

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.21.013

川芎嗪注射液治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 50 例临床观察

龚兆会¹, 李荣^{2*}, 吴伟², 吴辉², 胡琳娜¹

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院)

摘要 目的 评价川芎嗪注射液后处理治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 的有效性及安全性。方法 将 100 例 STEMI 并接受经皮冠状动脉介入术的患者随机分为对照组和试验组各 50 例。对照组球囊扩张后予盐酸替罗非班氯化钠注射液 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 冠状动脉内注射, 术后连续 0.2 mg/h 静脉泵入 48 h。试验组球囊扩张后给予盐酸替罗非班注射液 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 冠状动脉内注射后, 用川芎嗪注射液 20 mg 冠状动脉内注射, 术后在对照组治疗基础上, 加用盐酸川芎嗪注射液 80 mg/d 静脉滴注 7 天。比较两组治疗前后心电图 ST 段抬高幅度、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶 MB 同工酶 (CK-MB)、磷脂酶 A2、冠脉校正 TIMI 帧数 (CTFC)、左室射血分数 (LV-EF)、血小板聚集功能测定 (PAG%), 并观察不良反应。结果 试验组总有效率为 93.6%, 显著高于对照组 83.3% ($P=0.033$)。治疗后两组 CTFC、PAG%、ST 段抬高幅度及 CK、CK-MB、磷脂酶 A2 水平均明显下降, LV-EF 水平显著上升 ($P<0.01$), 且试验组 CTFC、PAG%、ST 段抬高幅度及 CK-MB、磷脂酶 A2 水平均明显低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者均无明显不良反应。结论 川芎嗪注射液后处理治疗 STEMI 疗效确切, 可减少心肌损伤, 安全性较好。

关键词 心肌梗死; 川芎嗪注射液; 介入治疗; 冠脉内注射

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) 是以心电图 ST 段抬高为主要表现的急性心肌梗死^[1], 具有发病急、病情重、死亡率高的特点。川芎主要提取物川芎嗪被证实可有效改善细胞钙超载^[2]、调节血小板聚集反应^[3]、改善血管内皮炎症反应^[4]、抗氧化应激^[5]等作用。因此, 本研究经观察川芎嗪注射液静脉联合冠脉内给药, 探讨其对 STEMI 患者的临床疗效。本研究通过广州中医药大学第一附属医院伦理委员会审查通过。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《2010 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[6] 拟定: 持续胸痛超过 30 min, 含服硝酸甘油不缓解, 心电图相邻两个以上导联 ST 段抬高肢体导联 $\geq 1\text{ mm}$, 胸导联 $\geq 2\text{ mm}$ 。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准; 2) 年龄 25 ~ 75 岁;

3) 同意接受急诊经皮冠状动脉介入术 (PCI) 治疗; 4) 近 1 周内未使用过治疗冠心病的中成药及汤剂或抗血小板聚集药、抗凝药等影响病情评估的西药; 5) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 严重心力衰竭患者, 左室射血分数 (LV-EF) $<35\%$; 2) 具有 PCI 治疗史或 (和) 冠状动脉搭桥史; 3) 合并有脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病; 4) 对本研究药物有过敏或严重不良反应病史者; 5) 妊娠期或哺乳期妇女。

1.4 脱落标准

发生严重不良事件、并发症或特殊生理变化不宜继续接受治疗者; 自动要求退出者。

1.5 一般资料

纳入 2013 年 6 月至 2015 年 6 月广州中医药大学第一附属医院心内科接受急诊 PCI 治疗的 STEMI 患者 100 例, 应用 SAS 8.0 统计软件生成的随机数字分为试验组和对照组各 50 例。试验组中男 29 例, 女 21 例; 平均年龄 (65.29 ± 11.72) 岁; 平均病程 (4.08 ± 1.97) h; SYNTAX 评分^[7]

* 通讯作者: lr_gztem@163.com, 13434301779

(22.98 ± 9.04) 分; 对照组中男 31 例, 女 19 例; 平均年龄 (63.87 ± 13.05) 岁; 平均病程 (3.99 ± 2.21) h; SYNTAX 评分 (21.54 ± 10.21) 分。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均给予绝对卧床、吸氧、心电监护、抗血小板聚集、抗凝等对症治疗及急诊 PCI 术。对照组球囊扩张后予盐酸替罗非班氯化钠注射液 (武汉远大制药集团有限公司, 国药准字: H20041165, 5 mg/瓶) $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 冠状动脉内注射, 术后连续 $0.2 \text{ mg}/\text{h}$ 静脉泵入 48 h。试验组球囊扩张后给予盐酸替罗非班氯化钠注射液 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 冠状动脉内注射后, 用川芎嗪注射液 (上海现代哈森药业有限公司, 国药准字: H20054485, 40 mg/支) 20 mg 冠状动脉内注射, 术后在对照组治疗基础上, 加用盐酸川芎嗪注射液 $80 \text{ mg}/\text{d}$ 静脉滴注 7 天。

2.2 观察指标及方法

术前及术后 2 h 测心电图, 记录 ST 段抬高幅度。术前及术后 48 h, 从肘正中静脉采血, 用酶标仪 (美国 Bio-Rad 公司, 680 型) 测血清肌酸激酶 (CK, 批号: CSB-EL005460HU)、肌酸激酶 MB 同工酶 (CK-MB, 批号: CSB-E05140h)、磷脂酶 A2 (批号: CSB-E08110h), 试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司。采用血小板聚集率测定仪 (美国 CHRONO-LOG 公司, 560 型) 测定血小板聚集功能 (PAG%)。冠状动脉造影测术前及术后 10 min 校正的 TIMI 帧数 (Corrected TIMI Frame Count, CTFC)^[5]; 超声心动仪 (美国 Philips 公司, Agilent Sonos 5500 型) 测术前及术后 7 天 LV-EF。

不良反应: 观察患者血常规、尿常规、大便常规, 肝功能、肾功能, 同时观察治疗过程中的不良事件发生情况。

2.3 疗效评价标准

参照《中医心病诊断疗效标准与用药规范》^[6]

中关于急性心肌梗死的疗效评定标准。显效: 临床症状完全缓解或缓解后未再发作, 心电图 ST 段抬高回落 $> 70\%$ 或心电图 ST 段压低恢复等电位线; 有效: 临床症状部分缓解或发作次数明显减少, 心电图 ST 段抬高回落 $50\% \sim 70\%$ 或心电图 ST 段压低明显改善; 无效: 临床症状无缓解或发作次数较前无明显减少, 心电图 ST 段抬高回落 $< 50\%$ 或心电图 ST 段压低无改善; 恶化: 临床症状无缓解或发作次数增加, 心电图 ST 段较前压低。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计分析软件, 计量资料满足正态分布者以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 非正态分布者以 $M (Q_{25} \sim Q_{75})$ 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验。等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

100 例患者试验结束时对照组有 2 例脱落, 试验组有 3 例脱落, 最终 95 例患者完成本临床研究, 其中试验组 47 例, 对照组 48 例。

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 试验组临床疗效总有效率为 93.62%, 显著高于对照组的 83.33% ($P = 0.033$)。

表 1 两组急性 ST 段抬高型心肌梗死患者临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效
试验组	47	26 (55.32)	18 (38.30)	3 (6.38)	0	44 (93.62)
对照组	48	13 (27.08)	27 (4.17)	7 (14.58)	1 (2.08)	40 (83.33)

3.2 两组患者治疗前后心肌酶比较

表 2 示, 两组患者治疗后 CK、CK-MB 及磷脂酶 A2 水平均明显下降 ($P < 0.01$), 且试验组 CK-MB、磷脂酶 A2 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 两组 CK 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌酶比较 $M (Q_{25} \sim Q_{75})$

组别	时间	例数	CK (U/L)	CK-MB (U/L)	磷脂酶 A2 (ng/L)
试验组	治疗前	50	923.28 (808.21 ~ 1016.17)	164.87 (99.89 ~ 231.77)	622.50 (552.36 ~ 690.77)
	治疗后	47	645.44 (504.61 ~ 778.85) *	60.81 (43.04 ~ 79.38) * Δ	112.41 (69.04 ~ 206.92) * $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	50	890.68 (767.86 ~ 937.63)	183.12 (72.72 ~ 293.64)	653.95 (559.95 ~ 718.27)
	治疗后	48	651.06 (523.49 ~ 799.62) *	89.36 (67.64 ~ 121.51) *	186.66 (141.77 ~ 239.96) *

注: CK, 肌酸激酶; CK-MB, 肌酸激酶 MB 同工酶; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 两组急性 ST 段抬高型心肌梗死患者治疗前后 CTFC、LV-EF、PAG%、ST 段抬高幅度比较

组别	时间	例数	CTFC (帧)	LV-EF (%)	PAG%	ST 段抬高幅度 (mm)
试验组	治疗前	50	31.45 ± 11.94	41.18 ± 10.76	52.92 ± 10.46	5.19 ± 1.87
	治疗后	47	12.71 ± 12.48 ^{*△}	60.68 ± 11.93 [*]	22.46 ± 11.92 ^{*△}	2.51 ± 0.73 ^{*△}
对照组	治疗前	50	28.93 ± 13.67	43.61 ± 9.23	55.06 ± 13.58	4.97 ± 2.34
	治疗后	48	17.64 ± 10.73 [*]	57.24 ± 10.76 [*]	27.61 ± 12.63 [*]	2.85 ± 0.64 [*]

注: CTFC, 校正的 TIMI 帧数; LV-EF, 左室射血分数; PAG%, 血小板聚集功能; 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后 CTFC、LV-EF、PAG% 水平比较

表 3 示, 治疗后两组 CTFC、PAG%、ST 段抬高幅度均较治疗前显著下降, LV-EF 水平显著上升 ($P < 0.01$); 治疗后试验组 CTFC、PAG%、ST 段抬高幅度显著低于对照组 ($P < 0.05$), 两组 LV-EF 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 不良反应

两组患者治疗前后血常规、尿常规、大便常规、肝功能、肾功能无明显变化 ($P > 0.05$)。试验组治疗第 2 天有 1 例用药结束后出现头痛, 随后自行缓解, 余未出现任何不良反应。

4 讨论

急性心肌梗死属中医学“真心痛”范畴。《灵枢·经脉》曰“真心痛, 手足青至节, 心痛甚, 旦发夕死, 夕发旦死。”急性心肌梗死的病机为阳气亏虚, 温煦无力, 血液运行受阻, 终至血管闭塞, 气虚血瘀为其基础^[8], 活血化瘀为根本治疗大法。川芎被列为上品, 首记载于《神农本草经》, 言其“主中风入脑头痛、寒痹, 筋脉缓急”, 具有活血祛瘀、行气开郁、祛风止痛的功效。后世医家以其为君药配伍出血府逐瘀汤、柴胡疏肝散等活血祛瘀的经方, 治疗心肌梗死、动脉粥样硬化、脑梗死等疾病^[9]。

研究发现, 缺血时进行适当的预处理或后处理, 使用调控血小板聚集相关的药物, 可减少心肌损伤并改善预后^[9]。心肌标志物指标 CK、CK-MB 能有效反映急性冠脉综合征 (ACS) 患者行 PCI 术后心肌改善的情况, 其酶峰降低反映缺血心肌细胞损伤程度较低, 心肌恢复较好^[10]。PAG% 提示患者血小板聚集能力, 患者支架内血栓形成, 血小板聚集功能维持在一个较高的水平则容易导致血栓形成^[11]。而磷脂酶 A2 水平反映心肌细胞钙超载以及心肌细胞线粒体膜稳定性, 较高的磷脂酶 A2 说明患者心肌细胞更易于被损伤, 尤其是 ACS 者, 缺血时心肌细胞易于坏死, 如果没有尽可能地保留存活心肌细胞, 即使血管造影显示再通效果理想, 仍

因微血栓形成等原因而导致心肌细胞大量死亡^[14]。本研究结果显示, 川芎嗪注射液能显著降低 CK-MB、PAG% ($P < 0.05$), 维持冠状动脉斑块稳定性以及心肌细胞线粒体膜稳定性, 促进 ACS 行 PCI 术后心肌功能的恢复。

冠状动脉造影是急性心肌梗死 PCI 术后冠状动脉再通的金标准, 而 CTFC 将冠状动脉血流进行量化, 可操作性较强。研究证实, CTFC 和冠状动脉血管狭窄程度、冠状动脉内血流储备、血流量以及远端峰值流速呈正相关, 同时, 结合心电图 ST 段的回落程度, 可以定量客观地评估冠状动脉血流情况^[14-15]。超声心动图能无创有效反映患者心脏结构改变以及心功能情况, 冠心病患者心肌缺血后使心肌细胞缺血缺氧坏死, 导致心输出量下降, 在心肌细胞重构以及长期残存心肌细胞超负荷运作后效果更明显, LV-EF 可在一定程度上反映心脏负荷功能^[16]。本研究发现, 治疗后试验组 CTFC、心电图 ST 段抬高幅度较对照组低 ($P < 0.05$), 提示试验组心肌再灌注程度较好。两组间 LV-EF 比较差异无统计学意义, 考虑短期内心肌顿抑的恢复程度仍由机械开通起决定作用, 需延长随访时间以观察川芎嗪注射液对心功能恢复的远期作用。

本研究结果显示, 川芎嗪注射液对 ACS 患者 PCI 术后心肌功能有一定改善作用, 但短期内尚不能改善患者冠脉血流及心脏负荷。两组均无明显不良反应, 表明川芎嗪注射液静脉联合冠脉内给药方案安全性良好。两组 CTFC 和 LV-EF 虽没有统计学差异, 但试验组较对照组改善且有远离趋势, 长期预后需要进一步研究。综上所述, 川芎嗪后处理能有效减少 STEMI 患者介入术后心肌损伤, 改善预后, 同时不增加风险, 具体作用机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8): 675-690.
- [2] LU D, SHAO HT, GE WP, et al. Ginsenoside-Rb1 and tetramethylpyrazine phosphate act synergistically to prevent

- dilated cardiomyopathy in cTnTR141W transgenic mice [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(5): 426-433.
- [5] 饶丽华, 赵诗云, 尹小明. 川芎嗪抗血小板聚集的实验研究 [J]. 检验医学, 2014, 9(1): 976-977.
- [6] 吕磊, 孟庆欣, 徐军, 等. 川芎嗪减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤炎症反应及机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(6): 514-518.
- [7] ZHANG L, DENG M, ZHOU S, et al. Tetramethylpyrazine inhibits hypoxia-induced pulmonary vascular leakage in rats via the ROS-HIF-VEGF pathway [J]. Pharmacology, 2011, 87(5): 265-273.
- [8] FAROOQ V, VAN KLAVEREN D, STEYERBERG EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II [J]. Lancet, 2013, 3(1): 639-650.
- [9] MENTZER RM JR. Myocardial protection in heart surgery [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2011, 16(34): 290-297.
- [10] 沈绍功, 王承德, 闫希军. 中医心病诊断疗效标准与用药规范 [M]. 北京: 北京出版社, 2002: 122-125.
- [11] 韩丽华, 王振涛, 吴鸿. 益气活血法治疗急性心肌梗死的研究进展 [J]. 中国医药学报, 2004, 19(4): 235-237.
- [12] 盖明, 王印. 川芎的临床应用与配伍 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(22): 133.
- [13] URBANOVÁ D, URBAN L, CARTER A. Cardiac troponins biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy [J]. Neoplasma, 2006, 53(3): 183-190.
- [14] WANG X, WANG Q, GUO W, et al. Hydrogen sulfide attenuates cardiac dysfunction in a rat model of heart failure: a mechanism through cardiac mitochondrial protection [J]. Biosci Rep, 2011, 31(2): 87-98.
- [15] PACKARD CJ, O'REILLY DS, CASIAKE MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group [J]. N Engl J Med, 2000, 43(16): 1148-1155.
- [16] KOSUGE M, EBINA T, HIBI K, et al. ST-segment elevation resolution in lead aVR: a strong predictor of adverse outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. Circ J, 2008, 72(7): 1047-1053.
- [17] ALMASIA AM, AL-BAHRANIL J, ALIMIO A, et al. Combination of site of infarct unrecognized glucose intolerance and reinfarction after acute myocardial infarction in normotensive subjects is determinant of the development of subsequent systemic hypertension a pilot study [J]. Am J Hypertens, 2005, 18(10): 1294-1299.
- [18] PONTILLO A, PATRUNO N, CAPEZZUTO A, et al. Comparison of two different methods for the evaluation of left ventricular ejection in patients with coronary artery disease [J]. Angiology, 2002, 53(2): 693-698.

Clinical Observation on Ligustrazini Injection in Treating 50 Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction

GONG Zhaohui¹, LI Rong², WU Wei², WU Hui², HU Linna¹

(1. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To evaluate the effectiveness and safety of Ligustrazini Injection in post-treating acute ST elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** Randomly divided 100 cases of patients with STEMI and adopting percutaneous coronary intervention into control group and test group, with 50 cases each. The control group was given Tirofiban Hydrochloride Injection 10 μg/kg for intracoronary injection after balloon dilatation with continuous intravenous pump of 0.2 mg/h for 48 hours after operation. The test group was given Tirofiban Hydrochloride Injection 10 μg/kg for intracoronary injection after balloon dilatation. After this, 20 mg ligustrazini injection was given for intracoronary injection. After the operation, on the basis of tirofiban treatment in the control group, intravenously given ligustrazine hydrochloride injection 80 mg/d for 7 days. Compared ST segment elevation range on electrocardiogram, creatine kinase (CK), creatine kinase MB (CK-MB), phospholipaseA2, coronary corrected TIMI frame count (CTFC), left ventricular ejection fraction (LV-EF) and function of platelet aggregation (PAG%) in two groups before and after treatment, and observed adverse reactions. **Results** The total effective rate of the test group was 93.6%, remarkably higher than those of the control group of 83.3% ($P=0.033$). The level of CTFC, PAG%, the range of ST segment elevation, CK, CK-MB, phospholipaseA2 of two groups after treatment all remarkably decreased while that of LV-EF remarkably increased ($P<0.01$). The level of CTFC, PAG%, the range of ST segment elevation, CK-MB and phospholipaseA2 of the experiment group were all remarkably lower than those of the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). Patients in both groups had no obvious adverse reactions. **Conclusion** Ligustrazini injection in post-treating STEMI had exact curative effects and could decrease myocardial damage with good safety.

Keywords myocardial infarction; ligustrazini injection; interventional therapy; intracoronary injection

(收稿日期: 2016-03-12; 修回日期: 2016-05-25)

编辑: 王利芬