

乌司他丁联合黄芪注射液治疗心肌梗死 PCI 术后炎症反应的临床研究

蓝运竞¹, 陈兴玲^{2*}

1. 重庆市涪陵中心医院 心内科, 重庆 408000

2. 重庆市涪陵中心医院 肾内科, 重庆 408000

摘要: **目的** 探究乌司他丁联合黄芪注射液治疗心肌梗死 PCI 术后炎症反应的临床疗效。**方法** 选取 2012 年 7 月—2015 年 1 月重庆市涪陵中心医院心内科收治的急性心肌梗死并且成功完成 PCI 医治的患者 86 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组患者于 PCI 术后静脉滴注黄芪注射液 30 mL/次, 1 次/d。治疗组静脉滴注注射用乌司他丁, 30 万单位/次, 1 次/d, 黄芪注射液的用法用量同对照组。两组均连续治疗 7 d。观察两组患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、细胞黏附分子-1 (ICAM-1)、血清丙二醛 (MDA)、血清肌酸磷酸激酶同工酶 (CK-MB) 峰值及 CK-MB 曲线下面积的变化情况。**结果** 术后 1 d 两组患者 IL-1、TNF- α 、ICAM-1、MDA 水平均较术前有所提高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后 3、7 d 两组患者这些因子水平均显著降低, 且均低于同组治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。经 7 d 治疗后, 治疗组 CK-MB 峰值和 CK-MB 曲线下面积均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 乌司他丁联合黄芪注射液用于治疗 PCI 术后炎症反应具有较好的临床疗效, 可降低患者炎症因子表达水平, 降低缺血再灌注对心肌的损伤, 具有重要的临床应用价值。

关键词: 注射用乌司他丁; 黄芪注射液; 急性心肌梗死; 经皮穿刺冠状动脉介入治疗; 炎症反应

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)07-0841-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.019

Clinical study on ulinastatin combined with Huangqi Injection in treatment of inflammation reaction after PCI patients with myocardial infarction

LAN Yun-jing¹, CHEN Xing-ling²

1. Department of Cardiology, Fuling Center Hospital of Chongqing City, Chongqing 408000, China

2. Department of Nephrology, Fuling Center Hospital of Chongqing City, Chongqing 408000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of ulinastatin combined with Huangqi Injection in treatment of inflammation reaction of patients with myocardial infarction after PCI. **Methods** Patients (86 cases) with acute myocardial infarction who accepted PCI successfully in Department of Cardiology from Fuling Center Hospital of Chongqing City from July 2012 to January 2015 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 43 cases. Patients in control group were iv administered with Huangqi Injection 30 mL after PCI, once daily. Patients in treatment group were iv administered with Ulinastatin for injection, 300 000 U/time, once daily, and the usage and dosage of Huangqi Injection were the same with the control group. Two groups were treated for 7 d. After treatment, the changes of TNF- α , IL-1, ICAM-1, MDA, CK-MB peak, and the area under CK-MB curve in two groups were compared. **Results** IL-1, TNF- α , ICAM-1, and MDA in two groups were increased in the same group after 1 d postoperative, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These factors were significantly reduced after 3, 7 d postoperative, and they were lower than the same group before treatment ($P < 0.05$). Reduce degrees of these factors in the treatment group were better than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). CK-MB peak and the area under CK-MB curve in the treatment group were lower than those in the control, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin combined with Huangqi Injection has clinical curative effect in treatment of inflammation reaction in patients with myocardial infarction after PCI, and can reduce the expression level of inflammatory factors, also can reduce the injury of ischemia reperfusion for myocardial, which has the important value of clinical

收稿日期: 2015-04-09

作者简介: 蓝运竞 (1977—), 男, 主治医师, 研究方向是心内科疾病的诊断和治疗。Tel: 18696919590 E-mail: lyj19770@163.com

*通信作者 陈兴玲, 研究方向是肾内科疾病的诊断和治疗。

Key words: Ulinastatin for injection; Huangqi Injection; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; inflammation reaction

急性心肌梗死在急诊抢救危重病人中是较为常见的疾病,及时有效的恢复心肌灌注,挽救“濒死”的心肌是抢救成功的关键^[1]。20世纪80年代以来,随着溶栓疗法、经皮穿刺冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)、冠状动脉搭桥手术、激光治疗等在临床上普遍应用,使得急性心肌梗死的医治进入了再灌注时期。心肌缺血再灌注损伤(myocardial reperfusion injury, MIRI)越来越受到重视。但是,PCI只能对单一重度斑块进行治疗,而急性心肌梗死患者常有多个“易损”斑块,并存在广泛的炎症,所以对急性心肌梗死PCI术后患者进行药物治疗以对其体内的炎症因子进行抑制具有必要性^[2]。然而,至今还没有找到预防心肌缺血再灌注损伤的有效药物。近年来有相关实验表明乌司他丁和黄芪注射液在对心肌的保护上及炎症因子的抑制上具有很好的作用^[3],因此,重庆市涪陵中心医院采用乌司他丁联合黄芪注射液治疗心肌梗死PCI术后的炎症反应,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年7月—2015年1月重庆市涪陵中心医院心内科收治的急性心肌梗死并且成功完成PCI医治的患者86例临床资料进行回顾性分析。其中男40例,女46例;年龄34~80岁,平均年龄为(62.84±7.69)岁;病程3~11年,平均病程为(6.68±1.47)年。入选患者均符合中华医学会心血管病学分会第十次全国心血管病学术会议中关于急性心肌梗死的诊断标准^[4]。排除严重心、肝、肾功能不全者;存在心源性休克者;恶性肿瘤者;存在急慢性感染者;不配合用药方案治疗者。所有患者均签写知情同意书。

1.2 药物

注射用乌司他丁由广东天普生化医药股份有限公司生产,规格5万单位,产品批号20100825;黄芪注射液由神威药业集团有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号Z51021776。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组43例。对照组男21例,女22例;年龄34~80岁,平均年龄(62.73±8.26)岁;病程4~11年,平均

病程(4.76±1.45)年。治疗组男19例,女24例,年龄35~79岁,平均年龄(61.25±8.41)岁;病程3~9年,平均病程(4.63±1.32)年。

对照组患者于PCI术后静脉滴注黄芪注射液30 mL/次,1次/d。治疗组静脉滴注注射用乌司他丁,30万单位/次,1次/d,黄芪注射液的用法用量同对照组。两组均连续治疗7 d。

1.4 观察指标

在PCI术前及术后1、3、7 d抽取两组患者4 mL血液,使用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、细胞黏附分子-1(ICAM-1);采用硫代巴比妥酸比色法测定血清丙二醛(MDA)。

应用生化分析仪检测血清肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB),并用Graphpad Prism 5.02软件对CK-MB曲线下面积进行测量。

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无便秘、腹泻、腹胀、腹痛、胃部不适等不良反应发生。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计学软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组观察指标比较

术后1 d两组患者IL-1、TNF- α 、ICAM-1、MDA水平均较术前有所提高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);术后3、7 d两组患者这些因子水平均显著降低,且均低于同组治疗前($P < 0.05$),且治疗组的降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组CK-MB峰值和CK-MB曲线下面积比较

经7 d治疗后,治疗组CK-MB峰值和CK-MB曲线下面积均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组不良反应比较

治疗过程中,对照组出现2例腹泻、1例胃部不适,治疗组出现1例腹胀,1例腹泻,无其他不良反应发生,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表1 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)Table 1 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	TNF- α /(nmol·L ⁻¹)	IL-1/(ng·mL ⁻¹)	ICAM-1/(μ g·L ⁻¹)	MDA/(μ mol·L ⁻¹)
对照	术前	153.32±20.71	17.94±3.87	237.82±54.12	6.37±1.25
	术后1d	176.41±21.47*	19.52±3.07*	251.62±57.31*	7.62±1.31*
	术后3d	132.53±22.31*	12.54±1.03*	172.58±45.37*	8.92±1.36*
	术后7d	118.63±19.41*	10.43±1.31*	194.26±46.12*	4.73±0.66*
治疗	术前	158.28±25.31	17.57±3.29	232.34±61.32	6.42±1.23
	术后1d	162.14±23.46* [▲]	18.46±3.14* [▲]	243.68±58.42* [▲]	6.83±1.42* [▲]
	术后3d	123.25±21.63* [▲]	11.31±1.47* [▲]	156.73±22.47* [▲]	7.69±1.52* [▲]
	术后7d	106.06±22.41* [▲]	9.47±1.52* [▲]	163.21±47.54* [▲]	3.62±0.63* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表2 两组CK-MB峰值和CK-MB曲线下面积比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)Table 2 Comparison on two CK-MB peaks and areas under CK-MB curve ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	CK-MB 峰值/(U·L ⁻¹)	CK-MB 曲线下面积
对照	254.63±29.74	4 972±981
治疗	196.43±28.52*	3 754±963*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

急性心肌梗死是一种很复杂的疾病,目前治疗急性心肌梗死的主要方法为PCI^[2]。有研究表明,由于PCI手术可以减少患者术后心源性死亡、再次梗死及心力衰竭的发生率,因此PCI术后给予抗炎治疗可以从根本上巩固手术效果,使术后并发症的发生率得以降低、也使患者的生存率得以提高^[5]。IL-1、TNF- α 、ICAM-1都是体内重要的炎症因子,是检查急性心肌梗死与炎症关系的可靠指标。其中TNF- α 是心肌缺血再灌注损伤连锁反应中的关键性介质^[6],产生快,可以触发其他细胞因子的产生,引起细胞因子的级联反应,导致炎症反应^[7]。心肌缺血再灌注期间TNF- α 释放增加,可激活多形核白细胞(PMN),增加ICAM-1和血管黏附分子(VCAM-1)在缺血区的聚集和表达,促进中性粒细胞聚集和释放蛋白水解酶,使细胞膜损伤和细胞自溶,导致心肌损伤^[8]。IL-1是促炎因子,可以由多种有核细胞产生并受多种因素的调节,被认为是缺血再灌注中炎症瀑布反应的主要介质,并作为一种促炎因子趋化PMN在炎症反应部位的聚集。IL-1促进炎症反应主要是通过调节一些炎症因子和黏附分子介导的白细胞作用而实现的,能诱导多种参与急慢性炎症反应的基因和蛋白质的表达^[8],上调白

细胞CD11/CD8和内皮细胞ICAM-1分子的表达,在对IL-1Ra基因转染的缺血再灌注模型中研究发现,过量表达的IL-1Ra通过减轻IL-1诱发炎症反应相关的凋亡,减少心肌梗死面积,从而保护心肌^[9]。即使在急性心肌梗死模型实验中,在缺血的24h内给予外源性重组人IL-1Ra,能显著地抑制心肌细胞的凋亡和坏死,同时也能减轻心室的重构,对急性心肌梗死心肌起到一定的保护作用^[8]。

TNF- α 及IL-1作为体内重要的炎症因子,对缺血再灌注后的修复具有多重作用,且低浓度的TNF- α 在缺血预处理和发生缺氧、微循环血栓时起到心肌保护作用。但是在缺血再灌注急性期,由于炎症级联放大效应而致TNF- α 的过度激活,会使患者心肌细胞发生凋亡、心功能受到损害^[10-11],依据此推论,下调TNF- α 及IL-1有可能治疗缺血再灌注损伤。

在缺血再灌注损伤的病理过程中,氧自由基的生成和膜脂在心肌细胞损伤过程中发挥着非常重要的作用。MDA作为脂质过氧化反应的中间产物常被看作是氧自由基生成及造成膜质损害的指标。因此对MDA的测量不仅可以反映损伤组织中是否有氧自由基生成,还可以反映自由基对组织损伤的严重程度。心肌梗死时血清出现比较早的两种酶为

CK 及 CK-MB, 在心肌中的水平相对比较高, 尤其是 CK-MB。急性心肌梗死患者发生心肌损害时, 因 CK 不仅存在于心肌, 还存在于骨骼肌及胃肠道中, 因此, 此时用 CK 诊断心肌损害缺乏特异性, 需要结合其他特异性指标进行检查。然而 CK-MB 对患者心肌损害诊断则具有很高的特异性及敏感性, 在心肌损伤的 4~8 h 内就会升高, 2~3 d 内恢复正常^[12]。CK-MB 曲线下面积可以反映缺血再灌注的严重程度, 可以用于评价药物治疗的作用疗效。

乌司他丁是一种广谱酶抑制剂, 对许多酶的活性都有抑制作用, 能够广泛的清除自由基, 抑制炎症因子的释放, 在循环衰竭、器官缺血再灌注损伤等治疗上均有很好的临床效果^[13-14]。乌司他丁对心肌保护作用机制可能为(1)通过对炎症反应的抑制, 降低毛细血管的通透性, 减轻因冠脉阻塞、心肌局部炎症反应所导致得心肌间质水肿, 从而改善心肌的顺应性^[15]; (2)通过对溶酶体膜稳定, 对溶酶体的释放和崩解起到抑制作用, 来阻止心肌梗死时心肌细胞缺血缺氧所继发酸中毒时引起溶酶体释放以及激肽激酶系统激活所产生心肌抑制因子, 进而保护心脏功能^[16]; (3)抑制释放白细胞介素, TNF- α 和氧自由基, 进而使缺血再灌注获得改善^[17]。

金露等^[18]研究发现黄芪中的黄酮成分除对心肌细胞具有保护作用, 还有抗氧自由基的作用, 同时还能抑制细胞膜上的钠泵, 使得钠离子与钙离子交换减少, 从而降低了细胞内钙离子的浓度; 还可以通过诱导产生心肌内源性保护物质 NO 等, 从而抑制白细胞介素与 TNF- α 等炎症因子的生成来保护心肌细胞^[19]。

本研究结果显示, IL-1、TNF- α 、ICAM-1、MDA 水平术前两组比较没有明显差别; 在术后 1 d 两组 IL-1、TNF- α 、ICAM-1 及 MDA 均较术前增加, 说明 PCI 术后存在炎症反应与心肌损害, 而在 PCI 术后 3、7 d 两组患者血清炎症指标以及 MDA 均降低, 并且以治疗组最为明显, 并且治疗组 CK-MB 峰值及 CK-MB 曲线下面积也较对照组的低, 两组不良反应发生情况也没有明显差别, 说明乌司他丁联合黄芪注射液对心肌梗死 PCI 术后心肌的保护作用较单用黄芪注射液强。

综上所述, 乌司他丁联合黄芪注射液用于治疗 PCI 术后炎症反应具有较好的临床疗效, 可降低患者炎症因子表达水平, 降低缺血再灌注对心肌的损伤, 具有重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] 曹英俊, 查贵智. 乌司他丁对心肺复苏后心肌功能障碍患者的保护作用的临床研究 [J]. 安徽医药, 2014, 18(12): 2373-2375.
- [2] 李英, 韩丽, 崔立锋, 等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗急性心肌梗死 PCI 术后炎症反应的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 36-39.
- [3] 黄莉, 黄伟新. PCI 术后心肌缺血再灌注损伤运用黄芪注射液的临床研究 [J]. 辽宁医学杂志, 2014, 28(3): 121-123.
- [4] 诸骏仁, 高润霖. 心肌梗死全球统一定义的制订及其主要内容 [C]. 中华医学会心血管病学分会第十次全国心血管病学术会议论文集. 北京: 中华医学会心血管病学分会, 2008: 1-4.
- [5] 白晓君, 闫雯, 周党侠, 等. 高龄急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗效果及安全性分析 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 3(8): 591-594.
- [6] Zhang C, Wu J, Xu X, *et al.* Direct relationship between levels of TNF- α expression and endothelial dysfunction in reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(4): 453-464.
- [7] Komai N, Morita Y, Sakuta T, *et al.* Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2007, 17(5): 385-390.
- [8] Kong S S, Liu J J, Hwang T C, *et al.* Tumor necrosis factor- α and its receptors in the beneficial effects of vagal stimulation after myocardial infarction in rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(5): 300-306.
- [9] Shibata R, Sato K, Pimentel D R, *et al.* Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms [J]. *Nat Med*, 2005, 11(10): 1096-1100.
- [10] Pampfer S, Vanderheyden I, Vesela J, *et al.* Neutralization of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) action on cell proliferation in rat blastocysts by antisense oligodeoxynucleotides directed against TNF alpha p60 receptor. [J]. *Biol Reprod*, 1995, 52(6): 1316-1326.
- [11] Lau W B, Tao L, Wang Y, *et al.* Systemic adiponectin malfunction as a risk factor for cardiovascular disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(7): 1863-1873.
- [12] 王芾, 李佳, 林艺, 等. CK 和 CK-MB 在急性心肌梗死诊断中的价值探讨 [J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(8): 20-23.
- [13] Koga Y, Fujita M, Tsuruta R, *et al.* Urinary trypsin inhibitor suppresses excessive superoxide anion radical generation in blood, oxidative stress, early inflammation,

- and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats [J]. *N Euro Res*, 2010, 32(9): 925-932.
- [14] 史雪梅, 娄 斌, 代丹丹. 乌司他丁治疗脓毒血症的临床疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(5): 746-748.
- [15] Jang I S, Park M Y, Shin I W, *et al*. Ethyl pyruvate has anti-inflammatory and delayed myocardial protective effects after regional ischemia/reperfusion injuries [J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(6): 838-844.
- [16] 唐智权, 邢 蓉, 陶 勇, 等. 乌司他丁心肌保护作用的临床影响因素分析 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(23): 2745-2749.
- [17] Shin I W, Jang I S, Lee S M, *et al*. Myocardial protective effect by ulinastatin via an anti-inflammatory response after regional ischemia/ reperfusion injury in an *in vivo* rat heart model [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 61(6): 499-505.
- [18] 金 露, 符德玉, 罗海明, 等. 黄芪注射液对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4(4): 311-312.
- [19] 刘 勇. 倍他乐克联合黄芪治疗扩张性心肌病 40 例临床分析 [J]. *慢性病学杂志*, 2015, 16(1): 94-96.