南 许昌 461000)

中图分类号 R593.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0216-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.17

摘要 目的: 观察疏血通注射液联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死后心绞痛的疗效和安全性。方法: 回顾性收集 68 例急性心肌梗死后心绞痛的患者资料, 按用药方案的不同分为对照组(34 例)和研究组(34 例)。在常规治疗的基础上, 对照组患者给予瑞舒伐他汀钙片 10 mg, 口服, 每日 1 次; 研究组患者在对照组治疗的基础上给予疏血通注射液 6 mL, 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中, 静脉滴注, 每日 1 次。两组均持续治疗 14 d。观察两组患者的临床疗效, 治疗前后血小板活化标志物[P 选择素(CD62p)、溶酶体颗粒膜糖蛋白(CD63)、血小板激活复合物 1(PAC-1)、溶血磷脂酸(LPA)], 血管内皮生长功能指标[一氧化氮(NO)、内皮素 1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)]水平及不良反应发生情况。结果: 研究组患者总有效率(94.12%)显著高于对照组(73.53%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血小板活化标志物、ET-1、VEGF 水平均显著低于同组治疗前, 且研究组显著低于对照组; 两组患者 NO 水平均显著高于同组治疗前, 且研究组显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在常规治疗的基础上, 疏血通注射液联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死后心绞痛的疗效显著, 可有效改善血管内皮生长功能及血小板功能, 且未增加不良反应的发生。

关键词 疏血通注射液; 瑞舒伐他汀; 急性心肌梗死后心绞痛; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Shuxuetong Injection Combined with Rosuvastatin in the Treatment of Angina Pectoris after Acute Myocardial Infarction

ZHANG Caixia¹, YU Xiaofeng², LIU Jiexiang³ (1. School of Clinical Medicine, Xuchang College, Henan Xuchang 461000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Xuchang Hospital of TCM, Henan Xuchang 461000, China; 3. Dept. of Cardiovascular Disease, Xuchang Hospital of TCM, Henan Xuchang 461000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of Shuxuetong injection combined with rosuvastatin in the treatment of angina pectoris after acute myocardial infarction. **METHODS:** The information of 68 patients with angina pectoris after acute myocardial infarction were collected retrospectively and divided into control group (34 cases) and study group (34 cases). Based on routine treatment, control group was given Rosuvastatin calcium tablet 10 mg orally, once a day. Study group was additionally given Shuxuetong injection 6 mL added into 0.9% Sodium chloride injection 250 mL intravenously, once a day, on the basis of control group. Both groups were treated for 14 days. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and the levels of platelet activation markers (CD62p, CD63, PAC-1, LPA), vascular endothelial growth function indexes (NO, ET-1, VEGF) were observed before and after treatment. The occurrence of ADR was observed. **RESULTS:** The total response rate of the study group was (94.12%) was significantly higher than that of control group (73.53%), with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the levels of platelet activation markers, ET-1 and VEGF of 2 groups were significantly lower than before treatment, the study group was significantly lower than the control group; the levels of NO in 2 groups were significantly higher than before treatment, the study group was significantly higher than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on routine treatment, Shuxuetong injection combined with rosuvastatin show significant therapeutic efficacy for angina pectoris after acute myocardial infarction, which can effectively improve vascular endothelial growth function and platelet function, without increasing the occurrence of ADR.

KEYWORDS Shuxuetong injection; Rosuvastatin; Angina pectoris after acute myocardial infarction; Therapeutic efficacy; Safety

急性心肌梗死为冠状动脉持续性急性缺氧、缺血所致的心肌坏死疾病, 发病率较高, 患者多伴有持久、强烈的胸骨后疼痛感。急性心肌梗死后心绞痛为临床多发

急症类型, 具有发病急、进展快, 并发症发生率、致死率及病死率均较高等特征, 严重影响患者身心健康及生活质量。蔡晓盛等^[1]研究表明, 急性心肌梗死后心绞痛主要为急性心肌梗死发病后 2 d~1 个月内发生的心绞痛类型, 属不稳定型心绞痛。Namal E 等^[2]指出, 急性心肌梗死后心绞痛发生机制为心肌梗死患者冠状动脉粥样

^Δ 基金项目: 河南省卫生和计划生育委员会项目(No. wjcg2016023)
* 副主任药师。研究方向: 药学教学、药物研究。电话: 0374-3182599。E-mail: 233433553@qq.com

硬化致血管管腔狭窄及冠状动脉痉挛,引起心肌缺氧、缺血,而最终引发的心绞痛。目前,常规急性心肌梗死治疗药物虽可在一定程度上缓解患者临床症状,但疗效欠佳^[3-5]。瑞舒伐他汀为常用的治疗心脑血管疾病药物,在多种疾病的治疗中发挥了重要作用。而随着中医药的发展,中西医结合在急性心肌梗死后心绞痛的治疗中取得了良好效果^[6-7]。疏血通注射液具有活血化瘀、通经活络等功效,可有效改善血液流变性。为此,在本研究中笔者观察了疏血通注射液联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死后心绞痛的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2013年7月—2016年2月许昌市中医院收治的68例急性心肌梗死后心绞痛患者资料,按用药方案的不同分为对照组(34例)和研究组(34例)。对照组男性21例,女性13例;平均年龄为(53.04±13.76)岁;发病至就诊时间平均为(11.25±6.54)h。研究组男性18例,女性16例;平均年龄为(53.42±14.02)岁;发病至就诊时间平均为(11.43±6.71)h。两组患者性别、年龄、发病至就诊时间等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合《临床诊疗指南·急诊医学分册》中急性心肌梗死后心绞痛的相关诊断标准^[8];(2)发病至就诊时间 ≤ 24 h;(3)年龄30~80岁;排除标准:(1)哺乳期或妊娠期妇女;(2)并发造血系统病变者;(3)伴有肝、肾功能严重障碍者;(4)对研究药物过敏或过敏体质者。

1.3 治疗方法

两组患者入院后均口服硝酸异山梨酯,予纠正水电解质紊乱及酸碱失衡、抗血小板聚集、吸氧等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予瑞舒伐他汀钙片(南京先声东元制药有限公司,批准文号:国药准字H20113246,规格:10mg/片)10mg,口服,每日1次;研究组患者在对照组治疗的基础上给予疏血通注射液(牡丹江友搏药业有限责任公司,批准文号:国药准字Z20010100,规格:2mL)6mL,加入0.9%氯化钠注射液

250mL中,静脉滴注,每日1次。两组均持续治疗14d。

1.4 观察指标

观察两组患者临床疗效,治疗前后血小板活化标志物[P选择素(CD62p)、溶酶体颗粒膜糖蛋白(CD63)、血小板激活复合物1(PAC-1)、溶血磷脂酸(LPA)]、血管内皮生长功能指标[一氧化氮(NO)、内皮素1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)]水平及不良反应发生情况。采用FACS-Calibur流式细胞仪(美国BD公司)测定CD62p、CD63、PAC-1、LPA水平;采用放射免疫法测定ET-1水平;采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定NO、VEGF水平(试剂盒均购于北京晶美生物工程有限公司)。

1.5 疗效判定标准

显效:临床症状、心绞痛消失;有效:临床症状明显改善,心绞痛发作次数较治疗前减少50%~80%;无效:未达上述标准^[9]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。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;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.314, P<0.05$),详见表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	总有效率, %
对照组	34	11(32.35)	14(41.18)	9(26.47)	73.53
研究组	34	19(55.88)	13(38.24)	2(5.88)	94.12*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.2 两组患者治疗前后血小板活化标志物水平比较

治疗前,两组患者血小板活化标志物水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血小板活化标志物水平均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血小板活化标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of platelet activation marker levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD62p, %		CD63, %		PAC-1, %		LPA, $\mu\text{mol/L}$	
		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	34	5.77±2.28	4.09±1.51*	2.80±1.24	2.17±0.81*	29.02±11.20	26.71±10.04*	4.30±0.68	3.74±0.82*
研究组	34	5.67±2.24	3.01±1.56**	2.78±1.26	1.55±0.78**	28.27±10.71	21.61±10.63**	4.25±0.89	3.03±0.56**

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 两组患者治疗前后血管内皮生长功能指标水平比较

治疗前,两组患者血管内皮生长功能指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者

NO水平均显著高于同组治疗前,且研究组显著高于对照组;两组患者ET-1、VEGF水平均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$), 详见表3。

2.4 不良反应

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表4。

表3 两组患者治疗前后血管内皮生长功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of vascular endothelial growth function indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NO, $\mu\text{mol/L}$		ET-1, ng/L		VEGF, pg/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	51.78 \pm 9.26	60.44 \pm 8.47*	110.11 \pm 8.78	83.37 \pm 6.45*	194.71 \pm 39.12	137.56 \pm 29.49*
研究组	34	51.36 \pm 9.58	68.43 \pm 9.01**	109.73 \pm 8.65	67.43 \pm 4.46**	192.57 \pm 40.05	92.73 \pm 17.12**

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, ** $P < 0.05$

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	肾功能异常	肝功能异常	恶心呕吐	总发生率, %
对照组	34	1(2.94)	1(2.94)	2(5.88)	11.76
研究组	34	1(2.94)	0(0)	1(2.94)	5.88

3 讨论

有学者认为, 侧支微循环血流量减少、血小板异常聚集、冠状动脉斑块破裂、冠状动脉痉挛等均与急性心肌梗死后心绞痛发生密切相关^[10]。近年来, 受膳食习惯、生活方式等因素影响, 急性心肌梗死后心绞痛发病率不断增高, 因此如何对其进行有效治疗已成为当前研究焦点。

目前, 急性心肌梗死后心绞痛常规治疗措施包括阿司匹林抗血小板、吸氧、硝酸甘油抗心绞痛等, 虽可在一定程度上缓解患者临床症状, 但整体疗效及预后仍未达到预期水平^[11]。瑞舒伐他汀为新型3-羧基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制, 在心肌梗死及心绞痛等多种疾病临床治疗中的应用价值逐渐得到广泛重视。张兰芳等^[12]研究证实, 早期应用瑞舒伐他汀可显著改善急性心肌梗死患者的心功能。冯惠平等^[13]研究显示, 瑞舒伐他汀可显著降低急性心肌梗死患者血清炎症因子水平, 且提高应用剂量(20 mg/次)改善效果更佳。现代药理学研究证实, 瑞舒伐他汀可有效逆转动脉粥样硬化, 减少血清炎症因子, 调节血脂水平, 在降低心血管事件发生率与病死率中具有重要作用^[14]。但杨召伍等^[15]指出, 在常规治疗的基础上给予瑞舒伐他汀用于急性心肌梗死后心绞痛患者的心绞痛疗效及心电图疗效均较低。

中医认为, 急性心肌梗死后心绞痛主要是由瘀血内阻胸部和气机郁滞所致。胸中为血之所聚、气之所宗, 血瘀于胸, 气机阻滞, 以致清阳郁遏不升而引发该病, 因此其治疗应以活血化瘀药物为主。徐群威^[16]指出, 急性心肌梗死后心绞痛标实以血淤、痰浊为主, 本虚以阴虚、气虚为主, 核心病机为“痰淤”伏邪。疏血通注射液主要成分为地龙和水蛭。其中, 水蛭具通经、散瘀、活血之功, 其有效成分水蛭素可抑制凝血酶对纤维蛋白产生的作用, 防止血液凝固^[17-18]。水蛭除可在一定程度上增加

心肌营养性血流量, 保护缺氧、缺血组织, 增加肾脏血流量, 改善局部微循环, 扩张毛细血管外, 还能改善血液流变性, 拮抗血小板聚集, 加快心肌梗死病灶周边毛细血管血流速度。地龙除含有丰富的微量元素及多种氨基酸外, 还含有酶类、黄色素、胆固醇、次黄嘌呤、黄嘌呤、蚯蚓毒素、蚯蚓素等成分, 可减轻心肌细胞肥大、间质增生。

LPA为血小板活化初期形成的一种细胞膜脂质衍生物, 为血小板激活、活化及凝血启动和血栓形成初期的敏感分子标志物; PAC-1的表达水平可有效反映血小板初期活化情况; CD62p和CD63为血小板晚期活化特异性标志物^[9]。NO、ET-1及VEGF均为临床评估血管内皮功能的常用指标, 其中NO为血管内皮细胞合成的重要血管舒张因子, ET-1为血管内皮细胞合成的重要血管收缩因子, 当血管内皮受到损伤时, 两者比例发生失调, 进而影响血管舒缩功能。

本研究表明, 研究组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义。治疗后, 两组患者血小板活化标志物、ET-1、VEGF水平均显著低于同组治疗前, 且研究组显著低于对照组; 两组患者NO水平均显著高于同组治疗前, 且研究组显著高于对照组, 差异均有统计学意义。这说明, 在常规治疗的基础上, 疏血通注射液联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死后心绞痛的疗效显著, 可有效改善患者血管内皮生长功能及血小板功能。其主要原因为疏血通注射液可直接作用于纤维蛋白, 激活纤溶酶原产生纤溶酶, 溶解纤维蛋白, 改善血流动力学, 调控血细胞比容, 增加心肌血液灌注量, 扩张冠状动脉, 保护血管内皮细胞, 进而改善心肌缺血症状。安全性方面, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。这表明, 疏血通注射液联合瑞舒伐他汀未增加不良反应的发生。

综上所述, 在常规治疗的基础上, 疏血通注射液联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死后心绞痛的疗效显著, 可有效改善血管内皮生长功能及血小板功能, 且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小、观察时间较短, 且未对患者远期预后进行观察, 故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 蔡晓盛,潘景业.中西医结合治疗急性心肌梗死后心绞痛的临床观察[J].中国中医急症,2016,25(9):1811-1813.
- [2] Namal E, Sener N, Ulaş T, et al. Effects of different statins, ezetimibe/simvastatin combination on hsCRP levels in unstable angina pectoris and non-ST elevation myocardial infarction patients: a randomized trial[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11(8):703-710.
- [3] 汤秀英,李润军,杨红梅,等.曲美他嗪对急性心肌梗死患者肝肾功能及血糖的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(1):26-29.
- [4] 郝东云,刘晓明,赵静,等.不同剂量他汀类药物对急性心肌梗死早期治疗效果的影响[J].医学综述,2015,21(1):129-131.
- [5] 逮豫霞,白玉茹,李劲凝,等.生脉注射液联合阿替普酶治疗急性心肌梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(5):615-618.
- [6] 谢文超,李平,王正东,等.不同剂量瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛患者支架置入术后心肌损伤的保护和抗炎作用[J].中国老年学杂志,2015,35(23):6727-6729.
- [7] BADAR AA, PEREZ-MORENO AC, JHUND PS, et al. Relationship between angina pectoris and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(48):3426-3433.
- [8] 中华医学会.临床诊疗指南:急诊医学分册[M].北京:人民卫生出版社,2009:204.
- [9] 卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:68-73.
- [10] XU Y, TANG T, DING Y, et al. Improved cardiac performance by rosuvastatin is associated with attenuations in both myocardial tumor necrosis factor-alpha and p38 MAP kinase activity in rats after myocardial infarction[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 340(2):121-127.
- [11] PAURIAH M, ELDER DH, OGSTON S, et al. High-potency statin and ezetimibe use and mortality in survivors of an acute myocardial infarction: a population-based study[J]. *Heart*, 2014, 100(11):867-872.
- [12] 张兰芳,贾辛未,陈春红,等.早期应用瑞舒伐他汀对急性心肌梗死患者血清心肌营养素1水平及心功能的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(14):3425-3427.
- [13] 冯惠平,冯惠清,王占启,等.瑞舒伐他汀对急性心肌梗死患者血清IL-6、GMP-140、BNP水平及心功能的影响[J].山东医药,2014,54(11):38-39.
- [14] AYDIN MU, AYGUL N, ALTUNKESER BB, et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(2):439-443.
- [15] 杨召伍,陈泽江,钟江华,等.瑞舒伐他汀联合曲美他嗪治疗急性心肌梗死后心绞痛的临床疗效及其对血脂和血液流变学的影响[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(1):58-60.
- [16] 徐群威.中西医结合治疗急性心肌梗死后心绞痛的疗效观察[J].中国慢性病预防与控制,2014,22(4):484-485.
- [17] 邓书禄.联合应用疏血通注射液治疗对急性心肌梗死患者凝血、生化指标和心电图的影响[J].微循环学杂志,2015,25(1):51-54.
- [18] 刘金柱,袁相秋,朱刚聚.疏血通注射液对急性心肌梗死患者心功能和内皮功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(4):544-545.
- [19] 赵鑫峰.疏血通注射液联合注射用单硝酸异山梨酯治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(10):1128-1130.

(收稿日期:2017-02-16 修回日期:2017-11-24)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅