

丹参多酚酸盐对急性冠脉综合征患者炎症因子影响的相关研究

张 辉 张 杨 杨 蓉 李拥军 王 梅 苗成龙

摘要 **目的** 探讨丹参多酚酸盐对急性冠脉综合征(ACS)患者炎症因子[脂联素、抵抗素及 C 反应蛋白(CRP)]的影响,探讨丹参多酚酸盐治疗对 ACS 患者治疗的可能机制。**方法** 将 83 例 2011 年 5 月—2012 年 1 月在我院心内科住院的 ACS 患者随机分为治疗组(42 例,常规西药治疗加用丹参多酚酸盐 200 mg/d,静脉滴注)及对照组(41 例,常规西药治疗),疗程均为 14 天。观察两组治疗前后脂联素、抵抗素及 CRP 水平。**结果** 与治疗前比较,两组治疗后血清抵抗素水平及 CRP 水平显著降低($P < 0.05$),脂联素水平显著升高($P < 0.05$),且治疗组抵抗素、CRP 的降低幅度及脂联素的升高幅度均明显大于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丹参多酚酸盐能明显降低 ACS 患者血清中的抵抗素、CRP 水平,升高脂联素水平,提示丹参多酚酸盐的治疗效果部分来自于其抗炎作用。

关键词 丹参多酚酸盐;脂联素;抵抗素;C 反应蛋白;急性冠脉综合征

Correlation Study on Effects of Salvianolate on Inflammatory Cytokines of Patients with Acute Coronary Syndrome ZHANG Hui, ZHANG Yang, YANG Rong, LI Yong-jun, WANG Mei, and MIAO Cheng-long Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050000), China

ABSTRACT **Objective** To explore effects of salvianolate on inflammatory cytokines (C-reactive protein, resistin, and adiponectin) of patients with acute coronary syndrome (ACS), and to analyze its possible treatment mechanisms for ACS patients. **Methods** Eighty-three inpatients with ACS at the Cardiology Department of our hospital were randomly assigned to the treatment group and the control group from May 2011 to January 2012. Those in the treatment group (42 cases) were treated with routine Western medical treatment and intravenous injection of Salvianolate (200 mg/day), while those in the control group (41 cases) were treated with routine Western medical treatment. The therapeutic course for all was 14 days. The serum levels of resistin, adiponectin, and CRP were observed before and after treatment. **Results** Compared with before treatment, the serum levels of resistin and CRP significantly decreased, and the serum level of adiponectin significantly increased in the two groups after treatment ($P < 0.05$). Besides, the decrement of serum levels of resistin and CRP and the increment of serum adiponectin level were obviously higher in the treatment group than in the control group, showing statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Salvianolate could obviously reduce the serum levels of resistin and CRP, and increase the serum adiponectin level, indicating that partial therapeutic effects of salvianolate might come from its anti-inflammation.

KEYWORDS salvianolate; adiponectin; resistin; C-reaction protein; acute coronary syndrome

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是多种危险因素导致的疾病。在对各种血管炎症标记物的研究中, C 反应蛋白(CRP)被认为是急性冠脉综合征(ACS)最强的炎性标记物^[1], 是冠心病的独立危险因

素,与冠心病的发生发展密切相关^[2]。除了传统的 CRP 外,脂联素和抵抗素是目前新发现的炎症细胞因子,在 AS 的发生发展中也起着重要作用^[3,4]。

抵抗素参与炎症反应,激活内皮细胞,诱导平滑肌细胞增殖,有致 AS 作用^[4]。可能是联系代谢信号、炎症和 AS 的纽带,在联系心脑血管功能和代谢功能之间发挥重要的桥梁作用。脂联素属于可溶性防御性胶原家族成员,目前认为脂联素有抑制 AS 形成的

基金项目:河北省中医药管理局科研项目(No. 2010011)

作者单位:河北医科大学第二医院心内科(石家庄 050000)

通讯作者:张 辉, Tel: 13582158972, E-mail: meixinzhang666@

作用^[5]。

抗炎是治疗 AS 的重要措施之一,目前已证实他汀类药物可降低胆固醇和抑制炎症反应^[6]。在冠心病的临床治疗中,中药丹参以它的抗炎抗动脉粥样硬化作用而被广泛应用,丹参多酚酸盐主要成分是丹参乙酸,具有抗脂质过氧化和清除自由基的作用^[7]。但目前关于丹参多酚酸盐如何发挥抗炎作用大多停留在对临床疗效的研究。本研究旨在通过探讨丹参多酚酸盐对脂联素、抵抗素及 CRP 的影响,分析丹参多酚酸盐在 ACS 治疗中的作用机制。

资料与方法

- 1 诊断标准 ACS 诊断按照美国心脏病学会 (ACC)、美国心脏病协会 (AHA) 制定的标准^[8],并经心电图及心肌酶检查诊断,冠状动脉造影术确诊。中医辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]中相关标准,属心血瘀阻证。
- 2 纳入标准 (1)符合西医诊断及中医分型标准;(2)年龄 55~80 岁;(3)患者及家属均知情同意。
- 3 排除标准 (1)年龄>80 岁者;(2)行急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术;(3)近期 (1 个月内) 发生急性心肌梗死;(4)心功能Ⅲ、Ⅳ级;(5)2 型糖尿病;(6)近期服用他汀类药物;(7)急性感染 (4 周内) 以及正在服用抗炎药;(8)CRP>10 mg/L 者;(9)严重肝功能不全、慢性肾功能不全。
- 4 临床资料 83 例均为 2011 年 5 月—2012 年 2 月于本院心内科的 ACS 患者,符合纳入标准。并按完全随机化原则分成 2 组,两组临床资料比较 (表 1),差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 两组临床资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组 (42 例)	对照组 (41 例)
平均年龄 (岁)	61.58 ± 9.90	62.23 ± 9.10
性别 (男/女)	32/10	34/7
BMI (kg/m ²)	25.33 ± 0.34	25.71 ± 0.46
收缩压 (mmHg)	145.30 ± 8.90	150.55 ± 9.10
舒张压 (mmHg)	89.23 ± 7.90	88.91 ± 7.10
TG (mmol/L)	1.88 ± 0.59	1.79 ± 0.70
TC (mmol/L)	5.87 ± 1.10	5.93 ± 0.57
LDL-C (mmol/L)	3.86 ± 0.87	3.99 ± 0.60
HDL-C (mmol/L)	1.13 ± 0.33	1.09 ± 0.11
单支血管病变 [例 (%)]	12 (28.6)	12 (29.3)
双支血管病变 [例 (%)]	20 (47.6)	18 (43.9)
三支血管病变 [例 (%)]	10 (23.8)	11 (26.8)
行 PCI [例 (%)]	28 (66.7)	30 (73.2)

5 治疗方法 对照组采用常规治疗:阿司匹林肠

溶片 (石药集团欧意药业有限公司,批号:018120321) 口服 75 mg,每天 1 次;硫酸氢氯吡格雷 [赛诺菲安万特 (杭州) 制药有限公司,批号:H20080268] 口服首次 300 mg,负荷剂量后改为 75 mg,每天 1 次;低分子量肝素钙注射液 (河北常山生化药业股份有限公司,批号:YBH03832006) 4 100 U,皮下注射,每天 1 次;单硝酸异山梨酯 (山东鲁南贝特制药股份有限公司,批号:H10940039) 口服 20 mg,每天 2 次;酒石酸美托洛尔 (阿斯利康制药有限公司,批号:1201092) 口服 25 mg/d;培哚普利 [施维雅 (天津) 制药有限公司,批号:H20034053] 口服 2 mg,每天 1 次;阿托伐他汀钙 (辉瑞制药有限公司,批号:J20070061) 口服 20 mg,每天 1 次。治疗组在上述常规治疗基础上加用丹参多酚酸盐 (上海绿谷制药有限公司提供,100 mg/瓶,批号:Z20050248) 200 mg 加入 5% 葡萄糖 250 mL 中静脉滴注,每天 1 次;两组均以 14 天为 1 个疗程。治疗组及对照组分别于入院当日及出院日晨取空腹静脉血 3 mL,置于含 EDTA 抗凝管,应用离心机离心 (3 000 r/min),15 min 后留取上清液血浆 0.5 mL,放置于 -80 ℃ 冰箱冻存备检。

6 观察项目及检测方法

6.1 一般情况 治疗前详细记录患者身高、年龄、体重指数 [BMI = 体重 (kg)/身高 (m²)]、血压、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及冠脉造影所见血管病变情况。

6.2 脂联素及抵抗素浓度的测定 治疗后采用双抗体夹心 ABC-ELISA 方法测定。试剂盒由上海森雄科技实业有限公司提供。具体步骤按试剂盒说明书进行。

6.3 CRP 浓度的测定 治疗后采用免疫放射法测定,免疫放射试剂盒由上海森雄科技实业有限公司提供。

6.4 药物不良反应。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料用率表示,组间均数比较采用成组 t 检验,组间率比较用 χ^2 检验,两组患者治疗前后比较采用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后脂联素、抵抗素及 CRP 水平比较 (表 2) 治疗前,两组脂联素、抵抗素及 CRP 水平

比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组的抵抗素和 CRP 水平浓度均低于治疗前,脂联素水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的抵抗素、CRP 水平的降低幅度及脂联素水平的升高幅度均大于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后脂联素、抵抗素及 CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	脂联素 (mg/L)	抵抗素 ($\mu\text{g/L}$)	CRP (mg/L)
对照	42	治疗前	9.12 $\pm$ 1.00	9.82 $\pm$ 1.00	0.89 $\pm$ 0.09
		治疗后	9.85 $\pm$ 0.77 *	9.07 $\pm$ 0.66 *	0.63 $\pm$ 0.07 *
治疗	41	治疗前	8.93 $\pm$ 0.72	10.06 $\pm$ 0.71	0.91 $\pm$ 0.08
		治疗后	10.62 $\pm$ 0.56 * Δ	8.39 $\pm$ 0.83 * Δ	0.50 $\pm$ 0.12 * Δ

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2 不良反应 两组治疗前后血、尿、便常规及肝、肾功能检测未见明显变化,未发现其他的不良反应。

讨 论

AS 是多炎症因子及细胞因子参与的慢性炎症性疾病,对于炎症因子的干预进而控制炎症反应是目前治疗 AS 的主要策略之一^[10,11]。在冠心病的治疗中,中医中药发挥着重要的作用,其中丹参是最常用的中药之一,并取得了很好的临床效果^[12,13]。本研究中我们选择 CRP 和最近研究较多的参与 AS 炎症反应的抵抗素、脂联素 3 个指标探讨丹参多酚酸盐的抗炎作用。

丹参多酚酸盐(Salvianolate)的主要活性成分是丹参乙酸,占 80% 以上。既往有研究表明丹参乙酸可抑制内皮素的合成和释放;抑制血小板聚集和 5-HT 的释放;抑制低密度脂蛋白的氧化;增加内皮细胞 NO 的释放;促进血管内皮细胞迁移;能够显著降低冠心病患者血清中白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子的水平而起到抗炎、抗 AS 的作用^[7]。对丹参多酚酸盐的研究多停留在对一些基础炎症因子的研究,丹参多酚酸盐调控细胞因子分泌的更深入机制尚有待进一步阐明。本研究在此基础上进一步对炎症因子及目前关注较多的细胞因子进行观察,结果更深入的说明丹参多酚酸盐的抗炎机制。

在对各种血管炎症标记物的研究中,CRP 被认为是 ACS 最强的炎性标记物。血清 CRP 被认为是冠心病的独立危险因素,与冠心病的发生发展密切相关^[2]。以往研究均表明 CRP 在直接的促炎、促 AS 的过程中发挥重要作用^[14]。与既往研究结果相同,本研究也发现在 ACS 患者中,经过治疗后 CRP 水平明显下降,且较对照组更进一步降低,提示丹参多酚酸盐在

治疗冠心病中通过抗炎发挥治疗作用。

抵抗素是近来研究较热的被证明参与炎症反应的脂肪细胞因子。由 Steppan CM 等^[15]在 2001 年首先发现。Pyyrala M 等^[16]研究发现抵抗素水平与冠状动脉钙化积分存在正相关。抵抗素能够调节内皮功能,诱导内皮激活,促进内皮细胞内皮素的表达。抵抗素还能促进多种细胞因子,如血管细胞黏附分子(VCAM-1)和单核细胞趋化因子(MCP-1)的表达^[17],从而参与 AS 炎症反应。说明抵抗素可能是联系代谢信号、炎症和 AS 的纽带,在联系心脑血管功能和代谢功能之间发挥重要的桥梁作用。

本研究发现随着 CRP 为代表的炎症负荷的好转,抵抗素也出现了下降。同时本研究首次表明丹参多酚酸盐具有下调抵抗素表达的作用,说明抵抗素在参与 AS 过程中与多种炎症因子及细胞因子相关联,并且相互作用。本研究结果提示丹参多酚酸盐的抗炎作用一部分可能是通过抑制抵抗素的影响实现的。

动脉粥样硬化斑块形成是由于各种炎性因子的刺激导致血管内皮受损^[18],而在各种的炎症因子中具有保护作用的因子不多,相关研究很少,其中研究比较深入的有脂联素。既往研究表明脂联素有抗 AS 及抗炎的作用,具体机制包括抑制 TNF- α 介导的单核细胞的聚集及内皮细胞、白细胞黏附因子及血管细胞黏附因子、细胞间黏附因子的表达,发挥其抗炎作用^[19,20]。调节脂肪组织 CRP 的表达,影响 CRP 的浓度,临床研究显示在急性心肌梗塞早期,脂联素浓度的下降与 CRP 明显相关^[19]。这些研究显示脂联素在 AS 性疾病中发挥重要的调节及抗炎作用。脂联素还可以通过抑制巨噬细胞吞噬受体的表达,从而抑制炎症细胞的聚集等^[5]。

本研究选择了脂联素这一保护性的炎症因子。随着丹参多酚酸盐及常规治疗,脂联素的水平升高。这表明丹参多酚酸盐对 ACS 患者的抗炎作用是多方面的,既有抑制有害炎症因子的作用,也有增强有益细胞因子的作用。

本研究表明丹参多酚酸盐能够降低 ACS 患者的抵抗素水平、抑制 CRP 的产生,同时升高脂联素的水平,表明降低抵抗素、升高脂联素可能是丹参多酚酸盐发挥其抗炎、抗 AS 作用的重要机制之一。为临床应用丹参制剂治疗 ACS 提供更充分的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioral treatments for chronic systemic inflammation: effects

- of dietary weight loss and exercise training [J]. CMAJ, 2005, 172(9): 1199–1209.
- [2] Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis [J]. Hypertension, 2004, 44(1): 6–11.
- [3] Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study [J]. Diabetes, 2004, 53(9): 2473–2478.
- [4] Curat CA, Wegner V, Sengenès C, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin [J]. Diabetologia, 2006, 49(4): 744–747.
- [5] Rizvi AA. Inflammation markers as mediators of vasculo-endothelial dysfunction and atherosclerosis in the metabolic syndrome [J]. Chin Med J, 2007, 120(21): 1918–1924.
- [6] 李凝旭, 李庚山, 李建军. 他汀类药物调脂外的抗动脉粥样硬化作用机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(3): 268–270.
- [7] 徐杰, 范维琥. 丹参多酚酸盐对人血管内皮细胞迁移的影响 [J]. 中西医结合学报, 2003, 1(3): 211–214.
- [8] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA. Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation of myocardial infarction: a report of American College of Cardiology/American Heart Association task force of practice guidelines [J]. Am Coll Cardiol, 2000, 36(3): 970–1062.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 26–28.
- [10] Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization [J]. Stroke, 2006, 37(7): 1923–1932.
- [11] Jawie AJ. New insights into immunological aspects of atherosclerosis [J]. Pol Arch Med Wewn, 2008, 118(3): 127–131.
- [12] 颜平, 罗心平, 施海明, 等. 丹参多酚酸盐治疗心绞痛患者的临床疗效及对血小板功能的影响 [J]. 介入放射学杂志, 2004, 12(Suppl): 255–259.
- [13] 苗阳, 高铸焯, 徐凤芹, 等. 丹参多酚酸盐治疗冠心病心绞痛心血瘀阻证的临床观察 [J]. 中药研究与信息, 2005, 7(10): 23–26.
- [14] Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor [J]. Clin Interv Aging, 2008, 3(2): 3412–3419.
- [15] Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. Nature, 2001, 409(6818): 307–312.
- [16] Pyörälä M, Miettinen H, Halonen P, et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy, middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(2): 538–544.
- [17] Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine endothelial interaction [J]. Circulation, 2003, 108(6): 736.
- [18] Kougias P, Chai H, Lin PH, et al. Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries [J]. Vasc Surg, 2005, 41(4): 691–698.
- [19] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin [J]. Circulation, 1999, 100(25): 2473–2476.
- [20] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages [J]. Circulation, 2001, 103(8): 1057–1063.

(收稿: 2012-06-25 修回: 2012-09-10)