

利脑心片联合重组人尿激酶原治疗急性心肌梗死的临床研究

杜玲玲¹, 杨蓉^{1*}, 张亚敏², 李成祥²

1. 延安市人民医院 重症医学科, 陕西 延安 716000

2. 空军军医大学第一附属医院 心血管内科, 陕西 西安 710000

摘要: **目的** 探讨利脑心片联合重组人尿激酶原治疗急性心肌梗死的临床疗效。**方法** 选取2018年10月—2020年10月在延安市人民医院治疗的144例急性心肌梗死患者,根据随机数字法分为对照组(72例)和治疗组(72例)。对照组患者静脉滴注注射重组人尿激酶原,50 mg/次,先将20 mg溶于10 mL生理盐水,3 min内静推完毕,余30 mg溶于100 mL生理盐水,30 min内静脉滴注完毕,1次/d。治疗组患者在对照组的基础上饭后口服利脑心片,3片/次,3次/d。两组患者治疗7 d。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者临床症状好转时间,肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)和肌钙蛋白T(TnT)指标,及血清炎症因子白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、C反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 治疗后,治疗组患者总有效率为98.61%,明显高于对照组的87.51%($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者临床症状好转时间均早于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者CK-MB、LDH、TnT及血清炎症因子IL-6、IL-8、CRP、TNF- α 水平均明显低于对照组($P < 0.05$);治疗后,治疗组这些指标改善优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 利脑心片联合注射用重组人尿激酶原治疗急性心肌梗死效果显著,临床症状缓解较快,有效改善冠状动脉血流量,降低心肌炎性反应,药物不良反应较小。

关键词: 注射用重组人尿激酶原;利脑心片;急性心肌梗死;肌酸激酶同工酶;乳酸脱氢酶;肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)12-2531-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.012

Clinical study on Linaoxin Tablets combined with recombinant human prourokinase in treatment of acute myocardial infarction

DU Ling-ling¹, YANG Rong¹, ZHANG Ya-min², LI Cheng-xiang²

1. Intensive Care Unit, Yan'an People's Hospital, Yanan 716000, China

2. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical study of Linaoxin Tablets combined with recombinant human prourokinase in treatment of acute myocardial infarction. **Methods** Patients (144 cases) with acute myocardial infarction in Yanan People's Hospital from October 2018 to October 2020 were randomly divided into control (72 cases) and treatment (72 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Recombinant Human Prourokinase for injection, 50 mg/time, 20 mg dissolved into normal saline 10 mL, and completed within 3 min, then 30 mg dissolved into normal saline 100 mL, intravenous drip completed within 30 min, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Linaoxin Tablets, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, the indexes of CK-MB, LDH, TnT, the levels of serum inflammatory factor IL-6, IL-8, CRP, and TNF- α in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.61%, which was significantly higher than that of the control group (87.51%) ($P < 0.05$). After treatment, the relief time of clinical symptom in the treatment group was earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of clinical symptoms in treatment group was earlier than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CK-MB, LDH, TnT and serum inflammatory factors IL-6, IL-8, CRP and TNF- α in two groups were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2021-06-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81670229)

作者简介: 杜玲玲, 硕士研究生, 研究方向为重症医学。E-mail: du18309113826@163.com

*通信作者: 杨蓉, 女, 陕西延安人, 本科, 主治医师, 研究方向为重症医学。E-mail: 631139036@qq.com

After treatment, the improvement of these indexes in the treatment group was better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of Linaoxin Tablets combined with recombinant human prourokinase in treatment of acute myocardial infarction is obvious, the clinical symptoms are relieved quickly, the coronary blood flow is improved effectively, the myocardial inflammatory reaction is reduced, and the adverse drug reaction is less.

Key words: Linaoxin tablets; Recombinant Human Prourokinase for injection; acute myocardial infarction; CK-MB; LDH; TNF- α

急性心肌梗死是冠状动脉发生病变或阻塞等情况,造成心肌细胞长期缺血缺氧,所导致的心肌坏死的一种病症,临床表现为胸骨后剧烈疼痛、胸闷、气短、出冷汗等症状,常与心源性休克或心力衰竭等危重疾病密切相关,对患者的身体健康造成严重威胁^[1]。中医学记载中无该病的病名,结合临床相关症状判断出与中医“胸痛”“真心痛”的范畴有关^[2]。该病的病位在心,病机为本虚标实,以心肾亏虚、心脉失养所致虚证为本,以气滞、血瘀为标,其治法以活血化瘀、通脉止痛^[3]。中药治疗该病的中成药较多,其中利脑心片是一种中药制剂,具有活血祛瘀、行气化痰、通络止痛的功效^[4]。重组人尿激酶原是通过基因构建仓鼠卵巢细胞表达提取而成,属于一种有纤维蛋白选择性的溶栓剂,活化纤溶酶原可降解栓塞血块^[5]。因此,本研究是探讨利脑心片联合重组人尿激酶原治疗急性心肌梗死的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2018年10月—2020年10月在延安市人民医院治疗的144例急性心肌梗死患者,其中男性74例,女性70例;年龄46~76岁,平均年龄(61.34 ± 1.38)岁;病程7~16 h,平均病程(11.50 ± 1.29) h。

纳入标准:(1)符合《急性心肌梗死诊断和治疗指南对基层医院开展二级预防的影响》^[6]诊断标准;(2)均经过患者本人及家属同意,并签订知情同意书。排除标准:(1)心肝肾等脏器严重疾病者;(2)药物过敏史;(3)妊娠及哺乳妇女;(4)患有免疫性疾病及血液性疾病者;(5)精神性疾病。

1.2 药物

注射用重组人尿激酶原由天士力生物医药股份有限公司生产,规格5 mg (50万IU)/支,产品批号201708026、201912027。利脑心片由吉林通化博祥药业有限公司生产,规格0.42 g/片,产品批号201708026、201910028。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字法将144例急性心肌梗死患者分为对照组(72例)和治疗组(72例),其中对照组患者男性39例,女性33例;年龄46~71岁,平均

年龄为(58.5 ± 1.19)岁;病程7~12 h,平均病程(9.52 ± 1.73) h。治疗组患者男性35例,女性37例;年龄48~76岁,平均年龄(62.16 ± 1.27)岁;病程8~16 h,平均病程(12.31 ± 1.63)。两组患者临床资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射重组人尿激酶原,50 mg/次,先将20 mg溶于10 mL生理盐水,3 min内静推完毕,余30 mg溶于100 mL生理盐水,30 min内静脉滴注完毕,1次/d。治疗组患者在对照组的基础上饭后口服利脑心片,3片/次,3次/d。两组患者连续服用药物7 d,并观察其治疗效果情况。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:临床出现的胸痛、气短、胸闷、乏力等症状基本恢复,血清心肌酶指标恢复正常值;有效:临床出现的胸痛、气短、胸闷、乏力等症状有所好转,血清心肌酶指标趋向正常值;无效:临床症状及血清心肌酶未见改变,有甚者病情趋于加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间情况观察 使用2种药物治疗期间,嘱患者及家属观察出现的胸闷、胸痛、乏力、气短等临床症状缓解情况,同时记录相应缓解时间,并告知同一名医师进行分析。

1.5.2 心肌酶学指标测定 治疗前后嘱患者抽取静脉血3 mL,注入抗凝管中待检,采用全自动生物化学分析仪进行肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌钙蛋白T(TnT)测定。

1.5.3 血清IL-6、IL-8、CRP、TNF- α 水平测定 在治疗前后,患者均在清晨时抽取肘部静脉血5 mL,置入试管中待检,使用离心机(半径9 cm, 3000 r/min)离心10 min,分离出上清液,抽取血清保存在冰箱中。同时采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)水平测定,严格按照ELISA试剂盒说明操作。

1.6 药物不良反应

两组患者治疗期间,比较药物发生的药物不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 进行数据统计分析处理, 计数资料以百分数表示, 使用 χ^2 进行检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并使用 t 检验进行比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 98.61%, 显著高于对照组的 87.51% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者临床症状好转时间比较

通过观察患者症状好转发现, 治疗组患者临床出现的胸闷、胸痛、乏力、气短好转时间均明显短

于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 CK-MB、LDH、TnT 指标比较

治疗后, 两组患者 CK-MB、LDH、TnT 明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 CK-MB、LDH、TnT 均明显低对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清炎症因子 IL-6、IL-8、CRP、TNF- α 水平明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清炎症因子 IL-6、IL-8、CRP、TNF- α 水平均明显低于对照组, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	72	44	19	9	87.51
治疗	72	63	8	1	98.61*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	胸闷好转时间/d	胸痛好转时间/d	乏力好转时间/d	气短好转时间/d
对照	72	4.25 $\pm$ 1.33	3.01 $\pm$ 0.52	4.31 $\pm$ 1.41	4.91 $\pm$ 0.45
治疗	72	3.03 $\pm$ 1.12*	1.66 $\pm$ 0.24*	3.19 $\pm$ 1.22*	2.69 $\pm$ 0.57*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 CK-MB、LDH、TnT 指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on CK-MB, LDH and TnT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CK-MB/(U·L ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)	TnT/(ng·mL ⁻¹)
对照	72	治疗前	59.26 $\pm$ 7.22	283.45 $\pm$ 21.42	1.13 $\pm$ 0.52
		治疗后	36.27 $\pm$ 4.17*	226.71 $\pm$ 13.57*	0.42 $\pm$ 0.06*
治疗	72	治疗前	59.41 $\pm$ 6.93	284.12 $\pm$ 19.63	1.06 $\pm$ 0.42
		治疗后	19.86 $\pm$ 4.28* [▲]	201.48 $\pm$ 14.47* [▲]	0.12 $\pm$ 0.03* [▲]

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 4 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(μ g·L ⁻¹)	IL-8/(pg·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	72	治疗前	264.72 $\pm$ 21.42	0.56 $\pm$ 0.11	64.21 $\pm$ 14.27	48.16 $\pm$ 8.46
		治疗后	207.24 $\pm$ 14.27*	0.36 $\pm$ 0.12*	23.28 $\pm$ 11.71*	35.42 $\pm$ 4.27*
治疗	72	治疗前	258.87 $\pm$ 19.43	0.64 $\pm$ 0.09	63.54 $\pm$ 15.21	48.04 $\pm$ 7.37
		治疗后	157.31 $\pm$ 11.16* [▲]	0.15 $\pm$ 0.10* [▲]	11.56 $\pm$ 17.26* [▲]	24.13 $\pm$ 5.16* [▲]

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

2.5 药物不良反应情况分析

通过观察患者的药物不良反应发现, 对照组患者治疗期间发生不良反应情况的患者 3 例, 发生率为 4.17%; 治疗组患者发生不良反应 1 例, 发生率为 1.39%, 两组发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性心肌梗死是由于冠状动脉血供急剧减少或中断, 致使心肌严重缺血导致的急性坏死^[8]。随着国家经济的发展, 社会生活条件的改善, 生活节奏加快, 工作压力加大, 饮食习惯的改变及不合理化, 发病越来越趋于年轻化, 发病率日益上升趋势, 且致残率和致死率均较高^[9]。中医中急性心肌梗死归属于“真心痛”范畴, 患者多以“标实”证多见, 其中气滞血瘀、痰浊闭阻心脉为常见病机^[10]。古书《灵枢·厥病》指出: “真心痛, 手足青至节, 心痛甚, 旦发夕死”, 其病症与西医学的急性心肌梗死极为相似^[11]。

利脑心片是由丹参、川芎、地龙、葛根、赤芍、红花、郁金、泽泻、枸杞、制首乌、远志、菖蒲、甘草、酸枣仁、牛膝等共计 15 味中药材经现代工艺技术萃取而成^[12], 具有活血祛瘀、行气开郁、通络止痛的功效, 能改善心肌缺氧缺血状态, 并能降低动脉粥样硬化增加, 能减少心肌坏死的情况发生^[13]。注射用重组人尿激酶能产生相应的溶解活性, 可直接作用于内源性纤维蛋白发挥溶解作用, 并充分降解纤溶酶原, 使其变成纤溶酶, 纤溶酶可降解纤维蛋白凝块及凝血因子, 发挥溶栓目的^[14]。

本研究结果显示, 治疗组患者总有效率高于对照组; 治疗组患者临床出现的胸闷、胸痛、乏力、气短等症状缓解时间均低于对照组。表明利脑心片与注射用重组人尿激酶原联合治疗, 能有效改善临床症状^[15]。本研究显示, 治疗组患者 CK-MB、LDH、肌钙蛋白 T 均低对照组; 治疗组患者的血清炎症因子 IL-6、IL-8、CRP、TNF- α 水平均低于对照组。表明利脑心片与注射用重组人尿激酶原联合治疗, 能降低血清心肌酶及心肌炎性反应, 并能充分恢复心肌功能, 改善全身症状^[16]。其中肌钙蛋白 T 在血液含量很低, 只有在患者出现心肌损害时, 才可能检测到肌钙蛋白 T 指标^[17]。IL-6 主要在动脉粥样硬化斑块局部表达, 通过促进其他细胞因子的表达增加斑块的不稳定性^[18]。CRP 是一种急性反应蛋白, 当机体有炎症、创伤和冠心病时会升高^[19]。TNF- α 对细胞外基质有降解作用, 能降低斑块稳定性, 水

平升高可增加急性心肌梗死的发病风险^[20]。

综上所述, 利脑心片与注射用重组人尿激酶原联合治疗急性心肌梗死效果显著, 临床症状缓解较快, 有效改善冠状动脉血流量, 降低心肌炎性反应, 药物不良反应较小, 值得临床借鉴与推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 苏 懿, 王 磊, 张敏州. 急性心肌梗死的流行病学研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4): 467-469.
- [2] 胡 佳, 杨杭燕, 刘清海, 等. 中医药治疗急性心肌梗死的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(3): 171-173.
- [3] 高 怡. 中西医结合治疗急性心肌梗死 46 例疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(23): 275-276.
- [4] 韦利元. 缺血性心脏病择期 PCI 术后利脑心片对患者心功能预后的临床观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 11(9): 1750-1751.
- [5] 宁荣霞, 崔晓迎, 黄志民, 等. 注射用重组人尿激酶原溶栓治疗急性心肌梗死的临床研究 [J]. 临床荟萃, 2007, 22(23): 1720-1722.
- [6] 方崇乾, 鞠衍松, 孔爱君, 等. 急性心肌梗死诊断和治疗指南对基层医院开展二级预防的影响 [J]. 青岛大学医学院学报, 2006, 42(2): 155-156.
- [7] 徐成斌, 魏思柯. 当代急性心肌梗死的治疗 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 78-84.
- [8] 李为民, 甘润韬. 急性心肌梗死的诊断与治疗 [J]. 中国实用内科杂志, 2003, 11(8): 459-461.
- [9] 刘 南, 林新峰, 杨杏园. 中西医结合治疗对急性心肌梗塞近期预后的影响 [J]. 新中医, 2001, 33(4): 29-30.
- [10] 段文慧, 史大卓. 从心肌组织无复流现象谈中医治疗急性心肌梗死的可能优势 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 11(4): 383-384.
- [11] 阳正国. 中医治疗急性心肌梗死研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(5): 433-436.
- [12] 陈俊宇, 蓝瑞芳, 马 可, 等. 利脑心片联合氯吡格雷治疗脑梗死的有效性与安全性评价 [J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 5(12): 62-63.
- [13] 张双旗, 陈良细, 方显明. 中医药治疗急性心肌梗死的临床研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(10): 1239-1241.
- [14] 杨 悦, 赵 瑞, 陈嘉音. 注射用重组人尿激酶原治疗急性心肌梗死的预算影响分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(5): 16-21.
- [15] 宁荣霞, 崔晓迎, 黄志民, 等. 注射用重组人尿激酶原溶栓治疗急性心肌梗死的临床研究 [J]. 临床荟萃,

- 2007, 22(23): 1720-1722.
- [16] 赵颖超, 戴军有, 郭欣君. 复方丹参滴丸联合重组人尿激酶原治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死临床研究 [J]. 中国药业, 2019, 28(8): 39-41.
- [17] 冯品宁, 刘 敏, 崔颖鹏, 等. 心肌肌钙蛋白 T、肌钙蛋白 I 及 CK-MB 诊断急性心肌梗死临床应用价值的比较分析 [J]. 中国实验诊断学, 2008, 16(9): 40-43.
- [18] 李永东, 刘 丹. 急性心肌梗死血清 IL-6、IL-10 水平的变化 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(34): 8360-8361.
- [19] 张梅, 黄体钢, 周丽娟, 等. 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(6): 412-415.
- [20] 潘晓明, 吴宗贵, 黄 佐, 等. TNF- α 水平对急性心肌梗死预后的影响 [J]. 心脏杂志, 2004, 11(16): 313-315.

[责任编辑 金玉洁]