葛根素注射液对冠心病患者缺血再灌注心肌保护作用及机制

R54 A

谢瑞芹 郝 军 郝玉明 崔 炜 刘 凡 祖秀光 李保华 吴金凤

摘要 **目的**:探讨葛根素注射液对冠心病心绞痛(AP)患者缺血再灌注心肌的保护作用及机制。**方法**:选择 78 例拟行经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)加支架术治疗的 AP 患者,随机单盲分为常规治疗组(简称常规组)和葛根素组,在采用常规治疗和术前准备的基础上,葛根素组手术前 1 周开始加用葛根素注射液 200ml 静脉滴注(每天 1 次),而常规组则采用生理盐水(NS)代替。观察两组患者在 PTCA 的球囊扩张过程中发生心绞痛情况及 12 导联心电监测提示 ST 段的变化情况;并观察用药前后血中 Von Willebrad 因子(vWF:Ag)、一氧化氮(NO)及内皮素(ET-1)浓度变化。**结果**:与常规组比较,葛根素组患者在 PTCA 过程中出现心绞痛及 ST 段变化的例数明显减少,且血中的 vWF:Ag、ET-1 含量明显降低,NO 含量明显增高。**结论**:葛根素注射液对 2~3 天内发生缺血再灌注的心肌具有保护作用,推测其原因之一是其模拟晚期心脏的缺血预处理,其机制可能与其能使血中 vWF:Ag 及 ET-1 水平降低、NO 水平升高有关。

关键词 葛根素注射液 冠心病 缺血再灌注 心肌保护

Myocardial Protection and Mechanism of Puerarin Injection on Patients of Coronary Heart Disease with Ischemia/Reperfusion XIE Rui-qin, DU Jun, HAO Yu-ming, et al *Department of Cardiology, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050000)*

Objective: To explore the protective effect and the mechanism of Puerarin Injection (PI) on myocardial ischemia reperfusion in patients with coronary heart disease (CHD) and angina pectoris (AP). **Methods**: Seventy-eight patients with AP planned to receive the PTCA and stenting treatment were randomly divided and single-blindedly into the conventional group and the PI group. Based on the conventional treatment and pre-operational preparation, the PI group was given 200 ml of PI by intravenous dripping once a day, begining from one week before operation, but to the conventional group, normal saline was given for instead. The condition of AP attack in balloon dilatatory stage of PTCA was observed and change of ST segment of ECG detected by a 12- lead ECG monitor. The blood levels of von Willebrand factor (vWF:Ag), nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) were also observed before and after treatment. **Results**: As compared with those in the conventional group, number of patients having AP attack and ST segment change in PTCA process was lessened in the PI group, with blood levels of vWF:Ag and ET-1 obviously lower, and NO content obviously higher than those in the conventional group. **Conclusion**: PI could protect the myocardium in 2~3 days after ischemia reperfusion, one of the possible reasons is that PI can simulate the late phase of ischemic preconditioning, which may be related to its effect in lowering plasma vWF:Ag and ET-1, and increasing the serum NO content.

Key words Puerarin Injection, coronary heart disease, ischemia reperfusion, myocardial protection

葛根素注射液是辅助治疗冠心病(coronary heart disease, CHD)等疾病的一种药物,有扩张冠状动脉的作用,但对 CHD 患者是否具有心肌保护的作用尚不清楚,本研究通过 CHD 患者经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)中,球囊的扩张有时会引起心肌缺血的发作,来观察葛根素注射液对缺血再灌注心肌的保护作用,并探讨其机制。

河北医科大学第二医院心内科(石家庄 050000)

通讯作者:谢瑞芹,Tel:0311-7222945,E-mail:xieruiqin@hotmail.com

资料与方法

1 临床资料 2001 年 12 月—2002 年 12 月于本院住院的心绞痛(angina pectoris, AP)患者,符合下列标准者纳入本观察:根据加拿大心血管病学会(CCS)心绞痛分级[1]分为Ⅱ~Ⅳ级,经选择性冠脉造

万方数据

影判断为靶血管单支病变，狭窄程度为≥75%，狭窄部位均为美国心血管学院/美国心脏协会(ACC/AHA)定义的 A 或 B 型病变[2]，拟行 PTCA 加支架术的 AP 患者共 78 例，其中稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者 58 例，不稳定心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者 20 例，根据住院顺序给患者编号后，采用随机数字表法随机单盲分为常规治疗组(简称常规组)和葛根素组，每组各 39 例。所有患者手术前 48h 内均无心绞痛发作(葛根素组有 1 例女性 SAP 患者在术前出现心绞痛发作，从研究中剔除)。两组患者在年龄、性别、合并疾病及常规用药方面差异无显著性。影像学证实两组在病变血管、狭窄程度、球囊扩张压力及时间方面差异亦无显著性，见表 1。

表 1　两组患者临床特点比较

指标	常规组	葛根素组
性别(男/女)	20/19	23/15
平均年龄(岁)	55.6±6.2	54.1±7.5
AP 类型(例)		
SAP	31(31/57)	26(26/57)
UAP	8(8/20)	12(12/20)
高血压(例数)	10(10/39)	9(9/38)
糖尿病(例数)	2(2/39)	1(1/38)
靶血管病变(例)		
左前降支	26(26/39)	24(24/38)
左回旋支	6(6/39)	6(6/38)
右冠脉	7(7/39)	8(8/38)
狭窄程度(%)	80.1±6.8	79.3±7.7
平均球囊最大充盈(大气压)	7.0±0.9(37)	7.1±1.0(37)
平均球囊扩张时间(s)	26.0±3.6(37)	27.0±4.1(37)

2　研究方法　两组患者均接受倍他乐克等常规药物治疗，术前 3 天均采用肠溶阿司匹林 300mg 及泰嘉 75mg 口服，葛根素组于术前 1 周加用葛根素注射液(商品名戈荣™，江西东亚药业有限公司生产，每支 100ml)200ml 静脉滴注，每日 1 次，手术前 24h 内静脉滴注最后 1 次，而常规组则用生理盐水 200ml 代替。两组患者于 PTCA 术前 1 周及手术当天术中球囊扩张前采取静脉血 6ml，按药盒说明对下述指标进行检测。

3　观察项目及检测方法　(1)Von Willebrad 因子(vWF:Ag)水平测定：2ml 血样，抗凝、离心、分离血浆后置于 -20℃冰箱保存，采用固相酶联免疫双抗夹心法测定，试剂盒由苏州医学院血栓室提供；(2)一氧化氮(NO)浓度测定：2ml 血样，缓慢注入试管，4℃放置 2h，离心后取上清液 -70℃保存，用硝酸还原酶法比色测定，试剂由南京建成生物研究所提供；(3)内皮素(ET-1)浓度测定：2ml 血样，抗凝离心后取上清置 -70℃保存，用非平衡放免法测定浓度，试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供。

4　PTCA 及支架术　术前禁食，常规心电监测，股动脉穿刺，采用美国 OEC9600 心血管造影仪，按常规 PTCA 方法插入指引导管和导丝，导丝通过病变部位到血管远端，根据血管直径大小选用合适的球囊导管对病变部位进行扩张，球囊扩张压力为 6～8 个大气压，时间 20～30s，观察患者有无胸闷发作及相应 ST 段变化情况，以相临 2 个导联 ST 段抬高或压低 0.05cm 为有意义的变化，术中因病变情况特殊未能给予以上的压力和时间进行球囊扩张者(其中常规组 2 例，葛根素组 1 例，此 3 例均为 SAP 患者)从研究中剔除。PTCA 之后根据病变情况放置一合适支架。

5　统计学方法　采用 SPSS 10.0 软件进行统计学分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，组内比较采用配对 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。

结　果

1　PTCA 的球囊扩张过程中，两组患者胸痛发作及 ST 段变化情况　在球囊扩张过程中，葛根素组只有 1 例患者发生胸痛及 ST 段有意义的变化；而常规组则有 8 例发生胸痛及 ST 段有意义变化，两组比较，葛根素组明显低于常规组($\chi^2=4.55$, $P<0.05$)。

2　两组患者血 vWF:Ag、NO 及 ET-1 的变化见表 2。在术前 1 周，两组患者静脉血中的 vWF:Ag、NO 及 ET-1 含量差异均无显著性。经 1 周的治疗后，在球囊扩张前，葛根素组患者的 vWF:Ag 及 ET-1 浓度明显降低，NO 的浓度明显增加。

讨　论

Murry CE 等[3]报道缺血预处理(ischemic preconditioning, IP)对进一步缺血的心肌有保护作用，IP 是

表 2　两组患者血 vWF:Ag、NO、ET-1 含量变化　($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	vWF:Ag(%)		NO(μmol/L)		ET-1(ng/L)	
		术前 1 周	PTCA 术前	术前 1 周	PTCA 术前	术前 1 周	PTCA 术前
常规	37	140.2±26.8	138.7±27.9	101.0±9.1	102.0±10.6	54.3±5.2	53.2±6.2
葛根素	37	141.3±27.6	120.1±23.3*△	101.0±8.3	111.0±11.2*△	53.9±6.3	47.6±5.9*△

注：与本组术前 1 周比较，* $P<0.05$；与常规组同期比较，△ $P<0.05$

万方数据

指短暂的缺血发作会增加心脏对随后发生的缺血性损伤的耐受性。它一般分为两个阶段:早期阶段:短暂缺血后较短时间内产生,一般持续 1～2h;晚期阶段:短暂缺血后 12h 后产生,可持续 3～4 天[4]。有报道[5]认为硝酸甘油等药物有模拟心脏晚期缺血预处理的作用,即 24h 内应用硝酸甘油等药物后,对随后 3～4 天内发生的缺血性损伤有保护作用,且其机理可能和硝酸甘油增加 NO 合成有关。

vWF:Ag、NO、ET-1 均是反映内皮分泌功能的重要指标,对血管舒张的调节起关键作用。vWF:Ag 是由血管内皮细胞合成的一种大分子糖蛋白,生理状态下储存于内皮细胞的 Weibel-Palade 小体中,血管内皮受损时释放入血,因此血中 vWF:Ag 水平增高是血管内皮细胞受损的重要标志。而 NO 可以诱导 cGMP 产生,协同促进血管舒张,抑制血小板粘附、聚集和血栓形成,稳定溶酶体膜,减少缺血再灌注损伤[6]。而 ET-1 则具有很强的心肌毒性,可以促进血小板的活化和粘附。

葛根素注射液是由中药葛根(豆科植物野葛或甘葛藤根)中提取的一种黄酮苷,具有一定的冠脉扩张作用。从本研究可以看出:葛根素注射液可以降低 CHD 患者血 vWF:Ag 及 ET-1 水平,提高 NO 的浓度,说明该注射液在 CHD 患者中,除有扩张冠脉、改善冠脉循环的作用外,还具有保护内皮、抑制血小板聚集、稳定溶酶体膜、减少缺血再灌注损伤等作用。

经葛根素注射液治疗的 CHD 患者,在 PTCA 术中因球囊扩张而产生的心绞痛发作例数明显减少,ST 段发生的缺血性变化的例数也明显减少,提示葛根素注射液对 PTCA 后发生缺血再灌注的心肌具有保护作用,推测此保护作用的重要原因之一是葛根素注射液具有模拟心脏晚期阶段缺血预处理的作用,其机制可能与其使 vWF:Ag 及 ET-1 水平降低、NO 浓度增高有关。

参 考 文 献

1 叶任高,陆再英.内科学.第 5 版.北京:人民卫生出版社,2002:289.

2 张维君,姜藤勇主编.心导管学.北京:人民卫生出版社,1997:602.

3 Murry CE, Jemmings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124—1136.

4 Bolli R. The late phase of preconditioning. Circ Res 2000;87:972—983.

5 Leesar MA, Stoddard MF, Dawn BM, et al. Delayed preconditioning-mimetic action of Nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. Circulation 2001;103:2935—2941.

6 Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. Circ Res 1996;78:225—230.

(收稿:2003-03-03 修回:2003-04-30)

对 SARS 防治的几点认识

高 利

R254 B

今年上半年,SARS 疫情从广州迅速波及全国多个省市。作者亲临病房诊治患者,发现大多数 SARS 患者的舌苔有腻象,且舌质暗或暗红,多数患者渴不多饮,且有食欲不振,胸腹饱满,大便不爽之感,少数患者出现呕吐,腹泻等。详审诸症,余即有感,此乃湿邪之征,绝非仅仅风火而已!观其纵横,应视为风火相煽,湿热夹杂之症。随拟清热、化湿、活血三法,临症加减,收效甚佳。

回想疫情出现之后,无论广州或是北京,均阴雨不断,气温较低,于自然界形成湿邪之气,这种非时之气为疫毒的滋生传播创造了外部条件。湿邪内侵则困脾,致中焦枢机不利,肺脾失职;水湿不散则构成了 SARS 病毒生长的内环境,外因通过内因起作用,较强的病毒,人体的内环境等诸多因素造成了群体发病。风火之邪,其性属阳,侵之于体则发热身痛,灼之于肺则伤阴干咳、灼伤脉络可致出血、痰血。湿邪属阴,重浊粘滞,困于中焦,脾气壅塞则水湿不运,湿瘀化热,湿热夹杂,粘滞不爽,运化不能,排泄不得,加剧了肺部的损伤。损伤和病理产物互为因果,严重阻碍了肺部气体交换,引发了全身多器官受损。为防止 SARS 疫情反弹,积极采取措施,消除或减轻生活、工作空间的湿气,调理好脾胃,增强体质是非常重要的。

(收稿:2003-07-23 修回:2003-09-26)

首都医科大学宣武医院(北京 100053)

万方数据