

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.13.009

临床研究

丹红注射液对不稳定型心绞痛血瘀证患者经皮冠状动脉介入术围手术期血管内皮功能的影响

董 静¹, 陈韵岱^{1*}, 刘红旭², 陈劲松¹, 周 迎¹, 王 晶¹, 田 峰¹

(1. 中国人民解放军总医院, 北京市海淀区复兴路 28 号, 100853; 2. 首都医科大学附属北京中医医院)

基金项目: 首都医学科技发展基金资助项目 (SF-2009-I-12)

[摘要] 目的 观察丹红注射液对不稳定型心绞痛血瘀证患者冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后血管内皮的保护作用及其机制。方法 100 例接受 PCI 的不稳定型心绞痛血瘀证患者随机分为丹红组和常规组各 50 例, 两组均在 PCI 术前 1~3 天给予西医常规治疗, 丹红组同时接受丹红注射液 40 ml 静脉滴注, 两组术后继续应用 4~6 天 (围手术期共应用 7 天)。于给药前后检测血清超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 和血管性血友病因子 (vWF)、可溶性细胞间粘附分子-1 (sICAM-1), PCI 术前及术后第 2 天分别检测血流介导动脉舒张功能 (FMD)。结果 丹红组给药后 SOD 较给药前升高, MDA、vWF、sICAM-1 降低 ($P < 0.05$); 常规组给药后 SOD 较给药前降低, MDA、vWF、sICAM-1 升高 ($P < 0.05$)。两组治疗后 FMD 均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 治疗后两组间比较, 常规组亦明显低于丹红组 ($P < 0.05$)。结论 丹红注射液可以通过减轻氧化应激对血管内皮的损伤, 改善 PCI 术后血管内皮功能。

[关键词] 不稳定型心绞痛; 丹红注射液; 经皮冠状动脉介入; 内皮功能; 氧化应激

经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术目前已经成为冠心病患者的主要治疗方式, 但同时也存在一些不利的影响, 如球囊扩张时再狭窄的发生率较高, 使用药物洗脱支架以后再狭窄发生率降低, 但因内皮病变血管内皮化很慢, 需要长期服用双联抗血小板药物^[1-2]。有研究发现, 冠心病患者的血管内皮功能 (包括冠状动脉和外周动脉) 在 PCI 术后会进一步降低, 此时血管内皮功能降低与介入操作过程对血管的损伤、洗脱药物的副作用以及炎症等均有一定关系^[3]。丹红注射液由丹参及红花两味活血化瘀中药组成, 现代药理学研究表明丹参、红花有抗氧化和清除自由基的能力^[4-5]。为此, 我们采用随机、对照研究观察丹红注射液对不稳定型心绞痛血瘀证患者 PCI 术后血管内皮功能的影响。本研究经中国人民解放军总医院伦理委员会批准, 批准号: [2009] 伦审第 (035) 号。

1 资料

1.1 一般资料

收集 2010 年 1 月至 2012 年 12 月在中国人民

解放军总医院心内科住院治疗的不稳定型心绞痛患者 100 例, 采用随机数字表法分为丹红组 50 例和常规组 50 例。丹红组中男 41 例, 女 9 例; 平均年龄 (58.7 ± 9.1) 岁; 病程 2~14 个月, 平均 (4.8 ± 5.4) 个月; 合并高脂血症 16 例, 高血压病 31 例, 糖尿病 13 例; 有吸烟史 9 例, 饮酒史 20 例。常规组男 45 例, 女 5 例; 平均年龄 (60.8 ± 9.7) 岁; 病程 3~17 个月, 平均 (5.1 ± 6.7) 个月; 合并高脂血症 23 例, 高血压病 26 例, 糖尿病 9 例; 有吸烟史 6 例, 饮酒史 14 例。两组患者一般资料比较差异无统计意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准及中医辨证标准

不稳定型心绞痛的诊断参照《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》^[2], 符合下述条件之一者: ①既往有陈旧性心肌梗死病史; ②或存在有客观的心肌缺血的证据, 如: 心电图 (静息、动态或负荷试验) 出现典型性 ST 段改变, 核素或超声心动图检查显示灌注缺损及 (或) 室壁运动异常等。中医血瘀证辨证标准参照文献 [6] 标准。

1.3 纳入标准

* 通讯作者: cyundai@medmail.com.cn, (010)55499209

符合上述诊断及辨证标准者；发病在 3 天以内；年龄 ≥ 18 岁；计划接受 PCI 术治疗者；患者签署知情同意书。

1.4 排除标准

心功能 NYHA 分级^[7]为 IV 级或超声心动图左室射血分数 (EF) $< 40\%$ 者；已知对试验药物过敏者；需要行冠状动脉旁路移植术者；患有恶性肿瘤、严重的肝肾功能衰竭、呼吸功能衰竭或其他一些研究者认为不能入组的疾病（包括癫痫）者；过去 1 年内具有酒精或药物滥用史；合并严重短期进展性疾病的患者。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均行 PCI 术，以股动脉或肱动脉为穿刺路径行冠状动脉造影及 PCI 治疗^[8]。穿刺成功后经鞘管内注入肝素（上海第一生化药业有限公司，批号：130201）1 mg/kg。所有患者均对梗死相关动脉行支架治疗，PCI 成功标准为：梗死相关血管残余狭窄 $< 20\%$ ，不伴有夹层、急性或亚急性血栓形成、急性血管闭塞等严重并发症，血流达到 TIMI 3 级。

常规组在 PCI 术前 1~3 天给予西医常规治疗^[1-2]，如阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物和血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂等药物治疗。丹红组在 PCI 术前 1~3 天接受西医常规药物治疗及丹红注射液（菏泽步长制药有限公司，批号 110301—111201，40 ml+5% 葡萄糖注射液/0.9% 生理盐水 250 ml），静脉滴注。两组术后继续应用 4~6 天（围术期共应用 7 天）。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 血清指标 于给药前后分别采血 10 ml（不含抗凝剂），3000 r/min 离心后血清冻存于 -80°C 备用。采用 ELISA 试剂盒检测血清抗氧化指标超氧化物歧化酶 (SOD，批号 BMS222)、丙二醛 (MDA，批号 BMS237INST) 和反映血管内皮功能的血管性血友病因子 (vWF，批号

BMS256INST)、可溶性细胞间粘附分子-1 (sICAM-1，批号 BMS201INST)，试剂盒均购于北京莱兹生物公司。

2.2.2 血管内皮功能 PCI 术前及术后第 2 天分别检测血流介导肱动脉舒张功能 (FMD)，FMD 检测仪为日本 UNEX 产品。检查前休息 30 min，检查时平卧右上肢掌心向上外展 15° ，于右臂肘窝上 2 cm 处测量静息状态下的基础内径，然后行反应性充血试验，将血压计袖带缚于右前臂中段，快速充气加压至 240/300 mmHg，持续 5 min 后迅速放气松开袖带，于放气后 30~60 s 内再次测量肱动脉加压后内径。计算公式： $\text{FMD} = (\text{加压后内径} - \text{基础内径}) / \text{基础内径} \times 100\%$ 。

2.2.3 PCI 指标 详细记录每例患者冠状动脉造影及介入治疗（球囊扩张及支架植入）的各项数据，包括病变血管的部位、靶病变的初始 TIMI 血流分级、支架个数、支架平均长度、支架平均直径等。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用成组 t 检验，组内术前术后比较采用配对 t 检验；计数资料采用百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者给药前后血清指标比较

表 1 示，给药前两组患者血清 SOD、MDA、vWF、sICAM-1 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；丹红组给药后 SOD 较给药前升高，MDA、vWF、sICAM-1 降低 ($P < 0.05$)；对照组给药后 SOD 较给药前降低，MDA、vWF、sICAM-1 升高 ($P < 0.05$)；两组给药后组间比较，SOD、MDA、vWF、sICAM-1 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者术前及术后 FMD 的比较

丹红组术前 FMD 为 $(9.2 \pm 3.6)\%$ ，术后 $(7.1 \pm 3.2)\%$ ；常规组术前 FMD 为 $(8.5 \pm 3.5)\%$ ，术后 $(5.5 \pm 2.5)\%$ ，两组治疗后 FMD

表 1 两组不稳定型心绞痛血瘀证患者给药前后血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SOD (nmol/L)	MDA (nmol/L)	vWF (%)	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)
丹红组	给药前	50	83.68 $\pm$ 6.02	5.47 $\pm$ 1.19	155.8 $\pm$ 33.7	250.8 $\pm$ 38.5
	给药后	50	88.31 $\pm$ 6.74* Δ	4.72 $\pm$ 1.01* Δ	139.3 $\pm$ 31.8* Δ	231.9 $\pm$ 33.4* Δ
常规组	给药前	50	84.31 $\pm$ 5.29	5.68 $\pm$ 1.32	151.4 $\pm$ 32.9	257.3 $\pm$ 40.9
	给药后	50	80.27 $\pm$ 5.18*	6.73 $\pm$ 1.59*	172.9 $\pm$ 40.6*	278.4 $\pm$ 44.5*

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ；与常规组治疗后比较， $\Delta P < 0.05$

均较治疗前明显降低 ($P<0.05$), 治疗后两组间比较, 常规组 FDM 亦明显低于丹红组 ($P<0.05$)。

3.3 两组患者 PCI 指标比较

表 2 示, 靶血管部位分布、靶病变血流分级等差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。进行支架植入术后, 两组所采用的支架个数、支架平均长度、支架平均直径以及支架类型差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 两组不稳定型心绞痛血瘀证患者 PCI 指标比较

项目		丹红组 (50 例)	常规组 (50 例)
靶血管[例(%)]	右冠状动脉	12(24.0)	14(28.0)
	左前降支	23(46.0)	21(42.0)
	左回旋支	3(6.0)	5(10.0)
	左主干	2(4.0)	1(2.0)
	多支	10(20.0)	9(18.0)
支架	数量[个($\bar{x}\pm s$)]	1.8±0.9	1.7±0.8
	平均长度[mm($\bar{x}\pm s$)]	23.1±6.1	24.4±7.6
	平均直径[mm($\bar{x}\pm s$)]	3.1±0.7	3.2±0.8
支架涂层药物 [个(%)]	雷帕霉素	61(68.5)	62(73.8)
	紫杉醇	28(31.5)	22(26.2)
初始 TIMI 血流 分级[个(%)]	1 级	43(58.9)	47(59.5)
	2 级	9(12.3)	8(10.1)
	3 级	21(28.8)	24(30.4)
支架置入 [个(%)]	预扩张	81(91.0)	89(89.9)
	直接置入	8(9.0)	10(10.1)
	后扩张	30(33.7)	28(28.3)

4 讨论

冠心病心绞痛属中医学“胸痹”、“心痛”范畴, 以血瘀证最为常见, 常兼气虚、阴虚或痰阻, 《黄帝内经·痹论》中“心痹者, 脉不通”是对血瘀证病机的高度概括。活血化瘀是冠心病心绞痛血瘀证重要的治疗方法。丹红注射液由丹参、红花组成, 具有活血化瘀、通脉舒络的功效, 可以用于瘀血闭阻所致的胸痹^[9]。《神农本草经》谓丹参“主心腹邪气”, 《本草纲目》记载红花“活血, 通心包络”。《本草纲目》记载红花可“活血, 润燥, 止痛, 散肿, 通经”。现代药理学研究显示丹参与红花具有抗血小板、抗凝血、扩张冠状动脉等功效, 近年来研究显示尚有调节神经内分泌、清除氧自由基、抗炎及改善内皮功能的作用^[10-11]。

既往研究表明, 与健康人或稳定性心绞痛患者相比, 不稳定型心绞痛患者血清活性氧簇水平明显升高, 说明氧化应激在不稳定型心绞痛患者的发病机制中可能有重要作用, SOD 活力被用来反映体

内活性氧对机体的氧化损伤程度, MDA 则是用来反映脂质过氧化损伤的程度^[12]。本研究结果提示 PCI 围术期给予丹红注射液治疗, 可以提高患者 SOD 活力、降低 MDA, 提示丹红注射液可以改善不稳定患者抗氧化应激能力, 减轻氧化应激的损伤。

氧化应激损伤可以损伤血管内皮及其功能^[13], 内皮功能在心血管疾病尤其是冠心病的病理生理过程中起关键作用^[14-15]。本研究给予丹红注射液治疗后, 患者血清血管内皮损伤的指标 vWF、sICAM-1 较术前明显下降, 而对照组则进一步升高。有研究发现, 不稳定型心绞痛患者 FMD 较健康人明显下降, 提示这部分患者的血管内皮功能损伤, 在介入术后 FMD 会进一步损伤^[16-17]。本研究发现 FMD 在术后虽然较术前仍有下降, 但丹红组的 FMD 较对照组有明显改善, 因此认为丹红注射液可能通过减轻氧化应激损伤, 从而保护血管内皮及其功能。

综上所述, 在 PCI 围术期使用丹红注射液是可以减轻氧化应激损伤保护内皮及其功能, 同时该药还有活血化瘀之功效, 有利于改善微循环, 对于防止无复流可能具有一定作用。

参考文献

[1] Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(7): 645-681.

[2] 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. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5): 353-367.

[3] Mitsutake Y, Ueno T, Yokoyama S, et al. Coronary endothelial dysfunction distal to stent of first-generation drug-eluting stents[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(9): 966-973.

[4] 曹向阳, 许建辉, 曹彪. 丹红注射液临床应用研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(3): 349-350.

[5] 苏轮, 刘冰, 陈昕, 等. 丹红注射液治疗老年不稳定型心绞痛 60 例[J]. 中医杂志, 2009, 50(3): 247.

[6] 中国中西医结合会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志 1987, 7(3): 129.

[7] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12):1076-1095.
- [8] 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. 经皮冠状动脉介入治疗指南(2009)[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(1):4-25.
- [9] 彭丽虹, 余正, 盛春雷. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 11(1):57-63.
- [10] 王硕, 何俗非, 翟静波, 等. 丹红注射液药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3):128-131.
- [11] 王春胜. 丹红注射液临床和药理研究现状[J]. 天津医药, 2013, 25(4):58-60.
- [12] 李姿慧, 王健, 蔡荣林, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠超氧化物歧化酶及丙二醛的影响[J]. 中医杂志, 2012, 53(20):1764-1767.
- [13] Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension[J]. Hypertens Res, 2011, 34(6):665-673.
- [14] 贾振华, 张秋艳, 袁国强, 等. 络气郁滞/虚滞型动脉粥样硬化模型 NEI 网络指标与血管内皮功能的关系[J]. 中医杂志, 2010, 51(12):1121-1130.
- [15] 谢雄伟, 庄汉屏, 唐凤英, 等. 养阴活血解毒法对冠心病患者心功能储备及内皮功能的影响[J]. 中医杂志, 2009, 50(2):133-135.
- [16] Hyseni A, Roest M, Braun SL, et al. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients[J]. Thromb Res, 2013, 131(3):198-203.
- [17] De Caterina AR, Galiuto L, Fedele E, et al. Microvascular dysfunction in the spectrum of coronary instability[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(10):1513-1516.

Effects of *Danhong Injection* (丹红注射液) on Endothelial Function of Perioperative Unstable Angina Patients With Blood Stasis Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

DONG Jing¹, CHEN Yundai¹, LIU Hongxu², CHEN Jinsong¹, ZHOU Ying¹, WANG Jing¹, TIAN Feng¹

(1. General Hospital, PLA, China, Beijing 100853; 2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University)

ABSTRACT Objective To observe the protective effect and mechanism of *Danhong Injection* (丹红注射液) on endothelial function of perioperative unstable angina (UA) patients with blood stasis syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Totally 100 UA patients with blood stasis syndrome undergoing PCI were randomized into the *Danhong* group and routine group, with 50 in each. Both groups were given conventional treatment 1 to 3 days before PCI. *Danhong* group was added with intravenous infusion of 40 ml *Danhong Injection* (丹红注射液). The administration lasted for 4 to 6 days in both groups after operation (lasted for 7 days in total during the perioperative period). The levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), von Willebrand factor (vWF) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) were detected before and after medication. The flow-mediated dilation (FMD) of brachial artery was detected before PCI and 2 days after PCI. **Results** The SOD level was significantly increased but the levels of MDA, vWF and sICAM-1 were significantly decreased in the *Danhong* group after medication ($P < 0.05$). The SOD level was significantly decreased but the levels of MDA, vWF and sICAM-1 were significantly increased in the routine group after medication ($P < 0.05$). The levels of FMD were significantly decreased in both groups after medication ($P < 0.05$), especially in the routine group ($P < 0.05$). **Conclusion**

Danhong Injection (丹红注射液) can improve the endothelial function after PCI by reducing the endothelial injury of oxidative stress.

Keywords unstable angina; *Danhong Injection* (丹红注射液); percutaneous coronary intervention; endothelial function; oxidative stress

(收稿日期: 2013-12-01; 修回日期: 2014-04-15)

[编辑: 邓媛]