

丹参注射液联合常规治疗对高血压患者炎症水平及心室重构的影响[△]

张县华^{1,2*}, 李泽鑫³, 胡雀璇⁴, 林龙齐⁵, 林智郡² (1. 汕头潮南民生医院心血管内科, 广东 汕头 515144; 2. 汕头大学医学院第二附属医院内科, 广东 汕头 515041; 3. 汕头大学医学院第一附属医院超声医学科, 广东 汕头 515041; 4. 汕头潮南民生医院介入治疗科, 广东 汕头 515144; 5. 汕头潮南民生医院眼科, 广东 汕头 515144)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0851-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.020

摘要 目的:探讨丹参注射液联合常规治疗对高血压患者炎症水平及心室重构的影响。方法:选择2019年4月至2020年9月汕头潮南民生医院收治的100例高血压患者,采用随机数字表法分为对照组(常规降压治疗,50例)和研究组(在对照组常规降压治疗基础上接受丹参注射液治疗,50例),对比两组患者炎症因子、血压、Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/核因子 κ B(NF- κ B)通路相关蛋白及心室重构指标水平变化情况。结果:两组患者治疗结束后的收缩压、舒张压均较治疗前降低,且研究组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗结束后的血清白细胞介素6、C反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平均较治疗前降低,且研究组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗结束后,研究组患者室间隔厚度、左心室后壁厚度和左心室舒张末期内径均较治疗前降低,且低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者治疗前后上述指标水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗结束后的TLR4、MyD88和NF- κ B蛋白表达水平均较治疗前降低,且研究组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:丹参注射液联合常规治疗可有效降低高血压患者的血压,控制炎症因子水平,缓解心室重构,可能与调控TLR4/MyD88/NF- κ B通路有关。

关键词 丹参注射液; Toll样受体4/髓样分化因子88/核因子 κ B通路; 高血压; 炎症; 心室重构

Effects of Danshen Injection Combined with Routine Treatment on Inflammatory Levels and Ventricular Remodeling in Patients with Hypertension[△]

ZHANG Xianhua^{1,2}, LI Zexin³, HU Quexuan⁴, LIN Longqi⁵, LIN Zhijun² (1. Dept. of Cardiovasology, Shantou Chaonan Minsheng Hospital, Guangdong Shantou 515144, China; 2. Dept. of Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital of Medical College of Shantou University, Guangdong Shantou 515041, China; 3. Dept. of Ultrasound Medicine, the First Affiliated Hospital of Medical College of Shantou University, Guangdong Shantou 515041, China; 4. Dept. of Interventional Therapy, Shantou Chaonan Minsheng Hospital, Guangdong Shantou 515144, China; 5. Dept. of Ophthalmology, Shantou Chaonan Minsheng Hospital, Guangdong Shantou 515144, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of Danshen Injection combined with routine treatment on inflammatory levels and ventricular remodeling in patients with hypertension. **METHODS:** Totally 100 patients with hypertension admitted into Shantou Chaonan Minsheng Hospital from Apr. 2019 to Sept. 2020 were extracted to be divided into the control group (routine antihypertensive treatment, 50 cases) and the study group (Danshen injection on the basis of antihypertensive treatment in the control group, 50 cases) via the random number table. The inflammatory factors, blood pressure and Toll like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation protein 88 (MyD88)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) were compared between two groups. **RESULTS:** After treatment, the systolic blood pressure and diastolic blood pressure in two groups were lower than those before treatment, the study group was lower than the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum interleukin-6,

△ 基金项目:广东省中医药局科研项目(No. 20192094);汕头市科技计划医疗卫生类别项目(No. 181126114017488)

* 副主任医师,硕士。研究方向:心血管内科。E-mail: xianhuazhang2008@126.com

C-reactive protein and tumor necrosis factor α in two groups after treatment were lower than those before treatment, the study group was lower than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the ventricular septal thickness, left ventricular posterior wall thickness and left ventricular end-diastolic diameter in the study group were lower than those before treatment, the study group was lower than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$); there was no significant difference in the levels of above indicators in the control group before and after treatment ($P > 0.05$). The expression levels of TLR4, MyD88 and NF- κ B proteins in two groups after treatment were lower than those before treatment, the study group was lower than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Danshen injection combined with conventional treatment can effectively reduce the blood pressure, control the level of inflammatory factors, and relieve ventricular remodeling in patients with hypertension, which may be related to the regulation of TLR4/MyD88/NF- κ B pathway.

KEYWORDS Danshen injection; Toll like receptor 4/myeloid differentiation protein 88/nuclear factor- κ B; Hypertension; Inflammation; Vntricular remodeling

高血压是一种以动脉压升高为特征,并伴有器官功能性或器质性改变的全身性疾病;此外,高血压也是一个慢性炎症过程,主要特征表现为免疫系统的过度激活^[1]。血液中升高的炎症因子除了会升高机体血压外,还会进一步促进血管内皮细胞损伤,诱导心肌细胞肥大、凋亡和心肌纤维化等,从而导致心脏发生肥厚、重塑及心力衰竭^[2]。丹参注射液是由丹参制成的中药注射剂,功效为通脉养心、活血化瘀,既往常被用于治疗胸闷、冠心病和心绞痛等疾病^[3]。研究结果发现,丹参可以通过抑制炎症因子的释放使机体产生抗炎作用^[4]。考虑到这一药理作用,本课题组分析丹参可能可以通过抗炎作用改善高血压疾病。Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/核因子 κ B(NF- κ B)通路可调节多种炎症因子的表达。本研究通过观察丹参注射液联合常规治疗对高血压患者炎症水平及心室重构的影响,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年4月至2020年9月汕头潮南民生医院(以下简称“我院”)收治的100例高血压患者。纳入标准:(1)高血压的诊断标准参考《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[5],即收缩压(SBP) ≥ 140 mm Hg和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);(2)签署治疗同意书者。排除标准:(1)继发性高血压患者;(2)有冠心病、心肌病、先天性心脏病和糖尿病等可引起心脏病变的疾病者;(3)正在参加其他研究,或既往曾参与过相似研究者;(4)合并严重肝肾功能不全者;(5)近1个月内服用过相关药物治疗者;(6)合并精神疾病者;(7)存在痴呆、认知功能障碍者;(8)存在免疫缺陷、感染性疾病者;(9)伴有恶性肿瘤者。本研究已通过我院伦理委员会批准进行。采用随机数字表法将患者分为对照组(50例)和研究组(50例),两组患者的一般资料具有一致性,见表1。

1.2 方法

两组患者入院后均给予常规治疗,包括指导患者培养良好的生活方式、低盐饮食、将体重控制在适中范围以及适量运动;并口服苯磺酸氨氯地平片(规格:按C₂₀H₂₅ClN₂O₅计5 mg)

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

组别	性别(男性/女性)/例	年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重指数/ ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	病程/ ($\bar{x} \pm s$, 年)
研究组(n=50)	21/29	61.37 \pm 3.27	25.31 \pm 1.49	3.21 \pm 0.36
对照组(n=50)	22/28	60.93 \pm 2.86	25.69 \pm 1.37	3.16 \pm 0.42
χ^2/t	0.041	-0.716	1.328	-0.639
P	0.840	0.476	0.187	0.524

1次5 mg、1日1次,卡托普利片(规格:25 mg)1次12.5 mg、1日3次等常规抗高血压药物治疗。在此基础上,研究组患者联合应用丹参注射液(规格:每支装10 mL),1次20 mL,用5%葡萄糖注射液100 mL稀释后静脉滴注,1日1次。两组患者均连续治疗2周。

1.3 观察指标

(1)观察两组患者治疗前、治疗结束后的血压水平,包括DBP、SBP。测量前静坐休息,采用水银柱血压计进行测量,均检测3次,取平均值。(2)抽取两组患者治疗前、治疗结束后的静脉血8 mL,分为2管。①一管血液标本于室温(25℃)下静置0.5 h,经3 600 r/min的速率离心12 min(离心半径10 cm),取上清液。采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,检测过程参考试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)说明书步骤进行。②另一管血液标本进行抗凝处理,分离提取白细胞,采用蛋白质印迹法检测白细胞中TLR4、MyD88和NF- κ B的蛋白表达水平。将提取的白细胞采用半干法电泳转移至聚偏二氟乙烯膜,经10%脱脂奶粉封闭2 h;依次加入特异性TLR4、MyD88和NF- κ B一抗(1:1 000),采用化学发光法显色、定影;以 β -actin作为内参,用UVP软件扫描测定蛋白条带灰度值,以目的蛋白与 β -actin灰度值比值表示目的蛋白相对表达水平。(3)治疗前、治疗结束后采用SSD-710型超声心动图诊断仪(日本ALoka公司)评价患者的心室重构指标,包括室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)和左心室舒张末期内径(LVEDD)。(4)观察两组患者的用药安全性。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。正态性检验采用单

样本 K-S 拟合优度法,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。计数资料采用率(%)进行统计描述,采用 χ^2 检验。统计分析取双侧检验,显著性检验水准取 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血压水平比较

两组患者治疗结束后的 SBP、DBP 水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组患者炎症因子水平比较

两组患者治疗结束后的血清 IL-6、CRP 和 TNF- α 水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of inflammatory factors between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6/(pg/mL)		CRP/(mg/L)		TNF- α /(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=50$)	89.94 \pm 6.18	70.39 \pm 5.26*	20.84 \pm 4.32	12.67 \pm 2.21*	3.21 \pm 0.64	1.97 \pm 0.37*
对照组($n=50$)	90.12 \pm 7.26	73.17 \pm 6.18*	21.27 \pm 4.25	14.24 \pm 3.37*	3.36 \pm 0.71	2.29 \pm 0.65*
t	0.138	2.422	0.502	2.755	1.110	3.025
P	0.894	0.017	0.617	0.007	0.270	0.003

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$

表 4 两组患者治疗前后心室重构指标水平比较($\bar{x}\pm s, mm$)

Tab 4 Comparison of ventricular remodeling indicators between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s, mm$)

组别	IVST		LVPWT		LVEDD	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=50$)	12.46 \pm 2.71	10.65 \pm 2.28*	13.11 \pm 3.37	11.33 \pm 2.35*	57.03 \pm 5.27	53.15 \pm 4.72*
对照组($n=50$)	12.37 \pm 2.62	11.96 \pm 2.34	13.28 \pm 3.19	12.56 \pm 2.42	56.58 \pm 6.34	55.42 \pm 5.65
t	0.168	2.853	0.259	2.578	0.386	2.180
P	0.866	0.006	0.796	0.011	0.700	0.032

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$

2.4 两组患者 TLR4、MyD88 和 NF- κ B 的蛋白表达水平比较

两组患者治疗结束后 TLR4、MyD88 和 NF- κ B 的蛋白表达

表 2 两组患者治疗前后血压水平比较($\bar{x}\pm s, mm Hg$)

Tab 2 Comparison of blood pressure between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s, mm Hg$)

组别	SBP		DBP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=50$)	160.19 \pm 13.97	110.64 \pm 10.52*	97.35 \pm 9.08	73.51 \pm 7.92*
对照组($n=50$)	160.28 \pm 14.54	129.05 \pm 11.36*	97.92 \pm 8.47	86.48 \pm 8.46*
t	0.032	8.408	0.325	7.914
P	0.975	0.000	0.746	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$

2.3 两组患者心室重构指标水平比较

研究组治疗结束后的 IVST、LVPWT 和 LVEDD 水平均较治疗前降低,且低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组治疗前后的 IVST、LVPWT 和 LVEDD 水平无明显变化,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 TLR4、MyD88 和 NF- κ B 蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of expression levels of TLR4, MyD88 and NF- κ B proteins between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	TLR4		MyD88		NF- κ B	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=50$)	7.31 \pm 1.09	4.76 \pm 1.04*	12.64 \pm 2.47	7.56 \pm 1.35*	6.49 \pm 0.75	3.96 \pm 0.81*
对照组($n=50$)	7.20 \pm 1.35	5.33 \pm 1.27*	12.31 \pm 2.38	8.18 \pm 1.66*	6.41 \pm 0.89	4.39 \pm 0.92*
t	-0.448	2.455	-0.680	2.049	-0.486	2.481
P	0.655	0.016	0.498	0.043	0.628	0.015

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者在治疗期间均为发生明显的不良反应。

3 讨论

近年来的流行病学调查数据显示,我国高血压的患病率达 27.9%,治疗率为 45.8%,但控制率却不容乐观,仅为 16.8%,可见高血压的预防、控制与治疗是目前临床上亟待解决的一大难题^[5]。高血压的发病机制复杂,是多种因素综合作用的结果。但普遍的研究均认可,血管内皮损伤是重要的始动因子,

而血管内皮损伤介导炎症反应加强则贯穿整个高血压发病的始终^[6-7]。以往的研究结果证实,高血压患者体内存在多种炎症因子,这些炎症因子在多种因素的刺激下,使得细胞因子表达失衡,逐渐产生慢性炎症反应^[8-9]。某些炎症因子存在因果关系,共同组成一条或多条通路,促进疾病发生或发展。MyD88 依赖性途径是 Toll 样受体家族信号转导通路的主要途径;NF- κ B 具有强大的转录调节功能,可诱导特定基因的表达,激活多个炎症性基因^[10]。TLR4 是最早发现的 Toll 样受体家

族成员,以往的基础研究结果显示,TLR4 介导的 MyD88 胞内信号转导导致 NF- κ B 激活,使效应细胞分泌单核细胞趋化蛋白-1,致使血管内皮损伤,最终导致高血压的发生^[11]。同时,在高血压患者体内,过度释放的炎症因子又会共同参与心室重构的发生和发展^[12]。丹参注射液的有效成分为丹参,有研究结果发现,丹参可以抑制 TNF- α 和白细胞介素 1 β 的表达^[13]。丹参的有效成分丹参酮还可以使 CRP 水平降低,从而抑制炎症反应^[14]。有关丹参注射液治疗高血压的相关报道并不少见,且均有不错的疗效。但有关丹参注射液作用于高血压患者的具体机制尚不十分明确,因此,本次研究对 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的表达水平进行探索,从分子层面观察丹参注射液治疗方案的有效性。

本研究结果显示,在常规降压治疗的基础上联合丹参注射液治疗高血压患者,可获得更好的降压效果。丹参注射液可有效增加机体抗氧化酶的活性,有效清除体内的自由基,同时可有效缓解血管内皮损伤,恢复内皮细胞功能,从而控制机体血压水平^[15]。TNF- α 是一种具有广泛生物学活性的细胞因子,参与机体的免疫调节和炎症反应^[16];CRP 是急性时相反应蛋白,可直接参与炎症与动脉粥样硬化等心血管疾病^[17];IL-6 是一种功能广泛的多效性细胞因子,可调节多种细胞的生长与分化,可扩大炎症反应^[18]。本研究结果显示,联合应用丹参注射液治疗高血压患者,可控制炎症因子水平,缓解心室重构,且可有效降低 TLR4、MyD88 和 NF- κ B 的蛋白表达水平。提示丹参注射液治疗高血压的主要作用机制可能与下调 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的相关蛋白表达水平有关。TLR4 是联系天然免疫与获得性免疫的桥梁,TLR4 被激活后信号通路传递至下游的途径主要有 MyD88 依赖性和非依赖性转导途径;NF- κ B 是 MyD88 非依赖性转导途径的关键信号,NF- κ B 激活后可刺激 IL-6、CRP 和 TNF- α 等多种炎症因子基因的转录与表达,并激活获得性免疫,最终引起全身或局部炎症反应综合征,以致血管内皮持续性损伤而发生心血管事件,造成心室重构^[19]。动物实验研究亦发现,丹参的抗心肌重构可能与降低 TNF- α 、IL-6 及转化生长因子- β 1 等炎症因子表达水平有关^[20]。丹参注射液的药理作用包括改善心肌缺血、抗炎和改善微循环等^[3]。侯道荣等^[21]经研究发现,丹参酮可有效阻断 TLR4 识别。也有研究结果证实,丹参所含的丹参酮IIA 可明显抑制 NF- κ B 的表达^[22]。TLR4、NF- κ B 的表达降低,可明显减少对炎症因子的刺激,从而有效控制炎症因子水平,缓解心室重构。

综上所述,在常规治疗基础上联合应用丹参注射液治疗高血压患者,可有效降低血压,控制炎症因子水平,缓解心室重构,可能与下调 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的相关蛋白表达水平有关。当然,中药的效应往往是多方面、多靶点综合作用的结果,有关丹参注射液在治疗高血压中其他信号通路的变化情况仍有待进一步的研究论证。

参考文献

- [1] 刘靖,卢新政,陈鲁原,等.中国中青年高血压管理专家共识[J].中华高血压杂志,2020,28(4):316-324.
- [2] 陈明.基于 AngII上调 p38MAPK 通路介导的炎症反应与无患子皂苷降压作用及机制的相关性研究[D].合肥:安徽医科大学,2013.
- [3] 张慧杰,任晓亮,孙立丽,等.丹参注射液研究进展[J].中中药

学,2016,14(11):1168-1173.

- [4] 董庆海,刘慧,刘俊丽,等.基于 UPLC-Q/TOF MS 及网络药理学的丹参川芎嗪注射液抗血瘀活性成分和机制研究[J].质谱学报,2021,42(1):24-35.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [6] 阮承超,高平进.免疫与炎症参与高血压发生发展的机制探讨[J].中华高血压杂志,2017,25(4):319-321.
- [7] DI PALO K E, BARONE N J. Hypertension and heart failure: prevention, targets, and treatment[J]. Heart Fail Clin, 2020, 16(1):99-106.
- [8] 闫春秀,吕聪敏,李小姐,等.原发性高血压患者血压变异性与炎症标志物及颈动脉粥样硬化程度的相关性分析[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(1):102-104,107.
- [9] 傅为武,李旷怡,张英俭,等.高血压炎症反应与血压达标及动脉硬化相关性[J].中医学报,2022,37(6):1185-1191.
- [10] 吴欧,刘庆敏,张虎,等.Toll 样受体家族与肥胖性高血压[J].中国病理生理杂志,2011,27(9):1844-1847,1856.
- [11] 韩伟.HMGB1/TLR2 通路在高血压性脑出血中作用机制的研究[D].郑州:郑州大学,2014.
- [12] 林星池,丁彦春.炎症介质在高血压左心室重构中的作用[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(7):1319-1324.
- [13] 廖瑞雪,刘彦慧,王媛婕,等.丹参酮IIA对新生大鼠缺血缺氧性脑损伤组织IL-1 β 和TNF- α 水平的影响[J].中风与神经疾病杂志,2014,31(11):1002-1004.
- [14] 王德良,李然,李建强,等.复方丹参滴丸应用于稳定型心绞痛的疗效观察及对CRP和BNP的影响[J].世界中医药,2017,12(9):2043-2046.
- [15] [15]李浩,马爱平.小剂量阿司匹林与丹参注射液配伍对妊娠高血压患者血液流变学、血管内皮功能及氧化应激水平的影响[J].海南医学院学报,2018,24(6):715-718.
- [16] 周晓霞,刘晓颖.11 β -HSD₂与TNF- α 在妊娠期高血压疾病病人胎盘组织中的表达及意义[J].内蒙古医科大学学报,2017,39(5):402-407.
- [17] 赵杨.原发性高血压肾病患者血清CRP、胱抑素C和尿微量白蛋白的变化及临床意义分析[J].中国实验诊断学,2015,19(3):407-409.
- [18] 罗政,陈鹏,谷玉平,等.IL-6、IL-8、Lp-PLA2对H型高血压合并缺血性脑卒中临床意义探讨[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(7):613-615.
- [19] 罗伦才,童妍,张兴国,等.基于TLR4/MyD88/NF- κ B通路研究愈胶胶囊抗中耳炎的作用[J].西北药学杂志,2021,36(1):66-71.
- [20] 李琳,黄力.丹参对自发性高血压大鼠炎症因子干预作用的实验研究[J].北京中医药,2014,33(2):141-145.
- [21] 侯道荣,刘振,崔斯童,等.丹参酮IIA通过调控TLR4/I κ B α /NF κ B信号通路抑制LPS诱导的细胞炎症[J].中国药理学通报,2021,37(2):210-214.
- [22] 高辉,杨丰鹤,高炜,等.丹参酮IIA对慢性阻塞性肺病急性加重期肺功能和TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J].西北药学杂志,2020,35(6):930-934.

(收稿日期:2021-11-26 修回日期:2022-04-20)