

# 丹红注射液对 ACS 患者 PCI 术后血管内皮功能及炎症因子水平的影响

郭建峰<sup>1</sup>, 吴胜本<sup>1</sup>, 杨金平<sup>1</sup>, 孙国栋<sup>2</sup>, 王云帆<sup>3</sup>

(1. 滨州市人民医院, 山东 滨州 256610; 2. 淳安县第一人民医院, 浙江 淳安 311700;  
3. 浙江省人民医院, 杭州 310014)

**[摘要]** **目的:**探讨丹红注射液对急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后血管内皮功能及炎症因子的影响。**方法:**选取 2012 年 5 月至 2014 年 5 月在本院收治的 125 例 ACS 患者作为研究对象, 均接受冠状动脉介入治疗。随机分为对照组 62 例和观察组 63 例, 两组均给予氯吡格雷、阿司匹林、 $\beta$ 受体阻滞剂等常规治疗。对照组在常规治疗基础上给予阿托伐他汀治疗; 观察组给予丹红注射液联合阿托伐他汀治疗。比较两组 ACS 患者治疗前后血管功能指标包括内皮素-1 (ET-1), 一氧化氮 (NO), 血管性血友病因子 (vWF) 和血流介导的内皮依赖性舒张功能 (FMD), 以及炎症因子包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素-1 (IL-1) 和 C 反应蛋白 (CRP) 的水平及并发症发生情况。**结果:**对照组与观察组患者治疗后血管内皮功能指标 (ET-1, NO, vWF, FMD) 相对治疗前均有所改善, 且观察组比对照组改善程度更为显著, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组与观察组患者治疗后 TNF- $\alpha$ , IL-1 以及 CRP 等炎症因子水平较治疗前均有所降低, 同时与对照组相比, 观察组的改善程度更佳 ( $P < 0.05$ )。观察组术后主要心脏不良事件发生率显著低于对照组患者 (7.9% VS 32.3%), 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:**丹红注射液可显著改善 ACS 患者经皮冠状动脉介入治疗术后血管内皮功能, 并降低其炎症因子水平, 其机制值得进一步探讨。

**[关键词]** 丹红注射液; 阿托伐他汀; 急性冠脉综合征; C 反应蛋白

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0154-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120154

**Treatment of Danhong Injection with Atorvastatin on Endothelial Function and Inflammation Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention** GUO Jian-feng<sup>1</sup>, WU Sheng-ben<sup>1</sup>, YANG Jin-ping<sup>1</sup>, SUN Guo-dong<sup>2</sup>, WANG Yun-fan<sup>3</sup> (1. People's Hospital of Binzhou, Binzhou 256610, China; 2. The First People's Hospital of Chun'an, Chun'an 311700, China; 3. People's Hospital of Zhejiang, Hangzhou 310014, China)

**[Abstract]** **Objective:** The purpose of this study was to investigate the clinical effect of Danhong injection with atorvastatin on endothelial function and inflammation factors in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI) surgery, and provide clinical basis for ACS therapy. **Method:** From 2012/5 to 2014/5, we collected 125 ACS cases treated with PCI in our hospital and divided them into 2 groups randomly, with 62 cases in control group and 63 cases in observation group. Besides conventional treatment, the control group was treated with atorvastatin and the observation group was treated with danhong injection combined with atorvastatin. Before and after treatment, the indexes of endothelial function including endothelin-1 (ET-1), nitrogen monoxide (NO), von willebrand factor (vWF) and flow-mediated dilation (FMD), inflammation factors including tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1) and C reactive protein (CRP), as well as complications were observed and compared. **Result:** Compared with those before treatment, the indexes of endothelial function including ET-1, NO, vWF and FMD were all improved after treatment. However, these indexes decreased more significantly in the observation group than in the control group, and all differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The inflammation factors including TNF- $\alpha$ , IL-1 and

**[收稿日期]** 20141031(001)

**[第一作者]** 郭建峰, 副主任医师, 从事中药制剂的临床应用研究, Tel:13954370378, E-mail:sf197908@163.com

CRP were all decreased after treatment in both groups. However, those decreased more significantly in the observation group than in the control group, with all differences statistically significant ( $P < 0.05$ ). Complications in the observation group was significantly lower than in the control group (7.9% VS 32.3%,  $P < 0.05$ ).  
**Conclusion:** Combination treatment of danhong injection and atorvastatin for ACS therapy can improve endothelial function and decrease inflammation factors and is worthy of study and further application in clinical treatment.

[**Key words**] Danhong injection; atorvastatin; acute coronary syndrome; C reactive protein

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是由于冠状动脉粥样斑块破裂或者侵蚀,继发血栓形成所导致的临床综合征,临床上较为常见,表现为发作性胸痛、胸闷以及呼吸困难等症状,严重影响患者的生命健康与生活质量<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗 ACS 疗效显著且在临床上广泛应用,然而其术后血栓形成以及支架内再狭窄一直困扰临床工作者<sup>[2]</sup>。研究表明,血管内皮损伤、血小板活化以及炎性因子等密切相关,是急性冠脉事件再发生的重要危险因素<sup>[3-4]</sup>。丹红注射液治疗可以抑制 PCI 术后炎症反应、保护内皮细胞,是心肌保护的重要措施<sup>[5]</sup>。本研究通过探讨丹红注射液联合阿托伐他汀对 ACS 患者 PCI 术后血管内皮功能及炎性因子的影响,为临床治疗 ACS 提供一定的临床依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2012 年 5 月至 2014 年 5 月在本院收治的 125 例 ACS 患者作为研究对象。所有患者均符合 WHO 关于 ACS 临床诊断标准<sup>[6]</sup>。中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》中有关标准,辨证为气阴两虚证。排除标准:心力衰竭、肝肾功能障碍、严重造血系统原发性疾病、恶性肿瘤及资料不全患者。将患者随机分为对照组 62 例和观察组 63 例。对照组患者男性 36 例,女 26 例,年龄 53 ~ 76 岁,平均年龄(61.5 ± 10.3)岁,平均病程(4.4 ± 2.3)年,其中急性心肌梗死 35 例,不稳定性心绞痛 27 例。观察组患者男性 33 例,女性 30 例,年龄 55 ~ 79 岁,平均年龄(62.1 ± 10.6)岁,平均病程(4.8 ± 2.6)年,其中急性心肌梗死 36 例,不稳定性心绞痛 27 例。两组 ACS 患者性别、年龄、病程及疾病类型的差异无统计学意义,具有可比性。研究经本院伦理委员会批准,所有患者均由家属签署知情同意书,自愿参与研究。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗** 两组患者均给予常规治疗:经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前给予氯吡格雷(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字 J20130083)75 mg·d<sup>-1</sup>,

阿司匹林(上海信谊药厂有限公司, 国药准字 H31022423)100 mg·d<sup>-1</sup>,至少服用 3 d;急诊患者 PCI 术前给予氯吡格雷 300 mg 和阿司匹林 300 mg 的负荷量治疗。所有患者 PCI 术后均给予以下辅助治疗:阿托伐他汀、 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、低分子肝素以及硝酸酯类等药物。对照组在常规治疗基础上于术前 2 h 给予阿托伐他汀(Pfizer Ireland Pharmaceuticals, 国药准字 15J220000)80 mg 的强化治疗。观察组在对照组治疗的基础上给予联合 PCI 术后丹红注射液(菏泽步长制药有限公司, 国药准字 Z20026866)治疗,40 mL 加入 5% 葡萄糖或生理盐水 250 mL 静脉滴注,1 次/d,持续治疗 2 周。治疗后随访 2 个月。

**1.2.2 观察指标** 治疗 60 d 后,测定并记录两组 ACS 患者治疗前后血管内皮功能指标:酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆血管性血友病因子(vWF)水平(上海太阳生物技术公司试剂盒)和血浆内皮素-1(ET-1)水平(美国 ADL 公司试剂盒);酶法测定血浆一氧化氮(NO)的含量(晶美生物工程试剂盒);参考陈章强等<sup>[1]</sup>测定后肱动脉内径和血流变化并计算内皮依赖性舒张功能(FMD)。血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-1(IL-1)以及 C 反应蛋白(CRP)水平测定采用 ELISA 法,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。自患者治疗结束后,采用电话联系患者家属的方式进行随访,记录并比较 2 月内两组患者非致死性心肌梗死、心力衰竭、心绞痛复发及心源性死亡等主要心脏不良事件的发生情况。

**1.2.3 统计学分析** 采用统计学软件 SPSS 20.0 对数据进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验比较分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验比较分析,以  $P < 0.05$  为标准,具有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 患者治疗前后血管内皮功能指标比较** 两组患者治疗前 vWF, FMD, ET-1 及 NO 等血管内皮功能指标相比较,差异无统计学意义。对照组与观察组患者治疗后血管内皮功能相关指标相对治疗前均

有所改善 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后疗效比较, 观察组血管内皮功能指标比对照组有明显改善 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

## 2.2 两组患者治疗前后炎症因子 (TNF- $\alpha$ , IL-1,

CRP) 水平比较 对照组与观察组患者治疗后炎症因子水平较治疗前均有所改善 ( $P < 0.05$ ), 且观察组炎症因子改善水平比对照组更为显著 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后血管内皮功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of vascular endothelial function before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	vWF/%	FMD/%	ET-1/ng·L <sup>-1</sup>	NO/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>
对照	62	治疗前	198.9 $\pm$ 19.9	3.1 $\pm$ 0.7	112.4 $\pm$ 12.7	50.1 $\pm$ 8.7
		治疗后	143.4 $\pm$ 14.3 <sup>1)</sup>	4.8 $\pm$ 0.3 <sup>1)</sup>	89.7 $\pm$ 7.4 <sup>1)</sup>	62.8 $\pm$ 11.4 <sup>1)</sup>
观察	63	治疗前	202.2 $\pm$ 18.7	3.2 $\pm$ 0.5	109.1 $\pm$ 11.1	52.2 $\pm$ 8.4
		治疗后	115.6 $\pm$ 13.4 <sup>1,2)</sup>	6.6 $\pm$ 0.8 <sup>1,2)</sup>	61.3 $\pm$ 6.6 <sup>1,2)</sup>	73.5 $\pm$ 12.9 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of inflammatory factor levels before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-1/ng·L <sup>-1</sup>	CRP/mg·L <sup>-1</sup>
对照	62	治疗前	135.57 $\pm$ 29.57	161.67 $\pm$ 33.13	21.68 $\pm$ 5.72
		治疗后	56.35 $\pm$ 13.62 <sup>1)</sup>	65.22 $\pm$ 11.34 <sup>1)</sup>	13.23 $\pm$ 3.62 <sup>1)</sup>
观察	63	治疗前	137.44 $\pm$ 32.32	159.36 $\pm$ 35.27	20.73 $\pm$ 6.37
		治疗后	28.56 $\pm$ 9.28 <sup>1,2)</sup>	31.35 $\pm$ 8.92 <sup>1,2)</sup>	6.53 $\pm$ 2.24 <sup>1,2)</sup>

2.3 两组 ACS 患者 PCI 术后主要心脏不良事件比较 观察组 ACS 患者术后心力衰竭、心绞痛复发及术后再狭窄等心脏不良事件发生率显著低于对照组患者 (7.9% VS 32.3%), 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组 ACS 患者 PCI 术后主要心脏不良事件比较

Table 3 Comparison of adverse event after percutaneous coronary intervention between two groups

组别	例数	非致死性	心力	心绞痛	术后	总发生 /例 (%)
		心肌梗死 /例	衰竭 /例	复发 /例	再狭窄 /例	
对照	62	3	7	5	5	10(32.3)
观察	63	1	2	2	0	1(7.9)

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

急性冠脉综合征 (ACS) 发病急、病情重, 若得不到及时而有效的治疗, 其致残率与致死率极高。近年来, ACS 的发病率逐年提高, 并且呈现出年轻化的趋势<sup>[7-8]</sup>。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 可以有效开通梗死的相关血管, 创伤小、疗效显著, 在临床治疗 ACS 中得到广泛应用<sup>[9]</sup>。然而, PCI 治疗术后导致血栓形成、发生支架内再狭窄等并发症一直困扰着临床工作者, 如何防治 PCI 术后并发症已成为医学界治疗 ACS 的重点研究课题。

动脉粥样硬化在 ACS 发生与发展过程中具有重要意义, 其始动及促进因素便是血管内皮损伤, 其发生与发展与动脉壁分泌的血管活性物质 vWF, ET-1 和 NO 等的调节作用密切相关<sup>[10]</sup>。vWF, ET-1 及 NO 均由血管内皮细胞合成, 在机体含量过多或过少都将导致将机体血管舒缩功能异常, 因此这些指标在预测血栓形成危险、诊断病情轻重以及预后中具有重要意义。陈章强等<sup>[1]</sup>报道, 通心络胶囊可以使 ACS 患者 PCI 术后血管内皮功能得到显著改善, 并显著降低其 PCI 术后心脏不良事件发生率及术后再狭窄。丹红注射液有理气、活血和行瘀之效, 具有调节血管活性物质、改善血液流变性、促进微循环及扩张冠脉血管等多种功能。肖勇等<sup>[11]</sup>报道, 丹红注射液治疗可显著降低 ACS 患者 PCI 术后 ET-1 并升高 NO 水平, 达到保护血管内皮功能的疗效。这些结果表明中药在 ACS 治疗中具有重要作用, 此外, 他汀类药物在改善 ACS 患者血管内皮功能方面的作用也有报道<sup>[12]</sup>, 并且在不同基因型的患者中均可发挥治疗作用<sup>[13]</sup>。本研究中发现, 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗相比单独阿托伐他汀治疗而言, 可更有效地改善 ACS 患者 PCI 术后血管内皮功能, 表明丹红注射液联合阿托伐他汀在临床上具有更好的应用前景。

有大量研究表明,除血管内皮损伤之外,炎症反应在冠状动脉粥样硬化发生以及发展中具有重要的枢纽性作用。炎症可导致血管周围局部的中性粒细胞与单核细胞浸润,并促进脂质沉积和血管斑块破裂<sup>[14-15]</sup>。杜寻辉等<sup>[16]</sup>报道,丹红注射液可以显著降低心绞痛患者血浆炎性因子水平。这些结果表明丹红注射液与阿托伐他汀在降低机体炎性因子水平方面均具有较好疗效,然而到目前为止,丹红注射液联合阿托伐他汀治疗对ACS患者PCI术后炎性因子的影响的研究尚少。本研究发现,丹红注射液联合阿托伐他汀治疗可显著降低ACS患者PCI术后IL-1, TNF- $\alpha$ 及CRP水平,并且比单独使用阿托伐他汀治疗更为有效,表明丹红注射液与阿托伐他汀联用具有更好的抗炎效果。此外,本研究中联合用药术后心力衰竭、心绞痛复发及术后再狭窄等心脏不良事件发生率均显著低于单独阿托伐他汀组患者(7.9% VS 32.3%,  $P < 0.05$ ),这与联合用药组在改善患者血管内皮功能方面具有一定关系。

综上所述,丹红注射液可显著改善ACS患者PCI术后血管内皮功能并降低其炎性因子水平和术后并发症发生率,值得在临床上进一步推广应用。

#### [参考文献]

[1] 陈章强,洪浪,王洪,等. 通心络胶囊对急性冠状动脉综合征患者介入治疗后血小板活化和血管内皮功能及预后的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4):487-491.

[2] 黄国强,杜国有,顾向明,等. 超敏肌钙蛋白I及缺血修饰蛋白和心型脂肪酸蛋白水平在急性冠脉综合征中的意义[J]. 广东医学, 2014, 35(1):88-90.

[3] 贾红坚,陈新军,郑若龙,等. 携带乙肝病毒的急性冠脉综合征患者服用不同他汀类药物对肝功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, (9):1435-1437.

[4] 张永香,张强. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后的心肌保护作用[J]. 中国实验方剂学杂

志, 2012, 18(23):308-311.

[5] 申建权,刘盛冬,雷长国,等. 速效救心丸治疗急性冠脉综合征疗效及安全性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11):265-266.

[6] 世界卫生组织. ACS诊断标准[S]. 1981.

[7] 张孝忠,张军,王红,等. 国产替罗非班在急性冠脉综合征介入治疗中应用的安全性及长期疗效观察[J]. 中国全科医学, 2010, 13(5):535-536.

[8] 张永,李大连,陈绪军,等. 急性冠脉综合征行急诊冠状动脉搭桥的疗效[J]. 上海医学, 2007, 30(4):257-259.

[9] 郑晓芬. 普伐他汀对早期中老年急性冠脉综合征的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(19):2172-2174.

[10] 杨春梅,刘兵,陈杰,等. 辛伐他汀对经皮冠状动脉介入术患者血管内皮的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(8):1693-1694.

[11] 肖勇,曹登瑞. 丹红对急性冠脉综合征患者介入治疗后血管内皮功能的影响[J]. 西部医学, 2010, 22(7):1214-1215, 1218.

[12] 贾旭荣,黎红,韦诚,等. 低分子肝素与肝素治疗急性冠脉综合征的疗效与安全性[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(3):230-232.

[13] 黄瑛,林英忠,施莹,等. 急性冠脉综合征患者血浆IL-37水平变化及意义[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(10):1559-1561.

[14] Albeon M, Wu P, Druyts E, et al. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis[J]. QJM, 2012, 105(2):145-157.

[15] Search C G, Link E, Parish S, et al. SLC6B1 variants and statin-induced myopathy—a genome wide study[J]. N Engl J Med, 2008, 359(7):789-99.

[16] 杜寻辉,何昆仑,唐发宽,等. 丹红注射液对老年心绞痛患者炎性因子的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2012, 14(2):137-139.

[责任编辑 邹晓翠]