

丹参多酚酸盐联合苯扎贝特治疗缺血性心肌病的临床观察[△]

刘志宁^{1*}, 亢瑞娜², 张春来^{3#}(1.唐山市工人医院急诊科, 河北唐山 063000; 2.唐山市工人医院感染科, 河北唐山 063000; 3.唐山市工人医院心血管内科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R542.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2793-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.16

摘要 目的:探讨丹参多酚酸盐联合苯扎贝特对缺血性心肌病患者临床疗效、炎症因子和心室功能的影响及安全性。方法:选取2015年3月—2016年3月我院收治的缺血性心肌病患者138例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各69例。对照组患者给予苯扎贝特分散片0.2 g, po, tid;观察组患者在对照组基础上给予注射用丹参多酚酸盐200 mg加至0.9%氯化钠注射液250 mL中, ivgtt, qd。两组患者均以14 d为1个疗程,均治疗2个疗程。比较两组患者的临床疗效、血清炎症因子[C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)]和心功能指标[左室收缩末期(LVESD)、左室舒张末期(LVEDD)和左室射血分数(LVEF)],并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率(97.10%)明显高于对照组(86.96%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者血清CRP、TNF- α 、IL-6、MMP-9、MCP-1、LVESD、LVEDD和LVEF水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者CRP、TNF- α 、IL-6、MMP-9、MCP-1、LVESD和LVEDD水平均明显降低,LVEF明显升高,且观察组较对照组改善更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗过程中均未见明显的不良反应发生。结论:丹参多酚酸盐联合苯扎贝特治疗缺血性心肌病效果显著,可降低患者血清炎症因子水平,改善心功能,且安全性较高。

关键词 缺血性心肌病;丹参多酚酸盐;苯扎贝特;炎症因子;心功能

Clinical Observation of Salvianolate Combined with Bezafibrate in the Treatment Ischemic Cardiomyopathy

LIU Zhining¹, KANG Ruina², ZHANG Chunlai³(1. Dept. of Emergency, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Dept. of Infection, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 3. Dept. of Cardiovascular Medicine, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of salvianolate combined with bezafibrate on clinical efficacy, inflammatory factors and ventricular function of patients with ischemic cardiomyopathy, and the safety. METHODS: A total of 138 patients with ischemic cardiomyopathy selected from our hospital during Mar. 2015-Mar. 2016 were randomly divided into observation group and control group according to random number table, with 69 cases in each group. Control group was given Bezafibrate dispersible tablets 0.2 g, po, tid. Observation group was additionally given Salvianolate for injection 200 mg added into 0.9% Sodium chloride injection 250 mL, ivgtt, qd, on the basis of control group. A treatment course lasted for 14 d, and both groups received 2 courses of treatment. Clinical efficacies, the levels of serum inflammatory factors (CRP, TNF- α , IL-6, MMP-9, MCP-1), ventricular function parameters (LVESD, LVEDD, LVEF) were compared between 2 group. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Total response rate of observation group (97.10%) was significantly higher than that of control group (86.96%), with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in serum levels of CRP, TNF- α , IL-6, MMP-9, MCP-1, LVESD, LVEDD and LVEF between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CRP, TNF- α , IL-6, MMP-9, MCP-1, LVESD and LVEDD in 2 groups were decreased significantly, while LVEF level was decreased significantly; the improvement of observation group was more significant than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). No serious ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Salvianolate combined with bezafibrate have significant therapeutic efficacy for ischemic cardiomyopathy, reduce serum inflammatory factor level and improve ventricular function with good safety.

KEYWORDS Ischemic cardiomyopathy; Salvianolate; Bezafibrate; Inflammatory factor; Ventricular function

[△] 基金项目:唐山市科学技术研究与发展计划项目(No.10130246a)

* 副主任医师。研究方向:急诊医学。电话:0315-2016319。

E-mail:y18903378265@163.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:心血管疾病。电话:

0315-2305406。E-mail:zcl1290@163.com

缺血性心肌病是心肌供氧和需氧不平衡所致的心肌细胞坏死、心肌纤维化和心肌瘢痕等疾病,可增加心律失常和心力衰竭等并发症的发生风险^[1]。脂质代谢异常是缺血性心肌病发病的重要环节,通过苯扎贝特降脂治疗是临床常用的治疗方法,但临床疗效并不稳定。丹

参具有活血化瘀之功效,丹参多酚酸为其有效成分,具有清除氧自由基、减轻脂质过氧化、缓解炎症反应、加速脂质代谢和抑制胆固醇合成的作用。据文献报道,丹参多酚酸可缓解冠心病不稳定型心绞痛患者的临床症状,并减少机体炎症因子,但类似的文献报道较少^[2]。鉴于此,本研究探讨了丹参多酚酸盐联合苯扎贝特对缺血性心肌病患者临床疗效、炎症因子和心室功能的影响及用药安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《2011 欧洲心脏病学会非 ST 段抬高型急性冠脉综合征处理指南》中缺血性心肌病的诊断标准^[3]者;(2)经冠状动脉造影确诊;(3)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 II~IV 级;(4)年龄>60 岁。

排除标准:合并风湿性心脏病、肺源性心脏病、贫血性心脏病、先天性心脏病、恶性心律失常和严重肝、脑、肾功能不全的患者。

1.2 研究对象

选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月我院收治的缺血性心肌病患者 138 例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各 69 例。其中,观察组患者男性 39 例,女性 30 例;平均年龄(62.15±6.94)岁;平均病程(12.35±1.54)个月;NYHA 心功能分级 II 级 28 例,III 级 25 例,IV 级 16 例;合并高血压 15 例,糖尿病 17 例,冠心病 12 例。对照组患者男性 43 例,女性 26 例;平均年龄(62.54±6.78)岁;平均病程(12.24±1.48)个月;NYHA 心功能分级 II 级 27 例,III 级 24 例,IV 级 18 例;合并高血压 14 例,糖尿病 15 例,冠心病 18 例。两组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均给予血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞药、 β 受体阻滞药、利尿药和血管扩张药等基础治疗。对照组患者给予苯扎贝特分散片(江苏万高药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20070265,规格:0.2 g)0.2 g, po, tid;观察组患者在对照组基础上给予注射用丹参多酚酸盐[上海绿谷制药有限公司,批准文号:国药准字 Z20050249,规格:200 mg(含丹参乙酸镁 160 mg)]200 mg 加至 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中, ivgtt, qd。两组患者均以 14 d 为 1 个疗程,均治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)参照《一种定量的心功能分级标准的探讨》^[4]评价两组患者的临床疗效——显效:临床症状基本好转, NYHA 心功能分级改善 2 级或以上;有效:临床症状明显好转, NYHA 心功能分级改善 1 级;无效:临床症状无好转或恶化, NYHA 心功能分级无改善或加重。总有效=显

效+有效。(2)观察两组患者治疗前后血清炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)]水平。采集患者空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min(离心半径为 2 cm)离心 10 min,取血清,采用抗双链 DNA 抗体酶联免疫吸附法检测,使用迈瑞全自动生化分析仪(武汉三丰医疗设备有限公司,型号:BS800),试剂均为北京欧蒙生物技术有限公司生产。(3)观察两组患者治疗前后心功能指标[左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)和左室射血分数(LVEF)]。(4)记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率(97.10%)明显高于对照组(86.96%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
观察组	69	44(63.77)	23(33.33)	2(2.90)	67(97.10)*
对照组	69	39(56.52)	21(30.43)	9(13.04)	60(86.96)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清 CRP、TNF- α 、IL-6、MMP-9、MCP-1 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述炎症因子水平均明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of serum inflammatory factor levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	CRP, mg/L	TNF- α , μ g/L	IL-6, μ g/L	MMP-9, μ g/L	MCP-1, ng/L
观察组	69	治疗前	9.32±1.12	30.12±3.25	171.21±20.14	142.12±15.32	153.14±16.32
		治疗后	6.15±0.77**	15.68±1.86**	125.48±13.68**	86.61±9.34**	104.42±12.52**
对照组	69	治疗前	9.29±1.08	30.10±3.15	170.25±18.32	140.26±14.65	152.14±15.65
		治疗后	7.97±1.05*	22.65±3.15*	145.56±15.59*	112.38±12.52*	124.39±13.53*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后心功能指标比较

治疗前,两组患者 LVESD、LVEDD 和 LVEF 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 LVESD 和 LVEDD 均明显降低, LVEF 明显升高,且观察

组较对照组改善更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of ventricular function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	LVESD,mm	LVEDD,mm	LVEF,%
观察组	69	治疗前	50.98 ± 5.54	60.58 ± 6.12	32.15 ± 3.44
		治疗后	40.12 ± 4.59**	49.58 ± 5.52**	53.45 ± 6.17**
对照组	69	治疗前	50.68 ± 5.36	59.72 ± 5.86	33.08 ± 3.21
		治疗后	44.58 ± 5.26*	56.52 ± 6.27*	46.55 ± 4.97*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗过程中均未见明显的不良反应发生。

3 讨论

随着人们生活水平和膳食热量的提高,缺血性心肌病的临床发病年龄呈年轻化趋势。缺血性心肌病是常见的慢性疾病,女性发病率低,但在更年期后发病率升高^[9]。缺血性心肌病患者普遍存在脂质代谢异常,血脂水平升高并在冠状动脉内沉积,进而造成冠状动脉管腔狭窄和心肌缺血、缺氧^[6]。缺血性心肌病患者脂质代谢异常的常用治疗药物一般能够抑制胆固醇和三酰甘油合成,降低低密度脂蛋白水平,提高高密度脂蛋白水平,进而降低血脂水平,延缓动脉硬化的进展^[7]。

缺血性心肌病属于中医理论的“胸痹”和“心痛”范畴,病机在于正气不足、痰浊气滞和寒凝,治疗的主要思路为活血化瘀^[9]。丹参具有活血化瘀和通脉止痛之功效,丹参多酚酸盐是从丹参中提取出的一种多酚酸盐类化合物,为丹参水溶性物质中活性最强的成分,被用于缺血缺氧心脑血管疾病的治疗^[9]。注射用丹参多酚酸盐中包括丹酚酸B、丹酚酸D、丹酚酸E和紫草酸。现代药理学研究认为,丹参多酚酸盐类化合物的药理作用包括清除氧自由基、减轻脂质过氧化、缓解炎症反应、加速脂质代谢和抑制胆固醇合成,能针对缺血性心肌病的病机发挥治疗作用^[10-12]。本研究结果显示,观察组患者的总有效率明显高于对照组,可见丹参多酚酸盐联合苯扎贝特对缺血性心肌病患者疗效显著。

炎症反应贯穿心血管疾病的整个进程,多种炎症因子参与冠状动脉粥样硬化的过程,与粥样斑块的形成以及斑块性质的发展直接相关^[13]。CRP与机体炎症反应程度相关,是心血管疾病的独立危险因素;TNF- α 是由巨噬细胞产生,能够调节炎症反应和免疫反应的细胞因子;IL-6和MCP-1是招募炎症细胞功能的趋化因子;MMP-9能降解细胞外基质,影响动脉斑块稳定性^[14]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清中上述炎症因子的水平均显著低于对照组,可见丹参多酚酸盐联合苯扎贝特能够减轻缺血性心肌病患者机体的炎症反应,推测其原因可能与丹参多酚酸盐改善血脂代谢、降低血黏度和减轻机体的炎症反应程度有关。

丹参多酚酸盐还具有扩张冠状动脉、改善心肌缺血、促进缺血心肌区新生血管形成、提高心肌收缩力和预防心室重塑的作用^[14]。本研究对心功能指标的观察显示,观察组患者的LVESD、LVEDD均明显低于对照组,LVEF明显高于对照组,可见丹参多酚酸盐联合苯扎贝特对心功能指标的改善作用明显。同时,两组患者均未见明显的不良反应发生,可见该治疗方案的安全性较高。

综上所述,丹参多酚酸盐联合苯扎贝特治疗缺血性心肌病效果显著,可降低患者血清炎症因子水平,改善心功能,且安全性较高。但是,由于本研究样本量较小,尚需扩大样本量,并对患者长期预后的影响作进一步研究。

参考文献

- [1] Huang B, Chang Y, Xie Q, *et al.* Effect of 40 mg versus 10 mg of atorvastatin on oxidized low-density lipoprotein, high-sensitivity C-reactive protein, circulating endothelial-derived microparticles, and endothelial progenitor cells in patients with ischemic cardiomyopathy[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(2):125-130.
- [2] 刘长江,李宏伟,宁佳,等.丹参多酚酸治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效及对血脂和炎症因子的影响研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(13):1394-1396.
- [3] 申华,周玉杰. 2011 欧洲心脏病学会非ST段抬高型急性冠脉综合征处理指南更新解读[J]. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2011, 3(5):97-99.
- [4] 肖玉英,邱卓崑,刘付元. 一种量化的心功能分级标准的探讨[J]. *广东医学*, 1982, 8(9):11-14.
- [5] Gonzalez-Diaz B, Gardurio-Espinosa J, Sallinas-Escudero G, *et al.* Economic evaluation of the use of drug-eluting stents versus bare-metal stents in adults with ischemic cardiomyopathy requiring angioplasty[J]. *Rev Invest Clin*, 2015, 67(4):219-226.
- [6] Kelkar AA, Butler J, Schelbert EB, *et al.* Mechanisms contributing to the progression of ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: possible modulating effects of paracrine activities of stem cells[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(18):2038-2047.
- [7] 李辉. 丹参多酚酸盐预处理对大鼠缺血再灌注损伤心脏、大脑组织TNF- α 、IL-1 β 的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15(19):28-29.
- [8] 陈成,邹襄谷,陈国通,等.丹参多酚酸盐对心衰大鼠基质金属蛋白酶-3及其抑制因子-1表达的影响[J]. *中成药*, 2015, 37(5):1099-1103.
- [9] 季俭,卢英民,姚能才,等.丹参多酚酸盐对冠状动脉慢血流现象的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2011, 27(10):751-752.
- [10] Liang QL, Liang XP, Wang YM, *et al.* Effective components screening and anti-myocardial infarction mechanism study of the Chinese medicine NSLF6 based on “system to system” mode[J]. *J Transl Med*, 2012, doi: 10.1186/

静脉滴注前列地尔结合针灸治疗糖尿病足溃疡的临床观察[△]

邵礼成*, 严文, 李赞钊, 黄文柱*(佛山市第五人民医院内三科, 广东佛山 528211)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2796-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.17

摘要 目的:探讨静脉滴注前列地尔结合针灸治疗糖尿病足溃疡的临床疗效,及对患者炎症因子水平及创面微血管密度的影响。方法:选取2014年5月-2015年9月我院收治的糖尿病足溃疡患者72例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各36例。对照组患者在给予胰岛素等基础治疗上应用前列地尔注射液10 μg加入250 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注, qd;观察组患者在对照组基础上加针灸治疗(三阴交、足三里、丰隆、阳陵泉、阴陵泉等穴位), qd。两组疗程均为3周。比较两组患者的临床疗效、创面愈合时间、空腹血糖、尿微量白蛋白水平、炎症因子水平、创面微血管密度和不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率(91.67%)显著高于对照组(72.22%),创面愈合时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者的空腹血糖、尿微量白蛋白和各炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的上述指标水平均显著低于治疗前,且观察组的尿微量白蛋白和各炎症因子水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗14、21 d后,观察组患者的创面微血管密度均显著高于同期对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:静脉滴注前列地尔结合针灸可通过减轻炎症反应、促进微血管生成,缩短糖尿病足溃疡患者的创面愈合时间,增强其疗效。

关键词 前列地尔; 针灸; 糖尿病足; 溃疡; 微血管密度; 微循环障碍; 炎症因子

Clinical Observation of Intravenous Drip of Alprostadil Combined with Acupuncture in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer

SHAO Licheng, YAN Wen, LI Zanzhao, HUANG Wenzhu (Dept. Three of Internal Medicine, Foshan Fifth People's Hospital, Guangdong Foshan 528211, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy of intravenous drip of alprostadil combined with acupuncture in the treatment of diabetic foot ulcer and its effects on inflammatory factors levels and wound microvascular density. METHODS: A total of 72 patients with diabetic foot ulcer in our hospital during May 2014 to Sept. 2015 were divided into observation group and control group according to random number table, with 36 cases in each group. Control group was given Alprostadil injection 10 μg added into 250 mL 0.9% Sodium chloride injection intravenously, qd, on the basis of routine treatment as insulin. Observation group was additionally given acupuncture therapy (Sanyinjiao, Zusanli, Fenglong, Yanglingquan, Yinlingquan and other acupuncture points), qd, on the basis of control group. Treatment courses of 2 groups lasted for 3 weeks. Clinical efficacy, wound healing time, fasting blood glucose, urine microalbumin, inflammatory factors, wound microvascular density as well as the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: The total response rate of observation group (91.67%) was significantly higher than that of control group (72.22%), and wound healing time was significantly shorter than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in fasting blood glucose, urine microalbumin and inflammatory factors between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, above indexes of 2 groups were significantly lower than before, and urine microalbumin and inflammatory factors of the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). 14, 21 d after treatment, wound microvessel density of observation group was significantly higher those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Intravenous drip of Alprostadil combined with acupuncture can boost angiogenesis through mitigating inflammatory reactions, thus shorten the time of wound healing and enhance therapeutic efficacy.

KEYWORDS Alprostadil; Acupuncture; Diabetic foot; Ulcer; Microvascular density; Microcirculatory disturbance; Inflammatory factor

- 1479-5876-10-26.
- [11] Hendriks AA, Khan M, Geller L, *et al.* Ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy: a combined endo-epicardial ablation as the first procedure versus a stepwise approach (EPILOGUE): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2015, 16(1):487.
- [12] 关键, 孙妍, 孙筱璐, 等. 阿托伐他汀对病毒性心肌炎小鼠心脏的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(11): 1149-1152.
- [13] 赵伟, 李婷婷, 李莹. 冠心病患者炎症因子水平与急性冠状动脉综合征的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(2):207-208.

△ 基金项目:佛山市医学重点专科培育项目 (No.Fspy3-2015027)

* 副主任医师。研究方向:内分泌学。电话:0757-86861231。E-mail:suit2002@126.com

通信作者:主任医师。研究方向:消化内科。电话:0757-86861231。E-mail:XQHWZ@163.com

- [14] 杨溶海, 方长庚, 梁建光. 丹参多酚酸盐对冠心病心力衰竭患者左心功能及血清心型脂肪酸结合蛋白的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(9):2323-2324.

(收稿日期:2016-10-18 修回日期:2017-02-15)

(编辑:陶婷婷)