

曲美他嗪联合氯吡格雷对老年急性心肌梗死患者心功能和MIF、IL-10水平的影响

张 婷, 魏 莱, 汪志新

武汉市红十字会医院 心血管内科, 湖北 武汉 430015

摘要: **目的** 探讨曲美他嗪联合氯吡格雷对急性心肌梗死患者心功能和血清巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、白细胞介素-10(IL-10)水平的影响。**方法** 选取2017年5月—2019年5月在武汉市红十字会医院治疗的老年急性心肌梗死患者96例作为研究对象,将患者随机分为对照组和观察组,每组各48例。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片,75 mg/次,1次/d。观察组在对照组基础上口服盐酸曲美他嗪片,20 mg/次,3次/d。两组均治疗1个月。比较两组患者的左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)及左室舒张末期内径(LVEDD)等心功能指标水平、MIF、IL-10水平及药物安全性。**结果** 治疗后,两组LVEF、CO水平显著升高,LVEDD水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组LVEF、CO水平显著高于对照组,而观察LVEDD水平显著低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后血清MIF和血清IL-10水平均显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后血清MIF和IL-10水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后心律失常、心源性休克及出血发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 曲美他嗪联合氯吡格雷用于急性心肌梗死患者中能改善患者心功能,降低MIF和IL-10水平,且不增加不良反应及不良心脏事件的发生率,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 曲美他嗪; 氯吡格雷; 急性心肌梗死; 心功能; 巨噬细胞迁移抑制因子; 白细胞介素-10

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)09-1801-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.021

Effects of trimetazaine combined with clopidogrel on cardiac function and levels of MIF and IL-10 in elderly patients with acute myocardial infarction

ZHANG Ting, WEI Lai, WANG Zhixin

Department of Medical Cardiology, Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan 430015, China

Abstract: Objective To investigate the effect of trimetazaine combined with clopidogrel on cardiac function and serum MIF and IL-10 levels in patients with acute myocardial infarction. **Methods** A total of 96 elderly patients with acute myocardial infarction treated in the Wuhan Red Cross Hospital from May 2017 to May 2019 were selected as the research objects and randomly divided into control group and observation group, with 48 patients in each group. Patients in the control group were administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets on the basis of conventional treatment, 75 mg/time, once daily. Patients in the observation group were administered with Trimetazidine Dihydrochloride Tablets on the basis of the control group, 20 mg/time, three times daily. Both groups were treated for 1 month. After treatment, the cardiac parameter levels of LVEF, CO, LVEDD, the levels of MIF, IL-10, and drug safety between two groups were compared. After treatment, LVEF and CO levels in two groups were significantly increased, while the LVEDD levels were significantly decreased, the difference in the same group before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). **Results** After treatment, LVEF and CO levels in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the LVEDD levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MIF and IL-10 in two groups were significantly lower than those before treatment, and the difference in the same group before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MIF and IL-10 in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2020-03-26

基金项目: 湖北省卫计委资助项目(W2017M1059)

第一作者: 张 婷(1982—),女,湖北武汉人,本科学历,主治医师,研究方向为心血管疾病。

treatment, the incidence of arrhythmia, cardiogenic shock, and bleeding in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Trimotaziaine combined with clopidogrel in treatment of acute myocardial infarction can improve cardiac function, reduce the levels of MIF and IL-10, without increasing the incidence of adverse reactions and adverse cardiac events, which has certain clinical application value.

Key words: trimotaziaine; clopidogrel; cardiac function; acute myocardial infarction; MIF; IL-10

急性心肌梗死(AMI)是冠状动脉急性、持续性缺血、缺氧引起的心肌坏死,临床上以剧烈而持久的胸骨后疼痛、休息及硝酸酯类药物不能完全缓解,部分患者可伴有心肌酶活性增高及心电图变化^[1]。急性心肌梗死病因复杂,普遍认为与过劳、暴食暴饮、激动、不良生活方式及寒冷刺激等有关,部分患者可伴有心律失常、休克或心力衰竭等,严重影响患者的健康和生活。氯吡格雷属于是一种强效新型抗血小板聚集抑制剂,能选择性的抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板受体结合,从而继发ADP介导的糖蛋白GPIIb/IIIa复合物活化,发挥抗血小板作用^[2]。曲美他嗪属于哌嗪类衍生物,能通过保护细胞在缺氧或缺血情况下的能量代谢,阻止细胞内ATP水平,保证离子泵正常功能与透膜钠的正常运转,从而维持细胞内环境的稳定^[3]。因此,本研究以急性心肌梗死病患者作为对象,探讨曲美他嗪联合氯吡格雷治疗对急性心肌梗死患者心功能及血清巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、白细胞介素-10(IL-10)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年5月—2019年5月在武汉市红十字会医院治疗的老年急性心肌梗死患者96例作为研究对象。男55例,女41例;年龄65~96岁,平均(77.52±5.31)岁;发病时间0~4.5 h,平均(2.41±0.51)h;合并症:高血压35例,糖尿病33例,高胆固醇血症39例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)均符合关于老年心肌梗死诊断标准^[4],患者均经冠状造影确诊;(2)具有典型胸痛症状,患者口服硝酸甘油难以缓解;心电图至少存在2个导联ST段抬高;(3)意识清楚,能与医生进行沟通、交流。

排除标准:(1)合并出血倾向者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)合并代谢类疾病者;(4)合并急腹症者;(5)合并其他相关心脏类疾病者。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和观察组,每组各48

例。对照组男26例,女22例;年龄65~96岁,平均(79.45±6.83)岁;发病时间0~4.5 h,平均(2.39±0.52)h;合并症:高血压18例,糖尿病15例,高胆固醇血症19例。观察组男29例,女19例;年龄67~93岁,平均(76.11±6.87)岁;发病时间0~4.4 h,平均(2.42±0.55)h;合并症:高血压17例,糖尿病18例,高胆固醇血症20例。本研究均得到医院伦理委员会批准、同意,两组一般资料比较无统计学意义。

两组均给予常规方法治疗,加强患者出、凝血时间检查,给予阿司匹林抗血小板聚集等常规方法治疗,患者均行介入手术治疗。对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20193160,规格:75 mg/片,生产批号20190315、9A550),75 mg/次,1次/d。观察组在对照组基础上口服盐酸曲美他嗪片(山西仟源医药集团股份有限公司,国药准字H20123233,规格:20 mg/片,生产批号:2016546、20180507),20 mg/次,3次/d。两组均治疗1个月。

1.4 观察指标

1.4.1 心功能指标 两组患者于治疗前后采用超声心动图检测左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)及左室舒张末期内径(LVEDD)等心功能指标。

1.4.2 生化指标水平 两组治疗前后取患者空腹外周静脉血5 mL,离心后采用酶联免疫吸附试验检测患者MIF及IL-10水平。

1.4.3 安全性及不良事件发生率 记录两组治疗过程中消化道反应、血压波动及嗜睡头晕发生率;记录两组治疗后心律失常、心源性休克及出血发生率。

1.5 统计学分析

采用SPSS 18.0软件处理,计数资料行 χ^2 检验,采用百分率表示,计量资料行 t 检验,重复数据采用方差分析,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组心功能指标比较

治疗后,两组LVEF、CO水平显著升高,LVEDD水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学

意义($P < 0.05$);治疗后,观察组LVEF、CO水平显著高于对照组,而观察LVEDD水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),结果见表1。

表1 两组心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察指标	LVEF/%	CO/(L·min ⁻¹)	LVEDD/mm
对照	48	治疗前	37.61±3.45	2.76±0.29	67.40±4.75
		治疗后	45.39±5.31*	3.45±0.42*	56.73±4.59*
观察	48	治疗前	37.57±3.41	2.75±0.28	67.39±4.73
		治疗后	54.39±6.73**	4.59±0.51**	40.25±3.41**

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

2.2 两组MIF及IL-10水平比较

两组治疗后血清MIF和血清IL-10水平均显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后血清MIF和IL-10水平均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),结果见表2。

2.3 两组安全性及不良事件发生率比较

两组患者治疗过程中消化道反应、血压波动及嗜睡头晕发生率比较无统计学意义;观察组治疗后心律失常、心源性休克及出血发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),结果见表3。

表2 两组MIF和IL-10水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on levels of MIF and IL-10 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MIF/(ng·L ⁻¹)		IL-10/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	12.5±3.1	9.7±2.6*	492.7±59.7	386.2±48.2*
观察	48	12.3±2.9	4.2±1.2**	498.5±61.9	257.4±47.9**

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3 两组安全性及不良事件发生率比较

Table 3 Comparison of safety and incidence of adverse events between two groups

组别	n/例	不良反应						不良事件					
		消化道反应		血压波动		嗜睡头晕		心律失常		心源性休克		出血	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	48	2	4.17	1	2.08	0	0.00	3	6.25	4	8.33	4	8.33
观察	48	1	2.08	0	0.00	1	2.08	0	0.00*	0	0.00*	1	2.08*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

曲美他嗪是全新的细胞保护作用的代谢药物,是目前临床中欧洲心脏学会提到的唯一存在潜在抗心绞痛作用的代谢药物^[5]。曲美他嗪可以对在发生缺血过程中的心肌细胞产生保护及优化作用,保护心肌发生缺血时的相关能量代谢^[6]。曲美他嗪对血流动力学没有依赖性,是一种全新的具有抗缺血作用的药物,并且以其较小的药物不良反应及优良

的药效学特点开始逐渐成为相关学者首选研究的细胞代谢类调节剂药物^[7-8]。氯吡格雷是临床上抗血小板类的一种全新药物,属于噻吩并吡啶类药物,跟噻氯吡啶比较,其存在结构方面的差异,表现为在侧链处增加了一个羧甲基,却拥有比噻氯吡啶更强的抗血小板效果^[9-10]。临床研究证实,氯吡格雷具有一定的抗炎效果,能够降低高危患者发生相关动脉粥样硬化的风险,抑制斑块破裂之后血栓的形

成,同时抑制相关炎症因子的释放^[11]。本研究中,观察组治疗后LVEDD水平显著低于对照组,LVEF、CO水平显著高于对照组($P<0.05$),说明曲美他嗪联合氯吡格雷用于急性心肌梗死患者能改善患者心功能水平,利于患者恢复。

MIF属于是一种内分泌免疫物质,能限制体内巨噬细胞活动,研究表明,当机体器官异常或功能异常后,会将信号反馈到内分泌-免疫网络,从而激发激素分泌,产生移动因子,并直接作用在巨噬细胞上,引起巨噬细胞快速移动并到达不正常细胞活动区域,发挥其吞噬作用。同时,当该吞噬作用达到一定程度后,内分泌-免疫网络将会受到信号反馈,能限制巨噬细胞过量吞噬^[12-13]。IL-10是一种多功能、多细胞共同分泌的细胞因子,在正常人体中表达水平较高并处于动态平衡状态,能直接参与细胞的增殖、分化,在感染、造血系统及心血管系统中发挥了重要的作用^[14]。本研究中,两组治疗后血清MIF和IL-10水平均显著低于治疗前;观察组治疗后血清MIF和IL-10水平显著低于对照组($P<0.05$)。同时,在本研究中,观察组治疗后心律失常、心源性休克及出血等不良事件发生率均低于对照组($P<0.05$),说明曲美他嗪联合氯吡格雷用于急性心肌梗死患者中安全性较高,有助于降低不良心脏事件发生率。

综上所述,曲美他嗪联合氯吡格雷用于急性心肌梗死患者中能改善患者心功能,降低MIF和IL-10水平,且不增加不良反应及不良心脏事件的发生率,具有一定的临床推广应用价值。

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] 黄晓晖,刘雪姣,周国华.氯吡格雷个体化用药研究进展[J].医学研究生学报,2019,32(4): 443-448.
- [3] 刘东霞.曲美他嗪联合阿托伐他汀治疗急性心梗后早期心绞痛对患者血流变指标的影响[J].临床研究,2019,27(5): 78-79.
- [4] 亓鹏.心肌梗死新定义和更新冠心病二级预防指南解读[J].解放军保健医学杂志,2007,9(4): 250-252.
- [5] 许晓晗,张维君.曲美他嗪在急性心肌梗死中的应用进展[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2011,6(6): 559-561.
- [6] Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Withdrawn: Trimetazidine for stable angina [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 3(3): CD003614.
- [7] Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine [J]. Int J Cardiol, 2019, 293: 39-44.
- [8] Dézsi C A. Trimetazidine in practice: review of the clinical and experimental evidence [J]. Am J Ther, 2016, 23(3): e871-e879.
- [9] 卜晓斐,刘鹏,付晓丽,等.噻吩并吡啶类抗血小板聚集药物研究概况[J].现代药物与临床,2012,27(1): 43-48.
- [10] 倪唤春,范维琥.抗血小板新药—氯吡格雷[J].中国新药杂志,2001,10(12): 888-891.
- [11] 郑丽芳,潘春联,梅元武.氯吡格雷在急性脑梗死中的抗炎作用[J].中国老年学杂志,2014,34(19): 5384-5386.
- [12] 王久凯,王立波.MIF在急性心肌缺血再灌注期间的变化及其意义[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(3): 268-270.
- [13] 芮如平,孙彬.巨噬细胞移动抑制因子基因沉默对急性心肌梗死大鼠心功能的影响及机制[J].山东医药,2018,58(34): 33-36.
- [14] 胡波,叶少雄,陈忠诚,等.急性心肌梗死患者IL-8、IL-10和TNF- α 的水平变化及意义[J].中国现代医学杂志,2006,16(7): 1052-1054, 1057.