

曲美他嗪联合盐酸法舒地尔对冠心病患者血脂水平及氧化应激反应的影响

梁铁彪¹, 丁福祥², 梁安珊¹, 张献波¹, 刘同库^{2*}

1. 重庆医科大学附属第一医院万宁医院 心内科, 海南 万宁 571500, 2. 北华大学附属医院 心脏中心, 吉林 132001

【摘要】目的 探究曲美他嗪联合盐酸法舒地尔对冠心病患者血脂水平、氧化应激反应的影响。**方法** 选取2017年1月至2018年12月于北华大学附属医院接受治疗的稳定型心绞痛冠心病患者200例,按照随机数字表法分为单药治疗组与联合治疗组各100例,单药治疗组使用曲美他嗪进行治疗,20 mg/次,3次/d,联合治疗组使用曲美他嗪联合盐酸法舒地尔进行治疗,30 mg 盐酸法舒地尔注射液加入100 mL 9%氯化钠溶液中静脉滴注,3次/d,2组均连续治疗2周。对2组患者心功能进行检查,检测血清肌钙蛋白I(cTnI)、超敏肌钙蛋白I(hs-TnI)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,以及比较2组患者治疗总有效率及不良反应发生情况。**结果** 治疗后联合治疗组患者心输出量(CO)、左心室射血分数(LVEF)均高于单药治疗组($P<0.05$);治疗后联合治疗组患者血清cTnI、hs-TnI水平与单药治疗组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后联合治疗组患者血清HDL-C水平高于单药治疗组,LDL-C、TG、TC水平均低于单药治疗组($P<0.05$);治疗后联合治疗组MDA水平低于单药治疗组($P<0.05$),SOD、GSH-Px水平均高于单药治疗组($P<0.05$);联合治疗组患者治疗总有效率高于单药治疗组(93.00% vs. 83.00%, $P<0.05$);联合治疗组患者不良反应发生率略高于单药治疗组,但2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 曲美他嗪联合盐酸法舒地尔治疗能够改善冠心病患者心功能、血脂指标水平,提升患者抗氧化能力,且具有一定安全性。

【关键词】 曲美他嗪;盐酸法舒地尔;冠心病;氧化应激

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)01-0058-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.013

Effect of Trimetazidine combined with Fasudil Hydrochloride on serum lipid level and oxidative stress response in patients with coronary heart disease

LIANG Tie-biao¹, DING Fu-xiang², LIANG An-shan¹, ZHANG Xian-bo¹, LIU Tong-ku^{2*}

1. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Wanning Hospital, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Hainan Wanning 571500, China; 2. Heart Center, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132001, China

【Abstract】Objective To investigate the effect of Trimetazidine combined with Fasudil Hydrochloride on blood lipid level and oxidative stress response in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 200 patients with stable angina pectoris and coronary heart disease treated in the Affiliated Hospital of Beihua University were selected from January 2017 to December 2018. According to the random number table method, 100 patients in the single-drug treatment group and 100 patients in the combined treatment group were treated with Trimetazidine, 20 mg/time, three times/d. The combined treatment group was treated with Trimetazidine combined with Fasudil Hydrochloride, 30 mg of Fasudil Hydrochloride injection was intravenously dripped with 100 mL of 9% Sodium Chloride Solution and 30 mg of Fasudil Hydrochloride injection three times a day for 2 weeks in both groups. The cardiac function of two groups of patients was examined, and the serum levels of troponin

*通信作者: 刘同库, E-mail: kou7582@163.com

I (cTnI), hypersensitive troponin I (hs-TNI), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) were detected, and The total effective rate and adverse reactions of the two groups of patients were compared and compared. **Results** After treatment, cardiac output (CO) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were higher in the combination group than in the single-drug treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of HDL-C in the combined treatment group were higher than single-drug treatment group, LDL-C, TG, TC and MDA were lower than those in the single-drug treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum MDA level in the combined treatment group was lower than that in the single-drug treatment group, while the MDA level in the combined treatment group was lower than that in the single-drug treatment group ($P < 0.05$), and the SOD and GSH-Px levels were higher than those in the single-drug treatment group ($P < 0.05$). The total effective rate in the combined treatment group was higher than that in the single-drug treatment group (93.00% vs. 83.00%, $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined treatment group was slightly higher than that in the single-drug treatment group, but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The use of Trimetazidine combined with Fasudil Hydrochloride in the treatment of patients with coronary heart disease can improve the cardiac function, and blood lipid index level, it can also improve the antioxidant capacity of patients, with a certain safety.

[Key words] Trimetazidine; Fasudil Hydrochloride; coronary heart disease; oxidative stress

冠心病是一种临床较为常见的心血管疾病,主要是由于冠状动脉狭窄或堵塞引起心肌系统的缺血和缺氧,也会引起心肌坏死^[1]。冠心病主要临床表现为不同程度的心绞痛,对患者的身体健康及生活质量造成严重的影响。根据相关流行病学调查数据显示,血脂水平异常、高血压等均是常见的冠心病诱因,冠心病症状多发于中老年人群,随着我国人口老龄化现象的不断加重,近年来冠心病发病率呈现不断上升趋势,因此寻找一种安全有效的治疗方法具有重要意义^[2-3]。曲美他嗪与盐酸法舒地尔是临床较为常用的治疗冠心病的药物^[4-5],但目前关于曲美他嗪联合盐酸法舒地尔治疗冠心病的研究还鲜有报道。本研究使用曲美他嗪联合盐酸法舒地尔对冠心病患者进行治疗,旨在探究两者联合对患者血脂水平、氧化应激反应的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2017年1月至2018年12月于北华大学附属医院(以下简称我院)接受治疗的稳定性心绞痛冠心病患者200例,按照随机数字表法分为单药治疗组与联合治疗组各100例。单药治疗组包括男性患者61例,女性患者39例,年龄范围为55~72岁,平均年龄为(63.5±6.3)岁,病程为1~5年,平均病程为

(2.9±1.3)年;联合治疗组包括男性患者58例,女性患者42例,年龄范围为55~70岁,平均年龄为(62.9±5.8)岁,病程为1~6年,平均病程为(3.2±1.2)年。2组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:①符合中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组对稳定性心绞痛的诊断标准^[6];②病历资料齐全。排除标准:①病历资料不全;②不稳定性心绞痛;③对曲美他嗪、盐酸法舒地尔过敏;④脑血管疾病;⑤恶性肿瘤;肾、肝、肺等器官衰竭或功能不全患者。所有患者及家属对本研究均知情,签署知情同意书,并获得我院伦理委员会批准[审批号:(2017)伦审第(58)号]。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2组患者均使用利尿剂进行治疗,并进行吸氧、降压、降糖、抗血小板治疗,治疗期间2组患者均禁服其他降血脂、扩血管类药物。单药治疗组患者使用曲美他嗪(生产厂家:瑞阳制药有限公司;批准文号:H20120477;规格:20 mg)进行治疗,每次20 mg,每日3次,饭后用温水吞服;联合治疗组患者使用曲美他嗪联合盐酸法舒地尔(生产厂家:天津红日药业股份有限公司;批准文号:H20150252;规格:2 mL:30 mg)进行治疗,30 mg盐酸法舒地尔注射液加入100 mL 9%氯化钠溶液中静脉滴注,每日3次,曲美他嗪用法用量与单药治疗组保持一致。2组患者

均连续治疗2周。

1.2.2 观察指标 ①心功能:采用多普勒超声检测仪对2组患者治疗前后的心功能指标进行检测。安装M3S探头(频率2.0~4.0 MHz),患者采取平卧位或左侧卧位,通过多平面扫查,观察患者心输出量(cardiac output, CO)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),并进行组间比较。②心肌酶、血脂水平及抗氧化能力:抽取2组患者治疗前后清晨空腹静脉血5 mL,使用3000 r/min的离心机处理20 min后分离上层血清,在-70℃环境中保存待检。使用化学发光法检测肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、超敏肌钙蛋白I(hypersensitive troponin I, hs-TnI)水平;使用一步沉淀法检测高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平;使用胆固醇氧化酶法检测总胆固醇(total cholesterol, TC)水平;使用脂肪酶法检测甘油三酯(triglyceride, TG)水平;使用酶联免疫吸附实验法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平,检测过程严格按照ELISA试剂盒说明书进行。③疗效评价:将2组患者治疗效果分为显效、有效、无效3种标准。显效:临床症状消失,心功能恢复正常,血脂指标水平恢复正常;有效:临床症状明显缓解,心功能、血脂指标水平明显改善;无效:临床症状无明显改善甚至加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。④不良反应:对2组患者治疗过程中出现的恶心、呕吐、低血压等不良反应发生情况进行统计,并进行组间比较。

1.3 统计学方法

使用SPSS21.0软件进行分析。计量资料使用 $\bar{x} \pm s$

表示,组间比较进行独立样本 t 检验;计数资料用%描述,组间比较进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后CO、LVEF水平比较

治疗前2组患者CO、LVEF水平,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组患者CO、LVEF水平均高于治疗前,且联合治疗组患者CO、LVEF水平均高于单药治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 2组患者治疗前后cTnI、hs-TnI水平比较

治疗前、治疗后2组患者血清cTnI、hs-TnI水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 2组患者治疗前后HDL-C、LDL-C、TG及TC水平比较

治疗前2组患者血清HDL-C、LDL-C、TG及TC水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组患者血清LDL-C、TG、TC水平均低于治疗前,HDL-C水平高于治疗前,且联合治疗组患者血清HDL-C高于单药治疗组,LDL-C、TG、TC水平均低于单药治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 2组患者MDA、SOD、GSH-Px水平比较

治疗前2组患者血清MDA、SOD、GSH-Px水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组患者MDA水平低于治疗前,SOD、GSH-Px水平高于治疗前,且联合治疗组患者血清MDA水平低于单药治疗组,SOD、GSH-Px水平高于单药治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 2组患者治疗总有效率比较

联合治疗组患者治疗总有效率为93.00%(93/100),单药治疗组为83.00%(83/100),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.735, P = 0.030$)。

表1 2组患者治疗前后CO、LVEF水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CO(L/min)		LVEF(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药治疗组	4.73±0.56	5.42±0.71	38.59±1.35	40.69±1.52
联合治疗组	4.76±0.61	6.28±0.79	38.62±1.37	42.81±1.79
t 值	0.362	8.097	0.156	9.028
P 值	0.718	<0.001	0.876	<0.001

注:CO表示心输出量;LVEF表示左心室射血分数

表2 2组患者治疗前后cTnI、hs-TNI水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	cTnI($\mu\text{g/L}$)		hs-TNI(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药治疗组	0.13 \pm 0.04	0.11 \pm 0.03	0.86 \pm 0.13	0.81 \pm 0.15
联合治疗组	0.14 \pm 0.03	0.10 \pm 0.02	0.83 \pm 0.14	0.78 \pm 0.17
<i>t</i> 值	1.768	1.562	1.047	0.441
<i>P</i> 值	0.079	0.120	0.296	0.660

注:cTnI表示肌钙蛋白I;hs-TNI表示超敏肌钙蛋白I

2.6 2组患者不良反应发生情况比较

联合治疗组患者治疗过程中不良反应发生率为11.00%(11/100),单药治疗组为7.00%(7/100),但2组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.977, P=0.323$)。

3 讨论

目前临床最为常用的治疗冠心病的手段为药物治疗。曲美他嗪作为一种哌嗪类衍生物,是临床较为常见的抗心绞痛药物,有研究表示,使用曲美他嗪对冠心病患者进行治疗,能够保护机体细胞的能量代谢^[7]。盐酸法舒地尔作为一种Rho激酶抑制剂,临床常用于蛛网膜下腔出血,近年来有研究结果表示,Rho激酶及其下游因子在机体心血管系统中具有重要作用^[8]。李广会等^[9]的研究结果显示,盐酸法舒地尔能够改善冠心病患者心电图变化及免疫功能。目前关于曲美他嗪联合盐酸法舒地尔治疗冠心病的研究还

鲜有报道。

CO、LVEF是临床较为常见的评价机体心功能的指标,对CO、LVEF水平进行检测,能够较为直观、准确地评价机体心功能状况^[10]。本研究结果显示,曲美他嗪联合盐酸法舒地尔治疗后,CO、LVEF水平出现上升,说明两者联合能够改善患者心功能,可能是两者联合能够改善患者心肌组织氧的供需平衡,改善心肌缺氧缺血状况,从而起到保护心肌细胞、改善心功能的作用。

大量临床研究表明,冠心病症状的发生发展伴随着不同程度的心肌损伤,cTnI、hs-TNI是临床较为常用的评价机体心肌损伤程度的指标,检测cTnI、hs-TNI水平能够较为直观准确地对机体心肌损伤严重程度进行评价^[11-12]。本研究结果显示,曲美他嗪联合盐酸法舒地尔治疗前后,患者cTnI、hs-TNI水平无明显变化,均属正常水平范围内,可能是本研究所选患者均为稳定性心绞痛患者,并无严重心肌损伤情况,心肌酶水平正常。

有研究结果表示,冠心病症状通常伴随着血脂水平异常^[13]。曲美他嗪能够调节机体脂肪酸代谢、葡萄糖代谢状况,改善心功能^[14]。胡凤英等^[15]研究结果表示,曲美他嗪治疗冠心病心绞痛能够改善患者血脂代谢状况。HDL-C、LDL-C、TG、TC是临床较为常用的血脂指标,对HDL-C、LDL-C、TG、TC水平进行检测,

表3 2组患者治疗前后HDL-C、LDL-C、TG、TC水平比较($\text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	HDL-C		LDL-C		TG		TC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药治疗组	1.04 \pm 0.12	1.16 \pm 0.15	3.72 \pm 0.61	2.89 \pm 0.47	2.21 \pm 0.49	1.69 \pm 0.41	6.25 \pm 0.59	5.13 \pm 0.51
联合治疗组	1.02 \pm 0.13	1.31 \pm 0.22	3.75 \pm 0.63	2.43 \pm 0.38	2.18 \pm 0.47	1.30 \pm 0.32	6.23 \pm 0.61	4.39 \pm 0.42
<i>t</i> 值	1.130	5.633	0.342	7.611	0.442	7.499	0.236	11.200
<i>P</i> 值	0.260	<0.001	0.733	<0.001	0.659	<0.001	0.814	<0.001

注:HDL-C表示高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C表示低密度脂蛋白胆固醇;TG表示甘油三酯;TC表示总胆固醇

表4 2组患者治疗前后MDA、SOD、GSH-Px水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA($\mu\text{mol/L}$)		SOD(U/mL)		GSH-Px(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药治疗组	31.58 \pm 5.11	27.05 \pm 4.72	71.53 \pm 5.52	78.69 \pm 5.86	73.11 \pm 5.86	79.42 \pm 6.23
联合治疗组	31.65 \pm 5.08	24.13 \pm 4.23	71.47 \pm 5.43	83.66 \pm 6.23	73.05 \pm 5.81	85.98 \pm 6.55
<i>t</i> 值	0.097	4.607	0.078	5.811	0.073	7.257
<i>P</i> 值	0.923	<0.001	0.938	<0.001	0.942	<0.001

注:MDA表示丙二醛;SOD表示超氧化物歧化酶;GSH-Px表示谷胱甘肽过氧化物酶

能够对机体血脂水平进行较为准确地评价。本研究结果显示,曲美他嗪联合盐酸法舒地尔治疗后,LDL-C、TG、TC水平明显下降,HDL-C水平升高,说明两者联合能够改善患者血脂水平。

冠心病症状的发生发展与机体抗氧化能力密切相关^[16-17]。MDA是一种脂质过氧化的重要产物,MDA的异常表达会加剧细胞膜的受损伤程度,还可影响线粒体呼吸链复合物及线粒体内关键酶活性^[18]。SOD是一种可以对超氧阴离子的自由基进行清除的一种抗氧化酶,在机体中广泛存在,其底物为氧自由基,具有唯一性和专一性,是细胞膜系统结构和功能完整性的保护性酶^[19]。GSH-Px作为一种重要的过氧化物酶,能够将机体内的过氧化氢及对机体有害的过氧化代谢产物清除,从而保护机体细胞结构及功能的完整性^[20]。本研究结果显示,曲美他嗪联合盐酸法舒地尔治疗,MDA水平下降,SOD、GSH-Px水平上升,说明两者联合能够调控患者MDA、SOD、GSH-Px水平,减轻患者氧化应激反应,改善患者抗氧化能力。

综上所述,曲美他嗪联合盐酸法舒地尔治疗能够改善冠心病患者心功能、血脂指标水平,提升患者抗氧化能力,治疗效果显著,且具有一定安全性,为冠心病的临床治疗提供一定的理论依据。

【参考文献】

- [1] 吴艳. 冠心病合并糖尿病相比单纯冠心病病人危险因素的分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(18):2605-2607.
- [2] Huang M, Zhao H, Gao S, et al. Identification of coronary heart disease biomarkers with different severities of coronary stenosis in human urine using non-targeted metabolomics based on UPLC-Q-TOF/MS[J]. Clin Chim Acta, 2019, 497: 95-103.
- [3] Pang J, Wu Q, Zhang Z, et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: a systematic review and Meta-analysis[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2019, 2(23):100317.
- [4] 李平, 李佑美. 曲美他嗪联合美托洛尔治疗冠心病心力衰竭对血浆BNP影响及疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(2): 126-128.
- [5] 徐学超, 彭志英. 银杏叶片联合法舒地尔治疗冠心病慢性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4):772-776.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9):680-694.
- [7] 刘永东, 高亢. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗冠心病的临床疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(3):370-371, 376.
- [8] 丁晓松, 李虹伟. Rho激酶抑制剂法舒地尔治疗冠心病的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(3):235-237.
- [9] 李广会. 盐酸法舒地尔联合辅酶Q10对冠心病不稳定型心绞痛患者免疫功能及心电图变化的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2018, 50(4):403-404.
- [10] 郑壮勋, 郑成芳, 陈壮荣. 美托洛尔联合曲美他嗪治疗冠心病合并心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(13):1786-1789.
- [11] 霍燕飞, 马美芳, 田洪森. hs-cTn I与cTn I在远端冠脉阻塞后的微小心肌损伤诊断中的价值比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(5):495-498.
- [12] 叶志荣, 林勇军, 洪娜娇, 等. 传统心肌标志物联合2种新型心肌标志物在老年非ST段抬高急性冠脉综合征早期诊断和危险分层中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(21):5131-5134.
- [13] 张倩辉, 谢悦陶, 党懿, 等. IL-17A启动子基因多态性与冠心病患者血脂和炎症因子的关联性研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(11):1457-1459, 1464.
- [14] 徐占领. 曲美他嗪联合通心络胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效及对血脂代谢的影响[J]. 北方药学, 2019, 16(2):151-152.
- [15] 胡凤英. 复方丹参滴丸联合曲美他嗪治疗冠心病伴心绞痛的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(3):87-89.
- [16] 赵佳, 左林, 姚创利, 等. 冠心病患者血清同型半胱氨酸水平与氧化应激的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 27-29.
- [17] 陶志敏, 王丹萍, 张素贞, 等. 荷丹片对冠心病合并2型糖尿病患者血脂、炎症因子及氧化应激水平的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(23):3244-3247.
- [18] 敖勇, 罗杨, 杨建, 等. 丹参注射液对冠心病患者血清LPO、SOD、NO及MDA的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1):139-140.
- [19] 冀永春, 韦程程, 杨秦, 等. 丹参多酚酸盐对冠心病病人血清Cys-c、MPO、MDA、NO及SOD的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(14):1689-1693.
- [20] 王静娜, 侯瑞田, 金凤表, 等. 通心络胶囊对2型糖尿病合并冠心病病人氧化应激的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(21):2727-2729.

收稿日期:2019-08-02

本文编辑:任洁