

## 丹参多酚酸盐对重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血小板和内皮细胞功能的影响

贺志彪 金丽艳 柴湘平 张东山

**【摘要】** 目的 探讨丹参多酚酸盐(DSM)对重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者血小板和血管内皮细胞功能变化的影响。方法 将 40 例中重度 AECOPD 患者按随机数字表法分为常规治疗组、DSM 组,每组 20 例;并选择同期 20 例健康者作为健康对照组。两组常规治疗相同;DSM 组每日加用 DSM 0.2 g 静脉滴注,连用 2 周。应用酶联免疫吸附法检测血浆膜糖蛋白 140(GMP140)和血管性血友病因子(vWF),应用流式细胞术检测血小板膜糖蛋白 P-选择素/血小板膜糖蛋白(CD62P/CD61)表达双阳性血小板百分率。结果 两个治疗组治疗前 GMP140[常规治疗组(17.51±2.75) μg/L,DSM 组(16.94±2.57) μg/L]、vWF 水平[常规治疗组(13.64±2.37) μg/L,DSM 组(14.14±2.17) μg/L]及 CD62P/CD61 双阳性血小板百分率[常规治疗组(20.24±2.64)%,DSM 组(19.54±2.69)%]较健康对照组[(9.25±1.80) μg/L,(6.13±1.17) μg/L,(11.21±1.11)%]均显著上升(均  $P < 0.01$ );治疗后两组 GMP140、vWF 水平及 CD62P/CD61 双阳性血小板百分率显著降低,且 DSM 组的下降幅度[GMP140(3.91±0.57) μg/L,vWF(3.86±0.71) μg/L,CD62P/CD61(3.69±0.62)%]较常规治疗组[GMP140(2.30±0.33) μg/L,vWF(2.72±0.45) μg/L,CD62P/CD61(2.24±0.45)%]更为显著(均  $P < 0.01$ ),但是均高于正常水平。结论 DSM 有显著抑制血管内皮细胞和血小板活化的作用,可预防血栓性疾病。

**【关键词】** 丹参多酚酸盐; 肺疾病,阻塞性,慢性; 急性加重期; 血小板; 血浆膜糖蛋白 140; CD62P; CD61; 内皮细胞

**Effect of depsides salts from salvia miltiorrhiza on functions of platelet and vascular endothelial cell of patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation stage** HE Zhi-biao, JIN Li-yan, CHAI Xiang-ping, ZHANG Dong-shan. Department of Emergency, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan, China

**【Abstract】** Objective To investigate the influence of depsides salts from salvia miltiorrhiza (DSM) on the functions of platelet and vascular endothelial cell in severe chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) patients with acute exacerbation. Methods Forty patients with severe COPD in acute exacerbation stage were randomly divided into two groups: conventional treatment (CT) group and DSM treatment (DSM) group, each consisting of 20 cases, and 20 healthy adults served as control group. All COPD patients were given conventional treatment, while for the patients in DSM group 0.2 g depsides DSM was given through intravenous drip everyday in addition for 2 weeks. The levels of the plasma platelet membrane glycoprotein 140 (GMP140) and von Willebrand factor (vWF) in the blood samples were determined with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and the level of CD62P/CD61 with flow cytometry (FCM). Results The level of GMP140 [CT group: (17.51±2.75) μg/L, DSM group: (16.94±2.57) μg/L], vWF [CT group: (13.64±2.37) μg/L, DSM group: (14.14±2.17) μg/L] and CD62P/CD61 [CT group: (20.24±2.64)%, DSM group: (19.54±2.69)%] were elevated significantly in severe COPD patients with acute exacerbation compared to the control group before treatment [(11.21±1.11)%, (9.25±1.80) μg/L, (6.13±1.17) μg/L, all  $P < 0.01$ ]. After intervention, the levels of the above three indexes in both treatment groups were significantly decreased, and the decrease in DSM group [GMP140: (3.91±0.57) μg/L, vWF: (3.86±0.71) μg/L, CD62P/CD61: (3.69±0.62)%] was more prominent than the CT group [GMP140: (2.30±0.33) μg/L, vWF: (2.72±0.45) μg/L, CD62P/CD61: (2.24±0.45)%, all  $P < 0.01$ ], but they were higher than normal levels. Conclusion DSM has the effect of inhibiting the activation of vascular endothelial cells and platelet. The medicine may be used to prevent thrombotic diseases.

**【Key words】** Depsides salts from salvia miltiorrhiza; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation stage; Platelet; Plasma membrane glycoprotein 140; CD62P; CD61; Endotheliocyte

慢性阻塞性肺疾病(COPD)由于患病人数多,病死率高,社会经济负担重,已成为一个重要的公共

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.05.008

作者单位:410011 湖南长沙,中南大学湘雅二医院急诊科

Email:zbhe267@yahoo.com.cn

卫生问题;同时重度 COPD 患者因炎症和活动能力下降等原因,发生深静脉血栓的几率增加,为 COPD 治疗带来了额外的风险。丹参作为常用中药已广泛用于临床,以往的研究认为其对冠心病、慢性心力衰

竭以及急性胰腺炎有明确作用<sup>[1-3]</sup>。丹参多酚酸盐(DSM)为中药丹参的水溶性提取物,是丹参的有效成分<sup>[4]</sup>,研究表明其具有改善微循环、抗血栓、促进组织恢复、抗脂质过氧化和清除自由基等广泛的药理作用<sup>[5-7]</sup>。但 DSM 是否适用于 COPD 患者的治疗目前尚未见报道。本研究中观察 DSM 对重度 COPD 急性加重期(AECOPD)患者血小板和内皮细胞功能的影响,并探讨其可能的机制,报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择本院 2007 年 10 月至 2008 年 10 月住院,根据 COPD 诊治指南(2004 年修订版)要求,接受 X 线或胸部 CT 和肺功能、动脉血气分析、凝血功能检查,并结合病史,临床诊断为重度 AECOPD 的 40 例患者;排除既往合并哮喘、高血压、冠心病、糖尿病、血脂异常、肝肾疾病及长期服用阿司匹林或肾上腺皮质激素等影响出、凝血机制药物者。40 例患者中男 22 例,女 18 例;年龄 52~78 岁,中位年龄 62 岁。以同期 20 例无吸烟、饮酒等嗜好的健康中老年人作为健康对照组,其中男 10 例,女 10 例;年龄 46~65 岁,中位年龄 59 岁。本研究获得所有患者或家属知情同意,并得到中南大学湘雅二医院伦理委员会批准。

1.2 分组及给药:采用前瞻性研究方法,按照随机数字表法将患者分为常规治疗组和 DSM 组。两组患者均依据 COPD 诊治指南(2004)接受药物治疗,DSM 组每日加用 DSM 0.2 g 静脉滴注,连用 2 周。治疗前及治疗 2 周后取空腹静脉血 8 ml 待测。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 血浆膜糖蛋白 140(GMP140)测定:用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 GMP140,试剂盒为上海太阳生物技术公司产品,操作严格按照说明书进行。

1.3.2 血管性血友病因子(vWF)测定:采用 ELISA 测定 vWF,试剂盒为美国 ADL 公司产品,vWF 的正常值 <6.5 μg/L,敏感度为 0.01 μg/L,按说明书操作。

1.3.3 血小板膜糖蛋白 P-选择素/血小板质膜蛋白(CD62P/CD61)的测定:用流式细胞术检测。取血制备富含血小板血浆(PRP),加入异硫氰酸荧光素/藻红蛋白(FITC/PE)标记的单克隆抗体(购自法国 Immunotech 公司),以 FITC/PE 标记的 IgG 作为同型对照管;加入磷酸盐缓冲液(PBS)混匀、室温避光保存,多聚甲醛 PBS 固定后待测。流式细胞术检测采用双色标记法,分别记录 CD62P/CD61 荧光标记双阳性血小板百分率,以表示活化的血小板数。

1.4 统计学处理:检测数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组之间均数比较应用 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况:3 组研究对象年龄、性别、治疗前凝血功能等基础资料比较差异无统计学意义(均 *P* > 0.05),有可比性。

2.2 各组 GMP140、vWF、CD62P/CD61 水平比较(表 1):常规组和 DSM 组治疗前 GMP140、vWF、CD62P/CD61 均较健康对照组显著升高(均 *P* < 0.01)。治疗 2 周后,常规组和 DSM 组 GMP140、vWF、CD62P/CD61 均显著下降,但仍显著高于正常水平(均 *P* < 0.01),且 DSM 组下降的幅度较常规组明显(均 *P* < 0.01)。

表 1 3 组研究对象治疗前后 GMP140、vWF、CD62P/CD61 变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	GMP140(μg/L)	vWF(μg/L)	CD62P/CD61(%)
健康对照组	20	9.25±1.80	6.13±1.17	11.21±1.11
常规组 治疗前	20	17.51±2.75 <sup>a</sup>	13.64±2.37 <sup>a</sup>	20.24±2.64 <sup>a</sup>
治疗后	20	15.33±1.98 <sup>ad</sup>	10.83±1.73 <sup>ad</sup>	17.62±2.08 <sup>ad</sup>
差值	20	2.30±0.33	2.72±0.45	2.24±0.45
DSM 组 治疗前	20	16.94±2.57 <sup>a</sup>	14.14±2.17 <sup>a</sup>	19.54±2.69 <sup>a</sup>
治疗后	20	13.64±2.01 <sup>abd</sup>	9.27±1.35 <sup>bd</sup>	15.20±2.45 <sup>bd</sup>
差值	20	3.91±0.57 <sup>c</sup>	3.86±0.71 <sup>c</sup>	3.69±0.62 <sup>c</sup>

注:GMP140:血浆膜糖蛋白 140,vWF:血管性血友病因子,DSM 组:丹参多酚酸盐治疗组;与健康对照组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.01;与常规组同期比较,<sup>b</sup>*P* < 0.01;与常规组差值比较,<sup>c</sup>*P* < 0.01;与本组治疗前比较,<sup>d</sup>*P* < 0.01

3 讨论

在 COPD 的发病过程中,由于缺氧继发红细胞生成增加、血管收缩、血流阻力增加,同时炎症因子损伤肺血管内皮细胞(VEC),患者活动能力降低,此时机体全身凝血功能被激活。在国内流行病学调查中也发现,呼吸衰竭患者静脉血栓栓塞症(VTE)的患病率为 16.4%,接受机械通气者为 23.5%,位居各种导致 VTE 疾病之首<sup>[8]</sup>。以往研究已经证实,血小板活性增加和血管内皮损伤时释放组织因子与血管阻塞性并发症密切相关,因此在治疗 COPD 患者气道疾病的同时,保护 VEC、降低血小板活性、减少血栓性并发症具有十分重要的临床意义。

GMP140 以血小板膜 CD62P 和血浆 GMP140 两种形式存在,GMP140 是血小板活化的特异性标志物,在血栓形成过程中,GMP140 起始动作用,具有介导活化血小板或内皮细胞与中性粒细胞及单核细胞黏附的作用,使血小板与中性粒细胞黏附、聚

集,形成血栓<sup>[9]</sup>。流式细胞术检测 CD62P 表达是评价血小板活化功能较为准确的方法,CD62P/CD61 双阳性血小板检测则更能反映血小板的活化情况<sup>[10]</sup>。vWF 主要由 VEC 合成、储存和释放,血浆中 vWF 水平升高是血管内皮功能受损的重要标志之一,可反映 VEC 激活或损伤的程度<sup>[11]</sup>。本研究显示,重度 AECOPD 患者血浆 GMP140、vWF 水平和血小板 CD62P/CD61 双阳性表达均明显增加,说明炎症等因素促进了重度 AECOPD 患者血小板和内皮细胞的活化。以往研究认为,这种活化与慢性缺氧导致的内皮损害和慢性气道炎症导致的炎症因子损害有关<sup>[12-14]</sup>。

已经证实丹参在保护 VEC 和抗凝血方面有诸多作用,而 DSM 在抑制血小板聚集方面则更优于丹参注射液,其抑制血小板聚集的机制可能与降低 P 选择素<sup>[15]</sup>、增加血小板内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性有关<sup>[16]</sup>。张知新等<sup>[17]</sup>研究发现,丹参酚酸 B 镁在一定浓度范围内对自由基损伤细胞有明显的保护作用,但在较高浓度时亦观察到细胞毒性反应。日本研究者则发现,DSM 可抑制缺血/再灌注引起的白细胞在小静脉上的黏附及小静脉血管壁过氧化物产生,同时还可抑制缺血/再灌注引起的肠系膜间质肥大细胞脱颗粒,减少肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、组胺、5-羟色胺等血管活性物质释放,阻止血管攻击因子对血管的损伤<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,重度 AECOPD 患者血浆 GMP140、vWF 水平和血小板 CD62P/CD61 表达水平较正常成人明显增高,说明重度 AECOPD 患者存在着明显的内皮细胞和血小板功能的激活,这与炎症因子和缺氧对内皮细胞和血小板的损害,以及通过组织因子途径对凝血机制的激活有关。对于常规治疗组患者血小板和 VEC 激活的抑制,考虑与常规治疗后炎症的控制及缺氧情况的改善有关。应用 DSM 2 周后患者血浆 GMP140、vWF 水平和血小板 CD62P/CD61 表达较常规治疗明显降低,说明总体上 DSM 具有抑制 COPD 患者血小板和 VEC 活化的作用,这进一步证实了丹参具有抗凝和保护血管内皮功能等药理作用;同时也显示血小板和内皮细胞的激活并不能完全得到抑制。提示在重度 AECOPD 患者治疗时,应该在积极控制炎症、纠正缺氧和保护血管内皮的同

时,加用更强的抗血小板激活药物,以防止 VTE 和肺栓塞等并发症发生。

## 参考文献

- [1] 沙建平,祝彼得,徐艳,等.丹参对兔急性胰腺炎早期中性粒细胞与内皮细胞黏附抑制作用的实验研究.中国中西医结合急救杂志,2003,10:279-281.
- [2] 付瑜,姜树民,黄煜.中西医结合治疗急性冠脉综合征临床疗效观察.中国中西医结合急救杂志,2008,15:146-148.
- [3] 黄文强,钟妙文.中西医结合治疗慢性收缩性心力衰竭疗效观察.中国中西医结合急救杂志,2005,12:313.
- [4] 王逸平,宣利江.中药现代化的示范性成果——丹参多酚酸盐及其注射用丹参多酚酸盐的研究与开发.中国科学院院刊,2005,20:377.
- [5] 杜冠华,张均田.丹参水溶性有效成分——丹酚酸研究进展.基础医学与临床,2000,20:394-398.
- [6] 虎晓岷,尹文,梁继河,等.丹参对创伤性急性肺损伤治疗作用的实验研究.中国危重病急救医学,2000,12:515-518.
- [7] 张化民,周小明,金耀松.丹参注射液对实验性动脉内膜增生的抑制作用.中国危重病急救医学,1997,9:459-460.
- [8] 《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》写作组.内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议.中华结核和呼吸杂志,2009,32:3-8.
- [9] de Bruijne-Admiraal LG, Modderman PW, Von dem Borne AE, et al. P-selectin mediates Ca<sup>2+</sup> dependent adhesion of activated platelets to many different types of leukocytes; detection by flow cytometry. Blood, 1992, 80:134-142.
- [10] Michelson AD. Evaluation of platelet function by flow cytometry. Pathophysiol Haemost Thromb, 2006, 35:67-82.
- [11] 向道康,孙完全,赵长全,等.微循环外循环对 von Wille brand 因子及血栓调节蛋白的影响.心脏杂志,2002,14:312-314.
- [12] 马立雄,顾月清,于方治.慢性阻塞性肺病患者血浆一氧化氮、超氧化物歧化酶和丙二醛的变化.上海医学检验杂志,2000,15:246-247.
- [13] Yang Q, Underwood MJ, Hsin MK, et al. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease; basic considerations for future drug development. Curr Drug Metab, 2008, 9:661-667.
- [14] Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, et al. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2008, 3:89-96.
- [15] 颜平,罗心平,施海明,等.丹参多酚酸盐对血小板功能影响的临床研究.现代中西医结合杂志,2005,14:2092-2094.
- [16] 王稳,徐标.丹参多酚酸盐对健康人血小板内皮型一氧化氮合酶活性的影响.中华高血压杂志,2007,15:554-556.
- [17] 张知新,高福云,李克明,等.丹参酚酸 B 镁对自由基损伤人主动脉内皮细胞的影响.中国中西医结合杂志,2004,24:521-524.
- [18] Yasutada Akiba, 韩晶岩, 嶋江义则, 等. 复方丹参滴丸及其主要成分丹参、三七对缺血再灌注引起的大鼠肠系膜微循环障碍的多环节改善作用. 世界科学技术-中医药现代化, 2008, 10: 99-105.

(收稿日期:2009-10-30)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅 2010 年《中国中西医结合急救杂志》, 邮发代号: 6-93

# 丹参多酚酸盐对重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血小板和 endothelial cell 功能的影响

作者: [贺志飏](#), [金丽艳](#), [柴湘平](#), [张东山](#), [HE Zhi-biao](#), [JIN Li-yan](#), [CHAI Xiang-ping](#), [ZHANG Dong-shan](#)  
作者单位: [中南大学湘雅二医院急诊科, 湖南长沙, 410011](#)  
刊名: [中国危重病急救医学](#) **ISTIC** **PKU**  
英文刊名: [CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)  
年, 卷(期): 2010, 22(5)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(18条)

1. [虎晓岷;尹文;梁继河 丹参对创伤性急性肺损伤治疗作用的实验研究 2000](#)
2. [王逸平;宣利江 中药现代化的示范性成果—丹参多酚酸盐及其注射用丹参多酚酸盐的研究与开发\[期刊论文\]-中国科学院院刊 2005\(5\)](#)
3. [黄文强;钟妙文 中西医结合治疗慢性收缩性心力衰竭疗效观察\[期刊论文\]-中国中西医结合急救杂志 2005\(5\)](#)
4. [付瑜;姜树民;黄煜 中西医结合治疗急性冠脉综合征临床疗效观察\[期刊论文\]-中国中西医结合急救杂志 2008\(3\)](#)
5. [沙建平;祝彼得;徐艳 丹参对兔急性胰腺炎早期中性粒细胞与内皮细胞黏附抑制作用的实验研究\[期刊论文\]-中国中西医结合急救杂志 2003\(5\)](#)
6. [de Bruijne-Admiraal LG;Modderman PW;Von dem Borne AE P-selectin mediates Ca<sup>2+</sup> dependent adhesion of activated platelets to many different types of leukocytes:detection by flow cytometry 1992](#)
7. [〈内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议〉写作组 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议 2009](#)
8. [张化民;周小明;金耀松 丹参注射液对实验性动脉内膜增生的抑制作用 1997](#)
9. [马立雄;顾月清;于方治 慢性阻塞性肺疾病患者血浆一氧化氮、超氧化物歧化酶和丙二醛的变化\[期刊论文\]-上海医学检验杂志 2000\(4\)](#)
10. [向道康;孙宗全;赵长全 微温体外循环对von Wille brand 因子及血栓调节蛋白的影响 2002](#)
11. [Michelson AD Evaluation of platelet function by flow cytometry 2006](#)
12. [杜冠华;张均田 丹参水溶性有效成分—丹酚酸研究进展\[期刊论文\]-基础医学与临床 2000\(5\)](#)
13. [Yasutada Akiba;韩晶岩;岷江义则 复方丹参滴丸及其主要成分丹参、三七对缺血再灌注引起的大鼠肠系膜微循环障碍的多环节改善作用 2008](#)
14. [张知新;高福云;李克明 丹参酚酸B镁对自由基损伤人主动脉内皮细胞的影响\[期刊论文\]-中国中西医结合杂志 2004\(6\)](#)
15. [王稳;徐标 丹参多酚酸盐对健康人血小板内皮型一氧化氮合酶活性的影响\[期刊论文\]-中华高血压杂志 2007\(7\)](#)
16. [颜平;罗心平;施海明 丹参多酚酸盐对血小板功能影响的临床研究\[期刊论文\]-现代中西医结合杂志 2005\(16\)](#)
17. [Fimognari FL;Scarlata S;Conte ME Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease 2008](#)
18. [Yang Q;Underwood MJ;Hsin MK Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease:basic considerations for future drug development 2008](#)

授权使用: qkzgz16(qkzgz16), 授权号: bd411236-5b9e-4610-8242-9ede0162eeac

下载时间: 2011年5月9日