

· 临床 ·

## 丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺对冠心病 PCI 术后 血液流变,hs-CRP 及 NT-proBNP 的影响

程湛然<sup>1</sup>, 陈晓虎<sup>2\*</sup>

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 南京中医药大学附属江苏省中医院, 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**观察丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺对冠心病心绞痛经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI)后患者症状、心功能及血液流变学的影响。**方法:**本院78例冠心病心绞痛 PCI 术后患者随机分为两组,对照组(常规术后治疗)33例和治疗组(在常规治疗上加用丹参多酚酸盐 200 mg, 环磷腺苷葡胺 120 mg 静滴, *qd*)45例,治疗时间为术前 24 h 至术后 2 周,观察两组临床疗效、心功能改变及血液流变学变化。**结果:**症状改善,两组治疗后全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度、D-二聚体与治疗前有统计学意义( $P < 0.05$ );血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平两组存在差异,与治疗前比均有统计学意义( $P < 0.05$ ),血脑利钠肽前体(pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平两组存在差异,与治疗前比均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且治疗组更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺在冠心病心绞痛 PCI 术后可改善血液流变,临床症状及心功能状况。

**[关键词]** 丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺; 经皮冠状动脉介入; 血液流变; 超敏 C 反应蛋白; 血脑利钠肽前体

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0152-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170152

**Effect of Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma Polyphenols Acid Salt Combined with Adenosine Cyclophosphate Meglumine on Hemorrheology, hs-CRP and NT-proBNP of Post-PCI Patients With Coronary Heart Disease** CHENG Zhan-ran, CHEN Xiao-hu\* (1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma polyphenols acid salt combined with adenosine cyclophosphate meglumine on symptoms, cardiac functions and hemorrheology of patients with coronary heart disease after the percutaneous coronary Intervention (PCI). **Method:** Totally seventy-eight post-PCI cases of coronary heart disease were randomly divided into 2 groups: the control group (routine postoperative therapy, 33 cases) and the treatment group (conventional therapy combined with intravenous dropping of 200 mg Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma phenolic acid salt and 120 mg adenosine cyclophosphate meglumine, *qd*, 45 cases). The treatment time lasted from 24 h before the surgery to 2 weeks after the surgery. The clinical efficacy and changes in heart function and hemorrheology were observed. **Result:** The symptoms were relieved. After the treatment, the two groups showed statistical significance in whole blood high shear viscosity, low shear viscosity, plasma viscosity, D-dimer, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) compared with values before the treatment ( $P < 0.05$ ), and the treatment group is more obvious, with statistical significance in differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma polyphenols acid salt combined with adenosine cyclophosphate meglumine can improve hemorrheology, clinical symptoms and cardiac function among of post-PCI patients with coronary heart disease.

**[收稿日期]** 20141212(015)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81273943)

**[第一作者]** 程湛然, 硕士, 从事中西医结合心血管方向研究, Tel-18351890727, E-mail: 513926995@qq.com

**[通讯作者]** \* 陈晓虎, 教授, 博士, 博士生导师, 主任医师, 从事中西医结合治疗心血管疾病, Tel-13605190639, E-mail: chenxhdocter@126.com

[Key words] Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma polyphenols acid salt combined with adenosine cyclophosphate meglumine; percutaneous coronary intervention; hemorrheology; hypersensitive C-reactive protein; pro-brain natriuretic peptide

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是冠状动脉粥样硬化使管腔堵塞导致心肌缺血缺氧而引起的心脏病,缺血缺氧导致心肌供血不足,心绞痛发作,随着近些年经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)治疗冠心病心绞痛的发展,降低了病死率,虽然介入治疗可以使闭塞的大、中血管得以开通,然而开通后的微血管及其组织“慢灌注”和“无复流”问题使缺血组织难以得到再灌注<sup>[1]</sup>,同时术程也影响着血液流变学,血液流变学是血栓形成的重要因素,这些间接影响着疾病转化以及PCI术后血栓是否形成<sup>[2]</sup>。研究表明丹参多酚酸盐具有抗血小板聚集,抗自由基氧化,保护内皮以及降低炎症等作用<sup>[3]</sup>;此外发现抗P选择素可以预防治疗PCI术后血栓形成,而实验研究表明丹参多酚酸盐可降低P选择素,对预防治疗PCI术后血栓形成有作用<sup>[4]</sup>;冠心病在中医归属“胸痹”范畴,多因气滞血瘀而致,丹参具有活血化瘀功效,可改善血瘀症状,对PCI术后冠心病中医病机证型的治疗有很好功效<sup>[5]</sup>。

近来研究发现环磷腺苷葡胺具有增强心肌收缩力,增加心肌细胞搏动强度和频率,促进肌浆网钙泵的作用,扩冠,改善心收缩舒张功能,缓解心肌缺血,对冠心病有很好治疗作用<sup>[6]</sup>。本文主要研究丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺对冠心病PCI术后的血流变及心功能影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2014年3月—2014年10月在本院住院冠心病心绞痛行PCI治疗患者78例,男40例,女38例,年龄40~85岁,对照组平均年龄(74.5±8.1)岁,病程1~15年,平均(4.5±3.3)年;治疗组平均年龄(74.1±8.2)岁,病程2~13年,平均(4.7±3.5)年,两组年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 纳入标准** 入选者符合中华医学会心血管分会提出的不稳定型心绞痛诊断标准,且冠脉造影支持单支或多支血管病变,支架成功植入1~3枚,术后1周无血栓形成等,心功能分级I~Ⅲ级(心功能Killip分级标准),相应心功能I级患者BNP 95~221 ng·L<sup>-1</sup>,心功能II级BNP 221~459 ng·L<sup>-1</sup>,心功能III级BNP 459~1 006 ng·L<sup>-1</sup>,心功能IV级患者BNP≥1 006 ng·L<sup>-1</sup>。

**1.3 排除标准** 排除心功能IV级患者,急性心肌梗死,严重恶性心律失常,肥厚心肌病,严重肾功能损害等患者。

**1.4 治疗** 随机分为对照组(常规术后治疗)33例和治疗组(在常规治疗上加用丹参多酚酸盐联合环磷腺苷葡胺)45例。对照组予阿司匹林,氯吡格雷,硝酸酯类,他汀类药物,ACEI制剂,β受体阻断剂及低分子肝素等药物常规治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药公司,国药准字Z20050248,批号0908271)和环磷腺苷葡胺(徐州莱恩药业有限公司,国药准字H20063745,批号1009392),治疗时间为PCI术前24h至术后2周。用法:注射用丹参多酚酸盐200mg加入生理盐水(或5%葡萄糖注射液或果糖注射液250mL静滴,环磷腺苷葡胺120mg加入5%葡萄糖注射液或果糖注射液)250mL中静滴,qd。

**1.5 观察指标** 分别采集两组PCI术前24h和治疗后2周静脉血,检测血流变、血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)及血脑利钠肽前体(NT-proBNP)指标。治疗期间记录两组患者心绞痛发作情况,时间及程度等了解总有效率情况。

**1.6 疗效标准** 参照《中国常见心脑血管诊治指南》<sup>[7]</sup>。显效:临床症状、体征全部消失,心电图恢复正常,无需服用硝酸甘油,心功能改善2级以上,或达到心功能I级;有效:临床症状、体征显著改变,心电图大致正常范围,硝酸甘油用量下降大致50%以上,心功能改善1级未到I级;无效:临床症状无变化甚至变差。

总有效率=显效率+有效率

**1.7 统计学处理** 采用SPSS 13.0软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组治疗前后比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 与对照组比较,丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺治疗患者PCI术后2周有效40例,总有效率88.9%,高于对照组75.8%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

**2.2 血液流变学检测结果** 两组治疗前后血流变指标差异无统计学意义,丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺治疗后较治疗前在全血高切黏度、低

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between both groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	25	15	5	88.9 <sup>1)</sup>
对照	15	10	8	75.8

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后血液流变学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of hemorheology between both groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	全血黏度/ $\text{mPa}\cdot\text{s}$		血浆黏度 / $\text{mPa}\cdot\text{s}$	聚集指数	$D$ -二聚体 / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
			高切	低切			
治疗	45	治疗前	6.7 ± 1.2	8.78 ± 1.85	1.90 ± 0.68	2.64 ± 0.19	587 ± 168
		治疗后	5.2 ± 1.8 <sup>1,2)</sup>	8.05 ± 1.03 <sup>1,2)</sup>	1.28 ± 0.60 <sup>1,2)</sup>	2.05 ± 0.32 <sup>1,2)</sup>	423 ± 135 <sup>1,2)</sup>
对照	33	治疗前	6.5 ± 1.2	8.68 ± 1.92	1.92 ± 0.84	2.92 ± 0.23	583 ± 172
		治疗后	6.2 ± 1.0	8.52 ± 0.96	1.72 ± 0.80 <sup>1)</sup>	2.55 ± 0.68 <sup>1)</sup>	486 ± 180 <sup>1)</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 3 同。

**2.3 NT-proBNP 指标检测结果** 两组治疗前后差异无统计学意义,但治疗组在治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ );同时治疗组在治疗后与对照组治疗后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组治疗前后 NT-proBNP, hs-CRP 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of NT-proBNP, hs-CRP between both groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	NT-proBNP/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	hs-CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗	45	治疗前	1 108.06 ± 463.52	6.02 ± 0.56
		治疗后	484.30 ± 305.87 <sup>1,2)</sup>	4.32 ± 0.61 <sup>1,2)</sup>
对照	33	治疗前	1 079.01 ± 582.86	5.98 ± 0.27
		治疗后	789.62 ± 321.32 <sup>1)</sup>	4.12 ± 0.89 <sup>1)</sup>

**2.4 血清 hs-CRP 检测结果** 两组治疗前后水平差异无统计学意义,但治疗组前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),同时治疗组治疗后较对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.5 不良反应** 对于治疗前后患者如有不适,予硝酸甘油治疗,除外不增加其他预防缓解心绞痛发作中西医药物。治疗期间出现其他紧急情况如急性心梗发作、过敏反应和肝肾损害等暂停研究。

### 3 结论

PCI 术治疗冠心病心绞痛已普及,但术前后存在相关并发症。血液流变学反映血液成分变化而带来的血液流动性、黏滞性和血液黏度变化,红细

切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数和  $D$ -二聚体等水平有明显改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );同时,丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺治疗后在全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数和  $D$ -二聚体等水平有明显改善,与对照组治疗后比较,优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

胞聚集指数,血小板聚集率增高,纤维蛋白原增加导致血黏度高,组织器官灌注减少,加重心肌缺血,血栓形成是 PCI 术后急性血管闭塞和再狭窄原因之一。

BNP 释放与心室容积扩大和压力负荷成正比,NT-proBNP 是 BNP 分泌过程中前体裂解的氨基末端,与反应左心室射血分数具有一致性,且比 BNP 有更高的血浆浓度及更长半衰期。血清 hs-CRP 是目前最敏感炎症标记物,是心血管事件危险因素之一,其级联反应会促成不稳定斑块破裂以及血栓形成,导致 PCI 术后再狭窄。

丹参多酚酸盐是丹参水溶性多酚类化合物,药理研究显示其具有抗血小板聚集、抗血栓形成、清除氧自由基、促血管生成和改善循环系统作用,从而保护内皮细胞功能;丹参乙酸镁具有纤溶作用,增加纤维蛋白降解,抑制醛糖还原酶活性,减轻钙超载,通过上述机制间接引起血 NT-proBNP 水平下降,改善心功能<sup>[8]</sup>;此外研究表明丹参多酚酸盐还可抑制相关诱导炎症因子产生<sup>[9-11]</sup>,降低血 hs-CRP 水平来抑制 AS 及支架置入部位炎症反应;丹参多酚酸盐治疗后脂联素水平升高,抑制炎症细胞作用,来抑制有害炎症因子,降低血 hs-CRP 浓度,可改善 PCI 术后高炎症状态<sup>[12]</sup>。环磷腺苷葡胺是通过葡甲胺作为配基与 cAMP 相结合,促进  $\text{Ca}^{2+}$  内流,提高心肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,使心肌收缩能力增强,同时,可促进肌浆网钙泵作用,泵回  $\text{Ca}^{2+}$ ,加速心肌舒张,扩张冠脉,可改善 PCI 术后心肌供血及心脏前后负荷,改善

心功能,间接促使血 NT-proBNP 水平下降<sup>[13]</sup>。所以 PCI 患者术前后给予丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺静滴,在冠心病心绞痛 PCI 术后可改善血流变,临床症状及心功能状况。

[参考文献]

[ 1 ] 陈淑霞,谷剑,杜荣品,等. 冠状动脉介入治疗中血小板计数. 抗凝血酶-Ⅲ对激活凝固时间的影响[J]. 临床荟萃,2007,22(15):1068-1070.

[ 2 ] 宋元彬. 血流变学指标在临床诊断中的应用价值[J]. 中国血液流变学杂志,2008,18(1):146-148.

[ 3 ] 叶勇. 丹参有效成分分离的研究进展[J]. 药品评价,2005,2(2):211-214.

[ 4 ] 金露. 复方丹参滴丸对冠心病不稳定型心绞痛患者血小板活化功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2000,22(6):415-418.

[ 5 ] 王阶. 冠心病心绞痛中医辨证治疗概述[J]. 中国临床医生,2000,28(10):14-16.

[ 6 ] 邢连春,鄂淑云,马淑平,等. 环磷腺苷葡胺治疗冠心病的疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2009,3(9):74-75.

[ 7 ] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见心脑血管疾病诊治指南[M]. 北京:科学技术出版社,2000:

59-60.

[ 8 ] 郑建文. 注射用丹参多酚酸盐治疗冠心病 45 例[J]. 中西医结合心脑血管病学杂志,2006,4(12):1039-1040.

[ 9 ] Ozeren A, Aydin M, Tokac M, et al. Levels of serum IL-1 beta IL-2, IL-18 and tumor necrosis factor-alpha in patients with unstable angina pectoris [J]. Mediators Inflamm, 2003, 12(6):361-365.

[ 10 ] Frank P G, Lisanti M P. ICAM-1: role in inflammation and in the regulation of vascular permeability [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295(3):H926-H927.

[ 11 ] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class a scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages [J]. Circulation, 2001, 103(8):1057-1063.

[ 12 ] 李鲁杨,唐占府,孔令钧,等. 复方丹参注射液对冠心病患者血小板活化率的影响[J]. 山东中医杂志,2001,20(4):204-205.

[ 13 ] 蒋涛,李健,金敏,等. 心先安与小剂量洋地黄治疗心功能衰竭的疗效比较[J]. 国外医学:心血管疾病分册,2000,16(4):233-234.

[责任编辑 邹晓翠]