

复方丹参滴丸对动脉粥样硬化患者血管内皮细胞分泌功能的影响

▲ 兰州市第二人民医院 吴俊兰 罗张兴

复方丹参滴丸是临床治疗冠心病常用的有效中药，不但能扩张冠状动脉，也具有钙拮抗、抗血小板聚集、调整血脂水平、改善血液流变、清除自由基、抑制脂质过氧化等作用。近年研究发现复方丹参滴丸对血管内皮细胞功能有保护作用，可明显改善损伤的血管内皮细胞功能。目前，关于复方丹参滴丸对改善血管内皮细胞分泌功能的研究甚少。本课题旨在研究复方丹参滴丸对动脉粥样硬化患者血管内皮细胞分泌的血栓素A₂ (TXA₂)、前列环素(PGI₂)和内皮素(ET)等活性物质的影响，从而揭示复方丹参滴丸对血管内皮细胞分泌功能的保护机制，评价其对预防血管进一步损害的临床价值。

临床资料

病例来源 选择2008年4月至2010年6月在兰州市第二人民医院内科门诊及住院的高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、具早发动脉粥样硬化性疾病家族史、高龄(≥75岁)、缺氧、心肌缺血、代谢综合征、高黏血症患者200例。

纳入标准 伴有动脉粥样

硬化危险因素的患者，危险因素包括高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、早发动脉粥样硬化性疾病家族史、高龄(≥75岁)、缺氧、心肌缺血、代谢综合征、高黏血症。

排除标准 不配合服药、肝肾功能不全、肾功能不全、出血患者及丹参滴丸过敏者。

研究方法

研究类型 自身前后对照研究

干预措施 入选患者均给予复方丹参滴丸10丸/次、3次/d，服用3个月，分别于试验前及治疗后采空腹静脉血以检验各参数。

主要观察指标 主要观察指标为血液ET、PGI₂、TXA₂含量。由于TXA₂、PGI₂性质极不稳定，目前难以直接测定各指标含量。本试验采用目前国内外均认可的方法：测量其

代谢产物血栓素B₂(TXB₂)、6-酮前列腺素FI α 含量。

检测项目 检测项目包括血液ET、PGI₂、TXA₂水平，血尿便常规，血脂(总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)水平，C反应蛋白，胰岛素水平及肝功能、肾功能、出凝血时间。其中ET、6-酮前列腺素FI α 、血栓素B₂(TXB₂)采用酶联反应吸附方法检测(美国RO公司)。

结果

本试验结果显示：动脉粥样硬化患者血液ET、TXA₂水平明显升高，而PGI₂水平明显降低；复方丹参滴丸给药(10丸/次，3次/d)3个月

后再次检测ET、PGI₂、TXA₂水平，结果完全与服药前相反；ET、TXA₂水平显著降低(P<0.01)，而PGI₂水平显著升高(P<0.01)。(表1)

表1 复方丹参丸给药3个月后患者(200例)血液ET、PGI₂、TXA₂水平($\bar{x} \pm s$)

检测项目	治疗前	治疗后	P值
ET	27.9 ± 5.6	16.5 ± 2.6	< 0.01
PGI ₂	19.5 ± 3.5	33.2 ± 2.6	< 0.01
TXA ₂	28.6 ± 4.8	18.1 ± 2.4	< 0.01

讨论

血管内皮细胞是位于血管内腔面的单层扁平细胞，是血管壁与血液之间的屏障细胞。目前，有人认为血管内皮细胞除作为屏障外，还是高度活跃的代谢库，能合成多种血管活性物质，具有一定的抗血栓功能，在血管舒缩、凝血、抗凝、血流等方面有不可替代的作用。其损伤和功能异常与多种疾病的发生相关或为始动环节，尤其在动脉粥样硬化性疾病中。研究显示，许多具有冠心病危险因素患者的血管内皮功能已明显受损。

在复方丹参滴丸对冠心病患者血管内皮细胞基因表达的影响的研究中，冯培芳利用RT-PCR检测循环血液中游离内皮细胞特异的且能直接反映血管内皮细胞损伤的指示物ET-1基因表达水平，发现ET-1基因表达水平明显降低。Huraux等研究认为，高血压患者的血管内皮依赖性舒张功能较正常人明显减弱。周际等研究表明吸烟可导致ET-1表达水平显著升高，吸烟人群在尚未发生心脑血管疾病之前多已发生血管内皮细胞功能障碍。此外，血脂异常与血管内皮功能损伤关系密切，Bac等研究认为低密度脂蛋白经氧化生成氧化低密度脂蛋白，可直接损伤血管内皮细胞。

TXA₂、PGI₂、ET是血管内皮细胞分泌的活性物质，主要对血管的舒缩功能和血小板聚集起平衡、调解的作用。其中，TXA₂能导致血小板聚集和血管痉挛；PGI₂能对抗血小板聚集，有舒张血管的作用，生理情况下两者处于相对平衡状态；ET是最强效的缩血管物质。

本试验对伴有高脂血症、

高血压病、吸烟等冠心病危险因素的人群进行观测，旨在阐明复方丹参滴丸对血管内皮细胞分泌功能的保护机制，从而得到一种早期预防动脉粥样硬化的中成药，推动祖国医学发展，提高人民健康水平。

丹参对血管内皮细胞抗血栓形成的影响是多方面的。

☆ PGI₂和TXA₂失衡。当血管内皮细胞受到各种因素的影响发生损伤时，合成的PGI₂减少；随着血小板的激活，TXA₂合成增加，导致PGI₂/TXA₂比例失衡，可加速血栓形成。汪钟等研究发现，大剂量丹参单体764-3可抑制TXA₂和PGI₂代谢产物TXB₂、6-酮前列腺素FI α 生成；小剂量764-3可抑制TXB₂的生成但是促进6-酮前列腺素FI α 的生成，且呈量效关系。

☆ 调节血管的舒缩功能。当血管内皮细胞受到内外损伤因素影响，导致促血管舒张的活性物质如PGI₂和一氧化氮分泌减少，促进血管收缩的物质如TXA₂、ET增多，大量缩血管物质会导致血管强烈收缩，促发血栓的形成。丹参可以改变该类不良因素，使舒张和收缩血管的活性物质恢复平衡，从而具有抗血栓形成功能。影响血管舒缩作用最强烈内源性物质为ET和内皮衍生舒张因子、一氧化氮及PGI₂等。在循环系统中，ET、内皮衍生舒张因子、一氧化氮、PGI₂主要由血管内皮细胞合成和分泌。闵连秋等研究发现，脑梗死患者服用复方丹参滴丸后，血浆ET-1水平明显降低，而PGI₂水平升高明显。

☆ 自由基、过氧化物、内毒素等内源性活性物质可导致血管内皮细胞直接损伤，丹参

可减少该类物质产生，对血管内皮细胞具直接保护作用。Chan、张萌等分别研究丹参对同型半胱氨酸、肿瘤坏死因子介导的血管内皮细胞损伤作用，发现丹参的多种成分可从不同方面对血管内皮细胞发挥保护作用。

本研究结果显示，复方丹参滴丸对动脉粥样硬化患者血管内皮细胞分泌的TXA₂、PGI₂和ET等活性物质有明显影响。动脉粥样硬化患者服用复方丹参滴丸前血液ET、TXA₂明显较高，PGI₂水平明显较低；复方丹参滴丸干预后，ET、TXA₂明显降低(P<0.01)，而PGI₂明显升高(P<0.01)。该结果说明，长期服用复方丹参滴丸能够调整、改善血管内皮细胞分泌功能的异常状态，血管内皮细胞可能是复方丹参滴丸作用的靶标之一。

内皮功能损伤是动脉粥样硬化及其他多种心血管病的始动因素。如能在早期进行监测并进行适当的干预，可显著阻止该类疾病的发生和进展。天士力制药集团股份有限公司研发的复方丹参滴丸是一种物美价廉的中成药，一直用于冠心病的治疗。现随着研究的深入，其作用机制越来越明确。它不但能扩张冠状动脉，也具有钙拮抗、抗血小板聚集、调整血脂水平、改善血液流变、清除自由基、抑制脂质过氧化等作用。本研究发现复方丹参滴丸对血管内皮细胞分泌功能具有保护作用，可明显改善损伤的血管内皮细胞分泌功能，预防和(或)阻断动脉粥样硬化的发生和发展，药效良好，值得推荐。

天士力制药
TABSLY PHARM

多靶点 心脏保护

复方丹参滴丸
COMPOUND DANSHEN DRIPPING PILLS

- 冠心病、心绞痛
- 心肌梗塞的预防
- 扩张冠状动脉，改善冠脉血流
- 保护血管内皮细胞损伤，抑制动脉粥样斑块形成及内皮增生
- 抑制血小板聚集，抗凝、促进纤溶，防止血栓形成

国药准字：Z1080111 津药广审(文)第201300044号
本产品仅供医学专业人士阅读 警告：孕妇禁用。

天士力制药集团
TASLY PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.

天津经济技术开发区
天士力制药集团
4000-6088-6088 (全国统一服务热线)