

参麦注射液及复方丹参注射液合用对急性心肌梗死患者介入治疗后再灌注损伤的影响

耿庆信 朱兴雷 张兴华 朱 梅 唐元升 吕晓霞 韩 冰

摘要 目的 探讨参麦注射液及复方丹参注射液合用对急性心肌梗死患者冠状动脉介入治疗(PCI)后心肌再灌注损伤的影响。方法 选择接受 PCI 的 38 例急性心肌梗死患者,随机分为治疗组(19 例)与对照组(19 例),治疗组术前及术后给予参麦注射液及复方丹参注射液治疗。分别在术前及术后不同时间点测定血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)水平,用超声心动图测定左心室综合射血等容期(Tei)指数。结果 与术前比较,治疗组术后 2h、24h 静脉血 MDA 升高、SOD 降低($P<0.05$);IL-6 及 TNF- α 术后 24h、48h、1 周时明显降低($P<0.05$, $P<0.01$);Tei 指数术后 24h 就有所改善($P<0.05$),1 周明显改善($P<0.01$)。对照组术后 2h、24h 静脉血 MDA 明显升高、SOD 明显降低($P<0.01$);IL-6、TNF- α 术后 1 周才出现降低($P<0.05$);Tei 指数术后 1 周有所改善($P<0.05$)。两组比较,血清 MDA、SOD 术后 2h、24h 差异有显著性($P<0.01$);IL-6、TNF- α 术后 24h、48h、1 周时差异有显著性($P<0.05$),Tei 指数术后 24h、1 周差异亦有显著性($P<0.05$)。结论 参麦注射液及复方丹参注射液合用能减轻急性心肌梗死患者 PCI 后心肌再灌注损伤。

关键词 参麦注射液;复方丹参注射液;介入治疗;冠状动脉;再灌注损伤;心肌

Effect of Combined Therapy of Shenmai and Compound Danshen Injection on Myocardial Reperfusion Injury after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction GENG Qing-xin, ZHU Xing-lei, ZHANG Xing-hua, et al *Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan (250021)*

Objective To explore the effect of combined therapy of Shenmai and Compound Danshen injection (SM-DS) on myocardial reperfusion injury after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Thirty-eight AMI patients who received PCI were randomly divided into two groups, the 19 patients in the treated group were treated with SM-DS before and after PCI. Serum levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in patients' venous blood were measured at different time-points, and the integrated left ventricular ejection isometric index (Tei) was determined by echocardiogram. **Results** As compared with before operation in the treated group, MDA was higher and SOD was lower at 2 hrs, 24 hrs after operation ($P<0.05$); IL-6 and TNF- α were significantly lower at 24 hrs, 48 hrs and 1 week ($P<0.05$, $P<0.01$) and the Tei began to be improved at 24 hrs ($P<0.05$) and significantly improved at 1 week after operation ($P<0.01$). While in the control group, MDA was higher and SOD was obviously lower at 2 hrs and 24 hrs ($P<0.01$); lowering of IL-6 and TNF- α appeared at 1 week ($P<0.05$) and improving of Tei index revealed 1 week after operation respectively ($P<0.05$). Comparison between the two groups showed significant difference in levels of MDA and SOD at 2 hrs and 24 hrs ($P<0.01$); significant difference in levels of IL-6, TNF- α at 24 hrs, 48 hrs and 1 week; and in Tei index at 24 hrs and 1 week after operation ($P<0.05$). **Conclusion** SM-DS could reduce the myocardial reperfusion injury in patients with AMI after PCI.

Key words Shenmai injection; Compound Danshen injection; intervention therapy; coronary artery; reperfusion injury; myocardium

伤,甚至影响心脏功能。我们观察了参麦注射液及复方丹参注射液合用配合 PCI 治疗急性心肌梗死患者时血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)及左心室综合射血等容期(total ejection isovolume, Tei)指数的变化,旨在探讨参麦注射液及复方丹参注射液合用对 PCI 后心肌再灌注损伤的影响。

资料与方法

1 临床资料 选择 2002 年 2 月—2003 年 8 月在本院心内科住院行 PCI 的急性心肌梗死患者 38 例,按数字表法随机分为治疗组与对照组。治疗组 19 例,男 15 例,女 4 例,年龄 41~72 岁,病程 1~12h;对照组 19 例,男 16 例,女 3 例,年龄 43~71 岁,病程 0.5~12h。入选患者诊断均符合急性心肌梗死诊断和治疗指南^[1],经过 18 导联心电图、血心肌酶、肌钙蛋白 I 或 T 检查确诊,肝、肾功能正常,除外其他严重疾病,常规检查心电图、心脏 X 线片、心脏超声、血糖、血脂、肝肾功能、血电解质、心肌酶、肌钙蛋白及凝血常规。两组间年龄、性别、病程、体重指数、血糖、血胆固醇、血甘油三酯、心肌酶及肌钙蛋白差异均无显著性($P>0.05$)。

2 方法

2.1 给药方法 治疗组术前即给予参麦注射液 40ml(由人参、麦冬组成,每支 10ml 含生药相当于人参、麦冬各 1g,浙江正大青春宝药业有限公司生产)及复方丹参注射液 20ml(由丹参、降香组成,每支 2ml 含生药相当于丹参、降香各 2g,上海中西药业股份有限公司生产)分别加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注,术后每天 1 次,持续 1 周,对照组给予等容量极化液静脉滴注。其他治疗两组相同,均给予阿司匹林 100mg 每天 1 次、二硝酸异山梨醇酯 5~20mg 每天 3 次、美托洛尔 12.5~50mg 每天 2 次、苯那普利 10~30mg 每天 1 次、氯吡格雷 75mg 每天 1 次及氟伐他汀

20~40mg 每天 1 次口服,低分子肝素 5 000 U 每天 2 次皮下注射。

2.2 选择性冠状动脉造影及 PCI 取右股动脉途径,采用 Judkin's 法^[2]进行选择性冠状动脉造影,然后选择最佳体位显示罪犯血管病变部位,将指引导管置于相应冠状动脉开口,送 0.014' 导丝至罪犯血管病变远端,沿导丝送入适当直径和长度的球囊或支架,定位准确后进行扩张。

2.3 MDA、SOD、IL-6、TNF-α 测定 PCI 前及 PCI 后 2h、24h、48h、1 周采集静脉血,MDA 测定采用硫代巴比妥酸比色法,SOD 测定采用黄嘌呤氧化酶法,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。IL-6、TNF-α 测定采用放射免疫法,试剂盒由北京东亚技术研究所提供。均严格按照试剂盒说明书进行操作。

2.4 心脏超声检查 全部病例 PCI 前及 PCI 后 24h、1 周行二维及多普勒超声心动图检查(Agilent Sono-5500 型彩色多普勒二维超声诊断仪,美国安捷伦公司生产),测定左心室 Tei 指数。采集二尖瓣血流频谱时取样容积置于心尖四腔心切面二尖瓣瓣尖水平,测取左室流出道血流取样容积置于心尖左室长轴切面主动瓣下水平,清晰显示二尖瓣和主动脉瓣口的血流频谱,测定主动脉瓣口血流开始至终止处的时间为左室射血时间(ET,记为 b),二尖瓣口血流 A 终止处至下一个心动周期二尖瓣口血流 E 峰开始处的时间间隔(记为 a),按 Tei 指数 = (a - b)/b 计算^[3]。

3 统计学方法 计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或精确概率法。

结 果

两组患者 MDA、SOD、IL-6、TNF-α 及 Tei 指数比较 见表 1。与术前比较,治疗组术后 2h、24h 静脉血 MDA 升高,SOD 降低($P<0.05$);IL-6、TNF-α 术后 24h、48h、1 周时明显降低($P<0.05, P<0.01$),Tei

表 1 两组患者 MDA、SOD、IL-6、TNF-α 及 Tei 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		MDA(mmol/L)	SOD(μ U/L)	IL-6(μ g/L)	TNF-α(μ g/L)	Tei 指数
治疗 (19 例)	术前	4.6 ± 1.2	105.2 ± 16.3	21.8 ± 10.5	15.6 ± 9.8	0.67 ± 0.22
	术后 2h	5.1 ± 1.7 * △△	85.7 ± 16.3 * △△	22.9 ± 9.3	13.2 ± 4.1	—
	术后 24h	4.9 ± 1.1 * △△	98.5 ± 14.0 * △△	18.5 ± 9.6 * △	10.1 ± 4.5 ** △	0.52 ± 0.17 * △
	术后 48h	4.4 ± 1.2	102.6 ± 19.5	16.4 ± 10.9 * △	9.3 ± 5.9 ** △	—
	术后 1w	3.9 ± 1.2 *	115.0 ± 16.3 *	14.1 ± 8.7 ** △	7.2 ± 5.5 ** △	0.42 ± 0.15 ** △
	对照	4.5 ± 1.3	103.7 ± 17.7	23.5 ± 9.5	16.1 ± 7.5	0.65 ± 0.21
对照 (19 例)	术前	4.5 ± 1.3	103.7 ± 17.7	23.5 ± 9.5	16.1 ± 7.5	0.65 ± 0.21
	术后 2h	7.2 ± 2.3 **	66.6 ± 14.6 **	25.3 ± 11.7	15.0 ± 6.7	—
	术后 24h	6.1 ± 1.2 **	76.5 ± 12.3 **	25.3 ± 10.1	16.7 ± 8.3	0.63 ± 0.15
	术后 48h	4.6 ± 1.3	99.6 ± 13.4	24.5 ± 9.4	15.4 ± 7.7	—
	术后 1w	4.1 ± 1.1 *	112.6 ± 14.4 **	19.7 ± 7.4 *	13.2 ± 7.6 *	0.54 ± 0.14 *

注 与本组术前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 与对照组同一时间点比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

指数术后 24h 有所改善 ($P < 0.05$), 1 周明显改善 ($P < 0.01$) ; 对照组术后 2h、24h 静脉血 MDA 明显升高、SOD 明显降低 ($P < 0.01$), IL-6、TNF- α 术后 1 周出现降低 ($P < 0.05$), Tei 指数术后 1 周有所改善 ($P < 0.05$)。两组间比较, 静脉血 MDA、SOD 术后 2h、24h 差异有显著性 ($P < 0.01$) ; IL-6、TNF- α 术后 24h、48h、1 周时差异有显著性 ($P < 0.05$), Tei 指数术后 24h、1 周差异亦有显著性 ($P < 0.05$)。

讨 论

本研究结果显示, 急性梗死患者 PCI 术后存在心肌再灌注损伤及细胞因子的激活, 参麦注射液及复方丹参注射液合用能减轻心肌再灌注损伤及细胞因子的激活并改善左心功能。

心肌梗死后尽早恢复相关部位的血液供应, 能够缩小心肌梗死范围, 降低病死率。但同时缺血后心肌再灌注能造成心肌细胞的严重损伤, 表现为心肌功能甚至组织结构异常^[4]。缺血后再灌注可产生大量氧自由基, 引发脂质过氧化作用, 产生大量脂质过氧化物, 如 MDA 等, 导致心肌组织的损害。测定 MDA 含量可反应机体内脂质过氧化的程度, 间接反应细胞损伤的程度。SOD 是氧自由基清除酶, 再灌注损伤时体内超氧阴离子生成增多, SOD 被大量消耗, 机体清除氧自由基能力也减弱, 测定 SOD 含量能间接反应组织再灌注损伤的程度和机体清除氧自由基的能力^[5]。缺血再灌注损伤时, 心肌细胞合成、分泌 TNF- α , 加重了炎症性心肌损伤, 增加心肌细胞凋亡的程度, 扩大心肌细胞的丢失量, 参与心室重构, 使心功能恶化^[6]。IL-6、TNF- α 可诱导黏附分子的表达, 中性粒细胞与心肌细胞、血管内皮细胞的黏附, 引起心功能障碍。IL-6 主要由活化的中性粒细胞产生, 缺血及再灌注过程也能诱导心肌细胞产生 IL-6, 有研究发现^[7], 阻断狗的冠状动脉前降支 40min 时即见 IL-6 升高, 开放后升高更明显, TNF- α 开放后明显升高。Tei 指数是近年提出的超声检查心脏功能一个新的指标^[3], 反应的是心室收缩和舒张的整体功能, 为心室等容收缩间期 (ICT) 与等容舒张间期 (IRT) 之和与心室射血时间 (ET) 的比值, 即我们测定的 Teir 指数, 心功能障碍时增大, 较单独应用射血分数和二尖瓣血流频谱 E/A 峰比值敏感、准确。本研究显示, 急性心肌梗死患者 PCI 术后 Tei 指数增大, 与血液 MDA、SOD、IL-6、TNF- α 的变化关系密切, 采用参麦注射液及复方丹参注射液治疗的患者, Tei 指数改善既快又早, 比对照组明显减少。冠状动脉再通 2h 开始出现 MDA 升高、SOD 降低, 与再灌

注损伤的临床表现如心律失常、心功能障碍均发生于再灌注期一致, 而 24h 可见 IL-6、TNF- α 升高, 可能与我们测定的时间间隔较长有关, 也可能是由于心肌再灌注损伤或心肌梗死本身继发的中性粒细胞活化使 IL-6、TNF- α 升高。

参麦注射液主要由人参、麦冬组成, 研究证实^[8], 参麦注射液能抑制氧自由基生成, 降低血中脂质过氧化物浓度, 升高抗氧化酶的酶类浓度, 扩张血管, 调节微循环, 对心肌具有保护作用。复方丹参注射液含丹参、降香, 药理学研究证实明, 丹参具有扩张冠状动脉、抑制血小板聚集、降低血浆黏度的作用; 有报道认为丹参能降低不稳定型心绞痛患者血清 IL-6 水平^[9]及通过抑制 TNF- α 途径减轻肝脏的缺血再灌注损伤^[10]。本研究结果显示, 对急性心肌梗死患者冠状动脉介入治疗后早期, 参麦注射液及复方丹参注射液合用能够直接降低其 MDA、升高其 SOD, 同时通过减少 IL-6、TNF- α 等细胞因子减轻炎症反应, 减轻心肌再灌注损伤, 改善心脏功能。

参 考 文 献

- 1 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志 2001 ;29(12):710—725.
Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology, Editorial Board of Chinese Circulation Journal. Guide to diagnosis and therapy of acute myocardial infarction. Chin J Cardiol 2001 ;29(12):710—725.
- 2 马长生, 盖鲁粤, 张奎俊, 等主编. 介入心脏病学. 北京: 人民卫生出版社, 1998:88—90.
Ma CS, Gai LY, Zhang KJ, et al. editors. Interventional cardiology. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998:88—90.
- 3 Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol 1995 ;26(6):357—366.
- 4 Yang XP, Liu YH, Peterson E, et al. Effect of neutral endopeptidase 24.11 inhibition on myocardial ischemia/reperfusion injury: the role of kinins. J Cardiovasc Pharmacol 1997 ;29(2):250—256.
- 5 Paradies G, Petrosillo G, Pistolesse M, et al. Lipid peroxidation and alterations to oxidative metabolism in mitochondria isolated from rat heart subjected to ischemia and reperfusion. Free Radic Biol Med 1999 ;27(1—2):42—50.
- 6 李拥军, 丁文惠. 肿瘤坏死因子、缺血再灌注损伤和心肌细胞凋亡. 中国循环杂志 2002 ;17(5):397—398.

- Li YJ, Ding WH. Tumor necrosis factor, ischemic-reperfusion injury, and myocardial cell apoptosis. Chin Circ J 2002; 17(5):397-398.
- 7 刘慧贞, 李 刚. 胸段硬膜外阻滞对心肌缺血再灌注损伤中血清白介素-6 和肿瘤坏死因子的影响. 山东医药 2002; 42(9):34-36.
- Liu HZ, Li G. Effects of thoracic epidural anesthesia on serum IL-6 and TNF- α during myocardial reperfusion injury. Shandong Med J 2002; 42(9):34-36.
- 8 钟 飞, 王晓春, 余庆皋, 等. 生脉饮抗氧自由基作用的研究. 中国现代医学杂志 2003; 13(10):74-79.
- Zhong F, Wang XC, Yu QG, et al. A study of scavenging effect of Sheng Mai Yin on oxygen free radical. China J Modern

Med 2003; 13(10):74-79.

- 9 邵 敏, 徐 岩. 丹参注射液治疗不稳定型心绞痛的临床研究. 安徽中医学院学报 2003; 22(1):13-16.
- Shao M, Xu Y. Clinic effect of Danshen injection on unstable angina pectoris. J Anhui TCM Coll 2003; 22(1):13-16.
- 10 王洪超, 张 华, 周童亮, 等. 炎症性细胞因子致肝脏缺血再灌注损伤和丹参单体的保护作用. 中国中西医结合杂志 2002; 22(3):207-210.
- Wang HC, Zhang H, Zhou TL, et al. Protective effect of hydrophilic salvia monomer on liver ischemia/reperfusion injury induced by pro-inflammatory cytokines. Chin J Integr Tradit West Med 2002; 22(3):207-210.

(收稿 2003-12-17 修回 2004-03-05)

50 例不同证型乳腺增生病乳腺组织中雌激素受体及雌激素受体基因的表达

王 苹¹ 卢红蓉¹ 吴黎雅² 魏 霖² 刘 琛²

本研究检测了 50 例不同证型乳腺增生病乳腺组织中雌激素受体(ER)及雌激素受体基因(ERmRNA)的表达,旨在探讨 ER、ERmRNA 与乳腺增生病中医证型的关系,现报告于下。

临床资料 观察组 50 例乳腺增生病患者为福建省第二人民医院 2002 年 3 月—2002 年 10 月的手术病例,年龄 20~53 岁,平均(34.20 $\pm$ 5.60)岁,中医辨证为肝郁气滞型 35 例,冲任失调型 15 例。另取 30 例乳腺纤维瘤患者瘤旁组织(病理检查证实为正常乳腺组织)作对照组。

方 法 取观察组 50 例及对照组 30 例的乳腺组织一部分 10% 的福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋切片(3 μ m),采用免疫组化(S-P)法,ER 单克隆抗体、Ultra Vision SP-Plus kit 购自福州迈新生物技术公司,以细胞核出现棕黄色为 ER 蛋白阳性,另取一部分保存在液氮中,直接提取 RNA,用逆转录-聚合酶链反应法(RT-PCR),检测 ERmRNA 表达。

统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件,方法采用 t 检验及 χ^2 检验。

结 果

1 两组 ER 蛋白检测结果比较 观察组肝郁气滞型 35 例中 ER(+)者 7 例(20.0%),冲任失调型 15 例中 ER(+)者 8 例(53.3%),对照组 30 例中 ER(+)1 例(3.3%)。观察组肝郁气滞型 ER 阳性率显著高于对照组,但低于冲任失调型组,差异均有显著性($P<0.05$)。

2 两组 ERmRNA 检测结果比较 观察组肝郁气滞型 35 例中 ERmRNA(+)者 9 例(25.7%),相对含量(%)24.51 $\pm$ 1.41,冲任失调型 15 例中 ERmRNA(+)者 9 例(60.0%),相对

含量 28.03 $\pm$ 7.21。对照组 30 例中 ERmRNA(+)者 2 例(6.7%),相对含量 23.20 $\pm$ 4.00。观察组肝郁气滞型 ERmRNA 表达明显高于对照组,差异有显著性($P<0.01$),但低于冲任失调型组,差异有显著性($P<0.05$)。

讨 论 乳腺增生病与内分泌调节功能失常关系密切,其中以雌激素对乳腺的影响最大,而雌激素主要通过 ER 介导作用于乳腺组织而致病。研究还发现,乳腺增生病变组织的增生程度与 ER 阳性程度呈正相关,ER 浓度越高,增生能力越强。我们认为,正是由于乳腺组织中 ER 的高表达,增加了其对雌激素的反应性,这是导致乳腺组织增生的一个重要因素。本项目以免疫组化法和逆转录-聚合酶链反应法研究了乳腺增生病中医证型与 ER、ERmRNA 的关系并发现:肝郁气滞型组与冲任失调型组乳腺增生病患者 ER 的阳性率均显著高于正常组,而冲任失调型患者 ER 阳性率又高于肝郁气滞型者;肝郁气滞型乳腺增生组织 ERmRNA 表达高于正常组织,但低于冲任失调型组,两组增生组织中 ERmRNA 表达之和与正常乳腺组织比较差异有显著性,说明乳腺增生病与雌激素敏感性增强的相关性,并提示冲任失调型乳腺增生组织对雌激素的敏感性高于肝郁气滞型,这与 ER 蛋白表达在证型上的差异性是一致的。根据雌激素的作用模式,我们可以推论:乳腺增生病的发病除了过高的雌激素直接刺激乳腺组织外,由于局部乳腺组织 ER 含量增加致使组织对雌激素的敏感性增强也是另一重要的发病原因。本研究检测肝郁气滞型和冲任失调型 ER、ERmRNA 表达所表现出来的差异性,提示对雌激素的敏感性后者可能高于前者。乳腺增生病的证型中 ER、ERmRNA 高表达的一致性和差异性,或许能够从基因水平揭示乳腺增生病发病机理,并作为辨证分型的客观依据之一,同时希望为研究出更有效的、符合不同证型患者需要的中成药奠定初步的基础。

(收稿 2003-09-11 修回 2004-04-02)

基金项目 福建省自然科学基金资助(No. C0010016)

作者单位 1. 福建中医学院中医系(福州 350003) 2. 福建省第二人民医院

通讯作者 王 苹, Tel: 13003885080, E-mail: dygwp@163.com

万方数据