

本文引用:吴农田,徐兰芹.复方丹参滴丸联合他汀类药物防治冠心病患者 PCI 术后并发造影剂肾病的疗效及对血管功能的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(3):335-338.

复方丹参滴丸联合他汀类药物防治冠心病患者 PCI 术后 并发造影剂肾病的疗效及对血管功能的影响

吴农田,徐兰芹

(陕西省渭南市第二医院心内科,陕西 渭南 714000)

[摘要] **目的** 探讨复方丹参滴丸联合他汀类药物防治冠心病(CHD)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后并发造影剂肾病(CIN)的效果及对血管功能的影响。**方法** 按随机数字表法将行 PCI 术的 194 例 CHD 患者分成联合组和对照组各 97 例。对照组予以水化+阿托伐他汀方案,联合组在对照组基础上联合复方丹参滴丸口服方案。观察比较两组患者手术前后肾功能损害指标[血清肌酐(Scr)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、内生肌酐清除率(Ccr)]、血管内皮功能[内皮素(ET)、肱动脉血管内皮依赖性舒张功能(FMD)]、炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)]检测结果变化情况,比较其 CIN 发生率差异。**结果** 两组患者术后血清 Scr、ICAM-1 水平均较术前明显提高($P<0.01$),但联合组低于对照组($P<0.05$);Ccr 水平则较术前明显降低($P<0.01$),但联合组高于对照组($P<0.05$)。两组患者术后血清 ET、IL-6、IL-8 水平均较术前明显降低($P<0.01$),且联合组低于对照组($P<0.05$);FMD 水平则较术前明显提高($P<0.01$),且联合组高于对照组($P<0.05$)。联合组 CIN 发生率明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 复方丹参滴丸联合阿托伐他汀能有效降低 CHD 患者 PCI 术后 CIN 发生风险,对减轻其肾脏损害程度、改善血管内皮功能具有积极意义。

[关键词] 冠心病;PCI;复方丹参滴丸;他汀类药物;造影剂肾病;血管功能

[中图分类号]R256.2;R541.4 **[文献标志码]**B **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.03.025

Effects of Compound Danshen Dripping Pills Combined with Statins on Preventing Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Coronary Heart Disease after PCI and its Influence on Vascular Function and Inflammatory State

WU Nongtian, XU Lanqin

(Cardiovascular Department, the Second Hospital of Weinan, Weinan, Shaanxi 714000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of compound Danshen dripping pills combined with statins in prevention and treatment of contrast induced nephropathy (CIN) in patients with coronary heart disease (CHD) after percutaneous coronary intervention (PCI) and the effect on vascular function. **Methods** 194 cases of patients with CHD treated by PCI were divided into the combined group and the control group by random number table method, 97 cases in each group. The control group were treated with hydration and atorvastatin, and the combined group were treated with compound Danshen dripping pills, on the basis of treatment in the control group. The changes of indexes of renal function damage [serum creatinine (Scr), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), creatinine clearance rate (Ccr)], vascular endothelial function [endothelin (ET), brachial artery endothelial dependent diastolic function (FMD)] and inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8)] before and after treatment were compared between the two groups, and the difference in the incidence of CIN was recorded.

[收稿日期]2017-09-05

[作者简介]吴农田,男,本科,副主任医师,研究方向:高血压、心脑血管疾病的诊治,E-mail:hdm185750655@163.com。

Results After operation, levels of serum SCr and ICAM-1 in the two groups increased significantly ($P<0.01$), and the levels in the combined group were lower than the control group ($P<0.05$). After operation, CCr level significantly decreased, and the level in the combined group was higher than the control group ($P<0.05$). After operation, levels of serum ET, IL-6 and IL-8 in the two groups significantly decreased ($P<0.01$), and the levels in combined group were lower than the control group ($P<0.05$). After operation, FMD levels increased significantly ($P<0.01$), and the levels in the combined group were higher than the control group ($P<0.05$). The incidence of CIN in the combined group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$).

Conclusion Compound Danshen dripping pills combined with atorvastatin could effectively reduce the risk of CIN in patients with CHD after PCI, which is of positive significance in reducing the degree of renal damage and improving the vascular endothelial function.

[**Keywords**] coronary heart disease; PCI; compound Danshen dripping pills; statins; contrast medium nephropathy; vascular function

随着生活节奏的加快及生活结构的改变,心血管疾病已成为威胁现代人生命健康安全的常见病而受到广泛关注,如何有效改善冠心病(CHD)等心血管疾病患者的预后效果也成为各学者探究的热点。由于CHD患者以中老年人为主要患病群体,常合并“三高”等肾血管致病因素,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)时使用的大剂量造影剂可增加其术后造影剂肾病(CIN)发生风险^[1],于其预后恢复不利。复方丹参滴丸是一种兼具活血化瘀、行气止痛功效的纯中药制剂,CHD患者用药后能改善血液微循环状态,对减轻炎症反应、应激反应程度,保护缺血、缺氧细胞功能等有利^[2]。临床研究发现复方丹参滴丸中的丹参、三七等中药材有一定肾损伤缓解作用^[3],可能对预防CIN的发生有一定价值。对此,本研究选取194例CHD患者为受试对象,以探讨复方丹参滴丸联合他汀类药物防治CHD患者PCI术后并发CIN的效果及对血管功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2016年1月至2016年6月于本院行PCI术的194例CHD患者为受试对象,均经影像检查确诊^[4],符合《心血管疾病防治指南和共识2014》^[5]中CHD相关诊断标准及《实用心脏外科学》^[6]中PCI相关治疗适应症,年龄为38~68岁,临床资料完整。排除标准:(1)合并其他器质性病变、脏器功能障碍、血液系统疾病、糖尿病等内分泌疾病、意识障碍、精神疾病或恶性肿瘤者;(2)过敏体质或相关药物禁忌证者;(3)中途转院、意外死亡、更改治疗方案或依从性不佳者;(4)孕期或哺乳期妇女;(5)年龄不足30岁或超过70岁者。按随机数字表法将194例CHD患

者分成联合组和对照组各97例。联合组中男、女分别为58、39例;平均年龄(52.4±5.4)岁;入组生化指标检测结果:血清肌酐(SCr)(76.6±16.4) μmol/L、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)(266.5±56.3) ng/mL、内生肌酐清除率(Ccr)(92.9±20.3) mL/min;既往史:高血压55例,高脂血症40例,肾功能不全6例;CHD家族史48例。对照组中男、女分别为58、39例;平均年龄(52.4±5.4)岁;入组生化指标检测结果:血清SCr(76.9±16.2) μmol/L、ICAM-1(267.2±56.1) ng/mL、Ccr(93.1±20.2) mL/min;既往史:高血压52例,高脂血症43例,肾功能不全7例;CHD家族史50例。两组患者上述基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均参考《实用心脏外科学》^[6]中相关要求予以经桡动脉PCI治疗,平均手术时间(50.2±8.6) min,平均造影剂使用量(87.4±11.7) mL。术前、术后6~12 h时将等渗生理盐水按照1 mL/(kg·h)的速度水化治疗,心功能不全或左室射血分数<45%者以0.5 mL/(kg·h)的速度水化治疗;术前3 d口服阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司,规格:20 mg),40 mg/(次·d);术后长期口服阿托伐他汀20 mg/(次·d)+硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格:75 mg],75 mg/(次·d)。联合组在对照组基础上联合复方丹参滴丸口服方案:复方丹参滴丸(天士力制药集团股份有限公司,规格:25 mg/粒),术前3 d口服,20粒/次,3次/d;术后持续口服,10粒/次,3次/d,持续30 d。

1.3 观察指标

观察比较两组手术前后肾功能损害指标(SCr、ICAM-1、Ccr)、血管内皮功能[内皮素(ET)、肱动脉血管内皮依赖性舒张功能(FMD)]、炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)]检测结果变

化,记录其 CIN(排除其他肾脏损伤因素且造影剂暴露后 72 h 内血清 SCr 升高 25% 以上或超过 44.2 $\mu\text{mol/L}$ 即诊断为 CIN)^[7]发生率差异。

1.4 指标检测方法

两组患者均于 PCI 术前、术后 72 h 时常规采集外周静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 15 min,取血清使用 AU680 自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司提供),经肌氨酸氧化酶法检测血清 SCr 水平,经酶联免疫吸附法(ELISA)检测 ICAM-1 水平,参考公式: $\text{Ccr}=[(140-\text{年龄})\times\text{体质量}(\text{kg})\times 0.85(\text{女性})/72\times\text{SCr}(\mu\text{mol/L})]^{[7]}$ 计算 Ccr 水平;经 ELISA 法检测 ET、IL-6、IL-8 水平;参考 Celermajer 法^[8]检测 FMD。

1.5 统计学方法

将文中相关数据输入至统计学软件 SPSS 19.0 中进行分析,计数资料采用“%”表示,行 χ^2 检验;计量资料采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,行 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术前后肾功能损害指标比较

术后,两组患者血清 SCr、ICAM-1 水平均较术前明显提高($P<0.01$),但联合组低于对照组($P<0.05$);CCr 水平则较术前明显降低($P<0.01$),但联合组高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组手术前后肾功能损害指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	SCr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ICAM-1/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	Ccr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
联合组	术前	97	76.6 \pm 14.2	266.5 \pm 52.3	92.9 \pm 17.3
	术后	97	88.3 \pm 16.9**#	396.8 \pm 66.5**#	84.4 \pm 15.2**#
	t	-	7.410	21.604	4.909
P	-	0.000	0.000	0.000	
对照组	术前	97	76.9 \pm 13.9	267.2 \pm 52.1	93.1 \pm 16.8
	术后	97	103.6 \pm 18.0**	487.3 \pm 72.6**	79.5 \pm 14.4**
	t	-	16.487	34.767	8.586
P	-	0.000	0.000	0.000	

注:与同组术前对比,** $P<0.01$;与对照组术后对比,# $P<0.05$ 。

2.2 两组手术前后血管内皮功能指标比较

术后,两组患者血清 ET 水平均较术前明显降低($P<0.01$),且联合组低于对照组($P<0.05$);FMD 水平则较术前明显提高($P<0.01$),且联合组高于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组手术前后炎症因子指标比较

术后,两组患者 IL-6、IL-8 水平均较术前明显降低($P<0.01$),且联合组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组术后 CIN 发生率比较

术后,联合组 CIN 发生率为 4.1%(4/97),明显

表 2 两组手术前后血管内皮功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	ET/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	FMD/%
联合组	术前	97	120.6 \pm 23.8	2.6 \pm 0.5
	术后	97	71.5 \pm 18.8**#	6.6 \pm 1.1**#
	t	-	22.703	49.244
P	-	0.000	0.000	
对照组	术前	97	121.3 \pm 22.9	2.5 \pm 0.4
	术后	97	109.6 \pm 19.7**	4.2 \pm 0.9**
	t	-	5.410	25.759
P	-	0.000	0.000	

注:与同组术前对比,** $P<0.01$;与对照组术后对比,# $P<0.05$ 。

表 3 两组手术前后炎症因子指标比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	时间	例数	IL-6	IL-8
联合组	术前	97	37.5 \pm 6.7	8.9 \pm 1.1
	术后	97	19.8 \pm 3.4**#	5.1 \pm 0.5**#
	t	-	34.520	46.782
P	-	0.000	0.000	
对照组	术前	97	36.9 \pm 6.9	8.7 \pm 1.3
	术后	97	27.5 \pm 4.2**	7.2 \pm 0.9**
	t	-	16.681	13.430
P	-	0.000	0.000	

注:与同组术前对比,** $P<0.01$;与对照组术后对比,# $P<0.05$ 。

低于对照组的 14.4%(4/97),差异有统计学意义($\chi^2=6.124,P=0.013$)。

3 讨论

随着 CHD 患病率的递增,我国每年接受 PCI 术缓解病情的 CHD 患者人数也逐年增多,CIN 这类因大剂量使用造影剂而引起的医源性疾病发病率也随之升高^[9],成为威胁患者预后恢复效果的又一常见因素受到广泛关注。

临床研究认为 CIN 的发生机制复杂,可能与造影剂损害肾小管上皮细胞、致肾脏血流动力学改变及引起肾髓质缺氧等因素相关^[10]。郑华等^[11]也在报道中指出,慢性肾功能不全、大剂量使用造影剂是 CIN 发生的主要危险因素。以中老年人为主要患病群体的 CHD 患者所占比例较大,发生 CIN 的风险也明显增高,不仅可延长 PCI 术后住院时间,增加患者的经济负担,严重时还可导致不可逆转的肾功能损害,于患者健康安全不利。

阿托伐他汀钙片是一种心血管疾病常用调脂药物,能通过抑制甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶活性,达到调节机体血脂状态、稳定斑块的目的^[12]。随着临床研究的深入,部分学者发现强化他汀类药物能降低 PCI 术后 CIN 风险,可能与术前大剂量使用

阿托伐他汀能通过抗炎、改善肾脏血管内皮功能、调节一氧化氮浓度、减少活化的氧自由基、减轻机体氧化应激反应等方式发挥肾脏保护作用相关^[13]。本研究也就此予以分析,发现两组患者在水化治疗联合强化他汀类药物后,SCr、ICAM-1、Ccr等肾脏损害指标、IL-6、IL-8等炎症因子水平均明显改善,CIN发生率也较低;但予以此方案的对照组患者各指标改善幅度不及联合复方丹参滴丸的联合组患者突出,则表明,在水化+强化他汀类药物治疗基础上联合复方丹参滴丸能进一步发挥其肾脏保护作用,对PCI患者的术后恢复有利。

中医学认为CHD的发生与脏腑功能紊乱致气滞血瘀证相关,而CIN则为大剂量造影剂进入机体后累及肾脏,使得药毒内蕴致浊毒淤塞肾络而致病^[14]。临床治疗时需以散瘀活络为治则,以达到理想的治疗效果。复方丹参滴丸作为一种由丹参、冰片、三七等中药材构成的中成药物,以活血祛瘀的丹参为君药,辅以散瘀止血、消肿定痛的三七和消肿止痛、清热散毒的冰片,诸药合用可共奏化瘀、止痛、开窍、活血之功,于CHD患者病情转归有利。现代药理研究也证实,复方丹参滴丸具有一定抗炎、改善血液流变学状态、抗氧化、调节血小板参数的作用^[15],能改善肾脏血液微循环,以促进肾脏毛细血管壁弹性恢复、调节肾脏微循环结构电荷达到肾脏保护的目的。其君药丹参的有效成分丹参酮具有修复损伤血管内膜及清除氧自由基的双向免疫调节作用,用药后可改善肾脏血液灌注状态,对减轻肾小球动脉阻力、增强肾小球灌注量等有利^[16]。而臣药三七的有效成分三七总皂苷则是抗炎的良物。其能通过阻碍炎症细胞因子及细胞间质积聚的方式减轻肾小管间质损害程度^[17],以达到肾保护目的。本研究也证实,联合复方丹参滴丸的联合组患者肾脏损害程度、抗炎效果及血管内皮功能改善效果均明显优于对照组患者,且术后CIN发生率低于对照组,表明复方丹参滴丸具有一定的肾脏保护作用,对减轻PCI术后CIN发生风险有利。

本研究虽取得一定成果,发现复方丹参滴丸联合阿托伐他汀方案在PCI患者CIN预防方面有较高价值,对患者预后恢复有利;但受样本量偏小、受试者个体差异(年龄、耐受情况、药物敏感性等)等因素影响,仍有部分结论有深入探究空间,可扩大样本量并尽可能排除相关干扰因素后予以进一步分析,以此获得更严谨、科学的报道结果。

综上所述,复方丹参滴丸联合阿托伐他汀能有效减轻CHD患者肾脏损害程度、改善血管内皮功能,对降低其PCI术后CIN发生风险具有积极意义。

参考文献:

- [1] 张园,陆欣.冠状动脉介入治疗并发造影剂肾病的危险因素分析[J].医学临床研究,2016,33(5):969-971.
- [2] 杨蓉,姚冬奇,王亚玲,等.复方丹参滴丸对经皮冠状动脉介入治疗患者胱抑素C及同型半胱氨酸的影响[J].河南中医,2015,35(6):1242-1245.
- [3] 朱涛,戴小华,杨帆,等.复方丹参滴丸治疗糖尿病肾病疗效及安全性的Meta分析[J].安徽医药,2015,19(9):1791-1794.
- [4] 齐杰.128层螺旋CT冠脉成像与选择性冠脉造影在冠心病诊断中的应用价值比较分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2015,12(4):107-109.
- [5] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国老年学会心脑血管病专业委员会,中国医师协会循证医学专业委员会.心血管疾病防治指南和共识2014[M].北京:人民卫生出版社,2014:1-17.
- [6] 刘中民,翁渝国.实用心脏外科学[M].北京:人民军医出版社,2010:456-459.
- [7] 谌贻璞.肾内科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2015:119-120.
- [8] 刘金波,夏岳,戚国庆,等.老年冠心病患者血浆同型半胱氨酸水平与内皮依赖性血管舒张功能关系探讨[J].河北医药,2007,29(2):111-113.
- [9] 赵瑛瑛,刘东伟,王建生,等.冠状动脉介入诊疗并发造影剂肾病的危险因素[J].中华医学杂志,2012,92(22):1547-1549.
- [10] 郑志伟,陈翠仪,康彦红,等.冠状动脉介入治疗后造影剂肾病的危险因素研究[J].岭南心血管病杂志,2012,18(1):17-19.
- [11] 郑华,屠燕,马立勤,等.冠心病患者经皮冠状动脉介入术后并发造影剂肾病的危险因素分析及防治策略探讨[J].南方医科大学学报,2011,31(7):1273-1276.
- [12] 乔英,周小雨,李珊珊,等.强化他汀类药物对老年冠心病患者择期介入治疗后造影剂肾病的预防作用[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(12):1325-1326.
- [13] 何贵新.大剂量阿托伐他汀联合水化对老年急诊PCI术后造影剂肾病的保护作用[J].中国临床药理学杂志,2012,28(8):578-580,605.
- [14] 佟彦庆,裴汉军(综述),耿立霞(审校),等.造影剂肾病的研究进展[J].心血管病学进展,2016,37(6):681-684.
- [15] 路万虹,张晓田,成少利,等.复方丹参滴丸对大鼠糖尿病肾病早期的肾脏保护及作用机制[J].西安交通大学学报(医学版),2016,37(1):128-133.
- [16] 李京芳,常亮,贾妍,等.复方丹参滴丸对经皮冠状动脉介入治疗患者造影剂肾损害的干预保护作用[J].疑难病杂志,2015,14(6):561-564.
- [17] 陈金平,刘玉静,于华,等.坎地沙坦联合复方丹参滴丸对老年原发性高血压患者肾功能的影响[J].中国综合临床,2012,28(z1):11-12.

(本文编辑 马薇)