

## 低分子肝素治疗不稳定型心绞痛临床观察

李立定

作者单位:531500 广西 田东,广西田东县人民医院心内科

作者简介:李立定(1972-)男,主治医师,研究方向:心血管内科诊治。E-mail:llding\_001@163.com。

**【摘要】** 目的 比较低分子肝素和普通肝素治疗不稳定性心绞痛的疗效。方法 43例符合不稳定性心绞痛诊断标准的患者分为治疗组和对照组。对照组在常规治疗基础上先静脉滴注普通肝素 5000U,然后以 1000U/h 维持静脉滴注,调整肝素剂量使激活的部分凝血酶原时间(aPTT)延长至参考值的 1.5~2 倍,连续使用 7d;治疗组在常规治疗基础上加用低分子肝素钙 4100U 皮下注射, Q12h,连续使用 7d。观察两组治疗前后心绞痛发作的次数、持续时间,心电图变化,凝血指标,出血情况等。结果 两组均能显著减少心绞痛发作频率及持续时间,减少缺血负荷( $P < 0.01$ ),但治疗组与对照组在治疗后相比有统计学差异( $P < 0.05$ )。治疗组对凝血指标无明显影响( $P > 0.05$ ),而对照组对凝血指标有统计学意义。结论 普通肝素与低分子肝素对不稳定性心绞痛的治疗作用相似,但低分子肝素作用更为明显,使用安全、方便。

**【关键词】** 低分子肝素; 心绞痛**【中图分类号】** R 543.4 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1674-3806(2009)01-0079-03

**Clinical observation of low molecular weight heparin in the treatment of unstable angina** LI Li-ding. Department of Cardiology, Tiandong People's Hospital, Tiandong Guangxi 531500, China

**【Abstract】** **Objective** To compare curative effects of low molecular weight heparin and ordinary heparin in the treatment of unstable angina. **Methods** Forty-three patients with unstable angina corresponding to diagnosis criteria were divided into treatment group and control group on the basis of conventional treatment. On the basis of conventional treatment, at first the control group was given intravenous ordinary heparin 5000U, then ordinary dose was maintained in dose of 1000U/h and continuously adjusted. When activate part of prothrombin time (aPTT) reached up 1.5~2 times of the normal reference value, maintained for seven days. The treatment group was given routine treatment and low molecular weight heparin calcium 4100U subcutaneously Q12h, for 7 days. The number of anginal attack, duration, ECG changes, coagulation and hemorrhage index before and after treatment were observed. **Results** The anginal attack frequency and duration, ischemia load in two groups significantly reduced( $P < 0.01$ ), but after treatment, there was significant difference between treatment group and control group( $P < 0.05$ ). The change of coagulation index in the treatment group was no obvious( $P > 0.05$ ), but the change of coagulation index in the control group was statistically significant( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The efficacy of ordinary heparin and low molecular weight heparin is similar, but low molecular weight heparin is more obvious effective, simple and safe with low side effects.

**【Key words】** Low molecular weight heparin; Angina pectoris

不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UA)是介于稳定型心绞痛与心肌梗死之间的一种不稳定的心肌缺血综合征,其易发展成急性心肌梗死或猝死。一般认为,UA是在冠状动脉粥样硬化性狭窄基础上,合并某些急性因素如冠状动脉痉挛、血小板聚集、血栓形成、斑块出血或破裂等使冠状动脉狭窄在短时间内迅速发展,导致了不稳定的心肌缺血状态。近年来低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)在治疗 UA 的地位日益显著,其抗 Fx<sub>a</sub> 活性强,出血副作用少,生物利用度高,半衰期长,常规剂量无需实验室监测。现

将我院使用低分子肝素治疗 UA 病例经验总结如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选择 2003-2-2007-12 因 UA 在我院住院治疗的患者 43 例。所入选病例均符合我国 2000 年 UA 诊断和治疗建议<sup>[1]</sup>中的诊断标准,无使用抗凝剂的禁忌证,入选前无使用肝素或低分子肝素治疗。入选 43 例,患者年龄 56~69(63±6.12)岁,其中男性 32 例,女性 11 例。随机分为两组,治疗组 22 例,其中男性 17 例,女性 5 例,年龄 56~68(62±5.98)岁,初发劳力型心绞痛 2 例,恶化劳力型心

绞痛 13 例, 静息心绞痛 3 例, 梗死后心绞痛 2 例, 变异型心绞痛 2 例, 临床危险度分层<sup>[1]</sup>中危组 15 例, 高危组 7 例, 心功能(NYHA) I 级 6 例, 心功能 II ~ IV 级 16 例; 对照组 21 例, 其中男性 15 例, 女性 6 例, 年龄 56~69(63 ± 1.04)岁, 初发劳力型心绞痛 3 例, 恶化劳力型心绞痛 12 例, 静息心绞痛 3 例, 梗死后心绞痛 1 例, 变异型心绞痛 2 例, 临床危险度分层中危组 15 例, 高危组 6 例, 心功能 I 级 5 例, 心功能 II ~ IV 级 16 例。

**1.2 治疗方法** 所有病例急性期常规给与卧床休息、给氧、持续心电监护, 给予肠溶阿司匹林、硝酸甘油、倍他乐克和(或)钙离子拮抗剂常规治疗。对照组在常规治疗基础上先静脉滴注普通肝素 5000U, 然后以 1000U/h 维持静脉滴注, 调整肝素剂量使激活的部分凝血酶原时间(aPTT)延长至参考值的 1.5~2 倍, 连续使用 7d; 治疗组在常规治疗基础上加用低分子肝素钙(博璞青, 天津红日药业股份有限公司生产) 4100U 皮下注射, Q12h, 连续使用 7d。

**1.3 观察指标** 观察用药治疗前后心绞痛发作的次数、持续时间, 心电图变化、血常规、血小板、出凝血时间、凝血酶原时间、出血情况等。

**1.4 疗效判定标准** 临床疗效判定标准参照卫生部制定的

心血管系统临床研究指导原则<sup>[2]</sup>评定: (1)心绞痛改善程度。显效: 同等劳累程度不引起心绞痛或心绞痛发作次数减少 80% 以上, 硝酸甘油消耗量减少 80% 以上; 有效: 心绞痛发作次数及硝酸甘油消耗量均减少 50%~80%; 无效: 未达到上述标准。 (2)心电图改变。显效: 心电图恢复正常或大致正常; 有效: ST 段下移回升 0.05mV 以上或 T 波倒置变浅; 无效: 心电图改善达不到上述标准。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS11.5 软件包进行统计, 计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组内比较采用配对 *t* 检验。计数资料构成比比较用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组疗效比较** 两组治疗效果见表 1~3。两组均能显著减少心绞痛发作频率及持续时间( $P < 0.01$ ), 减少缺血负荷, 但治疗组与对照组在治疗后相比仍有统计学差异( $P < 0.05$ )。治疗组对凝血指标无明显影响( $P > 0.05$ ), 而对照组对凝血指标有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.2 不良反应** 治疗组中 3 例出现注射部位皮下淤血、瘀斑。对照组中 1 例出现上消化道出血, 1 例牙龈出血, 4 例皮下淤血、瘀斑。治疗组总出血发生率低于对照组。

表 1 两组临床疗效比较

组别	例数	显效		有效		无效		总有效	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
治疗组	22	9	40.91	11	50.00	2	9.10	20	90.91
对照组	21	8	38.10	10	47.62	3	14.29	18	85.71

注: 两组比较无显著差异( $P > 0.05$ )

表 2 两组治疗前后临床效果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	心绞痛发作次数(次/天)	发作持续时间(min)	发作时 ST 段改变(mm)	非发作时 ST 段改变(mm)	硝酸甘油消耗量(mg/天)
治疗组	治疗前	3.7 ± 0.86	7.89 ± 3.02	1.81 ± 0.56	1.47 ± 0.25
	治疗后	1.25 ± 0.45*	3.99 ± 1.60*	0.43 ± 0.32*	0.45 ± 0.17*
对照组	治疗前	3.72 ± 0.83	7.67 ± 3.01	1.85 ± 0.66	1.46 ± 0.26
	治疗后	1.37 ± 0.49* <sup>△</sup>	4.36 ± 1.34* <sup>△</sup>	0.59 ± 0.30* <sup>△</sup>	0.64 ± 0.19* <sup>△</sup>

注: 与治疗前比较, \* $P < 0.01$ , 两组治疗后比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后凝血指标( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血小板( $\times 10^9/L$ )	aPTT(s)	PT(s)	INR
治疗组	治疗前	170.58 ± 50.15	38.10 ± 1.60	12.28 ± 2.30
	治疗后	168.65 ± 63.35	43.09 ± 1.80	13.06 ± 3.90
对照组	治疗前	180.22 ± 65.26	38.23 ± 2.50	11.25 ± 2.45
	治疗后	178.32 ± 74.36	55.38 ± 4.90*	18.70 ± 3.21*

注: 与治疗前比较, \* $P < 0.01$

**3 讨论**

**3.1 不稳定型心绞痛**是介于稳定型心绞痛与心肌梗死之间的一种不稳定的心肌缺血综合症, 其易发展成急性心肌梗死或猝死。一般认为, UA 是在冠状动脉粥样硬化性狭窄基础上, 合并某些急性因素如冠状动脉痉挛、血小板聚集、血栓形成、斑块出血或破裂等使冠状动脉狭窄在短时间内迅速发展, 导致了不稳定的心肌缺血状态。动脉粥样硬化斑块破裂、血小板激活、血栓形成是 UA 的主要病理生理过程<sup>[3]</sup>。因此, 在治疗方面主张早期使用抗凝治疗, 防止血栓形成和

扩张。

**3.2 普通肝素**是一种天然酸性多糖, 其作用环节多, 入血后与多种血浆蛋白结合, 导致生物利用度下降, 另外肝素可和血浆血管性血友病因子(VWF)结合, 抑制 VWF 因子诱发的血小板聚集, 也可直接与血小板结合, 抑制血小板聚集, 引起出血, 同时肝素皮下注射吸收效果差, 血药浓度低, 常需静脉注射, 限制其在临床上的应用<sup>[4]</sup>。LMWH 是普通肝素经层析或酶促方法解聚而成, 为带阴电荷的糖蛋白, 具有抗凝、抗炎、降脂等作用, 它以抗 FXa 活性为主, 抗 FXa 和抗 F II a 活

性分别为2~5和1,生物利用度高达98%,半衰期为普通肝素的2~4倍。LMWH分子结构中氨基葡聚糖以短链结构为主,不易同抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)结合,大大减弱了加速AT-Ⅲ使FⅡa失活的作用,故出血的副作用明显减少,由于LMWH的生物利用度几乎达100%,不易与内皮细胞结合,与血浆蛋白结合很少,在附血小板状态下抑制凝血酶的作用极强,所以其抗血栓形成效果比肝素好。LMWH由于相对分子质量小有很强的抗Fxa作用,能抑制凝血酶的激活,还能抑制血小板聚集,减少暂时血小板凝块转变为永久性血小板纤维蛋白凝块的发生几率,能改变血液流变性,降低血液黏度,维持血液正常流动,因此抗血栓形成作用更加明显<sup>[5]</sup>。

3.3 国外大规模临床试验已证实皮下应用低分子肝素与静脉肝素比较,在效果和安全性方面相对或好于普通肝素<sup>[6,7]</sup>。FRISC试验结果表明<sup>[6]</sup>与安慰剂组比较,使用LMWH最初6d以及试验终点的死亡和新的心肌梗死的发生率明显降低。Gurfinkel等<sup>[8]</sup>对219例UA患者观察LMWH治疗组住院期间心绞痛复发、非致命性AMI、紧急冠脉血管再建术均显著减少( $P < 0.05$ ),且出血发生率也显著低于UFH治疗组( $P < 0.01$ )。国内关于LMWH对UA疗效的临床报道<sup>[9,10]</sup>也较多,均肯定了LMWH的疗效和优点。本组观察显示LMWH治疗UA使其发作频率减少,发作间隔时间延长,心电图及动态心电图显示心肌缺血明显减少;与对照组及治疗前比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),且安全、有效,未见明显副作用。而且LMWH在降低UA患者的心脏事件发生方面有更优于或至少相同的疗效<sup>[1]</sup>。因此,我们认为,普通肝素与低分子肝素对UA的治疗作用明显,但LMWH对UA治疗作用更为明显,副作用小,使用安全、方便。

参考文献

- 1 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志,2000,28(6):409-412.
- 2 中华心血管病杂志编委会心血管药物对策专题组. 心血管药物临床试验评价方法的建议[J]. 中华心血管病杂志,1998,26(6):405-413.
- 3 冯建章. 当代心脏病学[M]. 广州:广东教育出版社,2000:627-769.
- 4 胡大一,黄元涛. 急性冠脉综合征[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:263-267.
- 5 胡大一. 抗凝治疗的新进展和未来的研究方向[S]. 中国医学论坛报,2004,9,30(37).
- 6 Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) [J]. Circulation, 1997, 96(1): 61-68.
- 7 Antman EM, Mc Cabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaprin prevents death and ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: Results of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B Trial [J]. Circulation, 1999, 100(15): 1593-1601.
- 8 Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia [J]. J Am Clin Cardiol, 1995, 26(2): 313-318.
- 9 黄华. 低分子肝素钙治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 心血管康复医学杂志, 2002, 11(3): 250.
- 10 李彬,沈青山. 低分子肝素与普通肝素治疗不稳定型心绞痛的近期疗效比较[J]. 心血管康复医学杂志, 2003, 12(4): 329.

[收稿日期 2008-10-31][本文编辑 谭毅 黄晓红]

《中国临床新医学》杂志专家论文供稿计划表

(本表复印后填写寄回本刊)

姓名	性别	年龄	职务	职称
论文题目				
单位及地址				
电话及 E-mail				
论文类型 (请选择打“√”)	1. 基金课题; 2. 基础研究; 3. 临床研究; 4. 实验研究; 5. 调查研究; 6. 临床论著; 7. 技术创新; 8. 短篇报道; 9. 综述; 10. 其他			
供稿时间				