

注射用丹参多酚酸治疗冠心病心绞痛的临床研究进展

郑 静, 李 军*

长江大学附属仙桃市第一人民医院 心血管内科, 湖北 仙桃 433000

摘 要: 冠心病是常见缺血性心血管疾病的一种, 因冠状动脉粥样硬化导致的心肌缺血、缺氧所致, 可引发心绞痛, 致使患者病情进一步加重。冠心病、心绞痛的治疗以药物为主, 注射用丹参多酚酸是用丹参提取物制成的中药注射剂, 具有抗氧化应激、减轻心肌缺血损伤、抗炎等多个方面的药理作用, 可有效缓解冠心病、心绞痛症状, 促进患者预后改善。对近年来注射用丹参多酚酸盐治疗冠心病、心绞痛的作用机制与临床疗效的研究进展进行综述。

关键词: 冠心病; 心绞痛; 注射用丹参多酚酸; 作用机制; 临床疗效

中图分类号: R286.2, R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 09-1919-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.045

Clinical research progress of Salvianolic Acids for Injection in treating angina pectoris of coronary heart disease

ZHENG Jing, LI Jun

Department of Cardiovascular Medicine, Xiantao First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Xiantao 433000, China

Abstract: Coronary heart disease is one of the common ischemic cardiovascular diseases. It is caused by myocardial ischemia and hypoxia caused by coronary atherosclerosis, which can cause angina pectoris and further worsen the patient's condition. Angina pectoris is mainly based on drugs. Salvianolic Acids for Injection is a commonly used drug, extracted from *Salvia miltiorrhiza* Bge, which has anti-oxidative stress, reduces myocardial ischemic damage, anti-inflammatory and other aspects. The effect can effectively alleviate the symptoms of angina pectoris of coronary heart disease and promote the improvement of the prognosis of patients. The recent research progress on the mechanism and efficacy of Salvianolic Acids for Injection for coronary heart disease and angina pectoris were reviewed.

Key words: coronary heart disease; angina pectoris; Salvianolic Acids for Injection; mechanism of action; curative effect

冠心病是心脏常见病, 患者冠状动脉管腔处于狭窄、闭塞状态, 心肌细胞的血氧供应中断, 可导致心肌坏死, 增加心脏的负荷, 进而出现心绞痛^[1]。现阶段临床上对冠心病、心绞痛的治疗以西医药物为主, 常用药为 β -受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、硝酸酯类药物等, 虽然可在一定程度上对冠心病、心绞痛症状进行控制, 但患者需长期用药, 且相关不良反应较多^[2]。研究发现活血化瘀类中药具有促进血液循环改善的效果, 在提升组织中血液供给量的基础上, 对心肌氧耗量有降低作用, 且可以控制血脂水平、增强代谢功能、改善动脉粥样硬化程度, 从而实现对冠心病、心绞痛患者病情的全面缓解^[3]。

丹参多酚酸是活血化瘀中药丹参的主要成分,

注射用丹参多酚酸盐是一种经现代制剂工艺生产的丹参多酚酸盐类注射剂, 不仅能够有效稳定动脉粥样硬化斑块, 抑制血小板聚集, 而且还能改善血管内皮功能, 并促进心肌细胞组织改善^[4]。近年来在临床上注射用丹参多酚酸逐渐被广泛应用于冠心病、心绞痛的治疗, 并且取得较好的疗效。对注射用丹参多酚酸盐治疗冠心病、心绞痛的作用机制与临床疗效的研究进展进行分析与总结, 以期为其更好地应用于临床提供依据。

1 治疗冠心病、心绞痛的作用机制

在冠心病、心绞痛治疗中, 注射用丹参多酚酸盐的作用机制主要包括抑制血小板聚集、抗脂质过氧化、清除氧自由基、抗炎等方面。

收稿日期: 2020-02-22

第一作者: 郑 静(1981—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为心血管内科。Tel: (0728)3220523 E-mail: zj13697374744@126.com

*通信作者: 李 军(1975—), 男, 在职研究生, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病。Tel: (0728)3220523 E-mail: 690091383@qq.com

1.1 抑制血小板聚集

在冠心病发生过程中,血管内皮功能紊乱是主要始动因素之一,血管内皮功能受损会使细胞趋化因子、缩血管物质大量释放,促使血小板激活并大量聚集,导致血栓形成^[5-6]。而血小板聚集在冠心病、心绞痛发生、发展过程中有重要促进作用,冠状动脉斑块破裂后,内皮下基质于血栓中暴露,血小板大量聚集并黏附。因此,抑制血小板聚集已经成为冠心病、心绞痛治疗的主要手段。注射用丹参多酚酸盐中含有的迷迭香酸钠可使血小板内部丙二醛(MDA)含量下降,半抑制浓度可达3.37 nmol/L,对血小板聚集产生阻碍作用。高文俊等^[7]的研究将80例冠心病患者分作两组,分别通过氯吡格雷(对照组)、氯吡格雷联合200 mg丹参多酚酸盐进行治疗(试验组),结果发现治疗后试验组血小板膜P选择素、溶酶体膜蛋白水平显著较对照组低($P<0.05$),且总有效率(90.00%)较对照组(62.50%)高,两组比较差异显著($P<0.05$),提示丹参多酚酸盐可有效对血小板聚集产生抑制作用,进而提升冠心病治疗效果。

1.2 抗脂质过氧化

冠心病、心绞痛患者冠状动脉内膜中有大量脂类物质沉积,而脂类物质可将人体纤维酶原激活,促使纤溶系统启动。流行病学研究结果显示,相较于高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)在1.68 mmol/L以上的者,HDL-C水平在0.907 mmol/L以下者冠心病、心绞痛的风险会增加8倍,提示脂质代谢异常是冠心病、心绞痛的主要危险因素^[8-9]。而注射用丹参多酚酸盐对硫酸铜、内皮细胞诱导低密度脂蛋白的作用进行阻碍,并降低阻碍细胞中巨噬细胞抵抗素水平,使巨噬细胞氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的作用减弱,进而达到抗脂质过氧化的效果^[10]。

于超男等^[11]将106例进展性脑卒中患者随机分为两组,对照组于缓慢静脉推注肝素钠注射液,观察组在对照组基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸0.13 g加入250 mL生理盐水,1次/d,疗程均14 d。结果发现治疗后两组ox-LDL水平均显著下降,且观察组优于对照组($P<0.05$);观察组治疗总有效率(79.25%)与对照组(58.49%)比较差异显著($P<0.05$),说明观察组抗脂质过氧化效果更显著。

1.3 清除氧自由基

在机体新陈代谢过程中,氧自由基、脂质过氧化反应处于动态平衡状态,失衡后机体新陈代谢失常,氧自由基连锁反应形成,对组织器官造成损

害^[12]。在脂质过氧化反应过程中,MDA是主要产物,其水平上升表明体内存在过氧化反应,导致细胞功能障碍^[13]。而丹参多酚酸盐可促使MDA水平下降,提升过氧化歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶水平,并对心肌梗死后氧化应激作用产生抑制作用,促进心肌细胞修复。

邱丹等^[14]将110例冠心病、心绞痛患者随机分作两组,分别行常规治疗、200 mg丹参多酚酸盐静滴治疗,治疗后丹参多酚酸盐治疗组MDA水平为 $(2.62\pm0.31)\mu\text{mol/L}$,较常规治疗组的 $(4.68\pm0.52)\mu\text{mol/L}$ 低,且心绞痛发作次数、单次发作持续时间显著较常规治疗组少($P<0.05$),提示在冠心病、心绞痛治疗中,丹参多酚酸盐可有效对冠心病、心绞痛患者氧自由基进行清除,降低MDA水平,进而达到有效促进患者症状改善的效果。

1.4 抗炎

在动脉粥样硬化中,白介素-1(IL-1)是主要炎症因子,对血管黏附因子具有上调作用,可对内皮细胞损害功能造成损伤,致使舒血管物质被抑制,致使血管内膜增生^[15-16]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是常见炎症因子,可直接对血管内皮细胞造成损伤,使白细胞黏附作用增强,促进血小板合成、分泌^[17]。而丹参多酚酸盐可通过降低IL-6、TNF- α 水平,减轻其损伤作用达到对再灌注损伤心肌细胞进行修复的效果,并对转化因子 β 激活激酶1接头蛋白P38凋亡信号产生调节作用,促进受损心肌细胞修复^[18]。

夏杨等^[19]的研究以156例急性冠脉综合征患者为对象,随机分为两组后分别行常规治疗、200 mg丹参多酚酸盐注射液静滴治疗,发现治疗后丹参多酚酸盐注射液组IL-6、TNF- α 水平较常规治疗组显著降低,且治疗总有效率(98.73%)较常规治疗组(89.61%)高($P<0.05$),表明注射用丹参多酚酸盐抗炎效果显著,可有效降低IL-6、TNF- α 水平,减轻其对心肌细胞的损伤作用,进而达到促进心肌细胞修复的效果。

2 治疗冠心病、心绞痛的疗效及预后

注射用丹参多酚酸盐已逐渐被广泛应用于冠心病、心绞痛治疗中,可有效促进疗效提升,使患者相关症状得以缓解,进而达到改善其预后的效果。

2.1 治疗冠心病、心绞痛的疗效

注射用丹参多酚酸盐主要成分中的80.0%为丹参乙酸镁,其余成分包括紫草酸镁、迷迭香酸钠、二钾异丹参乙酸等^[20-21]。近年来关于冠心病、心绞痛

发病机制的研究不断深入,血小板聚集、脂质过氧化、氧自由基损伤、炎性反应等因素在冠心病、心绞痛发生中的作用逐渐被临床上重视,因此临床上多从抗血小板聚集、抗脂质过氧化、减轻氧自由基及炎性反应等方面对该病展开治疗与观察^[22-23]。

Huang等^[24]的研究已经明确注射用丹参多酚酸盐可有效对冠心病、心绞痛病情严重程度进行缓解。注射用丹参多酚酸盐是水溶性多酚类化合物,药理学研究已经明确其具有抗血小板、对氧自由基进行清除、保护心血管、抗炎等多方面作用^[25-26]。袁玉亮等^[27]的研究将120例冠心病患者分为两组后,分别予以常规治疗(对照组)、常规治疗联合250 mg注射用丹参多酚酸盐静滴治疗(试验组),用药7 d后试验组TNF- α 、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶及相关免疫功能指标优于对照组,且无明显药物不良反应,表明在冠心病治疗中注射用丹参多酚酸盐疗效明确、安全性理想。

魏晓娟等^[28]的研究以112例不稳定型心绞痛患者为对象,分成两组分别行30 mg地尔硫卓口服治疗(对照组)、地尔硫卓口服联合200 mg注射用丹参多酚酸盐静滴治疗(观察组),治疗后观察组心绞痛发作次数、时间显著减少,且有效率(94.6%)显著较对照组(82.1%)高($P<0.05$),不良反应(16.1%)与对照组(10.7%)比较无统计学差异($P>0.05$),认为相较于单独应用地尔硫卓,地尔硫卓联合注射用丹参多酚酸盐应用于不稳定心绞痛治疗可进一步提升疗效,且不会导致相关药物不良反应增加。

2.2 治疗冠心病、心绞痛的预后

冠状动脉是心脏对自身血液进行供应的血管,在各种危险因素未得到控制的情况下,冠状动脉管腔中出现动脉粥样硬化改变,管腔发生狭窄甚至闭塞,致使心肌细胞的血液、氧气供应中断,导致心肌坏死^[29-30]。冠心病、心绞痛发生后,患者心绞痛持续发作,心肌细胞大量坏死,预后相对较差,需及时予以相关治疗,以使心绞痛发作次数减少,并促进心肌细胞损伤修复,进而达到改善预后的效果^[31-33]。

陈灏璟等^[34]的研究将98例冠心病、心绞痛老年患者当作对象,分作两组,分别行12.5~25 mg美托洛尔口服治疗(对照组)、美托洛尔口服联合200 mg注射用丹参多酚酸盐静滴治疗(观察组),发现治疗后观察组总有效率达到91.84%,较对照组的75.51%高,且治疗后患者相关血脂水平、炎性因子显著改善,表明在冠心病、心绞痛治疗中应用注射用丹参多酚酸盐可进一步促进患者预后改善。

另外,李兵^[35]的研究对过氧化氢所致心肌细胞损伤乳鼠模型进行构建后,予以丹参多酚酸盐干预,发现干预后心肌细胞损伤乳鼠MDA、TNF- α 等水平显著下降,且细胞凋亡率较低,因此认为丹参多酚酸盐可有效对心肌细胞生存状态进行改善,进而达到保护心肌细胞损伤的作用,进一步表明丹参多酚酸盐存在良好的心肌保护作用,将其应用于冠心病、心绞痛患者治疗中可有效减轻患者心肌细胞损伤,促进患者预后有效改善。

3 结语

冠心病、心绞痛是临床常见缺血性心血管疾病的常见类型,近年来发生率逐年升高,且治疗难度及转归难度较大,寻找适合冠心病、心绞痛患者的治疗药品尤其关键。注射用丹参多酚酸盐是当前临床治疗冠心病、心绞痛的常用中成药,该药通过发挥抗血小板聚集、抗脂质过氧化、减轻氧自由基及炎性反应等作用,达到减轻患者心肌损伤,促进其预后改善的效果。现阶段,注射用丹参多酚酸盐已被广泛应用于冠心病、心绞痛治疗中,相关临床报道均显示效果显著,可对患者心绞痛症状进行有效缓解,并达到心肌保护效果,在提升患者疗效的基础上,促进疾病转归。但是,当前关于注射用丹参多酚酸盐治疗冠心病、心绞痛的报道及文献多为经验性、小样本研究,导致研究结果可能存在一定偏差,且大多数临床研究均未行超长期的随访与观察。因此,在后续的研究中,需展开大样本、前瞻性的深入研究,并于用药后展开长期随访,从而为冠心病、心绞痛治疗中注射用丹参多酚酸盐的应用提供更多参考依据,进一步提升其疗效、安全性。

参考文献

- [1] 杨林军,蒲燕,平虎,等.注射用血塞通联合双嘧达莫治疗冠心病心绞痛疗效观察及对患者免疫功能影响的研究[J].安徽医药,2017,21(11):2081-2084.
- [2] Zhao Y. Cluster analysis for syndromes of real-world coronary heart disease with angina pectoris [J]. Front Med, 2018, 12(5): 566-571.
- [3] 黄明剑,潘朝铨,庞延,等.急性心肌梗死急诊冠状动脉介入后应用丹参多酚酸盐联合生脉注射液治疗的临床疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(15):2241-2244.
- [4] 麦兴盛,卢永昭,雷一鸣.冠心病患者颈动脉弹性的超声与斑块稳定性、血小板功能的研究[J].血栓与止血学,2019,25(3):434-436.
- [5] 姜姝,孙淼淼,宋魏.参麦注射液联合长效硝酸异山梨酯对冠心病心绞痛患者血小板聚集率的影响[J].世

- 界中医药, 2019, 14(8): 2092-2095.
- [6] Chekalina N I, Shut S V, Trybrat T A, et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease [J]. Wiad Lek, 2017, 70(4): 707-711.
- [7] 高文俊. 丹参多酚酸盐联合氯吡格雷治疗冠心病的疗效及对血脂、血管内皮功能、血小板的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(6): 745-748.
- [8] 高爱民, 王宁, 钱倩, 等. 注射用丹参多酚酸对缺血性脑卒中患者hs-CRP水平和血液流变参数的影响 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(22): 162-165.
- [9] 杨崇贵. 丹红注射液联合麝香保心丸治疗心血瘀阻型冠心病心绞痛的临床效果及对患者血管内皮功能和炎症因子的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(11): 1576-1579.
- [10] Kueh S H, Naoum C. Update on the clinical utility of coronary computed tomographic angiography in stable angina pectoris [J]. Mminevra Cardipangiol, 2017, 65(3): 201-213.
- [11] 于超男, 李渊, 于风景, 等. 注射用丹参多酚酸联合肝素治疗进展性脑卒中的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 477-481.
- [12] 尹雁, 王伟, 王俊尧, 等. 冠心病心绞痛合并高脂血症患者气滞血瘀痰阻证和气阴两虚痰阻证相关血清蛋白比较分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(4): 83-85.
- [13] 赵凤玲, 常玉洁, 董雪莲, 等. 热敏灸联合活血化瘀解毒方对冠心病心绞痛病人血清瘦素、C-反应蛋白及肿瘤坏死因子- α 的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(12): 1719-1722.
- [14] 邱丹, 王凡, 赵涛. 丹参多酚酸盐治疗冠心病心绞痛的疗效及其对血液流变学、氧化应激的影响 [J]. 安徽医药, 2018, 22(1): 147-150.
- [15] 尹叶全. 阿司匹林联合氯吡格雷对冠心病心绞痛患者血清hs-CRP、TNF- α 及IL-6水平的影响研究 [J]. 解剖学研究, 2018, 40(3): 178-181.
- [16] Zhang W J, Chu Y, Liu W H, et al. Effect of Salvianolic acid for injection on pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin in rats [J]. Chin J New Drugs, 2018, 27(7): 761-766.
- [17] 翟阳, 朱瑞增, 毛丽. 注射用丹参多酚酸治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 103-105.
- [18] 于丹丹, 谢雁鸣, 张允岭, 等. 苦碟子注射液治疗冠心病心绞痛的有效性和安全性研究: 随机对照试验的系统评价和Meta分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 4138-4151.
- [19] 夏杨, 李强, 张惠军. 丹参多酚酸盐注射液联合二丁酰环磷腺苷钙治疗不稳定性心绞痛的临床疗效 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(3): 254-257.
- [20] 岳荣川, 杨小利, 张荣驿, 等. 丹参多酚酸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及机制 [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(12): 1072-1077.
- [21] 肖益彩, 翦新春, 郑廉, 等. 口腔黏膜下纤维性病变黏膜下曲安奈德联合丹参酮液注射方法及疗效探讨 [J]. 上海口腔医学, 2017, 26(2): 188-192.
- [22] 付鑫, 卢杰, 李璐, 等. 丹参酮II A对Apoe基因敲除动脉粥样硬化小鼠主动脉TNF- α /p38MAPK/NF- κ B/RBP4信号通路变化研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1): 18-21.
- [23] 耿诗涵, 许梦习, 刘晓光, 等. 注射用丹参多酚酸与阿司匹林联合应用对抗凝效果和出血风险的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(1): 35-39.
- [24] Huang J, Yuan M J, Ma J, et al. Protective effects of salvianolate on contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention [J]. Chin J Int Cardiol, 2017, 138(3): 169-178.
- [25] 石清, 程康, 田季雨. 丹参多酚酸盐联合氯吡格雷对急性冠脉综合征病人心功能、内皮功能、炎症因子的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(23): 3026-3029.
- [26] 刘玥, 闫盈盈, 翟所迪, 等. 注射用丹参多酚酸盐治疗心绞痛的系统评价再评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(6): 560-562.
- [27] 袁玉亮, 王娜. 丹参多酚酸盐治疗冠心病的效果及对患者免疫炎症反应的影响 [J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(2): 238-242.
- [28] 魏晓娟, 常荣, 李卫, 等. 丹参多酚酸盐联合地尔硫卓治疗不稳定型心绞痛的疗效及对血清基质蛋白酶-9和髓过氧化物酶水平的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(4): 442-445.
- [29] Zhang B, Pei C, Zhang Y, et al. High resting heart rate and high BMI predicted severe coronary atherosclerosis burden in patients with stable angina pectoris by SYNTAX score [J]. Angiology, 2017, 69(5): 331-334.
- [30] 张奇, 张瑞岩, 胡健, 等. 血栓抽吸对急性心肌梗死直接经皮冠状动脉介入治疗时球囊后扩张后冠状动脉血流的影响 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(5): 241-245.
- [31] 朱彬, 范忠才. 化瘀通脉消痹汤联合自适应运动训练对冠心病心绞痛预后的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1478-1481.
- [32] 徐彩飞, 周立军. 中西医结合治疗冠心病心绞痛临床观察 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(6): 1101-1103.
- [33] 闫洁, 袁森. 银杏蜜环口服溶液联合阿司匹林肠溶片和氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(10): 1575-1578.
- [34] 陈灏璟, 张睿, 龚和禾. 美托洛尔联合丹参多酚酸盐对老年冠心病心绞痛病人血脂、超敏C-反应蛋白的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(3): 250-253.
- [35] 李兵. 丹参多酚酸盐对过氧化氢所致乳鼠心肌细胞损伤保护作用的研究 [J]. 中医药信息, 2016, 33(5): 7-11.