

安心颗粒联合替罗非班对急性心肌梗死介入术后 心肌微循环的影响

卢健棋, 何贵新, 潘朝铨, 温志浩, 张以昆, 方显明, 郭太华, 潘爱萍, 吴海珊
(广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023)

摘要:【目的】观察安心颗粒联合替罗非班对急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后冠脉微循环的干预作用。【方法】将120例符合纳入标准的AMI患者随机分为治疗组和对照组各60例,2组均予西医指南规范处理并予静脉使用替罗非班,治疗组加用安心颗粒,观察2组TIMI血流分级、校正的TIMI帧计数(CTFC)、ST段回落、左室功能等的差异。【结果】治疗组TIMI 3级血流比例高于对照组($P<0.01$),CTFC低于对照组($P<0.01$),ST段回落幅度高于对照组($P<0.05$),术后左室射血分数高于对照组($P<0.05$),左室舒张末期径和收缩末期径有低于对照组的趋势,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。【结论】安心颗粒联合替罗非班可以改善AMI患者PCI术后冠脉微循环障碍,提高患者的心功能。
关键词:急性心肌梗死/中西医结合疗法;安心颗粒/治疗应用;替罗非班/治疗应用;冠脉微循环
中图分类号:R278 **文献标志码:**A **文章编号:**1007-3213(2013)06-0792-04

近年来,越来越多的证据表明冠状动脉(简称冠脉)微循环在心肌的血供中起着重要作用。冠脉微循环受损被认为是决定急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)预后的独立危险因素^[1]。有些AMI患者,虽然通过血流重建治疗使梗死相关冠状动脉开通,但由于相关的冠状动脉微循环出现微栓塞,使近远期心血管事件发生率和病死率增加;相反,一些AMI患者虽然相关冠状动脉仍闭塞,但其灌注区的心肌微循环却可通过侧支循环得到灌注,预后良好。因此,如何改善AMI患者冠脉微循环正受到越来越多的临床医生的关注,但目前这方面的干预措施还不能达到理想的效果。临床研究发现,在血管介入治疗中,几乎所有的患者均有致血栓物的释出,并形成微血管栓塞,使心肌灌注发生障碍^[2];同时,冠状动脉造影中血流灌注心肌梗死溶栓Score级的患者中,有超过25%心肌组织水平的灌注并未恢复^[3]。微循环障碍与中医血瘀内结、瘀结阻络的认识较为接近,应用活血或破血药,从血瘀证论治再灌注后无再流,或可取得确切的疗效。本研究采用安心颗粒联合GP IIb/IIIa受体抑制剂—替罗非班干预AMI患者,观察经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后心肌微循环的变化情况,

以期PCI术后提供更为科学可靠的中西医结合治疗方法,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 纳入标准 符合世界卫生组织(WHO)的急性ST段抬高型心肌梗死诊断标准者;按中华医学会心血管病分会制定的《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2012)》^[4],有经皮冠状动脉介入治疗适应症,并接受PCI的患者;知情同意并配合治疗的患者。

1.2 排除标准 ①对受试药品中成份过敏者;②活动性内出血、颅内出血、颅内肿瘤、动静脉畸形及动脉瘤的患者;③治疗前未能有效控制的高血压(收缩压大于180 mmHg和/或舒张压大于110 mmHg)患者;④已知有凝血障碍,血小板异常或血小板减少病史,血小板计数小于 $1.5 \times 10^{11}/L$ 者;⑤近期(1年内)出血,包括胃肠道出血或有临床意义的泌尿生殖道出血者;⑥有1年内的脑血管病史,1个月内大的外科手术或严重躯体创伤史,近期硬膜外的手术患者;⑦病史或症状或检查结果为壁间动脉瘤患者;⑧急性心包炎,出血性视网膜疾病,慢性血液透析的患者;⑨属于观察对象,但因观察资料不全而影响判断者。

收稿日期:2013-06-03

作者简介:卢健棋(1963-),男,教授;E-mail:lujianqi666@163.com

基金项目:广西自然科学基金资助项目(编号:2010GXNSFA013215)

1.3 研究对象 所有病例均来自广西中医药大学第一附属医院心血管科住院的 AMI 患者, 共 120 例。采用随机、平行对照、非盲的临床试验方法, 将 120 例患者随机分为治疗组和对照组各 60 例。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 给予西医指南规范处理并予静脉使用替罗非班。患者 PCI 术前 30 min 均嚼服阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg, PCI 术前 30 min 均给予盐酸替罗非班负荷量 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 在 3 min 内推注, 对年龄大于 70 岁或肾功能不全者首次负荷量减半, 并继以 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 微量泵持续泵入 36~48 h。术中均给予标准剂量肝素 (100 U/kg) 抗凝, 手术每延长 1 h 补加肝素 2 000 U。术后给予阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物口服和依诺肝素皮下注射, 有适应症者使用硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂等药物。

1.4.2 治疗组 在对照组用药基础上, PCI 术前 30 min 给予安心颗粒 (方药组成: 人参、桂枝、瓜蒌壳、水蛭、茯苓等, 由广西中医药大学第一附属医院制剂中心提供, 含生药 4.5 g/g) 负荷量 (大剂量) 1.6 g/kg, 温开水冲服, 并继以 0.8 g/kg/d (中剂量), 分 3 次温开水冲服, 持续 4 周。

1.5 观察指标

1.5.1 TIMI 血流分级及校正的 TIMI 帧数计数 术前、术后 15 min 行 TIMI 血流测定。校正的 TIMI 帧数计数 (corrected TIMI frame count, CTFC) 取成功 PCI 术后 15 min 为时间点。应用西门子血管造影机进行冠状动脉造影和介入治疗, 思创图像处理工作站进行 CTFC 测定, 回放速度为 30 帧/秒, 计数冠脉血管从造影剂开始着色的第一帧至标准化

的远端标记显影的最后一帧之间的帧数。由于与回旋支、右冠状动脉相比, 前降支较长, 参考 Gibson 等^[5]的方法将前降支的帧数除以 1.55, 即为 CT-FC。测定时一般由 2 位医师 (其中一名为放射介入技师) 独立进行计数, 取其均值。计数时前降支和回旋支通常选取左或右前斜向脚的投照体位, 右冠状动脉取左前斜向头位。

1.5.2 ST 段回落心电图分析 选取术前 30 min、术后 90 min 心电图, 采用 sumSTR 法分析抬高的 ST 段回落情况, 测量术前与术后梗死相关的所有导联上 ST 段抬高总和 (sumST), 计算其回落百分比 (sumSTR%), 即术前与术后 sumST 的差值除以术前 sumST。

1.5.3 超声心动图检查 术后 5~7 d 行超声心动图检查, 评价左心室收缩功能情况, 包括左室射血分数、左室舒张末期内径、左室收缩末期内径等。由一名专门的心脏超声科医师进行。

1.6 统计方法 全部数据应用 SPSS 11.0 软件进行统计分析处理。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析 2 组患者的年龄、性别、冠心病危险因素、梗死相关血管、冠脉病变支数等一般情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明 2 组的基线特征基本一致, 具有可比性, 结果见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data in both groups

组别	N	N _{年龄/岁}	性别		N _{糖尿病}	N _{高血压病}	N _{吸烟}	梗死相关血管			病变支数			t 再通时间/h
			N _男	N _女				N _{前降支}	N _{回旋支}	N _{右冠}	N _{单支}	N _{双支}	N _{三支}	
治疗组	60	62 \pm 11.66	31	29	15	28	30	36	8	16	19	18	23	5.44 \pm 3.21
对照组	60	63 \pm 12.39	32	28	17	26	31	33	8	19	19	19	22	5.62 \pm 3.66

2.2 2 组 TIMI 血流分级及 CTFC 计数比较 表 2 结果显示: 2 组在直接 PCI 术后 15 min TIMI 血流分级比较中, 治疗组 TIMI 血流分级为 3 级的比例

高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。在术后 15 min CTFC 的比较中, 治疗组显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表2 2组TIMI血流分级及CTFC计数比较
Table 2 Comparison of TIMI blood flow grading and CTFC in both groups

组别	N	N _{术前} TIMI 分级/例				N _{术后} TIMI 3级 (p/%)	术后 CTFC
		0	1	2	3		
治疗组	60	46	6	5	3	50 (83.3) ^①	22.62 ± 8.41 ^①
对照组	60	47	4	6	3	42 (70.0)	33.71 ± 13.72

①P < 0.01, 与对照组比较

2.3 2组心电图和超声心电图比较 表3结果显示: 术后90 min, 治疗组ST段回落幅度高于对照组(P < 0.05)。治疗组术后左室射血分数高于对照

组(P < 0.05), 左室舒张末期内径和收缩末期内径有低于对照组的趋势, 但2组比较差异均无统计学意义(P > 0.05)。

表3 2组心电图和超声心电图比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of electrocardiogram and ultrasonic cardiography in both groups

组别	N	p _{ST} 段回落幅度/%	p _{左室射血分数} /%	d _{左室舒张末期内径} /cm	d _{左室收缩末期内径} /cm
治疗组	60	70.82 ± 9.41 ^①	46.72 ± 4.41 ^①	4.72 ± 0.33	3.66 ± 0.23
对照组	60	61.61 ± 9.32	40.82 ± 3.32	4.36 ± 0.68	3.45 ± 0.37

①P < 0.05, 与对照组比较

3 讨论

冠脉微循环是指由微动脉、毛细血管和微静脉构成的微循环系统, 它不仅是心肌内血液流通的网络结构, 同时也控制心肌血流和代谢。AMI后局部炎症应激、冠状动脉循环神经体液异常激活, 心肌微循环中产生大量炎症细胞因子和血管活性物质, 使得微血管内皮细胞肿胀, 凸向管腔, 以及梗死区心肌组织水肿、微血管壁内出血等可压迫微血管, 从而阻塞血流。AMI后闭塞血管再通时, 产生缺血/再灌注损伤, 其损害靶点直指心肌微血管。实验亦证实缺血/再灌注相关微血管损伤通过形成和暴露更多促凝因子、纤溶系统部分抑制、促凝状态进而引起更广泛的微血管损伤, 更大面积的心肌梗死, 更为严重的心律失常和心力衰竭^[6]。冠脉微循环的改善在冠脉血运重建中的作用正逐渐被人们所认识和重视。目前, GP b/ a受体拮抗剂被认为对改善AMI介入治疗中患者的微循环有着独特的作用, 它可以通过选择性地与血小板膜上GP b/ a受体结合, 占据结合位点, 使受体不能与凝血因子结合, 从而抑制血小板聚集。不过, 其在改善冠脉微循环尤其是无复流或慢血流方面的疗效尚不明确。

本研究结果显示: 治疗组在PCI术后TIMI 3级比例明显升高, 安心颗粒干预能明显提高PCI术后患

者左室射血分数, 同时左室舒张末期内径和收缩末期内径也有改善的趋势, 这可能与其能改善AMI患者PCI术前和术后冠脉血流有关。

安心颗粒由人参、桂枝、瓜蒌、水蛭、茯苓等中药制成, 具有益气通阳、化痰逐瘀之功效。现代药理研究表明, 人参皂苷Rg1有促进血管生成的作用, 瓜蒌能扩张冠状动脉, 对急性心肌缺血有显著保护作用; 水蛭能防止血栓形成, 改善局部血液循环, 促进血管新生。据现代药理分析, 该药可能具有诱导血管新生的作用。而且, 在前期研究工作中, 发现该药治疗冠心病稳定型心绞痛有显著的疗效^[7]。实验研究也证实该药对家兔心肌缺血再灌注损伤的心功能有保护作用^[8]; 并能拮抗超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的降低, 抑制丙二醛升高及减少肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶的释放, 对心肌缺血再灌注损伤具有显著的保护作用^[9]。本研究中患者冠脉微循环得到了改善, 心功能也得到提高, 其中的机制如何, 是否与侧支循环的建立有关, 还有待今后进一步研究。本研究纳入的患者均为AMI患者, 如干预对象为稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛患者, 再灌注后微循环是否亦能得到改善, 还有待进一步观察。

参考文献:

[1] Gibson C M. Has my patient achieved adequate myocardial reper-

- fusion[J]. *Circulation*, 2003, 108 (5): 504.
- [2] Heusch G, Schulz R, Haude M, et al. Coronary microembolization [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 37 (1): 23.
- [3] Skyschally A, Leineweber K, Gres P, et al. Coronary microembolization[J]. *Basic Res Cardiol*, 2006, 101 (5): 373.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 (2012) [S]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40 (4): 271.
- [5] Gibson C M, Cannon C P, Murphy S A, et al. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2002, 105 (16): 1909.
- [6] Fert-Bober J, Basran R S, Sawieka J, et al. Effect of duration of ischemia on myocardial proteome in ischemia/reperfusion injury [J]. *Proteomics*, 2008, 8 (12): 2543.
- [7] 方显明, 肖柳华, 杨建设. 益心脉颗粒治疗冠心病稳定型心绞痛 30 例[J]. *陕西中医*, 2002, 23 (12): 1092.
- [8] 方显明, 杨建设, 伟钢林, 等. 益心脉颗粒对心肌缺血再灌注损伤心功能的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2002, 19 (4): 298.
- [9] 方显明, 杨建设, 顾国龙, 等. 益心脉颗粒对家兔心肌缺血再灌注心肌损伤保护作用的研究[J]. *中国中医药科技*, 2003, 10 (2): 78.

【责任编辑：陈建宏】

Effect of *Anxin* Granules Combined with Tirofiba on Myocardial Microcirculation in Acute Myocardial Infarction Patients After Percutaneous Coronary Intervention

LU Jianqi, HE Guixin, PAN Chaixin, WEN Zhihao, ZHANG Yikun,
FANG Xianming, GUO Taihua, PAN Aiping, WU Haishan

(The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023 Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To observe the influence of *Anxin* Granules Combined with Tirofiban on myocardial microcirculation in acute myocardial infarction (AMI) patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** One hundred and twenty qualified AMI patients were equally randomized into treatment group and control group. Both groups were given standard treatment following the 2012 edition of *China Guideline for PCI*, and were also given intravenous injection of Tirofiban. The treatment group was given oral use of *Anxin* Granules additionally. The changes of blood flow grading in TIMI (thrombolysis in myocardial infarction trial), corrected TIMI frame count (CTFC), ST segment resolution in electrocardiogram (ECG) and left ventricular function were observed in both groups. **Results** The proportion of TIMI 3 ($P < 0.01$) and the amplitude of ECG ST segment resolution ($P < 0.05$) were higher, CTFC was lower ($P < 0.01$), and the left ventricular ejection fraction was higher ($P < 0.05$) in the treatment group than those in the control group significantly. Left ventricular end-diastolic diameter and end systolic diameter of the treatment group showed a decreasing trend, but the differences were insignificant when compared with those in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** *Anxin* Granules combined with Tirofiba can improve the myocardial microcirculation and heart function of the AMI patients after PCI.

Key words: Acute myocardial infarction/TCM-WM therapy;
Anxin Granules/therapeutic use; Tirofiban/therapeutic use;
Myocardial microcirculation