

· 临床研究 ·

复方丹参滴丸对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术前/后血液流变学的影响

姚亚丽*, 杨 波, 康 宏, 张益铭, 何智余

(兰州大学第一医院心内科, 兰州 730000)

【摘要】目的 观察复方丹参滴丸对急性冠脉综合征(ACS)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前/后血液流变学的影响,探讨复方丹参滴丸治疗ACS的临床实用价值。**方法** 选择2011年1月至2013年12月在兰州大学第一医院心血管内科住院确诊ACS并行PCI治疗的患者90例,随机分为A组、B组、C组3组,每组30例。A组:于PCI术后给予常规用药,并加服复方丹参滴丸每次10粒,3次/d;B组:在PCI术及常规用药(同A组)基础上,于PCI术前加服复方丹参滴丸20粒1次,于PCI术后加服复方丹参滴丸每次10粒,3次/d;C组(对照组):在PCI术后给予常规用药。于术前和术后3个月,检测并分析其血液流变学指标。**结果** 与治疗前相比,A组、B组及C组患者在全血黏度高切、低切方面,均明显降低($P < 0.05$),且使用复方丹参滴丸的A组、B组在全血高切、低切方面下降得更明显,与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,A组、B组在红细胞聚集率、纤维蛋白原含量方面,与对照组相比,差异也具有统计学意义($P < 0.05$);但在血浆黏度方面,3组中经治疗后均有下降趋势,但差异无统计学意义。**结论** ACS患者PCI术后在常规用药基础上加用复方丹参滴丸,可明显改善其血流动力学指标。

【关键词】 复方丹参滴丸;经皮冠状动脉介入治疗;血液流变学

【中图分类号】 R286;R654.33

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.09.154

Effect of Compound Danshen Dripping pills on hemorrheology in acute coronary syndrome patients before and after percutaneous coronary intervention

YAO Ya-Li*, YANG Bo, KANG Hong, ZHANG Yi-Ming, HE Zhi-Yu

(Department of Cardiology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

【Abstract】Objective To determine the effect of Compound Danshen Dripping pills on hemorrheology in acute coronary syndrome (ACS) patients before and after percutaneous coronary intervention (PCI) in order to investigate the clinical value of the pills on treatment of the disease. **Methods** A total of 90 patients with confirmed ACS undergoing PCI in our department from January 2011 to December 2013 were recruited in this study. Before treatment, they were randomly divided into 3 groups, that is, group A, group B, and group C, with 30 cases in each group. The patients of group A took 10 pills, 3 times per day besides conventional medication after PCI. Those of group B were given 20 pills followed by PCI surgery and took 10 pills, 3 times per day besides conventional medicine (the same as group A) after PCI. The patients of group C were treated with conventional therapy after PCI. Hemorrheological parameters were measured before and in 3 months after surgery. **Results** Compared with the parameters before treatment, whole blood viscosity at low and high shear rates were significantly lower in the 3 groups ($P < 0.05$), more significant changes were found in group A and B when compared with group C ($P < 0.05$). In addition, group A and group B had significant differences in erythrocyte aggregation rate and fibrinogen level compared with group C ($P < 0.05$). However, plasma viscosity was decreased in the 3 groups after treatment, but the difference was not statistically significant. **Conclusion** Compound Danshen Dripping pills combined with conventional medication significantly improve the hemodynamic parameters in ACS patients after PCI.

【Key words】 Compound Danshen Dripping pills; percutaneous coronary intervention; hemorrheology

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (1107RJZA190).

Corresponding author: YAO Ya-Li, E-mail: yaoyali@aliyun.com

收稿日期: 2015-04-03; 修回日期: 2015-04-28

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(1107RJZA190)

通信作者: 姚亚丽, E-mail: yaoyali@aliyun.com

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是最为凶险的冠心病, 病理生理基础是不稳定的冠状动脉粥样硬化斑块伴随血小板聚集、血栓形成, 导致急性、亚急性心肌缺血。近年来, 在冠心病方面的研究多针对单纯药物治疗的稳定型心绞痛患者, 而针对药物联合经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的ACS患者的相关研究却较少。本研究旨在通过中西医结合用药提高ACS患者PCI术治疗的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

观察病例为2011年1月至2013年12月在兰州大学第一医院心血管内科住院并符合纳入标准的90例患者, 其中男性51例, 女性39例, 年龄41~72 (61.49 ± 9.43) 岁。纳入标准: (1) 符合ACS诊断标准, 经冠状动脉造影检查确诊并行PCI术; (2) 年龄在40~80岁之间; (3) 符合中医“胸痹”诊断; (4) 知情同意者。将入选患者随机分为A, B, C三组, 每组30例。

排除标准: (1) 瓣膜病、先天性心脏病、心脏病、心包积液等其他心脏疾病; (2) 重度肺高压、未控制的高血压、成人呼吸窘迫综合征; (3) 重度神经官能症、更年期症候群、急性肺栓塞、主动脉夹层等其他疾病引起的胸痛; (4) 凝血功能障碍, 严重心、肺、肝、肾功能不全; (5) 妊娠及哺乳期患者, 精神病患者; (6) 未行PCI术而选择其他治疗方式的急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者。

3组患者在年龄、性别、血压、吸烟和糖尿病等资料的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。

1.2 给药方法

严格遵循随机对照原则, 运用单盲随机对照法分为3组。A组: 在PCI术及常规用药[拜阿司匹林 (worsip aspirin) 100mg 1次/d; 氯吡格雷 (clopidogrel) 75mg 1次/d; 瑞舒伐他汀钙 (rosuvastatin calcium) 10mg 1次/晚; 美托洛尔缓释片 (Metoprolol sustained-release tablets)、血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 类]基础上, 于PCI术后加服“复方丹参滴丸每次10粒, 3次/d”, 疗程为3个月 (合并高血压、糖尿病者可加用降压、降糖药)。B组: 在PCI术及常规用药 (同A组) 基础上,

于PCI术前加服复方丹参滴丸20粒1次, PCI术后加服复方丹参滴丸每次10粒, 3次/d, 疗程为3个月 (合并高血压、糖尿病者可加用降压、降糖药)。C组 (对照组): 在PCI术基础上仅给予常规用药 (同A组), 疗程为3个月 (合并高血压、糖尿病者可加用降压、降糖药)。

1.3 观察指标

治疗前及治疗后3个月, 记录3组人群的基线资料和3组人群的血液流变学指标[全血黏度高切值、全血黏度低切值、血浆黏度、红细胞聚集率、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)]。血液流变学指标在兰州大学第一医院检验科化验。

1.4 统计学处理

统计处理使用SPSS13.0统计软件。计数资料用百分率表示, 组间比较进行 χ^2 检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料进行方差齐性检验, 方差齐行 t 检验, 方差不齐行秩和检验。计量资料自身前后比较用配对 t 检验, 组间比较用两样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床基线资料情况

3组患者年龄、性别、主要既往病史、主要病变部位、冠脉狭窄程度等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表1)。

2.2 3组患者治疗前后血液流变学指标的比较

与治疗前相比, A组、B组及C组患者在全血黏度高切、低切方面, 均明显降低 ($P < 0.05$), 且使用复方丹参滴丸的A组、B组在全血高切、低切方面下降得更明显, 与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, A组、B组在红细胞聚集率、纤维蛋白原含量方面, 与对照组相比, 差异也具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但在血浆黏度方面, 三组患者经治疗后均有下降趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表2)。

2.3 其他检查结果

治疗前后的血、尿常规, 肝、肾功能检查结果均无明显改变。在3个月门诊随访中, 未出现毒副作用。

3 讨论

ACS是在冠状动脉粥样硬化的基础上, 由粥样斑块破裂、血管痉挛、血小板黏附、冠状动脉内血

表1 研究对象临床基线资料特征
Table 1 Baseline characteristics of all subjects (n = 30)

Item	Group A	Group B	Group C
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	58.50 $\pm$ 9.90	63.50 $\pm$ 9.25	63.37 $\pm$ 11.70
Male[n(%)]	17 (56.67)	16 (53.33)	18 (60.00)
Previous medical history[n(%)]			
Smoking	18 (60.00)	19 (63.33)	17 (56.67)
Hypertension	14 (46.67)	16 (53.33)	13 (43.33)
Diabetes	10 (33.33)	9 (30.00)	10 (33.33)
Main pathological change[n(%)]			
LAD	18 (60.00)	19 (63.33)	18 (60.00)
LCX	12 (40.00)	10 (33.33)	11 (36.67)
RCA	10 (33.33)	11 (36.67)	11 (36.67)
Degree of coronary artery stenosis(% , $\bar{x} \pm s$)	78.2 $\pm$ 8.8	79.1 $\pm$ 8.9	78.7 $\pm$ 8.7

Group A: the patients took 10 pills, 3 times per day besides conventional medication after PCI; Group B: patients were given 20 pills followed by PCI surgery and took 10 pills, 3 times per day besides conventional medicine (the same as group A) after PCI; Group C: patients were treated with conventional therapy after PCI. LAD: left anterior descending branch; LCX: left circumflex artery; RCA: right coronary artery

表2 3组患者治疗前后血液流变学指标比较
Table 2 Comparison of hemorrheology in three groups before and after treatment (n = 30, $\bar{x} \pm s$)

Item	Group A		Group B		Group C	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Whole blood high shear viscosity values(mPa · s)	5.08 $\pm$ 1.14	4.03 $\pm$ 0.82 ^{*#}	5.09 $\pm$ 1.09	4.05 $\pm$ 0.91 ^{*#}	5.06 $\pm$ 1.06	4.37 $\pm$ 0.89 [*]
Whole blood low shear viscosity values(mPa · s)	16.77 $\pm$ 2.51	13.60 $\pm$ 2.14 ^{*#}	16.42 $\pm$ 3.50	13.38 $\pm$ 3.25 ^{*#}	16.08 $\pm$ 3.04	15.39 $\pm$ 3.25 [*]
Erythrocyte aggregation rate(%)	8.91 $\pm$ 1.36	6.48 $\pm$ 3.12 ^{*#}	8.76 $\pm$ 1.28	6.54 $\pm$ 3.09 ^{*#}	8.83 $\pm$ 1.18	7.12 $\pm$ 2.94 [*]
FIB(g/L)	5.08 $\pm$ 1.56	3.26 $\pm$ 1.72 ^{*#}	5.32 $\pm$ 1.42	3.15 $\pm$ 1.66 ^{*#}	5.24 $\pm$ 1.62	3.41 $\pm$ 1.38 [*]
Plasma viscosity(mPa · s)	1.45 $\pm$ 0.38	1.14 $\pm$ 0.48	1.59 $\pm$ 0.23	1.26 $\pm$ 0.19	1.48 $\pm$ 0.38	1.34 $\pm$ 0.26

Group A: the patients took 10 pills, 3 times per day besides conventional medication after PCI; Group B: patients were given 20 pills followed by PCI surgery and took 10 pills, 3 times per day besides conventional medicine (the same as group A) after PCI; Group C: patients were treated with conventional therapy after PCI. FIB: fibrinogen. Compared with before treatment, ^{*}P < 0.05; compared with group C, [#]P < 0.05

栓形成而致的一组急性病变，临床上的表现为AMI（包括ST段抬高型心肌梗死和非ST段抬高型心肌梗死）和不稳定型心绞痛（unstable angina, UA）^[1]。其临床起病的急缓并非依赖管腔的狭窄程度，斑块的结构是否稳定才是决定因素，在这其中既有动脉粥样硬化的过程（比如胆固醇斑块进展），又有血栓形成斑块的破裂。内皮细胞对损伤因素产生的一系列炎性和纤维增生反应，同时激活的炎症细胞在斑块破裂和血栓形成中起了重要作用^[2]。血小板是血栓形成及发展的重要始动因子，血栓的形成导致冠状动脉完全或不完全阻塞，在稳定型心绞痛演变为ACS中扮演了关键角色^[3]。中医学认为ACS为祖国医学“胸痹”、“心痛”的范畴，其病位在心，涉及肝、肺、脾、肾等脏。汉代张仲景认为此乃本虚标实之证，提出“阳微阴弦”为其病因病机，即上焦阳气不足、下焦阴寒气盛。

复方丹参滴丸主要有丹参、三七、冰片组成，其中丹参主要提取以丹参素为主的水溶性酚酸类有机成分，三七提取的有效成分为三七总皂苷。复方丹参滴丸具有多方面药理作用，包括如下。（1）复方丹参滴丸有扩张冠状动脉、抑制冠状动脉痉挛、

保护血管内皮、防止斑块破裂、改善动脉弹性、抗氧化、抗炎、抑制氧化应激等作用，从而增加冠状动脉血流、稳定斑块、增加冠状动脉弹性，发挥对血管的作用。Thérout^[4]研究发现，复方丹参滴丸有阻滞钙通道的药理作用，复方丹参滴丸在不增加心肌耗氧的前提下扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流、降低血管阻力、促进侧枝循环，从而缓解心肌缺血。诸葛丽敏等^[5]在93例ACS的分组研究中发现，复方丹参滴丸可以抑制炎症反应，稳定粥样斑块，改善血管内皮功能，减少ACS的发生。（2）复方丹参滴丸有降低心肌耗氧、抑制钙离子超载、改善心肌细胞能量代谢等药理作用，从而降低心肌耗氧、保护心肌细胞，发挥对心肌的作用^[6]。（3）对血流变的作用：复方丹参滴丸有抑制血小板聚集、抑制黏附因子、促进纤溶、抗凝等药理作用，从而抑制血栓形成，发挥对血流变的作用^[7,8]。张敏州等^[9]通过检索复方丹参滴丸治疗冠心病的随机临床试验文献，系统评价复方丹参滴丸治疗冠心病的有效性及其安全性，阐明使用复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛安全有效，不良反应轻微。多项Meta分析^[10,11]进一步显示复方丹参滴丸能显著缓解心绞痛的发作，有效改

善心肌缺血时的心电图,其疗效甚至优于某些硝酸酯制剂,同时安全性高、耐受性好。

何雪松等^[12]通过检测58例冠心病稳定型心绞痛患者和56例健康人血液流变学指标对比发现,冠心病患者全血高切黏度较正常人明显增高,提示血液变形性降低,而全血低切黏度较正常人增高则提示血液聚集能力的增加。冠心病患者冠状动脉狭窄,心肌缺血缺氧,血浆黏度增加,血液黏滞度增加,使得血流阻力随之增加,冠状动脉血流速度也随之减慢,血流量的减少、微循环灌注量的减少进一步使得冠状动脉缺血缺氧加重,形成恶性循环。本研究发现,与治疗前相比,3组患者在全血黏度高切值、低切值方面明显降低($P < 0.05$),且A组、B组在治疗后全血黏度高切值、低切值指标下降更明显,与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示复方丹参滴丸可降低全血黏度高切值、低切值,改善血液的黏滞度,使得血流阻力减少,增加微循环灌注,这与前述研究结果具有一致性。但A组、B组之间全血黏度高切值、低切值方面无明显差异,考虑可能原因:(1)两组患者均为急诊行PCI的ACS患者,A组和B组ACS患者服用复方丹参滴丸时间间隔较短;(2)样本量较小,可能存在偏倚。

红细胞膜上的脂质双分子层中胆固醇与磷脂的比值愈高,红细胞膜的流动性愈差,红细胞的变形能力也就愈差。研究表明,冠心病患者血脂较正常人增加,因此冠心病患者的血脂增加使得红细胞形态改变,红细胞变形能力下降,使其易于停滞于小于其直径的小血管,从而导致微循环障碍。冠心病患者血液流变学中FIB的作用:(1)与血小板表面的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体结合使血小板聚集,加速动脉粥样硬化损伤及血栓形成;(2)作为炎症因子,FIB及其降解产物不仅能刺激白细胞迁移和增殖、刺激胶原合成,而且可直接激活血管内皮细胞,促进黏附分子表达,导致内皮细胞功能失调。高水平的FIB预示着动脉粥样硬化斑块的进展、破裂和栓塞^[12]。SHHS试验等研究中多变量回归分析也证明FIB增高明显增加冠心病的死亡率^[13,14]。通过本研究发现,与治疗前相比,A组、B组在红细胞聚集率、FIB含量方面,差异也具有统计学意义($P < 0.05$),表明无论术前还是术后,使用复方丹参滴丸均可明显降低ACS患者的红细胞聚集率和FIB含量,改善ACS患者血液微循环,但A组和B组相比,两组之间差异无统计学意义;在血浆黏度方面,3组患者经治疗后均有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。常规抗血小板治疗能够降低全血黏

度和血浆黏度,降低红细胞聚集率,有效改善血液黏滞及凝固状态,从而改善ACS患者PCI后血液流变学指标。在常规治疗的基础上,加服复方丹参滴丸,可进一步降低全血黏度高切值、低切值、红细胞聚集率及FIB等指标,提示复方丹参滴丸能进一步改善ACS患者PCI术后的血液流变学,与前述研究结果具有一致性。这与复方丹参滴丸具有降低血浆GP-140水平,抑制血小板活化,阻断血小板的聚集以及影响多种凝血因子、促进纤维蛋白降解等多种药理作用有关^[15]。

总之,在临床中对于ACS患者,PCI术后使用常规抗血小板聚集治疗的基础上,加用复方丹参滴丸口服,可明确改善患者血液流变学指标。

【参考文献】

- [1] Yuan M, Fu HJ, Ren LF, *et al.* Role of inflammatory factor CD40 ligand in patients with acute coronary syndrome[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2013, 12(8): 594-597. [袁 铭, 傅宏杰, 任丽芬, 等. 炎症因子CD40配体在急性冠脉综合征患者中的作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(8): 594-597.]
- [2] Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, *et al.* Atherosclerosis as an inflammatory disease[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(28): 4266-4288.
- [3] Moliterno DJ. Advances in antiplatelet therapy for ACS and PCI[J]. J Interv Cardiol, 2008, 21(Suppl 1): S18-S24.
- [4] Thérroux P. Angiographic and clinical progression in unstable angina. From clinical observations to clinical trials[J]. Circulation, 1995, 91(9): 2295-2298.
- [5] Zhuge LM, Wu Q, Lou ZJ. Effect of Compound Danshen Dripping pills on C-reactive protein and endothelium-dependent vasodilation in patients with acute coronary syndrome[J]. J Zhejiang Univ Tradit Chin Med, 2005, 29(4): 13-15. [诸葛丽敏, 吴 清, 楼正家. 复方丹参滴丸对急性冠脉综合征患者CRP及血管内皮功能的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2005, 29(4): 13-15.]
- [6] Liu YM. Metabonomic study of Compound Danshen Dripping pills on myocardial ischemia rats[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2012. [刘胤敏. 复方丹参滴丸干预心肌缺血大鼠的代谢组学研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2012.]
- [7] Zhao SY, Yin XB. Effects of Compound Danshen Dripping pills on hemorrheology in patients with coronary heart disease[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2001, 10(9): 799-800. [赵淑云, 尹旭斌. 复方丹参滴丸对冠心病患者血液流变学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2001, 10(9): 799-800.]
- [8] Wang SL, Wang LX, Sun YH. Effects of Compound

- Salvia Miltiorrhiza pills on platelet activation and fibrinolytic activity in patients with unstable angina[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2003, 8(5): 354-356. [王山岭, 王丽霞, 孙月和. 复方丹参滴丸对不稳定型心绞痛患者血小板活化及纤溶活性的影响[J]. 中国心血管杂志, 2003, 8(5): 354-356.]
- [9] Zhang MJ, Zhang J. Treatment of coronary heart disease with Compound Danshen Dripping pills: a meta analysis[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2009, 20(4): 1007-1008. [张敏州, 张 俭. 复方丹参滴丸治疗冠心病的 Meta 分析[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(4): 1007-1008.]
- [10] Wang L, Xiong ZY, Wang G, *et al.* Systematic assessment on randomized controlled trials for treatment of stable angina pectoris by Compound Salvia Pellet[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2004, 24(6): 500-504. [王 蕾, 熊泽宇, 王 刚, 等. 复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛随机对照试验的系统评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(6): 500-504.]
- [11] Ye TS, Zhang YW, Hu HK. Systematic evaluation of efficacy and safety of Compound Salvia Droplet Pills for angina pectoris[J]. Herald Med, 2013, 32(1): 100-105. [叶太生, 张莹雯, 胡汉昆. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的有效性和安全性系统评价[J]. 医药导报, 2013, 32(1): 100-105.]
- [12] He XS, Chen JC, Zhu LB. Clinical research of effect of Salvianolate on hemorrheology in patients with angina pectoris[J]. Chin J Hemorheol, 2008, 18(1): 92-93. [何雪松, 陈建昌, 朱凌波. 丹参多酚酸盐对稳定型心绞痛患者血液流变学影响的临床研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2008, 18(1): 92-93.]
- [13] Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, *et al.* Relation of fibrinogen to cardiovascular events is independent of preclinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study[J]. Am Heart J, 2003, 145(3): 467-474.
- [14] Woodward M, Lowe GD, Rumley A, *et al.* Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study[J]. Eur Heart J, 1998, 19(1): 55-62.
- [15] Zhou XL. Clinical analysis of Compound Salvia Miltiorrhiza on cardiovascular and gastrointestinal pharmacological effects[J]. Guide China Med, 2011, 9(29): 343-344. [周晓亮. 复方丹参制剂对心血管和胃肠道药理作用的临床分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(29): 343-344.]
- (编辑: 李菁竹)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广, 促进医学事业的发展, 本刊对符合下列条件的论文开设快速通道, 优先发表: (1) 国家、军队、省部级基金资助项目; (2) 其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文; (3) 相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文, 作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件, 可快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhlnmqg@mode301.cn