

灯盏生脉胶囊联合单硝酸异山梨酯对不稳定型心绞痛患者血清MMP-9、TIMP-1、血脂水平及心功能的影响[△]

唐林^{1*},黎宗宝²,白瑞娜³(1.海南省人民医院中医科,海口 570311;2.海南省人民医院急救中心,海口 570311;3.中国中医科学院西苑医院心血管内科,北京 100091)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)20-2851-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.20.22

摘要 目的:研究灯盏生脉胶囊联合单硝酸异山梨酯对不稳定型心绞痛(UAP)患者血清基质金属蛋白酶抑制因子1(TIMP-1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、血脂水平及心功能的影响。方法:选择2016年4月—2019年4月在我院接受治疗的198例气虚血瘀型UAP患者为研究对象,根据治疗方案的不同将其分为观察组($n=102$)和对照组($n=96$)。对照组患者口服单硝酸异山梨酯片40 mg, qd;观察组患者在对照组基础上给予灯盏生脉胶囊口服,每次2粒, tid。两组均连续用药4周。比较两组患者的临床疗效、血清MMP-9和TIMP-1水平、血脂指标[低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)]和心功能指标[舒张末期容积(EDV)、左室射血分数(LVEF)、收缩末期容积(ESV)]。结果:观察组患者的总有效率明显高于对照组(91.18% vs. 70.83%, $P<0.05$)。治疗前,两组患者的MMP-9、TIMP-1、TC、LDL-C、TG、HDL-C、ESV、EDV、LVEF水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的MMP-9、TC、LDL-C、TG、ESV、EDV水平较治疗前显著降低或减小,且观察组显著低于对照组;TIMP-1、HDL-C、LVEF水平均较治疗前显著升高或增加,且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:灯盏生脉胶囊联合单硝酸异山梨酯治疗UAP具有较好的临床疗效,能够有效降低患者血清MMP-9水平及提高血清TIMP-1水平,降低血脂水平,改善心功能,且安全性较好。

关键词 灯盏生脉胶囊;单硝酸异山梨酯;不稳定型心绞痛;基质金属蛋白酶抑制因子-1;基质金属蛋白酶-9;血脂;心功能

Effects of Dengzhan Shengmai Capsules Combined with Isosorbide Mononitrate on Serum MMP-9, TIMP-1, Blood Lipid Level and Cardiac Function in Patients with Unstable Angina Pectoris

TANG Lin¹, LI Zongbao², BAI Ruina³(1. Dept. of TCM, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China; 2. Emergency Center, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China; 3. Dept. of Cardiovascular Medicine, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Dengzhan shengmai capsules combined with isosorbide mononitrate on serum TIMP-1 and MMP-9 levels, blood lipid level and cardiac function in patients with unstable angina pectoris (UAP). METHODS: Totally 198 UAP patients admitted to our hospital from Apr. 2016 to Apr. 2019 were selected, and divided into observation group ($n=102$) and control group ($n=96$) according to therapy plan. Control group received Isosorbide mononitrate tablets 40 mg, qd, orally; observation group additionally received Dengzhan shengmai capsules, 2 capsules per time, tid, orally, on the basis of control group. Both groups received treatment for consecutive 4 weeks. The clinical efficacy, serum levels of MMP-9 and TIMP-1, blood lipid indexes [low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), total cholesterol (TC)], cardiac function indexes [end-diastolic volume (EDV), left ventricular ejection fraction (LVEF), end-systolic volume (ESV)] and ADR were compared between 2 groups. RESULTS: The total response rate of observation group was significantly higher than control group (91.18% vs. 70.83%, $P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of ESV, MMP-9, TIMP-1, TC, LDL-C, TG, HDL-C, EDV and LVEF between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of MMP-9, TC, LDL-C, TG, ESV and EDV in 2 groups were decreased significantly in both groups, and the observation group was significantly lower than the control group ($P<0.05$); meanwhile, the levels of TIMP-1, HDL-C and LVEF in 2 groups were increased significantly, and the observation group was significantly higher than control group ($P<0.05$).

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81603489)

* 主治医师, 硕士。研究方向:中西医结合治疗心血管病。

E-mail: irina919@163.com

There was no statistical significance in the incidence of total ADR in 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Dengzhan shengmai capsules combined with isosorbide mononitrate show

good clinical efficacy for UAP, which can effectively reduce serum MMP-9 level and increase serum TIMP-1 level, reduce blood lipid levels, as well as improve cardiac function for UAP patients, with good safety.

KEYWORDS Dengzhan shengmai capsules; Isosorbide mononitrate; Unstable angina pectoris; TIMP-1; MMP-9; Blood lipid; Cardiac function

不稳定型心绞痛(Unstable angina pectoris, UAP)是介于劳累性稳定型心绞痛与急性心肌梗死及猝死之间的临床表现,其特征在于心绞痛症状逐渐增加和心绞痛持续时间延长,如不及时治疗,可能发展为急性心肌梗死,甚至危及生命^[1]。近年来,UAP导致的死亡率越来越高,对患者的生命与健康造成了极大威胁。目前临床常用抗血小板药物、硝酸酯类药物、 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂等药物治疗UAP。硝酸酯类药物是目前临床使用最多的心绞痛治疗药物,具有松弛血管平滑肌、缓解心绞痛的作用,但其具有扩张脑血管作用,可引起头痛,且长期应用会产生耐药性而影响疗效^[2]。灯盏生肌胶囊主要组分是灯盏细辛,具有降低血液黏滞度、抑制血小板及红细胞凝聚、降低外周血管阻力等作用^[3]。有研究发现,灯盏生肌胶囊联合单硝酸异山梨酯可减少UAP患者心绞痛发作频率和持续时间,减轻心脏后负荷,改善心室重构,且副作用少^[4-5]。基质金属蛋白酶抑制因子1(Tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1)降低、基质金属蛋白酶9(Matrix metalloproteinase 9, MMP-9)升高是心室重构过程中基质降解的主要因素,而血脂水平上升及心功能下降是UAP患者常见的病理表现^[6],因此本研究就灯盏生肌胶囊联合单硝酸异山梨酯对UAP患者血清TIMP-1、MMP-9、血脂水平及心功能的影响进行了探讨,以期为临床治疗UAP提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年4月—2019年4月我院收治的198例气虚血瘀型UAP患者的资料进行回顾性分析。纳入标准:①符合2002年出版的《中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则(试行)》中气虚血瘀型UAP的诊断标准^[1];②未合并急、慢性感染;③近期无手术外伤史;④入院前未接受任何治疗;⑤未合并心脏病;⑥患者及家属均知情同意参加本研究,并签署了知情同意书。排除标准:①甲状腺功能异常者;②合并肝肾功能损害者;③入院资料不齐全者;④合并瓣膜性心脏病者;⑤合并自身免疫性疾病者;⑥合并血液系统疾病者;⑦对本研究药物过敏者。根据治疗方案的不同将198例UAP患者分为研究组和对照组,两组患者的性别、年龄、体质指数(BMI)、心血管病学会(CCS)心绞痛分级等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究获得了医院医学伦理委员会的批准。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x}\pm s$), 岁	BMI($\bar{x}\pm s$), kg/m ²	CCS心绞痛分级,例		
		男	女			Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
对照组	96	58	38	52.98 \pm 9.56	22.60 \pm 2.34	19	58	19
观察组	102	62	50	51.52 \pm 8.47	22.12 \pm 2.75	21	61	20

1.2 治疗方法

两组患者入院后均进行吸氧、抗血小板聚集等常规治疗。对照组患者给予单硝酸异山梨酯片(上海新亚药业闵行有限公司,批准文号:国药准字H20010005,批号:060920,规格:20 mg/片),口服,40 mg, qd,连续治疗4周。观察组患者在对照组治疗的基础上给予灯盏生肌胶囊(云南生物谷药业股份有限公司,批准文号:国药准字Z20026439,批号:0703001,规格:0.18 g/粒),口服,每次2粒, tid,连续治疗4周。

1.3 评价指标

1.3.1 临床疗效 参照文献[4]将临床疗效分为3个等级:有效、显效、无效,临床疗效总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数 \times 100%。疗效判定标准:心电图恢复正常,心绞痛持续时间缩短及发作频率降低超过80%判定为有效;心电图ST段回升超过0.05 mV,心绞痛持续时间缩短及发作频率降低50%~80%判定为显效;心电图没有明显改善,心绞痛持续时间缩短及发作频率降低小于50%判定为无效。

1.3.2 血清MMP-9、TIMP-1水平 采集两组患者治疗前后外周静脉血各3 mL,以2 500 r/min离心10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清MMP-9、TIMP-1水平。MMP-9检测试剂盒由上海百蕊生物科技有限公司提供,TIMP-1检测试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供。

1.3.3 血脂指标 采用Altair 240型全自动生化分析仪(上海玉研科学仪器有限公司)检测血清中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)水平。

1.3.4 心功能指标 两组患者均于治疗前后行二维超声心动图检查,采用双平面Simpson法计算舒张末期容积(EDV)、左室射血分数(LVEF)和收缩末期容积(ESV)。

1.3.5 不良反应 观察两组患者研究过程中的不良反应,包括头痛、低血压、晕厥、心动过缓、肝功能异常、肾功能异常等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0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;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率明显高于对照组(91.18% vs. 70.83%),差异具有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	<i>n</i>	显效,例	有效,例	无效,例	总有效,例(%)
对照组	96	44	24	28	68(70.83)
观察组	102	73	20	9	93(91.18)
χ^2					13.469
<i>P</i>					<0.001

2.2 两组患者血清MMP-9、TIMP-1水平比较

治疗前,两组血清MMP-9、TIMP-1水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的血清MMP-9水平较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组;两组患者的血清TIMP-1水平较治疗前显著升高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者血清MMP-9、TIMP-1水平比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab 3 Comparison of serum levels of MMP-9 and TIMP-1 between 2 groups($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	时期	MMP-9	TIMP-1
对照组	96	治疗前	170.87 ± 20.77	3.40 ± 0.15
		治疗后	162.85 ± 18.23*	3.55 ± 0.35*
观察组	102	治疗前	171.45 ± 20.83	3.39 ± 0.17
		治疗后	155.67 ± 16.43**	3.80 ± 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 两组患者血脂水平比较

治疗前,两组血清TC、LDL-C、TG、HDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的血清TC、LDL-C、TG水平较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组;两组患者的血清HDL-C水平较治疗前显著升高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

2.4 两组患者心功能指标比较

治疗前,两组患者的EDV、ESV、LVEF比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的EDV、ESV均较治疗前显著缩小,且观察组显著小于对照组;LVEF较治疗前显著增加,且观察组显著大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表5。

表4 两组患者血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 4 Comparison of blood lipid level between 2 groups($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	时期	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	96	治疗前	6.90 ± 1.70	2.40 ± 1.19	3.90 ± 1.20	1.30 ± 0.49
		治疗后	5.50 ± 1.32*	1.93 ± 0.96*	2.80 ± 1.11*	1.45 ± 0.71*
观察组	102	治疗前	6.95 ± 1.60	2.41 ± 1.16	3.88 ± 1.31	1.28 ± 0.56
		治疗后	5.09 ± 0.78**	1.80 ± 0.77**	2.63 ± 0.93**	1.60 ± 0.82**

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5 两组患者心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of the indexes of cardiac function between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	EDV, mL	ESV, mL	LVEF, %
对照组	96	治疗前	117.66 ± 20.87	42.57 ± 13.78	51.42 ± 5.98
		治疗后	114.52 ± 18.40*	38.61 ± 11.25*	54.68 ± 6.86*
观察组	102	治疗前	117.45 ± 21.34	43.68 ± 13.22	51.39 ± 6.13
		治疗后	111.12 ± 16.23**	34.33 ± 9.77**	59.59 ± 7.79**

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 两组患者不良反应比较

观察组出现头痛8例、低血压6例、晕厥2例、肾功能异常2例,未见心动过缓和肝功能异常病例,总不良反应发生率为17.65%(18/102);对照组出现头痛5例、低血压3例,未见晕厥、肾功能异常、心动过缓和肝功能异常病例,总不良反应发生率为8.33%(8/96)。两组总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

心绞痛分为稳定型心绞痛和UAP,UAP主要由易损斑块破裂、血栓形成、血管内皮细胞功能异常、炎症激活、动脉粥样硬化等因素引起^[2]。UAP较稳定型心绞痛患者疼痛更明显,持续时间更长,活动能力更低,且UAP病情极不稳定,易发展为急性心肌梗死甚至猝死,严重威胁患者生命。

单硝酸异山梨酯为心血管系统用药,具有松弛血管平滑肌、减轻心肌负荷、改善心绞痛症状等作用,与其他血管扩张剂、抗高血压药、三环抗抑郁药合用可强化降压效应^[2]。中医认为,UAP属于“胸痹”范畴,病机为“本虚标实”,本虚以阳虚、气虚为主,标实以瘀血、痰浊为多。本研究纳入的UAP患者为气虚血瘀型,故临床以活血、散瘀、理气辨证用药。灯盏生脉胶囊具有活血、化痰、通络功效,临床常用于治疗冠心病心绞痛、高脂血症、缺血性心脑血管疾病等^[7]。有研究证实,灯盏生脉胶囊具有良好的抗心肌缺血作用,可减少血浆内皮素释放,抑制血小板及红细胞凝聚,提高血浆降钙素原水平,降低外周血管阻力^[8]。本研究中观察组患者的总有效率明显高于对照组,而两组患者总不良反应发生率比较差

异无统计学意义,说明灯盏生脉胶囊联合单硝酸异山梨酯治疗UAP具有较好的临床疗效,且不影响其安全性。

MMP-9属于基质金属蛋白酶超家族成员,是人体内最重要的蛋白酶之一,可分解细胞外基质,调节其他蛋白酶及细胞因子活性,保护中性粒细胞弹性蛋白酶活性,抑制其他中性粒细胞的趋化因子^[9]。此外,MMP-9可通过释放血管内皮生长因子而参与血管生成^[10]。TIMP-1为基质金属蛋白酶的组织抑制剂,可抑制MMPs家族功能,降低心肌MMP活性,干扰基质蛋白降解,降低心肌胶原蛋白含量,从而促使心室形状发生改变^[9-12]。本研究结果显示,治疗后观察组患者的血清MMP-9水平较对照组显著降低,血清TIMP-1水平较对照组显著升高,提示灯盏生脉胶囊联合单硝酸异山梨酯可能通过改变心肌细胞有氧代谢途径,提高三磷酸腺苷生成效率,从而改善UAP患者心功能。本研究对血脂水平的研究结果显示,治疗后观察组患者的血清TC、LDL-C、TG水平均较对照组显著降低,血清HDL-C水平较对照组显著升高,这与王碧莹等^[13]的研究结果相符,提示灯盏生脉胶囊联合单硝酸异山梨酯可有效降低UAP患者血脂水平。本研究对超声心动图的研究结果显示,治疗后观察组患者的ESV、EDV较对照组显著缩小,LVEF较对照组显著增加,提示灯盏生脉胶囊联合单硝酸异山梨酯可有效改善UAP患者的心功能。

综上所述,灯盏生脉胶囊联合单硝酸异山梨酯治疗UAP具有较好的临床疗效,能够有效降低血清MMP-9水平及提高血清TIMP-1水平,降低患者血脂水平,改善患者心功能,安全性良好。但本研究纳入病例数较少,有待扩大样本作进一步研究。

参考文献

- [1] 刘振,王昕,刘亮亮,等.益气逐瘀丸对气虚血瘀型不稳定性心绞痛患者CX-CL16、MMP-9水平的影响[J].南京中医药大学学报,2015,31(4):314-316.
- [2] 吴保军.阿托伐他汀联合单硝酸异山梨酯治疗冠心病心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(3):125-130.
- [3] 贺晓丹.灯盏生脉胶囊联合替罗非班治疗冠心病心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(9):2266-

2269.

- [4] 陈靖,王素梅.灯盏生脉胶囊联合单硝酸异山梨酯治疗冠心病心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(7):121-125.
- [5] 段艳聪.单硝酸异山梨酯与灯盏花素联合治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J].心脑血管病防治,2014,9(1):62-63.
- [6] 朱勇,高孟秋,张美春,等.前列地尔联合单硝酸异山梨酯治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(15):256-259.
- [7] 邵炜彦,肖文良,吴璇.灯盏生脉胶囊联合阿托伐他汀治疗高龄不稳定型心绞痛患者疗效分析[J].广东医学,2017,38(22):3529-3533.
- [8] 展翔,李坤彬,王东伟.丹参多酚酸盐联合灯盏生脉胶囊对缺血性脑卒中神经功能缺损程度及血液流变学的影响[J].广东医学,2017,38(16):567-569.
- [9] ZAMANIAN M, HAJIZADEH MR, NADIMI AE, et al. Anti-fatigue effects of troxerutin on exercise endurance capacity, oxidative stress and MMP-9 levels in trained male rats[J]. *Fund Clin Pharmacol*, 2017, 31(4):447-452.
- [10] ANDREUZZI E, COLLADEL R, PELLICANI R, et al. The angiostatic molecule multimerin 2 is processed by MMP-9 to allow sprouting angiogenesis[J]. *Matrix Biol*, 2017, 9(5):129-131.
- [11] ZHOU XM, HOU G, GU DX, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ in induced sputum is correlated with MMP-9/TIMP-1 imbalance and formation of emphysema in COPD patients[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(10):3703-3710.
- [12] FORTE D, SALVESTRINI V, CORRADI G, et al. The tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) promotes survival and migration of acute myeloid leukemia cells through CD63/PI3K/Akt/p21 signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2):2261-2274.
- [13] 王碧莹,邵炜彦,王治乾,等.灯盏生脉胶囊治疗不稳定型心绞痛的效果[J].广东医学,2014,35(10):1615-1616.

(收稿日期:2019-06-20 修回日期:2019-09-11)

(编辑:孙冰)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅