

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.13.011

丹红注射液对急性冠脉综合征患者冠状动脉介入术后可溶性白细胞分化抗原 40 配体和血小板膜糖蛋白的影响

范西真^{*}, 朱红军, 韩永生, 何宗宝, 刘 玲

(安徽医科大学附属省立医院, 安徽省合肥市庐江路 17 号, 230001)

摘要 目的 观察丹红注射液对急性冠脉综合征患者冠状动脉介入术后斑块稳定性、血小板活性的影响及可能作用机制。方法 急性冠脉综合征拟行冠状动脉介入 (PCI) 术患者 320 例随机分为常规组 158 例和丹红组 162 例。常规组予口服阿司匹林片 100 mg、每日 1 次, 氯吡格雷片 75 mg、每日 1 次, 阿托伐他汀钙片 20 mg、每晚 1 次, 并根据病情应用 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和硝酸酯类药物等。丹红组除上述治疗外同时予以丹红注射液 40 ml/天静脉滴注。两组均于 PCI 术前当日开始治疗, 共治疗 7 天。分别于 PCI 术前当日及治疗 7 天后检测两组患者血浆可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (sCD40L)、血小板膜糖蛋白 CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物的变化。结果 治疗后两组患者血浆 sCD40L 和血小板膜糖蛋白 CD63、CD62p 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.01$); 丹红组患者血浆 sCD40L、血小板膜糖蛋白 CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物水平比常规组降低更明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 丹红注射液可稳定急性冠脉综合征患者 PCI 术后血管内斑块、抑制血小板活化, 其作用机制可能与降低血浆 sCD40L、血小板膜糖蛋白 CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物水平有关。

关键词 急性冠脉综合征; 丹红注射液; 冠状动脉介入术; 斑块稳定性; 血小板活化; 可溶性白细胞分化抗原 40 配体; 血小板膜糖蛋白

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 包括不稳定型心绞痛、急性非 ST 段抬高性心肌梗死、急性 ST 段抬高性心肌梗死等。引起 ACS 最直接的原因是动脉粥样硬化斑块的破裂^[1], 且经冠状动脉介入 (PCI) 术后, 仍有相当一部分患者会发生斑块的再次破裂^[2]。在 ACS 的发生、发展过程中, 斑块破裂导致受损的血管内皮细胞释放多种趋化因子, 这些趋化因子诱导炎症反应在血小板激活和血栓形成过程中发挥了重要的作用^[3]。丹红注射液在缺血性心脏病中的作用已被临床研究证实^[4-5]。本研究观察了丹红注射液对 ACS 患者 PCI 术后血栓稳定性和血小板活化的影响, 报告如下。本研究经安徽医科大学医学伦理委员会批准 (批准号: 2011346)。

1 资料

1.1 诊断标准

ACS 诊断标准参考不稳定型心绞痛^[6]和急性

ST 段抬高性心肌梗死与非 ST 段抬高性心肌梗死的诊断标准制定。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 计划行 PCI 术; 年龄 40 ~ 80 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

有活动性内脏出血, 不能耐受抗血栓药物使用; 入院时急性左心衰发作; 存在急、慢性感染; 严重肝、肾功能不全; 合并有自身免疫性疾病; 肿瘤患者。

1.4 一般资料

选取 2011 年 2 月至 2013 年 8 月在安徽医科大学附属省立医院拟行 PCI 术患者 320 例, 按随机数字表分为常规组 158 例和丹红组 162 例。常规组中男 110 例, 女 48 例; 年龄 43 ~ 76 岁, 平均 (58.7 ± 9.6) 岁; 病程 1.5 ~ 32.0 h, 平均 (14.6 ± 3.8) h; 有吸烟史者 92 例, 高血压病史者 88 例, 糖尿病史者 54 例; 前壁病变 98 例, 下壁、正后壁及右室病变 60 例。丹红组中男 112 例, 女 50 例; 年龄

^{*} 通讯作者: fanxizhen@medmail.com.cn, 13905510437

40~78 岁, 平均 (59.3 ± 10.3) 岁; 病程 1.5 ~ 25.5 h, 平均 (13.3 ± 3.4) h; 有吸烟史者 87 例, 高血压病史者 90 例, 糖尿病史者 55 例; 前壁病变 103 例, 下壁、正后壁及右室病变 59 例。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

常规组患者于 PCI 术前给予阿司匹林片 (拜耳公司生产, 批号: BJ13399, 100 mg/片) 300 mg、氯吡格雷片 (赛诺菲公司生产, 批号: ZA426, 75 mg/片) 300 mg 口服, 术后均继续口服阿司匹林片 100 mg、每日 1 次, 氯吡格雷片 75 mg、每日 1 次, 阿托伐他汀钙片 (辉瑞公司生产, 批号: 2008cJ. 2517) 20 mg、每晚 1 次, 并根据病情应用 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和硝酸酯类药物等, 共 7 天。

丹红组除上述治疗外同时予以丹红注射液 (山东丹红制药公司, 批号 10091021, 10 ml/支) 每次 40 ml 静脉滴注, 每日 1 次, 共 7 天。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 血浆可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (sCD40L) 水平测定 所有患者于术前当天及术后第 7 天清晨取外周血约 10 ml, 凝固后以 1800 r/min 离心 10 min, 分离血清, -70℃ 冰箱保存待测定。sCD40L 检测采用酶联免疫吸附法, 严格按照试剂盒 (美国 RD 公司, 96T 型酶联免疫吸附试剂盒, 批号: LOT201202-DZE10723) 说明书进行操作, 并用酶标仪 (Anthos2010 型, 奥地利 Anthos 公司) 加以测定。

2.2.2 血小板膜糖蛋白 CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物表达水平测定 患者术前当天及术后第 7 天取外周抗凝血 3 ml, 离心后用流式细胞仪 (SE520EXi 型, 美国 Stratadigm 公司) 检测, 按试剂盒 (上海太阳生物技术公司, 批号: 11041033) 说明书操作, 并计算其阳性表达率。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 12.0 软件处理数据, 计数资料比较采用卡方检验, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 治疗前后同组比较采用配对 t 检验。

3 结果

表 1 示, 治疗后两组患者血浆 sCD40L 水平较本组治疗前均显著降低 ($P < 0.01$), 且丹红组患者治疗后血浆 sCD40L 水平较常规组显著降低 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者血小板膜糖蛋白 CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物含量均较治疗前显著降低 ($P < 0.01$), 且丹红组比常规组患者降低明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 两组急性冠脉综合征患者治疗前后血浆 sCD40L 及血小板膜糖蛋白 CD62p、GP II b/III a 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	sCD40L (ng/ml)	CD62p (%)	GP II b/III a (%)
常规组	治疗前	158	3.62 ± 0.52	12.6 ± 2.2	63.4 ± 9.6
	治疗后	158	2.82 ± 0.42*	8.5 ± 1.7*	28.3 ± 7.5*
丹红组	治疗前	162	3.65 ± 0.48	12.9 ± 2.5	64.3 ± 7.3
	治疗后	162	2.12 ± 0.34* Δ	6.2 ± 1.5* Δ	15.4 ± 6.6* $\Delta\Delta$

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与常规组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

4 讨论

ACS 属中医学“真心痛”“胸痹”“心痛”等范畴,《黄帝内经》有“真心痛,手足青至节,心痛甚,旦发夕死,夕发旦死”“心痹者脉不通”的论述,与 ACS 的症状类似。本病多以心阳虚衰为本,瘀血痰浊为标,因年老体弱、久病体虚导致心阳虚,无力推动血脉,血滞化瘀,瘀阻脉道;或因饮食不节,脾失健运,津液凝聚而化痰,痰瘀互结,痹阻心脉,不通则痛^[1]。研究发现,ACS 过程中血管内皮细胞受损释放出大量缩血管物质和细胞趋化因子,胶原组织暴露,促使血小板活化并大量聚集,形成血栓^[2]。在急性心肌梗死斑块破裂后血栓形成过程中,炎症和血小板激活及聚集功能增强起到至关重要的作用,斑块破裂后,内皮下基质暴露于血液,诱发血小板黏附、聚集,故抗血小板聚集治疗已经成为 ACS 治疗的基石^[3-11]。丹红注射液由丹参、红花经过现代工艺提取而成,其主要有效成分为丹参酮、丹参酚酸、黄醇酮及其苷类^[12],临床作用主要是扩张血管、降低全血及血浆黏度、抑制血小板过度激活、减少血小板黏附和聚集、提高纤维蛋白的溶解、改善微循环,从而改善心脑血管供血不足等^[13]。

白细胞分化抗原 40 (CD40) 及其配体 CD40L 信号途径是 T、B 淋巴细胞活化的主要刺激分子,参与细胞和体液免疫应答并在免疫调控中发挥作

用, CD40L 可激活斑块中巨噬细胞、内皮细胞及 T 淋巴细胞分泌产生黏附分子、细胞因子、基质金属蛋白酶和组织因子等在动脉粥样硬化及其斑块稳定中起关键作用^[14]。ACS 患者早期检测 sCD40L 水平有助于及时识别不稳定斑块并给予积极地干预, 对临床上有效预防 ACS 斑块破裂有着重要的意义^[15]。血小板膜糖蛋白是血小板膜内、膜表面及血浆中特定的血小板糖蛋白成分, 血小板膜糖蛋白在最初的止血、血小板黏附到细胞外基质及随后的血小板聚集过程中发挥作用^[16]。CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物均为活化血小板膜糖蛋白, 是反映血小板活化的特征性标志物, 也是临床检测血小板活化的理想指标^[17-18]。

本研究发现, 丹红注射液能降低 ACS 患者 PCI 术后血小板膜糖蛋白 CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物含量, 提示丹红注射液能有效抑制 ACS 患者血小板活化水平, 减少了血栓形成的风险。经治疗后, 丹红组血浆 sCD40L 含量明显降低, 而与常规组比较, 血浆 sCD40L 水平降低更明显。因其变化与血小板膜糖蛋白 CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物均呈正相关, 推测丹红注射液可能通过抑制 ACS 患者的血小板聚集而发挥稳定斑块的作用。

参考文献

- [1] 王亚利, 胡申江. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征患者血清高敏 C 反应蛋白和白介素-6 的影响 [J]. 心脑血管病防治, 2013, 5(3): 229-234.
- [2] Yonetsu T, Kim JS, Kato K, et al. Comparison of incidence and time course of neoatherosclerosis between bare metal stents and drug-eluting stents using optical coherence tomography [J]. Am J Cardiol, 2012, 110(7): 933-939.
- [3] 徐安妨. 多种趋化因子及其调控机制与急性冠脉综合征相关性研究 [D]. 昆明: 昆明医学院, 2011.
- [4] 周艳, 周丽. 丹红注射液治疗稳定型心绞痛 150 例疗效观察 [J]. 中国医师杂志, 2007, 9(5): 711-712.
- [5] 杨发光, 张义勤, 王忠良, 等. 丹红注射液对不稳定性心绞痛患者血清 C 反应蛋白的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2006, 14(12): 972-973.
- [6] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(7): 1366-1374.
- [7] 赵婕. 非 ST 段抬高型心肌梗死的冠脉造影与其危险因素的特点 [D]. 长春: 吉林大学, 2009: 12.
- [8] 乐开林, 熊康群. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛 42 例临床分析 [J]. 中国现代医生, 2012, 49(33): 53-54.
- [9] 强小玲. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者血清 hsCRP 的影响 [J]. 中国现代医生, 2009, 46(30): 148-149.
- [10] Ahn SG, Lee SH, Yoon JH, et al. Different prognostic significance of high On-treatment platelet reactivity as assessed by the VerifyNow P2Y12 assay after coronary stenting in patients with and without acute myocardial infarction [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(3): 259-267.
- [11] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial [J]. JAMA, 2011, 305(11): 1097-1105.
- [12] 邵明辉, 刘兰梅, 马仁强, 等. 丹红注射液一般药理学实验研究 [J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(3): 335-338.
- [13] 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后血小板活化和炎症因子的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(8): 692-694.
- [14] 崔现军, 鲁卫星. CD40/CD40L 信号系统与缺血性冠状动脉疾病的关系 [J]. 中国心血管杂志, 2008, 13(3): 220-222.
- [15] 田彩霞, 李艳. CD40-CD40L 与急性冠脉综合征的研究进展 [J]. 微循环学杂志, 2007, 17(1): 56-60.
- [16] 吴涛, 姜瑞民, 苏颖. 血小板膜糖蛋白研究进展 [J]. 北京医学, 2011, 33(8): 701-703.
- [17] 晶美. 可溶性 CD40L(sCD40L) 可作为预测急性冠脉综合征危险性的一项新指标 [J]. 中国分子心脏病学, 2004, 4(5): 259-267.
- [18] 鲁静朝, 崔炜, 都军, 等. 择期经皮冠状动脉介入治疗前后血小板 CD62p 和 GP II b/III a 的阳性表达及血浆 D-二聚体含量的变化与术后心肌损伤的关系 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2004, 12(6): 1350-1351.

Effect of *Danhong Injection* (丹红注射液) on Soluble Leukocyte Differentiation Antigen 40 Ligand (sCD40L) and Platelet Membrane Glycoprotein of Acute Coronary Syndrome (ACS) Patients After Percutaneous Coronary Intervention (PCI)

FAN Xizhen, ZHU Hongjun, HAN Yongsheng, HE Zongbao, LIU Ling

(Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Anhui Province, 230001)

ABSTRACT Objective To observe the effect and possible mechanism of *Danhong Injection* (丹红注射液) on plaque stability and platelet activation of acute coronary syndrome (ACS) patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Totally 320 ACS patients scheduled for PCI were randomly divided into routine group of 158 cases and *Danhong* group of 162 cases. Routine group were given oral aspirin 100 mg, once every day, clopidogrel 75 mg, once every day and atorvastatin calcium 20 mg, once every night. β -blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) and nitrate ester were added if necessary. *Danhong* group were additionally given *Danhong Injection* 40 ml/d intravenous drip. Both groups began treatment at the day of PCI for 7 days. Detect the changes of soluble leukocyte differentiation antigen 40 ligand (sCD40L), platelet membrane glycoprotein CD62p and GPIIb/IIIa receptor complex on the day of PCI and the 7th day after PCI. **Results** Plasma sCD40L, platelet membrane glycoprotein CD63 and CD62p of patients in both groups decreased significantly after treatment ($P < 0.01$). Plasma sCD40L, CD62p and GPIIb/IIIa receptor complex in *Danhong* group decreased more than those in routine group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** *Danhong Injection* may stabilize intravascular plaque of ACS patients and inhibit platelet activation. The mechanism may relate to decreasing plasma sCD40L, platelet membrane glycoprotein CD62p and GPIIb/IIIa receptor complex.

Keywords acute coronary syndrome; *Danhong Injection*; percutaneous coronary intervention; plaque stability; platelet activation; soluble leukocyte differentiation antigen 40 ligand; platelet membrane glycoprotein

(收稿日期: 2014-11-15; 修回日期: 2015-03-10)

编辑: 焦爽

中医杂志社医海林音像书店邮购图书目录

- | | | | |
|---------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| ●国医大师临床丛书 | 神经精神疾病 24 | 伤寒论临床发挥 68 | 伤寒论方剂当代研究 128 |
| 李济仁医论医选集 98 | 儿科疾病 25 | 内经临床运用 79 | 柴浩然医论医案集 128 |
| 中医古籍文献学 (第 2 版) 228 | 老年疾病 25 | ●其它图书 | 林沛湘学术经验集 138 |
| 张琪学术思想探赜 78 | 风湿免疫及内分泌疾病 28 | 抗微生物药物合理应用手册 39 | 康复评定学 148 |
| ●名老中医方药心得丛书 | 社区常见疾病预防与保健 29 | 让“胰岛”动起来——我是这样战 | 现代脉诊学 148 |
| 祁宝玉眼科方药心得 50 | 社区急症 29 | 胜糖尿病的 (第 3 版) 39 | 岭南本草集 148 |
| 晁恩祥临证方药心得 58 | 流行病与传染病 29 | 中药药对表解 (修订版) 39 | 章次公医案经验集 (增补版) 158 |
| 俞长荣临床经验集 68 | 社区医学检查诊断技术 29.8 | 手法治疗骨科软组织损伤图谱 39.8 | 中药血清药物化学 188 |
| 姜良铎内科方药心得 68 | 肾脏及血液疾病 29.9 | 章次公《药理学》点校 48 | 天然产物化学研究 198 |
| 段富津方剂学讲课实录 78 | 耳鼻咽喉及口腔科疾病 29.9 | 病毒感染性疾病中医治疗学概要 54 | 广西特色中草药资源选编 498 |
| 周文泉老年病临证经验集 79 | 泌尿生殖疾病 30 | 全国名老中医柴瑞霭临床经验集萃 | 千金翼方论译 110 |
| 徐福松男科纲目 88 | 外科疾病 30 | 78 | 当代中医外治精要 48 |
| 白兆芝临证经验集萃 88 | 眼科疾病 35 | 病毒性传染病中医治疗概要 58 | 中医百年百名中医临床家丛书 340 |
| ●名医讲学荟萃 | 消化疾病 35 | 黄德彰医文精华 68 | 张氏医通 49 |
| 裘沛然讲《内经》 38 | 社区护理 35 | 陈雨苍中医妇科临床经验 68 | 简明实用中医学 63 |
| 张琪讲临床 42 | ●中医药科学方法学研究系列丛书 | 中医学概论 (英文版) 68 | 冯氏绵囊秘录 94 |
| 孟庆云讲中医经典 58 | 中医学科学方法特征与沿革 69 | 中医学导论 69.8 | 医宗金鉴 86 |
| ●农村卫生适宜技术推广丛书 | 当代中医药学家谈科学思维与方法 88 | 常见肿瘤的非手术治疗 79 | 伤寒论现代研究与临床应用 38 |
| 地方性疾病中西医诊疗技术 27 | 古代中医药名家学术思想与认识论 | 张灿理医论医案纂要 79 | 国医大师验案精粹 (内科篇) 58 |
| 中药炮制实用技术 29.8 | 98 | 中医药学名词内科学妇科学儿科学 | 经方化裁——伤寒论现代研究丛刊 36 |
| 农村实用针灸技术 34 | 中医药理论技术发展的方法学思考 | 88 | 以上书均免费邮寄,欲购者 |
| 农村实用液体疗法 37 | 118 | 脊髓损伤的中西医康复治疗 98 | 请汇款至北京市东直门内南小街 |
| 灾害医学救治技术 39.8 | 中医临床基础医学研究 128 | 中国的藏医(汉文、藏文、英文) 98 | 16 号中医杂志社医海林音像书 |
| ●社区医师中西医诊疗规范丛书 | ●重读中医经典丛书 | 现代中成药的药材炮制 98 | 店图书部收, 邮政编码: 100700。 |
| 心血管疾病 22 | 金匱要略临床运用 48 | 刘炳凡医论医案 118 | 电话: (010) 64035632。请在汇款 |
| 社区康复 22 | 金匱要略临床精要 58 | 华廷芳学术经验集 128 | 单附言栏写清所购书名、册数及 |
| 肿瘤 24 | 伤寒论临床精要 59 | 临床常见疾病影像诊断及治疗原则 | 邮编。 |
| 呼吸疾病 24 | 伤寒论临床运用 59 | 128 | |
| 骨伤病 24 | 内经临床精要 59 | 糖络杂病论 (第 2 版) 128 | |