

[文章编号] 1007-3949(2010)18-10-0821-03

· 临床研究 ·

依达拉奉联合卡托普利对心肌缺血再灌注损伤的保护作用

徐志颖

(山东省烟台市烟台山医院心内科, 山东省烟台市 264001)

[关键词] 依达拉奉; 体外循环; 心肌缺血再灌注损伤; 自由基; 卡托普利; 心律失常

[摘要] 目的 观察依达拉奉联合卡托普利对体外循环心肌缺血再灌注损伤患者的保护作用。方法 选取我院 2009~2010年符合条件体外循环心脏手术患者 68例,随机分为治疗组 34例和对照组 34例,治疗组给予依达拉奉联合卡托普利,对照组给予依达拉奉。观察心律失常的发生率、心率的变化并于复灌后 120 min 采桡动脉血分别测定肌酸磷酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I、血管紧张素 ① 和丙二醛、超氧化物歧化酶活力及一氧化氮含量。结果 灌注后治疗组的肌酸磷酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I、血管紧张素 ① 和丙二醛均明显低于对照组,而超氧化物歧化酶和一氧化氮则明显增高,与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 依达拉奉联合卡托普利可以降低心率和心律失常发生率;提高心肌超氧化物歧化酶及一氧化氮活性,减少丙二醛的产生,减轻心肌缺血再灌注损伤,有效地保护心肌功能。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Protective Effects of Edaravone Injection and Captopril on Myocardial Ischemia-reperfusion Injury

XU Zhiying

(Department of Cardiology, Yantai Shan Hospital, Yantai, Shandong 264001, China)

[KEY WORDS] Edaravone; Cardiopulmonary Bypass; Myocardial Ischemia Reperfusion Injury; Free radicals; Captopril; Arrhythmia

[ABSTRACT] **Aim** To observe the protective effects of Edaravone injection and Captopril in patients of myocardial ischemia-reperfusion injury. **Methods** 68 eligible patients of CPB heart surgery in the year of 2009~2010 were selected and divided randomly and averagely into treatment group ($n = 34$) and control group ($n = 34$). The treatment group will be given Edaravone injection and Captopril. The control group will just be given Edaravone injection. Then the researcher will observe the incidence of arrhythmia, changes of heart rate and detect the contents of CK-MB, cTnI, artery angiotension ① (Ang ①) and MDA, SOD and NO by measuring the radical artery after 120 minutes of the reperfusion.

Results The content of CK-MB, cTnI, Ang ① and MDA in treatment group was lower obviously. However, there is obvious increase in content of SOD and NO. Compared with the control group, the differences were statistically significant for the research ($P < 0.05$).

Conclusion Edaravone injection and Captopril will reduce the incidence of arrhythmia and heart rate, increase the activities of myocardial SOD and NO. It can reduce the MDA production and the myocardial ischemia reperfusion injury and effectively protect the myocardial function.

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, M_{RI}) 的防治是长期以来急性心肌缺血再灌注治疗研究领域的热点课题^[1]。目前的研究认为,氧自由基 (oxygen free radical OFR) 的产生、炎症反应及钙超载等因素是造成 M_{RI} 的主要原因^[2]。本研究旨在通过观察依达拉奉联合卡托普利注射液对 M_{RI} 患者的保护作用并探讨其作用机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

取 2009年 10月~2010年 6月在我院心血管科行风心病瓣膜置换术患者 68例,随机分为治疗组 34例和对照组 34例。治疗组给予依达拉奉联合卡托普利;对照组给予依达拉奉治疗。患者的一般临床资料比较见表 1。两组患者在年龄、体重、术前心功能、术式等方面均无差异统计学意义,全部患者均在体外循环下行瓣膜置换术。

1.2 给药方法

治疗组缺血再灌注给予依达拉奉 (30 mg/20 mL, 中国医药集团总公司生产,国药准字

[收稿日期] 2010-07-08

[修回日期] 2010-10-12

[作者简介] 徐志颖, 硕士, 副主任医师, 致力于冠心病的临床研究, E-mail为 942629332@qq.com。

H20080056) + 生理盐水 150 mL 静脉滴注, 依达拉奉剂量标准为 0.5 mg/kg 每次 30 min 滴完, 每天 2 次, 10 天为 1 个疗程; 同时联合卡托普利 (25 mg/1 mL, 常州制药厂有限公司生产, 国药准字

H10970293) 8 mg/kg 一次性加入体外循环预冲液中; 对照组给予等量依达拉奉和生理盐水, 疗程为 10 天。其他治疗条件相同。

表 1 两组一般情况比较

分 组	性 别		年 龄 (岁)	体 重 (kg)	术 前 心 功 能			术 式		
	男	女			⊖	⊕	⊗	MVR	AVR	DVR
治疗组	18	16	43.67 ± 8.23	59.45 ± 7.34	16	14	4	18	12	4
对照组	17	17	45.34 ± 6.98	60.67 ± 8.72	15	16	3	17	13	4

1.3 检测指标

肌酸激酶同工酶 MB (MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、血管紧张素 ⊖ (Angiotensin ⊖, Ang⊖); 丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (super-oxide dismutase, SOD) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO), 试剂盒均购自南京建成生物制品研究所, 均严格按照试剂盒说明操作。

1.4 统计学处理

计量资料以表示, 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 组间比较采用 *t* 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验, 相对数用率表示, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 卡托普利对心肌缺血再灌注损伤患者心律失常的作用

灌注后治疗组的心率明显低于对照组。灌注后对照组有 18 例发生心律失常, 其中 12 例为短阵室性心动过速, 4 例为室性早搏, 2 例为室性心动过速, 心律失常发生率为 53.0% (18/34); 治疗组仅有室性心动过速 2 例和室性早搏 1 例, 明显低于对照组 ($P < 0.05$)。灌注后, 治疗组心律失常的持续时间也明显短于对照组 ($P < 0.01$; 表 2)。

表 2 卡托普利对心肌缺血再灌注损伤患者所致心律失常的作用

分 组	心 率 (次/分)		心 律 失 常 发 生 率		心 律 失 常 持 续 时 间 (s)	
	灌 注 前	灌 注 后	灌 注 前	灌 注 后	灌 注 前	灌 注 后
对照组	135 ± 17	95 ± 6	21 (61.8%)	18 (53.0%)	115.6 ± 8.5	113.5 ± 7.4
治疗组	131 ± 16	79 ± 4 ^{ab}	20 (58.8%)	3 (8.8%) ^{ab}	114.0 ± 8.2	13.4 ± 8.7 ^{ac}

a 为 $P < 0.05$ 与同组灌注前比较; b 为 $P < 0.05$ c 为 $P < 0.01$ 与对照组灌注后比较。

2.2 两组心肌缺血再灌注损伤患者各检测指标比较

灌注后治疗组的 CK-MB、cTnI、Ang⊖ 和 MDA

均明显低于对照组; 而 SOD 和 NO 则明显增高, 与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 3 和表 4)。

表 3 两组患者灌注前后血肌酸磷酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I 和血管紧张素 ⊖ 水平比较

分 组	CK-MB (U/L)		肌 钙 蛋 白 I ($\mu\text{g/L}$)		Ang⊖ (ng/L)	
	灌 注 前	灌 注 后	灌 注 前	灌 注 后	灌 注 前	灌 注 后
对照组	159.42 ± 41.89	119.23 ± 47.11 ^a	1.39 ± 0.53	0.98 ± 0.37	11.32 ± 1.21	11.54 ± 0.71
治疗组	160.65 ± 54.23	79.37 ± 25.61 ^{ab}	1.41 ± 0.43	0.23 ± 0.09 ^{ab}	11.21 ± 1.54	8.62 ± 0.93 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$ 与同组灌注前比较; b 为 $P < 0.05$ 与对照组灌注后比较。

表 4 两组患者灌注前后丙二醛、超氧化物歧化酶和一氧化氮水平比较

分 组	丙二醛 (mmol/L)		SOD (U/L)		一氧化氮 ($\mu\text{mol/L}$)	
	灌注前	灌注后	灌注前	灌注后	灌注前	灌注后
对照组	9.02 ± 1.10	7.21 ± 1.56	24.27 ± 4.96	34.60 ± 4.21 ^a	33.54 ± 7.16	42.03 ± 5.16 ^a
治疗组	9.06 ± 0.98	4.67 ± 0.43 ^{ab}	24.64 ± 5.43	49.81 ± 7.32 ^{ab}	32.41 ± 8.57	68.92 ± 6.25 ^{ab}

a为 $P < 0.05$ 与同组灌注前比较; b为 $P < 0.05$ 与对照组灌注后比较。

3 讨论

体外循环心脏直视手术期间导致心肌缺血再灌注损伤的因素很多,其中氧自由基的大量产生、脂质过氧化损伤、炎症反应等被认为是最主要的因素。采用有效措施防止 MIRI 是风湿性心脏病瓣膜置换术成功与否的关键^[3]。目前随着对冠心病急性心肌梗死的不断深入研究,保护血管内皮细胞和心肌功能已成为心血管病研究的热点。国内外为此做了大量的研究,早期应用卡托普利对心肌缺血再灌注损伤和血管内皮细胞功能具有一定的保护作用^[4]。本研究也证实卡托普利不仅能够抑制 Ang^{II} 而且能清除 OFR,抑制脂质过氧化,使 MDA 含量降低和 SOD 活性和 NO 含量增加,具有显著的保护内皮细胞的作用。

肌酸激酶同工酶 MB 和心肌肌钙蛋白 I 代表 MIRI 时心肌受损伤的严重程度;MDA 不仅反映脂质过氧化程度,也间接反映氧自由基生成的量,MDA 的高低能够反映机体受自由基攻击的严重程度,其测定常常和 SOD 互相配合。而 SOD 是机体清除羟自由基的酶,其活力的高低可以反映机体清除自由基的能力^[5,6]。NO 是内皮细胞在内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的作用下由 L 精氨酸转变而来的,NO 对心肌缺血再灌注有着重要的保护作用。其在血管腔内弥散至血管平滑肌细胞,增加环磷酸鸟苷而使血管舒张并抑制血管平滑肌增殖;抑制血小板和中性粒细胞的聚集,消除体内过多的氧自由基^[7]。有研究表明, Ang^{II} 能够通过血管紧张素 AT_1 型受体 (angiotensin AT_1 type 1 receptor, AT₁R) 及 NADH/NADPH 氧化酶刺激活性氧的合成,引起心肌细胞纤维化。卡托普利通过抑制血管紧张素转化酶活性,阻止 Ang^{I} 转换为 Ang^{II} 使 Ang^{II} 所产生的氧自由基和炎性介质减少^[8]。

目前能系统用于临床的氧自由基清除剂只有依

达拉奉一种。依达拉奉是近年来出现的一种新型氧自由基清除剂,它主要通过清除氧自由基、抗脂质过氧化、保护血管内皮功能而起到器官保护作用^[9,10],依达拉奉并不影响血液凝固、血小板聚集、纤维蛋白溶解和出血时间,因此能够与抗血栓药物联合应用。

本研究表明,依达拉奉与卡托普利联合应用可以明显减轻心脏直视手术患者心肌缺血再灌注损伤,降低循环与心肌组织 Ang^{II} 的生成,增加 SOD 和 NO 含量,减轻心脏负荷;降低左室重塑的几率及心力衰竭的发生;从而减少心律失常,降低死亡率,提高生存率。因此,依达拉奉联合卡托普利对心肌缺血再灌注损伤起到明显的保护作用,值得临床应用。

[参考文献]

- [1] 席海龙, 郑泽琪, 施国祥. 依达拉奉注射液对兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 江西医学院学报, 2009, 49 (8): 6-10
- [2] Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury: preconditioning and postconditioning [J]. *Pharmacol Rev*, 2007, 59 (4): 418-458
- [3] 施益军, 陈亦江, 吴延虎, 等. 依达拉奉对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2006, 10 (2): 50-52
- [4] Watanabe T, Tahara M, Todo S. The novel antioxidant edaravone from bench to bedside [J]. *Cardiovasc Ther*, 2008, 26 (2): 101-114
- [5] Nakanura T, Kuroda Y, Yanashita S, et al. Edaravone attenuates brain edema and neurologic deficits in a rat model of acute intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2008, 39 (2): 463-469
- [6] Tanaka M. Pharmacological and clinical profile of the free radical scavenger as a neuroprotective agent [J]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2002, 119 (5): 301-308
- [7] 陈剑峰, 曾秋棠. 氯沙坦和卡托普利对大白兔心肌缺血再灌注损伤影响的比较 [J]. 武警医学, 2005, 16 (1): 30-33
- [8] 丁汝跃, 夏勇, 李东野. 卡托普利和螺内酯合用对家兔心肌缺血再灌注损伤细胞凋亡的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17 (1): 27-30
- [9] 李晓峰, 海花. 依达拉奉治疗急性脑出血的临床疗效评价 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17 (7): 545-547
- [10] Zhang TM, Wang Y, Liu XH, et al. Cardioprotective effect of edaravone pharmacological postconditioning on acute myocardial ischemia/reperfusion injury experiment with rats [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88 (36): 2558-561

(此文编辑 李小玲)