

丹参酮 II_A 磺酸钠对冠心病患者血小板功能的影响

杨 涓¹ 董江川^{2,3*} 李大主³ 王博远³ 林 静³ 张 沛³

(1. 重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, 重庆市渝中区友谊路 1 号, 400016;
2. 重庆医科大学中医药学院临床教研室; 3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170258)

* 通讯作者: dongjiangchuan@sohu.com, 13436012689

[摘要] 目的 探讨丹参酮 II_A 磺酸钠治疗冠心病的作用机制。方法 89 例冠心病患者随机分为治疗组 45 例和对照组 44 例。对照组采用阿司匹林、硝酸酯类、他汀类降脂药等常规治疗, 治疗组在常规治疗基础上加用丹参酮 II_A 磺酸钠注射液, 两组均连续用药 7 天。于治疗开始前 1 天及结束次日检测两组血液流变学、纤维蛋白原(Fg)、血小板聚集率(PAG)与血小板膜糖蛋白 CD62p、CD63、CD42b 及 PAC-1 水平。结果 两组患者治疗后高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、Fg、PAG 较治疗前均明显降低, 并且治疗组较对照组降低更明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组患者治疗后 CD62p、CD63、CD42b 及 PAC-1 表达较治疗前均有明显改善($P < 0.01$), 治疗组 CD62p、CD63 及 PAC-1 的表达与对照组比较下降更明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 丹参酮 II_A 磺酸钠改善冠心病患者血液流变学, 降低血浆 Fg 水平, 抑制血小板聚集, 抗血小板活化可能是其治疗冠心病的途径之一。

[关键词] 丹参酮 II_A 磺酸钠; 冠心病; 血液流变学; 血小板聚集; 血小板膜糖蛋白

Effect of Sulfotanshinone Sodium Injection on the Platelet Function in Patients with Coronary Heart Disease

YANG Juan¹, DONG Jiangchuan^{2,3}, LI Dazhu³, WANG Boyuan³, LIN Jing³, ZHANG Pei³

(1. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016; 2. Chongqing Medical University; 3. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

ABSTRACT **Objective** To research the effect and mechanism of sulfotanshinone sodium (STS) Injection on patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** Totally 89 CHD patients were randomized into treatment group of 45 cases and control group of 44 cases. The control group was given conventional treatment of aspirin, nitrates and lipid-lowering statins. The treatment group was added with STS injection. Both groups were administered for 7 continuous days. The blood rheology, fibrinogen (Fg), platelet aggregation (PAG) and platelet membrane glycoprotein CD62p, CD63, CD42b and PAC-1 were detected one day before treatment and one day after treatment. **Results** The high-shear whole blood viscosity, low-shear whole blood viscosity, plasma viscosity, Fg and PAG were significantly decreased in both groups after treatment, especially in the treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The expressions of CD62p, CD63, CD42b and PAC-1 were significantly improved in both groups after treatment ($P < 0.01$), especially the expressions of CD62p, CD63 and PAC-1 in the treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** STS can improve blood rheology, decrease plasma Fg level and inhibit platelet aggregation in CHD patients and anti-platelet activation may be one way to treat CHD.

Keywords sodium tanshinone II_A sulfonate; coronary heart disease; blood rheology; platelet aggregation; platelet membrane glycoprotein

丹参酮 II_A 磺酸钠是从活血化瘀类中药丹参中分离出的二萜醌类化合物丹参酮 II_A 经磺化而得出的一种水溶性物质, 研究发现丹参酮 II_A 具有保护心血管、抗氧化、扩张血管、改善微循环、抗肿瘤等多种生物活性^[1]。血小板积聚、血小板活化与冠心病(CHD)的发生发展密不可分, 对血小板活化及聚集功能干预, 是心血管疾病治疗的重要手段^[2-3]。本研究就丹参酮 II_A 磺酸钠注射液对 CHD 患者血小板功能的影响进行探讨。

1 资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照中华医学会心血管病学分会 2007 版《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[4]。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准, 并经冠状动脉造影证实; 符合世界卫生组织(WHO)CHD 分类标准^[5]; 年龄 45~75 岁; 1 周内未服用其他治疗 CHD 稳定型心绞痛的各种药物。

1.3 排除标准

有出血性疾病史者;近 3 个月内有创伤、手术史者;急性心肌梗死及伴有恶性心律失常者;合并严重心、肾、肝、肺功能不全者;合并感染、肿瘤及免疫性疾病者。

1.4 一般资料

收集 2011 年 10 月至 2012 年 7 月在华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科住院的 CHD 患者 89 例,按随机数字表分为治疗组 45 例和对照组 44 例。治疗组中男 30 例,女 15 例;平均年龄 58.6 岁;病程 1.5~12 年,平均病程 5.8 年;合并高血压病 23 例,糖尿病 14 例,血脂异常 28 例。对照组中男 32 例,女 12 例;平均年龄 57.9 岁;病程 1~12 年,平均病程 5.6 年;合并高血压病 27 例,糖尿病 18 例,血脂异常 21 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予 CHD 常规治疗:单硝酸异山梨酯缓释片(依姆多,英国阿斯利康制药,批号 1108100),每次 30~60 mg,每日 1 次,必要时含服硝酸甘油片(哈药集团人民同泰制药厂,批号 11032413);拜阿司匹林片(德国拜耳医药公司,批号 BJ08766)0.1 g,每日 1 次;阿托伐他汀(立普妥,美国辉瑞制药,批号 1137155)10~20 mg,每日 1 次;必要时加用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),合并高血压病或糖尿病者给予降压、降糖处理。

治疗组在常规治疗基础上加用丹参酮 II_A 磺酸钠注射液(上海第一生化药业有限公司,批号 20110601)60 mg,每日 1 次,加入 5%葡萄糖注射液 250 ml 内静脉点滴(糖尿病患者使用生理盐水),两组均连续用药 7 天。

2.2 观察指标及方法

分别于治疗开始前 1 天清晨及结束次日清晨,从患者肘静脉抽取静脉血 10 ml 分 4 管,其中 3 管

以 3.8%枸橼酸钠抗凝,血与抗凝剂体积比为 9:1,轻柔混匀,分别用于检测血小板膜糖蛋白(包括 CD62p、CD63、PAC-1、CD42b)、纤维蛋白原(Fg)、血小板聚集率(PAG)。血小板膜糖蛋白采用全血法,按照试剂说明书进行操作,FACSortCalibur 流式细胞仪(美国 Becton Dickion 公司)进行检测。Fg 采用全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司)检测。PAG 采用比浊法,用血小板荧光一聚集分析仪(美国 Chrono-Log 公司)测定,其最大值以胶原(终浓度 1 μ g/ml)溶液作为诱导剂,测定时间设置为 5 min;采用双色标记法,其结果以阳性百分率表示,每份样本均设阴性对照(加相应 IgG 抗体),以消除本底荧光的影响,整个过程在 1h 内完成,不加多聚甲醛固定。另 1 管肝素抗凝,轻柔混匀,用于检测血液流变学,采用全自动血流变快测仪(北京普利生公司)检测全血高切黏度、低切黏度、全血浆比黏度。

不良反应:检测肝、肾功能和血生化指标,同时观察治疗过程中的不良事件发生。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件,数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用成组 t 检验,组内采用配对 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后血液流变学、Fg、PAG 水平比较

表 1 示,两组患者治疗后全血高切黏度、低切黏度、全血浆比黏度、Fg、PAG 较治疗前均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后治疗组全血高切黏度、低切黏度、全血浆比黏度、Fg、PAG 均较对照组低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后血小板膜糖蛋白比较

表 2 示,两组患者治疗后活化血小板标志物 CD62p、CD63 及 PAC-1 的表达较治疗前明显下降、CD42b 较治疗前明显升高($P<0.01$);治疗后治疗组 CD62p、CD63 及 PAC-1 的表达与对照组相比下降更明显($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 两组患者治疗前后血液流变学、Fg、PAG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	高切黏度(mPa·s)	低切黏度(mPa·s)	血浆比黏度	Fg(g/L)	PAG(%)
对照组	治疗前	44	7.68 $\pm$ 0.71	11.23 $\pm$ 2.13	1.84 $\pm$ 0.45	3.67 $\pm$ 0.67	63.3 $\pm$ 10.9
	治疗后	44	7.31 $\pm$ 0.57*	10.65 $\pm$ 1.98**	1.64 $\pm$ 0.39**	3.31 $\pm$ 0.41**	45.4 $\pm$ 8.9*
治疗组	治疗前	45	7.59 $\pm$ 0.81	11.98 $\pm$ 2.38	1.79 $\pm$ 0.23	3.65 $\pm$ 0.72	62.7 $\pm$ 12.6
	治疗后	45	6.90 $\pm$ 0.64* Δ	9.21 $\pm$ 2.04** $\Delta\Delta$	1.60 $\pm$ 0.41** Δ	3.18 $\pm$ 0.63** $\Delta\Delta$	42.8 $\pm$ 9.3* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 2 两组患者治疗前后 CD62p、CD63、PAC-1、CD42b 水平比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD62p	PAC-1	CD63	CD42b
对照组	治疗前	44	5.91±1.16	6.58±0.78	6.27±1.49	89.32±15.54
	治疗后	44	4.06±0.87*	5.13±0.86*	4.04±1.63*	95.28±16.39*
治疗组	治疗前	45	5.79±1.32	6.42±0.91	6.46±1.72	90.11±13.47
	治疗后	45	3.73±1.08*△△	4.85±1.14*△	3.91±1.58*△	97.89±14.76*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

3.3 不良反应

两组患者肝、肾功能和血生化指标均无明显变化。治疗组治疗第 1 天 1 例用药结束时出现头晕,随后症状消失,余未出现任何不良反应。

4 讨论

CHD 与中医学“胸痹”、“心痛”相类似,可归属于“卒心痛”、“厥心痛”等范畴。中医学认为 CHD 病性总属本虚标实,虚为气虚、阴虚、阳虚而心脉失养;实为寒凝、气滞、痰浊、血瘀痹阻心脉,而以血瘀为多见;心脉痹阻为其主要病机。

丹参具有活血祛瘀止痛、凉血消痛、除烦安神功效,临床常用于内科胸痹、心痛的治疗。现代研究证实丹参具有抗缺血缺氧、改善微循环、抑制血小板黏附聚集功能和抗血栓形成作用,临床上常用于 CHD 的治疗^[6]。丹参酮 II_A 磺酸钠是丹参的水溶性成分丹参酮 II_A 的衍生物,具有扩张血管、改善微循环、抗血小板聚集、减轻心肌肥厚、保护心肌等作用^[7-9]。对丹参酮 II_A 磺酸钠治疗 CHD 疗效观察,大多是体外实验,临床观察主要以症状、血小板聚集率和凝血指标、血液流变学为主^[10-11]。我们在此基础上观察丹参酮 II_A 磺酸钠治疗前后血小板膜糖蛋白表达,观察其抗血小板活化的疗效。正常情况下血小板处于静息状态,当血管内皮损伤、血流改变或受到其他刺激时,血小板即由静息状态变为功能状态,称为血小板活化;血小板活化后,血小板膜糖蛋白迅速出现分子结构变化等生化反应,导致血小板发生黏附聚集,同时发生释放反应,血小板活化过程中这些糖蛋白在数量、质量和空间构象上发生显著变化,成为血小板活化的检测标志物。PAC-1、CD42b、CD62p、CD63 均被认为是特异性血小板活化分子标志物^[12]。

本研究发现,丹参酮 II_A 磺酸钠能明显改善 CHD 患者血液黏度,降低血浆 Fg 水平,抑制血小板聚集,降低活化血小板标志物 CD62p、CD63 及 PAC-1 的表达、升高 CD42b 的表达,并且各项指标与对照组比较明显改善,提示丹参酮 II_A 磺酸钠改善血液流变学、抑制血小板聚集、抗血小板活化可能

是其治疗 CHD 的机制之一,是临床确切有效的 CHD 防治药物。

参考文献

- [1]倪惠君,李秀才,王友兰,等. 丹参酮 II_A 对心血管保护作用的研究进展[J]. 中医临床研究,2010,2(22):5-7.
- [2]Garcia A, Quinton TM, Dorsam RT, et al. Src family kinase-mediated and Erk-mediated thromboxane A₂ generation are essential for VWF/GPIIb-induced fibrinogen receptor activation in human platelets[J]. Blood,2005,106(10):3410-3414.
- [3]Barrett NE, Holbrook L, Jones S, et al. Future innovations in anti-platelet therapies[J]. Br J Pharmacol,2008,154(5):918-939.
- [4]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. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(3):195-206.
- [5]陈灏珠. 内科学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,1997:274-276.
- [6]Ouyang X, Takahashi K, Komatsu K, et al. Protective effect of Salvia miltiorrhiza on angiotensin II-induced hypertrophic responses in neonatal rat cardiac cells[J]. Jpn J Pharmacol, 2001, 87(4):289-296.
- [7]孙联平,郑智. 丹参对自发性高血压大鼠左室肥厚及心肌肿瘤坏死因子表达影响[J]. 高血压杂志,2004,12(3):238-241.
- [8]龚丽娅,郑智,熊玮,等. 丹参酮 II_A 抑制血管紧张素 II 诱导的大鼠心肌细胞肥大[J]. 华西药学杂志,2004,19(1):24-27.
- [9]Takahashi K, Ouyang X, Komatsu K, et al. Sodium tanshinone II_A sulfonate derived from Danshen (Salvia miltiorrhiza) attenuates hypertrophy induced by angiotensin II in cultured neonatal rat cardiac cells[J]. Biochem Pharmacol,2002,64(4):745-749.
- [10]胡杰. 丹参酮 II_A 磺酸钠治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 辽宁医学院学报,2010,31(3):216-218.
- [11]黄方,潘士勇,张兴虎,等. 丹参酮 II_A 磺酸钠治疗高龄老年人冠心病临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(2):150-151.
- [12]Serebruany V, Malinin A, Aradi D, et al. The in vitro effects of niacin on platelet biomarkers in human volunteers[J]. Thromb Haemost,2010,104(2):311-317.

(收稿日期:2012-12-19;修回日期:2013-05-06)

[编辑:邓媛]