

## 丹参多酚酸盐联合尿激酶治疗 STEMI 后心绞痛的疗效分析

罗敏,李向荣

(四川省南充市第五人民医院心内科 637100)

**[摘要]** **目的** 观察丹参多酚酸盐联合尿激酶治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死后心绞痛的疗效及安全性。**方法** 将 124 例患者分成治疗组和对照组,每组 62 例。两组均给予冠心病二级预防治疗及溶栓治疗(尿激酶 150 万 U 溶于生理盐水 100 mL 中 30 min 内滴完),随后对照组给予极化液治疗,治疗组给予丹参多酚酸盐 200 mg 稀释于 5% 葡萄糖或生理盐水 250 mL 中静脉滴注 15 d。观察两组心肌梗死后心绞痛发生情况、疗效及安全性。**结果** 治疗组心绞痛发生率为 25.81%,对照组心绞痛发生率为 56.45%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 应用丹参多酚酸盐联合尿激酶治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死,可以显著减少心肌梗死后心绞痛,临床疗效好,不良反应少,安全性好。

**[关键词]** 心肌梗死;尿纤溶酶原激活物;丹参多酚酸盐;溶栓

**[中图分类号]** R541.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)32-4527-02

**Curative effect analysis of salvia miltiorrhiza salt in the treatment of angina pectoris after thrombolysis of acute ST-elevation myocardial infarction**

Luo Min, Li Xiangrong

(Department of Cardiology, Fifth People's Hospital of Nanchong City, Nanchong, Sichuan 637100, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the curative effect and safety of salvia miltiorrhiza salt combined with urokinase and simple application of urokinase in the treatment of angina pectoris after thrombolysis of acute ST-elevation myocardial infarction. **Methods** Totally 124 cases patients were random divided into treatment group and control group, 62 cases in each group, two group were given coronary heart disease II level prevention treatment and dissolved tied treatment (urine kinase 1.5 million U dissolved Yu saline 100 mL in the 30 minutes within drops finished, only with a times), then control group was given polarization liquid treatment, treatment group was given Salvia more phenol acid salt 200 mg diluted Yu 5% glucose or saline 250 mL in the vein drops note 15 days, incidence of myocardial infarction and angina pectoris and drug side effects were observed. **Results** Incidence of angina pectoris was 25.81% in the treatment group and control group was 56.45%, there were significant differences in the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Application of phenolic acids from salvia miltiorrhiza salt combined with urokinase in the treatment of acute ST-elevation myocardial infarction, myocardial infarction and angina pectoris can be significantly reduced, and with good clinical efficacy and fewer side effects, and it is safety.

**[Key words]** myocardial infarction; urinary plasminogen activator; salvia miltiorrhiza salt; thrombolytic therapy

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 是由于急性闭塞性血栓形成完全阻断冠状动脉血流导致供血区域心肌缺血坏死所致。治疗 STEMI 的关键是及时开通梗死相关动脉,恢复血流灌注,挽救濒死心肌。无论采取何种开通罪犯血管的方法治疗后,心肌梗死后心绞痛的发生仍是临床中非常常见的,规范的心肌梗死后药物治疗,在一定程度上大大的缓解了心肌梗死后心绞痛的发生率,从而减低了心律失常、猝死的风险,因此,心肌梗死后心绞痛的治疗是减少心脏性猝死的关键之一。在此基础上联合中成药共同治疗心肌梗死后心绞痛,能够更进一步的降低心脏性猝死的风险。丹参多酚酸盐是由中药丹参经提取精制的多酚酸盐类化合物,通过活性筛选及药理学研究发现:丹参乙酸镁和它的同系物均为活性成分,其中以丹参乙酸镁活性药理作用最强,它是丹参的主要活性成分<sup>[1]</sup>。本文将探讨丹参多酚酸盐联合尿激酶治疗 STEMI 后心绞痛的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 1 月至 2014 年 6 月确诊为 STEMI 的住院患者共 124 例,均符合溶栓治疗标准,分成治疗组和对照组,每组 62 例。治疗组:男 38 例,女 24 例,年龄 43~

72 岁,平均 58 岁;伴有高血压病 30 例,2 型糖尿病 38 例。对照组:男 35 例,女 27 例,年龄 45~71 岁,平均 57 岁;伴有高血压病 26 例,2 型糖尿病 39 例。两组在年龄、性别、梗死部位、合并症等方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。STEMI 诊断标准:符合 2007 年欧洲心脏学会/美国心脏病学会 (ACC/AHA) 心肌梗死的定义。入选标准:典型的缺血性胸痛或胸痛持续时间 30 min 以上,含服硝酸甘油无缓解;十八导心电图具有特征性 2 个或 2 个导联以上 ST 段抬高 0.1~0.2 mV;心肌缺血性胸痛加新出现的完全性左束支传导阻滞 (LBBB);距起病 12 h 以内到达医院接受治疗。心肌梗死后心绞痛判断标准:胸痛一度缓解,ST-T 稳定或在恢复中;心肌梗死后 48 h 至 1 个月内又发生心绞痛伴 ST-T 呈进一步缺血改变;CK-MB,CK 酶水平没有进一步升高,排除其他原因引起的胸痛。

**1.2 给药方法** 两组均给予尿激酶溶栓治疗(尿激酶 150 万 U 溶于生理盐水 100 mL 中 30 min 内滴完)及双联抗血小板、抗凝、他汀类、硝酸酯类、BB、ACEI/ARB 等常规治疗,对照组在溶栓治疗基础上给予极化液治疗,治疗组在溶栓治疗基础上加用丹参多酚酸盐注射液(上海绿谷制药有限公司,国药准字:Z20050248)200 mg 加入 5% 葡萄糖或生理盐水 250 mL 中静

脉滴注 15 d。

**1.3 观察指标** 观察两组治疗前后临床症状缓解时间、心肌梗死后心绞痛是否发生。如发生心肌梗死后心绞痛,观察发生的时间、频率、缓解情况、硝酸甘油用量、ST 段改变及心律失常的心电图情况,血压变化及有无出血、休克、猝死等不良反应。

#### 1.4 疗效评定标准

**1.4.1 心肌梗死后心绞痛情况** 未发生心绞痛或发生心绞痛后含服硝酸甘油总量小于 1.5 mg。

**1.4.2 溶栓成功判断标准** (1)胸痛在开始给药后 2 h 内缓解或明显减轻;(2)心电图明显抬高的 ST 段在 2 h 内较用药前回落大于 50%;(3)出现再灌注心律失常;(4)CK-MB 酶峰提前至起病小于 14 h,和(或)CK 峰值小于 16 h。上述 4 条中,除 1、3 组合不能判断为再通外,其余任何两条标准同时具备就可判为梗死相关血管(IRA)再通。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS11.0 统计软件,计数资料用率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组溶栓效果和心绞痛发作情况** 两组溶栓治疗后在罪犯血管开通率方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。两组在防治心肌梗死后心绞痛方面比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者中发生心肌梗死后心绞痛者,治疗组共含服硝酸甘油 10.5 mg,对照组共含服硝酸甘油 90 mg,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 溶栓效果

组别	n	再通(n)	未通(n)	开通率(%)
治疗组	62	52	10	83.87
对照组	62	50	12	80.64

表 2 心肌梗死后心绞痛发作情况

组别	n	发生心绞痛(n)	未发心绞痛(n)	心绞痛发生率(%)
治疗组	62	16	46	25.81 <sup>a</sup>
对照组	62	35	27	56.45

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

**2.2 不良反应** 两组患者用药期间无明显出血、无猝死等情况,应用丹参多酚酸盐患者,均对丹参多酚酸盐的耐受性良好,发现与药物相关的不良反应少,均能坚持全程用药。

## 3 结论

丹参多酚酸盐源于天然植物丹参,大量的临床研究证实注射用丹参多酚酸盐具有改善微循环、抗栓、抗炎、抗氧化、改善缺血再灌注损伤、清除自由基、抑制内皮素释放、钙通道阻滞等作用,在药理活性上体现出多靶点、多环节的作用。丹参多酚酸盐可以显著减少心肌梗死后心绞痛的发生,减少硝酸甘油用量<sup>[2]</sup>,临床疗效好,不良反应少,安全性好,值得推广应用。

急性心肌梗死是严重的心血管疾病,常在瞬间致命,静脉溶栓治疗、介入治疗及长期的规范化治疗挽救了无数的生命,这已为多年来国内外大量的临床实践所证实。虽然及时开通罪犯血管能挽救部分濒死心肌,减少泵衰竭,但部分狭窄血管不能完全恢复 TIMI 3 级血流,尤其是静脉溶栓后的罪犯血管腔狭窄明显,侧支循环也来不及建立,故心肌梗死后心绞痛将不可避免。然而心肌梗死后心绞痛是不稳定性心绞痛中更为凶险的一种类型,它的发生同其他急性冠脉综合征一样是由于冠状动脉粥样斑块撕裂、硬化、出血及血栓形成等因素造

成<sup>[3]</sup>。在无 PCI 条件的医院,静脉溶栓仍然是 STEMI 开通血管的最重要方法。溶栓治疗在一定程度上使部分濒临死亡的心肌逆转为缺血损伤心肌,在心肌氧供及氧耗平衡打破后就会出现心肌梗死后心绞痛。临床中,在常规运用硝酸制剂等抗缺血治疗的同时,可联用中药辅助治疗,能取得较好疗效。长期服用西药所带来的耐药性及药物给患者带来的不良反应,如引起心律失常等;而介入和手术治疗价格昂贵、操作复杂、危险性大、可能发生手术并发症且存在血管再狭窄及患者接受程度的问题。因此将中医药应用于不稳定心绞痛的治疗具有独特的优势<sup>[4]</sup>。临床前药理学研究显示:丹参多酚酸盐在动物心肌梗死模型中和心脏缺血再灌注损伤试验中,能使心肌缺血程度显著下降,心肌缺血范围缩小,减轻心肌缺血时的细胞损害,具有显著的抗心肌缺血作用;同时丹参多酚酸盐可降低心脏耗氧量,并能对抗 ADP 诱导的血小板聚集和抑制血栓形成,其特点是在治疗剂量范围内不影响心脏血流动力学功能。丹参多酚酸盐为主要成分的多酚酸盐是丹参中最重要的有效活性部位,并通过多种机制和途径发挥其保护心血管疾病的作用<sup>[2-5]</sup>。在心肌梗死前后,血液流变学的变化均存在,而血液流变学的改变最终会引发组织功能、结构的变化,从而导致血栓的形成及微循环障碍<sup>[6]</sup>,也将出现心肌梗死后心绞痛。丹参多酚酸盐能抑制血小板聚集和活化<sup>[7]</sup>,显著降低患者全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞聚集指数和纤维蛋白原,增加红细胞变形指数,从而改善患者微循环<sup>[8]</sup>;同时可抑制炎症反应,稳定斑块,从而降低冠脉事件的再发生率<sup>[9]</sup>。丹参多酚酸盐可减少急性心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗中冠脉无复流的发生,改善心肌再灌注,减少心脏不良事件,改善预后。心肌梗死后,侧支循环的建立能减少心肌梗死后心绞痛的发生,减轻心肌梗死后心绞痛。丹参多酚酸盐可以促进细胞迁移,促进血管生成<sup>[10]</sup>,还能改善血管内皮细胞功能,提高血清 NO 水平的同时降低 ET 水平<sup>[11-12]</sup>。在溶栓再通后,丹参多酚酸盐能使血清心型脂肪酸结合蛋白、缺血性修饰白蛋白水平很快恢复到正常水平,提示丹参多酚酸盐在缺血早期已发挥心肌保护作用<sup>[13]</sup>。也有研究表明,急性冠脉综合征发病时大量炎症因子参与其中,CRP 是目前最灵敏的炎症标记物,同时是心血管病变的重要危险因素<sup>[14-15]</sup>。心肌梗死的病理基础为不稳定的动脉粥样斑块,而动脉粥样硬化是由血浆脂蛋白,动脉壁细胞及血液成分通过多种细胞因子相互作用,相互影响的慢性表达,丹参多酚酸盐影响 AS 部位炎症反应,从而稳定斑块,降低心血管事件的风险。但是丹参多酚酸盐调控炎症反应的具体机制有待深入研究<sup>[16]</sup>。

## 参考文献

- [1] Wu XJ, Wang YP, Wang W, et al. Free radical scavenging and inhibition of lipid peroxidation by Magnesium lithospermate B [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(9): 855-858.
- [2] 王侠, 李晓庆, 吴焕林. 丹参多酚酸盐治疗心绞痛的非随机、同期对照临床研究[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(1): 111-113.
- [3] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中国循环杂志, 2001, 28(3): 227-229.
- [4] 陈春, 戴海鹰, 尹芝兰. 丹参多酚酸盐对不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 中外医学研究, 2014, 11(12): 5-7.
- [5] 熊涛, 吴兴军, 王逸平. 丹参多酚酸盐抑(下转第 4531 页)

价值。

本研究结果显示,甲亢患者的血清 FT3、FT4 及 FPG 水平均显著高于对照组( $P < 0.01$ ),血清 S-TSH 及 Ghrelin 水平明显低于对照组( $P < 0.01$ ),说明甲亢患者的能量代谢失衡及受生长激素影响,使 Ghrelin 分泌水平相应改变,而这一改变与血清 FT3、FT4 及 FPG 水平存在一定的相关性。给予不同剂量的<sup>131</sup>I 治疗后,相对于常规时用的相对高剂量(3.69~4.40 MBq/g),低剂量(2.59~2.96 MBq/g)血清 FT3、FT4 及 FPG 水平控制更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明口服相对低剂量的<sup>131</sup>I 溶液,对于甲亢患者的治疗效果更明显。而且,更重要的是,低剂量组血清 S-TSH 及 Ghrelin 水平明显高于高剂量组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明口服相对低剂量的<sup>131</sup>I 溶液,反而更能改善患者的能量代谢。两种剂量治疗方法甲减的发生率,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这可能与观察的例数有限及随访时间太短有关,但仍然可以看到低剂量组有更低甲减发生率的趋势。说明按指南推荐用相对低剂量<sup>131</sup>I 溶液治疗甲亢的近期疗效较好,长期安全性可能更高。

综上所述,指南推荐相对低剂量(2.59~2.96 MBq/g)<sup>131</sup>I 溶液口服治疗 Graves 病,血清 Ghrelin 水平上升更明显,对甲亢患者的近期疗效更好,长期来看,安全性可能更高。但由于本研究观察病例有限,随访时间较短,未对远期疗效进行评价,因而,此剂量治疗甲亢的远期疗效还有待更深入研究。

#### 参考文献

- [1] 张兴渝,杨刚毅,李伶,等. 甲状腺功能亢进症患者血浆 Ghrelin 水平的改变及其影响因素探讨[J]. 第三军医大学学报,2008,30(4):358-360.
- [2] Emami A, Nazem R, Hedayati M. Is association between thyroid hormones and gut peptides, ghrelin and obestatin, able to suggest new regulatory relation between the HPT axis and gut[J]. Regul Pept, 2014, 189(1):17-21.
- [3] El Gawad SS, El Kenawy F, Mousa AA. Plasma levels of resistin and ghrelin before and after treatment in patients

with hyperthyroidism[J]. Endocr Pract, 2012, 18(3):376-381.

- [4] 杨金,刘子太,朱琳. 小剂量<sup>131</sup>I 治疗 124 例甲状腺功能亢进的临床疗效观察[J]. 当代医学,2013,19(8):145-146.
- [5] 胡长军,崔兆辉,陆卫平. 甲状腺功能减退患者治疗前后血清 ghrelin 水平的变化[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2010,30(11):1662-1663.
- [6] 崔兆辉,时立新,田嘉嘉. 初诊 Graves 病治疗前后空腹血清 Ghrelin 水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华内科杂志,2011,48(7):580-581.
- [7] 卢丽娜,时立新,张巧,等. 不同甲状腺功能状态血清胃促生长素水平的变化[J]. 中华内分泌代谢杂志,2010,26(2):132-134.
- [8] 陆永经. 放射性<sup>131</sup>碘在甲状腺功能亢进治疗中的临床应用研究[J]. 中国医药导报,2013,4(22):135-137.
- [9] Benedini S, Codella R, Caumo A. Different circulating ghrelin responses to isoglucidic snack food in healthy individuals[J]. Horm Metab Res, 2011, 43(2):135-140.
- [10] Bossowski A, Sawicka B, Szalecki M, et al. Analysis of serum adiponectin, resistin and leptin levels in children and adolescents with autoimmune thyroid disorders[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(4):369-377.
- [11] Ruchala M, Gurgul E, Stangierski A. Individual plasma ghrelin changes in the same patients in hyperthyroid, hypothyroid and euthyroid state[J]. Peptides, 2014, 51(1):31-34.
- [12] Gjedde S, Vestergaard ET, Gormsen LC, et al. Serum ghrelin levels are increased in hypothyroid patients and become normalized by L-thyroxine treatment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(6):2277-2280.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-08-13)

(上接第 4528 页)

- [5] 制低密度脂蛋白氧化修饰[J]. 中药药理与临床,2004,20(4):7-10.
- [6] Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, et al. Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects[J]. Ther Apher, 2000, 4(5):348-357.
- [7] 颜平,罗心平,施海明,等. 丹参多酚酸盐对血小板功能影响的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2005,14(16):2092-2094.
- [8] 何雪松,陈建昌,朱凌波. 丹参多酚酸盐对稳定型心绞痛患者血液流变学影响的临床研究[J]. 中国血液流变学杂志,2008,18(1):92-93.
- [9] 巢胜吾,樊济海,顾秀莲. 丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(11):1347-1349.
- [10] 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.
- [11] 伦佳,季祥武,张爱元,等. 丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛的疗效及其对一氧化氮和内皮素的影响[J]. 临床合

理用药杂志,2011,4(2):1-2.

- [12] 谈世进,郭慧峰,陆燕. 丹参多酚酸盐对老年不稳定型心绞痛患者内皮功能的影响[J]. 老年实用医学,2009,23(2):126-128.
- [13] 邓超,豆利华. 丹参多酚酸盐对急性心肌梗死溶栓再通患者血清 h-FABP、IMA 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,45(11):2078-2079.
- [14] Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary Prevention of cardiovascular disease—a perspective[J]. Drug Des Devel Ther, 2010, 9(4):383-413.
- [15] 孟晓雪,张博,潘明,等. 早发冠心病介入治疗前后高敏 C-反应蛋白动态变化的临床意义[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(21):6478-6480.
- [16] 江宗朋,季祥武,张爱元,等. 丹参多酚酸盐对不稳定型心绞痛患者炎症反应的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012(19):6097-6098.

(收稿日期:2015-07-28 修回日期:2015-09-09)