- [6] 闫航,王玉环,张春虹,等. 比较趾肱指数与踝肱指数对2型糖尿病下肢动脉硬化病变的诊断意义[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(8):708-711.
- [7] 侯佳宁,徐敏,黄韵,等. 2型糖尿病患者趾臂指数与动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2010,26(3):195-198.
- [8] 黎艳,李莉,余枫,等. 2型糖尿病患者趾臂指数和踝肱指数与颈动脉粥样硬化性狭窄的相关性[J]. 广东医学,2013,34(2):253-255.
- [9] RESNICK HE, LINDSAY RS, MCDERMOTT MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the strong heart study[J]. Circulation,2004,109(6):733-739.
- [10] 石静琳,史琳涛,张美,等. 趾臂指数与体脂在糖尿病下肢血管病变的研究[J]. 安徽医科大学学报,2016,51(1):109-113.
- [11] 王莉,杨彩哲,王良宸,等. 趾臂指数诊断早期糖尿病下肢血管病变的价值研究[J]. 中国全科医学,2014,17(17):1950-1954.
- [12] HOOI JD, KESTER AD, STOFFERS HE, et al. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study[J]. J Clin Epidemiol,2004,57(3):294-300.
- [13] 董晓云,张磊,李娟娟,等. 2型糖尿病患者血清踝肱指数、趾臂指数和踝踝脉搏波速度改变及其影响因素的观察[J]. 中国糖尿病杂志,2013,21(7):597-598.

(收稿日期:2017-05-20)

· 论著 ·

丹参川芎嗪联合替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者冠脉介入术后视黄醇结合蛋白 4 的影响

周琳¹, 李嘉俊², 任继刚¹, 王建¹, 杨靖¹, 廖雪艳¹

(1. 四川成都市第六人民医院心血管内科,610051;2. 四川成都市第一人民医院超声科)

【摘要】 目的 探讨丹参川芎嗪联合半剂量替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠脉介入治疗(PCI)术后血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)水平及临床缺血事件的影响。**方法** 按分层随机化法将 130 例行 PCI 手术的 STEMI 患者,分为两组,对照组 60 例 PCI 术后常规治疗,观察组 70 例另给予半剂量替罗非班维持 48 h 联合丹参川芎嗪注射液治疗 7 d。并统计术后相关指标(7d RBP4 及肾小球滤过率、肌钙蛋白 T)及术后半年的临床缺血事件(复合缺血及出血事件、冠脉 TIMI 血流)。**结果** 术后 7 d,观察组较对照组的 RBP4、肌钙蛋白 T (cTnT)平均值均有下降($P < 0.05$),肾小球滤过率(GFR)有升高($P < 0.05$);未增加半年的缺血及出血事件($P > 0.05$)。**结论** 使用丹参川芎嗪联合半剂量替罗非班可降低 STEMI 患者 PCI 术后 RBP4 水平,改善患者肾功能及心肌的缺血坏死,且不增加出血风险。

【关键词】 心肌梗死; 心肌血管重建术; 视黄醇结合蛋白类; 丹参; 川芎; 替罗非班

中图分类号:R542.22 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.01.015

The Efficacy to retinol binding protein of salvia-chuanxiong combined with tirofiban in patients with acute ST-elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention Zhou Lin*, Li Jiajun, Ren Jigang, Wang Jian, Yang Jin, Liao Xueyan (* Department of Cardiology, NO. 6 People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610051, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Salvia miltiorrhiza Ligustrazine combined with half dose tirofiban on the postoperative serum retinol binding protein 4 (RBP4) level and clinical ischemic events in acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients who received percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Stratified randomization method was adopted to divide 130 cases underwent PCI STEMI into two groups, 60 cases in the con-

基金项目:四川省科技支撑计划(2013SZ0082)

作者简介:周琳,副主任医师,Email:zhoulin_78@126.com

control group after PCI treated with conventional treatment, 70 cases in observation group were given the other half dose tirofiban treatment 48h combined with Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection 7d. The postoperative related indexes (7d, RBP4 and glomerular filtration rate, troponin T) and clinical ischemic events (ischemia and hemorrhage events, coronary TIMI blood flow) were evaluated. **Results** The mean value of serum RBP4 and CTnT in the observation group decreased and GFR increased compared with the control group on the 7 day after operation, Ischemic and hemorrhagic events did not show significant difference for half a year. **Conclusion** The use of Danshen Ligustrazine combined with half dose tirofiban in patients with PCI can reduce the level of RBP4 in patients with STEMI, improve the renal function and myocardial ischemia without increasing the risk of bleeding.

[**Key words**] Myocardial infarction; Myocardial revascularization; Retinol-binding proteins; Sakia miltiorrhiza; Ligusticum Chuanxiong; Tirofiban

近年研究发现视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 与伴随胰岛素抵抗 (IR) 的心血管危险因素密切相关。一项队列研究表明 RBP4 更能预测女性心血管疾病^[1]。Sun^[2]发现冠心病患者 RBP4 明显升高,同超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 与冠脉狭窄程度呈正相关,似乎与冠脉斑块的稳定性无关,其确切的病理生理机制尚不确切,迄今尚无直接干预心肌梗死患者 RBP4 水平的临床报道。急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 时对冠脉高风险及血栓负荷重的患者加用血小板 II b/III a 受体拮抗 (GPI) 已成为共识^[3],替罗非班在减少主要心血管事件 (MACE) 的同时,因患者往往合并高血压、糖尿病及并发心力衰竭休克、以及使用造影剂等肾损害的风险,无疑会增加出血事件,因此急诊 PCI 时替罗非班最适的用量及持续时间一直存在争议。樊瑞丽等^[4]发现半剂量替罗非班也能改善血流介导的血管舒张变化率 (FMD) 及一氧化氮水平,从而改善冠心病患者的内皮功能。急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识^[5]认为丹参川芎嗪注射液治疗急性心肌梗死是有益的,中西医结合治疗可以进一步改善患者预后,这方面已积累了一定经验,尚缺乏对预后及安全性影响更深入的临床研究。本研究对急性 STEMI 患者 PCI 术后应用半剂量替罗非班联合丹参川芎嗪注射液,观察能否降低患者体内起着促炎反应的 RBP4 和缺血事件的影响,同时了解是否会增加出血事件的发生。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 1 月至 2015 年 10 月期间成都市第六人民医院 60 ~ 85 岁的 130 例 STEMI 患者,发病时间在 12 h 以内,均符合世界卫生组织 (WHO) STEMI 的诊断标准。排除标准:15 d 内进行过外科手术,90 d 内使用纤溶剂,支架植入 >3 枚的患者,半年内有活动性出血及中风、自身免

疫性疾病、严重肥胖、严重肾功能不全肌酐 > 178 $\mu\text{mol/L}$ 、血小板 < $70 \times 10^9/\text{L}$ 等、血糖 < 10 mol/L 。

130 例患者按分层随机化分组法分为对照组 60 例与观察组 70 例。两组患者年龄在 65 ~ 80 岁,对照组年龄平均年龄 (74 $\pm$ 8) 岁;观察组平均年龄 (75 $\pm$ 9) 岁。两组患者年龄、空腹血糖及胆固醇、术前血压、肾功能、血小板等临床基本资料比较,均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 给药及检测方法 所有患者入院即刻和 PCI 术后第 8 天清晨分别抽取并分离血液 3 ml,采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测血清 RBP4,同时抽血送检肾功能、血常规及肌钙蛋白 T (CTnT),还监测术后 3 h、24 h、48 h CTnT,求 5 次平均值。术前常规口服阿司匹林 900 mg (德国拜耳药业公司,批号:BJ33302)、氯吡格雷 600 mg (杭州安万特民生公司,批号:6A818),按操作规程进行冠状动脉造影术 (CAG) 经皮冠状动脉血管成形术 (PTCA) / 支架置入术,观察组再给予替罗非班 (武汉远大制药公司,批号:160514) 0.8 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉泵入 48 h,联合丹参川芎注射液 (贵州拜特有限公司,批号:20161207) 10 mL + 0.9% 氯化钠溶液 250 mL,静脉滴注,每天 1 次,7 d,对照组给予观察组等量的 0.9% 氯化钠注射液 7 d。研究方案提请成都市第六人民医院医学伦理委员会批准,所有受试对象均自愿签署试验知情同意书。

1.2.2 观察指标 观察术前与治疗第 8 天空腹的 RBP4、GFR,观察术后 7 d CTnT 平均值,观察术毕及术后半年的 TIMI 血流。并发症判定:半年主要缺血事件包括顽固性缺血 (反复发作性胸痛伴 ST 段抬高或压低)、心肌再梗死 (再发性胸痛持续 ≥ 90 min,伴新的 ST 段持续抬高 ≥ 24 h 伴心肌酶谱 CKMB 增高及心源性猝死;出血根据 TIMI 出血分级标准。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,同一组别不同时间点比较采用配对 *t* 检验。计数资料用构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间术毕及术后半年冠状动脉血流达到 (TIMI3 分级) 的比较 见表 1。

表 1 两组间术毕及术后半年冠状动脉血流达到 TIMI 3 级的患者数[例(%)]

组别	例数	术毕 TIMI 3 级	半年 TIMI 3 级
对照组	60	55(0.92)	51(0.85)
观察组	70	68(0.97)	67(0.96)
χ^2 值		0.979	4.427
<i>P</i> 值		0.322	0.035

2.2 两组间治疗前及治疗后 7 天 RBP4、GFR 及 CTnT 平均值比较 见表 2。

2.3 两组间术后主要缺血事件发生率及出血率比较 见表 3。

表 3 两组间术后主要缺血事件发生率及出血率比较[例(%)]

组别	例数	半年再发心肌梗死及梗死后心绞痛发生	半年发生出血
对照组	60	2(3.33)	1(1.67)
观察组	70	2(2.86)	2(2.86)
χ^2 值		0.124	0.018
<i>P</i> 值		0.724	0.892

3 讨论

RBP4 属于 RBP 家族中新的分泌型细胞因子^[6],它是由脂肪细胞和肝分泌的一种蛋白质分子,调节着细胞内视黄酸的代谢和转化,参与肥胖与胰岛素抵抗 (IR)、代谢综合征的发生,RBP4 与冠心病危险因素密切相关,有望作为评估冠心病程度的

有效生物标志物。日本学者发现在小鼠心肌梗死模型第 6 天 RBP4 分泌达高峰然后迅速下降,证实心肌梗死患者心肌重塑过程中纤维母细胞的 RBP4 通过结合视黄酸表达增加^[7]。研究发现冠心病患者血清 RBP4 显著升高,RBP4 的基因表达是炎症反应的重要标志^[8-10]。RBP4 还通过抑制内皮细胞的胰岛素活性,导致血管舒张依赖的一氧化氮水平 (NO) 减弱,促进血管内皮功能紊乱^[11],在心肌梗死时导致微循环障碍,上述研究未能进一步明确 RBP4 与急性心肌梗死尤其预后的关系。

目前研究证实 CTnT 是预测近远期死亡及心肌梗死风险治疗策略的重要依据^[12],而 GFR 也是影响其预后和死亡的预测因素^[13]。GPI 通过抑制其介导的血小板聚集的最后的共同通路,使其对血小板的抑制更彻底。当患者存在冠脉高危病变、其本身内皮细胞功能障碍,行 PCI 时手术器械及支架置入等有创操作会对冠状动脉造成继发性内皮损伤,梗死相关动脉缺血再灌注、急性炎症反应后血管内皮功能障碍,内皮功能失调是影响 TIMI 血流的一个重要因素。应用 GPI 不仅能恢复和维持冠脉血流通畅,而且能够改善冠心病患者 PCI 术后的血管内皮功能^[14]。一项 PCI 应用替罗非班疗效的 Meta 分析,显示替罗非班虽可改善患者近期预后;但因急性心肌梗死容易继发肾功能损害导致肾小球滤过率 (GFR) 下降,应用 GPI 会增加出血事件和死亡风险且与用量有关。Lakings 等^[15]在冠心病合并严重肾功能损害时减量使用替罗非班,显示与肾功正常时足量使用具有相似的疗效;2013 年 ACCF/AHA 指南^[3]和国外学者^[16]推荐替罗非班用于 PCI,当 GFR 小于 90 mL/min 可以剂量减半使用。丹参川芎嗪注射液组分为丹参素和川芎嗪,通过药理学研究及国内一些试验证明,丹参川芎嗪可以抑制 ET-1 和细胞间黏附因子基因^[17]表达的增加,改善内皮功能延缓动脉粥样硬化发生和发展。丹参素主要起调节血管内皮细胞的内环境及其分泌功能,扩张冠脉血管促

表 2 两组间治疗前及治疗 7 d 后 RBP4、GFR 及 CTnT 平均值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RBP4 (μg/mL)		GFR (mL/min)		CTnT 平均值 (μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	42.7 ± 1.7	33.4 ± 1.6	61.4 ± 12.5	63.4 ± 13.3	110.6 ± 10.7	1.77 ± 0.36
观察组	70	43.2 ± 1.8	23.2 ± 1.5	62.2 ± 13.8	68.4 ± 14.5	108.4 ± 9.4	1.38 ± 0.33
<i>t</i> 值		1.921	37.481	0.342	2.043	1.210	6.442
<i>P</i> 值		0.107	<0.001	0.367	0.022	>0.05	<0.001

进侧枝循环;川芎嗪改善血管功能,抑制血管炎性反应和粥样斑块形成;两种成分共同作用,可抑制血小板聚集和炎症过度激活,有效减少冠脉事件发生。

现有临床观察和中西医结合诊疗专家共识^[18]指出,在西医治疗基础上,加用中医药协同治疗可发挥优势互补的整体治疗优势。本研究显示,采用半剂量替罗非班联合丹参川芎嗪能降低 RBP4、CTnT,改善 GFR 及 TIMI 血流,并能减少缺血和出血事件,显示出半量替罗非班联合丹参川芎嗪,有效避免了三联抗栓药物使用下带来出血事件的增加,又利用中西医结合协同增效的机制减少了心血管缺血不良事件。这种联合治疗应用于 STEMI 行 PCI 的患者,不但有一定的有效性和较好的安全性,也具有较好的可行性,但更远期的疗效及其具体机制值得进一步探讨。

参考文献

- [1] LAMBADIARI V, KADOGLU NP, STASINOS V, et al. Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2014, 13(1):121.
- [2] SUN Q, KIERNAN UA, SHI L, et al. Plasma retinol-binding protein 4 (RBP4) levels and risk of coronary heart disease: a prospective analysis among women in the nurses' health study [J]. *Circulation*, 2013, 127(19):1938-1947.
- [3] PATRICK T, FREDERICK G, DEBORAH D, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction [J]. *JACC*, 2013, 61(1):1-63.
- [4] 樊瑞丽, 张晓. 半剂量替罗非班对冠心病患者介入治疗后血管内皮功能的影响 [J]. *河南医学研究*, 2014, 23(8):23-25.
- [5] 陈可冀, 张敏州, 霍勇, 等. 急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(4):389-395.
- [6] 黄瑄, 郑刚. 视黄醇结合蛋白 4 与心血管疾病关系的研究进展 [J]. *中国心血管杂志*, 2016, 21(3):256-258.
- [7] YU M, ISHIBASHI-VEDA H, OHTA-OGO K, et al. Transient expression of cellular retinol binding protein-1 during cardiac repair after myocardial infarction [J]. *Pathol Int*, 2012, 62(4):246-253.
- [8] XIAO Y, XU A, HUI X, et al. Circulating lipocalin-2 and

retinol-binding protein 4 are associated with intima-media thickness and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(6):e66607.

- [9] 付鑫, 张彦红, 张继红, 等. 视黄醇结合蛋白 4 在动脉粥样硬化中的作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 12(33):5924-5926.
- [10] FARJO KM, FARJO RA, HALSEY S, et al. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase- and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(24):5103-5115.
- [11] GRAHAM TE, YANG Q, BIAHER M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2552-2563.
- [12] HAAF P, REICHLIN T, TWERENBOLD R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(6):365-375.
- [13] 李凤丽, 任法新, 董梅, 等. 估算肾小球滤过率与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌无复流的相关性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(11):1064-1068.
- [14] 刘杰, 宋书凯. 早期应用不同剂量替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的临床观察 [J]. *天津医科大学学报*, 2017, 23(1):59-62.
- [15] LAKINGS DB, JANZEN MC, SCHNEIDER DJ, et al. Pharmacokinetic modeling of the high-dose bolus regimen of tirofiban in patients with severe renal impairment [J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(3):208-214.
- [16] HARSH A, KUL A, RACHEL L, et al. Pharmacological and non pharmacological strategies in the management of coronary artery disease and chronic kidney disease [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2015, 11(3):261-269.
- [17] 汪伟, 吕清国. 丹参川芎嗪注射液对 TNF α 干预血管内皮细胞损伤 ET-1 和 ICAM-1 基因表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 33(11):5006-5007.
- [18] 陈可, 冀吴宗, 吴本贵, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(2):133-141.

(收稿日期:2017-07-20)