

银杏蜜环口服溶液联合达比加群酯治疗老年ACS的临床疗效

陈赓禹¹, 杨宏辉^{1,2*}, 武天坤³, 刘莹莹¹, 李新¹, 周博通¹, 朱利杰², 李清曼², 徐桂安²,
杨亚攀², 郭一鸣², 陈璐琳²

¹河南大学人民医院, 心内科, 河南 郑州

²阜外华中心血管病医院, 心内科, 河南 郑州

³郑州人民医院药学部, 河南 郑州

收稿日期: 2023年1月19日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月22日

摘要

目的: 评价银杏蜜环口服溶液联合达比加群酯治疗老年ACS(急性冠脉综合症)患者的临床疗效及对血脂、肌酸激酶、血小板聚集率等相关生化指标的影响。方法: 选取老年ACS患者136例, 依据治疗方案分为对照组(应用达比加群酯)和治疗组(加用银杏蜜环口服溶液), 观察两组患者治疗前后肌酸激酶、血小板聚集率及总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白的变化情况及临床疗效。结果: 相对于对照组, 治疗组治疗后, TC、TG、LDL-C、CK、PAR值均显著降低, $P < 0.05$, 差异有统计学意义(P 值分别为: 0.047, 0.028, 0.011, 0.004, 0.000)。治疗组总有效率高于对照组, 且差异有统计学意义($P = 0.049$)。结论: 银杏蜜环口服溶液联合达比加群酯治疗老年ACS能明显缓解患者心肌缺血症状, 提高临床疗效, 同时可以降低患者血脂水平, 减缓动脉粥样硬化进程, 临床值得推广应用。

关键词

银杏蜜环, 达比加群酯, 急性冠脉综合征, 肌酸激酶, 血小板聚集率

Clinical Efficacy of Yinxing Mihuan Oral Solution Combined with Dabigatran Etxilate in the Treatment of ACS in the Elderly

Gengyu Chen¹, Honghui Yang^{1,2*}, Tiankun Wu³, Yingying Liu¹, Xin Li¹, Botong Zhou¹,
Lijie Zhu², Qingman Li², Guian Xu², Yapan Yang², Yiming Guo², Lulin Chen²

*通讯作者。

文章引用: 陈赓禹, 杨宏辉, 武天坤, 刘莹莹, 李新, 周博通, 朱利杰, 李清曼, 徐桂安, 杨亚攀, 郭一鸣, 陈璐琳. 银杏蜜环口服溶液联合达比加群酯治疗老年ACS的临床疗效[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2557-2562.

DOI: 10.12677/acm.2023.132361

¹Cardiology Department, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou Henan
²Cardiology Department, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou Henan
³Department of Pharmacy, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou Henan

Received: Jan. 19th, 2023; accepted: Feb. 14th, 2023; published: Feb. 22nd, 2023

Abstract

Objective: To evaluate the clinical efficacy of Yinxing Mihuan oral solution combined with Dabigatran Etexilate in the treatment of elderly patients with ACS (acute coronary syndrome) and the effects on the related biochemical indexes such as blood lipids, CK (creatinine kinase) and PAR (platelet aggregation rate). **Methods:** One hundred and thirty-six elderly patients with ACS who were treated in the Department of Cardiology were selected and divided into a treatment group and a control group, respectively. The control group was treated with Dabigatran Etexilate etc., and the treatment group was treated with Yinxing Mihuan oral solution on basis of control group. The changes of CK, PAR (platelet aggregation rate), TC (total cholesterol), TG (triacylglycerol), LDL-C (low density lipoprotein) and the clinical efficacy of the two groups were observed before and after treatment. **Results:** Compared with the control group, TC, TG, LDL-C, CK, and PAR values were significantly lower in the treatment group with a statistically significant difference, $P < 0.05$ (P values: 0.047, 0.028, 0.011, 0.004, and 0.000, respectively). The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P = 0.049$). **Conclusions:** Yinxing Mihuan oral solution combined with Dabigatran Etexilate can apparently improve patients' blood lipid level, slow down the process of atherosclerosis, relieve patients' symptoms of myocardial ischemia, and improve clinical efficacy in the treatment of elderly ACS, which is worthy of clinical application.

Keywords

Yinxing Mihuan Oral Solution, Dabigatran Etexilate, ACS, CK, Platelet Aggregation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉严重狭窄、不稳定斑块侵蚀、破裂，导致冠状动脉血流减少和心肌缺血，所导致的急性缺血综合征，其发病率在我国逐年增加[1]。ACS患者伴随的急性心肌缺血症状，不及时治疗可致死亡[2]。在ACS患者治疗方案中，抗凝治疗是尤为关键的一环[3]。达比加群酯是一种新型口服抗凝药，可作用于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点，阻止纤维蛋白原裂解，与传统口服抗凝药，如华法林、利伐沙班等药物相比，达比加群酯抗凝疗效不劣于传统口服抗凝药物，如华法林、利伐沙班等，并且出血并发症发生率更低[4] [5]，目前已广泛性应用于非瓣膜相关房颤病人的卒中和全身性栓塞的预防中。

银杏蜜环口服液是银杏和蜜环菌的混合提取物，内含银杏总黄酮、银杏内脂、蜜环菌多糖等成分。可以明显改善老年ACS患者心肌缺血的病理状态，增加患者心肌血供，改善心功能，缓解因缺血引起的心绞痛等临床症状[6]。并且银杏蜜环口服溶液联合常规抗心绞痛药物可进一步改善微血管性心绞痛病人

症状，提高运动耐量。

既往研究表明，达比加群酯、银杏蜜环口服液均可以降低患者血脂水平，促进血脂代谢的正常化，延缓动脉粥样硬化进程[7] [8]。血脂异常是 ACS 的重要危险因素[9] [10] [11]，长期高脂血症会导致冠状动脉斑块不稳定性增加，增高冠心病病人发生 ACS 风险。

目前关于银杏蜜环口服溶液联合达比加群酯治疗老年 ACS 患者的报道较少。为此，我们进行了银杏蜜环口服溶液联合达比加群酯对老年 ACS 患者的临床疗效及治疗前后患者血清肌酸激酶(Creatine kinase, CK)、血小板聚集率(Platelet aggregation rate, PAG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(Triglyceride, TG)等生化指标的变化情况的研究。现报告如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性收集 2018 年 10 月至 2021 年 10 月在阜外华中心血管病医院接受治疗的 ACS 患者 136 例。依据治疗方案分为对照组和治疗组，各 68 例。对照组和治疗组年龄分别为： (70.20 ± 9.78) 岁、 (69.82 ± 9.62) 岁。性别：对照组男 40 例，女 28 例；治疗组男 44 例，女 24 例。

ACS 病例组成：对照组不稳定型心绞痛(UA) 52 例，非 ST 段抬高性心肌梗死(NSTEMI) 4 例，ST 段抬高性心肌梗死(STEMI) 12 例；治疗组不稳定型心绞痛(UA) 54 例，非 ST 段抬高性心肌梗死(STEMI) 4 例，非 ST 段抬高性心肌梗死(STEMI) 10 例。两组患者资料具有可比性($P > 0.05$)。

2.2. 纳入标准

① 年龄在 60~80 岁之间。② 冠脉造影提示存在缺血相关血管重度狭窄，或血管内超声提示存在斑块破溃。③ 患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

2.3. 排除标准

① 半年内有外科手术史或颅内、消化道出血者。② 周围神经病变或精神病患者。③ 正在使用华法林、利伐沙班等其他抗凝药物患者。④ 不能耐受双联抗血小板治疗，抗血小板或抗凝治疗禁忌患者；⑤ 伴有严重肺、肝、肾功能不全，自身免疫性疾病，恶性肿瘤，或预期生存期 ≤ 3 年患者；⑥ 合并有明显感染者。⑦ 对所用药物过敏者。

2.4. 治疗方法

所有病人均予以常规治疗：阿司匹林肠溶片 100 mg 1 片/次，每日 1 次；硫酸氢氯吡格雷片 75 mg 1 片/次或替格瑞洛片 90 mg 1 片/次，每日 2 次；瑞舒伐他汀钙片 10 mg 1 片/次，每日 1 次；琥珀酸美托洛尔 47.5 mg，1 次/日，从 11.875 mg 开始服药，若心率允许则 1 周后更改为 23.75 mg；单硝酸异山梨酯片 20 mg 1 片/次 每日 2 次；

对照组在常规抗冠状动脉粥样硬化药物应用基础上，加用达比加群酯进行治疗；治疗组在对照组的基础上加用银杏蜜环口服溶液，疗程 1 个月。达比加群酯每次 150 mg，Bid。银杏蜜环口服溶液每次一支 10 ml，Tid (达比加群酯胶囊，150 mg/粒，勃林格殷格翰制药，批号 C19385/902899；银杏蜜环口服液，10 mL/支，邛崃天银制药，批号 191231)。

2.5. 观察指标及疗效评价标准

1) 观察指标：患者血清 CK、PAR、TC、LDL-CP、TG 等生化指标及临床疗效。2) 疗效评价[12]：
① 显效：症状显著减轻或消失，心电图正常或大致正常，心功能改善 ≥ 2 级。② 有效：症状有减轻，

心电图有改善，心功能改善 1 级。③ 无效：症状无明显改善，心电图和心功能无改善。总有效率 = (显效例数 + 有效例数)/总例数*100%。

2.6. 统计学处理

应用 SPSS21.0 软件进行数据分析。计量资料若符合正态分布，以均值 \pm 标准差($x \pm s$)表示，组间比较进行 t 检验；反之，用中位数(四分位间距)表示，进行非参数检验。计数资料以例(%)表示，组间比较进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 生化指标变化情况

与对照组相比，治疗组治疗后，TC、TG、LDL-C、CK、PAR 值均显著降低， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义(见表 1)。

Table 1. Changes of biochemical indexes

表 1. 生化指标变化情况

项目	组别	治疗前	治疗后	T	P
TC (mmol/L)	对照组	5.48 \pm 1.48	5.46 \pm 1.46	0.079	0.937
	治疗组	5.50 \pm 1.44	5.04 \pm 1.23	2.00	0.047
TG (mmol/L)	对照组	2.23 \pm 0.28	2.19 \pm 0.24	0.894	0.373
	治疗组	2.27 \pm 0.21	2.18 \pm 0.26	2.221	0.028
LDLC (mmol/L)	对照组	2.90 \pm 0.58	2.80 \pm 0.30	1.263	0.209
	治疗组	2.89 \pm 0.56	2.66 \pm 0.47	2.594	0.011
CK (u/L)	对照组	379.21 \pm 236.43	310.53 \pm 179.46	1.852	0.067
	治疗组	376.42 \pm 249.37	268.44 \pm 171.35	2.943	0.004
PAR	对照组	65.46 \pm 9.48	54.24 \pm 9.76	1.345	0.181
	治疗组	66.54 \pm 10.23	50.67 \pm 10.28	7.317	0

3.2. 临床疗效

对照组显效 53 例，有效 7 例，总有效 60 例，总有效率为 88.23%；治疗组显效 62 例，有效 4 例，总有效 66 例，总有效率为 97.06%；经 χ^2 检验，治疗组的临床疗效高于对照组， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义($P = 0.049$) (见表 2)。

Table 2. Analysis of clinical efficacy

表 2. 临床疗效分析

组别	显效(%)	有效(%)	无效(%)	总有效(%)	总有效率(%)
对照组(68 例)	53 (77.94%)	7 (10.29%)	8 (11.8%)	60 (88.24%)	88.23
治疗组(68 例)	62 (91.18%)	4 (5.88%)	2 (4.4%)	66 (97.06%)	97.06
χ^2 值	4.561	0.890	3.886	3.886	
P 值	0.033	0.345	0.049	0.049	

4. 讨论

本研究显示银杏蜜环口服溶液联合达比加群酯联用临床显效率与总有效率较单用达比加群酯明显升高，可以有效改善患者症状，并且可以降低患者血小板聚集率，为后续进一步介入治疗争取更多机会，增加临床获益[13]。目前急性冠脉综合征(ACS)的三种主要机制为斑块破裂、斑块侵蚀和钙化结节。对于老年患者，特别是老年女性，最为常见的机制为斑块破裂。斑块破裂的特点是血栓形成，纤维帽破裂。其潜在斑块通常是一个富含脂质的薄纤维帽斑块，即薄纤维帽粥样硬化斑块(TCFA)。而这些斑块的形成无疑与患者血脂水平密切相关。并且低密度脂蛋白(LDL-C)在目前研究中已被证明与斑块破裂相关[14]。银杏蜜环口服溶液联合达比加群酯联用可以有效降低老年 ACS 患者总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白水平，辅助稳定斑块，改善 ACS 患者预后。但本研究未应用腔内影像学进一步评估斑块性质，未能证明此治疗方案与 ACS 患者斑块之间的关系，未来将继续开展相关研究，证实两种药物联用与冠状动脉斑块变化之前是否存在联系。

达比加群酯为新一代口服抗凝药，在胃肠吸收后可转化为具有直接抗凝活性的达比加群，直接抑制凝血酶，阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白，阻断凝血和血栓形成的最后步骤[15]。该药起效和失效都比较快，与食物及药物之间的相互作用横扫，相对于华法林来说无需常规进行抗凝检测。最开始是应用于非瓣膜相关房颤病人的卒中和全身性栓塞的预防中，随着近些年临床探索，也有人将其在冠心病术后与阿司匹林联用，可以有效改善患者凝血功能，预防术后不良心血管事件发生[16]。

银杏蜜环口服液的是银杏和蜜环菌的混合提取物，内含银杏总黄酮、银杏内脂、蜜环菌多糖等成分，主要用于冠心病、心绞痛、动脉粥样硬化、衰老等心脑血管疾病，具有广泛的生物学功能，如促抗炎、抗氧化、抗凋亡、免疫调节，降脂等[17] [18]。银杏的抗氧化、降血脂的生物活性，可以减少脂质对血管内皮细胞的破坏，抑制动脉粥样化，银杏黄酮类成分的扩血管作用可缓解 ACS 患者心绞痛、胸闷等临床症状，对预防和治疗心血管疾病有重要意义[19]。蜜环菌里面多糖成分的免疫调节功能可以提高机体的抗缺氧能力、减轻 ACS 患者发病时的症状；多糖成分中的一些嘌呤衍生物，如 N-6-(5-羟基-2-吡啶)-甲基腺苷，具有降血脂的生理活性[20]。

CK 作为重要激酶跟细胞内能量转运、腺苷三磷酸再生、肌肉收缩存在直接联系，是心肌缺血损伤和心功能受损程度的血清标志物之一，心肌缺血时血清 CK 值会升高[21]。PAR 贯穿于 ACS 始终，银杏蜜环口服溶液可以抑制血小板聚集抗血栓，对 ACS 患者的临床症状改善具有显著效果，可以辅助降低 ACS 患者 CK 值[22]。

本研究表明，在老年 ACS 患者中，联合应用银杏蜜环口服溶液与达比加群酯可以能明显缓解患者心肌缺血症状，同时可以降低患者血脂、血小板聚集率水平，减缓动脉粥样硬化进程，临床值得推广应用。

参考文献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019) [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428.
- [2] 代云峰, 曹春姚, 任明, 李斌, 赵雪松, 贾翠英, 张迎春. 依折麦布联合替罗非班治疗急性冠脉综合征患者的疗效及对缺血修饰性白蛋白含量的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(1): 102-105.
- [3] 王贊, 徐昌武, 刘根, 金星, 柳小佩, 胡琦, 陈静. 经皮冠状动脉介入治疗急性冠脉综合征围手术期的抗凝现况与进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(1): 121-123.
- [4] 贾莉, 刘思明, 阚萌萌, 孙力, 于鲁海. 非瓣膜性心房颤动患者应用利伐沙班与达比加群酯长期抗凝治疗的有效性及安全性评价[J]. 中国医药, 2022, 17(8): 1131-1134.
- [5] 曾庆宏, 夏金兰, 胡小武, 李凯, 熊燕华. 华法林与达比加群酯治疗非瓣膜性心房颤动患者的疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(6): 13-16. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.06.004>

- [6] 王丽鑫, 王佳丽. 银杏蜜环口服溶液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(A5): 7-8. <https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.105.004>
- [7] 胡汉臣, 王红. 达比加群酯治疗对缺血性脑卒中患者高密度脂蛋白胆固醇的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(20): 4880-4883.
- [8] 韩永鹏, 徐佳, 朱树建. 冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛银杏蜜环口服溶液治疗分析[J]. 现代养生, 2017(7): 69.
- [9] 饶明月, 王亚玲, 张国茹, 王梅. 急性冠脉综合征抗凝治疗进展[J]. 临床荟萃, 2018, 33(9): 761-766.
- [10] 丁弘莘, 张竞锋. 银杏蜜环口服溶液治疗高血压合并冠心病心绞痛的临床疗效研究[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(11): 1349-1351+1354.
- [11] 邱志超, 邓颖, 陈珏通, 张建勇, 刘桂斌, 袁玉琴. 银杏蜜环口服溶液治疗微血管性心绞痛的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(22): 3956-3958.
- [12] 武天坤, 杨宏辉. 银杏蜜环口服溶液联合替格瑞洛治疗 ACS 的临床疗效观察[J]. 临床研究, 2020, 28(1): 64-65.
- [13] Kurihara, O., Kim, H.O., Russo, M., Araki, M., Nakajima, A., Lee, H., Takano, M., Mizuno, K. and Jang, I.K. (2020) Relation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level to Plaque Rupture. *American Journal of Cardiology*, **134**, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.016>
- [14] 李中轩, 白鹏, 刘长福. 不同剂量替罗非班对急性冠脉综合征患者 PCI 术后疗效及安全性观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(7): 848-850.
- [15] 张澍, 朱俊, 杨艳敏, 等. 达比加群酯临床应用的相关问题[J]. 中华心律失常学杂志, 2015, 19(2): 83-86.
- [16] 郑铎, 林春艳, 赵雪莲. 达比加群酯联合阿司匹林在经皮冠状动脉介入术后的应用效果评价[J]. 航空航天医学杂志, 2022, 33(6): 706-708.
- [17] 吴蕊, 王焕霞. 银杏叶提取物对急性心肌梗死大鼠心肌凋亡水平的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(6): 1104-1107.
- [18] 杨莉, 牛丽君, 于文杰, 邓伦莎, 叶丽, 吴秀玲, 何小稳, 范宇光. 中国东北长白山蜜环菌属真菌挥发性成分分析[J/OL]. 菌物学报: 1-20, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5180.Q.20220805.0927.004.html>, 2022-08-05.
- [19] 何星垚, 刘珺, 罗春, 王晖. 银杏叶治疗高脂血症的网络药理学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(10): 787-791.
- [20] 刘西周, 王润楠. 黄绿蜜环菌的研究进展[J]. 中国食用菌, 2021, 40(1): 1-6.
- [21] 宋丽, 许士达, 邢海燕. 甲状腺功能亢进性心脏病患者血清 cTnI、NT-proBNP、CK、CK-MB 水平及临床意义[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(17): 2901-2904.
- [22] 闫洁, 袁森. 银杏蜜环口服溶液联合阿司匹林肠溶片和氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(10): 1575-1578.