

前列地尔对冠脉粥样硬化患者血流动力学及其血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平的影响研究

李天兵 曾春雨 池祥波 王红勇

摘要 **目的** 探究前列地尔对冠脉粥样硬化患者血流动力学及其血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平的影响。**方法** 将 2009 年 7 月 ~ 2011 年 7 月于笔者医院就诊并选择内科保守治疗的 76 例冠脉粥样硬化患者平均随机分入前列地尔治疗组和对照组。对照组采用冠脉粥样硬化常规内科保守治疗,前列地尔治疗组患者在常规内科保守治疗基础上每天采用 20 μ g 前列地尔静脉滴注治疗 2 周。比较两组患者的临床疗效,血流动力学指标,血脂指标和血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平。**结果** 前列地尔治疗组临床疗效显著优于对照组 ($P < 0.05$),血小板 3min 聚集率和血小板最大聚集率显著优于对照组 ($P < 0.05$),血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。前列地尔治疗组患者其余指标与对照组患者无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论** 前列地尔能够显著改善冠脉粥样硬化患者的血流动力学指标和血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平。

关键词 冠状动脉粥样硬化性心脏病 血流动力学 内源性分泌型晚期糖基化终末产物受体(esRAGE) 可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE) 裂解型晚期糖基化终末产物受体(cRAGE)

Effects of ProstaGlandinE1 (PGE1) on the Plasma sRAGE, esRAGE and cRAGE Levels as well as Hemodynamic in Patients with Coronary Artery Disease. Li Tianbing, Zeng Chunyu, Chi Xiangbo, Wang Hongyong. Department of Cardiology, The Third Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400000, China

Abstract **Objective** To observe the effects of ProstaGlandinE1 (PGE1) on the plasma sRAGE, esRAGE and cRAGE levels as well as hemodynamic in patients with coronary artery disease. **Methods** Seventy – eight coronary artery disease patients enrolled in our hospital from July 2009 to July 2011 were randomly and equally divided into two groups: PGE₁ group and control group. Patients from control group were given traditional non – operation medical treatment while patients from PGE1 group were also provided with 20 μ g PGE₁ supplement daily. Patients from both groups were treated for two weeks. The clinical effects, hemodynamic, blood – fat, endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE), soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and cleaved receptor for advanced glycation end products (cRAGE) levels were compared. **Results** As compared with control group, the clinical effects, two parameters of hemodynamic, esRAGE, sRAGE and cRAGE levels were statistically improved. **Conclusion** ProstaGlandinE1 (PGE₁) could improve the hemodynamic parameters, esRAGE, sRAGE and cRAGE levels of coronary artery disease patients.

Key words Coronary artery disease; Hemodynamic; Endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE); Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE); Cleaved receptor for advanced glycation end products (cRAGE)

随着物质生活的丰富和生活水平的不断提高,我国冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的发生率逐年上升;并且由冠心病导致患者继发心肌梗死甚至心源性猝死的病例数居高不下^[1]。前列腺素 E₁ (PGE₁, 前列地尔注射液)是一种安全、高效的生物活性物质,能够起到扩张以冠状动脉为代表的一系列人

体重要血管,抑制血小板过度集聚,调节血脂等多重生理功能^[2]。前列地尔既往主要应用于颈动脉粥样硬化和下肢血管粥样硬化的临床治疗,而前列地尔应用于冠状动脉粥样硬化性心脏病的治疗的研究并不多见。晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是多配体的细胞表面免疫球蛋白超家族受体成员之一,晚期糖基化终末产物受体与机体炎症反应、动脉粥样硬化和糖尿病肾脏病变等疾病密切相关^[3]。目前,前列地尔对

作者单位:400000 重庆,第三军医大学第三附属医院(李天兵、曾春雨、王红勇);重庆市綦江区人民医院心内科(池祥波)

于冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆内源性分泌型 RAGE (endogenous secretory RAGE, esRAGE)、可溶性 RAGE (soluble RAGE, sRAGE) 和裂解型 RAGE (cleaved RAGE, cRAGE) 水平的影响的研究更是未见报道。本研究对比观察了前列地尔对冠脉粥样硬化患者血流动力学及其血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平的影响,现总结报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:第三军医大学第三附属医院内科 2009 年 7 月~2011 年 7 月间一共收治冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 93 例,其中 76 例患者根据病情状况和医生建议选择内科保守治疗;76 例患者中男性 51 例,女性 25 例,平均年龄 68.2 ± 10.6 岁,平均病程 7.9 ± 3.6 年。选择内科保守治疗的 76 例患者按照就诊顺序根据事先确定的随机数字表分入前列地尔治疗组和对照组,平均每组 38 例患者。前列地尔治疗组中男性患者 24 例,女性患者 14 例,平均年龄 67.1 ± 11.3 岁,平均病程 7.2 ± 4.6 年;对照组中男性患者 27 例,女性患者 11 例,平均年龄 70.2 ± 9.4 岁,平均病程 8.3 ± 3.1 年。两组患者在性别构成、年龄分布、病程长短、合并疾病等方面没有统计学差异 ($P > 0.05$),两组患者基线资料均衡可比。

2. 治疗方法:对照组患者给予硝酸酯类、钙离子拮抗剂和 β 受体阻滞剂等常规冠心病治疗药物进行治疗。前列地尔治疗组患者在对照组患者治疗方案的基础上,给予含有前列地尔注射液(购于北京泰德制药有限公司)20 μ g 的 250ml 生理盐水静脉滴注,1 次/天。两组患者均戒烟限酒,禁食高脂饮食,同时积极治疗每位患者的其他并发症。每个治疗组均以 7 天为 1 个治疗周期,连续进行两个周期的治疗。

3. 疗效判定标准:两组患者治疗后的疗效评判标准如下:治疗有效:患者胸闷、心悸症状消失,心电图或者动态心电图 ST-T 改变恢复正常^[4]。治疗显效:虽然患者胸闷、心悸症状消失,但是心电图或者动态心电图 ST-T 改变未恢复正常。治疗无效:患者胸闷、心悸症状没有缓解或好转,心电图或者动态心电图 ST-T 改变也没有恢复正常;甚至还有患者出现了病情的加重和恶化。治疗总有效率(%)=(有效例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

4. 观察指标:前列地尔治疗组和对照组患者均于治疗前和治疗后两周于晨起后各采集 1 次空腹 6ml 静脉全血。其中 4ml 空腹静脉全血分别用于测定两组患者的血小板 3min 聚集率、血小板最大聚集率、全血黏度、血浆黏度、血细胞比容、纤维蛋白原和血脂相关指标。患者血小板聚集率采用 TYXN-91 型血小板聚集仪测定,血液黏度指标、血细胞比容、纤维蛋白原和 TC、TG、LDL-C、VLDL-C 以及 HDL-C 血脂指标采用 Rayto 半自动临床生化分析仪检测。剩余的约 2ml 空腹静脉全血用于检测两组患者的血浆内源性 esRAGE、sRAGE 和 cRAGE 水平。将约 2ml 静脉全血加入预先分装有 120 μ l 抑肽酶(购于北京爱迪博生物科技有限公司)的 EDTA 抗凝管中,

4000r/min 离心 20min,吸取上清并将其保存于 -80°C 冰箱以供后续检测。采用 esRAGE 检测试剂盒(购于北京康肽生物科技有限公司)和 sRAGE 检测试剂盒(购于上海研谨生物科技有限公司)通过 ELISA 法检测患者血浆的 esRAGE 和 sRAGE 浓度,同一患者的血浆 sRAGE 和 esRAGE 浓度之差即为该位患者的 cRAGE 浓度。

5. 统计学方法:数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 18.0 统计分析软件处理数据。定量资料的两两比较采用 student's t 检验,定性资料的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗效果的比较:前列地尔治疗组患者治疗后显效 22 例,有效 15 例,仅 1 例患者治疗无效;对照组 8 例患者治疗无效,显效 16 例,有效 14 例;两组患者治疗后临床疗效分布差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.426, P = 0.040$) (表 1)。此外,前列地尔治疗组和对照组的总有效率分别为 97.37% 和 78.95%,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.176, P = 0.013$)。

表 1 两组患者治疗效果的比较 ($n = 76$)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率 (%)	χ^2	P
前列地尔治疗组	38	22	15	1	97.37	6.176	0.013
对照组	38	16	14	8	78.95		

2. 两组患者血流动力学的比较:两组患者在治疗前的血小板 3 min 聚集率、血小板最大聚集率、全血黏度、血浆黏度、血细胞比容和纤维蛋白原水平上没有统计学差异。两组患者在按照相应治疗方案治疗两周后,不论是前列地尔治疗组还是对照组患者的血小板 3min 聚集率、血小板最大聚集率、全血黏度、血浆黏度、血细胞比容和纤维蛋白原水平都较治疗前出现了显著下降(表 2)。值得注意的是,前列地尔治疗组患者治疗后的血小板 3 min 聚集率和血小板最大聚集率还显著低于对照组患者治疗后的水平,说明前列地尔在改善冠状动脉粥样硬化患者的外周血流动力学方面的疗效优于传统对照治疗方案。

3. 两组患者血脂指标的比较:两组患者在治疗前他们的 TC、TG、LDL-C、VLDL-C 以及 HDL-C 血脂指标没有统计学差异(表 3)。两组患者经过相应治疗两周之后,各自的 TC、TG、LDL-C、VLDL-C 和 HDL-C 较之治疗前均显著改善,但是两组患者治疗后的血脂指标之间没有发现统计学差异,提示前列地尔治疗与传统治疗在改善冠状动脉粥样硬化患者血脂水平方面的效果一致。

表 2 两组患者治疗前后血流动力学的比较 (n = 76)

组别		血小板 3min 聚集率 (%)	血小板最大 聚集率 (%)	全血黏度 (mPa · s)	血浆黏度 (mPa · s)	血细胞 比容 (%)	纤维蛋白原 (g/L)
前列地尔组	治疗前	58.66 ± 10.23	73.26 ± 15.44	5.51 ± 0.61	2.34 ± 0.52	0.88 ± 0.03	5.63 ± 0.49
	治疗后	35.29 ± 10.57	46.27 ± 10.25	4.25 ± 0.44	1.58 ± 0.47	0.56 ± 0.07	4.17 ± 0.44
对照组	治疗前	57.17 ± 11.64	72.18 ± 13.68	5.48 ± 0.56	2.51 ± 0.49	0.91 ± 0.05	5.49 ± 0.51
	治疗后	42.65 ± 11.06	55.19 ± 10.38	4.19 ± 0.53	1.64 ± 0.51	0.75 ± 0.08	4.23 ± 0.38
<i>t</i> ₁		2.317	2.559	3.251	4.257	4.446	4.369
<i>P</i> ₁		0.036	0.014	0.003	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> ₂		2.851	4.551	2.137	6.548	5.927	2.628
<i>P</i> ₂		0.008	<0.001	0.048	<0.001	<0.001	0.016
<i>t</i> ₃		3.446	2.987	0.125	0.542	0.674	0.557
<i>P</i> ₃		0.001	0.002	0.871	0.618	0.574	0.627

*t*₁ 和 *P*₁ 表示前列地尔治疗组治疗前、后指标比较对应的 *t* 值和 *P* 值; *t*₂ 和 *P*₂ 表示对照组治疗前、后指标比较对应的 *t* 值和 *P* 值; *t*₃ 和 *P*₃ 表示两组治疗后指标比较对应的 *t* 值和 *P* 值

表 3 两组患者治疗前后血脂指标的比较 (n = 76, mmol/L)

组别		TC	TG	LDL - c	VLDL - c	HDL - c
前列地尔组	治疗前	7.22 ± 1.14	2.89 ± 0.58	4.65 ± 1.23	0.92 ± 0.15	0.85 ± 0.52
	治疗后	4.55 ± 1.02	1.45 ± 0.51	2.97 ± 0.95	0.54 ± 0.11	1.64 ± 0.58
对照组	治疗前	6.98 ± 1.25	2.95 ± 0.62	4.78 ± 1.41	0.87 ± 0.13	0.87 ± 0.61
	治疗后	4.61 ± 0.98	1.52 ± 0.54	3.01 ± 0.88	0.58 ± 0.13	1.73 ± 0.57
<i>t</i> ₁		2.369	4.518	3.057	5.687	6.581
<i>P</i> ₁		0.032	<0.001	0.003	<0.001	<0.001
<i>t</i> ₂		2.818	3.256	6.554	5.869	7.135
<i>P</i> ₂		0.006	0.004	<0.001	<0.001	<0.001

*t*₁ 和 *P*₁ 表示前列地尔治疗组治疗前、后指标比较对应的 *t* 值和 *P* 值; *t*₂ 和 *P*₂ 表示对照组治疗前、后指标比较对应的 *t* 值和 *P* 值

4. 两组患者血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平的比较:表 4 中呈现两组患者治疗前后的血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平。两组患者治疗前的血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平没有统计学差异。前列地尔治疗组患者治疗两周之后,其血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和

cRAGE 水平均显著下降,而对照组治疗 2 周后其患者血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平与治疗前没有统计学差异。说明前列地尔治疗能够显著的降低患者的血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平。

讨 论

前列地尔注射液的主要活性成分是前列腺素 E₁ (ProstaGlandinE₁, PGE₁)。PGE₁ 在生物体内广泛的参与多种生理生化过程,起到许多重要的机体调节和恢复功能。目前,PGE₁ 已经大量的应用到了冠状动脉粥样硬化性心脏病、下肢大血管粥样硬化、糖尿病肾病等的临床治疗当中。PGE₁ 治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的主要机制有:①扩张冠状动脉及其分支,增加通过冠状动脉及其分支的血流量,改善和提高心肌供血供氧情况。同时 PGE₁ 还可以扩张机体外周循环动、静脉血管,同时减轻心脏的前、后负荷;既促进了排钠利尿、减少了机体容量负荷,又增加了心脏、大脑、肝脏和肾脏等机体重要器官的血氧供应。此外,PGE₁ 还有助于降低心肌耗氧量以及纠正心力衰竭^[5];②PGE₁ 以突触间神经递质等细胞间信号分子的形式直接作用于肾上腺素能神经突触前膜,抑制

表 4 两组患者治疗前后血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平的比较 (n = 76, ng/ml)

组别		sRAGE	esRAGE	cRAGE
前列地尔治疗组	治疗前	0.72 ± 0.25	0.26 ± 0.11	0.46 ± 0.17
	治疗后	0.45 ± 0.17	0.13 ± 0.08	0.32 ± 0.06
对照组	治疗前	0.74 ± 0.21	0.27 ± 0.14	0.47 ± 0.15
	治疗后	0.69 ± 0.22	0.23 ± 0.12	0.46 ± 0.14
<i>t</i> ₁		2.155	6.314	3.025
<i>P</i> ₁		0.046	<0.001	0.003
<i>t</i> ₂		0.125	1.447	0.357
<i>P</i> ₂		0.897	0.226	0.652
<i>t</i> ₃		8.155	2.853	2.543
<i>P</i> ₃		<0.001	0.006	0.026

*t*₁ 和 *P*₁ 表示前列地尔治疗组治疗前、后指标比较对应的 *t* 值和 *P* 值; *t*₂ 和 *P*₂ 表示对照组治疗前、后指标比较对应的 *t* 值和 *P* 值; *t*₃ 和 *P*₃ 表示两组治疗后指标比较对应的 *t* 值和 *P* 值

神经末梢对去甲肾上腺素的释放,对于危重症患者的急救具有十分重要的意义^[6];③抑制心肌血管平滑肌的增生,下调血脂水平,提高血管平滑肌细胞内第二信使环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)水平,进一步抑制动脉粥样斑块的形成并且促进动脉粥样斑块的崩解^[7];④减少机体循环系统中活性氧和自由基的生成,抑制在缺血再灌注时由活性氧和自由基引发的脂质过氧化损伤反应,防止心肌组织的氧化损伤^[8-10];⑤PGE₁能强烈地抑制粥样斑块病变区域的血小板的聚集过程和凝集作用,降低以红细胞为主的血细胞的聚集性和血液黏度,改善血细胞的变形能力,从而有利于血细胞通过粥样斑块病变区域防止粥样斑块的进一步扩大和血管完全堵塞。此外,PGE₁还能够改善患者血流动力学指标和参数;⑥最新研究结果还发现:PGE₁还能够调节冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平,从而延缓动脉粥样硬化斑块的进展和恶化,保护冠状动脉和心肌的缺血再灌注损伤,改善心室肥厚和硬化状况以及对抗机体炎症反应。

在此次研究中笔者发现:①联合前列地尔注射液保守治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病患者两周后的临床疗效显著优于传统内科保守治疗方案。说明在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的内科保守治疗中,联合 PGE₁能够明显的增强传统治疗的临床疗效;②前列地尔治疗组和对照组患者在按照各自治疗方案治疗两周后,他们的 TC、TG、LDL-C 和 VLDL-C 均显著降低,HDL-C 显著增加;但是两组患者治疗后的各血脂指标之间并没有统计学差异。提示联合 PGE₁与否对于冠状动脉粥样硬化性心脏病患者治疗后血脂水平的改善没有必然联系,前列地尔治疗组和对照组在改善患者血脂相关指标的治疗效果上比较一致;③在改善冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血流动力学指标方面,两组患者在接受相应治疗两周后均出现了包括血小板 3min 聚集率、血小板最大聚集率、全血黏度、血浆黏度、血细胞比容和纤维蛋白原水平在内的血流动力学指标的明显好转。值得一提的是,前列地尔治疗组患者在治疗后的两项血小板凝集率指标的改善效果还优于对照组患者治疗后的水平,说明联合 PGE₁的治疗方案在改善和缓解冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血流动力学指标,尤其是血小板 3min 聚集率和血小板最大聚集率方面的效果要优于传统治疗方案;④前列地尔治疗组比对照组最明显的优势体现在改善保守治疗的冠心病患者的血浆内源

性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平方面。治疗前,两组患者的血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平均处于高位并且两组之间没有统计学差异。经过各自方案两周的治疗之后,对照组患者的 3 项血浆内源性晚期糖基化终末产物受体水平没有发生变化,而联合 PGE₁治疗的患者血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平都出现了显著性的降低。提示采用联合前列地尔注射液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病患者能够明显改善血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平,而这样的治疗效果在采用传统治疗方案的患者身上无法体现。

综上所述,采用 PGE₁治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病患者能够明显缓解和改善他们的血流动力学指标和血浆内源性 sRAGE、esRAGE 和 cRAGE 水平。PGE₁是保守治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的理想药物。

参考文献

- Atalar E, Yorgun H, Canpolat U, *et al.* Prevalence of coronary artery disease before valvular surgery in patients with rheumatic valvular disease[J]. *Coronary Artery Disease*, 2012, 23(8):533-537
- Salinthon S, Kerns AR, Tsang V, *et al.* Alpha-Tocopherol (vitamin E) stimulates cyclic AMP production in human peripheral mononuclear cells and alters immune function[J]. *Molecular Immunology*, 2012, 53(3):173-178
- Kalim KW, Groettrup M. Prostaglandin E2 inhibits IL-23 and IL-12 production by human monocytes through down-regulation of their common p40 subunit[J]. *Molecular Immunology*, 2012, 53(3):274-282
- Zhong Y, Wang N, Xu H, *et al.* Ischemia-modified albumin in stable coronary atherosclerotic heart disease: clinical diagnosis and risk stratification[J]. *Coronary Artery Disease*, 2012, 23(8):538-541
- Chuang CW, Pan MR, Hou MF, *et al.* Cyclooxygenase-2 up-regulates CCR7 expression via AKT-mediated phosphorylation and activation of Sp1 in breast cancer cells[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2012, 228(2):341-348
- Osaka T. Thermoregulatory responses elicited by microinjection of l-glutamate and its interaction with thermogenic effects of GABA and prostaglandin E(2) in the preoptic area[J]. *Neuroscience*, 2012, 226:156-164
- Deng H, Zhang N, Wang Y, *et al.* S632A3, a new glutarimide antibiotic, suppresses lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses via inhibiting the activation of glycogen synthase kinase 3beta[J]. *Experimental Cell Research*, 2012, 318(20):2592-2603
- Wang X, Zhao Q, Wang X, *et al.* Studies on the enantiomers of ZJM-289: synthesis and biological evaluation of antiplatelet, antithrombotic and neuroprotective activities[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2012, 10(45):9030-9040
- 黄院英, 杨玉生. 前列地尔加复方丹参对 Strauss B 级糖尿病足微循环的影响[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(12):90-92
- 崔峥, 任崇明, 李龙, 等. 前列地尔预防断流术后下肢深静脉血栓形成的临床研究[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(2):107-109

(收稿日期:2012-11-16)

(修回日期:2012-11-22)