

• 临床 •

## 丹红注射液联合氯吡格雷治疗不稳定性心绞痛

张成杰, 王海燕

(滨州市人民医院, 山东 滨州 256610)

**[摘要]** 目的: 探讨丹红注射液联合氯吡格雷治疗不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)的临床疗效及对患者血脂和炎症因子的影响。方法: 采用随机数字表法将滨州市人民医院接受治疗的 142 例符合纳入标准的 UAP 患者分为对照组( $n=72$ )和观察组( $n=70$ )。在常规治疗的基础上, 对照组给予氯吡格雷治疗, 观察组在对照组治疗的基础上联合应用丹红注射液治疗。比较两组患者的临床疗效, 总胆固醇(total cholesterol, TC), 甘油三酯(triglyceride, TG), 低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1), 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平变化及不良反应发生情况。结果: 观察组的治疗有效率为 95.7%, 明显高于对照组的总有效率 84.7% ( $P < 0.05$ ), 血瘀证型治疗总有效率高达 92.9%, 明显高于对照组的总有效率 73.6% ( $P < 0.05$ )。与对照组相比, 观察组治疗后血脂指标 TC [(4.60  $\pm$  0.24) VS (5.12  $\pm$  0.32) mmol·L<sup>-1</sup>], TG [(1.82  $\pm$  0.32) VS (2.41  $\pm$  0.27) mmol·L<sup>-1</sup>], LDL-C [(2.61  $\pm$  0.34) VS (3.36  $\pm$  0.33) mmol·L<sup>-1</sup>]水平显著降低, HDL-C [(1.71  $\pm$  0.22) VS (1.35  $\pm$  0.23) mmol·L<sup>-1</sup>]水平明显升高, 炎症因子 TNF- $\alpha$  [(54.21  $\pm$  9.57) VS (65.34  $\pm$  9.27) ng·L<sup>-1</sup>], IL-1 [(0.28  $\pm$  0.09) VS (0.45  $\pm$  0.11) ng·L<sup>-1</sup>]和 IL-6 [(6.28  $\pm$  3.24) VS (9.55  $\pm$  3.64) ng·L<sup>-1</sup>]的水平显著降低, 比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗过程中, 均未出现严重不良反应, 观察组和对照组不良反应发生率分别为 8.6% 和 11.1%, 组间比较差异无统计学意义。结论: 丹红注射液联合氯吡格雷是 UAP 的有效治疗方案, 可以显著提高临床疗效和改善血脂水平, 并减轻炎症反应, 临床上值得进一步研究。

**[关键词]** 丹红注射液; 氯吡格雷; 不稳定性心绞痛; 血脂; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-6

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)20-0171-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015200171

### Effect of Danhong Injection Combined with Clopidogrel in Treating Patients with Unstable Angina Pectoris

ZHANG Cheng-jie, WANG Hai-yan (Binzhou People's Hospital, Binzhou 256610, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical effect of Danhong injection in combination with clopidogrel in the treatment of patients with unstable angina pectoris (UAP) and its effects on level of blood lipids and inflammatory factors. **Method:** The 142 cases of eligible UAP patients treated in our hospital were randomly divided into the control group ( $n=72$ ) and the observation group ( $n=70$ ). Besides conventional treatments, the control group was also treated with clopidogrel, while the observation group was also treated with Danhong injection combined with clopidogrel. Then, the curative efficacy, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and adverse reactions of the two groups were compared. **Result:** The observation group had a therapeutic efficiency ratio of 95.7%, which was significantly higher than that of 84.7% in the control group ( $P < 0.05$ ). The observation group had a therapeutic efficiency ratio of 92.9% on blood stagnation type, which was significantly higher than that of 73.6% in the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, after the treatment, levels of total cholesterol [TC, (4.60  $\pm$  0.24) VS (5.12  $\pm$  0.32) mmol·L<sup>-1</sup>], triglyceride [TG, (1.82  $\pm$  0.32) VS (2.41  $\pm$  0.27) mmol·L<sup>-1</sup>], low density lipoprotein

**[收稿日期]** 20150313(001)

**[第一作者]** 张成杰, 硕士, 主治医师, 从事冠心病、高脂血症、高血压的基础及临床研究, Tel: 13605439088, E-mail: wangggq1909@163.com

cholesterol, [LDL-C, (2.61 ± 0.34) VS (3.36 ± 0.33) mmol · L<sup>-1</sup>] were respectively statistically lower and levels of density lipoprotein cholesterol [HDL-C, (1.71 ± 0.22) VS (1.35 ± 0.23) mmol · L<sup>-1</sup>] was statistically higher in the observation group ( $P < 0.05$ ). As for inflammatory factors, levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ , (54.21 ± 9.57) VS (65.34 ± 9.27) ng · L<sup>-1</sup>], interleukin-1 [IL-1, (0.28 ± 0.09) VS (0.45 ± 0.11) ng · L<sup>-1</sup>] and IL-6 [(6.28 ± 3.24) VS (9.55 ± 3.64) ng · L<sup>-1</sup>] were statistically lower in the observation group than those in the control group after the treatment ( $P < 0.05$ ). During the treatment, there was no case of severe adverse reaction. The incidence of adverse reaction in the observation group was 8.6%, which was statistically the same with that of 11.1% in the control group. **Conclusion:** The combined administration of Danhong injection with clopidogrel for treating UAP is effective, which can significantly increase the curative efficiency, improve level of blood lipids and alleviate inflammatory reaction with minor adverse reaction, and is worth further studying in clinic.

**[Key words]** Danhong injection; clopidogrel; unstable angina pectoris; blood lipids; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin-6

近年来随着我国人民生活水平的提高和饮食结构的改变,我国冠心病的发病率不断升高,严重影响到人民的生活质量。不稳定型心绞痛(UAP)是冠心病的一种,介于稳定性心绞痛和急性心肌梗死之间,它的发病机制主要为冠状动脉粥样斑块不稳定并出现斑块内出血,导致血小板聚集而使冠状动脉狭窄加重,从而引起局部心肌的急性缺血缺氧,在临床上较为常见,一旦治疗不及时,病情可能迅速发生进展,导致急性心肌梗死并严重威胁患者生命<sup>[1]</sup>。研究显示<sup>[2]</sup>,血栓形成和血小板聚集是UAP发生的主要病理基础。此外,血脂紊乱和炎症反应也在UAP的发生发展中扮演着重要角色<sup>[3-4]</sup>。因此,抗血小板聚集、调脂、减轻炎症反应均是该疾病治疗的重要环节。目前,临床上治疗UAP的方案较多,但疗效差异较大,还有待进一步探讨。丹红注射液是一种中药制剂,可以活血舒络,化瘀通脉,具有调节血管活性物质、扩张冠脉血管、改善血液流变性和促进微循环等多种功效。本研究旨在探讨丹红注射液联合氯吡格雷对UAP患者血脂与炎症因子水平的影响,以期为该疾病的临床治疗提供一定的参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本院2013年1月至2014年6月收治的UAP患者共142例作为研究对象,随机分对照组( $n = 72$ )和观察组( $n = 70$ )。对照组男42例,女30例,年龄48~72岁,平均年龄(58.0 ± 9.5)岁,病程3~12年,平均(8.4 ± 4.4)年。观察组男38例,女性32例,年龄47~74岁,平均(58.5 ± 10.2)岁,病程4~15年,平均(8.9 ± 4.7)年。两组UAP患者在性别、年龄及病程等一般资料方面比较

无统计学差异,具有可比性。

**1.2 纳入、排除标准** 研究经本院伦理委员会批准,所有患者均知情同意,自愿参与研究。纳入标准:所有患者均符合中华医学会心血管病学分会制定的UAP诊断标准<sup>[5]</sup>和中医内科常见病诊疗指南中的中医诊断标准<sup>[6]</sup>,中医证型主要为血瘀证、气虚血瘀证、气滞血瘀证;排除标准:急性心肌梗死、严重高血压(收缩压 $\geq 200$  mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)、血液系统疾病、自身免疫系统疾病、严重心肺、肝肾功能不全、药物应用禁忌、依从性差及资料不全的患者。

**1.3 治疗方法** 两组患者均给予抗缺血 $\beta$ 阻滞剂、钙拮抗剂及抗凝等常规治疗,主要包括发病时硝酸甘油(北京益民药业有限公司,国药准字H11021022)0.5 mg,舌下含服;阿司匹林(哈药集团三精制药四厂有限公司,国药准字H23020493)100 mg/次,1次/d;倍他乐克(酒石酸美托洛尔,阿斯利康制药有限公司,国药准字H32025392)25 mg,2次/d,并根据病情酌情给予钙拮抗剂及抗凝药物等治疗。对照组在常规治疗基础上给予氯吡格雷(杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司,国药准字H20052410)治疗,首剂300 mg,之后75 mg/次,1次/d。疗程为12周。观察组在对照组治疗的基础上联合应用丹红注射液(山东丹红制药有限公司,国药准字H20026866)40 mL+生理盐水250 mL,静滴,1次/d,疗程为2周。

**1.4 疗效判断及观察指标** UAP疗效判定,显效:治疗后UAP症状消失或者发作频率减少 $\geq 80\%$ ,心电图恢复到基线;有效:治疗后UAP发作次数减少 $\geq 50\%$ ,无心前区疼痛,心电图有所恢复,但未恢

复正常;无效:治疗后 UAP 发作频率没有变化,心绞痛症状、心电图无改善或加重。显效和有效均为治疗有效。中医证型积分及疗效评判标准参照《中药新药临床研究指导原则》,中医证型积分减少  $\geq 95\%$  为痊愈,中医证型积分减少  $\geq 70\%$  为显效,中医证型积分减少  $\geq 30\%$  为有效,中医证型积分减少  $< 30\%$  或者病情进一步加重为无效,有效率为痊愈、显效及有效之和。治疗前后,抽取患者静脉血,检测比较血脂指标总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素 1(IL-1),白细胞介素 6(IL-6)水平。其中 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 均采用 ELISA 法检测,试剂盒均购于上海拜力科技生物科技有限公司。并于治疗过程中,观察记录不良反应的发生情况。

**1.5 统计学方法** 采用统计学软件 SPSS 16.0 对数据进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验比较分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验比较分析,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组 UAP 患者疗效比较** 观察组的治疗总有效率为 95.7%,明显高于对照组 84.7% ( $P <$

0.05)。见表 1。

**2.2 两组 UAP 患者血瘀证型疗效比较** 观察组的血瘀证型治疗总有效率为 92.9%,明显高于对照组 73.6% ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组不稳定心绞痛患者疗效比较 例(%)  
Table 1 Comparison of curative efficiency between two groups patients with unstable angina pectoris cases(%)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照	32(44.4)	29(40.3)	11(15.3)	61(84.7)
观察	40(57.1)	27(38.6)	3(4.3)	67(95.7) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 两组不稳定心绞痛患者血瘀证型疗效比较  
Table 2 Comparison of curative efficiency on blood stagnation type between two groups patients with unstable angina pectoris

组别	痊愈 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
对照	6(8.3)	14(19.4)	33(45.8)	19(26.4)	73.6
观察	9(12.9)	36(51.4)	20(28.6)	5(7.1)	92.9 <sup>1)</sup>

**2.3 两组治疗前后血脂水平比较** 治疗前两组患者 TC, TG, LDL-C, HDL-C 等比较无统计学差异。治疗后,两组上述指标均有不同程度改善 ( $P < 0.05$ )。与对照组相比,观察组治疗后 TC, TG, LDL-C 水平显著降低, HDL-C 水平明显升高 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组治疗前后血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照	72	治疗前	6.09 $\pm$ 0.64	2.65 $\pm$ 0.32	4.31 $\pm$ 0.46	1.01 $\pm$ 0.30
		治疗后	5.12 $\pm$ 0.32 <sup>1)</sup>	2.41 $\pm$ 0.27 <sup>1)</sup>	3.36 $\pm$ 0.33 <sup>1)</sup>	1.35 $\pm$ 0.23 <sup>1)</sup>
观察	70	治疗前	6.11 $\pm$ 0.63	2.61 $\pm$ 0.36	4.36 $\pm$ 0.42	1.03 $\pm$ 0.28
		治疗后	4.60 $\pm$ 0.24 <sup>1 2)</sup>	1.82 $\pm$ 0.32 <sup>1 2)</sup>	2.61 $\pm$ 0.34 <sup>1 2)</sup>	1.71 $\pm$ 0.22 <sup>1 2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ (表 4 同)。

**2.4 两组治疗前后炎症因子水平比较** 治疗前两组患者炎症因子 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 水平比较无统计学差异。治疗后,两组上述指标均有不同程度降低 ( $P < 0.05$ )。与对照组相比,观察组治疗后 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 不良反应** 治疗过程中,两组患者均未出现严重不良反应。其中对照组出现皮下出血 2 例,牙龈出血 3 例,上腹部不适 3 例,不良反应发生率为 11.1%,观察组不良反应包括皮下出血 2 例,牙龈出血 1 例,上腹部不适 3 例,不良反应发生率为 8.6%,两组不良反应发生率比较无统计学差异。

## 3 讨论

UAP 是临床上的常见心血管疾病,是冠状动脉粥样斑块破裂,血小板聚集,血栓形成导致管腔完

表 4 两组治疗前后炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Comparison of level of inflammatory factor before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	TNF- $\alpha$	IL-1	IL-6
对照	72	治疗前	72.11 $\pm$ 8.95	0.68 $\pm$ 0.20	13.47 $\pm$ 3.21
		治疗后	65.34 $\pm$ 9.27 <sup>1)</sup>	0.45 $\pm$ 0.11 <sup>1)</sup>	9.55 $\pm$ 3.64 <sup>1)</sup>
观察	70	治疗前	72.17 $\pm$ 8.54	0.70 $\pm$ 0.22	13.42 $\pm$ 3.26
		治疗后	54.21 $\pm$ 9.57 <sup>1 2)</sup>	0.28 $\pm$ 0.09 <sup>1 2)</sup>	6.28 $\pm$ 3.24 <sup>1 2)</sup>

全闭塞而出现的一组临床证候群<sup>[1]</sup>,因此,抗血小板聚集对该疾病的控制具有重要临床意义。氯吡格雷是一种高效的抗血小板药物,主要通过选择性与血小板表面的二磷酸腺苷受体结合发挥不可逆性的抗血小板聚集作用,起效快,不良反应少,已被指南推荐用于不稳定性心绞痛的治疗<sup>[7]</sup>。中医认为心绞痛主要病机是心脉痹阻,属于本虚与标实之证,实

则气滞、血瘀,虚则气虚阳虚<sup>[8]</sup>。丹红注射液是由丹参、红花组成的复方中药制剂,其主要有效成分为丹酚酸、丹参酮、红花黄色素,具有化瘀通络、祛瘀生新的功效,可用于气虚与气滞血瘀证型的改善<sup>[9]</sup>。现代药理学证实,该药具有较强的抗血小板聚集、抗血栓形成、抑制血小板黏附、聚集、活化的多种作用<sup>[10]</sup>。然而,目前关于二者联合治疗 UAP 的研究报道较少。本研究中,与单一氯吡格雷治疗的对照组相比,联合丹红注射液进行治疗的观察组治疗有效率显著提高,患者的临床症状能够得到更显著改善,且不良反应轻微,患者血瘀证型疗效也较为显著,表明该联合治疗方案可以通过不同的作用机制共同发挥抗血小板作用,从而提高 UAP 的疗效。

研究表明<sup>[11]</sup>,血脂紊乱是动脉粥样斑块形成的始动因素,大大增加 UAP 的发生风险。丹红注射液在改善血脂紊乱中具有重要作用,能够影响血脂代谢,抑制动脉粥样硬化产生<sup>[12]</sup>。毕子宇<sup>[13]</sup>的研究显示,丹红注射液能够显著改善冠心病心绞痛患者的血脂水平。本研究中,与氯吡格雷组相比,联合组治疗后 TC、TG、LDL-C 水平显著降低,HDL-C 水平明显升高,表明丹红注射液可以明显改善 UAP 患者的血脂水平,纠正血脂紊乱,从而提高疾病疗效。

目前,普遍研究认为<sup>[14]</sup>,炎症反应贯穿了 UAP 发生发展的全过程。其中,TNF- $\alpha$  是炎症反应的重要细胞因子,与 UAP 的预后具有明显相关性<sup>[15]</sup>。IL-6 是一种多细胞效应因子,其水平的升高与炎症反应呈正比,在 UAP 的炎症反应中发挥关键作用。而 IL-1 是与 IL-6 相关的炎症因子,可以诱导 IL-6 的生成<sup>[16]</sup>。与健康人群相比,UAP 患者 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 的水平均显著升高<sup>[17]</sup>。因此,减轻炎症反应是 UAP 治疗的一个重要方面。目前,丹红注射液减轻机体炎症反应的作用已在多种疾病中得到证实<sup>[18]</sup>。但丹红注射液联合氯吡格雷治疗对 UAP 患者炎症因子影响的研究较少。本研究中,与对照组相比,观察组炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 水平明显降低,表明该联合方案能够明显减轻机体炎症反应,这可能是该方案提高 UAP 疗效的一个作用机制。

综上所述,丹红注射液联合氯吡格雷是治疗 UAP 的有效方案,可以显著提高临床疗效,改善血脂水平并减轻炎症反应,且不良反应轻微,临床上值得进一步研究。

#### [参考文献]

[1] Henriques J P, Zijlstra F, Arnoud W J, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade [J]. Circulation 2003, 107(16): 2115.

[2] 于萍, 那坤. 氯吡格雷联合通心络胶囊治疗不稳定型

心绞痛 30 例临床观察 [J]. 安徽医药, 2011, 15(3): 356-358.

[3] 祝炜, 郑琼莉, 王超, 等. 黄连降脂合剂联合常规西药治疗老年冠心病不稳定性心绞痛疗效观察 [J]. 医学临床研究, 2013, 30(4): 674-676.

[4] 苗青, 杨菲. 阿托伐他汀对不稳定性心绞痛患者血清炎症因子水平的影响 [J]. 血栓与止血学, 2012, 18(2): 66-68.

[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. 不稳定性心绞痛和非 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.

[6] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南中医病证部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 56-62.

[7] 周建岭, 马亭. 阿司匹林联合氯吡格雷强化抗血小板治疗不稳定性心绞痛的疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(20): 1647-1647, 1650.

[8] 陈靖, 张为, 刘玉庆, 等. 益心舒胶囊治疗冠心病心绞痛气阴两虚兼血瘀证临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(5): 507-508.

[9] 张永香, 张强. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后的心肌保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 308-311.

[10] 墨景芳, 陈彩霞. 丹红注射液辅助治疗冠心病心绞痛 39 例 [J]. 中国药业, 2014, 23(6): 75.

[11] 孙伟青, 孙素青, 王玉鹏, 等. 通心络胶囊在治疗不稳定性心绞痛中的临床价值 [J]. 中国医药导报, 2012, (29): 94-95, 98.

[12] 贾凤玖, 张克良, 刘大成, 等. 丹红注射液对 2 型糖尿病微血管病变患者血液流变学、血脂的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(9): 1070-1071.

[13] 毕子宇. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛对临床症状、血脂及心电图的改善作用研究 [J]. 实用预防医学, 2011, 18(12): 2347-2348.

[14] 陈新. 复方丹参滴丸治疗不稳定性心绞痛的疗效及其对血清 C 反应蛋白的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(8): 1374-1375.

[15] 于明克, 焦丽强. 注射用丹参多酚酸盐对不稳定性心绞痛患者血浆高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子及可溶性细胞凋亡因子的影响 [J]. 河北中医, 2014(1): 11-13, 16.

[16] 彭雯, 张秀娥, 张湖萍, 等. 老年人不稳定型心绞痛血清白细胞介素-1 受体抑制物和白细胞介素-6 的变化 [J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(5): 340-341.

[17] 崔春便, 程华. 通心络联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能和炎症因子的影响 [J]. 疑难病杂志, 2014(9): 936-938.

[18] 梁振湖, 张红蕾, 祁德波, 等. 丹红注射液对急性缺血性脑卒中患者血清炎症因子的影响 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 2115-2116.

[责任编辑 邹晓翠]