

通心络胶囊对冠心病患者PCI术后血清亲环素A和基质金属蛋白酶9的影响

陈国友*, 钱玉凤, 方存明[#](宣城市人民医院, 安徽 宣城 242000)

中图分类号 R451.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3365-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.14

摘要 目的:探讨通心络胶囊对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后血清亲环素A(CyPA)和基质金属蛋白酶9(MMP-9)的影响。方法:拟行PCI术的115例冠心病患者随机分为对照组(59例)和观察组(56例)。对照组患者给予常规治疗;观察组患者在对照组治疗的基础上于术后第1天开始口服通心络胶囊0.78 g,每日3次,连用6个月。观察两组患者手术前后的CyPA、MMP-9水平及不良反应发生情况。结果:术前,两组患者血清CyPA、MMP-9水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术后1 d、1个月及对照组患者术后6个月CyPA水平均显著高于同组术前,但观察组术后1、6个月显著低于对照组,且随时间延长逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后1 d两组间及观察组术后6个月CyPA水平与术前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术后1 d、1个月MMP-9水平均显著高于同组术前,但观察组显著低于对照组,且随时间延长逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者术后6个月MMP-9水平与术前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,通心络胶囊可显著降低冠心病患者PCI术后的CyPA、MMP-9水平,且未增加不良反应的发生。

关键词 冠心病;经皮冠状动脉介入治疗;通心络胶囊;血清亲环素A;基质金属蛋白酶9

Effects of Tongxinluo Capsules on Serum CyPA and MMP-9 Levels in Patients with Coronary Heart Disease after PCI

CHEN Guoyou, QIAN Yufeng, FANG Cunming (Xuancheng People's Hospital, Anhui Xuancheng 242000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of Tongxinluo capsules on the levels of serum cyclophilin A (CyPA) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with coronary heart disease (CHD) after percutaneous coronary intervention (PCI). **METHODS:** A total of 115 CHD patients undergoing PCI were randomly divided into control group (59 cases) and observation group (56 cases). Control group was given conventional treatment. Observation group was additionally given Tongxinluo capsules 0.78 g, 3 times a day, for consecutive 6 months, on the basis of control group. The levels of CyPA and MMP-9 as well as the occurrence of ADR were observed in 2 groups before and after treatment. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in serum level of CyPA and MMP-9 between 2 groups ($P>0.05$). The levels of CyPA in 2 groups 1 d and 1 month after surgery as well as the level of CyPA in control group 6 months after surgery were all significantly higher than before surgery, but the observation group was significantly lower than the control group 1 and 6 months, this index was decreased gradually as time, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the levels of CyPA between 2 groups 1 d after surgery or in observation group between 6 months after surgery and before surgery ($P>0.05$). The levels of MMP-9 in 2 groups 1 d and 1 month after surgery were significantly higher than before surgery, and the observation group was significantly lower than the control group, this index was decreased gradually as time, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the levels of MMP-9 of 2 groups between 6 months after surgery and before surgery ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on routine treatment, Tongxinluo capsules can significantly reduce the levels of CyPA and MMP-9 in CHD patients after PCI.

KEYWORDS Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention; Tongxinluo capsule; Serum cyclophilin A; Matrix metalloproteinase-9

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术是目前治疗冠心病最有效的手段,可迅速恢复心肌灌注、改善心功能,但

* 副主任药师。研究方向:药物与临床。电话:0563-3033505。
E-mail: cgy0563@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:冠心病诊治。电话:
0563-3038851。E-mail: sshfang@126.com

PCI术后引起局部炎症联级反应是引起患者术后支架再狭窄和心绞痛复发等并发症的重要机制^[1-3]。通心络胶囊可抑制炎症因子的表达,对预防PCI术后冠状动脉内血栓形成及支架再狭窄有一定的作用。为此,在本研究中笔者探讨了通心络胶囊对冠心病患者PCI术后血清亲

环素 A(CyPA)和基质金属蛋白酶9(MMP-9)的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年2月—2016年12月我院心血管内科收治的拟行PCI术的115例冠心病患者,其中男性67例,女性48例;年龄50~70岁,平均年龄(61.90±3.51)岁。按随机数字表法将所有患者分为对照组(59例)和观察组(56例)。两组患者性别、年龄、吸烟史等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组(n=59)	观察组(n=56)
男性/女性,例	36/23	31/25
年龄,岁	62.01±4.30	61.90±3.50
吸烟史,例(%)	15(25.42)	12(21.43)
高血压病史,例(%)	26(44.06)	23(41.07)
糖尿病史,例(%)	10(16.94)	10(17.85)
总胆固醇,mmol/L	4.30±1.01	4.30±1.21
低密度脂蛋白,mmol/L	2.10±0.90	2.20±1.10
早发冠心病家族史,例(%)	6(10.17)	7(12.50)
体质指数,kg/m ²	25.70±3.21	25.80±2.80
单支病变,例(%)	27(45.76)	25(44.64)
双支病变,例(%)	15(25.42)	15(26.78)
多支病变,例(%)	17(28.81)	16(28.57)
植入支架数,个	39	41

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合《中华人民共和国卫生标准汇编》中冠心病的诊断标准^[1];(2)经冠状动脉造影证实。排除标准:(1)严重肝、肾功能障碍;(2)慢性炎症性疾病;(3)严重凝血机制异常;(4)恶性肿瘤;(5)近期有其他活动性出血病史如消化性溃疡等;(6)酮症酸中毒等糖尿病急性并发症;(7)心源性休克、心肌炎或心力衰竭;(8)近期发生重大外伤;(9)自身免疫性疾病;(10)严重的全身其他系统疾病;(11)入组前4周有感染、手术、高热等事件发生。

1.3 治疗方法

对照组患者常规给予硝酸酯类及他汀类药物,并于PCI术前6~12 h嚼服1次阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,规格:100 mg/片,批准文号:国药准字J20130078)300 mg+氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格:75 mg/片,批准文号:国药准字H20056410]300 mg;术后第1天开始终身口服阿司匹林肠溶片100 mg,每日1次+阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,规格:20 mg/片,批准文号:国药准字H20051408)20 mg,每日1次;连用12个月氯吡格雷片75 mg,每日1次;皮下注射低分子量肝素钠注射液(齐鲁制药有限公司,规格:0.2 mL:2 500 IU,批准文号:国药准字H20030428)

100 IU/kg,每12 h 1次,共6次。观察组患者在对照组治疗的基础上于术后第1天口服通心络胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,规格:0.26 g/粒,批准文号:国药准字Z19980015)0.78 g,每日3次,连用6个月。

1.4 观察指标

观察两组患者术前后CyPA和MMP-9水平及不良反应发生情况。采用日立7600-300全自动生化分析仪(株式会社日立高新技术公司)以酶联免疫吸附(ELISA)法检测CyPA、MMP-9水平(试剂盒购自上海亚培生物科技有限公司)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析或t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术前后血清CyPA水平比较

术前,两组患者血清CyPA水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术后1 d、1个月及对照组患者术后6个月CyPA水平均显著高于同组术前,但观察组术后1、6个月显著低于对照组,且随时间延长逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后1 d两组间及观察组术后6个月与术前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者手术前后血清CyPA水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

Tab 2 Comparison of serum CyPA levels between 2 groups before and after surgery($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	n	术前	术后1 d	术后1个月	术后6个月
对照组	59	2.78±0.58	11.78±3.75*	8.64±3.15*	5.11±2.12*
观察组	56	2.78±0.53	11.49±4.58*	5.83±2.42**	2.82±1.96*

注:与术前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

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

2.2 两组患者手术前后血清MMP-9水平比较

术前,两组患者血清MMP-9水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术后1 d、1个月MMP-9水平均显著高于同组术前,但观察组显著低于对照组,且随时间延长逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者术后6个月MMP-9水平与术前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者手术前后血清MMP-9水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

Tab 3 Comparison of serum MMP-9 levels between 2 groups before and after surgery($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	n	术前	术后1 d	术后1个月	术后6个月
对照组	59	32.32±8.31	58.78±13.43*	48.67±9.24*	34.37±5.12
观察组	56	32.32±8.34	56.44±11.44**	40.47±7.96**	33.13±6.24

注:与术前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

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

2.3 不良反应

观察组患者出现反酸、上腹部不适2例,纳差1例,

头晕、头痛1例,不良反应发生率为7.14%;对照组患者出现恶心、上腹部不适2例,头晕1例,不良反应发生率为5.08%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

PCI术已成为改善冠心病患者心肌组织灌注、保护心脏功能直接有效的方法,但术后支架再狭窄、心肌再梗死、心源性猝死等心血管事件的发生率仍较高^[5-6]。Lim SY等^[7]认为,PCI术后心血管事件的发生与炎症因子水平密切相关。因此,PCI术后尽早应用抗炎药物,对预防严重心血管不良事件的发生、改善患者生活质量、提高生存率具有重要意义。有研究表明,CyPA可通过细胞外调节蛋白激酶、蛋白激酶B、JAK激酶等信号,来促进炎症因子增殖、迁移,同时诱导白细胞介素6、MMP-9、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素8、单核细胞趋化因子1等炎症因子的表达,参与动脉粥样硬化斑块的发生和发展^[8],且CyPA表达水平与冠状动脉内炎症反应程度呈正相关^[9-11]。

通心络胶囊主要由人参、冰片、水蛙、蜈蚣、土鳖虫、赤芍等中药材组成,具有益气活血、通络止痛的功效。有研究表明,通心络胶囊可缓解冠心病患者的冠状动脉痉挛,扩张冠状动脉,改善内皮细胞功能及冠状动脉微循环,抑制炎症细胞聚集^[12-15]。

本研究结果显示,术前两组患者血清CyPA、MMP-9水平比较,差异均无统计学意义。两组患者术后1d、1个月及对照组患者术后6个月CyPA水平均显著高于同组术前,但观察组术后1、6个月显著低于对照组,且随时间延长逐渐降低,差异均有统计学意义;术后1d两组间及观察组术后6个月与术前比较,差异均无统计学意义。两组患者术后1d、1个月MMP-9水平均显著高于同组术前,但观察组显著低于对照组,且随时间延长逐渐降低,差异均有统计学意义;两组患者术后6个月MMP-9水平与术前比较,差异均无统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示,在常规治疗的基础上,通心络胶囊可早期控制血清CyPA和MMP-9水平,增强抗炎作用,且未增加不良反应的发生。有研究表明,氧化应激刺激分泌的CyPA可以刺激炎症因子表面细胞外基质金属蛋白酶诱导剂(CD147),通过ERK/NF- κ B途径分泌MMP-9,参与冠状动脉粥样硬化斑块的形成和发展^[16-17]。

综上所述,在常规治疗的基础上,通心络胶囊可显著降低冠心病患者PCI术后的CyPA、MMP-9水平,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(10): 2108-2111.

[2] Sethi A, Malhotra G, Singh S, et al. Efficacy of various percutaneous interventions for in-stent restenosis[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, doi: 10.1161/circinterventions.115.002778.

[3] Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, et al. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(5): 540-549.

[4] 卫生部政策法规司. 中华人民共和国卫生标准汇编: 2010年度下[M]. 北京: 中国标准出版社, 2011: 43-60.

[5] Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, et al. Randomized trial of paclitaxel-and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(3): 260-266.

[6] Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J, et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: a combined research and t-search long-term analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(3): 507-514.

[7] Lim SY, Jeong MH, Bae EH, et al. Predictive factors of major adverse cardiac events in acute myocardial infarction patients complicated by cardiogenic shock undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Circ J*, 2005, 69(2): 154-158.

[8] 李蓉. 血清亲环素A在动脉粥样硬化形成和发展中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(11): 2093-2095.

[9] 臧璇, 严金川, 袁伟, 等. 急性冠脉综合征患者血清亲环素A表达升高的临床意义[J]. *江苏医药*, 2013, 39(12): 1407-1409.

[10] 宣玲. 冠心病患者血清亲环素A水平变化及其临床意义[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.

[11] Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2013, 77(2): 447-455.

[12] 全勇, 张育民, 李峰, 等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀对冠心病不稳定型心绞痛患者Hcy, CRP, IL-6及IL-18的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2017, 38(2): 132-134.

[13] 王永生. 通心络胶囊联合他汀类药物对冠心病心绞痛效果分析[J]. *北方药学*, 2017, 14(3): 13-14.

[14] 孙淑娟, 张萍, 李文喆, 等. 通心络联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J]. *中医药学报*, 2015, 43(3): 126-128.

[15] 闫红娟. 通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. *当代医学*, 2015, 21(11): 139-140.

[16] 向莎, 吕肖锋, 曹怡, 等. 血清亲环素A对2型糖尿病患者合并大血管病变的影响及机制研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(13): 1537-1541.

[17] Li Y, Yan J, Wu C, et al. CD137-CD137L interaction regulates atherosclerosis via cyclophilin a in apolipoprotein e-deficient mice[J]. *PLoS One*, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0088563. eCollection 2014.

(收稿日期: 2017-01-04 修回日期: 2017-06-22)

(编辑: 陈宏)