

非 ST 段抬高性心肌梗死患者 PCI 治疗前后血浆 ADMA 浓度的变化及丹参对其的影响

张鸿晨 刘 伟 苑海涛 唐元升

摘要 **目的** 研究非 ST 段抬高性心肌梗死患者 PCI 治疗前后血浆不对称二甲基精氨酸(ADMA)浓度的变化及丹参对其的影响。**方法** 52 例均为非 ST 段抬高性心肌梗死并接受 PCI 治疗的患者,随机分为两组:丹参组(26 例)患者在常规治疗基础上加用丹参(1 g,每日 3 次)至 PCI 术后 1 个月,对照组(26 例)只接受常规治疗。分别在 PCI 术前、术后第 1、30 天检测患者血浆 ADMA 浓度。**结果** 与术前比较,2 组术后 30 天 ADMA 水平均明显下降,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),同时丹参组下降较对照组更明显,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 非 ST 段抬高性心肌梗死患者应用 PCI 治疗可下调 ADMA 水平,PCI 患者应用丹参对 ADMA 的负性调节可能与改善预后有关。

关键词 丹参;经皮冠状动脉介入治疗;非 ST 段抬高性心肌梗死;不对称二甲基精氨酸

Salvia Miltiorrhiza Reduces Plasma Levels of Asymmetric ADMA in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention ZHANG Hong-chen, LIU Wei, YUAN Hai-tao, and TANG Yuan-sheng Department of Cardiology, Shandong Provincial Hospital of Shandong University, Jinan (250021), China

ABSTRACT **Objective** To study changes of plasma ADMA levels of patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) and to explore the effect of *Salvia Miltiorrhiza* (SM) on them. **Methods** Totally 52 patients with confirmed NSTEMI undergoing PCI were randomly assigned to the SM treated group and the control group, 26 in each group. Patients in the SM treated group received the conventional therapy plus SM (1 g each time, three times per day till one month after PCI). Those in the control group only received the conventional therapy. Plasma ADMA levels were measured before PCI, and at day 1 and 30 after PCI. **Results** Plasma ADMA levels in both group obviously decreased at day 30 after PCI with statistical difference ($P < 0.01$). The decrement was more obviously seen in the SM treated group, with statistical difference when compared with the control group ($P < 0.01$). **Conclusions** Patients with NSTEMI undergoing PCI could have plasma ADMA levels decreased. Administration of SM just before PCI might be associated with negative regulating plasma ADMA levels.

KEYWORDS *Salvia Miltiorrhiza*; percutaneous coronary intervention; non-ST-elevation myocardial infarction; asymmetric dimethylarginine

近年随着对急性冠脉综合征(ACS)病理生理机制的深入了解,一些研究提示不对称二甲基精氨酸(ADMA)在其发病过程中可能具有病理生理介导因子的作用^[1,2]。血清中 ADMA 含量的升高和心血管事件相关,是预测 PCI 术后不良事件和患者病死率的重要生物标记物之一^[3,4]。目前有研究证实 PCI 患者

应用丹参可改善预后^[5],但是其确切机制尚无明确定论。本研究旨在探讨非 ST 段抬高性心肌梗死患者 PCI 前后血浆 ADMA 浓度的变化及丹参对其的影响。

资料与方法

1 诊断标准 非 ST 段抬高性心肌梗死诊断标准参照美国心脏病学基金会(ACCF)和美国心脏协会(AHA)于 2012 年推出的“非 ST 段抬高性心肌梗死的诊治指南”^[6]:(1) ST-T 的动态衍变持续时间较长往往超过 24 h(一过性心肌缺血发作的 ST-T 改变常

在数小时恢复);(2)胸痛持续至少 0.5 h 以上符合心肌梗死的胸痛特点;(3)血清酶学的改变符合心肌梗死的变化规律和(或)血清肌钙蛋白 T 或 I 升高 \geq 正常值的 2 倍。以上如有(1)或(2)和(3)两条即可诊断为非 ST 段抬高性心肌梗死。非 ST 段抬高性心肌梗死接受 PCI 的手术指征^[7]:(1)持续或反复发作的缺血症状;(2)自发的 ST 段动态演变(压低 >0.1 mV 或短暂抬高);(3)前壁导联 V2~V4 深的 ST 段压低,提示后壁透壁性缺血;(4)血流动力学不稳定;(5)严重室性心律失常。

2 纳入标准 (1)符合上述诊断标准,非 ST 段抬高型心肌梗死接受 PCI 治疗患者;(2)起病 24 h 内入院;(3)所有入选患者冠脉狭窄程度均 $>70\%$;(4)PCI 治疗后,冠状动脉残余狭窄 $<20\%$;(5)患者签署知情同意书。

3 排除标准 ST 段抬高性心肌梗死、心脏瓣膜病、慢性肾功能衰竭、肺心病、急性肺栓塞、高血压导致的左心室肥厚患者。

4 一般资料 2013 年 2—9 月就诊于山东大学附属省立医院的非 ST 段抬高性心肌梗死(NSTEMI)并接受 PCI 患者 52 例,其中男性 39 例,年龄 41~67 岁;女性 13 例,年龄 46~61 岁。患者通过随机数字表法分为丹参组和对照组,每组 26 例。试验过程中患者无脱落。两组患者的临床特征、吸烟状况、血常规、超声心动图和药物治疗差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。

5 治疗方法 2 组患者均在入院后 72 h 内接受桡动脉途径冠脉造影和 PCI 治疗。PCI 治疗前后患者均接受常规治疗和护理。PCI 术前 1 天给予 300 mg 氯吡格雷,其后每天给予患者氯吡格雷 75 mg,阿司匹林 100 mg。PCI 开始时,经静脉给予患者普通肝素(100 IU/kg)。丹参组患者 PCI 前在常规治疗的基础上予负荷剂量丹参 3 g 口服,后 1 g/次,每天 3 次口服至术后 30 天,对照组患者只接受常规治疗。治疗过程中,可以根据患者病情需要调整药物剂量(包括阿司匹林、氯吡格雷、 β 受体阻断剂、他汀类或者 RAS 阻断剂)。

6 ADMA 检测 分别在 PCI 术前、术后 1 天及术后 30 天,通过静脉穿刺收集 2 mL 血液入乙二胺四乙酸管,采用酶联免疫吸附试验试剂盒(DLD, Diagnostika GmbH, Hamburg, Germany),按说明书操作。

7 统计学方法 使用 SPSS 18.0 统计软件。所有结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较选择非配对 t 检验,

表 1 两组一般资料比较

| 项目 | 丹参组 (26 例) | 对照组 (26 例) | P 值 |
|--|--------------------|--------------------|------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 57.90 \pm 10.00 | 58.40 \pm 10.00 | 0.45 |
| 男性/女性(例) | 20/6 | 19/7 | 0.43 |
| 收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$) | 122.60 \pm 15.10 | 122.30 \pm 13.30 | 0.56 |
| 舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$) | 78.50 \pm 7.90 | 78.40 \pm 8.00 | 0.62 |
| 高血压(例) | 18 | 19 | 0.38 |
| 吸烟(例) | 15 | 14 | 0.55 |
| 糖尿病(例) | 12 | 11 | 0.48 |
| 血清肌酐(mg/dL, $\bar{x} \pm s$) | 0.90 \pm 0.30 | 1.00 \pm 0.30 | 0.51 |
| 药物治疗(例) | | | |
| 阿司匹林 | 26 | 26 | 0.43 |
| 氯吡格雷 | 26 | 26 | 0.43 |
| β 受体阻断剂 | 25 | 23 | 0.48 |
| 他汀类 | 23 | 22 | 0.43 |
| 血管紧张素转化酶抑制剂 | 21 | 19 | 0.39 |
| 超声心动图 | | | |
| 左心室舒张末期 容积(cm^3 , $\bar{x} \pm s$) | 78.72 \pm 9.70 | 78.17 \pm 13.10 | 0.35 |
| 左心室收缩末期 容积(cm^3 , $\bar{x} \pm s$) | 32.63 \pm 6.70 | 34.47 \pm 5.50 | 0.42 |
| 左心室射血分数 (%, $\bar{x} \pm s$) | 58.27 \pm 3.70 | 57.52 \pm 2.50 | 0.28 |
| 肌酸激酶同工 酶峰(ng/mL, $\bar{x} \pm s$) | 33.40 \pm 17.40 | 35.00 \pm 20.10 | 0.62 |
| 心肌肌钙蛋白-I 峰值 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$) | 3.60 \pm 1.20 | 3.40 \pm 1.70 | 0.73 |

组内两两比较采用重复测量资料的方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组 ADMA 水平比较(表 2) 与术前比较,两组术后 30 天 ADMA 水平均明显下降,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),同时丹参组下降较对照组更明显,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 两组 ADMA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 术前 | 术后 1 天 | 术后 30 天 |
|----|----|-----------------|-----------------|-------------------------------|
| 丹参 | 26 | 3.17 \pm 0.91 | 2.53 \pm 0.67 | 1.12 \pm 0.42* [△] |
| 对照 | 26 | 3.27 \pm 0.87 | 2.65 \pm 0.62 | 1.52 \pm 0.47* |

注:与本组术前比较,* $P < 0.01$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.01$

讨 论

ADMA 是甲基蛋白分解后的产物^[8],是 NO 合成酶内源竞争性抑制物^[9]。ADMA 通过抑制 NO 合成酶减少 NO 的生物合成,削弱 NO 扩张血管、抑制血小板聚集和细胞增殖的作用^[10,11]。Bae SW 等^[12]发现 ACS 患者血浆中 ADMA 浓度是健康人的 2 倍,AD-

MA 是心肌梗死患者死亡的独立预测因子^[3], ADMA 水平较高人群心血管事件风险是较低人群的 2.5 倍, 而且对预测患者预后有很高的价值^[13]。所有这些研究表明, 血清中 ADMA 含量的升高和心血管事件的发生率相关, 所以探索降低冠心病患者血浆 ADMA 浓度的治疗策略有重要的临床意义。

有研究报道, 左旋精氨酸能够通过降低 ADMA 含量, 增强 NO 合成酶活性, 改善血管内皮功能^[14]。他汀类、 β 受体阻断剂、烟碱、RAS 阻断剂、贝特类、噻唑烷二酮类药物等药物都有不同程度的降低 ADMA 的作用^[15]。但是丹参对患者血浆 ADMA 浓度的影响尚无报道。

PCI 可改善 ACS 患者症状和预后, 但是对 ACS 患者血浆 ADMA 浓度的影响尚不明确。本研究对 PCI 术前后血浆 ADMA 浓度进行了检测。结果显示 PCI 可以降低患者血浆 ADMA 浓度, 推测这种变化与 PCI 术后冠状动脉内皮的修复相关。有研究证明 PCI 可使 ACS 患者炎症反应受到显著抑制, 进而减少白细胞对于血管内皮的黏附和浸润, TNF- α 产生减少, 大部分 ADMA 是在甲基精氨酸二甲基氨基酸水解酶 (DDAH) 作用下分解的, 而 TNF- α 能够显著抑制 DDAH 活性^[16]。因此推测, PCI 治疗患者血浆 ADMA 下降的机制之一是经白细胞-TNF- α -DDAH 途径。

PCI 术前口服丹参能够降低 PCI 所致心肌梗死的发生率^[17]。丹参还可以有效减低急性心梗患者 PCI 术后缺血再灌注损伤^[18]。但是其确切机制尚不明确。有实验报道丹参通过增强血管内皮 NO 合成酶活性增加 NO 合成促进心肌缺血恢复^[19,20]。本研究发现丹参治疗能够降低患者体内血浆的 ADMA 浓度, 因此推测丹参改善 PCI 患者预后的原因可能是降低 ADMA 浓度进而改善血管内皮 NO 合成酶功能。雌激素和阿司匹林都是通过增强 DDAH 活性降低 ADMA^[21,22], 笔者推测丹参降低 ADMA 也是通过影响 DDAH 活性。

综上, 非 ST 段抬高性心肌梗死患者应用 PCI 治疗可下调 ADMA 水平, PCI 患者应用丹参后改善预后可能与丹参对 ADMA 的负性调节有关。

参 考 文 献

[1] Boger RH, Maas R, Schulze F, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality - an update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk [J]. *Pharmacol Res*, 2009, 60(6): 481-487.

[2] Szuba A, Podgorski M. Asymmetric dimethylargi-

nine (ADMA), a novel cardiovascular risk factor - evidence from epidemiological and prospective clinical trials [J]. *Pharmacol Rep*, 2006, 58(Suppl): 16-20.

- [3] Lu TM, Ding YA, Lin SJ, et al. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(21): 1912-1919.
- [4] Derkacz A, Protasiewicz M, Poreba R, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts restenosis after coronary angioplasty [J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(3): 444-448.
- [5] Geng QX, Zhu XL, Zhang XH. Effect of combined therapy of Shenmai and Compound Danshen Injection on myocardial reperfusion injury after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Integr Med*, 2004, 24(6): 496-499.
- [6] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(23): e179-e347.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012 (简本) [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2012, 4(6): 52.
- [8] Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N-G, N-G-and N-G, N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxyl-lysine from human urine [J]. *J Biol Chem*, 1970, 245(21): 5751-5758.
- [9] Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition [J]. *Biochem J*, 2001, 357(Pt 3): 593-615.
- [10] Tiefenbacher CP, Kreuzer J. Nitric oxide-mediated endothelial dysfunction - is there need to treat [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2003, 1(2): 123-133.
- [11] Pope AJ, Karupiah K, Cardounel AJ. Role of the PRMTDDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production [J]. *Pharmacol Res*, 2009, 60(6): 461-465.
- [12] Bae SW, Stuhlinger MC, Yoo HS, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment [J]. *Am J Cardiol*,

- 2005, 95(6): 729-733.
- [13] Derkacz A, Protasiewicz M, Poreba R, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts restenosis after coronary angioplasty [J]. Arch Med Sci, 2011, 7(3): 444-448.
- [14] Boger RH, Ron ES. L-arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor [J]. Altern Med Rev, 2005, 10(1): 14-23.
- [15] Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy [J]. Pharmacol Rep, 2006, 58(2): 159-178.
- [16] Wadham C, Mangoni AA. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulation: a novel therapeutic target in cardiovascular disease [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5(3): 303-319.
- [17] 李广平,郑心田,王怀祯,等.复方丹参滴丸对急性 ST 段抬高心肌梗死介入治疗的临床作用[J].中国介入心脏病学杂志,2011,19(1):24-28.
- [18] 叶辉,付晓光,陆航,等.丹参对大鼠肝缺血后再灌注损伤的保护作用[J].中华医学杂志,2010,90(26):1854-1858.
- [19] 伦佳,季祥武,张爱元,等.丹参多酚酸盐治疗不稳定性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.
- [20] 严凤娣.丹参多酚酸盐对体外培养的人外周血内皮祖细胞增殖、黏附及 NO 分泌功能影响的研究[D].扬州:扬州大学,2008.
- [21] Deng S, Deng PY, Jiang JL, et al. Aspirin protected against endothelial damage induced by LDL: role of endogenous NO synthase inhibitors in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(12): 1633-1639.
- [22] Holden DP, Cartwright JE, Nussey SS, et al. Estrogen stimulates dimethyl-arginine dimethylaminohydrolase activity and the metabolism of asymmetric dimethyl-arginine [J]. Circulation, 2003, 108(13): 1575-1580.

(收稿:2014-02-24 修回:2014-09-17)

江苏省中西医结合学会生殖医学专业学术年会暨第四届 中西医结合人类辅助生殖技术论坛会议纪要

江苏省中西医结合学会生殖医学专业学术年会暨第四届中西医结合人类辅助生殖技术论坛于 2014 年 11 月 14—16 日在江苏省张家港市召开,同时举办国家级继续教育项目:辅助生殖医疗并发症的中西医诊疗进展研修班。

本次会议得到了国家中医药管理局医政司、江苏省中西医结合学会、江苏省中医院、张家港市中医院、南京中医药大学等多家单位的支持。开幕式由张家港市中医医院副院长王利红主持,张家港市卫生局副局长、张家港市中医医院院长王建春致开幕词,张家港市卫生局副局长朱贤、名誉主席刘嘉茵教授到会并致辞,江苏省中西医结合生殖医学专业委员会主任委员谈勇教授就学会年度工作进行报告。

本次会议以辅助生殖医疗并发症的中西医诊疗进展为主题,邀请 13 名国内生殖医学、妇产科等专业领域专家作了专题报告。主任委员谈勇教授围绕本次会议的主题作“卵巢过度刺激综合征倾向患者的中医治疗探讨”的专题报告;名誉主任委员刘嘉茵教授作了“IUI 促排卵方案的再思考”的专题报告,围绕人类辅助生殖技术(ART)中拮抗剂的运用、ART 技术引起的医源性危重疾病卵巢过度刺激综合征(OHSS)、宫腔粘连、反复移植失败以及 ART 产妇产期问题等内容进行深入的讨论。与会专家传达本年度欧盟会议有关 OHSS 治疗达成的共识。《中国中西医结合杂志》编辑部李焕荣主任作了“中西医结合杂志常见投稿问题分析”的报告。本次会议学术报告内容涵盖辅助生殖医疗并发症的诊治、预防、病理机制研究以及医学临床科研与论文发表等多个方面,对今后辅助技术领域的中西医结合医疗提供良好的开端。生殖医学专业委员会常委 42 名成员出席会议,与会者学者共计 180 余名。

大会期间,还召开了江苏省中西医结合生殖医学会全体委员会议,对江苏省中西医结合生殖医学会 2014 年度工作进行了总结,并就 2015 年学会将要开展的工作进行讨论,确立明年中西医结合辅助生殖技术工作的计划。

(谈勇供稿)