

• 论著 •

丹红注射液对经皮冠状动脉介入治疗后心肌炎症反应及冠状动脉血流的影响

史卫国, 孙学玉, 渠 莉, 王桂清

(青岛市第八人民医院心内科, 山东 青岛 266100)

【摘要】 目的 探讨丹红注射液对择期经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)术后患者心肌酶、炎症反应物及冠脉血流的影响。方法 将 106 例冠心病患者随机分为常规治疗组(51 例)和丹红治疗组(55 例), 50 例健康体检者为对照组。两组患者均于 PCI 前给予常规治疗, 丹红治疗组加用丹红注射液 40 ml 静脉滴注, 每日 1 次, 疗程为 10 d。各组分别于治疗前及 PCI 后测定血中超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、纤维蛋白原(Fib)、纤溶酶原激活物抑制物 1(PAI-1)活性、D-二聚体(DD)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。结果 与健康对照组比较, 两个冠心病患者 hs-CRP、IL-6、PAI-1 明显增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与本组治疗前比较, 丹红治疗组 PCI 术后 IL-6、Fib、PAI-1、DD 均降低, CK-MB 升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而常规治疗组 hs-CRP、IL-6、PAI-1、DD、CK-MB 均明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与常规治疗组治疗后比较, 丹红治疗组 hs-CRP、IL-6、PAI-1、DD、CK-MB 水平均明显降低, 心肌梗死溶栓试验(TIMI)冠脉血流分级 < 3 级的比例明显减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 丹红注射液有抑制 PCI 后炎症反应、改善内皮功能、提高纤溶活性、稳定斑块的作用, 并可作为 PCI 围手术期心肌保护的治疗措施。

【关键词】 丹红注射液; 心肌酶; 炎症反应物; 冠状动脉血流; 经皮冠状动脉介入治疗

中图分类号: R285.6; R541.4 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.05.012

Effects of Danhong injection (丹红注射液) on cardiac inflammatory reaction and coronary artery blood flow after selective percutaneous coronary artery intervention SHI Wei-guo, SUN Xue-yu, QU Li, WANG Gui-qing. Department of Cardiology, the Eighth People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266100, Shandong, China

【Abstract】 **Objective** To explore the effects of Danhong injection (丹红注射液) on cardiac enzyme, inflammatory reactants and coronary artery blood flow after selective percutaneous coronary artery intervention (PCI). **Methods** One hundred and six patients with coronary heart disease (CHD) were randomly divided into routine treated group (51 cases) and Danhong treated group (55 cases). Fifty healthy volunteers were enrolled in a control group. The routine treatment was performed before PCI in routine and Danhong treated groups, and the latter group was additionally given Danhong injection, intravenous drip 40 ml once per day, and the therapeutic course was 10 days. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), fibrinogen (Fib), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), D-dimer (DD) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) levels were measured before and after PCI in all the patients. **Results** Compared with healthy controls, the levels of hs-CRP, IL-6 and PAI-1 were significantly higher in patients with CHD ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After 10-day treatment and PCI, IL-6, Fib, PAI-1 and DD were significantly decreased and CK-MB increased in Danhong group compared with those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but hs-CRP, IL-6, PAI-1, DD and CK-MB were significantly increased in routine group than those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with routine group after treatment and PCI, hs-CRP, IL-6, PAI-1, DD, CK-MB and the incidence of thrombolysis in myocardial infarction trial (TIMI) flow < 3 were significantly decreased in Danhong group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Danhong injection possesses the effects of inhibiting inflammatory responses after PCI, improving endothelial function, increasing fibrinolytic activity and stabilizing atherosclerotic plaque, and can be used as a cardiac protective measure during peri-operative period of PCI in patients with CHD.

【Key words】 Danhong injection; Cardiac enzyme; Inflammatory reactant; Coronary artery blood flow; Percutaneous coronary artery intervention

经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)已经成为冠心病的常用治疗手段,但是经常看到在 PCI 后残余狭窄虽已消失,而前向血流仍不能达到心肌梗死溶栓试验(TIMI)冠脉血流分级 3 级,呈现血流缓慢或无复流现象。其原因为微栓子导致微循环痉挛及微栓塞形成,从而削弱了 PCI 的获益。目前研究认

为,内皮功能异常、血小板的黏附和聚集以及炎症反应在冠脉微循环障碍及微栓塞的发生机制中起着至关重要的作用^[1-2]。丹红注射液是由中药丹参、红花提炼而成,具有扩张血管、改善微循环、降低毛细血管通透性、抑制血小板凝聚和血栓形成、抑制胶原纤维产生、促进纤维蛋白降解的作用,还具有保护线粒体、改善能量代谢、清除氧自由基、促进损伤细胞修复、抑制炎症因子释放等作用^[3-4]。本研究中观察冠

作者简介:史卫国(1962-),男(汉族),山东省人,教授,主任医师,Email:shi_wg177@126.com。

心病患者择期 PCI 术前应用丹红注射液对术后心肌酶、炎性标志物、纤溶活性及冠脉血流的影响,探讨丹红注射液治疗 PCI 的作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择

1.1.1 病例入选标准:①年龄 <80 岁,性别不限;②冠心病:冠脉造影至少有 1 支冠脉狭窄 $\geq 75\%$;③成功施行 PCI(包括冠脉球囊扩张及支架置入术)。以上 3 项均需具备。

1.1.2 病例排除标准:①按照美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级 IV 级者;②血流动力学不稳定者;③PCI 前 2 周内发生急性心肌梗死(AMI)者;④终末期肝肾功不全、甲状腺功能减退或骨骼肌损伤者;⑤术中因置入支架造成边支阻塞或持续的血管痉挛者。

1.1.3 一般情况:2007 年 3 月至 2008 年 9 月本院行择期 PCI 的冠心病患者共 106 例,其中男 72 例,女 34 例;年龄 47~73 岁,平均(65 $\pm$ 15)岁。入院后按随机数字表法分为常规治疗组(51 例)和丹红治疗组(55 例)。选择与冠心病患者年龄、性别相匹配的 50 例健康体检者作为健康对照组,其中男 33 例,女 17 例;年龄 43~70 岁,平均(62 $\pm$ 17)岁。

1.2 治疗方法

1.2.1 药物治疗:常规治疗组口服阿司匹林肠溶片 100 mg,每日 1 次;单硝酸异山梨酯缓释片 20 mg,每日 2 次;辛伐他汀 20 mg,每日 1 次;美托洛尔 25~50 mg,每日 2 次。入院 10 d 内均静脉滴注单硝酸异山梨酯,皮下注射低分子肝素。丹红治疗组在上述基础上于入院 24 h 内至 PCI 前加用丹红注射液(菏泽步长制药有限公司生产,生产批号:100220)40 ml(加入生理盐水 250 ml 中)静脉滴注,每日 1 次。两组均治疗 10 d 后进行 PCI。

1.2.2 PCI:以 Judkin 法经股动脉路行冠脉造影术,采用标准方法进行 PCI(置入的支架均为药物涂层支架),记录冠脉病变支数、使用的支架数以及术中 TIMI 血流情况。冠脉病变支数以冠脉造影为标准,3 支心外膜下冠脉及其大分支中任何一处有 $\geq 75\%$ 狭窄即为 1 支病变,2 支以上血管病变为多支病变。PCI 后以 TIMI 血流判断冠脉血流的恢复情况,TIMI 0 级为无前向血流;1 级为闭塞远端有少量造影剂充盈;2 级为远端血管完全显影,但造影剂充盈缓慢;3 级为远端血管血流正常。PCI 成功的标志是残余狭窄 $<50\%$,TIMI 血流 2~3 级。

1.3 检测指标及方法:两组患者均于入院次日及

PCI 后次日清晨采集空腹肘静脉血备用。血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)用散射比浊法测定,白细胞介素-6(IL-6)用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒均由深圳晶美生物工程公司提供;纤维蛋白原(Fib)采用凝固法测定,试剂盒由德国 DADE 公司提供;纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)活性采用发光底物法测定,以活性单位(AU)表示,试剂盒由福建太阳生物技术公司提供;D-二聚体(DD)用双抗体夹心 ELISA 测定,试剂盒由福建太阳生物技术公司提供;肌酸激酶同工酶(CK-MB)以连续监测法检测。

1.4 统计学处理:正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析,治疗前后均数的比较采用配对 t 检验;偏态分布计量资料取其自然对数转化为近似正态分布后再进行 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较(表 1):两组间年龄、性别、吸烟史及原发性高血压、糖尿病、高血脂、心肌梗死病史以及冠脉造影显示多支病变等指标比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	例数	既往史(例)					多支病变(例)
		吸烟史	原发性高血压	糖尿病	高血脂	心肌梗死	
常规治疗组	51	27	21	15	27	6	11
丹红治疗组	55	30	26	12	31	3	8

2.2 各组炎症介质、纤溶、CK-MB 及冠脉血流指标比较(表 2):与健康对照组比较,两个治疗组治疗前 hs-CRP、IL-6、PAI-1 水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而 Fib、DD、CK-MB 增高不明显(均 $P>0.05$);且两个治疗组治疗前各项指标比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。与治疗前相比,常规治疗组 PCI 术后 hs-CRP、IL-6、PAI-1、DD、CK-MB 水平均明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而 Fib 无明显变化($P>0.05$);丹红治疗组 PCI 术后 IL-6、Fib、PAI-1、DD 水平均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),CK-MB 活性则明显增高($P<0.05$),而 hs-CRP 无明显变化($P>0.05$)。与常规治疗组治疗后比较,丹红治疗组治疗后 hs-CRP、IL-6、PAI-1、DD、CK-MB 水平降低,其中 hs-CRP 降低 $>10\%$ (21.8%比 41.2%)及 PCI 后 TIMI <3 级的比例均明显减少(5.5%比 17.6%, $P<0.05$ 或 $P<0.01$);而 Fib 无明显差异($P>0.05$)。

表 2 各组患者炎症、纤溶指标及 CK-MB 变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	Fib(g/L)	PAI-1(kAU/L)	DD(mg/L)	CK-MB(U/L)
健康对照组		50	2.69±1.08	3.62±2.13	2.89±0.61	0.59±0.18	0.22±0.10	11.62±5.62
常规治疗组	治疗前	51	3.16±2.38 ^b	4.87±1.96 ^a	3.08±1.10	0.76±0.22 ^b	0.22±0.09	12.71±6.47
	治疗后	51	3.96±2.27 ^d	5.47±1.91 ^c	3.16±1.31	0.83±0.26 ^d	0.25±0.11 ^c	26.35±11.91 ^d
丹红治疗组	治疗前	55	3.34±2.31 ^b	4.82±2.05 ^a	3.17±1.03	0.74±0.20 ^b	0.24±0.11	13.69±7.34
	治疗后	55	3.02±2.28 ^a	3.99±2.10 ^{cd}	2.89±1.09 ^c	0.68±0.25 ^{cd}	0.20±0.10 ^{cd}	17.85±10.23 ^{cd}

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与本组治疗前比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$;与常规治疗组同期比较,^e $P<0.05$,^f $P<0.01$

3 讨 论

PCI 期间成功置入支架后 TIMI 血流分级 < 3 级的主要原因为冠状血管的微循环痉挛及栓塞。Bahrman 等^[5]采用冠脉内多普勒超声实时监测技术证实,PCI 期间冠脉微栓塞常在球囊扩张尤其在支架释放后立即发生,甚至导致非 ST 段抬高型心肌梗死。从病理生理学上考虑,支架置入后,支架网络就会将斑块切成很小的碎片,然后脱落于血液中,造成狭窄病变远端的微灌注不良、微血管痉挛、甚至微栓塞,形成新的小灶心肌梗死,引起心肌酶学及炎症因子的变化。有临床研究证实,心肌 MRI 显示,心肌梗死坏死的范围与心肌酶学标志物的升高直接相关^[5-6]。本研究中所选择的病例均为成功释放支架者,常规治疗组中 PCI 后 TIMI < 3 级者为 17.6%,CK-MB 较术前增高,提示有微栓塞形成致微梗死;而丹红治疗组 PCI 后 CK-MB 活性增高程度明显低于常规治疗组,TIMI < 3 级者为 5.5%,表明丹红注射液有助于改善 PCI 后微循环,尽快恢复心肌组织水平的再灌注,从而降低微栓塞的发生危险。动物实验发现,丹红注射液推迟了缺血/再灌注后心肌细胞不可逆损伤的发展,使部分心肌可能渡过严重缺血/再灌注损伤阶段,以及随后侧支循环的建立,限制了坏死区的扩展,降低血清肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)活性,从而发挥心肌保护作用^[7]。

PCI 本身加重血管壁的损伤和炎症反应。这种炎症反应不仅存在于置入支架的部位,而且可通过损伤的血管蔓延至周围的心肌组织;还能上调血管紧张素 1 型受体的数量,从而导致冠脉微血管阻力增加,储备功能下降,出现心肌缺血事件^[8-9]。炎症反应物 hs-CRP、IL-6、Fib 水平的增高与冠脉炎症反应程度和组织损伤程度密切相关。目前研究表明,除了局部致炎作用外,CRP 还可诱导单核细胞表达组织因子、激活凝血系统和补体系统,导致机体凝血、纤溶机制失衡,增加心血管事件的发生危险。IL-6 是由活化的单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞等分泌的一种具有多种效能的炎症细胞因子,可通过体液和细胞免疫功能影响炎症和组织损伤,

并在急性期反应和肝细胞合成 CRP 中起重要作用。血液循环中的 IL-6 水平与 CRP 的水平相关良好,所以循环中的 IL-6 水平与 CRP 水平一样,也可反映预后^[10-11]。作为典型的炎症标志物,hs-CRP 是冠心病患者支架置入后早期并发症(30 d 心肌梗死或死亡危险)的强烈预测因子^[12]。通常 CRP 主要来源于动脉粥样硬化斑块,但是其同样来源于 PCI 后微栓塞及与其相关的微梗死引起的微循环炎症反应^[13]。由于 PCI 常规操作本身就可以引起 hs-CRP 轻度升高,故以 hs-CRP 增高 > 10% 作为炎症反应增强的观察指标。本研究结果显示:常规治疗组择期 PCI 后 hs-CRP、IL-6、Fib 水平升高,且 hs-CRP 升高 > 10% 比例增高,提示炎症反应增强;而丹红治疗组治疗后 IL-6、Fib 水平下降,hs-CRP 水平较治疗前有所降低;与常规治疗组治疗后比较,丹红治疗组 hs-CRP、IL-6 水平降低,hs-CRP 升高 > 10% 比例低于常规治疗组,表明丹红注射液具有减轻炎症反应的作用。目前研究认为,丹红注射液可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的活化,减少炎症因子的表达和 CRP 的生成,减轻血管壁炎症反应^[14]。

生理状态下的血管内皮细胞主要发挥抗凝活性,但当内皮细胞损伤时,将丧失其凝血活性而发挥促凝活性。PAI-1 是炎症急性期反应蛋白之一,可由血管内皮细胞、血小板及肝脏产生,其主要功能为快速、有效地灭活组织型纤溶酶原激活物,是纤溶活性的决定因素^[15]。DD 是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种降解产物,当体内发生血栓病变并伴有继发性纤溶亢进时其浓度发生改变。因此,血浆 DD 浓度升高可作为体内高凝和新鲜血栓形成的标志,并且是发生心血管事件的预测因子^[16]。本研究结果显示,冠心病患者 PAI-1 活性及 DD 水平增高,提示内皮纤溶活性降低,并且存在高凝和继发纤溶亢进状态;常规治疗组于 PCI 后 PAI-1、DD 升高,而在丹红治疗组则下降,提示内皮纤溶活性提高,血栓形成倾向得以削弱,表明丹红注射液具有抗凝、改善内皮纤溶活性的作用。

综上所述,冠心病患者 PCI 后心肌酶学及炎症

标志物的升高可能主要与冠脉微循环痉挛、栓塞及炎症反应有关;而丹红注射液可能通过多向性效应减轻痉挛、减少微栓塞、提高纤溶活性、抑制炎症,从而进一步改善 PCI 后冠心病患者的预后,故丹红注射液可作为 PCI 围手术期心肌保护的治疗措施。

参考文献

- [1] 陈金良,傅向华,姜云发,等.乌拉地尔对急性前壁心肌梗死介入治疗后心肌无复流患者室室功能和收缩同步性的影响.中国危重病急救医学,2008,20(4):197-199.
- [2] 潘薇,王岚峰,杨树森,等.经皮血栓吸除术治疗急性心肌梗死无复流的疗效观察.中国危重病急救医学,2007,19(11):687-690.
- [3] 邓芬,胡长林,谢运兰.丹红注射液治疗大鼠急性脑梗死的实验研究.中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(5):421-422.
- [4] 滴水,丁莉,国汉邦,等.丹参红花提取物保护内皮细胞免受氧化损伤的体外实验.中国临床康复,2006,10(39):119-122.
- [5] Bahrman P, Werner GS, Heusch G, et al. Detection of coronary microembolization by Doppler ultrasound in patients with stable angina pectoris undergoing elective percutaneous coronary interventions. Circulation, 2007, 115 (5):600-608.
- [6] 李萍,盖鲁粤.影响经皮冠状动脉介入治疗术后心肌酶及炎症指标变化的多因素研究.中国循环杂志,2008,23(5):332-335.
- [7] 齐惠丽,赵广荣,王典瑞,等.丹红注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的实验研究.现代中医药,2007,27(4):65-67.
- [8] 霍勇. PCI 围手术期强化他汀治疗:从证据到实践.心血管病学进展,2009,30(4):546-549.
- [9] 姜霞,田凤石,张秀泉,等.急性心肌梗死患者黏附分子及相关因素的研究.中国危重病急救医学,2001,13(10):615-617.
- [10] 杨胜利,刘惠亮,何作云.炎症和急性冠状动脉综合征.中国危重病急救医学,2004,16(9):570-573.
- [11] 方玉强,黄岚,李爱民,等.循环内皮脂酶阳性细胞比例与超敏 C-反应蛋白在冠心病患者临床预后中的作用.中国危重病急救医学,2007,19(11):644-646.
- [12] Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. Circulation, 2001, 104(9):992-997.
- [13] Heusch G, Schulz R, Erbel R. Inflammatory markers in coronary heart disease: coronary vascular versus myocardial origin? Circulation, 2003, 108(1):e4.
- [14] 管高峰,华先平,王琳,等.丹红注射液对动脉粥样硬化家兔血管壁炎症的影响.中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(10):884-886.
- [15] 史卫国,王津文,毕建亭.葛根素对急性冠状动脉综合征患者胰岛素抵抗及纤溶活性的影响.中国中西医结合急救杂志,2004,11(5):307-310.
- [16] 吴沃栋,许耘红,谭佩仪. D-二聚体及与纤溶酶原激活物抑制剂-1 比值评价合并糖耐量减低急性冠状动脉综合征患者纤溶受抑的研究.中国危重病急救医学,2003,15(8):472-475.

(收稿日期:2010-04-13)

(本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

喉外伤 36 例临床分析

祝建勋

(山西大同第三医院耳鼻喉科,山西 大同 037008)

【关键词】 喉外伤;并发症;临床分析

中图分类号:R767.8 文献标识码:B DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2010.05.013

笔者 1986 年至 2008 年收治喉、气管外伤患者 36 例,现报告如下。

1 临床资料

36 例患者中男 30 例,女 6 例;年龄 16~71 岁,平均 36 岁。开放性损伤 21 例,其中伤及环状软骨及环甲膜 7 例,喉软骨及气管环多处割伤者 10 例,气管环多处损伤 4 例。伤后均有不同程度的呼吸困难、痰中带血、发音困难、疼痛等症状。闭合性创伤 15 例,其中伤后出现明显呼吸困难 6 例,暗哑 5 例,皮下气肿 3 例,杓状软骨移位 1 例。

治疗方法:21 例开放性损伤者因伤口都穿通喉气管并有不同程度呼吸困难,故在伤口紧急彻底止血、缝合的同时进行了低位气管紧急切开术,保持呼吸通畅,并给予静脉输液扩容。在清创缝合

时设法保留游离的黏膜及软骨碎片,仔细地按层对位缝合,恢复解剖结构,对伤口深部感染者给予软橡皮条引流,适当加压包扎,注射抗伤风血清,抗生素,病情稳定后下鼻饲食。伤口均为 I 期愈合并拔除套管。15 例闭合性喉气管创伤患者经采用抗生素、激素、消水肿、给氧、保持呼吸道通畅的治疗,均已治愈;3 例皮下气肿在 72 h 后自行吸收;1 例杓状软骨移位纤维喉镜下复位失败后转院。

2 讨论

喉气管损伤要及时处理呼吸困难、出血、休克三大危急情况,还应防止喉气管狭窄等并发症的发生。轻度的创伤无软骨骨折、不伴有明显的呼吸困难及喉喘鸣时,在严密观察的同时,采用抗生素、激素、消水肿、给氧、保持呼吸道通畅的治疗;中度创伤伴有明显的呼吸困难时应及时进行低位气管切开,预防窒息,

确保呼吸道通畅。禁忌自颈部创口直接插入气管套管,以防喉部或气管产生肉芽组织或瘢痕性狭窄。颈部创口不可行外科扩创术,只能除去已经失活的组织,以免组织缺损过多,妨碍愈合后的生理功能。深部感染伤口不可用硬质橡皮管引流,以防刺破附近大血管发生大出血。

对于喉外伤应在及时彻底止血、保持呼吸道通畅的情况下仔细检查喉部情况,同时要及时纠正休克,进行静脉补液扩容,有条件时给予输血,纤维喉镜、喉 CT、MRI 检查都有助于定位诊断。虽然 CT、MRI 不可能早期诊断微小或非固定的气道损伤,但对一些损伤严重的病例,可补充临床检查不完善部位。明确修复范围,能准确估计软组织损伤和软骨移位,有非常好的临床实用价值。

(收稿日期:2010-03-27)

(本文编辑:李银平)

作者简介:祝建勋(1959-),男(汉族),山西省人,副主任医师。