

乌司他丁联合环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死的临床研究

宋娟娟, 吕信鹏, 王 旭, 安荣成, 佟天琦, 邓 颖*

哈尔滨医科大学附属第二医院 急诊科, 黑龙江 哈尔滨 150086

摘 要: **目的** 探讨乌司他丁联合环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死的临床疗效。**方法** 选取2016年6月—2017年6月在哈尔滨医科大学附属第二医院进行治疗的急性心肌梗死患者74例, 随机分为对照组(37例)和治疗组(37例)。对照组患者静脉滴注注射用环磷腺苷葡胺, 180 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL, 1次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注乌司他丁注射液, 100 000 U加入5%葡萄糖注射液500 mL, 每次持续1~2 h, 2次/d。两组患者均经过2周治疗。观察两组患者临床疗效和心电图疗效, 比较治疗前后两组患者心绞痛发作次数、心绞痛持续时间、心功能指标、血清学指标和神经内分泌激素水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为81.08%和94.59%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组心电图有效率分别为70.27%和91.89%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者心绞痛发作次数和持续时间均显著减少($P<0.05$); 且治疗组患者心绞痛发作次数和持续时间显著少于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组每搏量(SV)、心搏量(CO)、左心室射血分数(LVEF)水平均明显升高($P<0.05$); 且治疗组患者心功能指标明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组血清患者C反应蛋白(hs-CRP)、心肌肌钙蛋白(cTnI)、磷酸肌酸激酶(CK)和氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平均显著降低($P<0.05$); 且治疗组患者上述血清学指标明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清去甲肾上腺素(NE)、肾素活性(PRA)、 β 内啡肽(β -EP)、血管紧张素II(Ang II)水平均显著降低($P<0.05$); 且治疗组患者的神经内分泌激素水平显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 乌司他丁联合环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死可有效改善患者心功能, 保护受损心肌细胞, 降低机体炎症反应和神经内分泌激素水平。

关键词: 乌司他丁注射液; 注射用环磷腺苷葡胺; 急性心肌梗死; 心绞痛; 神经内分泌激素; 心功能指标

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)01-0064-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.015

Clinical study of ulinastatin combined with meglumine adenosine cyclophosphate in treatment of acute myocardial infarction

SONG Juan-juan, LÜ Xin-peng, WANG Xu, AN Rong-cheng, TONG Tian-qi, DENG Ying

Department of Emergency, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of ulinastatin combined with meglumine adenosine cyclophosphate in treatment of acute myocardial infarction. **Methods** Patients (74 cases) with acute myocardial infarction in the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University from June 2016 to June 2017 were randomly divided into control (37 cases) and treatment (37 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Meglumine Adenosine Cyclophosphate for injection, 180 mg added into 5% Glucose Injection 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Ulinastatin Injection on the basis of the control group for 1—2 h, 1×10^5 U added into 5% Glucose Injection 500 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy and ECG efficacy were evaluated, the frequency and duration of angina attack, cardiac function indexes, serological indexes, and neuroendocrine hormones in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 81.08% and 94.59%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the ECG efficacy in the control and treatment groups were 70.27% and 91.89%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the frequency and duration of angina attack in two groups were significantly decreased ($P<0.05$). And the frequency and duration of angina attack in the treatment group were significantly less than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the SV, CO, and LVEF levels in two groups were

收稿日期: 2017-11-17

作者简介: 宋娟娟(1988—), 硕士, 住院医师, 研究方向为高血压、脓毒症。Tel: 18304635634 E-mail: songjuanjuan88@163.com

*通信作者 邓 颖(1967—), 博士, 主任医师, 研究方向为急危重患者的脏器保护。E-mail: ldllrr@163.com

significantly increased ($P < 0.05$). And the cardiac function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the hs-CRP, cTnI, CK and NT-proBNP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the serological indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NE, PRA, β -EP and Ang II levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the neuroendocrine hormones levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin combined with meglumine adenosine cyclophosphate can effectively improve the cardiac function and protect the damaged myocardial cell in treatment of acute myocardial infarction, which also reduce the inflammatory response and neuroendocrine hormone levels.

Key words: Ulinastatin Injection; Meglumine Adenosine Cyclophosphate for injection; acute myocardial infarction; angina pectoris; neuroendocrine hormone; cardiac function index

急性心肌梗死是指多种因素所致冠状动脉粥样硬化斑块破裂、血小板发生聚集,致使血栓形成,冠脉官腔狭窄所致冠脉发生急性、持续性缺血缺氧为病理特征的临床综合征^[1]。急性心肌梗死与遗传、长期饮酒、肥胖及吸烟等密切相关^[2]。随着人们物质生活的不断改善,该病的发生率也逐年增加,并趋于年轻化,若得不到及时有效治疗极易发生心源性休克。环磷腺苷葡胺可增强心肌收缩力,改善心肌泵血功能,扩张血管,并具有降低心肌耗氧量的作用^[3]。乌司他丁具有抑制心肌抑制因子产生,可用于急性循环衰竭的抢救治疗^[4]。因此,本研究采用乌司他丁注射液联合注射用环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 6 月—2017 年 6 月在哈尔滨医科大学附属第二医院进行治疗的 74 例急性心肌梗死患者为研究对象,入组患者均符合急性心肌梗死诊断标准^[5]。其中男 42 例,女 32 例;年龄 42~68 岁,平均年龄 (53.47 ± 1.25) 岁;发病至入院时间 2~18 h,平均时间 (4.38 ± 1.41) h。

排除标准:(1)过敏体质者;(2)发病时间大于 24 h 者;(3)伴有严重肝肾功能不全者;(4)伴有恶性肿瘤及全身感染性疾病者;(5)伴有自身免疫系统疾病及血液病者;(6)近期经过系统治疗者;(7)伴有精神障碍者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用环磷腺苷葡胺由无锡凯夫制药有限公司生产,规格 30 mg/支,产品批号 160507;乌司他丁注射液由广东天普生化医药股份有限公司生产,规格 2 mL:100 000 U,产品批号 160409。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组(37 例)和治疗组(37 例),其中对照组患者男 22 例,女 15 例;年龄 42~

66 岁,平均年龄 (53.32 ± 1.22) 岁;发病至入院时间 2~16 h,平均时间 (4.31 ± 1.37) h。治疗组患者男 20 例,女 17 例;年龄 42~68 岁,平均年龄 (53.53 ± 1.28) 岁;发病至入院时间 2~18 h,平均时间 (4.45 ± 1.49) h。两组一般临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组者均给予吸氧、抗凝、抗血栓、利尿等基础治疗。对照组患者静脉滴注注射用环磷腺苷葡胺,180 mg 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL,1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注乌司他丁注射液,100 000 U 加入 5%葡萄糖注射液 500 mL,每次持续 1~2 h,2 次/d。两组患者均经过 2 周治疗。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效:治疗后相关症状、体征均消失,心绞痛未发作或发作次数较前降低 $\geq 80\%$,心电图恢复大致正常范围;有效:治疗后相关症状、体征较前有所改善,50% $\leq$ 心绞痛发作次数较前降低 $< 80\%$,心电图较前改善,但仍未达到正常范围;无效:治疗后相关症状、体征较前没有改善,心绞痛发作次数较前降低 $< 50\%$,心电图也未见好转。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 心电图疗效评价标准^[6]

显效:治疗后患者心电图(ECG)恢复至正常范围或达到正常 ECG;有效:经过治疗后患者 ST 段较前回升 ≥ 0.05 mV,但没有达到正常水平;无效:治疗后同治疗前比较 ECG 没有改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

对两组心绞痛发作次数和每次持续时间进行比较;采用彩色多普勒超声检查两组患者治疗前后左心室射血分数(LVEF)、每搏量(SV)、心搏量(CO)等心功能指标;采用 ELISA 检测心肌肌钙蛋白(cTnI)水平,采用放射免疫法检测氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,采用乳胶增强免疫透射

比浊法检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,无机磷法测定磷酸肌酸激酶(CK)水平;采用改良荧光法测量去甲肾上腺素(NE)水平,采用放射免疫分析法测量肾素活性(PRA)、 β 内啡肽(β -EP)、血管紧张素II(Ang II)水平。

1.7 不良反应

对治疗过程中可能出现药物相关的皮疹、心悸、心慌、头晕、恶心、呕吐等不良反应进行比较。

1.8 统计学分析

采用SPSS 18.0软件分析数据,计量资料采用 t 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组临床显效17例,有效13例,无效7例,临床总有效率为81.08%;治疗组临床显效26例,有效9例,无效2例,临床总有效率为94.59%,两组临床总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组心电图疗效比较

治疗后,对照组心电图显效19例,有效7例,无效11例,心电图总有效率为70.27%;治疗组心

电图显效28例,有效6例,无效3例,心电图总有效率为91.89%,两组心电图总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组心绞痛发作次数和持续时间比较

治疗后,两组患者心绞痛发作次数和持续时间均显著减少,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者心绞痛发作次数和持续时间显著少于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组心功能指标比较

治疗后,两组SV、CO、LVEF水平均明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者心功能指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组血清学指标比较

治疗后,两组患者血清hs-CRP、cTnI、CK和NT-proBNP水平均显著降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者上述血清学指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	37	17	13	7	81.08
治疗	37	26	9	2	94.59*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组心电图疗效比较

Table 2 Comparison on ECG efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	37	19	7	11	70.27
治疗	37	28	6	3	91.89*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组心绞痛发作次数和持续时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the frequency and duration of angina attack between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	发作次数/(次·周 ⁻¹)		持续时间/min	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	37	5.47 $\pm$ 0.31	3.58 $\pm$ 0.21*	4.29 $\pm$ 0.34	2.74 $\pm$ 0.22*
治疗	37	5.45 $\pm$ 0.28	1.23 $\pm$ 0.14* [▲]	4.27 $\pm$ 0.32	1.15 $\pm$ 0.18* [▲]

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组神经内分泌激素水平比较

治疗后, 两组患者血清 NE、PRA、 β -EP、Ang II 水平均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者的神经内分泌激素水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 4 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVEF/%		SV/mL		CO/(L·min ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	37	35.77 $\pm$ 2.68	42.69 $\pm$ 3.71*	44.51 $\pm$ 5.65	52.64 $\pm$ 6.82*	3.26 $\pm$ 0.39	4.65 $\pm$ 0.43*
治疗	37	35.72 $\pm$ 2.63	50.87 $\pm$ 3.75* [▲]	44.47 $\pm$ 5.63	58.25 $\pm$ 6.85* [▲]	3.24 $\pm$ 0.37	5.32 $\pm$ 0.48* [▲]

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 37$)Table 5 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 37$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	CTnI/(μ g·L ⁻¹)	CK/(U·dL ⁻¹)	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	16.97 $\pm$ 2.43	15.45 $\pm$ 3.46	251.38 $\pm$ 26.43	1586.42 $\pm$ 128.97
	治疗后	10.78 $\pm$ 1.19*	8.35 $\pm$ 1.21*	186.82 $\pm$ 12.88*	649.51 $\pm$ 33.26*
治疗	治疗前	16.95 $\pm$ 2.47	15.48 $\pm$ 3.43	251.36 $\pm$ 26.47	1586.36 $\pm$ 128.94
	治疗后	5.21 $\pm$ 1.08* [▲]	4.26 $\pm$ 1.17* [▲]	131.43 $\pm$ 12.75* [▲]	407.38 $\pm$ 32.53* [▲]

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

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

表 6 两组神经内分泌激素比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 37$)Table 6 Comparison on neuroendocrine hormones between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 37$)

组别	观察时间	NE/(ng·mL ⁻¹)	PRA/(ng·(mL·h) ⁻¹)	β -EP/(ng·mL ⁻¹)	Ang II/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	15.39 $\pm$ 2.47	9.34 $\pm$ 1.81	76.77 $\pm$ 6.51	88.91 $\pm$ 3.42
	治疗后	11.64 $\pm$ 1.45*	5.77 $\pm$ 1.19*	54.63 $\pm$ 3.31*	52.32 $\pm$ 9.53*
治疗	治疗前	15.36 $\pm$ 2.43	9.31 $\pm$ 1.83	76.74 $\pm$ 6.48	88.94 $\pm$ 3.46
	治疗后	7.52 $\pm$ 1.36* [▲]	2.37 $\pm$ 1.15* [▲]	41.54 $\pm$ 3.25* [▲]	36.29 $\pm$ 9.47* [▲]

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

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

2.7 不良反应

两组在治疗期间均无皮疹、心悸、心慌、头晕、恶心、呕吐等药物相关不良反应发生。

3 讨论

急性心肌梗死是心内科常见的一种疾病, 高发于中老年人, 是由于冠状动脉急性、持续性缺血缺氧而引起, 临床上以胸骨后剧烈且持久疼痛, 休息及舌下含服硝酸甘油不能缓解, 伴心肌酶谱及心电图改变为主要表现, 具有发病凶险、病死率高等特点, 若不及时治疗极易发生心力衰竭、心源性休克等并发症, 严重者可导致死亡^[7]。

环磷腺苷葡胺为非洋地黄类强心剂, 具有正性

肌力作用, 能增强心肌收缩力, 改善心肌泵血功能, 有扩张血管作用, 可降低心肌耗氧量, 同时能够改善窦房结 P 细胞功能^[3]。乌司他丁具有稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放、抑制心肌抑制因子产生的作用, 可用于急性循环衰竭的抢救治疗^[4]。因此, 本研究采用乌司他丁注射液联合注射用环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死, 取得了满意的效果。

hs-CRP 作为急性时向反应蛋白, 在组织炎症、损伤时呈现高表达状态, 为反映粥样硬化的重要炎症标志物^[8]。cTnI 水平的降低表示心肌细胞顺应性得以改善, 可有效改善患者心功能^[9]。CK 是心肌组织的特异性酶, 在心肌细胞受损时, 其活性会在短

时间内迅速增高,其水平增高与心肌损伤程度呈正相关^[10]。NT-proBNP是一种心脏神经激素,是利钠肽的同源裂解产物,主要合成于心室,正常人体血中含量较少,可用于评价心功能^[11]。本研究中,治疗后两组血清hs-CRP、cTnI、CK、NT-proBNP水平均显著降低,且治疗组降低更明显($P<0.05$)。说明乌司他丁注射液联合注射用环磷腺苷葡胺可有效降低机体炎症反应和促进心肌细胞保护。神经内分泌系统过度增强是导致心力衰竭病情进一步发展的主要因素,神经内分泌系统的过度激活引发NE、PRA、 β -EP、Ang II等激素浓度的升高,进而引发心脏及血管组织的继发性损伤,加速心室重构过程,导致心功能的不断恶化^[12]。本研究中,治疗后两组血清NE、PRA、 β -EP、Ang II水平均显著降低,且治疗组比对照组降低更明显($P<0.05$)。说明乌司他丁注射液联合注射用环磷腺苷葡胺可有效降低机体神经内分泌激素水平。此外,治疗后,治疗组的临床总有效率为94.59%,明显高于对照组的81.08%($P<0.05$)。治疗后,两组心绞痛发作次数和持续时间均缩短,且治疗组缩短更显著($P<0.05$)。同样,治疗组心电图改善总有效率明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者SV、CO、LVEF水平均明显升高,且治疗组比对照组升高更显著($P<0.05$)。说明乌司他丁注射液联合注射用环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死效果确切。

综上所述,乌司他丁注射液联合注射用环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死可有效改善患者心功能,保护受损心肌细胞,降低机体炎症反应和神经内分泌激素水平,具有良好临床应用价值。

参考文献

[1] 朱尧,夏伟,刘激激,等. 中医药论治急性心肌梗

死的研究进展[J]. 中国中医急症, 2015, 24(6): 1029-1032.

- [2] 史颖岚,樊火印,王咏梅,等. 男性早发冠心病患者吸烟及血脂异常危险因素分析[J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(1): 77-79.
- [3] 闫登科. 环磷腺苷葡胺治疗心衰临床疗效分析[J]. 中外医疗, 2015, 34(31): 111-112.
- [4] 郑翔,方志成,周昌娥,等. 乌司他丁心血管保护作用的实验研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2011, 20(2): 141-145.
- [5] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 257.
- [6] 孙明,王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 241-242.
- [7] 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 第13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1371-1625.
- [8] Saleh N, Svane B, Jensen J, et al. Stent implantation, but not pathogen burden, is associated with plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels after percutaneous coronary intervention in patients with stable angina pectoris[J]. *Am Heart J*, 2005, 149(5): 876-882.
- [9] 范金斌,李军,朱丹. 血清Mb、cTnI及炎症因子IL-1 β 、TNF- α 检测对急性心肌梗死的临床诊断意义[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(5): 724-727.
- [10] 王亚蓉,郭壮波,黄丽萍. 三种心肌损伤标志物对早期急性心肌梗死的诊断价值[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(9): 1347-1350.
- [11] Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1057-1065.
- [12] 李珊珊,张毅刚,曹秋玫. 重组人脑利钠肽治疗对急性心肌梗死伴心力衰竭患者血清炎症因子、神经内分泌激素及心功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(13): 1748-1751.