

参考文献:

- [1] ZENG R X, LI J J, LIAO P D, *et al* . Relationship of non-cardiac biomarkers with periprocedural myocardial injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221:726-733.
- [2] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, *et al* . Third universal definition of myocardial infarction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(11): 620-633.
- [3] JOERG H. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update[J]. *European Heart Journal*, 2005, 26(23): 2493-2519.
- [4] MALLAT Z, LAMBEAU G, TEDGUI A. Lipoprotein associated and secreted phospholipases A(2) in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers[J]. *Circulation*, 2010, 122(21): 2183-2200.
- [5] ZOGRAFOS T A, KATRITSIS G D, KATRITSIS D G. Remote ischemic preconditioning reduces peri-procedural myocardial injury in elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(3): 530-532.
- [6] 陈磊, 刘先霞, 张远生. 冠心病患者 PCI 手术围术期发生心肌损伤的相关因素分析[J]. *海南医学*, 2015, 26(15): 2218-2220.
- [7] BABU G G, WALKER J M, YELLON D M, *et al* . Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(1): 23-31.
- [8] CUCULI F, LIM C C, BANNING A P. Periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention: is it important and how can it be prevented[J]. *Heart*, 2010, 96(10): 736-740.
- [9] MAIOLINO G, BISOGNI V, ROSSITTO G, *et al* . Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(10): 609-620.
- [10] 赵毅, 王国林, 贾小谊. 中老年患者经皮冠状动脉介入术后心肌损伤的临床特点[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(3): 585-587.
- [11] MATTHEWS S D, FRISHMAN W H. A review of the clinical utility of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in the assessment and treatment of coronary artery disease[J]. *Cardiol Rev*, 2017, 25(2): 68-76.

(收稿日期: 2018-03-01)

(本文编辑 薛妮)

# 心可舒片治疗冠状动脉微循环障碍的临床疗效及对血管内皮功能的影响



陈保增<sup>1</sup>, 冯泽瑞<sup>1</sup>, 冯明静<sup>1</sup>, 王志敏<sup>1</sup>, 由文文<sup>1</sup>, 常方圆<sup>1</sup>, 张云<sup>1</sup>, 李慧杰<sup>2</sup>

**摘要:**目的 探讨心可舒片治疗冠状动脉微循环障碍的临床疗效及对病人血管内皮功能的影响。方法 选取泰山医学院附属聊城市第二人民医院 2017 年 7 月—2018 年 2 月以不稳定型心绞痛入院的病人 120 例, 均有典型的心绞痛症状, 心电图有相关缺血改变, 经冠状动脉造影检查证实冠状动脉主干血管无狭窄或狭窄 < 50%, 将病人随机分为对照组和观察组, 各 60 例。两组均给予常规抗血小板、扩冠、调脂稳定斑块等基础药物治疗, 观察组在基础药物基础上加用心可舒片治疗。治疗 6 个月后观察两组血管内皮功能指标一氧化氮(NO)、内皮素 1 变化, 评价病人心绞痛改善情况, 观察两组治疗前后运动平板试验阳性率变化情况。结果 治疗后, 两组 NO 较治疗前升高, 内皮素 1 较治疗前降低, 且观察组优于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组心绞痛治疗总有效率为 95.0%, 对照组为 76.7%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组运动平板阳性率为 25.0%, 对照组阳性率为 38.3%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 心可舒片治疗冠状动脉微循环障碍疗效显著, 可有效改善病人血管内皮功能。

**关键词:** 不稳定型心绞痛; 冠心病; 冠状动脉微循环; 心可舒片; 血管内皮功能; 一氧化氮; 内皮素 1

**中图分类号:** R541.4 R541.2 **文献标识码:** B **doi:** 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.12.028

冠状动脉微循环是指直径 < 150  $\mu\text{m}$  的微血管, 包

括微静脉、毛细血管、微动脉构成的循环系统, 为心肌细胞营养交换和正常生理功能提供了基本保证, 冠状动脉微循环受到不良因素影响刺激出现微循环功能异常, 也称冠状动脉微循环障碍<sup>[1]</sup>。冠状动脉造影检查仅能观察到冠状动脉循环的 5%, 其余观察不到的 95% 均属于冠状动脉微循环, 因此, 冠状动脉微循环功能在心肌供血中具有重要作用<sup>[2]</sup>。心可舒片是由丹参、三七、木香、葛根、山楂组成, 可降低血液黏度、抗血

**作者单位** 1. 泰山医学院附属聊城市第二人民医院 (山东聊城 252600); 2. 新疆军区总医院

**通讯作者** 李慧杰, E-mail: 332060995@qq.com

**引用信息** 陈保增, 冯泽瑞, 冯明静, 等. 心可舒片治疗冠状动脉微循环障碍的临床疗效及对血管内皮功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(12): 1861-1864.

小板聚集、改善血管内皮功能、扩张冠状动脉并改善冠状动脉微循环<sup>[3]</sup>。心可舒片是用于“双心”研究的药物,适合冠心病同时合并不良情绪的“双心”病人长期服用,在改善病人胸闷、胸痛、心悸、气短等症状同时改善不良情绪等间接影响冠心病及冠状动脉微循环障碍病人预后<sup>[3-4]</sup>。本研究探讨心可舒片治疗冠状动脉微循环障碍的临床疗效及对病人血管内皮功能及的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取泰山医学院附属聊城市第二人民医院 2017 年 7 月—2018 年 2 月因冠心病、不稳定型心绞痛入院,经冠状动脉造影证实为冠状动脉微循环障碍病人 120 例。纳入标准:年龄 18~80 岁,体重 45~80 kg;因冠心病、不稳定型心绞痛入院,心电图证实存在冠状动脉供血不足,住院期间完善冠状动脉造影检查提示冠状动脉主干血管未见严重狭窄(狭窄<50%)。所有病人均签署知情同意书。排除标准:同时合并急性冠脉综合征、急性心肌梗死、心肌病、心脏瓣膜病、难以控制的高血压病人;既往曾患急性心肌梗死病人;纽约心脏病协会(NYHA)心功能Ⅲ级或Ⅳ级;有出血倾向,合并其他慢性消耗性疾病、恶性肿瘤、慢性自身免疫性疾病病人。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 分组** 采用随机数字表法将病人随机分为对照组和观察组,分配过程中,受试对象和研究人员预先对分配方案均不知情。对照组在冠状动脉造影术后常规口服阿司匹林每次 0.1 g,每日 1 次;瑞舒伐他汀钙片每次 10 mg,每晚睡前服用;倍他乐克每次 23.75 mg,每日 1 次;硝酸异山梨酯片每次 5 mg,每日 3 次。观察组在上述药物治疗基础上加用心可舒片每次 1.24 g,每日 3 次。

**1.2.2 临床资料** 记录两组年龄、性别、烟酒史、既往

史等,入院 24 h 内完善心脏超声,血、尿、便常规,肝、肾功能,血脂,血糖,同型半胱氨酸等相关检查。

**1.2.3 观察指标** 检测血管内皮功能指标一氧化氮(NO)、内皮素 1,于清晨空腹抽取静脉血 3 mL,使用 NO 测定盒(美国 SIGMA 公司)采用硝酸还原酶法测定血清 NO 水平;使用同位素标记放射免疫法测定血清内皮素 1 水平。观察两组治疗前后胸痛改善程度;治疗前及治疗后 6 个月分别进行运动平板试验,观察两组运动平板试验阳性率变化。

**1.2.4 疗效评定** 参照世界卫生组织缺血性心脏病诊断标准及国家临床疾病诊断标准评定心绞痛疗效,显效:1 个疗程后同等程度运动量不引起心绞痛或发作次数减少>80%,一般日常生活或工作不受影响;有效:1 个疗程后心绞痛发作次数减少 50%~80%,症状明显减轻;无效:1 个疗程后心绞痛发作次数减少<50%,症状无改善或加重。

**运动平板试验:**运动平板机使用 Treadmill 2.0 型号(美国美高仪公司),采用 Bruse 方案,即心率达年龄预计最大心率(220-年龄)的 85% 以上为运动试验阳性标准;运动过程或运动后,心电图相应导联 ST 段水平或下斜型下移≥0.1 mV,且持续时间≥2 min;运动过程中出现胸闷、胸痛等典型心绞痛症状;运动过程中或运动后出现心律失常,如多源性或频发室性期前收缩、室性心动过速、房室传导阻滞、心房颤动等;运动中血压下降<sup>[5]</sup>。

**1.3 统计学处理** 所有数据采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 Student's t 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床资料比较(见表 1)**

表 1 两组临床资料比较

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁)	体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	脑梗死 [例(%)]	吸烟 [例(%)]	总胆固醇 (mmol/L)
对照组	60	34(56.7)	66.7±3.7	27.1±2.7	43(71.7)	32(53.3)	18(30.0)	17(28.3)	5.06±0.22
观察组	60	35(58.3)	66.1±4.6	26.8±1.7	42(70.0)	34(56.7)	17(28.3)	16(26.7)	5.01±0.26
组别	三酰甘油 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	同型半胱氨酸 (mmol/L)				
对照组	2.29±0.96	2.96±0.55	1.86±0.59	6.08±2.27	14.90±2.36				
观察组	2.17±1.02	2.93±0.68	1.91±0.57	6.28±1.85	12.92±1.96				
组别	左心房舒张末期 内径(mm)	左心室舒张末期 内径(mm)	使用药物[例(%)]						
			阿司匹林	他汀类药物	硝酸酯类药物	美托洛尔	尼可地尔		
对照组	38.16±1.12	49.66±2.57	60(100.0)	60(100.0)	55(91.7)	47(78.3)	37(61.7)		
观察组	38.69±1.28	48.95±2.12	60(100.0)	60(100.0)	52(86.7)	46(76.7)	38(63.3)		

注:两组各项比较,  $P > 0.05$

2.2 两组治疗前后血管内皮功能指标比较 治疗后, 两组 NO 较治疗前升高, 内皮素 1 较治疗前降低, 且观察组优于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 2。

表 2 两组治疗前后血管内皮功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	内皮素 1 ( $\text{ng/L}$ )
对照组	60	治疗前	32.8 $\pm$ 3.2	91.3 $\pm$ 10.9
		治疗后	36.1 $\pm$ 4.6 <sup>1)</sup>	88.6 $\pm$ 9.6 <sup>1)</sup>
观察组	60	治疗前	33.1 $\pm$ 2.9	92.1 $\pm$ 11.6
		治疗后	53.7 $\pm$ 4.2 <sup>1)2)</sup>	45.3 $\pm$ 13.6 <sup>1)2)</sup>

与同组治疗前比较, 1)  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, 2)  $P < 0.05$

2.3 两组心绞痛临床疗效比较 观察组心绞痛治疗总有效率为 95.0%, 对照组为 76.7%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 3。

表 3 两组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	60	9(15.0)	37(61.7)	14(23.3)	46(76.7)
观察组	60	14(23.3)	43(71.7)	3(5.0)	57(95.0)

注: 两组总有效率比较,  $P < 0.05$

2.4 两组治疗前后运动平板试验阳性率比较 治疗后, 观察组运动平板阳性率为 25.0%, 对照组阳性率为 38.3%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 4。

表 4 两组治疗前后运动平板试验阳性率比较 例(%)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	60	47(78.3)	23(38.3)
观察组	60	49(81.7)	15(25.0)

注: 两组运动平板试验阳性率比较,  $P < 0.05$

### 3 讨论

心可舒片是采用现代化技术, 通过特殊工艺和芳香成分制作而成, 具有活血化瘀、行气止痛等功效。心可舒片中丹参、三七具有抗凝血、促进纤溶及抗血小板聚集功能; 木香、山楂、葛根具有降压、降血脂作用。本方具有保护血管内皮功能、改善冠状动脉微循环、扩张冠状动脉、增加冠状动脉灌注及改善心肌供血、减轻心

肌缺血损伤等作用<sup>[6]</sup>。心可舒片可增强心肌线粒体及 ATP 酶活性, 有效缩短心肌收缩期, 延长舒张期, 抑制  $\beta$  受体活性, 从而减慢心率, 减少心肌耗氧量, 并改善心绞痛。相关研究显示, 心可舒片与常规西药联合治疗冠心病, 疗效明显优于单纯西药治疗<sup>[7]</sup>。

心肌供血不足与冠状动脉狭窄程度及病变范围关系密切, 通过冠状动脉造影检查清楚了解冠状动脉狭窄程度及范围, 冠状动脉微循环障碍通过单纯冠状动脉造影检查较难发现, 因此, 冠状动脉微循环障碍不易引起人们关注, 但冠状动脉微循环在支持心肌供血方面起着重要作用<sup>[8]</sup>。冠状动脉主干及主要分支具有发达的弹性内膜及平滑肌中膜, 可有效收缩从而使冠状动脉管腔根据冠状动脉循环需求进行有效调节, 进而发挥分配冠状动脉各部位血流作用。小动脉及微动脉属于肌性动脉, 通过自身调节稳定维持毛细血管压力, 微静脉同样具有弱肌源性反应, 可控制局部血管阻力。冠状动脉微循环网是冠状动脉主要的阻力血管床及心肌代谢场所, 通过上述机制, 冠状动脉微循环在心肌供血供氧过程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。

心可舒片具有多方面药理作用, 可降低全血黏度、血浆黏度及红细胞聚集指数, 有效改善血流动力学及血液流变学, 扩张血管, 增加毛细血管网交叉点密度, 扩张毛细血管内径, 缓解血管痉挛, 降低毛细血管床阻力, 从而改善微循环障碍病人心肌供血。心可舒片可延缓动脉弹性减退和心血管疾病进展速度并降低心血管事件的发生率<sup>[10]</sup>。本研究入选病人均存在典型的心肌缺血症状, 冠状动脉造影未见严重狭窄, 均考虑存在冠状动脉微循环障碍, 在常规西药基础上加用心可舒片治疗后, 观察组心绞痛治疗总有效率达 95.0%, 较对照组总有效率(76.7%)明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组运动平板试验阳性率为 25.0%, 对照组为 38.3%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结果显示, 心可舒片治疗冠状动脉微循环障碍引起的心绞痛、心肌缺血具有良好疗效。

血管内皮损伤及功能障碍已公认为是心血管病变始动及发展加重的关键因素。1967 年 Vane 发现内皮细胞具有合成并分泌前列环素  $I_2$  ( $\text{PGI}_2$ ) 作用, 改善血管内皮仅具有单纯屏障功能的初级认识。除作为血管壁和血流之间的物理屏障外, 血管内皮细胞凭借其其对血管张力、炎症、纤溶及凝血和活性氧的调节成为血管

体内稳态的主要参与者。血管内皮细胞通过物质交换及主动转运发挥重要的生理功能,提供血栓形成载体,释放血管活性物质,如 NO、内皮素 1 等,有效调节血管收缩及舒张,合成及分泌细胞因子和生长调节素,抑制血小板黏附等<sup>[11-12]</sup>。血管内皮功能的实验室检查包括 NO、内皮素 1、血管紧张素 II (Ang II) 等,其中具有代表性指标为 NO 和内皮素 1。NO 是血管内皮释放的重要舒血管物质,可舒张血管,抗血小板聚集,抑制单核细胞和嗜中性粒细胞聚集黏附于血管内皮,抑制血管平滑肌增生。内皮素 1 是由血管内皮细胞产生的,具有强烈的收缩血管作用,可引起心肌细胞肥大和成纤维细胞,抑制前列环素合成和释放,增加血管张力并促进动脉粥样硬化发展。血浆 NO 水平降低及内皮素 1 升高代表二者动态平衡被破坏,是血管内皮功能损伤的主要标志。因此,改善血管内皮功能的关键是提高体内 NO 水平并降低内皮素 1 水平。相关研究显示,心可舒片对冠心病病人血管内皮功能具有较好的保护作用<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组 NO 较治疗前升高,内皮素 1 较治疗前降低,且观察组优于对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),说明心可舒片对改善冠状动脉微循环障碍病人血管内皮功能具有良好的治疗效果。

综上所述,冠状动脉微循环障碍病人,以中西医结合治疗理念为指导,在严格西药治疗基础上加用心可舒片,可显著改善血管内皮功能,有效控制心绞痛症状,在治疗过程中病人依从性较好。

#### 参考文献:

[1] 何芳蕊,侯静波.冠脉微循环障碍病理学机制和分型研究进展[J].心血管康复医学杂志,2017,26(5):567-570.

- [2] KAMLESH K,BAIRAY MEIZ C N. Microvascular coronary dysfunction in women pathophysiology, diagnosis, and management [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2011, 36(8): 291-318.
- [3] 郝佳佳.心可舒片治疗冠心病的综合疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(11):1408-1409.
- [4] 袁良,戴小华.心可舒片治疗冠心病合并焦虑抑郁状态疗效的 Meta 分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(7):772-776.
- [5] 侯艳杰.运动平板试验与动态心电图在老年冠心病诊断中的价值[J].中国老年学杂志,2013,07(33):1508-1509.
- [6] 王继朋,陆长亮.心可舒片治疗不稳定性心绞痛的疗效观察[J].中国中医药资讯,2011,3(5):76-77.
- [7] 冯泽瑞,王芬,陈保增,等.心可舒联合尼可地尔对 X 综合征患者疗效及血管内皮功能的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(4):381-383.
- [8] NAKAMURA M. Angiography is the gold standard and objective evidence of myocardial ischemia is mandatory if lesion severity is questionable. Indication of PCI for angiographically significant coronary artery stenosis without objective evidence of myocardial ischemia (Pro) [J]. *Circ*, 2011, 124(1): 204-210.
- [9] SANJIV K. The microvascular circulation in acute myocardial ischemia [J]. *Circulation*, 2004, 109(1): 146-149.
- [10] 张智慧,杨倩,孙蓉.心可舒片的药理作用及临床应用研究进展[J].中国药物警戒,2016,13(9):543-546.
- [11] FAULX M D, WRIGHT A T, HOIT B D, et al. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning [J]. *Am Heart J*, 2003, 145(6): 943-960.
- [12] FENSTER B, TSAO P S, ROCKSON S G. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress [J]. *American Heart Journal*, 2003, 146(2): 218-226.
- [13] 李琛琛.心可舒胶囊对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响[J].临床研究,2016,24(11):232-233.

(收稿日期:2018-09-01)

(本文编辑 薛妮)