

• 临床研究 •

通心络胶囊联合瑞舒伐他汀钙治疗老年冠心病 合并阻塞性睡眠呼吸暂停的疗效分析*

巩孟辉¹, 李志忠¹, 张立辰¹, 薛彦霞¹, 连会敏¹, 崔战涛²

(1. 河北省隆尧县医院, 河北 隆尧, 055350; 2. 河北省宁晋县中西医结合医院, 河北 宁晋 055550)

摘要: **目的** 观察通心络胶囊联合瑞舒伐他汀钙治疗老年冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停临床疗效及安全性。**方法** 将 83 例冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者分为对照组 42 例和观察组 41 例。2 组患者均应用冠心病三联疗法和持续气道正压通气治疗, 对照组给予瑞舒伐他汀钙治疗, 观察组在此基础上加用通心络胶囊治疗。比较 2 组患者治疗前后的血浆凝血酶原时间 (Prothrombin Time, PT)、D-二聚体 (D-Dimer, DDI)、几丁质酶-3 样蛋白 1 (Human Chitinase-3-like Protein 1, YKL-40)、凝血酶时间 (Thrombin Time, TT)、活化部分凝血活酶时间 (Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)、血栓烷 B₂ (Thromboxane B₂, TXB₂)、纤维蛋白酶原 (Fibrinogen, FIB)、总胆固醇 (Total Cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)、甘油三酯 (Triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C) 水平和不良反应。**结果** 治疗 1 年后, 观察组的 TC、TG、LDL-C、TXB₂ 和 YKL-40 均低于对照组 ($P<0.05$), HDL-C 高于对照组 ($P<0.05$); 2 组的凝血指标 PT、DDI、TT、APTT、FIB 和不良反应发生率比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 通心络胶囊联合瑞舒伐他汀治疗老年冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停疗效确切, 能改善患者血脂水平和血小板功能, 减少动脉斑块。

关键词: 通心络胶囊; 瑞舒伐他汀钙; 老年冠心病; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 疗效; 安全性

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)02-0011-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.02.003

冠心病(CHD)是常见的心血管疾病,多见于老年人群,严重威胁着老年人生命健康^[1]。CHD 是指因冠脉粥样硬化引发冠脉结构性和功能性病变,最终可导致心肌组织局部缺血缺氧甚至坏死,严重威胁人们的健康。研究表明,诱发冠心病发病危险因素众多,包括可改变和不可改变因素,其中可改变因素包括高血压、糖脂代谢异常、肥胖/超重、社会心理及抽烟等不良生活习惯等。研究证实^[2],冠心病病情发展与血脂代谢和凝血功能关系密切,而在合并阻塞性睡眠呼吸暂停(OSAS)患者中,其载脂蛋白 E 水平表达明显增高,从而加重脂质转运和代谢异常,因此对该类患者尤其需改善血脂代谢状况^[3]。YKL-40 同冠心病患者冠脉硬化的发生和发展具明显的相关性^[4]。目前,在临床中采用阿司匹林、氯吡格雷和瑞舒伐他汀钙三联疗法治疗冠心病,能调节血小板的功能和血脂水平^[5]。

通心络胶囊是治疗心血管疾病常用中成药,具有益气活血、通络止痛功效,被证实能明显改善 CHD 患者血脂代谢,促进病情恢复,但就其用于合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者报道较少,笔者应用通心络胶囊治疗老年冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者,疗效肯定,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取在我院 2015 年 9 月—2017 年 9 月接受治疗的 83 例冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者,纳入标准:①符合 WHO 制定的冠心病和阻塞性睡眠呼吸暂停相关诊断标准^[6];②近 3 个月没有应用影响血脂和凝血功能的药物;③处于稳定期;④年龄>60 岁。排除标准:①肝肾功能异常和肿瘤等其他严重性疾病者;②因口腔和呼吸道等结构病变引发的睡眠呼吸暂停者;③免疫能力低下、凝血功

收稿日期: 2018-03-19

* 基金项目: 河北省邢台市科技局科技支撑计划项目(2017ZC101)

第一作者简介: 巩孟辉(1973-),男,副主任医师,从事呼吸内科疾病临床诊疗工作。

能障碍、出血性疾病者;④对试验用药过敏者。

按随机数字表法分为对照组 42 例和观察组 41 例。对照组中,男 23 例,女 19 例;年龄 60~79 岁,平均(73.21±5.84)岁;病程 4~16 年,平均(10.82±3.76)年。观察组中,男 22 例,女 19 例;年龄 60~80 岁,平均(72.86±6.02)岁;病程 3~17 年,平均(10.96±3.83)年。2 组一般资料比较无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 2 组患者均应用 CHD 三联疗法和持续气道正压通气治疗,具体为采用 NLF-200A 型 CPAP 持续气道正压通气系统进行治疗(北京普朗新技术有限公司),使用方法:设置为机械通气模式,调节湿化器稳定为 35~37 ℃,并根据患者自主吸气力量调整触发灵敏度,调节 PEEP≥60 mmHg,然后进行机械通气治疗。口服阿司匹林(青岛黄海制药有限责任公司,国药准字 H37023121)剂量 100 mg/次,1 次/d;氯吡格雷(乐普药业股份有限公司,国药准字 5011132H2)剂量 75 mg/次,1 次/d;瑞舒伐他汀钙(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20080240),剂量 20mg/次,1 次/d。观察组患者在此基础上,口服通心络胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,Z19980015)治疗,2~4 粒/次,3 次/d。2 组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标 ①比较 2 组患者治疗前和治疗后 1 年的血浆凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(DDI)、几丁

质酶-3 样蛋白 1(YKL-40)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血栓烷 B₂(Thromboxane B₂,TXB₂)及纤维蛋白酶原(FIB)水平;②比较 2 组患者治疗前和治疗后 1 年的血清总胆固醇(Total Cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;③比较两组患者的恶心呕吐、胃黏膜出血、头痛及腹痛等不良反应发生率。

在治疗前和 1 年后的血液 PT、DDI、YKL-40、TT、APTT、TXB₂、FIB、TC、HDL-C、TG、LDL-C 水平和不良反应。

1.4 统计学分析 所有数据均采用软件 SPSS 22.0 处理与分析,计量资料采用方差分析,两两比较采用 t 检验,计数资料采用卡方检验,校验指标 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者的 1 年死亡率、凝血指标、TXB₂ 和 YKL-40 水平 2 组患者的 1 年死亡率没有统计学差异($P>0.05$),对照组中 2 例死亡,观察组中 1 例死亡,不列入统计;在治疗前,2 组患者的血液 PT、DDI、YKL-40、TT、TXB₂、APTT 和 FIB 水平均没有统计学差异($P>0.05$);治疗后,观察组的 DDI、FIB、TXB₂ 和 YKL-40 均低于对照组($P<0.05$),观察组的 PT、DDI、TT 和 APTT 均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者的凝血指标、TXB₂ 和 YKL-40 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	观察组		对照组	
	治疗前	1 年后	治疗前	1 年后
PT/s	11.06±2.15	14.04±1.00 [#]	11.14±2.21	13.95±1.14 [#]
DDI/(mg·L ⁻¹)	0.61±0.22	0.25±0.02 [#]	0.60±0.25	0.31±0.09 [#]
YKL-40/(ng·mL ⁻¹)	99.04±9.07	39.15±5.79 [#]	99.00±9.03	47.02±5.32 [#]
TT/s	14.10±2.03	19.99±2.04 [#]	14.19±2.25	19.85±2.00 [#]
FIB/(g·L ⁻¹)	3.70±0.81	3.02±0.38 [#]	3.73±0.75	3.25±0.24 [#]
APTT/s	34.67±2.69	37.51±2.15 [#]	34.60±2.30	37.28±2.40 [#]
TXB ₂ /(pg·mL ⁻¹)	139.77±12.32	58.09±5.81 [#]	139.65±12.09	62.05±5.02 [#]

注:与对照组相比,[#] $P<0.05$;与治疗前相比,[#] $P<0.05$

2.2 2 组患者的血脂指标比较 治疗前,2 组患者的血液 TC、HDL-C、TG 和 LDL-C 水平均没有统计学差异($P>0.05$);治疗后,观察组的 TC、TG 和 LDL-C 均低于对照组($P<0.05$),观察组 HDL-C 高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者的不良反应比较 2 组患者的不良反

应发生率无统计学差异($P>0.05$),见表 3。

3 讨论

CHD 患者的小血小板活性较高,血粘度增加,机体中脂肪代谢异常,动脉血管内膜组织存在脂质堆积,导致血管内膜组织发生粥样硬化,引发血管管腔内径狭小,影响正常血流量^[7]。当血管内膜上的硬化斑块

表 2 2 组患者的血脂指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	观察组		对照组	
	治疗前	1 年后	治疗前	1 年后
TC	6.51±1.24	4.20±0.63 ^{##}	6.49±1.17	5.16±0.65
HDL-C	1.30±0.29	1.78±0.08 ^{##}	1.27±0.31	1.63±0.06 [#]
TG	2.03±0.97	0.94±0.30 ^{##}	2.00±0.93	1.25±0.37
LDL-C	4.23±0.59	2.16±0.34 ^{##}	4.19±0.62	2.59±0.31 [#]

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与治疗前比较,^{##} $P<0.05$

表 3 2 组患者的不良反应比较 $n(\%)$

组别	恶心呕吐	胃黏膜出血	头痛	腹痛	不良反应发生率
观察组	3(7.50)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	7(17.50)
对照组	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	5(12.50)
χ^2 值	1.6696	4.8546	1.0169	0.4174	0.5002
P 值	0.4340	0.0883	0.6014	0.8116	0.7787

发生破裂则会引发血小板凝集形成血栓,加重病情,严重威胁患者生命。冠心病患者的病情程度同机体凝血指标和血脂指标具有较高的相关性。当 CHD 患者合并 OSAS 时,机体在睡眠中持续低氧—复氧状态,激活氧化应激反应和炎症反应,降低心肌的收缩能力,增加胸腔负压,影响机体的心输出量,载脂蛋白 E 基因表达异常,加重冠心病患者的炎症反应和血脂异常^[8]。CHD 合并 OSAS 高发于老年人,老年人对药物的耐受度低,免疫能力不足,通常会伴有糖尿病和高血压等慢性疾病,增加动脉粥样硬化和死亡的风险。老年患者的用药种类较多,会增加不良反应的发生率^[9],因此,治疗 CHD 合并 OSAS 时选取最佳的治疗方案成为研究热点之一。目前,临床用于 CHD 治疗药物种类众多,包括调节血小板功能和血脂水平,常以阿司匹林、氯吡格雷和瑞舒伐他汀钙三联疗法,能有效改善患者病情,但整体疗效欠佳,而对于合并 OSAS 需辅以持续气道正压通气治疗,通过改善机体凝血功能及血脂代谢,从而缓解患者病情。

他汀类药物是目前治疗高脂血症、CHD 等心血管疾病常用药物,能竞争性抑制内源性羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶生成,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,抑制胆固醇生存,同时能反馈性刺激细胞膜表面低密度脂蛋白,提高其活性及受体表达,进而降低血清胆固醇水平^[10]。瑞舒伐他汀是新一代他汀类,相比其他他汀类药物,对 HMG-CoA 还原酶抑制

更明显,患者血脂水平的调控作用更好,增加肝细胞上 LDL-C 受体的数量,促进 LDL-C 的降解,可有效调节机体的血脂水平。同时能促使单核细胞系分化为巨噬细胞,增强胆固醇的转运,减缓动脉斑块的形成。吴丁烨等^[11]研究,瑞舒伐他汀能有效地降低冠心病患者 Rho 激酶的活性,调节血脂水平,提高血管内皮的舒张功能。江晓敏^[12]研究显示,20mg/次瑞舒伐他汀钙更能有效控制老年冠心病患者的血脂水平,且疗效和安全性均较高。

中医药治疗冠心病疗效明显,其疗效优势已得到广泛证实。冠心病属中医“胸痹”范畴,胸中阳气不足、浊阴上逆、痰浊瘀血、寒邪凝结阻滞,阳气失宣、气机闭郁、脉络阻塞不通发病^[13]。通心络胶囊是治疗心血管疾病常用中成药,具有活血益气、止痛通络之功效,主治冠心病心绞痛等心气虚乏及血瘀络阻型胸痹心痛病。药理学研究证实^[14],通心络胶囊具有改善微循环、抗动脉粥样硬化、抗炎及抑制血栓形成等多种作用。

笔者将通心络胶囊联合瑞舒伐他汀用于老年 CHD 合并 OSAS 患者中,通过对血脂和凝血功能展开报道^[15]。YKL-40 为炎症因子,当血管内存在炎症反应时可由动脉粥样硬化斑块内的巨噬细胞合成,YKL-40 指标波动可反映动脉斑块的不稳定程度。TXB₂ 是 TXA₂ 的代谢产物,能反映 TXA₂ 水平,而 TXA₂ 能促进血管的收缩和血小板的凝集反应,反映血小板的功能^[16]。本文中,观察组患者治疗后的 TXB₂ 和 YKL-40 均低于对照组($P<0.05$),可知通心络胶囊联合瑞舒伐他汀能明显改善老年 CHD 合并 OSAS 患者的炎症状态,增强血小板的功能,降低机体中的氧化应激反应^[17]。同时,本研究结果显示,观察组治疗 1 年后的 DDI 和 FIB 均低于对照组($P<0.05$),PT、DDI、TT 和 APTT 均高于对照组($P<0.05$),证实通心络胶囊能够通过调控血管中脂质水平和内皮细胞功能而改善血液的高凝态,调节凝血指标水平,这同邓丽立等^[18]研究发现他汀类药物对血管的多元化调控作用相符。在本研究中,2 组患者的不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$),因而通心络胶囊不会增加患者的不良反应率,安全性较高。

综上所述,通心络胶囊联合瑞舒伐他汀治疗老年 CHD 合并 OSAS 疗效确切,能够明显调节患者的血

脂水平和血小板功能,改善动脉斑块,安全性良好。

参考文献:

- [1] 张倩,赵冬,解武祥,等. 2007 至 2012 年北京市居民冠心病住院率和住院病死率变化趋势[J]. 中华心血管病杂志, 2016,44(1):43-49.
- [2] 党育红,于敏莉. 苯磺酸氨氯地平片联合阿托伐他汀钙片治疗高血压合并冠心病的疗效观察 [J]. 中外女性健康研究,2016(9):65.
- [3] 邱志辉,陆冬晓,伍颖欣,等. 冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者载脂蛋白 E 水平及其基因型研究[J]. 广东医学, 2017,38(14):2151-2153.
- [4] HARUTYUNYUN M,GTZE J P,WINKEL P,et al. Serum YKL-40 predicts long-term mortality in patients with stable coronary disease:A prognostic study within the CLARICOR trial[J]. Immunobiology:Zeitschrift fur Immunitatsforschung, 2013,218(7):945-951.
- [5] 张路,吴宗贵,廖德宁,等. 通心络对实验性家兔主动脉粥样斑块内血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志,2004,12(2):177-182.
- [6] KOSTARA C E,PAPATHANASIOU A,PSYCHOGIOS N, et al. NMR-Based Lipidomic Analysis of Blood Lipoproteins Differentiates the Progression of Coronary Heart Disease[J]. Journal of proteome research,2014,13(5):2585-2598.
- [7] DONG D D,WANG K,WANG D,et al. Relationship between epicardial adipose tissue volume measured using coronary computed tomography angiography and atherosclerotic plaque characteristics in patients with severe coronary artery stenosis [J]. The Journal of international medical research,2013,41(5):1520-1531.
- [8] 张丽,赵青,柳志红,等. 冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者的血液生化指标分析 [J]. 中国实验诊断学,2012,16(2):268-271.
- [9] TOTA-MAHARAJ R,BLAHA M J,MCEVOY J W,et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. [J]. European Heart Journal:The Journal of the European Society of Cardiology,2012,33(23):2955-2962.
- [10] 潘嘉西,章敏学,郑巨克,等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀与单用阿托伐他汀对冠心病患者血脂、炎症因子水平的影响比较[J]. 中华全科医学,2017,15(3):452-453.
- [11] 蔡婕. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对冠心病患者的调脂疗效及安全性比较[D]. 济南:山东大学,2015.
- [12] 任绍学,何幼英,罗助荣. 瑞舒伐他汀钙治疗冠心病合并高脂血症疗效分析 [J]. 东南国防医药,2013,15(4):403-404.
- [13] 李霞,龙一鸣,吴丹霞,等. 通心络联合瑞舒伐他汀对颈动脉粥样斑块及细胞炎症因子的影响 [J]. 疑难病杂志, 2012,11(8):581-583.
- [14] HARUTYUNYUN M,CHRISTIANSEN M,JOHANSEN J S,et al. The inflammatory biomarker YKL-40 as a new prognostic marker for all-cause mortality in patients with heart failure [J]. Immunobiology:Zeitschrift fur Immunitatsforschung,2012,217(6):652-656.
- [15] SADILKOVA L,PALUCH Z,MOTTLOVA J,et al. The effect of selected pre-analytical phase variables on plasma thromboxane A2 measurements in humans[J]. International Journal of Laboratory Hematology,2013,35(1):92-100.
- [16] 曾军. 硝苯地平联合瑞舒伐他汀治疗高血压合并冠心病的临床疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗,2014,25(24):5584-5585.
- [17] 何秀云,王淑芬,王志威. 不同剂量瑞舒伐他汀钙对老年冠心病伴高脂血症患者的临床疗效及安全性分析[J]. 抗感染药学,2015(2):197-199.
- [18] 潘嘉西,章敏学,郑巨克,等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀与单用阿托伐他汀对冠心病患者血脂、炎症因子水平的影响比较[J]. 中华全科医学,2017,15(3):452-453.