

丹参多酚酸盐对急性心肌梗死患者血清 sCD40L、E-选择素、P-选择素的影响

杨溶海, 方长庚, 梁建光
(佛山市三水区人民医院心血管内科, 广东省佛山市 526100)

[关键词] 丹参多酚酸盐; 急性心肌梗死; sCD40L; E-选择素; P-选择素
[摘要] **目的** 通过检测急性心肌梗死患者治疗前后血清 sCD40L、E-选择素、P-选择素水平,探讨丹参多酚酸盐治疗急性心肌梗死的机制。**方法** 采用随机分组的方法,将 120 例急性心肌梗死分为治疗组 60 例和对照组 60 例。两组均给予常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用丹参多酚酸盐注射液,静脉滴注,14 天。观察两组治疗前后临床症状,测定治疗前后血清 sCD40L、E-选择素、P-选择素水平。**结果** 常规治疗及丹参多酚酸盐治疗可明显改善临床症状,并有效降低血清 sCD40L、E-选择素、P-选择素水平。治疗组 sCD40L、E-选择素、P-选择素降低幅度均明显大于对照组($P<0.05$),其中 sCD40L 与 P-选择素呈显著正相关($r=0.698, P<0.01$),sCD40L 与 E-选择素呈显著正相关($r=0.692, P<0.01$)。**结论** 丹参多酚酸盐能明显改善急性心肌梗死临床症状,其机制可能通过降低血清中 sCD40L,影响 E-选择素、P-选择素水平从而改善内皮功能及减少斑块炎症有关。
[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Influence of Salvianolate Therapy on Serum sCD40L and E-selectin, P-selectin in Patients with Acute Myocardial Infarction

YANG Rong-Hai, FANG Chang-Geng, and LIANG Jian-Guang
(Department of Cardiology, People's Hospital of Sanshui District, Foshan, Guangdong 526100, China)

[KEY WORDS] Salvianolate; Myocardial Infarction; sCD40L; E-selectin; P-selectin
[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the clinical effect of Salvianolate on patients with acute myocardial infarction (AMI) by detecting the level of sCD40L and E-selectin and P-selectin in blood serum. **Methods** 120 patients with AMI were enrolled in the study and were randomly assigned to the Salvianolate group (60 patients) and the routine group (60 patients). All patients were treated with conventional drugs, while the Salvianolate group was administered with Salvianolate additionally for 14 days. The change of symptoms was observed and the levels of sCD40L and E-selectin, P-selectin was recorded before and after the treatments respectively. **Results** Both Salvianolate group and routine group could ameliorate the symptom and the level of sCD40L, E-selectin and P-selectin in the two groups was decreased. Compared with routine group, Salvianolate further decreased the level of sCD40L and E-selectin and P-selectin ($P<0.05$). Serum sCD40L was significantly correlated with P-selectin ($r=0.698, P<0.01$), while serum sCD40L was significantly correlated with E-selectin ($r=0.692, P<0.01$). **Conclusion** Salvianolate significantly improved the symptoms of AMI patients. That reduction of sCD40L, E-selectin and P-selectin might be one of the mechanisms responsible for improving clinic syndrome.

目前研究认为,急性心肌梗死与炎症致斑块不稳定、内皮细胞损伤、血小板活化、血脂紊乱等密切相关,其中炎症反应和血小板活化起到了关键性作用^[1]。可溶性 CD40L(sCD40L)作为斑块不稳定、炎症加剧的指标与斑块的易损性之间存在相关性^[2]。选择素^[3]是新发现的炎症细胞因子,促进血小板黏附、聚集和活化,导致血小板血栓形成,同时可介导白细胞的黏附和聚集,参与动脉粥样硬化的形成。本研究旨在研究丹参多酚酸盐治疗急性心肌梗死前后血清 sCD40L、E-选择素、P-选择素的变化,了解

[收稿日期] 2013-11-14
[基金项目] 佛山市科技局医学类攻关项目基金资助(201208307)
[作者简介] 杨溶海,硕士研究生,副主任医师,研究方向为心血管疾病研究,E-mail 为 ECE139@163.com。

早期丹参多酚酸盐治疗急性心肌梗死对斑块稳定和免疫炎症抑制的影响,探讨早期应用丹参多酚酸盐的有效性和安全性。

1 对象和方法

1.1 临床资料

选择我院心血管内科 2010 年 10 月~2012 年 10 月期间住院的急性心肌梗死患者 120 例。入选患者均符合 2010 年中华医学会心血管分会和中华心血管病杂志编辑委员会联合制定的《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[4]中所推荐的急性心肌梗死诊断标准;其中 ST 抬高型急性心肌梗死 52 例,非 ST 抬高型急性心肌梗死 68 例,随机分为两组:治疗组 60 例,其中男 43 例,女 17 例,年龄 68.9 ± 16.4 (65~81) 岁;对照组 60 例,其中男 41 例,女 19 例,年龄 69.3 ± 16.9 (67~80) 岁,6~17 年,各组在年龄、性别、病程、病因等差异均无统计学意义。

1.2 治疗方法

对照组采用常规治疗,按心血管指南给予再灌注治疗及标准 ABCD 方案(阿司匹林、波立维)抗凝, β 受体阻滞剂(倍他乐克),稳定斑块(立普妥),硝酸酯类抗心绞痛,治疗组采用常规治疗加用丹参多酚酸盐 200 mg+5% 葡萄糖注射液静脉滴注,每日一次,14 天为一个疗程。两组均连续治疗 14 天,治疗前后检测血清 sCD40L、E-选择素、P-选择素水平。

1.3 观察指标

用药前后临床心绞痛发作次数、持续时间,12 导联静息心电图缺血性改变,血常规、肝功、肾功及心肌酶谱、药物不良反应等。

1.4 疗效判定标准^[5]

显效:心绞痛发作次数和持续时间比用药前减少 $\geq 80\%$,静息心电图原有缺血性 ST 段改变恢复正常或恢复 >0.1 mV,缺血性倒置 T 波变为直立;有效:心绞痛发作次数和持续时间减少 50%~80%,静息心电图缺血性 ST 段改变恢复 0.05~0.1 mV,或主要导联倒置 T 波变浅 50% 以上,或由平坦转为直立;无效:心绞痛发作次数和持续时间减少 $<50\%$ 或恶化,静息心电图与治疗前相比无明显改善或恶化。

1.5 试剂

标本留取及处理方法所有患者入院即刻抽取外周静脉血,静置后 3 500 r/min 离心 5 min,取上清液-80℃ 保存,试剂格按说明操作,血清 sCD40L、E-

选择素、P-选择素采用酶联免疫吸附实验测定。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后心绞痛症状改善情况

治疗后心绞痛缓解按既定疗效标准评定:治疗组总有效率为 96.67%,对照组总有效率为 56.67%,治疗后治疗组改善明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1. 两组患者心绞痛症状改善情况比较

Table 1. Comparing the symptom of two groups after the treatment

分 组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	60	38	20	2	96.67% ^a
对照组	60	26	28	6	56.67%

a 为 $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 两组治疗前后血清 sCD40L、E-选择素、P-选择素水平的变化

治疗前两组患者血清 sCD40L、E-选择素、P-选择素水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后两组 sCD40L、E-选择素、P-选择素水平均显著下降 ($P < 0.05$),治疗组下降均优于对照组 ($P < 0.05$;表 2)。

表 2. 两组治疗前后血清 sCD40L、E-选择素、P-选择素水平的变化

Table 2. Comparing the levels of sCD40L, E-selectin and P-selectin after treatments

分 组		sCD40L ($\mu\text{g/L}$)	E-选择素 ($\mu\text{g/L}$)	P-选择素 ($\mu\text{g/L}$)
治疗组	治疗前	36.35 ± 2.86	78.12 ± 13.51	356 ± 52
	治疗后	$8.12 \pm 2.32^{\text{ab}}$	$47.91 \pm 12.72^{\text{ab}}$	$221 \pm 41^{\text{ab}}$
对照组	治疗前	35.53 ± 2.33	77.31 ± 13.46	349 ± 51
	治疗后	$10.03 \pm 3.17^{\text{b}}$	$52.35 \pm 13.28^{\text{b}}$	$245 \pm 38^{\text{b}}$

a 为 $P < 0.05$,与对照组治疗后比较;b 为 $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.3 sCD40L 与 E-选择素、P-选择素的相关性

对 sCD40L 水平与 P-选择素水平进行线性相关分析,其中 sCD40L 与 P-选择素呈显著正相关 ($r = 0.698, P < 0.01$);sCD40L 水平与 E-选择素水平进

行线性相关分析,其中 sCD40L 与对 E-选择素呈显著正相关($r=0.692, P<0.01$)。

2.4 不良反应

治疗组患者对丹参多酚酸盐均有较好的耐受性,临床出现因滴速过快所致心悸 2 例,轻度头晕、头痛 2 例,调整滴速后,不适症状缓解,均可全程用药。对照组在治疗过程无异常表现。

3 讨论

急性心肌梗死是以冠状动脉内不稳定的动脉粥样斑块破裂或糜烂引起急性血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征,伴随急性心衰、休克、心律失常等并发症,严重影响人们的健康。如何能延缓或阻断动脉粥样硬化的发生发展,使粥样斑块稳定以及防止血栓的形成已成为当今研究的热点。目前发现炎症在动脉硬化的病程进展中起着重要的作用^[6]。

选择素^[3]是近年来研究较多的炎症细胞因子,其中血小板 P-选择素参与内皮细胞活化,并使得内皮细胞表面选择素表达增加,通过 PSGL-1 促进白细胞在血管壁上黏附、滚动,从而促进炎症反应,参与动脉粥样硬化的形成。在斑块破裂后暴露出内皮下组织,内皮下的胶原、纤维连接蛋白等通过选择素配体与血小板表面受体结合,促进血小板黏附、聚集和活化,导致血小板血栓形成。因此,P-选择素在冠状动脉粥样硬化和冠状动脉血栓形成的过程中起到了重要作用。且研究发现冠状动脉粥样硬化狭窄的程度越重,P-选择素水平就越高,在一定程度上,P-选择素可以作为反映冠状动脉粥样硬化程度和数量的指标。E-选择素是炎症细胞因子,介导白细胞的黏附和聚集,与血管生成关系密切,被认为是内皮细胞增殖的标志。

本研究中 sCD40L 与 E-选择素、P-选择素水平呈正相关,而 sCD40L 可能是通过如下机制来影响 E-选择素、P-选择素水平。CD40-CD40L^[7]是炎症过程中重要的信号通路,CD40-CD40L 相互作用产生一系列炎症反应:通过参与淋巴细胞的激活和细胞因子的分泌,促进血管的慢性炎症反应,同时促进血管内皮细胞和平滑肌细胞表达黏附分子如 VCAM-1、E-选择素、P-选择素和 ICAM-1,增加血管内皮生长因子的表达,从而刺激新生血管的生成。sCD40L 可能通过一系列机制促进内皮细胞和平滑

肌细胞表达 E-选择素及 P-选择素的生成,介导炎症反应,参与动脉粥样硬化的形成。

丹参多酚酸盐是从丹参中提取的具有心血管活性的水溶性有效成分制成的冻干粉针剂,有效成分中丹参乙酸镁的含量超过 80%,其余为丹参乙酸镁的同系物,如紫草酸镁、紫草酸二钾和迷迭香酸钠等。本研究发现丹参多酚酸盐可减少冠心病心绞痛的发作,能显著降低血清 sCD40L 水平,从而降低 E-选择素、P-选择素水平。丹参多酚酸盐^[8]可能通过抑制血小板聚集、抗血栓形成、清除自由基、抗氧化、抑制 ox-LDL 的形成、调节血脂代谢与内皮细胞功能^[9],从而显著减低血清 sCD40L 水平,进而影响 E-选择素、P-选择素水平达到改善内皮功能,减少炎症反应,稳定斑块。

此项结果提示丹参多酚酸盐可能通过低血清 sCD40L 水平,影响 E-选择素、P-选择素水平,调控不稳定斑块部位的炎症反应等机制来改善内皮功能,逆转或减慢血管的重塑,降低急性冠状动脉事件的发生率。抗炎症反应及改善内皮细胞功能可能是丹参多酚酸盐防治急性心肌梗死机制之一。

[参考文献]

[1] 吴娜,宋达琳,康维强,等. 急性冠脉综合征患者冠脉斑块易损性与 sCD40 配体等血管因子的定量关系[J]. 疑难病杂志 2008, 7(6): 63-68.

[2] Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2013, 35(9): 578-589.

[3] 潘莹,周碧蓉,翟志敏. 血小板 P-选择素与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(10): 1 237-239.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 35(4): 295-304.

[5] Zeng B, Prasan A, Fung KC. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and -2 in patients with symptomatic coronary artery disease[J]. Intern Med, 2005, 35(6): 331-335.

[6] 袁平年. 冠状动脉粥样硬化斑块相关炎症因子的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(2): 363-366.

[7] Andre P, Nannim-Ahimo L, Prasad SK, et al. Platelet-derived CD40L the switch-hitting player of cardiovascular disease[J]. Circulation, 2002, 106(8): 896-899.

[8] 任玉芳,任翠莲,李方江,等. 丹参多酚酸盐对小稳定型心绞痛患者血小板功能的影响[J]. 中国药业, 2008, 17(21): 3-5.

[9] 王明伟,张殿福,唐建金,等. 丹参多酚酸盐对猪急性心肌梗死后心肌细胞凋亡和心功能的影响[J]. 中西医结合报, 2009, 7(2): 140-144.

(此文编辑 李小玲)