

丹七软胶囊对冠心病患者的心肌保护作用 及对凝血系统功能的影响

杨 雪 智永超

(辽宁省大连市中心医院心血管内二科,大连,116033)

摘要 目的:观察丹七软胶囊对冠心病患者的心肌保护作用及对凝血系统功能的影响。方法:选取2013年8月至2016年12月大连市中心医院收治的冠心病患者108例,随机分为对照组与观察组,每组54例,对照组常规进行冠状动脉介入(PCI)治疗,观察组在对照组基础上予丹七软胶囊。采用全自动免疫化学发光法对PS、PSGL-1、TnT的水平进行检测评估心肌保护作用;采用TIMI血流分级评估患者冠脉血流情况,同时检测治疗前后2组凝血酶原时间、D-二聚体、血小板计数、一氧化氮浓度、抗X因子活性峰值和血浆内皮素-1(ET-1)浓度的水平,并对其临床疗效进行数据分析。结果:1)与治疗前比较TIMI血流分级Ⅲ级占比显著升高($P < 0.05$),其中观察组升高例数优于对照组($P < 0.05$)。2)与治疗前比较,2组治疗后TnT、PS和PSGL-1均有一定程度的上升($P < 0.05$),其中观察组上升幅度更小,较对照组稳定($P < 0.05$)。3)观察组的小血小板计数、血浆内皮素水平明显低于对照组($P < 0.05$),而一氧化氮和抗X因子活性峰值则明显高于对照组($P < 0.05$)。2组凝血酶原时间和D-二聚体水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:丹七软胶囊治疗冠心病,可有效改善患者的凝血系统功能,起到良好的心肌保护作用。

关键词 丹七软胶囊;冠心病;心肌保护;凝血系统功能

Effects of Danqi Soft Capsules on Myocardial Protection and Influence on Blood Coagulation System for Patients with Coronary Heart Disease

Yang Xue, Zhi Yongchao

(Internal Medicine-Cardiovascular Department, The Central Hospital of Dalian, Dalian 116033, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Danqi Soft Capsules on myocardial protection and influence on blood coagulation system of patients with coronary heart disease. **Methods:** A total of 108 cases of coronary heart disease patients who were admitted and treated in The Central Hospital of Dalian from August 2013 to December 2016 were randomly divided into the control group and the observation group, with 54 cases in each group. The control group received the conventional percutaneous coronary intervention (PCI) treatment, and patients in the observation group were given Danqi Soft Capsules based on the therapy of the control group. Automatic immunochemiluminometric assays was used in detection of troponin T (TnT), P-selectin (PS) and P selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) levels to evaluate myocardial protective effect. Coronary blood flow situation was detected by TIMI flow grade assessment; data analysis of clinic effects of patients in the two groups before and after treatment were performed by indexes of prothrombin time (PT), two D-dimer level, blood platelet count, nitric oxide (NO) concentration, anti X factors activity peak, and plasma endothelin concentration of-1 (ET-1). **Results:** 1) Compared with the situation before treatment, the grade of TIMI blood flow classification increased significantly ($P < 0.05$), among which the number of cases in the observation group was larger than that in the control group ($P < 0.05$). 2) Compared with the situation before treatment, TnT, PS and PSGL-1 of the two groups of patients were significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group decreased slightly when compared with the stability of the control group ($P < 0.05$). 3) The platelet count and endothelin in the observation group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), while the peak activity of anti X factor and nitric oxide were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups in prothrombin time and D-two level ($P > 0.05$). **Conclusion:** Danqi Soft Capsules can effectively improve the blood coagulation system function in patients with coronary heart disease, which can improve the coagulation system function and had the effects of good myocardial protection.

Key Words Danqi Soft Capsule; Coronary heart disease; Myocardial protection; Coagulation system function

中图分类号:R256.22 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.019

冠状动脉粥样硬化性心脏病又简称为冠心病, 是心血管内科日常诊疗工作中的常见病、多发病,其

并与高血压等疾病密切相关,当控制不良时可引发严重的心血管事件,甚则死亡。防止冠心病进行性发展的关键在于血栓的预防、控制和治疗;阿司匹林和氯吡格雷是目前临床上使用最为广泛的抗凝药物,二者都可以在最大程度上遏制血栓的形成,然而最常见的不良反应是出血的发生机率较高。低分子肝素也是临床上使用十分频繁的药物,但是因为其不具备有抗血小板的功能,故而在临床上的应用受到了一定程度的限制^[1-2]。“冠心病”“心绞痛”之名始见于近代,纵观古代医学书籍和历代文献记述,各代医家根据其症状体征多将本病归属于“心痛”“胸痹”“卒心痛”等范畴。在《素问·标本病传论》中首次对本病进行了描述,并提出“心病先心痛”。同时认为“心”为“君主之官”“神明出焉”,主一身血气,调节全身气血运行,是五脏中具有主导作用的重要脏器,治疗以补心气以治本,活血祛瘀^[3-4]。丹七软胶囊是近年来新出现的一种抗凝药物,笔者以丹七软胶囊治疗冠心病患者,探讨其对心肌保护作用 and 凝血系统功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年8月至2016年12月我院收治的冠心病患者108例,通过随机分组法将患者分为观察组与对照组,每组54例,对照组中男26例,女28例,年龄48~72岁,平均年龄 (58 ± 2.3) 岁;观察组中男29例,女25例,年龄49~71岁,平均年龄 (57 ± 1.9) 岁。2组患者在年龄、性别、职业、病程等方面进行比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 根据2010年人卫版《临床冠心病诊断与治疗指南》^[5]中相关内容进行制定相关诊断标准。

1.3 纳入标准 1)通过心电图、冠状动脉造影或核素心肌显像均显示为冠心病;2)年龄40~80岁;3)签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)冠状动脉狭窄的程度大于50%或以上的患者;2)未见明显缺血症状的冠心病患者;3)弥漫性多支或多主干病变患者;4)合并有其他严重心、脑血管疾病,或肝肾功能异常者;5)不予签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中配合差者;2)患者自行退出本研究;3)出现严重并发症或并发症者;4)虽然完成试验,但服药量不在应服量的80%~120%范围内;5)泄盲或紧急揭盲的病例。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 常规使用冠状动脉介入(PCI)对患者进行治疗,术前嘱咐患者嚼服阿司匹林(德国拜耳医药保健有限公司生产,国药准字J20130078)300 mg,氯吡格雷(赛诺菲安万特民生制药有限公司生产,国药准字J20130083)600 mg,在签署术前知情同意书后,完善术前准备,以右股动脉或桡动脉进行穿刺并采用东芝心血管造影机(日本东芝公司提供,型号:INFX-8000C)行PCI治疗,并观察术中有无出血或其他不良反应;术后患者予阿司匹林,氯吡格雷进行同术前相同的常规口服治疗,2周为1个疗程。

1.6.2 观察组 在对照组治疗基础上,术前3 d开始给予丹七软胶囊(北京长城制药厂生产,国药准字Z20050031)口服治疗,3 g/次,3次/d,2周为1个疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 心功能检测 用全自动免疫化学发光法对血清内P-选择素(PS)、P-选择素糖蛋白配体-1(PSGL-1)、肌钙蛋白T(TnT)的水平进行检测。

1.7.2 凝血系统功能检测 1)冠脉血流情况(TIMI血流分级):在治疗前后分别对各组的TIMI血流分级进行评估,0级:没有灌注,冠脉在远端和闭塞部位没有无前向的血流,造影剂可见充盈;I级:轻度灌注,造影剂可以通过血管的闭塞部位,但无论何时都未见通过闭塞段远端血管前向的血流;II级:部分灌注,即造影剂可以通过闭塞段且可到达远端的血管,但与正常血管比较充盈速度明显减慢;III级:完全灌注,可见前向的血流快速完全的充盈远端血管。2)凝血相关指标检测:使用全自动生化分析仪(日本东芝TBA-2000FR)分别在治疗前后测定2组的血小板计数、D-二聚体和PT水平,同时测定抗X因子的活性峰值,当峰值水平 > 0.5 IU/mL时,提示抗凝有效。采用一氧化氮(NO)硝酸还原酶法试剂盒检测一氧化氮(NO)的浓度(试剂盒购买自南京建成生物工程研究所)。通过放射免疫分析法检测血浆内皮素-1(ET-1)的浓度(试剂盒由美国CST公司提供)。

1.8 疗效判定标准 根据2010年人卫版《临床冠心病诊断与治疗指南》中的有关标准,显效:通过治疗后,患者的临床症状完全消失,心功能分级达到I级或提高II级及以上;有效:经治疗后,患者的生命体征稳定,临床症状大部分消失或明显改善,较治疗前心功能提高I级;无效,临床症状未见明显改善或进一步加重,心功能未明显提高。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据的统计学分析,计量资料均以均数 $\pm$ 标准差

($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验或秩和检验比较 2 组间的差异;采用配对 t 检验 2 组各自治疗前后的差异。计数资料采用非参数卡方等检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后 TIMI 血流分级 2 组治疗前 TIMI 血流分级差异无统计学意义 ($P > 0.05$),其中与治疗前比较 TIMI 血流分级Ⅲ级占比显著升高 ($P < 0.05$),其中观察组升高例数优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后 TIMI 血流分级[例(%)]

组别	0 级	I 级	II 级	III 级
观察组($n = 54$)				
治疗前	33(61.11)	9(16.67)	7(12.96)	5(9.26)
治疗后	0(0)	1(1.85)	4(7.41)	49(90.74)
对照组($n = 54$)				
治疗前	35(64.81)	8(14.81)	6(11.11)	5(9.26)
治疗后	2(3.70)	3(5.56)	5(9.26)	44(81.48)

2.2 丹七软胶囊对心肌保护作用 与治疗前比较,2 组治疗后 TnT、PS 和 PSGL-1 均有一定水平的上升,说明存在一定的术后损伤,其中观察组上升幅度更小,损伤程度低,具有保护心肌的作用 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后 2 组对心肌保护作用的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	TnT($\mu\text{g/L}$)	PS($\mu\text{g/mL}$)	PSGL-1(U/mL)
观察组($n = 54$)			
治疗前	0.19 $\pm$ 0.16	26.95 $\pm$ 3.23	216.07 $\pm$ 44.49
治疗后	0.41 $\pm$ 0.16 *	45.77 $\pm$ 6.74 *	354.65 $\pm$ 62.69 *
对照组($n = 54$)			
治疗前	0.24 $\pm$ 0.15	25.08 $\pm$ 3.14	206.64 $\pm$ 48.45
治疗后	0.64 $\pm$ 0.13 * Δ	67.10 $\pm$ 7.62 * Δ	482.38 $\pm$ 69.22 * Δ

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 丹七软胶囊治疗后对凝血系统功能的影响 治疗后,观察组的血小板计数和内皮素与对照组比较明显较低 ($P < 0.05$),而一氧化氮和抗 X 因子活性峰值则高于对照组 ($P < 0.05$)。2 组凝血酶原时间和 D-二聚体水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 丹七软胶囊对凝血系统功能相关指标的水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血小板计数 (10^{12} 个/L)	抗 X 因子活性 峰值(IU/m)	一氧化氮 ($\mu\text{mol/L}$)	内皮素 (ng/L)
观察组($n = 54$)	8.22 $\pm$ 0.67 *	0.77 $\pm$ 0.09 *	65.04 $\pm$ 20.76 *	59.16 $\pm$ 12.05 *
对照组($n = 54$)	12.31 $\pm$ 1.45	0.38 $\pm$ 0.04	36.45 $\pm$ 9.48	72.29 $\pm$ 16.67
t	5.69	4.41	4.13	3.80
P	0.001	0.001	0.001	0.001

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

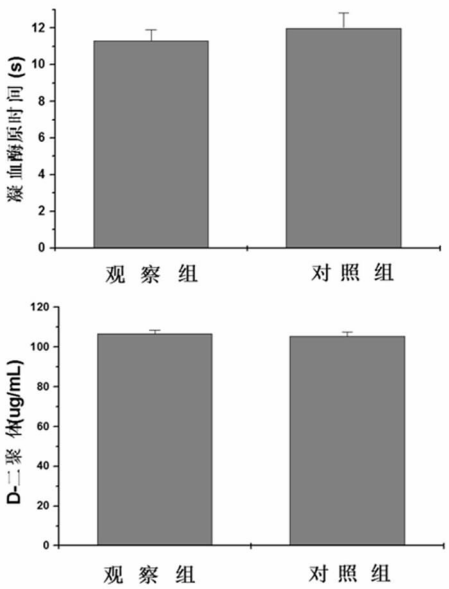


图 1 2 组治疗后凝血酶原时间和 D-二聚体水平比较

3 讨论

《素问·脏气法时论》云:“心病者,胸中痛,胁支满,……,两臂内痛”,详细阐述了心痛的特征及部位;在《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》中则对胸痹进行了详细的论述:“胸痹之病,……,胸背痛,短气”。现代中医学在进一步总结前人各医家学说的基础上,结合现代医学理论对胸痹进行了进一步的科学研究,学者对胸痹病为冠心病、心绞痛等心脏疾病达成基本的共识,即“胸痹心痛”。丹七软胶囊作为一种心血管抗凝类药物,主要成分为丹参、三七两味中药物。根据《本草纲目》记载,丹参具有活血祛瘀,养血安神之效,通于心包络,为手少阴、厥阴血分之药”^[6-8],通过现代药理学研究显示^[9-10],丹参的主要通过扩张血管、抗血小板聚集,降低血液内胆固醇含量,从而起到改善微循环,降低血液黏度的作用。三七又名田七,《本草求真》有云:专入肝胃,兼入心大肠。具有散血定痛之功,根据现代研究,三七可以有效的抑制血液中血小板的凝聚,促进血液循环,营养心肌,改善心脏功能^[11-12]。两药合用,可以起到明显的促进血流,抗凝及营养心肌的作用。本研究结果也说明,选择使用丹七软胶囊之后,对抗 X 因子的活性的改善效果明显要优于对照组。同时结果也显示而观察组血小板的计数值和对照组比较明显降低,说明使用丹七软胶囊可以起到良好的抗栓效果。内皮素(ET)是一种广泛存在于人体的各组织和细胞之中,起到收缩血管作用的重要物质,是调节心血管功能的重要因子,对维持机体的基础血管张力和心血管系统的稳态起着重要作用,而一氧化

氮(NO)则通过介导多种信号通路,通过诱导基因表达,细胞及受体发生生理反应,使血小板的活性降低,并抑制其凝集,且通过血管内皮的黏附,防止血栓的形成,从而有十分强的舒张血管的效应,保护心血管功能。在本次研究我们可以发现,观察组的NO水平要明显高于对照组,而观察组的内皮素水平与对照组比较明显较低,这也提示我们丹七软胶囊的可能作用机制是与提高血管内NO水平,降低血中内皮素水平有关。与其他团队研究结果相似^[13-16]。

本研究结果显示,丹七软胶囊能够有效保护冠心病患者的凝血系统功能和心肌的保护作用。TnT是一种高效的调节蛋白,主要存在于横纹肌中,它的主要作用机制是调节体内 Ca^{2+} ,并控制肌肉收缩,从而对肌动蛋白及肌球蛋白进行抑制,因此当发生心肌损伤的时候,TnT会立即与肌球蛋白进行结合,并大量释放,进入血液循环,故而血液中TnT的含量的高低与心肌受损的程度具有明显的正相关性^[17-18]。PS是一种血小板糖蛋白,可促进内皮细胞的活化,它通过调节机体产生黏附物质,从而调控血小板的黏附,使内皮细胞加剧损伤,进而导致动脉粥样硬化进一步加剧,是提示血小板活化的一个重要标志物。有研究显示PCI术后的冠心病的患者,其血管内壁斑块和血栓容易再次生成,并刺激体内的PS分泌水平进一步升高,从而释放出炎性反应递质,激活机体的炎性反应,从而加剧动脉的粥样硬化。因此学者提出PS与PSGL-1可以用来评估冠心病患者冠脉的狭窄程度^[19-20]。阿司匹林是常规用来抗血小板聚集的药物,氯吡格雷是可以有效抑制二磷酸腺苷通路,常用来治疗血小板高聚集状态导致心、脑及其他动脉循环障碍疾病的药物,两者联合使用,能有效加强抗血小板聚集的作用,从而保护心肌细胞,改善患者的临床症状;因此本研究对照组的常规治疗采用阿司匹林和硫酸氢氯吡格雷联合治疗。本研究结果显示,丹七软胶囊TnT、PS和PSGL-1术后升高水平显著低于对照组,显示了丹七软胶囊对冠心病患者PCI术后的心肌保护作用良好,临床疗效显著。

参考文献

- [1] Cerit L, Duygu H, Gülşen K, et al. Spider-Like Coronary Anatomy; the True Spider! [J]. Arq Bras Cardiol, 2017, 109(4): 376-377.
- [2] Zhang Y, Yu Y, Yuan Y, et al. Association of drinking pattern with

risk of coronary heart disease incidence in the middle-aged and older Chinese men: Results from the Dongfeng-Tongji cohort [J]. PLOS ONE, 2017, 12(5): e0178070.

- [3] 李珍, 王丽琴, 杜文建. 通心络治疗冠心病心绞痛合并高脂血症疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(13): 21-23.
- [4] 王英博, 臧力学. 丹参注射液治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2009, 23(3): 35-36.
- [5] 颜红兵. 临床冠心病诊断与治疗指南[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 14-17.
- [6] 喻松仁, 袁肇凯. 中国中西医结合学会诊断专业委员会第十次全国学术会议论文集[C]. 秦皇岛: 国中西医结合学会诊断专业委员会, 2016.
- [7] 赵英强. 43例老年冠心病辨证分型与血流变相关性研究[J]. 天津中医药, 1996, 15(4): 12-14.
- [8] 王凡. 活血化痰法治疗冠心病心绞痛64例疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(23): 36-36.
- [9] 李运伟. 丹参注射液治疗冠心病心绞痛56例临床分析[J]. 中原医刊, 2006, 33(7): 72.
- [10] 帕提曼, 包爱红. 丹参多酚酸盐治疗冠心病心绞痛90例疗效观察[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(16): 168-169.
- [11] 冯素莲, 冯素花, 刘俊峰. 三七总皂苷与阿托伐他汀对冠心病患者血脂、颈总动脉厚度及斑块积分的影响[J]. 中国民康医学, 2016, 28(11): 51-53.
- [12] 李庆. 三七的化学成分及其对冠心病的药理作用分析[J]. 中国保健营养(上旬刊), 2013, 23(4): 2098-2099.
- [13] 姜仲卓. 丹七软胶囊对冠心病心绞痛发作及血管的保护作用研究[J]. 河北中医, 2016, 38(6): 916-920.
- [14] 王艳霞. 丹七软胶囊结合西药治疗老年冠心病心绞痛疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(2): 66-69.
- [15] 白济新. 丹七软胶囊治疗冠心病合并高血脂的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2015, 13(26): 120-121.
- [16] 晏跃辉. 丹七软胶囊治疗突发性耳聋的临床观察[J]. 中国实用医药, 2014, 15(31): 182-183.
- [17] Nogueira JB. Hypertension, coronary heart disease and stroke; should the blood pressure J-curve be a concern? [J]. Rev Port Cardiol, 2013, 32(2): 139-144.
- [18] YME S, Idris H, Shugman IM, et al. Evaluation of Serial High Sensitivity Troponin T Levels in Individuals Without Overt Coronary Heart Disease Following Exercise Stress Testing [J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(7): 660-666.
- [19] Inaguma D, Koide S, Takahashi K, et al. Relationship between history of coronary heart disease at dialysis initiation and onset of events associated with heart disease; a propensity-matched analysis of a prospective cohort study [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 79.
- [20] Larson NC, Barger SD, Sydeman SJ. Type D personality is not associated with coronary heart disease risk in a North American sample of retirement-aged adults [J]. Int J Behav Med, 2013, 20(2): 277-285.

(2017-07-05 收稿 责任编辑: 王明)