

[文章编号] 1007-3949(2007)15-01-0057-04

•临床研究•

## 络脉舒通对急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗患者再灌注损伤的作用

杨大成<sup>1,2</sup>, 陈玉国<sup>3</sup>, 徐峰<sup>3</sup>, 张运<sup>3</sup>, 吕瑞娟<sup>3</sup>, 李瑞建<sup>3</sup>, 孙祎<sup>3</sup>

(1. 山东大学心血管病研究中心, 山东省济南市 250012; 2. 滕州市中心医院心内科, 山东省滕州市 277500; 3. 山东大学齐鲁医院急诊科及胸痛中心, 山东省济南市 250012)

[关键词] 内科学; 络脉疏通; 急性心肌梗死; 血管成形术; 再灌注损伤; 逆转录聚合酶链反应; 炎症因子

[摘要] **目的** 探讨络脉疏通颗粒对急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗患者再灌注心肌损伤的保护机制。**方法** 选择 ST 段抬高的并成功实施经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死住院患者。随机分成处理组和对照组, 对照组给予常规药物治疗, 处理组给予常规药物+络脉疏通治疗, 疗程 2 周。分别于发病后不同时间抽取静脉血, 测定白细胞介素 6 mRNA 及高敏 C 反应蛋白的水平。同时检测二维超声心动图, 并观测两组患者经皮冠状动脉介入治疗术后心律失常发生率和心电图 ST 段回落率。**结果** 两组患者经皮冠状动脉介入治疗术后 24 h 白细胞介素 6 mRNA 及高敏 C 反应蛋白含量均升高, 两组间无差别; 心律失常及心电图 ST 段回落率两组间无差别。而术后 7 天白细胞介素 6 mRNA 及高敏 C 反应蛋白含量均较术前明显降低 ( $P < 0.01$ ), 处理组与对照组比较其含量也降低 ( $P < 0.05$ ), 心律失常及心电图 ST 段回落率明显降低 ( $P < 0.05$ ), 14 天后左室射血分数较对照组明显改善 ( $P < 0.05$ )。**结论** 络脉舒通颗粒可抗心肌缺血再灌注损伤, 改善经皮冠状动脉介入治疗术后心肌组织再灌注, 降低有关炎症因子表达, 改善心功能。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### The Protective Effects of Luomaishutong Granule on Myocardium After Reperfusion in Patients with Acute Myocardium Infarction

YANG Da-Cheng, CHEN Yu-Guo, XU Feng, ZHANG Yun, LU Rui-Juan, LI Rui-Jian, and SUN Yi

(1. Angiocardiology Research Center of Shandong University, Jinan 250012; 2. Department of Cardiovascular Medicine, People's Center Hospital of Tengzhou, Tengzhou 277500; 3. Department of Emergency and CP Center, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

[KEY WORDS] Luomaishutong Granule; Acute Myocardial Infarction; Angioplasty; Reperfusion Injury; Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction; Inflammatory Factor

[ABSTRACT] **Aim** To study the protective effects of luomaishutong granule on myocardium after reperfusion in patients with acute myocardium infarction (AMI). **Methods** The research was performed on the patients with AMI whose initial ECG showed ST segment elevation and the patients who received percutaneous coronary intervention (PCI) immediately after onset. All patients were classified randomly into two groups: control group in which the patients were given routine drug treatment (50 cases) and treatment group in which the patients were given luomaishutong granule (50 cases). The course of treatment is two weeks. We examined the blood interleukin 6 (IL-6) mRNA and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels on the 1st day, 7th day after percutaneous coronary intervention. We observed the left ventricular ejection fraction (LVEF) in two dimensional echocardiography at the end of the first week and the second week. At the same time we also observed the incidence rate of arrhythmogenesis and degree of ST segment resolution. **Results** The day after the PCI IL-6 mRNA and hs-CRP in the patients of the two groups increased and there is no difference between the two groups. But seven days later, IL-6 mRNA and hs-CRP were decreased much more than before ( $P < 0.01$ ). Compared with control group, in treatment group IL-6 mRNA and hs-CRP were also decreased ( $P < 0.05$ ), and the incidence rate of arrhythmogenesis and degree of ST segment resolution between the two groups had obvious difference ( $P < 0.05$ ), and LVEF was improved obviously ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Luomaishutong granule can prevent myocardial ischemia-reperfusion injury, improve myocardial reperfusion, restrain inflammatory reaction and improve LVEF.

[收稿日期] 2006-05-08 [修回日期] 2006-12-20

[基金项目] 山东省中医管理局基金资助项目(项目编号 046)

[作者简介] 杨大成, 硕士, 主治医师, 研究方向为急性冠状动脉综合征, 联系电话为 13869498259, E-mail 为 ydctz@yahoo.com.cn. 通讯作者陈玉国, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事急性冠状动脉综合征基础与临床研究, 联系电话为 13869111527, E-mail 为 chenyg@beelink.com. 徐峰, 硕士, 研究方向为急性冠状动脉综合征, 联系电话为 13589031189, E-mail 为 sunline3209@sohu.com.

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已成为治疗ST段抬高型急性心肌梗死(acute myocardium infarction, AMI)的首选方法,但是血管再通后仍存在再灌注损伤和无复流等问题,减弱了血管再通对心肌的挽救作用,不利于心功能的恢复。以往研究表明,PCI可致炎症反应,PCI术后血清白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)及高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平升高<sup>[1, 2]</sup>,而炎症在再灌注损伤和无复流中起着重要的作用。如何减轻缺血再灌注后的炎症反应以保护心肌、改善心功能是目前研究的一大热点。本研究通过探讨络脉舒通(luomaishutong granule)对急诊PCI病人白细胞介素6 mRNA和hs-CRP水平的影响,研究中药对缺血再灌注后心肌的保护作用及机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象及分组

选自2004年8月至2006年3月山东大学齐鲁医院急诊科收治的ST段抬高AMI、并成功实施PCI的住院患者100例,其中男70例(70%),女30例(30%),年龄 $64 \pm 9$ 岁(38~79岁),所有患者均符合中华医学会制定的《急性心肌梗死诊断和治疗指南》诊断标准<sup>[3]</sup>。排除标准:严重心力衰竭、感染、严重肝肾疾病、严重凝血机制异常、甲状腺功能异常、自身免疫性及炎症性疾病、肿瘤和手术创伤等。按入组顺序并征得患者同意后分为对照组和处理组。

对照组50例,其中男40例,女10例,年龄 $65 \pm 10$ 岁;发病时间 $< 12$  h,中位发病时间4 h;入院到球囊扩张时间 $65 \pm 12$  min;AMI部位包括前壁及广泛前壁19例、单纯下壁13例、下壁加后壁8例、下壁加右心室10例;同时患有原发性高血压29例、糖尿病23例、高脂血症34例(部分患者合并两种以上疾病);左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为 $42.12\% \pm 8.54\%$ 。处理组50例,其中男42例,女8例,年龄 $61 \pm 9$ 岁;发病时间 $< 12$  h,中位发病时间4 h;入院到球囊扩张时间 $60 \pm 15$  min;AMI部位包括前壁及广泛前壁17例、单纯下壁12例、下壁加后壁10例、下壁加右心室11例;同时患有原发性高血压28例、糖尿病18例、高脂血症38例(部分患者合并两种以上疾病);LVEF为 $40.38\% \pm 7.48\%$ 。两组患者在性别、年龄、心血管危险因素、梗死部位、血管再通时间和心脏功能等方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

对照组给予PCI+常规药物治疗,处理组给予PCI+常规药物+络脉舒通冲剂治疗(山东中医药大学附属医院生产,批准文号鲁号制字Z0120030047)。处理组入院即刻给予络脉舒通1包(3 g/包)冲服,然后1包/每次,3次/每天,持续2周。两组患者术前即刻嚼服阿司匹林300 mg,并口服氯吡格雷300 mg,术后阿司匹林150 mg/天,1月后小剂量长期口服。氯吡格雷75 mg/天,应用3~6个月,术中常规普通肝素1万单位,术后皮下注射低分子肝素5 000 u,1次/12 h $\times$ 5天。

### 1.3 标本采集

分别在入院后即刻、PCI术后24 h和7天时采肘静脉血。采用粒子增强散射比浊法检测hs-CRP,所有患者采静脉血2 mL,用日立706生物化学仪测定,试剂由英国Randox公司提供,由山东大学齐鲁医院生物化学室专人检测<sup>[4]</sup>。采静脉血5 mL,生理盐水洗涤,低温离心,分离白细胞,立即置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱保存待IL-6 mRNA检测。

### 1.4 逆转录聚合酶链反应检测白细胞介素6 mRNA水平

应用逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)检测IL-6 mRNA的表达。IL-6引物序列依据国际互联网cDNA库检索的原始序列,按照引物设计原则进行设计,其上游引物序列5'-CAC ACA GAC AGC CAC TCA CC-3',下游引物序列5'-GCT CTG GCT TGT TCC TCA CT-3',扩增片断301 bp。 $\beta$ -actin上游引物序列5'-ATC ATG TTT GAG ACC TTC AAC A-3',下游引物序列5'-CAT CTC TTG CTC GAA GTC CA-3',扩增片断317 bp。

应用1D Image Analysis Software进行电泳条带密度分析,以 $\beta$ -actin光密度值作参照,计算IL-6产物的相对含量,mRNA相对系数=产物电泳条带表达强度/ $\beta$ -actin产物电泳条带表达强度 $\times 100\%$ 。

### 1.5 介入术后心肌再灌注损伤各项指标的判定

**1.5.1 血管开通判断** 按照TIMI分级判断梗死相关动脉开通情况,TIMI 2~3级定义为梗死相关动脉开通。

**1.5.2 心电图ST段回落率** 分别在入院、PCI术后1天和7天做12导联心电图,计算ST段抬高指数( $\Sigma$ ST index,  $\Sigma$ STI),将术后心电图与入院时比较,将ST段回落 $< 50\%$ 定义为ST段无回落,将ST段回落 $\geq 50\%$ 定义为ST段回落<sup>[5]</sup>。ST段抬高指数计算方法:将每一导联3个连续波群抬高的ST值相加,再求其平均值该导联抬高的ST值;最后将同一心

心电图所有导联抬高的 ST 值相加除以导联数, 所得结果即为 ST 段抬高指数。

**1.5.3 术后心律失常** GE 公司 Dash 4000 心电图监护仪及其配套工作站进行连续心电图监护, 以其自带“Marquette”12 导联心电图分析程序进行心律失常记录, 人工判读心律失常的性质, 并将心律失常分为 3 类: iv 类为窦性心动过缓(心率 < 60 次/min) 及不同程度的房室传导阻滞、窦性静止和交界性逸搏(以例数计); ㊶类为房性及交界性心律失常(包括各类阵发性房颤、房性、交界性心律失常总和, 以阵次计); ㊷类为室性心律失常(包括各类室性心律失常总和, 以阵次计)。分别记录术后 24 h 和 7 天心律失常情况, 取每小时平均值。㊶类和 ㊷类以阵次计比例数计能更好地量化反映该类心律失常情况。

**1.5.4 左心室射血分数** 于手术后 7 天和 14 天检测二维超声心动图, 采集心尖四腔和两腔切面, 以心电图 R 波顶点为舒张末期标志以 T 波终末为收缩末期标志, 手工勾画心内膜边界。根据 Simpson 公式双平面面积—长度法, 测量和计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。以上由专人操作。

## 1.6 统计学处理

用 SAS9.0 统计学软件行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组内采用配对 *t* 检验, 两组间采用独立样本资料 *t* 检验, 分类计数资料用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 络脉舒通对白细胞介素 6 mRNA 基因表达及高敏 C 反应蛋白含量的影响

术前白细胞介素 6 mRNA 基因表达在处理组和对照组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 术后 24 h 两组 IL-6 mRNA 基因表达较术前均明显增强( $P < 0.05$ ), 但两组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后第 7 天, 与对照组比较处理组 IL-6 mRNA 只有低水平表达( $P < 0.05$ )。术前 hs-CRP 含量在处理组和对照组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 术后 24 h 两组 hs-CRP 含量较术前均明显增强( $P < 0.05$ ), 但两组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后第 7 天, 两组 hs-CRP 含量明显降低, 且处理组较对照组降低更为明显( $P < 0.01$ )。hs-CRP 的变化与 IL-6 mRNA 基因表达一致(表 1, 图 1)。

### 2.2 术后各组患者心电图 ST 段回落率和心律失常的变化

经皮冠状动脉介入治疗术后 24 h, ST 段回落率

两组间无差别( $P > 0.05$ ), PCI 术后 7 天 ST 段回落率两组间有统计学意义( $P < 0.05$ )。对于心律失常的变化: iv 类、㊶类和 ㊷类心律失常在术后 24 h 内, 两组间无差别( $P > 0.05$ )。术后第 7 天, 与对照组比较, 处理组 ㊶类和 ㊷类心律失常的发生率明显降低( $P < 0.05$ ), 而 iv 类心律失常两组间比较差别仍无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 2)。

表 1. 络脉舒通对白细胞介素 6 mRNA 基因表达及高敏 C 反应蛋白含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 50$ )

分 组		IL-6 mRNA (相对系数)	hs-CRP (mg/L)
对照组	术前	14.29 ± 1.33	11.54 ± 3.84
	术后 24 h	45.19 ± 2.03 <sup>a</sup>	14.18 ± 4.11 <sup>b</sup>
	术后 7 天	10.96 ± 1.71 <sup>a</sup>	4.54 ± 1.52 <sup>a</sup>
处理组	术前	13.30 ± 1.35	12.11 ± 3.75
	术后 24 h	45.22 ± 1.19 <sup>a</sup>	15.20 ± 3.84 <sup>b</sup>
	术后 7 天	5.27 ± 1.05 <sup>ac</sup>	1.06 ± 0.77 <sup>ac</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与同组术前比较; c 为  $P < 0.01$ , 两组间比较。

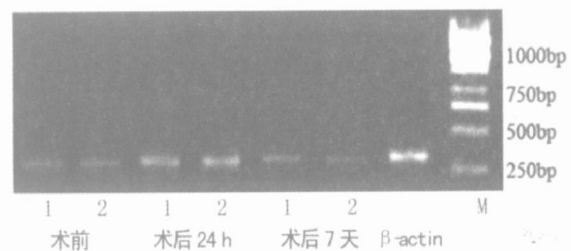


图 1. 白细胞介素 6 mRNA 逆转录聚合酶链反应电泳图 1 为对照组, 2 为处理组。

表 2. 络脉舒通对心律失常及 ST 段回落率的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 50$ )

分 组		iv 类 (例)	㊶类 (阵次)	㊷类 (阵次)	ST 段回落率 (例)
对照组	术后 24 h	24	302 ± 66	714 ± 67	66% (33)
	术后 7 天	8	32 ± 11 <sup>c</sup>	78 ± 11 <sup>c</sup>	70% (35)
处理组	术后 24 h	22	297 ± 69	707 ± 69	80% (40)
	术后 7 天	5	21 ± 10 <sup>ac</sup>	52 ± 11 <sup>bc</sup>	90% (45) <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 两组间比较; c 为  $P < 0.05$ , 与同组术前比较。

### 2.3 络脉舒通对经皮冠状动脉介入治疗患者术后心功能的影响

经皮冠状动脉介入治疗术后 7 天两组患者 LVEF 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而处理组患者术后 14 天较术后 7 天 LVEF 明显提高( $P <$

0.05), 对照组患者术后 14 天较术后 7 天 LVEF 差异无统计学意义(表 3)。

表 3. 络脉舒通对左心室射血分数的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )

分 组	PCI 术后 7 天	PCI 术后 14 天
对照组	49.71 ± 7.58	51.74 ± 7.55
处理组	53.23 ± 7.33	62.13 ± 7.37 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 两组间比较; b 为  $P < 0.05$ , 与同一组术前比较。

### 3 讨论

随着对冠心病急性心肌梗死的不断深入研究及急诊 PCI 的普及, 减轻心肌炎症反应保护心脏功能已成为目前心血管病研究的热点。国内外对此做了大量的研究, 特别是我国的中药(单体, 复方制剂)对减轻心肌缺血再灌注损伤、保护心功能有一定作用<sup>[6,7]</sup>。络脉舒通颗粒是运用中医络病学说研制成的中药复方制剂, 主要成分为黄连、水蛭、地龙、川芎和天竹黄等, 具有益气活血通络止痛之功效。

大量临床研究证明, hs-CRP 是十分重要的急性冠状动脉综合征炎性标记物, 对预后有独立的预测价值。IL-6 是一种促炎症细胞因子, 循环中的 IL-6 由激活的巨噬细胞和淋巴细胞分泌。IL-6 还可诱导肝脏产生血浆纤维蛋白原, 促进血栓形成, 促进心肌细胞表达 ICAM-1、增强中性粒细胞和心肌细胞的粘附作用, 促进中性粒细胞释放氧自由基, 加重心肌细胞的损伤。IL-6 还可诱导肝脏产生大量急性反应产物如 hs-CRP, 参与急性冠状动脉综合征的发病机制<sup>[8,9]</sup>。

本研究发现, PCI 术后第 1 天, 两组患者 IL-6 mRNA 表达及 hs-CRP 含量均明显升高。PCI 术后第 7 天, IL-6 mRNA 表达及 hs-CRP 含量均明显降低, 且处理组降低更明显。提示络脉舒通颗粒可平缓抑制 IL-6 mRNA 表达, 而这种变化与 hs-CRP 含量变化一致, 其可能的机制是络脉舒通颗粒通过影响 IL-6 mRNA 的表达, 降低血液中 IL-6 的含量, 进而减少 hs-CRP 及其他炎性因子的产生。以往研究认为, 心肌梗死后再灌注时, 大量中性粒细胞被激活, 释放出大量的炎性介质, 使周围组织细胞受到损伤, 同时促使更多的炎性细胞粘附聚集在梗死相关血管, 导致微血管机械阻塞, 造成慢血流或无复流, 加重了梗死区缺血。因此, 抑制心肌再灌注后的炎症反应必将

有助于减轻缺血再灌注损伤, 并改善心肌组织水平再灌注。

本研究发现, 络脉舒通可降低 PCI 术后第 7 天 ST 段回落率, 同时可减少 PCI 术后短阵室速和室颤、阵发性室上速和阵发性房颤的发生率。提示络脉舒通可改善心肌组织水平再灌注, 稳定心肌梗死后导致的电活动异常, 减轻心律失常的发生, 其机制可能与其抗炎作用有关。心肌顿抑是常见的再灌注损伤表现, 它可以导致心力衰竭的加重。PCI 术后常伴有心肌顿抑, 冠状动脉血流心肌供血虽已恢复, 但心肌的机械功能、生物化学和超微结构持续性异常, 经过数小时、数天甚至数月才能恢复<sup>[10]</sup>。此外, 既往大量研究证明, 心肌组织水平再灌注情况与患者的术后心功能的恢复和长期预后密切相关。本研究表明处理组与对照组比较, 可以加速 PCI 术后患者心功能的恢复。

综上所述, 络脉舒通颗粒可以抑制 AMI 患者 PCI 术后的炎症反应, 减轻心肌缺血/再灌注损伤, 稳定梗死后导致的电活动异常, 能更有效的预防和治疗急诊 PCI 术后心肌缺血/再灌注损伤, 显著改善患者心功能和预后。

#### [参考文献]

- [1] 张梅, 黄体钢, 周丽娟, 张一芝, 张伟函. 急诊 PCI 对急性心肌梗死患者 IL-6、CRP 和 SAA 的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2004, 10: 412-415.
- [2] 何贵新, 莫云秋. 不稳定型心绞痛介入治疗前后 C 反应蛋白的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(6): 686-688.
- [3] 高润霖. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 12: 710-725.
- [4] Chen YG, Xu F, Zhang Y, Ji QS, Sun Y, L•RJ, et al. Effect of clopidogrel on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. Chin Med J, 2006, 119(1): 32-36.
- [5] Santoro GM, Valenti R, Buonomici P. Relation between ST segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty [J]. Am J Cardiol, 1998, 82: 932-937.
- [6] 易慧智, 吴伟康, 侯旭. 中药防止心缺血/再灌注损伤的研究进展[J]. 中西医结合杂志, 1995, 15: 509-511.
- [7] 贺运河, 陈镜合. 中药抗心肌缺血一再灌注损伤作用的机制研究现状[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 22: 944-945.
- [8] Luc G, Bard JM, Juharvague I. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, (7): 1255-261.
- [9] Tsugiyasu K, Takashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases [J]. Jpn Heart J, 2004, 45: 183.
- [10] Bolli R. Myocardial stunning in man [J]. Circulation, 1992, 86: 1671-691.

(此文编辑 朱雯霞)