

丹参类静脉制剂对择期 PCI 围手术期心肌损伤的保护作用研究

周 琦 张大炜 刘红旭 张竹华 李爱勇 林晓烁 田 伟 李腾飞 邢文龙

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京, 100010)

摘要 目的: 观察丹参类静脉制剂对择期 PCI 围手术期心肌损伤的保护作用。方法: 非同期对照观察常规治疗及加用丹参粉针、丹参酮 II A 注射液、丹红注射液, 对择期 PCI 的不稳定心绞痛 (Unstable Angina, UA) 患者血清心肌标志物肌酸激酶同工酶 (Myocardial-bound Creatine Kinase, CK-MB) 的影响, 探讨丹参类制剂对择期 PCI 围手术期的心肌保护作用。结果: PCI 术后与术前相比较, 常规组术后血清中 CK-MB 水平升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 丹粉组术后血清中 CK-MB 水平较术前亦有升高, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 丹酮组术后血清中 CK-MB 水平较术前有所降低, 其差异接近统计学意义 ($P = 0.053$); 丹红组术后血清中 CK-MB 水平较术前有所降低, 差异有统计学意义 ($P = 0.033$)。结论: 丹参类静脉制剂对择期 PCI 围手术期心肌损伤的具有一定的保护作用, 以丹红注射液作用最为明确。

关键词 丹参; 静脉制剂; PCI 围手术期心肌损伤

Observation of Salvia Miltiorrhiza Intravenous Agents on Selective PCI Perioperative Myocardial Injury

Zhou Qi, Zhang Dawei, Liu Hongxu, Zhang Zhuhua, Li Aiyong, Lin Xiaoshuo, Tian Wei, Li Tengfei, Xing Wenlong

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To observe the effect of salvia miltiorrhiza intravenous preparations on selective PCI perioperative myocardial injury. **Methods:** To observe the effect of routine treatment combined with salvia miltiorrhiza powder injection, tanshinone II A injection, Danhong injection respectively on serum myocardial markers Myocardial-bound Creatine Kinase (CK-MB) in the serum of patients with unstable Angina (UA) after selective PCI. Then discuss its protective mechanism on perioperative myocardium. **Results:** Compared with before treatment, the CK-MB level in the routine treatment group had increased with statistically difference ($P < 0.05$). CK-MB level in the salvia miltiorrhiza group also increased with no statistical difference ($P > 0.05$). CK-MB level in Tanshinone group decreased ($P = 0.053$), and that of Danhong group also decreased ($P = 0.033$). **Conclusion:** Salvia miltiorrhiza intravenous preparation, especially Danhong injection, has certain effect on PCI perioperative myocardial injury.

Key Words Salvia miltiorrhiza; Intravenous agents; PCI perioperative myocardial injury

中图分类号: R256.22 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.03.003

随着经皮冠状动脉介入治 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 疗在冠脉疾病中的广泛应用, 与 PCI 相关的并发症也随之显现, 如无复流、再灌注损伤、围手术期心肌损伤 (Peri-procedure Myocardial Injury, PMI)、支架内再狭窄及支架远期血栓等。无复流、再灌注损伤、再狭窄等已有较多的研究, 而 PMI 也因其严重影响患者临床获益而受到越来越多的关注, 相关的研究在逐步深入。在中医药防治 PMI 方面, 丹参类药物目前应用较为广泛, 但丹参类药物对 PMI 的疗效如何? 不同药物之间疗效是否存在差异? 针对上述问题, 本文对常用的三种丹参类药物—丹参粉针、丹参酮 II A 注射

液、丹红注射液进行一项临床研究, 以期对临床工作起到一定参考作用。

1 资料与方法

1.1 观察对象 2011 年 1 月至 2015 年 1 月在首都医科大学附属北京中医医院心内科住院并诊断为不稳定性心绞痛 (UA) 且中医证属血瘀证, 经行冠状动脉造影 (CAG) 检查证实至少存在 1 支冠状动脉主支病变狭窄 $\geq 75\%$, 并且拟行冠状动脉球囊扩张或支架植入术 (以下简称 PCI 术) 患者。

1.2 诊断标准 西医诊断: 符合中华医学会心血管分会 2012 年颁布的《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》^[1]。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81273741); 国家中医药管理局重点学科基金; 北京市 215 人才基金; 北京市十百千人才基金

作者简介: 周琦, 主治医师, 硕士研究生, 首都医科大学附属北京中医医院心血管科

通信作者: 刘红旭, 主任医师, 教授, 研究方向: 中西医结合防治心血管疾病基础与临床研究, Tel: (010) 52176633, E-mail: lhx_@263.net

中医胸痹心痛病的诊断标准：参照 2002 年版卫生部《中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则》^[2]。

中医血瘀证诊断标准：参照 1986 年中国中西医结合学会制定的《血瘀证诊断标准》^[3]。

入选标准（同时符合以下 5 条者）：18 ≤ 年龄 ≤ 85 岁，诊断为 UA，CAG 证实冠状动脉主支狭窄 ≥ 75%，拟行 PCI 的患者，中医证属血瘀证的胸痹心痛患者

排除标准（具有以下条件之一即可排除）：稳定型心绞痛患者，ST 段抬高型心肌梗死患者，CAG 证实冠状动脉主支狭窄 < 75% 的患者，有慢性心功能不全、左室 EF < 40% 的患者，严重肝肾功能不全、感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤及骨骼肌损伤的患者

1.3 PCI 术操作方法 术前所有患者均完善血常规、凝血、生化全项、HIV、梅毒、心脏超声、心电图、胸片、碘过敏实验等相关理化检查。术前备皮，术前 3 d 口服拜阿司匹林 100 mg，1 次/d，氯比格雷 75 mg，1 次/d，长效单硝酸异山梨酯 20 mg，2 次/d。

术中使用 6-8F 动脉鞘和 5-7F 导管，首剂使用肝素 10 000 U，此后每间隔 1 h 增加 2 000 U，监测其动态血压、心电监护情况。对于狭窄 ≥ 75% 的冠状动脉主支，在狭窄处先通过预扩张球囊的打开与闭合，完成至少两次连续的 30 s 阻断 ~ 30 s 再灌注过程，之后再植入支架。

术后即查 18 导联心电图、凝血、心肌酶及肝肾功；皮下注射低分子肝素 4 000 ~ 6 000 U/次，2 次/d，共 5 ~ 7 d；支架植入术后患者口服氯比格雷 75 mg，1 次/d，连续服药 18 个月；阿司匹林 100 mg，1 次/d，应长期服用。

PCI 术成功标准：CAG 示术后残余狭窄 < 50%，血流 TIMI3 级。

1.4 实验分组 分为常规治疗对照组（A 组）、加用丹参粉针组（B 组）、加用丹参酮 II A 组（C 组）及加用丹红注射液组（D 组）。A、B、C 组为随机对照观察，通过查表法建立随机化分组表。分组完毕后分别装入外观一致的信封内，经过密闭、打乱次序后编码。由介入室护士按信封编码顺序抽取，开启信封后再通知手术医师按照 A、B、C 分组情况给予患者相对应的治疗方案，计划入选 120 例患者患者。D 组为非同期对照观察，计划入组 60 例。

A 组（常规治疗组，简称常规组）：术前常规口服 20 mg 立普妥 + PCI 动脉穿刺成功后球囊扩张前静点 0.9% 的氯化钠注射液 250 mL，以 3 mL/min 的速度滴入。

B 组（加用丹参粉针组，简称丹粉组）：术前常规口服 20 mg 立普妥 + PCI 动脉穿刺成功后球囊扩张前予丹参粉针（哈药集团中药二厂，国药准字 Z10970093）400 mg 入 0.9% 的氯化钠注射液 250 mL 中静点，以 3 mL/min 的速度滴入。

C 组（加用丹参酮 II A 组，简称丹酮组）：术前常规口服 20 mg 立普妥 + PCI 动脉穿刺成功后球囊扩张前予丹参酮 IIA 注射液（上海第一生化药业有限公司，国药准字 H31022558）60 mg 入 0.9% 的氯化钠注射液 250 mL 中静点，以 3 mL/min 的速度滴入。

D 组（加用丹红注射液组，简称丹红组）：术前常规口服 20 mg 立普妥 + PCI 动脉穿刺成功后球囊扩张前予丹红注射液（山东丹红制药有限公司，国药准字 Z20026866）40 mL 入 0.9% 的氯化钠注射液 250 mL 中静点，以 3 mL/min 的速度滴入。

实际完成病例，剔除不符合观察方案及未能完成观察方案的病例，实际 A 组完成 35 例，B 组完成 30 例，C 组完成 29 例，D 组完 58 例。

1.5 试验指标测定 3 组分别于 PCI 术前及术后 24 h 抽取 4 mL 静脉血，即刻送我院检验科测定血清中 CK-MB 的水平。CK-MB 的测定采用干化学免疫法

1.6 统计学分析 所有数据采用 SPSS 15.0 统计软件包（PN：32119001，SN：5045602）进行分析处理；试验结果以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 的形式表示，2 组间比较时采用独立样本 *t* 检验，组内比较时采用配对 *t* 检验；*P* < 0.05 表示差异有统计学意义，*P* < 0.05 表示差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 本试验实际纳入 2011 年 1 月至 2015 年 1 月在首都医科大学附属北京中医医院内科住院符合本研究入选标准并择期行 PCI 的患者 152 例；常规组 35 例，丹粉组 30 例，丹酮组 29 例，丹红组 58 例；4 组患者的年龄、性别、病史（糖尿病、高血压、高脂血症等）、病情程度（GRACE 评分）、植入支架及服用药物情况均无统计学意义，4 组基线资料具有可比性。结果见表 1。

表 1 不同组别患者基线资料

基本资料	常规治疗组	丹粉组	丹参酮组	丹红组
例数	35	30	29	58
年龄	66.40 ± 11.57	63.13 ± 9.66	65.31 ± 4.24	63.59 ± 11.43
性别 男/女	22/13	18/12	17/12	33/25
糖尿病	12/35	10/30	8/29	16/58
高血压	14/35	11/30	10/29	18/58
高脂血症	10/35	9/30	11/29	20/58
GRACE 评分	139.06 ± 28.38	143.89 ± 41.25	138.21 ± 32.22	145.17 ± 31.65

2.2 3 组患者血清中 CK-MB 水平检测结果 PCI 术前常规组与丹粉组、丹参酮组及丹红组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。PCI 术后丹粉组、丹参酮组及丹红组与常规治疗组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。PCI 术后与术前相比较,常规组术后血清中 CK-MB 水平升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);丹粉组术后血清中 CK-MB 水平较术前亦有升高,差异无统计学意义($P>0.05$);丹酮组术后血清中 CK-MB 水平较术前有所降低,其差异接近统计学意义($P=0.053$);丹红组术后血清中 CK-MB 水平较术前有所降低,其差异有统计学意义($P=0.033$)。结果见表 2。

表 2 不同组别 PCI 治疗前后 CK-MB 水平变化($U \cdot L^{-1}$)

组别	例数	PCI 治疗前	PCI 治疗后
常规治疗组	35	11.33 ± 3.72	14.64 ± 3.42 ^a
丹粉组	30	11.77 ± 3.71	12.71 ± 4.05 ^{a,b}
丹参酮组	29	11.31 ± 5.94	10.76 ± 4.28 ^{a,c}
丹红组	58	10.89 ± 3.87	10.31 ± 3.17 ^{a,d}

注:与常规治疗组比较,* $P<0.05$;治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P>0.05$,^c $P=0.053$,^d $P<0.05$ 。

3 讨论

1)当前,介入治疗技术已经成为冠心病的重要治疗方法之一。根据全国介入心脏病学论坛(CCIF)霍勇教授报告:2014 年中国内地冠心病介入治疗达到 500 946 例,仅次于美国居世界第二位。但是,尚有一些与 PCI 手术相关的问题需要解决:无复流与慢血流、缺血再灌注损伤、围手术期心肌损伤(Peri-procedure Myocardial Injury,PMI)、支架内再狭窄、支架内血栓等。

择期 PCI 围手术期心肌损伤是值得关注的的一个重要问题,可能的原因包括 PCI 过程中冠状动脉细小分支血管的闭塞(I 型 PMI)、机械性损伤造成微小碎屑阻塞微血管并引发炎症反应(II 型 PMI)、激活血小板导致远端血管阻塞或痉挛、缺氧/复氧过程导致氧自由基释放促进炎症反应及微循环障碍。国外文献^[4]报道发生率为 15.8%~27%,且其严重程

度与术后不良心血管事件(MACEs)发生率密切相关。CK-MB 是最重要的心肌损伤血清标记物。研究显示,术前应用他汀类药物^[5-8]、曲美他嗪^[9]、 β -受体阻滞剂^[10]等药物可以带来不同程度的心肌保护作用。研究显示^[11-19]丹参类注射液等对不稳定型心绞痛择期 PCI 围手术期的心肌损伤具有保护作用。

2)ACS 是慢性进展性的血管内膜病变,其病位在血脉。王清任指出“久病入络为瘀”,叶天士亦云:“大凡经主气,络主血,久病血瘀……凡久病从血治者多。”血脉艰涩,瘀滞日久,则为“败血”“污血”,由此导致邪甚,蕴久生热酿毒。传统中医学认为“久病多瘀”“毒邪最易腐筋伤脉”,与 ACS 中斑块溃烂、糜烂、炎性反应细胞浸润、出血等系列病理改变有相似联系。

丹参为唇形科植物丹参的根,性苦,微寒,归心、心包、肝经,具有活血调经、趋于止痛、凉血消痈、除烦安神的功效。《本草便读》云:“丹参,功同四物,能祛瘀生新,善疗风而散结,性平和而走血,……味甘苦以调经,不过专通营分。丹参虽有参名,但补血之力不足,活血之力有余,为调经理血分之首药。其所以疗风痹去结积者,亦血行风自灭,血行则积自行耳。”

丹参在现代医学中起到重要的作用,其主要的药理作用为:扩张冠状动脉,改善心肌缺血、缺氧,促进心肌缺血、缺氧或相关损伤的恢复,缩小心肌梗死面积,对心肌细胞起到有效的保护作用;能够改善微循环,促进血液流速的提高;其扩张血管的作用亦可用于降低血压;有效的抗血小板、抗凝,降低血脂,激活纤溶酶原,预防血栓的形成,并稳定板块;保护肝肾功能;抗炎、抗过敏等。

3)本研究显示,PCI 术前常规组与丹粉组、丹参酮组及丹红组比较,CK-MB 基线水平相当。PCI 术后与术前相比较,常规组术后血清中 CK-MB 水平升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示存在一定的围手术期心肌损伤;丹粉组术后血清中 CK-MB 水

平较术前亦有升高,无差异统计学意义;丹酮组术后血清中 CK-MB 水平较术前有所降低,其差异接近统计学意义($P=0.053$);丹红组术后血清中 CK-MB 水平较术前有所降低,其差异达到统计学意义。提示丹参类静脉注射剂对择期 PCI 围手术期心肌损伤具有一定的保护作用,这种保护作用以丹红注射液最为明确。

4 结论

提示丹参类静脉注射剂丹参粉针、丹参酮 II A 及丹红注射液对择期 PCI 围手术期心肌损伤具有一定的保护作用,这种保护作用以丹红注射液作用最为明确。

参考文献

- [1]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.
- [2]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:68-73.
- [3]中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会.血瘀证诊断标准[J].中西医结合杂志,1987,7(3):129.
- [4]Saadesddin SM, Hahbab MA, Sobki SH, et al. Biochemical detection of minor myocardial injury after elective, uncomplicated, unsuccessful percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: clinical outcome[J]. Ann Clin Biochem, 2002, 39(Pt4):392-397.
- [5]Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) study[J]. Circulation, 2004, 110:674-648.
- [6]Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49:1272-1278.
- [7]Sciascio GD, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) Randomized Trial[J]. Am. Coll. Cardiol, 2009, 54:558-565.

- [8]Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54:2157-2163.
- [9]Bonello L, Sbragia P, Amabile N, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2007, 93:703-707.
- [10]Sharma SK, Kini A, Marmur JD, et al. Cardio-protective effect of prior beta-blocker therapy in reducing creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: benefit is extended to improvement in intermediate term survival[J]. Circulation, 2000, 102:166-172.
- [11]陈嘉兴, 李爱勇, 王振裕, 等. 丹参粉针对急性冠脉综合征血癖证患者介入治疗后氧化应激的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(2):122-124.
- [12]董静, 陈韵岱, 刘红旭, 等. 丹红注射液对不稳定型心绞痛血癖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[J]. 中医杂志, 2014, 55(13):1109-1112.
- [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]赵培欣, 江珊. 丹红注射液对 PCI 术后患者 ET-1, sP-sel 及 hs-CRP 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(1):11-14.
- [15]张永香, 张强. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后的心肌保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23):308-311.
- [16]郭建峰, 吴胜本, 杨金平, 等. 丹红注射液对 ACS 患者 PCI 术后血管内皮功能及炎症因子水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12):154-157.
- [17]周维伟, 周迎, 张华巍. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(3):336-338.
- [18]李爱勇, 王振裕, 陈嘉兴, 等. 经桡动脉途径冠状动脉造影对患者血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(10):1156-1157.
- [19]刘红旭. 介入心脏病学中西医结合大有可为[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(5):561-562.

(2016-02-24 收稿 责任编辑:洪志强)