

益气化瘀汤对急性心肌梗死再灌注后 心肌微血管保护作用的观察

曲丽霞, 马俊, 朱巧

(山东省烟台市中医院, 山东 烟台 264002)

【摘要】 目的: 观察益气化瘀汤对急性心肌梗死(AMI)患者接受冠状动脉介入治疗(PCI)或溶栓治疗后心肌和微血管的保护作用和可能产生的机制。方法: 选择 97 例成功实施 PCI 或溶栓治疗 ST 段抬高性 AMI 患者, 按随机原则分为两组。常规药物治疗 47 例作为对照组, 同时加服中药益气化瘀汤 50 例作为治疗组。发病后不同时间点观察多普勒二维超声心动图(2-DE)的室壁异常节段恢复率、左室舒张末期容积(LVEDV), 左室射血分数(LVEF)改变及血中炎症介质的变化, 并于 180 d 时与同位素心肌显象结果进行对照分析。结果: 冠状动脉(冠脉)血管重建后: ①治疗组 30 d 室壁异常运动节段恢复率和 180 d 时总恢复率均显著高于对照组。②冠脉重建术后 30、50 和 180 d 益气化瘀汤组室壁运动评分指数(WMSI)较对照组显著恢复。③与 AMI 发生 24 h 内比较, 两组 30 d LVEDV 均增加, 50 d 治疗组趋向稳定, 180 d 时容积增加比率明显缩小。④30 d 两组 LVEF 差异无显著性, 50 d 治疗组逐渐升高, 180 d 明显升高。⑤颈动脉超声检测颈动脉内径和血流速度, 含服硝酸甘油后两组均增加, 且治疗组增加更为明显。⑥两组血中一氧化氮(NO)10 d 后均有升高, 治疗组升高显著; 内皮素(ET)、C-反应蛋白(CRP)10 d 均降低, 但 30 d 治疗组降低更为明显。结论: 益气化瘀汤能降低 WMSI, 提高 LVEDV、LVEF 和总恢复率, 缩短室壁运动异常节段恢复时间, 并可显著降低血中 CRP、ET, 提高 NO 浓度。

【关键词】 益气化瘀汤; 心肌梗死, 急性; 缺血/再灌注损伤

中图分类号: R285.6; R256.2 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)05-0303-04

Observation on protecting effect of Yiqihuayu decoction (益气化瘀汤) on myocardium and micro-vessels of patients with acute myocardial infarction after reperfusion QU Li-xia, MA Jun, ZHU Qiao. *Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264002, Shandong, China*

【Abstract】 Objective: To observe the protecting effect of Yiqihuayu decoction (益气化瘀汤) on myocardium and micro-vessels in patients with acute myocardial infarction (AMI) treated with percutaneous coronary artery intervention (PCI) or thrombolytic therapy and approach the mechanism. **Methods:** Ninety-seven AMI patients with ST segment elevation received PCI or thrombolytic therapy successfully were randomly divided into two groups: control group ($n=47$) accepted conventional medicine only, and Yiqihuayu group ($n=50$) besides the routine treatment, Yiqihuayu decoction was added. The recovery of the ventricular wall abnormal segment, the changes of left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular ejection fraction (LVEF) and inflammatory mediators detected by Doppler's 2-dimensional echocardiography (2-DE) were observed, and contrasted with the results of isotope myocardial development on the 180 th day. **Results:** After coronary artery reconstruction: ①The recovery rates of the ventricular wall abnormal segment were far higher in Yiqihuayu group than control group on the 30 th and 180 th day respectively. ②The recovery rates of ventricular wall motion score index (WMSI) were significantly in Yiqihuayu group better than those of the control group on the 30 th, 50 th and 180 th day. ③The LVEDVs of two groups increased on the 30 th day compared with those within 24 hours after AMI onset. On the 50 th day, the LVEDV in the Yiqihuayu group tended to be stable, and on the 180 th day the increase rate was reduced markedly. ④There was no significant difference in LVEF between two groups on the 30 th day, and LVEF of Yiqihuayu group increased gradually on the 50 th day and significantly increased on the 180 th day. ⑤Ultrasonic examination was used to determine the internal diameter and the blood flow velocity of the carotid artery. After taking nitroglycerine under the tongue, they were increased in the two groups, and increased more significantly in Yiqihuayu group. ⑥In the two groups, the blood nitrogen oxide (NO) increased more significantly in Yiqihuayu group after 10 days. Endothelin (ET) and C-reactive protein (CRP) decreased on the 10 th day, more significantly in Yiqihuayu group on the 30 th day. **Conclusion:** Yiqihuayu decoction could decrease WMSI, ET and CRP, elevate LVEDV, LVEF, NO concentration, shorten recovery time of ventricular wall abnormal segment and elevate total recovery rate.

【Key words】 Yiqihuayu decoction; acute myocardial infarction; ischemia/reperfusion injury

急性心肌梗死(AMI)冠状动脉(冠脉)成功再通后,即使达到心肌梗死试验性溶栓疗法(TIMI)Ⅲ级血流,仍有约 25%的患者并发无复流现象(no-reflow)或慢血流现象(slow-flow),未能真正、有效地恢复心肌细胞的再灌注水平^[1]。因此,减少心肌缺血/再灌注损伤,保持心肌微血管的完整性,改善缺血心肌、恢复心肌细胞功能,已成为再灌注时代的关注热点^[2]。我们应用中药益气化痰汤对急性 ST 段抬高性 AMI 患者再灌注后的心肌保护进行了临床观察研究,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例:选择本院 2000 年 6 月—2005 年 6 月收治的首次 ST 段抬高 AMI 成功再灌注患者 97 例,按随机原则分为益气化痰汤组 50 例(男 40 例,女 10 例)和对照组 47 例(男 39 例,女 8 例)。对照组单纯应用常规治疗 AMI 药物;益气化痰汤组则同时加服益气化痰汤(每次 150 ml,每日 2 次)。两组患者在年龄、性别、病史、梗死部位、血管再通时间、心脏功能、肌酸激酶(CK)及其同工酶(CK-MB)峰值和时间,以及药物治疗和溶栓结果等方面比较,差异均无显著性,有可比性。

1.2 多普勒二维超声心动图(2-DE)检查:97 例患者在发病 24 h 内及 10、30 和 50 d 进行左室长轴、短轴和心尖切面 LDF 检查并保留图像,供分析使用。随机选择 40 例患者检查其 180 d 的 2-DE。

1.2.1 室壁节段运动分析方法:按 16 节段半定量法观察左心室室壁各节段运动情况,比较正常或运动增强、轻或中度减弱、重度或运动消失、矛盾运动,计算室壁运动评分指数(WMSI),两个相邻异常节段有收缩运动改善则作为收缩功能改善的标准。

1.2.2 左心室收缩功能测定方法:分析 2-DE 图像的心尖四腔和两腔切面,以心电图 R 波顶端为舒张末期标志,勾画心内膜边界。根据 Simpson 公式双平面面积-长度法,计算左室舒张末容积(LVEDV)、左室收缩末容积(LVESV)、每搏量(SV)和左室射血分数(LVEF)。

1.3 同位素心肌显像和图像分析:40 例 AMI 患者于检查 180 d 2-DE 的同时,进行同位素心肌显像检查。静息状态下静脉注射^{99m}Tc-MIDI,120 min 时显像,获左心室水平长轴、垂直长轴与短轴,将左室心肌按 16 节段分法进行统计,采用半定量法进行观察评分,得出室壁节段的放射性摄取指数。

1.4 颈动脉血管内皮功能测定方法:测量 97 例患

者于发病后 30 d 时休息和含服硝酸甘油后的颈动脉内径与流速。首先测定患者静息状态下颈动脉内径及流速,随后测定含服 0.5 mg 硝酸甘油 10 min 时的颈动脉内径及流速。

1.5 实验室检查:于 AMI 后 24 h 及冠脉重建后 10 d 和 30 d 抽取 97 例患者的静脉血,应用放射免疫法分别测定患者血中一氧化氮(NO)、内皮素(ET)和 C-反应蛋白(CRP)水平。

1.6 统计学方法:测量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 *t* 检验,计数资料统计用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 2-DE 左心室 WMSI 比较(表 1):冠脉重建术后,益气化痰汤组 WMSI 较对照组有显著恢复,30、50 和 180 d 时差异有显著性(P 均 < 0.01),180 d 同位素心肌显像评分指数:益气化痰汤组(0.617 5)较对照组(0.878 7)显著降低($P < 0.05$)。

2.2 两组的 2-DE 室壁运动异常节段恢复率比较:冠脉血管重建后 24 h 2-DE 检查室壁运动异常节段数,益气化痰汤组为 477 段,占 47.7%,对照组为 377 段,占 47.1%,两组之间比较差异无显著性($P > 0.05$);30 d 益气化痰汤组恢复率为 18.7%,对照组为 11.7%,两组比较差异有显著性($P < 0.01$);50 d 时两组恢复率相当,益气化痰汤组为 14.7%,对照组为 13.6%($P = 0.51$);180 d 时益气化痰汤组达 70.0%,显著高于对照组 51.7%($P < 0.01$)。

2.3 两组 2-DE 的 LVEDV 比较(表 2):冠脉重建后 24 h 两组 LVEDV 比较差异无显著性;30 d 两组 LVEDV 均有增加;50 d 后益气化痰汤组容积增加稳定,对照组继续增加;180 d 时益气化痰汤组容积增加比率明显缩小,对照组改变不明显。

2.4 两组 2-DE 的 LVEF 比较(表 2):冠脉重建后 24 h 和 30 d 两组 LVEF 比较差异无显著性;50 d 后益气化痰汤组 LVEF 逐渐升高,对照组无明显变化;180 d 时益气化痰汤组较对照组明显升高($P < 0.05$),提示活血化瘀治疗能提高心脏射血分数。

2.5 两组血中 NO、ET 和 CRP 浓度比较(表 3):随着冠脉重建时间的延长,两组血中 NO 均有升高,ET 和 CRP 下降(P 均 < 0.05);且益气化痰汤组变化程度较对照组明显。

2.6 两组颈动脉血管内皮功能比较(表 4):含服硝酸甘油后,两组颈内动脉内径均较静息状态下显著扩张(P 均 < 0.05),且治疗组较对照组更显著;服药后两组血流流速均较静息状态下显著下降(P 均 $<$

表 1 两组治疗前后 2-DE 的 WMSI 变化($\bar{x} \pm s$)Table 1 Changes of WMSI detected by 2-DE before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(例) | 24 h | 10 d | 30 d | 50 d | 180 d |
|--------|-------|-----------|-----------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 益气化痰汤组 | 50 | 1.77±0.17 | 1.70±0.17 | 1.57±0.19* [△] ** | 1.40±0.17* ^{△△} ** | 1.37±0.17* ^{△△} ** |
| 对照组 | 47 | 1.72±0.20 | 1.76±0.19 | 1.75±0.19 | 1.65±0.21 | 1.57±0.27* [△] * |

注:与 24 h 比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 10 d 比较:[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与 30 d 比较:[△] $P < 0.05$;与对照组比较:[#] $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后 2-DE 的 LVEDV 和 LVEF 变化($\bar{x} \pm s$)Table 2 Changes of LVEDV and LVEF detected by 2-DE before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(例) | LVEDV | | | | LVEF | | | |
|--------|-------|--------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------|-----------|-------------------------|-------------------------|
| | | 24 h | 30 d | 50 d | 180 d | 24 h | 30 d | 50 d | 180 d |
| 益气化痰汤组 | 50 | 138.17±23.77 | 150.71±27.57* [#] | 143.27±29.95* [#] | 145.27±27.93* [#] | 0.53±0.08 | 0.57±0.09 | 0.59±0.08* [#] | 0.58±0.08* [#] |
| 对照组 | 47 | 146.47±33.17 | 164.17±27.77* | 165.70±32.67* | 162.37±32.67* | 0.55±0.08 | 0.53±0.08 | 0.53±0.08 | 0.54±0.08 |

注:与 24 h 比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较:[#] $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$

表 3 两组治疗前后 NO、ET、CRP 的变化($\bar{x} \pm s$)Table 3 Changes of NO, ET and CRP before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(例) | NO | | | ET | | | CRP | | |
|--------|-------|-------------|----------------------------|----------------------------|------------|-------------|--------------------------|-------------|-------------|--------------------------|
| | | 24 h | 10 d | 30 d | 24 h | 10 d | 30 d | 24 h | 10 d | 30 d |
| 益气化痰汤组 | 50 | 61.14±23.47 | 157.00±57.97* [#] | 206.47±66.99* [#] | 97.07±9.08 | 81.07±10.7* | 67.77±8.70* [#] | 130.70±7.07 | 89.70±3.07* | 17.07±9.07* [#] |
| 对照组 | 47 | 68.33±26.50 | 128.27±40.77* | 191.57±55.92* | 91.07±8.09 | 87.07±9.01* | 80.72±8.36* | 137.07±9.01 | 97.07±6.07* | 21.07±8.07* |

注:与 24 h 比较:* $P < 0.05$;与对照组比较:[#] $P < 0.05$

0.01),但两组之间差异无显著性($P > 0.05$)。

表 4 两组颈内动脉血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of carotid artery endothelium function between two groups($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(例) | 颈内动脉内径(mm) | | 血流流速(cm/s) | |
|--------|-------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|
| | | 静息状态 | 服硝酸甘油后 | 静息状态 | 服硝酸甘油后 |
| 益气化痰汤组 | 50 | 5.01±0.59 | 5.50±0.50* [#] | 87.5±16.7 | 77.4±16.7* [#] |
| 对照组 | 47 | 5.01±0.59 | 5.45±0.51* | 81.8±22.0 | 77.9±17.3* [#] |

注:与静息状态比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较:

[#] $P < 0.05$

3 讨论

AMI 后冠脉再通无心肌再灌注(无复流现象)和心肌缺血/再灌注损伤的重要机制之一是心肌微血管内皮细胞功能受损及微血管完整性破坏。当心肌缺血、缺氧时,内皮细胞合成、分泌活性物质的功能紊乱,造成心肌进一步损伤^[1]。已证实 ET 和 NO 是一对重要的血管内分泌物质,对循环系统的正常功能如血管张力、血压及器官效应等起重要的调节作用^[2]。反映患者体内炎症活动程度的 CRP 水平与 AMI 密切相关,在溶栓治疗后明显升高^[3];CRP 的大量产生,可通过其受体活化,直接(浸润、聚集)或间接(产生细胞因子)作用而造成血管损伤^[4]。

中医学认为 AMI 病在心络,主要病机为瘀血、寒凝、气滞所致心络不通。益气化痰汤方根据中医学益气通络、扶正固本理论,结合临床经验组方,主要成分有人参、三七、水蛭、土元、麦冬、五味子、生地、

当归、蜈蚣等,具有益气活血、通络止痛作用。包括单体、复方制剂在内的中药对心肌缺血/再灌注损伤和血管内皮功能有一定保护作用^[5,6]。本结果显示,加用益气化痰方可显著降低 180 d 时 2-DE 的 WMSI 和同位素心肌显像填充异常指数,效果优于对照组。提示益气化痰方可缩小梗死面积,使室壁运动异常节段恢复时间提前,并显著改善 LVEDV,减少心室重构,改善左心室整体收缩功能,恢复时间也明显优于对照组;同时降低 ET、CRP 浓度,提高 NO 水平,从而改善氧自由基对心肌的损伤。说明益气化痰方有改善心肌缺血/再灌注损伤程度,保护微血管内皮细胞功能,抑制细胞凋亡的药理特点,是其保护心肌微循环完整性的机制之一。

参考文献:

- [1] 吴以岭. 络病学[M]. 北京:中国科学技术出版社,2004:370.
- [2] 罗助荣,盖晓波,郑卫星,等. 葛根素治疗不稳定型心绞痛及对凝血纤溶活性和内皮功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2000,7:105-106.
- [3] 张京梅,李培杰,曹雯,等. 急性首次 Q 波梗死患者 C-反应蛋白的临床研究[J]. 中国危重病急救医学,2001,13:159-161.
- [4] 杨胜利,刘惠亮,何作云. 炎症和急性冠状动脉综合征[J]. 中国危重病急救医学,2004,16:570-573.
- [5] 易慧智,吴伟康,侯灿. 中药防治心缺血/再灌注损伤的研究进展[J]. 中西医结合杂志,1995,15:509-511.
- [6] 贺运河,陈镜合. 中药抗心肌缺血-再灌注损伤作用的机制研究现状[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2004,2:165-167.

(收稿日期:2006-01-02)

(本文编辑:李银平)