

盐酸法舒地尔对急性前壁心肌梗死病人心肌的保护作用

曲 军,王 真,王术浩

摘要:目的 探讨盐酸法舒地尔对于急性前壁心肌梗死病人在接受急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后的心肌保护作用。方法 选择接受急诊 PCI 术的急性前壁心肌梗死 Killip I 级的病人 86 例,随机分为两组,每组 43 例。治疗组在急性心肌梗死常规治疗基础上加用盐酸法舒地尔,将 30 mg 盐酸法舒地尔溶于 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 100 mL 中静脉输注,每日 2 次;对照组按急性心肌梗死的常规治疗不加用盐酸法舒地尔。两组均在入院后即刻及之后每隔 4 h 检验 1 次肌钙蛋白 I(cTnI),直至 cTnI 峰值出现。所有病人入院即刻及 1 周后检测 B 型脑钠肽(BNP),待术后 1 d 及 1 周后行心脏彩超检查,记录左室射血分数(LVEF)值。结果 治疗组的 cTnI 峰值为 $23.62 \text{ g/L} \pm 14.50 \text{ g/L}$,明显低于对照组的 $31.15 \text{ g/L} \pm 16.26 \text{ g/L}$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1 周后,两组心脏射血分数、心脏功能均得到改善,但治疗组改善更显著($P < 0.05$)。结论 盐酸法舒地尔对急性心肌梗死接受急诊 PCI 治疗的病人心肌有显著的保护作用。

关键词:急性前壁心肌梗死;盐酸法舒地尔;急诊经皮冠状动脉介入治疗;心肌保护

中图分类号:R542.2 R256.2 文献标识码:B doi:10.3969/j.issn.1672-1349.2015.16.022 文章编号:1672-1349(2015)16-1878-03

急性 ST 段抬高型心肌梗死是心内科最常见的急危重症,对于急性 ST 段抬高型心肌梗死病人的急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已越来越普及,但由于缺血、缺氧以及冠脉血流再通后的再灌注损伤会导致大量缺血心肌的坏死,所以保护梗死区周边的缺血心肌,限制并缩小坏死心肌面积是目前冠脉血流重建治疗中日益关注的重要问题。Rho 激酶是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其激活后介导包括肌动蛋白骨架形成、平滑肌收缩、细胞凋亡等多种生物学效应。目前实验研究发现 Rho 激酶高表达或过度激活参与了高血压、动脉粥样硬化、局部缺血再灌注损伤及急性冠脉综合征之后心肌、血管的重构过程^[1]。

法舒地尔是首个应用于临床的 Rho 激酶抑制剂,它不依赖于细胞外 Ca^{2+} ,而是拮抗细胞内 Ca^{2+} ,完全不同于传统钙离子通道阻滞药,起到明显的血管扩张作用,产生的扩血管效应不被阿托品、普萘洛尔等药物取消。由于法舒地尔能强效扩张脑实质动脉,而对全身血压不造成明显影响,成为缓解及预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的主要用药之一。近年来的许多动物、临床研究证实盐酸法舒地尔对于心血管疾病的治疗也起到了一定的积极作用。

本研究通过检测急性前壁心肌梗死病人肌钙蛋白 I(cTnI)峰值以及治疗前后 B 型脑钠肽(BNP)、心脏彩超左室射血分数(LVEF)值的变化,旨在探讨法舒地尔对于急性前壁心肌梗死病人心肌有无保护作用,并

为急性心肌梗死的辅助治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 9 月—2014 年 2 月在烟台毓璜顶医院诊断为急性前壁心肌梗死 Killip I 级且年龄小于 75 岁的病人,同时排除严重肝、肾、肺疾病的病人 86 例,随机分为治疗组 and 对照组,所有病人自心绞痛发作到入住我院 CCU 病房的时间均小于 12 h,在与病人及家属充分沟通后,所有病人均签署知情同意书后接受急诊 PCI 术。

1.2 方法 将 86 例病人随机分为治疗组与对照组各 43 例。所有病人入院后立即给予阿司匹林、氯吡格雷、阿托伐他汀钙负荷量,治疗组给予盐酸法舒地尔 30 mg,将其溶于 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 100 mL 中静脉输注,接受急诊 PCI 术,此后给予法舒地尔 30 mg 静脉输注,每日 2 次。对照组只给予 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 100 mL 静脉输注,术后不给予盐酸法舒地尔治疗。

1.3 检测指标 所有病人入院即刻抽取血样检测 BNP、cTnI,之后每隔 4 h 检测 1 次 cTnI,直至 cTnI 峰值出现。术后即刻行心脏彩超检查,记录 LVEF 值。1 周后所有病人复查 BNP 及心脏彩超。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人一般资料比较 两组病人一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

作者单位:青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院(山东烟台 264000)

通讯作者:王术浩,E-mail:yjyhdyy@126.com

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组 (n = 43)	对照组 (n = 43)	P
年龄(岁)	59±7	58±8	0.751
性别(例)			
男	32	30	
女	11	13	0.631
吸烟(例)	30	29	0.816
高血压(例)	23	25	0.664
糖尿病(例)	16	15	0.822
ACEI/ARB 类药物(例)	40	41	0.998
#受体阻滞剂(例)	38	40	0.713

注:ACEI为血管紧张素转换酶抑制剂;ARB为血管紧张素受体阻滞剂。

2.2 两组 cTnI 峰值及治疗前后 BNP、LVEF 值比较

两组治疗前BNP、LVEF值差异无统计学意义 (P > 0.05), 治疗组 1 周后 BNP、LVEF 值的改善情况优于对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。治疗组的 cTnI

峰值为 23.62) g/L ± 14.50) g/L, 明显低于对照组的 31.15) g/L ± 16.26) g/L, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。详见表 2。

表 2 两组 cTnI 峰值及治疗前后 BNP、EF 值的比较 (x̄ ± s)

组别	时间	n	BNP	LVEF
			pg/mL	%
治疗组	治疗前	43	85.83 ± 36.43	53.93 ± 6.12
	治疗后	43	56.50 ± 20.70 ¹⁾²⁾	59.60 ± 3.62 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	43	86.57 ± 37.57	53.74 ± 6.28
	治疗后	43	66.84 ± 20.00 ¹⁾	57.49 ± 3.62 ¹⁾

与同组治疗前比较, 1) P < 0.05; 与对照组治疗后比较, 2) P < 0.05。

2.3 不良反应 所有病人在治疗过程中均未出现头痛、低血压、心力衰竭、恶性心律失常等不良反应。

3 讨论

cTnI 是心肌的一种结构蛋白, 对心肌损伤的诊断具有高度敏感性和特异性, 当急性心肌梗死发生后, 首先是胞浆中游离的 cTnI 释放, 心绞痛发作后的 3 h ~ 6 h 可以检测出外周血 cTnI 的增高, 16 h ~ 24 h 达到峰值, cTnI 峰值出现是心肌标志物释放与清除达到动态平衡的最高值。急性 ST 抬高型心肌梗死尽早的给予再灌注治疗可以保护濒危受损心肌、限制梗死面积, 降低 cTnI 峰值, 改善病人预后。由于结合状态的 cTnI 可以持续释放, 7 d ~ 14 d 后才恢复正常, 使得心肌梗死病人有较长的诊断窗口, 所以近年来国内外各个指南均把肌钙蛋白升高作为诊断心肌梗死的“金标准”。之前的大量研究都已证实血清内肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 的含量与心肌梗死面积呈正相关^[2], 而

cTnI 敏感性和特异性均比 CK-MB 高, 所以 cTnI 更能精确地估测梗死面积, 因此, cTnI 峰值可作为心肌受损严重程度或心肌梗死面积的一个良好的替代指标^[3]。

由于心肌梗死范围的大小直接关系到病人的预后, 在临床工作中保证更多缺血心肌存活, 尽量缩小梗死面积, 对于改善预后有着重要意义。心肌梗死面积的大小可能与多个因素有关。一方面, 已有学者发现心肌细胞凋亡参与心肌梗死后的病理过程, 并且是影响心肌梗死范围和左心室收缩功能的重要因素^[4]。国外文献也有报道表明抑制梗死区周边心肌细胞凋亡, 能明显地减少梗死面积^[5]。Bcl-2 与 Bax 是公认的两种凋亡调控蛋白, Bcl-2 位于线粒体外膜上, 主要功能是抑制细胞凋亡; Bax 位于胞质中, 其过表达时与 Bcl-2 结合, 使 Bcl-2 功能改变, 引起线粒体损伤, 促进细胞的凋亡。现有研究表明急性心肌梗死缺血区的心肌细胞在凋亡时存在 Bcl-2 表达的下调和 Bax 表达的上调^[6]。同时梗死区炎症因子如白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6) 等的大量释放和心肌细胞内钙超载也促进了心肌细胞的凋亡。另一方面, 有证据表明急性心肌梗死病人血浆内皮素水平显著升高, 可以导致冠状动脉严重的收缩、痉挛。可以认为内皮素是一种内源性的致伤因子参与了心肌梗死的病理生理^[7]。再者, 由于冠状动脉本身的狭窄, 急诊手术中造影剂或者导管、导丝及球囊支架的送入过程中对于冠状动脉的刺激, 以及病人过分紧张都可导致冠状动脉痉挛, 痉挛持续时间越长, 对于缺血心肌的恢复越不利。直接的扩张冠状各级动脉, 解除冠脉痉挛能使缺血心肌组织及时的获得充分的血液灌注, 保障心肌细胞的存活, 也可以起到缩小梗死面积的作用。

盐酸法舒地尔在正常或病理情况下都能与三磷酸腺苷 (ATP) 竞争 Rho 激酶催化区的 ATP 酶结合位点, 以竞争性拮抗作用阻断 Rho 激酶的活性。最近随着对法舒地尔的研究不断深入, 其在心血管系统中的保护作用也逐渐明确。国外学者在狗的心肌缺血模型上证实法舒地尔能抑制心电图 ST 段压低, 显著的增加心内膜血流^[8]。它还能通过抑制蛋白激酶 C (PKC) 介导的猪冠状动脉、兔主动脉等收缩^[9]。另外, 法舒地尔作为抗心绞痛药物的有效性逐渐被明确。日本的研究发现, 法舒地尔可以明显减少冠心病病人心绞痛的发作次数^[10]。在抗心力衰竭方面, 法舒地尔也有着积极的作用, 其可能不是通过增加心肌细胞 Ca²⁺ 来增加心脏收缩力, 而是通过降低心肌细胞内 Rho A 和 Rho 激酶的 mRNA 表达^[11] 达到增加心脏收缩力的效果。

此外还有大量研究提示盐酸法舒地尔对于治疗心血管疾病是安全有效的。

本研究通过给予急性前壁心肌梗死病人急诊 PCI 治疗联合 Rho 激酶抑制剂盐酸法舒地尔静脉滴注发现,与对照组相比,治疗组病人的 cTnI 峰值较低,说明盐酸法舒地尔能够保护梗死周围的缺血心肌,减少心肌坏死数量,缩小心肌梗死面积,并且也可以从治疗组和对照组治疗 1 周后 BNP 及 LVEF 值的显著差异看出法舒地尔确实保障了更多缺血心肌的存活,从而改善了心肌梗死病人的左心功能。根据目前所能得到的研究结果,推测盐酸法舒地尔可能是从以下几个方面起到对缺血心肌组织的保护作用:一方面,先前的研究发现 Rho 激酶可能通过改变心肌组织 Bcl-2、Bax 的表达进而加速缺血心肌细胞的凋亡^[12],盐酸法舒地尔通过抑制 Rho 激酶,可以上调心肌细胞 Bcl-2 的表达,下调 Bax 的表达,从而减少缺血区域心肌细胞的凋亡数量。另一方面,法舒地尔可增加内皮型一氧化氮合酶的表达,增加一氧化氮的产生,降低炎症介质的释放,减轻心肌细胞内的钙超载,降少了缺血心肌的凋亡诱导因素,从而起到保护心肌的作用^[13]。同时,法舒地尔还可以通过多种细胞信号转导系统,简介调控血管损伤后内膜的增值和再狭窄^[14]。再者,由于法舒地尔对于 Rho 激酶的抑制作用,可以减少心肌梗死时内源性内皮素的释放,从而强烈的扩张各级冠状动脉,保证了心肌细胞得到充足的血液,对缺血心肌的存活起到了积极的作用。当然,法舒地尔对于平滑肌细胞内 Ca^{2+} 的拮抗作用也是扩张冠状动脉的主要途径之一。最近国内学者研究发现法舒地尔可以减少并预防急性心肌梗死急诊 PCI 后无复流的发生^[15],避免了更多心肌组织出现严重的缺血、缺氧,同时改善了预后。

综上所述,盐酸法舒地尔对于急性前壁心肌梗死病人的心肌能起到明显的保护作用,增加缺血心肌的血液灌注,防止工作心肌进一步减少,从而起到改善心脏功能的作用。而且本研究发现静脉应用法舒地尔的病人并无低血压及恶性心律失常的发生,所以法舒地尔在临床应用中有良好的安全性。研究所得到的结果与国内学者在离体大鼠心肌中取得的结果是一致的^[16]。目前,盐酸法舒地尔仍主要应用在对于蛛网膜

下腔出血后脑血管痉挛、脑缺血的防治,同时其对于地尔05 0 2 183P70(血)-79(")-79(血)-79(了)-69(积)80(的)-110(应)-109(显)-11