[20] 夏文刚. 华法林抗凝治疗老年非瓣膜病性心房颤动的临床效果分析[J]. 河南医学研究, 2016, 25(9): 1602-1603.

[21] 涂汉勇. 老年非瓣膜性心房颤动患者的疗效和安全性[J]. 临床研究, 2016, 14(23): 140-141.

[22] 朱海荣, 邓利芝, 肖李锋. 华法林治疗心房颤动的效果及安全性[J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(4): 418-421.

[23] 刘敏. 老年性非瓣膜性心房颤动华法林抗凝诊治的临床效果研究[J]. 今日健康, 2016, 15(2): 175-177.

[24] 郭颖. 高龄非瓣膜病性心房颤动患者长期运用华法林

抗凝治疗的疗效与安全性分析[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 23(4): 34.

[25] 季雪峰. 用华法林对老年非瓣膜病性心房颤动患者进行抗凝治疗的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(3): 128-129.

[26] RASH A, DOWNES T, PORTNER R, et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO) [J]. Age and Ageing, 2007, 36(2): 151.

(收稿日期: 2017-07-28)

· 论著 ·

丹参多酚酸盐联合地尔硫卓治疗不稳定型心绞痛的疗效及对血清基质蛋白酶-9和髓过氧化物酶水平的影响

魏晓娟, 常荣, 李卫, 苏晓灵, 刘彦民, 吴金春, 白玉婷, 李文强

(青海省人民医院心血管内科一病区, 西宁 810000)

[摘要] **目的** 探讨丹参多酚酸盐联合地尔硫卓治疗不稳定型心绞痛(UAP)疗效及对患者金属基质蛋白酶-9(MMP-9)和髓过氧化物酶(MPO)的影响。**方法** 选取112例符合纳入标准的UAP患者作为研究对象,按随机数字表法分为对照组($n=56$)和观察组($n=56$)。所有入选病例均给予常规药物治疗。在此基础上,对照组患者给予地尔硫卓治疗,而观察组在对照组基础上给予丹参多酚酸盐治疗。疗程结束后,比较对照组和观察组患者临床疗效、心绞痛发作频率、每次发作持续时间、MMP-9和MPO水平。并于治疗期间,观察组间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者治疗总有效率明显高于对照组(94.6%比82.1%, $P<0.05$)。治疗后,与对照组相比,观察组患者心绞痛发作频率减少[观察组:(2.1 ± 1.3)次/周,对照组:(4.2 ± 1.1)次/周],每次发作持续时间缩短[观察组:(2.0 ± 0.7)min,对照组:(3.7 ± 1.3)min],MMP-9及MPO水平降低[观察组:(295.2 ± 47.6) $\mu\text{g/L}$,对照组:(326.8 ± 52.1) $\mu\text{g/L}$;观察组:(142.4 ± 38.1)u/L,对照组:(161.5 ± 40.8)u/L],组间比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗期间,对照组和观察组患者均未出现严重不良反应,对照组和观察组不良反应发生率分别为10.7%和16.1%,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 丹参多酚酸盐联合地尔硫卓治疗UAP疗效可靠,可以明显提高临床疗效,减少心绞痛发生频率,缩短心绞痛发作持续时间,并降低机体MMP-9和MPO水平,且不良反应少。

[关键词] 心绞痛, 不稳定型; 地尔硫卓; 基质金属蛋白酶9; 过氧化物酶; 丹参多酚酸盐

中图分类号: R541.42 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.04.003

Efficacy and effects on serum MMP-9 and MPO levels of salvianolate combined with diltiazem for patients with unstable angina pectoris Wei Xiaojuan, Chang Rong, Li Wei, Su Xiaoning, Liu Yanmin, Wu Jinchun, Bai Yuting, Li Wenqiang (Department of Cardiology, Qinghai People's Hospital, Xi'ning 810000, China)

Corresponding author: Su Xiaoling, Email: 1677329234@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of salvianolate in combination with diltiazem in the treatment of patients with unstable angina pectoris (UAP) and its effects on matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and

基金项目: 青海省科技计划项目(2014-ZJ-741)

作者简介: 魏晓娟, 副主任医师, Email: buajiaxj123@yeah.net

通信作者: 苏晓灵, 主任医师, 硕士生导师, Email: 1677329234@qq.com

myeloperoxidase (MPO). **Methods** 112 patients with UAP meeting the inclusion criteria who were admitted by our hospital from June 2014 to June 2015 were selected as research objects. According to the random number table, those patients were divided into the control group ($n = 56$) and the observation group ($n = 56$). Besides conventional drug treatments, the control group was given diltiazem, while the observation group was given salvianolate in combination with diltiazem. Then, the curative efficacy, frequency, the duration of angina pectoris, the levels of MMP-9, MPO, and observed incidences of adverse reactions were compared between groups. **Results** The observation group had a therapeutic efficiency ratio of 94.6%, which was significantly higher than that of 82.1% in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, seizure frequency of the observation group was statistically reduced [(2.1 ± 1.3) vs (4.2 ± 1.1) times/week] and the duration of UAP was statistically shorter [(2.0 ± 0.7) vs (3.7 ± 1.3) min] after the treatment (both $P < 0.05$), and levels of MMP-9 and MPO of the observation group were statistically lower [(295.2 ± 47.6) vs (326.8 ± 52.1) μg/L, (142.4 ± 38.1) vs (161.5 ± 40.8) μg/L]. The differences were both statistically significant ($P < 0.05$) in comparison between groups. During the treatments, there was no case of severe adverse reactions in both groups, and the incidences of adverse reaction of the two groups were 10.7% and 16.1% respectively with no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Combined treatment of salvianolate with diltiazem for UAP is effective, which can significantly increase the curative efficiency, reduce seizure frequency, shorten the duration of angina pectoris and decrease the levels of MMP-9 and MPO with minor adverse reactions.

[**Keywords**] Angina, unstable; Diltiazem; Matrix metalloproteinase 9; Peroxidase; Salvianolate

不稳定型心绞痛(UAP)属于急性冠脉综合征的一种,发病率高,病情变化多样,可以逆转为稳定性心绞痛,也可以恶化为急性心肌梗死,威胁患者生命^[1-2]。目前,抗血小板、调脂、硝酸酯类抗心肌缺血等药物是UAP的常规治疗措施,但部分患者症状改善不明显,且疾病进展迅速,预后差。因此,如何改善UAP的症状、延缓疾病进展仍然是临床上值得探讨的课题。临床上,在常规治疗的基础上,多种药物方案应用到UAP的治疗中,但其疗效有待进一步探讨,且药物对患者金属基质蛋白酶-9(MMP-9)和髓过氧化物酶(MPO)水平影响的研究甚少。本研究旨在探讨丹参多酚酸盐联合地尔硫卓治疗UAP的临床疗效及对患者MMP-9和MPO水平的影响,以为UAP的药物治疗提供一定临床证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2014年6月至2015年6月我科收治的112例符合纳入标准的UAP患者作为研究对象,按随机数字表法分为对照组($n = 56$)和观察组($n = 56$)。所有入选病例均符合UAP相关诊断标准^[3],排除近期感染、急性心肌梗死、肿瘤、血液系统疾病、自身免疫系统疾病、严重心肺、肝肾功能不全、交流障碍、药物应用禁忌、依从性差等患者。对照组患者:男性31例,女性25例;年龄范围46~75岁,年龄(58.4 ± 10.7)岁;病程范围2~15年,病程(9.5 ± 3.3)年;基础疾病:高血压22例,糖尿病9例,高脂血症32例。观察组患者:男性33例,女

性23例;年龄范围48~76岁,年龄(59.3 ± 10.1)岁;病程范围3~12年,病程(8.7 ± 3.1)年;基础疾病:高血压24例,糖尿病7例,高脂血症28例。对照组和观察组患者在性别、年龄、病程和基础疾病等一般资料方面比较均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。所有患者均自愿参与本研究,对治疗方案知情同意。本研究方案经本院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 患者入选后,均给予常规治疗,主要包括:控制血压、血糖、抗血小板、调脂、硝酸酯类药物抗心肌缺血、酌情给予β受体阻滞剂等治疗措施。在此基础上,对照组患者给予盐酸地尔硫卓片(上海信谊万象药业股份有限公司生产)治疗,给药方案:盐酸地尔硫卓片30 mg,口服,3次/天,疗程4周。观察组患者在对照组基础上联合给予注射用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司生产)治疗,给药方案:注射用丹参多酚酸盐200 mg + 5%葡萄糖注射液250 mL静滴,1次/天,疗程2周。

1.2.2 疗效判定及观察指标 4周后,根据临床症状及心电图改变评价UAP临床疗效^[3],分为显效、有效和无效,其中显效和有效均为治疗有效。并于治疗前后,抽取患者静脉血,采用ELISA法检测比较组间血清MMP-9及血浆MPO水平,试剂盒均购于南京森贝伽生物科技公司。

1.3 统计学处理 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,组间比较采用成组

t 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UAP 临床疗效比较 疗效评价后显示,观察组患者总有效率为 94.6% (53/56),对照组患者总有效率为 82.1% (46/56)。观察组患者总有效率明显高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者不稳定型心绞痛临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	56	22(39.3)	24(42.8)	10(17.9)	46(82.1)
观察组	56	31(55.4)	22(39.3)	3(5.4)	53(94.6)
χ^2 值					4.264
<i>P</i> 值					0.039

2.2 心绞痛发作频率与持续时间比较 治疗前,对照组和观察组患者心绞痛发作频率及发作持续时间比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,与对照组患者相比,观察组患者心绞痛发作频率降低,持续时间缩短,组间比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 MMP-9、MPO 水平比较 治疗前,对照组和观察组患者 MMP-9、MPO 水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,两组患者上述指标均有一定程度降低(均 $P < 0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后 MMP-9、MPO 水平显著降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应 治疗期间,对照组和观察组患者均未出现严重不良反应。其中对照组患者出现窦性心动过缓 1 例,头晕 2 例,一过性肝功能异常 3 例,不良反应发生率为 10.7% (6/56);观察组患者出现窦性心动过缓 1 例,头晕 4 例,一过性肝功能异常 4 例,不良反应发生率为 16.1% (9/56)。进行统计学

分析,对照组和观察组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.690, P = 0.402$)。

3 讨论

UAP 是由冠状动脉粥样硬化斑块破裂出血、血小板聚集及血栓形成阻塞冠状动脉导致心肌急性缺血缺氧的临床综合征,介于稳定性心绞痛和急性心肌梗死之间,治疗不当可导致疾病进展成为急性心肌梗死而危及生命^[4]。因此,UAP 的有效治疗具有重要的临床意义。

目前,抗血小板、调脂、硝酸类药物抗心肌缺血是 UAP 的常规治疗手段,但部分患者治疗效果不甚理想。地尔硫卓是一种钙离子拮抗剂,具有直接保护缺血心肌、抑制心肌收缩力、降低心肌耗氧量、抗血小板聚集等作用,在改善 UAP 临床症状中具有良好效果^[5-6]。丹参多酚酸盐的主要有效成分为丹参乙酸镁,是从中药丹参中提取所得,具有抑制血小板聚集、降低心肌耗氧量、促进血管生成等作用,能够有效保护心血管系统^[7-9]。但目前关于丹参多酚酸盐联合地尔硫卓治疗 UAP 的研究较少。本研究中,两组患者均取得了较高的 UAP 治疗有效率,治疗后心绞痛发作频率及每次发作持续时间均有所改善,而与单用地尔硫卓组相比,联合丹参多酚酸盐组患者 UAP 治疗总有效率明显提高,治疗后心绞痛发作频率明显减少,每次发作时间显著缩短,且不良反应轻微,结果表明该联合方案在改善 UAP 临床症状中具有更明显的优势,这主要与上述两种药物联合能够发挥协同作用,增强抗血小板聚集、降低心肌耗氧量等作用,从而提高临床疗效。

研究显示,MMPs 是一类参与炎症反应和组织损伤的金属基质蛋白酶,单核细胞、内皮细胞等多种细胞均可合成分泌 MMPs^[10]。其中 MMP-9 可以影响粥样斑块的稳定性,促进降解斑块脂核、纤维帽的基质,从而使斑块更容易破裂而导致心绞痛的发生^[11]。与健康人群相比,UAP 患者血清 MMP-9 水

表 2 两组患者心绞痛发作频率与持续时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发作频率(次/周)				持续时间(min)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	56	6.7 ± 2.2	4.2 ± 1.1	5.374	<0.001	6.8 ± 1.4	3.7 ± 1.3	4.202	<0.001
观察组	56	6.9 ± 2.5	2.1 ± 1.3	4.643	<0.001	6.4 ± 1.8	2.0 ± 0.7	4.744	<0.001
<i>t</i> 值		0.449	4.088			1.313	4.062		
<i>P</i> 值		0.654	<0.001			0.192	<0.001		

表3 两组患者治疗前后 MMP-9、MPO 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9($\mu\text{g/L}$)				MPO(u/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	56	387.6 ± 57.4	326.8 ± 52.1	3.925	<0.001	182.2 ± 43.7	161.5 ± 40.8	2.417	0.019
观察组	56	388.5 ± 60.3	295.2 ± 47.6	5.633	<0.001	183.6 ± 45.3	142.4 ± 38.1	3.876	<0.001
<i>t</i> 值		0.080	3.380			0.167	2.551		
<i>P</i> 值		0.936	0.001			0.868	0.012		

注:MMP-9 为金属基质蛋白酶-9,MPO 为髓过氧化物酶

平明显升高^[12]。进一步的研究发现,MPO 是主要存在于中性粒细胞和单核细胞内的重要氧化酶,在冠状动脉粥样硬化斑块破裂、血栓形成处大量浸润,参与了斑块发生发展及破裂的过程,在 UAP 患者中其水平明显升高^[13-14]。因此,降低机体 MMP-9 及 MPO 水平对 UAP 患者的治疗及预后尤为重要。本研究中,两组患者治疗后 MMP-9 及 MPO 水平均有一定程度降低,而联合丹参多酚酸盐组患者下降程度更显著,结果表明丹参多酚酸盐可能在稳定冠状动脉粥样硬化斑块过程中发挥重要作用,这也可能是该药物提高 UAP 治疗有效率,改善临床症状的重要作用机制。

综上所述,丹参多酚酸盐联合地尔硫卓治疗 UAP 疗效可靠,可以明显提高临床疗效,减少心绞痛发生频率,缩短心绞痛发作持续时间,并降低机体 MMP-9 和 MPO 水平,且不良反应轻微,临床上值得进一步研究。

参考文献

[1] HAO J, DU H, LI W W, et al. Effects of atorvastatin combined with trimetazidine on myocardial injury and inflammatory mediator in unstable angina patients during perioperative of percutaneous coronary intervention[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(23):4642-4646.

[2] 陈红娟, 殷泉忠. 丹参川芎嗪联合前列地尔对老年不稳定型心绞痛患者内皮功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(15):4210-4211.

[3] 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):295-304.

[4] 杨平. 尼可地尔与单硝酸异山梨酯治疗不稳定型心绞

痛的临床疗效分析[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(1):98-100.

[5] 熊晓荣. 卡维地洛与地尔硫卓治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(1):44-47.

[6] 张春. 注射地尔硫卓对陈旧性心肌梗死后心绞痛的疗效观察[J]. 现代预防医学, 2015, 42(6):1139-1140, 1151.

[7] 罗敏, 李向荣. 丹参多酚酸盐联合尿激酶治疗 STEMI 后心绞痛的疗效分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(32):4527-4528, 4531.

[8] 吴福荣, 白霞, 董旭涵, 等. 丹参多酚酸盐与辛伐他汀治疗老年不稳定型心绞痛临床疗效比较[J]. 西部医学, 2015, 27(3):352-355.

[9] 张凤, 邱菊, 张黎明, 等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者运动和认知功能影响的临床研究[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(3):232-234.

[10] 刘振, 王昕, 刘亮亮, 等. 益气逐瘀丸对气虚血瘀型不稳定型心绞痛患者 CXCL16、MMP-9 水平的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(4):314-316.

[11] 赵伟, 李婷婷, 李莹, 等. 冠心病患者炎症因子水平与急性冠状动脉综合征的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(2):207-208.

[12] 王鹏, 刘星, 赵延恕, 等. 血清脂联素和基质金属蛋白酶-9 联合检测对冠心病的诊断价值[J]. 医学临床研究, 2015, 32(5):1018-1021.

[13] 张琳, 董智强, 岳乐, 等. 血浆髓过氧化物酶与 P-选择素在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的相关性研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(18):19-21.

[14] 张海生, 汤子军, 张文彬, 等. 血清髓过氧化物酶水平与急性冠脉综合征的关系[J]. 中华全科医学, 2015, 13(9):1420-1422.

(收稿日期:2017-06-10)