

· 临床研究 ·

丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀对老年急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后血管内皮功能及炎症因子的影响

唐群中 张学频 陈学智 唐强

【摘要】 目的 探讨丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征(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,为临床治疗 ACS 提供依据。**方法** 纳入 2010 年 1 月至 2012 年 1 月北京大学首钢医院收治的 100 例 ACS 患者作为研究对象,均接受 PCI 治疗。随机分为对照组 50 例和观察组 50 例,对照组给予阿托伐他汀治疗,观察组给予丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀治疗。比较两组患者治疗前后血管功能指标、炎症因子水平及并发症发生情况。**结果** 治疗后两组患者内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、血管性假血友病因子(vWF)和血流依赖性舒张功能(FMD)等血管内皮功能指标较治疗前均改善,但观察组血管内皮功能指标较对照组改善程度更为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)等炎症因子水平较治疗前均降低,但观察组炎症因子水平比对照组改善程度更为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组随访期间主要不良心脏事件发生率仅为 2.0%,显著低于对照组(12.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀治疗可显著改善 ACS 患者 PCI 术后血管内皮功能,并降低其炎症因子水平,其机制值得进一步研究。

【关键词】 经皮冠状动脉介入治疗; 急性冠状动脉综合征; 丹参多酚酸盐; 阿托伐他汀

【中图分类号】 R541.4

Effect of salvianolate combined with atorvastatin on endothelial function and inflammatory factors in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention TANG Qun-zhong, ZHANG Xue-pin, CHEN Xue-zhi, TANG Qiang. Department of Cardiology, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100041, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of salvianolate combined with atorvastatin on endothelial function and inflammatory factors in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** From January 2010 to January 2012, we collected 100 ACS cases treated with PCI in our hospital and divided them into 2 groups randomly, 50 cases in control group and 50 cases in salvianolate treatment group. Besides conventional treatments, the control group was treated with atorvastatin and the observation group was given salvianolate combined with atorvastatin. Parameters of endothelial function including ET-1, NO, vWF and FMD, inflammatory factors including TNF- α , IL-6 and CRP, and clinical complications were observed and compared between the 2 groups before and after treatment. **Results** Compared with the levels before treatment, the levels of ET-1, NO, vWF and FMD were all improved after treatment in both groups (all $P < 0.05$). Compared with the post treatment levels in the control group, ET-1 [(64.3 $\pm$ 4.9) ng/L vs. (86.3 $\pm$ 5.6) ng/L], NO [(69.5 $\pm$ 7.9) μ mol/L vs. (62.3 $\pm$ 8.4) μ mol/L], vWF [(112.6 $\pm$ 11.9)% vs. (146.7 $\pm$ 13.4)%] and FMD [(6.3 $\pm$ 0.9)% vs. (4.1 $\pm$ 0.8)%] all showed better improvement in the salvianolate group (all $P < 0.05$). Inflammatory factors including TNF- α , IL-6 and CRP were all decreased in both groups after treatment as compared to pre-treatment levels (all $P < 0.05$). More significant decrease after treatment was found in the salvianolate treatment group in TNF- α [(26.36 $\pm$ 13.03) pg/ml vs. (53.44 $\pm$ 11.32) pg/ml], IL-6 [(16.31 $\pm$ 8.99) pg/ml vs. (30.22 $\pm$ 11.11) pg/ml] and CRP [(7.53 $\pm$ 2.37) mg/ml vs. (11.33 $\pm$ 2.46) mg/ml] compared with the control group (all $P < 0.05$). Adverse events rate was 2.0% in the

DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2015.05.009

作者单位:100041 北京,北京大学首钢医院心血管内科

salvianolate treatment group and 12.0% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Combined treatment of salvianolate with atorvastatin can improve endothelial function and reduce inflammatory factors in ACS patients after PCI.

【Key words】 Percutaneous coronary intervention; Acute coronary syndrome; Salvianolate; Atorvastatin

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是临床上较常见且极为严重的心血管疾病,主要由冠状动脉粥样斑块破裂或者侵蚀,继发血栓形成,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和生活质量^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)对 ACS 疗效显著,且在临床上得到广泛应用,然而其术后血栓形成以及支架内再狭窄一直困扰介入医师^[2]。研究表明,血管内皮损伤、血小板活化以及炎性因子是急性冠状动脉事件再发的重要危险因素^[3]。阿托伐他汀具有降低血脂水平、抗动脉粥样硬化、抗炎及改善血管内皮功能等多种生理作用,在 ACS 治疗中发挥重要作用^[4]。丹参多酚酸盐可以抑制 PCI 术后的炎症反应、保护内皮细胞,是心肌保护的重要措施^[5]。然而,关于二者联合应用于 ACS 治疗的报道较少。本研究旨在探讨丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀对老年 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 提供一定的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2010 年 1 月至 2012 年 1 月北京大学首钢医院收治的 100 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^[5]。排除标准:(1)应用他汀类药物,转氨酶和胆红素会升高的患者。(2)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者。入选患者均行 PCI 术,均为完全血运重建,且造影无残余狭窄,PCI 手术成功。将患者随机分为对照组 50 例和观察组 50 例。所有患者均由家属签署知情同意书,自愿参与研究。

1.2 治疗方法

两组患者均给予常规治疗^[6]:PCI 术前给予氯吡格雷(Sanofi Winthrop Industrie 生产,批准文号:国药准字 J20130083)75 mg/d,阿司匹林(上海信谊药厂有限公司生产,批准文号:国药准字 H31022423)100 mg/d,至少服用 3 d;急诊患者 PCI 术前给予负荷

剂量氯吡格雷 300 mg、阿司匹林 300 mg 治疗。患者 PCI 术后均给予以下辅助治疗:阿托伐他汀、 β 阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、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 生产,批准文号:国药准字 15J220000)80 mg 强化治疗,术后 1 个月内给予 80 mg/d,晚饭后顿服,而后改为 20 mg/d,再使用 1 个月。观察组 PCI 术后在对照组基础上再给予丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司,国药准字中 0050249),200 mg/d,静脉滴注,持续治疗 2 周。

1.3 观察指标

测定并记录两组患者治疗前、后血管内皮功能指标:以 ELISA 试剂盒测定血浆血管性假血友病因子(vWF)水平(上海太阳生物技术公司)和血浆内皮素-1(ET-1)水平(美国 ADL 公司);用酶分析法测定血浆一氧化氮(NO)的含量(晶美生物工程技术试剂盒);参考陈章强等^[1]方法测定后肢动脉内径和血流变化,并计算血流依赖性舒张功能(FMD)。测定并记录两组患者治疗前、后炎性因子相关指标:用 ELISA 试剂盒测定血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)以及 C 反应蛋白(CRP)水平,试剂盒均购自美国 ADL 公司。记录并比较 6 个月内两组患者非致死性心肌梗死、心力衰竭、心绞痛复发及术后再狭窄等主要不良心脏事件和不良反应发生情况。术后再狭窄定义为术后 6 个月内复查冠状动脉造影或冠状动脉 CT,管腔内径较上次介入治疗后管腔内径丧失大于 50%。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行分析;计数资料采用 χ^2 检验进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

对照组男 26 例(52.0%),女 24 例(48.0%),年龄 56 ~ 78(61.3 ± 10.6)岁,平均病程(4.6 ± 2.2)

年;术前平均左心室射血分数为 $(49.63 \pm 2.32)\%$;高血压 25 例(50.0%),糖尿病 14 例(28.0%);吸烟 18 例(36.0%);冠状动脉造影示,单支血管病变 34 例(68.0%),双支血管病变 16 例(32.0%);急性心肌梗死 33 例(66.0%,其中 ST 段抬高心肌梗死 20 例,非 ST 段抬高心肌梗死 13 例),不稳定型心绞痛 17 例(34.0%)。观察组患者男 25 例(50.0%),女 25 例(50.0%),年龄 58~76(61.5 ± 10.9)岁,平均病程 (4.9 ± 2.8) 年;术前平均左心室射血分数为 $(50.22 \pm 2.67)\%$;高血压 23 例(46.0%),糖尿病 16 例(32.0%);吸烟 20 例(40.0%);冠状动脉造影示,单支血管病变 31 例(62.0%),双支血管病变 19 例(38.0%);急性心肌梗死 28 例(56.0%,其中 ST 段抬高心肌梗死 19 例,非 ST 段抬高心肌梗死 9 例),不稳定型心绞痛 22 例(44.0%)。两组患者性别、年龄、病程、疾病类型及预后危险因素(主要包括高血压、糖尿病、吸烟、冠状动脉造影血管病变情况等)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组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比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组患者治疗后血管内皮功能相关指标均较治疗前改善,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后,观察组血管内皮功能指标较对照组改善程度更为显著,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$,表 1)。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

两组患者治疗前 TNF- α 、IL-6 及 CRP 等炎症因

子水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组患者治疗后炎症因子水平均较治疗前改善,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后,观察组炎症因子水平较对照组改善程度更为显著,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$,表 2)。

2.4 两组患者随访情况比较

(1)观察组术后发生主要不良心脏事件 1 例(2.0%),该例患者为非致死性心肌梗死和心绞痛复发;对照组非致死性心肌梗死 2 例(4.0%),心力衰竭 2 例(4.0%),心绞痛复发 1 例(2.0%),术后再狭窄 3 例(6.0%),主要不良心脏事件发生 6 例(12.0%)。观察组主要不良心脏事件发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)两组患者均未出现严重不良反应。对照组患者 6 例胃肠不适,3 例烦躁失眠;观察组患者 4 例胃肠不适,2 例烦躁失眠,3 例轻微头痛,未经治疗自行缓解。

3 讨论

ACS 是因冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀,继发闭塞性血栓形成导致的一组临床综合征,主要包括非 ST 段抬高急性心肌梗死、ST 段抬高急性心肌梗死和不稳定型心绞痛三种类型^[7]。近年来,随着生活水平不断提高,ACS 发病率逐年升高,且发病患者呈年轻化趋势^[8]。ACS 发病急、病情重,若得不到及时有效的治疗,其致死率与致死率极高。PCI 可直接有效开通梗死相关血管,创伤小、疗效显著,在临床治疗 ACS 中得到广泛应用^[9]。然而,PCI 术后血栓形成、支架内再狭窄及其他不良心脏事件等情况一直困扰介入医

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

项目	对照组(50 例)		观察组(50 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
vWF(%)	201.9 $\pm$ 15.7	146.7 $\pm$ 13.4 ^a	198.9 $\pm$ 18.6	112.6 $\pm$ 11.9 ^{ab}
FMD(%)	3.2 $\pm$ 0.4	4.1 $\pm$ 0.8 ^a	3.1 $\pm$ 0.5	6.3 $\pm$ 0.9 ^{ab}
ET-1(ng/L)	107.8 $\pm$ 8.4	86.3 $\pm$ 5.6 ^a	108.7 $\pm$ 9.2	64.3 $\pm$ 4.9 ^{ab}
NO(μ mol/L)	52.1 $\pm$ 8.7	62.3 $\pm$ 8.4 ^a	53.2 $\pm$ 10.4	69.5 $\pm$ 7.9 ^{ab}

注:vWF,血管性假血友病因子;FMD,血流依赖性舒张功能;ET-1,血浆内皮素-1;NO,一氧化氮;a,各组治疗前后比较, $P < 0.05$;b,观察组与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(50 例)		观察组(50 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TNF- α (pg/ml)	132.57 $\pm$ 28.57	53.44 $\pm$ 11.32 ^a	139.44 $\pm$ 37.32	26.36 $\pm$ 13.03 ^{ab}
IL-6(pg/ml)	58.62 $\pm$ 13.16	30.22 $\pm$ 11.11 ^a	59.66 $\pm$ 14.28	16.31 $\pm$ 8.99 ^{ab}
CRP(mg/L)	20.68 $\pm$ 7.79	11.33 $\pm$ 2.46 ^a	22.73 $\pm$ 10.32	7.53 $\pm$ 2.37 ^{ab}

注:TNF- α ,肿瘤坏死因子- α ;IL-6,白细胞介素-6;CRP,C 反应蛋白;a,各组治疗前后比较, $P < 0.05$;b,观察组与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

师,如何防治 PCI 术后并发症已经成为医学界治疗 ACS 的重要研究课题之一。

动脉粥样硬化在 ACS 发生、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、发展与动脉壁分泌的血管活性物质 ET 和 NO 等调节作用密切相关^[10]。vWF、ET-1 和 NO 均由血管内皮细胞合成,vWF、ET-1 及 NO 等失调都将导致机体血管舒缩功能异常,这些血管损伤相关指标在预测血栓形成风险、诊断病情轻重以及治疗预后中具有重要意义。丹参多酚酸盐的主要成分是丹参多酚酸盐类化合物,体内药效学研究表明其能减轻脑缺血模型大鼠的脑梗死面积,并可延长缺氧环境下小鼠的存活时间;现代药理研究发现,其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状动脉血管等多种功能^[11]。张辉等^[11]报道,丹参多酚酸盐治疗可显著降低 ACS 患者血清抵抗素及 CRP 水平,升高脂联素水平,从而达到保护血管内皮功能的疗效。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^[12],且在不同基因型的患者中均可发挥治疗作用^[13]。本研究结果表明,丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀治疗较单纯阿托伐他汀治疗可更有效地改善 ACS 患者 PCI 术后血管内皮功能,表明丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀在临床上具有更好的应用前景。

研究表明,除血管内皮损伤外,炎症反应在冠状动脉粥样硬化的发生、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^[14]。阿托伐他汀不仅可以降血脂,还是一种强效抗炎药物。许春平等^[15]报道,阿托伐他汀可显著降低 ACS 患者 PCI 术后 IL-6、TNF- α 及 CRP 水平,并显著降低其主要不良心脏事件的发生率。刘磊等^[16]报道,丹参多酚酸盐可以显著降低 ACS 患者血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物和 P 选择素的表达。这些结果表明,丹参多酚酸盐与阿托伐他汀在降低机体炎症因子水平方面均具有较好疗效。然而到目前为止,丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀治疗对 ACS 患者 PCI 术后炎症因子的影响研究尚少。本研究发现,丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀治疗可显著降低 ACS 患者 PCI 术后 IL-6、TNF- α 及 CRP 水平,且比单独使用阿托伐他汀治疗更为有效,表明丹参多酚酸盐与

阿托伐他汀联用具有更好的抗炎效果。此外,本研究中联合用药组术后再狭窄等主要不良心脏事件发生率均显著低于单纯阿托伐他汀组患者,这与联合用药可改善患者血管内皮功能及降低炎症因子水平具有一定相关性。

综上所述,丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀治疗可显著改善老年 ACS 患者 PCI 术后血管内皮功能,并降低其炎症因子水平和术后短期内主要不良心脏事件的发生率,值得在临床上推广和应用。

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. 中国中西医结合杂志,2011,31:487-491.
- [2] 董少红,温隽珉,罗林杰,等. 阿托伐他汀 40 mg/d 用于急性冠状动脉综合征患者冠状动脉介入术后调脂的疗效. 中国介入心脏病学杂志,2006,14:214-217.
- [3] 孙钦松. 阿托伐他汀对 ACS 患者血清炎症因子和血管内皮功能的影响. 山东医药,2011,51:68-69.
- [4] 赵汉军,颜红兵,赵勇,等. 冠状动脉粥样斑块局部取样和冠状窦取血在急性冠状动脉综合征研究中的价值. 中国介入心脏病学杂志,2008,16:349-352.
- [5] 赖仁奎,洪永敦. 活血化瘀中药对急性冠脉综合征疗效和安全性的临床观察. 中药新药与临床药理,2009,20:275-278.
- [6] 于兴隆,葛志明,耿静,等. 强化阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者直接介入治疗围手术期的影响. 中华老年心脑血管病杂志,2012,14:763-764.
- [7] 李红宇. ACS 患者 PCI 术后不同剂量氯吡格雷应用效果观察. 山东医药,2013,53:46-48.
- [8] 陈阵,刘韬,刘亚凤,等. 测定氨基末端脑钠肽前体对于急性冠脉综合征的意义. 中国医药导报,2012,09:14-15,20.
- [9] 刘永源,梁东辉,朱黎霞,等. 冠心病 PCI 术后中西医结合治疗模式的探讨. 中西医结合心脑血管病杂志,2010,08:1496-1498.
- [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. 中国老年学杂志,2012,32:1693-1694.
- [11] 张辉,张杨,杨蓉,等. 丹参多酚酸盐对急性冠脉综合征患者炎症因子影响的相关研究. 中国中西医结合杂志,2013,33:1214-1215.
- [12] Albeaon M, Wu P, Druyts E, et al. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. QJM, 2012,105:145-157.
- [13] SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. N Engl J Med,2008,359:789-799.
- [14] 高远,关启刚,孙宇姣,等. 急性冠脉综合征患者应用负荷剂量的瑞舒伐他汀与阿托伐他汀的效果对比. 中国医科大学学报,2013,42:235-239.
- [15] 许春平,赵献明,曾波,等. 阿托伐他汀预处理对非 ST 抬高急性冠脉综合征患者行冠脉支架置入术后炎症因子和预后的影响. 河北医学,2013,19:1202-1204.
- [16] 刘磊,温志超,罗心平,等. 丹参多酚酸盐抑制急性冠脉综合征血小板膜糖蛋白表达的临床研究. 中成药,2012,34:137-139.

(收稿日期:2014-10-29)