

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)18-0093-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.18.020



丹参多酚酸盐辅助用于急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术围术期临床观察*

胡小春, 叶丛, 马瑞松, 周燕, 李海涛

(海南省人民医院, 海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨丹参多酚酸盐辅助用于择期行经皮冠状动脉介入术(PCI)急性心肌梗死(AMI)患者的效果。方法 选取医院2018年8月至2021年8月收治的择期行PCI的AMI患者102例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各51例。两组患者均予AMI二级预防治疗并择期行PCI,术后均予抗血小板聚集治疗等;观察组患者于术前1周至术后1周加用注射用丹参多酚酸盐。结果 观察组总有效率为94.12%,显著高于对照组的80.39%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者术后即刻心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级为Ⅲ级的患者占比显著高于对照组($P < 0.01$);与对照组比较,观察组术后7d左室收缩末期容积、左室舒张末期容积及血清乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶、肌酸激酶、羟丁酸脱氢酶、脑钠肽、内皮素-1水平及miR-1,miR-208b,miR-146a表达水平均显著降低($P < 0.05$),左室射血分数、一氧化氮水平均显著升高($P < 0.05$)。结论 丹参多酚酸盐用于择期行PCI的AMI患者,可有效提高其血管疏通后心肌血流灌注,改善心功能,减轻术后心肌损伤,提高血管内皮功能,同时可调节血清miR-1,miR-208b,miR-146a的表达水平。

关键词:丹参多酚酸盐;经皮冠状动脉介入术;急性心肌梗死;围术期;微小RNA;心功能;辅助治疗

Clinical Observation of Salvia Miltiorrhiza Polyphenolate in the Adjuvant Treatment of Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention During Perioperative Period

HU Xiaochun, YE Cong, MA Ruisong, ZHOU Yan, LI Haitao
(Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of salvia miltiorrhiza polyphenolate in the adjuvant treatment of patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing elective percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 102 AMI patients undergoing elective PCI admitted to the hospital from August 2018 to August 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 51 cases in each group. The patients in the two groups were given secondary preventive treatment for AMI, elective PCI, and were given antiplatelet aggregation treatment after surgery. On this basis, the patients in the observation group were given Salvia Miltiorrhiza Polyphenolate for Injection from one week before surgery to one week after surgery. **Results** The total effective rate in the observation group was 94.12%, which was significantly higher than 80.39% in the control group ($P < 0.05$). Compared with that in the control group, the proportion of patients with the immediate thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow grading following surgery of grade Ⅲ in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). Compared with those in the control group, the left ventricular end - systolic volume (LVESV), left ventricular end - diastolic volume (LVEDV), serum lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase - MB (CK - MB), creatine kinase (CK), hydroxybutyrate dehydrogenase (HBDH), brain natriuretic peptide (BNP), endothelin - 1 (ET - 1) levels, miR - 1, miR - 208b and miR - 146a expression levels 7 d after surgery in the observation group significantly decreased ($P < 0.05$), and the left ventricular ejection fraction (LVEF) and nitric oxide (NO) levels 7 d after surgery in the observation group significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of salvia miltiorrhiza polyphenolate in AMI patients undergoing elective PCI can effectively improve myocardial perfusion after vascular patency, improve cardiac function, alleviate postoperative myocardial injury, increase vascular endothelial function, and regulate the expression levels of serum miR - 1, miR - 208b and miR - 146a.

Key words: salvia miltiorrhiza polyphenolate; percutaneous coronary intervention; acute myocardial infarction; perioperative period; microRNA; cardiac function; adjuvant treatment

急性心肌梗死(AMI)可引发胸痛、胸闷等症 及时疏通梗阻血管,恢复心肌供血,减轻心肌损伤是救治的关键。经皮冠状动脉介入术(PCI)可有效疏通梗阻

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[18A200149]。

第一作者:胡小春,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为冠心病、心力衰竭的治疗,(电子信箱)lingzy11063358@163.com。

血管,快速改善心肌缺氧、缺血状态^[3],但术后易形成微血栓,出现再狭窄、低灌注等,造成心肌损伤,增加术后不良心血管事件发生^[4]。因此,围术期提高心肌血流灌注、减轻心肌损伤十分必要。丹参多酚酸盐具有保护心肌、扩张血管、改善血管内皮功能等作用,目前主要用于冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)心绞痛的治疗,且效果良好^[5]。微小RNA(miRNA)可在转录后调控靶基因表达。有研究证实,AMI患者外周血miR-1, miR-208b, miR-146a表达水平会升高,且其水平与血管内皮损伤程度密切相关,可用于评估AMI患者PCI术后左室功能及不良心血管事件发生风险^[6-8]。但临床尚无丹参多酚酸盐对行PCI的AMI患者miR-1, miR-208b, miR-146a表达水平影响的相关报道。基于此,本研究中探讨了该影响趋势,以为择期行PCI的AMI患者临床用药方案的制订提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》^[9]中AMI诊断标准;首次发病,且发病至入院时间超过24h;年龄18~70岁;冠状动脉造影可见至少存在1支主血管闭塞或狭窄程度>75%;具备择期PCI指征;愿意配合相关检查、治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦审号:20180202029),患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:肝肾等重要器官功能障碍;恶性肿瘤;既往有心脏手术史、心肌梗死史;存在免疫、血液系统疾病;合并全身感染性疾病、心脏瓣膜病、充血性心力衰竭、心源性休克等;对本研究中的拟用药物存在禁忌证;过敏体质。

病例选择与分组:选取医院2018年8月至2021年8月收治的择期行PCI治疗的AMI患者102例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各51例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者入院后均予AMI二级预防治疗,包括使用阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物、 β -受体阻滞剂,以及硝酸酯类药物、低分子肝素等;择期行PCI治疗,术后继续予抗血小板聚集维持治疗,并口服硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲<杭州>制药有限公司,国药准字H20056410,规格为每片75mg),每次75mg,每天2次,阿司匹林肠溶片(Bayer S. p. A., 国药准字J20080078,规格为每片100mg),每次100mg,每天1次,同时根据患者的病情予硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂、 β -受体阻滞剂等药物治疗。

表1 两组患者一般资料比较($n=51$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=51$)

项目	观察组	对照组	χ^2 / t 值	P 值
性别(男/女,例)	30/21	28/23	0.160	0.689
年龄($\bar{X}\pm s$,岁)	51.24 \pm 5.42	50.38 \pm 5.01	0.832	0.407
体质量指数($\bar{X}\pm s$,kg/m ²)	22.93 \pm 1.56	22.71 \pm 1.40	0.750	0.455
Killip心功能分级 [例(%)]	I级 24(47.06)	26(50.98)	0.157	0.692
	II级 27(52.94)	25(49.02)		
合并症[例(%)]	高血压 28(54.90)	30(58.82)	0.160	0.689
	糖尿病 15(29.41)	24(47.06)	3.363	0.067
	高脂血症 18(35.29)	16(31.37)	0.177	0.674
梗死部位[例(%)]	广泛前壁 19(37.25)	21(41.18)	0.367	0.947
	前间壁 15(29.41)	13(25.49)		
	下壁 11(21.57)	10(19.61)		
	其他 6(11.76)	7(13.73)		

观察组患者加用注射用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司,国药准字Z20050247,规格为每瓶50mg)150mg,溶于250mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,每天1次,于术前7d起应用至术后7d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级。0级,血流灌注、闭塞血管远端无血流;I级,能通过部分造影剂,冠状动脉狭窄远端充盈不全;II级,冠状动脉狭窄远端可完全充盈,显影、造影剂慢消除;III级,正常造影。2)心功能指标。采用彩色多普勒超声诊断仪测定患者左室收缩末期容积(LVESV)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVEDV),均重复测量3次,取平均值;取患者空腹静脉血约3mL,3500r/min离心10min,取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定脑钠肽(BNP)水平,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供,严格按试剂盒说明书操作。3)心肌酶谱。采用AU2700型全自动生化分析仪、以ELISA法测定肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)水平,试剂盒由上海玉兰生物技术有限公司提供,严格按试剂盒说明书操作。4)血管内皮功能。以硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO)水平,以放射免疫法测定内皮素-1(ET-1)水平,试剂盒均由上海信帆生物科技有限公司提供,严格按试剂盒说明书操作。5)miRNA。采集患者静脉血约3mL,提取血清总RNA,以荧光定量聚合酶链反应测定miR-1, miR-208b, miR-146a表达情况,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达水平。

疗效判定^[10]:根据胸痛、胸闷、心悸、气短中医证候的严重程度进行评分,无症状、症状轻微、中度症状、重度症状,分别计0,2,4,6分。疗效指数=(治疗前证候总

积分 - 治疗后证候总积分) / 治疗前证候总积分 × 100%。显效, 疗效指数 ≥ 70%, 心电图恢复(或大致恢复)正常; 有效, 疗效指数为 30% ~ 69%, 心电图 S - T 段回升 0.05 mV 以上; 无效, 疗效指数 < 30%, 心电图无显著改善, 甚至加重。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析。计数资料以率 (%) 表示, 行 χ^2 检验, 有序分类变量行 *Ridit* 检验; 计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 组间比较行独立样本 *t* 检验, 组内比较行配对 *t* 检验。采用双侧检验, $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6 (表 3 中, 观察组治疗前后比较, $u = 7.791, P < 0.001$; 对照组治疗前后比较, $u = 5.360, P < 0.001$; 治疗前组间比较, $u = 0.343, P = 0.734$; 术后即刻组间比较, $u = 3.132, P = 0.002$)。

表 2 两组患者临床疗效比较 [例 (%), $n = 51$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 51$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	27(52.94)	21(41.18)	3(5.88)	48(94.12)
对照组	20(39.22)	21(41.18)	10(19.61)	41(80.39)
χ^2 值				4.320
<i>P</i> 值				0.038

表 3 两组患者 TIMI 血流分级比较 [例 (%), $n = 51$]

Tab. 3 Comparison of TIMI blood flow grading between the two groups [case (%), $n = 51$]

组别	时间	0 级	I 级	II 级	III 级
观察组	治疗前	27(52.94)	24(47.06)	0(0)	0(0)
	术后即刻	2(3.92)	7(13.73)	19(37.25)	23(45.10)
对照组	治疗前	25(49.02)	26(50.98)	0(0)	0(0)
	术后即刻	7(13.73)	18(35.29)	14(27.45)	12(23.53)

表 4 两组患者心功能指标比较 ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

Tab. 4 Comparison of cardiac function indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

时间	组别	LVEDV(mL)	LVEF(%)	LVESV(mL)	BNP(ng/L)
治疗前	观察组	140.23 ± 15.66	42.03 ± 4.33	82.73 ± 9.68	419.56 ± 29.54
	对照组	143.92 ± 16.87	41.34 ± 4.04	79.92 ± 11.31	425.65 ± 32.54
	<i>t</i> 值	1.145	0.832	1.348	0.990
	<i>P</i> 值	0.255	0.407	0.181	0.325
术后 7 d	观察组	119.59 ± 13.51*	49.41 ± 5.11*	62.51 ± 7.05*	205.84 ± 18.65*
	对照组	126.73 ± 16.17*	46.94 ± 4.77*	66.37 ± 8.42*	227.26 ± 21.44*
	<i>t</i> 值	2.420	2.523	2.510	5.383
	<i>P</i> 值	0.017	0.013	0.014	< 0.001

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表 5 至表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 4 - 6).

表 5 两组患者心肌酶谱水平比较 ($\bar{X} \pm s, U/L, n = 51$)

Tab. 5 Comparison of myocardial enzymogram levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, U/L, n = 51$)

时间	组别	CK-MB	LDH	CK	HBDH
治疗前	观察组	82.95 ± 9.85	188.62 ± 28.97	198.26 ± 32.73	183.33 ± 27.84
	对照组	80.98 ± 11.02	185.76 ± 30.31	203.21 ± 30.99	179.83 ± 30.02
	<i>t</i> 值	0.952	0.487	0.784	0.611
	<i>P</i> 值	0.344	0.627	0.435	0.543
术后 7 d	观察组	39.69 ± 6.28*	124.22 ± 19.05*	130.57 ± 26.41*	134.23 ± 24.63*
	对照组	43.96 ± 7.53*	133.09 ± 21.54*	143.62 ± 30.29*	145.44 ± 29.52*
	<i>t</i> 值	3.110	2.203	2.319	2.082
	<i>P</i> 值	0.002	0.030	0.022	0.040

表 6 两组患者血管内皮功能指标及血清 miRNA 指标比较 ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

Tab. 6 Comparison of vascular endothelial function indicators and serum miRNAs between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

时间	组别	ET-1(ng/L)	NO(μ mol/L)	miR-1	miR-208b	miR-146a
治疗前	观察组	93.05 ± 9.33	54.26 ± 8.15	1.53 ± 0.29	1.24 ± 0.25	1.42 ± 0.30
	对照组	95.89 ± 8.84	52.76 ± 9.96	1.48 ± 0.33	1.18 ± 0.29	1.38 ± 0.28
	<i>t</i> 值	1.578	0.832	0.813	1.119	0.696
	<i>P</i> 值	0.118	0.407	0.418	0.266	0.488
术后 7 d	观察组	51.26 ± 6.48*	70.55 ± 12.84*	0.63 ± 0.16*	0.55 ± 0.14*	0.71 ± 0.20*
	对照组	54.63 ± 7.39*	64.96 ± 10.92*	0.75 ± 0.21*	0.63 ± 0.18*	0.83 ± 0.24*
	<i>t</i> 值	2.449	2.368	3.246	2.505	2.743
	<i>P</i> 值	0.016	0.020	0.002	0.014	0.007

3 讨论

PCI 可快速疏通梗阻血管, 恢复心肌血流灌注, 减少心肌细胞坏死, 从而挽救 AMI 患者的生命, 但需在患者发病 24 h 内进行, 部分患者因错过急诊治疗时间窗而只能择期行 PCI 以改善心肌血流灌注状况^[11], 且在此期间需通过药物治疗改善心肌供血。PCI 还可造成血管内膜损伤, 同时血栓、斑块碎屑可随血液循环进入微循环, 引发微循环障碍, 从而导致心肌血液灌注量低及心肌损伤, 这也是术后心血管不良事件发生的重要原因^[12]。因此, 围术期减轻心肌损伤、增加 PCI 术后血液灌注对改善预后十分重要。AMI 患者择期行 PCI 前需予常规二级预防治疗, 缓解患者的心肌缺血情况, 同时术后仍需长期予抗血小板聚集药物以预防血栓形成^[13]。然而多数患者在 PCI 术后仍有可能发生慢血流或无复流情况, 从而导致心肌无法有效恢复灌注, 影响疗效^[14]。故仍需进一步改进其治疗方案, 减轻围术期心肌及血管内皮损伤, 改善心肌血供。

中药丹参具有活血、化瘀等功效, 有利于心血管疾病的治疗, 注射用丹参多酚酸盐有效成分为丹参中水溶性物质, 可有缓解心肌缺血、增加冠状动脉血流量, 故可用于 PCI 围术期辅助治疗。侯丽芳等^[15]对择期行

PCI的患者手术前后采用丹参多酚酸盐注射液治疗,发现术后心肌损伤情况明显减轻,且心功能改善明显。本研究中,观察组总有效率显著高于对照组,证实血管疏通后心肌血流灌注及心功能可明显提升。分析原因为,注射用丹参多酚酸盐可抑制血小板聚集、黏附,改善心肌血供,且作用维持时间较长,能使患者心肌持续受到血流灌注,有助于减轻心肌损伤程度^[16]。术前应用注射用丹参多酚酸盐不仅能有效提高患者的心肌血流量,防止梗死心肌区域扩大,还能稳定血流动力学,促进PCI术后心肌血流灌注恢复。有研究指出,心肌细胞长时间缺血可导致缺血性损伤,改变心肌细胞膜通透性,导致心肌中LDH,CK-MB,CK,HBDH,BNP等物质进入血液,其水平与心肌损伤程度呈正相关^[17]。本研究结果显示,观察组患者术后7d的血清LDH,CK-MB,CK,HBDH,BNP水平均显著低于对照组,说明围术期加用注射用丹参多酚酸盐可保护心肌细胞,从而减轻心肌损伤。结合既往研究分析认为,注射用丹参多酚酸盐可有效强化抗血小板聚集效果,促使斑块稳定、血栓消退,增加心肌血流量,减轻心肌细胞损伤,同时还可抑制钙离子内流,清除多余氧自由基,促使细胞内三磷酸腺苷(ATP)形成,从而减轻缺氧-复氧引发的心肌损伤,降低心肌酶谱水平^[18]。

有研究指出,PCI术中支架置入可使血管内膜脱落,引发血管内皮损伤,而血管内皮功能受损也是影响PCI效果的重要原因之一^[19]。注射用丹参多酚酸盐可提升血管内皮迁移速率,调节内皮细胞中NO和ET-1水平,促使受损血管修复、再生,改善血管内皮功能^[20],本研究结果与之类似。心功能基因表达谱的改变可使心脏发生病理变化,miRNA作为基因表达的重要调控者,其在AMI的发生、发展中具有重要调控作用,通过测定相关miRNA表达可评估治疗情况及预后效果^[21]。本研究结果显示,观察组患者术后7d的miR-1,miR-208b,miR-146a表达水平均低于对照组,推测注射用丹参多酚酸盐或能通过降低3种miRNA表达水平提高疗效。

综上所述,注射用丹参多酚酸盐辅助用于择期行PCI的AMI患者围术期,可有效提高血管疏通后心肌血流灌注,减轻术后心肌损伤,提高血管内皮功能,改善心功能,同时通过调节血miR-1,miR-208b,miR-146a表达水平而提高疗效。

参考文献

[1] KAPUR NK, THAYER KL, ZWECK E. Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction [J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2020, 16(1):16-21.
[2] GULATI R, BEHFAR A, NARULA J, et al. Acute Myocardial

Infarction in Young Individuals [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(1):136-156.
[3] AKBARI T, AL-LAMEE R. Percutaneous Coronary Intervention in Multi-Vessel Disease [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2022, 44:80-91.
[4] SAITO Y, KOBAYASHI Y. Percutaneous coronary intervention strategies in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease: Completeness, timing, lesion assessment, and patient status [J]. *J Cardiol*, 2019, 74(2):95-101.
[5] CHACKO L, HOWARD JP, RAJKUMAR C, et al. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2020, 13(2):e006363.
[6] 杨莉,柴国祥. 急性心肌梗死患者血清IMA、miR-1、H-FABP水平变化及其诊断价值分析 [J]. *山东医药*, 2019, 59(8):64-66.
[7] XUE S, ZHU W, LIU DC, et al. Circulating miR-26a-1, miR-146a and miR-199a-1 are potential candidate biomarkers for acute myocardial infarction [J]. *Mol Med*, 2019, 25(1):18.
[8] SEOK H, LEE H, LEE S, et al. Position-specific oxidation of miR-1 encodes cardiac hypertrophy [J]. *Nature*, 2020, 584(7820):279-285.
[9] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(4):397-404.
[10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:24-74.
[11] SILVAIN J, LATTUCA B, BEYGUI F, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10264):1737-1744.
[12] XI Z, LI J, QIU H, et al. Clopidogrel After Complex Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(1):768190.
[13] ANGIOLILLO DJ, GALLI M, COLLET JP, et al. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention [J]. *EuroIntervention*, 2022, 17(17):e1371-e1396.
[14] VOLL F, KUNA C, NDREPEPA G, et al. Antithrombotic treatment in primary percutaneous coronary intervention [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021, 19(4):313-324.
[15] 侯丽芳,首云锋. 丹参多酚酸盐注射液对PCI术相关心肌损伤及神经内分泌激素、血管内皮功能及心功能的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(23):2573-2576.
[16] 白玲强,马晓燕,高君丽,等. 增强型体外反搏联合丹参多酚酸盐治疗顽固性心绞痛的疗效及对炎性因子、血管内皮功能影响观察 [J]. *心脑血管病防治*, 2021, 21(4):371-374.
[17] 张梦达,冯俊,孙召金,等. 不同年龄段心肌梗死患者心肌酶、肌钙蛋白及BNP表达水平及其临床意义 [J]. *中国*