

长期应用丹参酮ⅡA可减缓 OPCAB 术后移植静脉桥狭窄

韩 露, 张继倬, 陈兴华

(首都医科大学附属北京世纪坛医院心外科, 北京市 100038)

[关键词] 丹参酮ⅡA; 非体外冠状动脉旁路移植; 静脉桥狭窄
[摘 要] 目的 研究丹参酮ⅡA 对非体外冠状动脉旁路移植(OPCAB)术后移植静脉桥狭窄的影响。方法 选取2006年~2010年 OPCAB 术后患者60例, 随机分为丹参酮ⅡA 组30例和对照组30例。随访3年后通过冠状动脉CT 观察冠状动脉移植静脉桥的狭窄程度。结果 丹参酮ⅡA 组静脉桥的狭窄程度明显低于对照组($P<0.05$)。结论 丹参酮ⅡA 可以延缓冠状动脉移植静脉桥狭窄。
[中图分类号] R6 [文献标识码] A

Long Term Application of Tanshinone II A Can Reduce the Vein Graft Stenosis After OPCAB

HAN Lu, ZHANG Ji-Zhuo, and CHEN Xing-Hua
(Department of Heart Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Affiliated with Capital Medical University, Beijing 100038)

[KEY WORDS] Tanshinone II A; Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting; Vein Graft Stenosis
[ABSTRACT] Aim To study the effect of tanshinone II A on the vein graft stenosis after off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB). Methods Sixty patients undergoing OPCAB from 2006 to 2010 were randomly divided into two groups treated with tanshinone II A (30 patients) or without tanshinone II A (30 patients). The vein graft stenosis was observed by CTA of heart after three years. Results The vein graft stenosis in the tanshinone II A group was decreased as compared with the control group ($P<0.05$). Conclusion Long term application of tanshinone II A can alleviate the vein graft stenosis after OPCAB.

非体外冠状动脉旁路移植(off-pump coronary artery bypass, OPCAB)是治疗冠状动脉严重狭窄的一种手术方法, 一般应用乳内动脉、大隐静脉作为旁路移植血管材料, 但对于大隐静脉桥的狭窄问题是影响冠状动脉旁路移植术后长期效果的重要因素^[1]。目前已经发现很多药物可以延缓大隐静脉桥狭窄的程度及时间, 但大隐静脉10年的通畅率只有50%左右^[2]。丹参酮ⅡA 是活血化瘀类中药丹参的脂溶性成分之一^[3], 具有改善微循环、清除氧自由基、具有抑制血小板聚集、抗血栓形成等作用, 在临床上主要应用冠心病、心绞痛、心动过速的治疗, 但对减缓静脉桥狭窄的研究比较少见, 本研究旨在对此进行探讨。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选自2006年3月至2010年6月在我院住院的

患者60例, 并已确诊冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠状动脉三支病变, 行 OPCAB 手术, 术中先游离大隐静脉及左乳内动脉, 应用左乳内动脉-前降支, 主动脉-大隐静脉-钝缘支(或序贯对角支)或主动脉-大隐静脉-右冠状动脉主干、后降支、左心室后支。随机分为两组: 丹参酮ⅡA 组30例, 男性20例, 女性10例, 年龄 61.0 ± 7.8 岁; 对照组30例, 男性19例, 女性21例, 年龄 61.2 ± 9.9 岁。两组术前及术中情况比较见表1和2, 手术过程均顺利, 无围手术期死亡及心肌梗死发生, 按时转出ICU, 病愈出院。

1.2 用药方法

OPCAB 术后, 对照组给予拜阿司匹林抗凝、欣康片扩冠、立普妥降脂等治疗, 根据患者心率加用β受体阻断药及钙离子拮抗剂。丹参酮ⅡA 组除上述正常治疗外, 于术后每3个月给予丹参酮80 mg +

[收稿日期] 2014-07-16 [修回日期] 2014-09-23

[作者简介] 韩露, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病、血管桥再狭窄及心肌保护, E-mail 为 moer031@163.com。张继倬, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病。陈兴华, 硕士, 住院医师, 研究方向为冠心病、心肌保护。

5% 葡萄糖 250 mL 静脉滴注 14 天(于当地医院或社区静脉滴注,定期随访,不少于 10 次治疗)。

1.3 观察指标

随访 3 年后,来我院门诊通过 Philips 256 螺旋 CT 扫描机进行冠状动脉 CT 检查(图 1),测量移植静脉狭窄程度。

1.4 统计学分析

组间率的比较采用 χ^2 检验,组间计量资料的比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1. 术前情况

项 目	丹参酮组 (<i>n</i> = 30)	对照组 (<i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值
脑血管病变(例)	4(13.3%)	6(20%)	0.48
外周血管病变(例)	7(23.3%)	9(30%)	0.34
糖尿病(例)	10(30%)	11(36.7%)	0.30
高脂血症(例)	14(46.7%)	16(53.3%)	0.27
高血压病(例)	12(40%)	10(33.3%)	0.29
吸烟史(例)	17(56.7%)	15(50%)	0.27
ACEI(例)	11(36.7%)	13(43.3%)	0.28
阿司匹林(例)	28(93.3%)	26(86.7%)	0.19
氯吡格雷(例)	6(20%)	8(26.7%)	0.37
β 受体阻断药(例)	21(70%)	19(63.3%)	0.30
钙离子拮抗剂(例)	14(46.7%)	17(56.7%)	0.60
利尿药(例)	7(23.3%)	9(30%)	0.34
他汀类药物(例)	25(83.3%)	27(90%)	0.14

表 2. 围手术期情况

项 目	丹参酮组 (<i>n</i> = 30)	对照组 (<i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值
手术时间(min)	210.0 \pm 46.5	220.0 \pm 56.3	0.26
EF	55.4% \pm 5.7%	55.9% \pm 4.7%	0.36
左乳内动脉	100%	100%	
静脉桥数	2.30 \pm 0.59	2.37 \pm 0.61	0.33
回旋支搭桥率	96.7%	96.7%	
对角支搭桥率	36.7%	43.3%	0.28
右冠搭桥率	96.7%	96.7%	
在院死亡率	0%	0%	
在院心梗率	0%	0%	
肝功能不全	30%	23.3%	0.34
肾功能不全	10%	16.7%	0.14

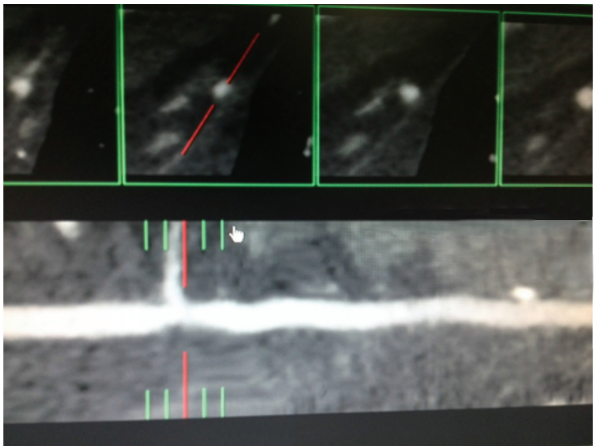


图 1. 通过冠状动脉 CT 对静脉桥血管的狭窄分析

Figure 1. The vein graft stenosis was observed by CTA

2 结 果

通过 3 年的随访,无死亡,无急性心肌梗死病例。两组患者的高血压、高脂血症、糖尿病控制不佳情况及吸烟无差别($P > 0.05$),通过冠状动脉 CT 检查发现钝缘支、右冠状动脉及对角支病变,但丹参酮 II A 组明显低于对照组($P < 0.05$;表 3 和图 2)。

表 3. 术后 3 年随访情况

项 目	丹参酮组	对照组	<i>P</i> 值
高血压控制不佳(例)	3(10%)	5(16.7%)	0.14
高脂血症控制不佳(例)	6(20%)	4(13.3%)	0.48
糖尿病控制不佳(例)	6(20%)	7(23.3%)	0.10
吸烟(例)	8(26.7%)	5(16.7%)	0.88
乳内动脉通畅率	100%	100%	
静脉血管桥数	2.30 \pm 0.59	2.37 \pm 0.61	0.33
钝缘支狭窄率	8.33% \pm 9.12%	16.33% \pm 10.33%	0.002
右冠状动脉狭窄率	7.33% \pm 7.39%	22.33% \pm 18.32%	0.0004
对角支狭窄率	9.09% \pm 10.74%	21.67% \pm 11.93%	0.0067

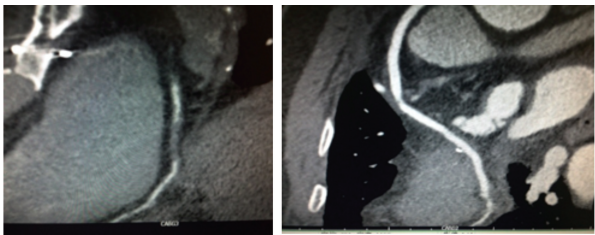


图 2. 静脉桥狭窄 左图为右冠状动脉静脉桥狭窄,右图为钝缘支静脉桥狭窄。

Figure 2. Image of the vein graft stenosis

3 讨论

OPCAB 已经是治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病外科手术方法,术中应用乳内动脉及大隐静脉作为血管桥,大隐静脉作为常用的移植血管桥^[4],静脉桥狭窄分三个阶段:第一阶段为一个月内主要是急性血栓形成,第二阶段是一个月到一年血管内膜增生,第三阶段是一年以后静脉血管粥样硬化样改变,本实验选择时间为3年,观察丹参酮ⅡA对晚期静脉桥粥样硬化样改变的干预。丹参酮ⅡA目前主要用于治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死,也可用于室性早搏。

本研究通过冠状动脉CT检查移植静脉的狭窄程度,虽然没有采用冠状动脉造影检查,但考虑冠状动脉CT为无创检查,更为患者接受,并且 Philips 256 螺旋CT扫描机极少产生伪影,对冠状动脉静脉桥的狭窄诊断准确率高。

本研究中,定期应用丹参酮ⅡA磺酸钠治疗冠心病的同时发现该药有减轻静脉血管桥再狭窄的作用。其机制有可能是:①抗氧化。丹参酮ⅡA的抗氧化作用可以减轻动脉粥样硬化早期脂质氧化,阻止泡沫细胞的形成,从而减缓血管组织慢性炎症反应来发挥其抗动脉粥样硬化作用。②抗炎。静脉桥术后3~5年会形成不完整的粥样斑块环,这些粥样斑块环与免疫介导的粥样硬化实验模型类似,说明免疫系统在斑块形成过程中扮演了重要角色^[5],丹参酮可以通过抑制Th1型细胞因子如白细胞介素12和干扰素 γ 的表达起到抗炎作用^[6],从而延缓静脉粥样硬化过程。③抑制血管平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)的增殖和迁移及基质增生。SMC增殖是动脉硬化斑块形成和发展的关键病理环节和重要特征之一,在此过程中伴随着基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达与活化。MMP的过量表达不仅可以促进局部炎症反应的进行,同时可以引起SMC增殖及向内膜下浸润,从而导致复合斑块的产生。实验表明丹参酮ⅡA对MMP-2和MMP-9具有显著的抑制作用^[7],

从而减轻静脉桥再狭窄的过程。许多研究证明丹参是一种钙拮抗剂^[8],能降低心肌组织蛋白释放和钙离子摄取量,钙超载可以激活一些酶而阻断细胞的功能,最终导致细胞结构破坏和功能丧失。因此可以认为,丹参酮的钙离子拮抗作用,减少细胞钙的流入,就可减轻细胞损伤,减轻动脉粥样硬化病变程度^[9]。

综上所述,OPCAB术后长期应用丹参酮ⅡA治疗可以减缓静脉血管桥狭窄。

[参考文献]

- [1] 郑哲, 张路, 胡盛寿. 中国冠状动脉旁路移植手术风险评估系统[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38 (10): 901-904.
 - [2] Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years [J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77 (1): 93-101.
 - [3] 张艳军, 张发艳, 范英昌. 丹酚酸B、丹参酮ⅡA对家兔动脉粥样硬化模型内皮细胞功能的影响[J]. 天津中医药, 2005, 22 (4): 328-329.
 - [4] Puskas JD, Cheng D, Knight J. Off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis and consensus statement from the 2004 ISMICS Consensus Conference [J]. Innovat Technol Techn Cardiothorac Vasc Surg, 2005, 1 (4): 3-27.
 - [5] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340: 115-126.
 - [6] Wu MH, Tsai WJ, Don MJ, et al. Tanshinlactone A from *Salvia miltiorrhiza* modulates interleukin-2 and interfere on-gamma gene expression [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 113 (2): 210-217.
 - [7] 唐涛, 郭伟强, 王珏, 等. 丹参酮ⅡA在RAW264.7细胞系中的抗炎作用机制[J]. 生物技术通讯, 2007, 18 (1): 51-53.
 - [8] 李永胜, 王进, 王照华, 等. 丹参酮ⅡA对主动脉内皮细胞功能损伤的保护机制[J]. 中国急救医学, 2007, 27 (8): 720-723.
 - [9] 朱平, 程源恩. 丹参心肌保护作用的实验研究[J]. 中华胸心血管外科杂志, 1989, 5 (2): 103-105.
- (此文编辑 文玉珊)