

四逆汤防治急性心肌梗死溶栓疗法再灌注损伤的动态心电图研究*

吴伟康¹ 苏建文² 林曙光² 陈鲁源² 侯 灿¹ 陈纪言²

内容提要 目的 探讨四逆汤对急性心肌梗死溶栓后再灌注损伤的改善作用。方法 采取随机病例对照方法,对 22 例急性心肌梗死溶栓患者服药前后分别进行动态心电图监测。结果 急性心肌梗死溶栓治疗的患者服用四逆汤后的弓背型 ST 段抬高持续时间、心肌梗死总负荷、QRS 波群记分、Q-T 离散度、再灌注心律失常发生率均比单纯的溶栓治疗显著降低 ($P < 0.05$)。结论 四逆汤有助于改善急性心肌梗死溶栓治疗后的再灌注损伤。

关键词 动态心电图 四逆汤 心肌梗死 血栓溶解疗法

Clinical Study on Effect of Sini Decoction on Ischemia/Reperfusion Injury by Holter Monitoring in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Thrombolytic Therapy WU Wei-kang, SU Jian-wen, LIN Shu-guang, et al *Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou (510089)*

Objective: To observe the clinical effect of Sini Decoction (SND) on ischemia/reperfusion injury in acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** Randomized case-control clinical trial was conducted to observe the change of Holter monitoring in 22 cases of AMI treated with thrombolytic therapy before and after treatment. **Results:** The lasting time of acute ST segment, total burden of myocardial infarction, QRS score, QT dispersion and occurrence of reperfusion arrhythmia in patients received SND treatment were lower than those untreated with SND ($P < 0.05$). **Conclusion:** SND is helpful in improving reperfusion injury of thrombolytic therapy in AMI patients.

Key words Holter monitoring, Sini Decoction, myocardial infarction, thrombolytic therapy

尽早、及时地进行溶栓治疗是挽救急性心肌梗死患者生命的重要手段。溶栓治疗虽然能够有效地恢复闭塞的冠状动脉血流重新再灌注,但它会诱发再灌注损伤,加重心肌细胞的损害。本研究采用动态心电图探讨了四逆汤治疗急性心肌梗死溶栓后再灌注损伤的疗效,现报告如下。

临床资料

1 病例选择 22 例急性心肌梗死患者的心电图至少有两个以上导联 ST 段抬高 $\geq 0.1\text{mV}$,舌下含硝酸甘油无效,心肌酶学显著升高,符合冠心病急性心肌梗死的诊断标准⁽¹⁾,并排除溶栓治疗的禁忌性疾病。所有急性心肌梗死的患者都在发病 6h 内给予溶栓治疗。溶栓药物采用日本绿十字药厂生产的尿激酶。溶栓疗法为先在 5~10min 内推注尿激酶 24 万 u,再用

72 万 u 尿激酶在 30~60min 内静脉滴注完,随后用肝素 50mg 静脉推注,再在 8h 后口服华法令,使凝血酶原时间(PT)值维持在正常值的 2~2.5 倍。冠状动脉再通的判定标准 (1)胸痛迅速缓解 (2)用药后 1h 内升高的 ST 段迅速回降 $> 50\%$ (3)用药后 2h 内新出现室性早搏或加速性室性自主心律 (4)房室或心室传导阻滞的正常化 (5)心肌酶的肌酸磷酸激酶(CPK)和乳酸脱氢酶同工酶(LK-MB)峰值提前在 14h 内出现,符合上述 2 项以上者判定为血管再通⁽²⁾。所有病例溶栓治疗后均具备 2 项上述条件,全部判定为冠状动脉再通。

2 临床资料 将 22 例急性心肌梗死溶栓治疗患者随机分为服药组和对照组,每组各 11 例。服药组男 6 例,女 5 例,年龄 55~66 岁,平均(57.8±2.9)岁;病程 3~15 年,平均 6.8 年;心肌梗死部位为前壁 4 例,广泛前壁 2 例,前间壁 3 例,下壁 2 例。对照组男 6 例,女 5 例,年龄 57~68 岁,平均(58.1±2.9)岁;病程 3~15 年,平均 7.2 年,心肌梗死部位为前壁 2 例,广

* 本课题为广东省中医药管理局科研基金资助项目(No. 97232)

1. 中山大学中西医结合研究所(广州 510089); 2. 广东省人民医院

泛前壁 2 例,前间壁 4 例,下壁 3 例。两组患者临床特征相似,经统计学处理差异无显著性($P>0.05$)。

方 法

1 药物 四逆汤口服液由广州市陈李济制药厂研究所专门研制,每瓶 25ml,含附子 10g,干姜 4g,炙甘草 6g。

2 服药方法 服药组患者于溶栓前开始服用四逆汤口服液,每天 1 次,每次 25ml,直至溶栓治疗后 7 天。对照组只做溶栓治疗。

3 观察方法 所有患者从溶栓治疗开始,立刻做动态心电图 Holter 连续记录 24h 心电的变化。动态心电图记录仪为美国 Marquette 公司生产,反应频率 0.05~100Hz。受检者佩带记录仪以 CM1、CM5 和 ML 三导联磁带记录 24h,同时嘱患者记录生活日志,由医护人员负责监察。

记录磁带采用 Holter 计算机系统对心电资料进行自动分析。缺血性 ST 段按 Schang 的诊断标准⁽³⁾,室上性心律失常按 Kleiger 的分级法⁽⁴⁾,室性心律失常按 Lown 的分级法⁽⁵⁾。QRS 波群记分按 Wanger 的记分标准⁽⁶⁾,由专人测量各导联 Q-T 间期,每一导联连续 3 个 Q-T,取其平均值。根据 Bazett 公式计算 Q-T 离散度:Q-Td = Q-Tmax - Q-Tmin、Q-Tc = Q-T/ $\sqrt{R-R}$ 、Q-Tcd = Q-Tcmax - Q-Tcmin 的数值⁽⁷⁾。另外,以弓背型 ST 段抬高的最大幅度及持续时间的乘积的总和作为心肌梗死总负荷。

4 统计学方法 计量资料采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 两组患者心肌坏死损害的比较 见表 1。Holter 检测发现服药组和对照组的弓背型 ST 段抬高的最大幅度差异无显著性($P>0.05$),但服药组的弓背型 ST 段抬高持续时间和心肌梗死总负荷比对照组显著降低($P<0.05$),提示四逆汤有助于改善患者心肌坏死的损害。

2 两组患者 QRS 波群记分和 Q-T 离散度的比较 见表 2。虽然服药组和对照组的 Q-Td 与 Q-Tc

表 1 两组患者心肌坏死情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	弓背型 ST 段抬高 最高幅度(mm)	弓背型 ST 段抬高 持续时间(min)	心肌梗死总负荷 (mm×min)
服药	11	2.9±0.2	141.6±21.6*	391.6±34.8*
对照	11	3.2±0.2	169.7±28.2	517.9±46.5

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 2 两组患者 QRS 波群记分和 Q-T 离散度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	QRS 波群记分	Q-Td(ms)	Q-Tc(ms)	Q-Tcd(ms)
服药	11	4.8±2.2*	40.9±12.6	412.6±20.8	41.3±16.7*
对照	11	5.6±3.1	43.7±14.8	449.5±21.6	58.5±21.2

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 3 两组患者再灌注心律失常发生率的比较 [例(%)]

组别	室性 早搏	室性心 动过速	心室 颤动	加速性室性 自主心律	窦性心 动过缓	房室传 导阻滞	房室交界区 心律失常	右束支传 导阻滞
服药	10(90.9)	3(27.2)*	1(9.1)*	1(9.1)	3(27.3)*	4(36.4)	1(9.1)	2(18.2)
对照	10(90.9)	7(63.6)	4(36.4)	1(9.1)	4(36.4)	4(36.4)	1(9.1)	2(18.2)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

比较,差异无显著性($P>0.05$),但反映 Q-T 离散度更为准确的 Q-Tcd 指标,则发现服药组显著短于对照组($P<0.05$),并且服药组的 QRS 波群记分显著低于对照组($P<0.05$),提示四逆汤有助于改善急性心肌梗死患者的 QRS 波群记分和 Q-T 离散度。

3 两组患者再灌注心律失常发生率的比较 见表 3。服药组和对照组的室性早搏、加速性室性自主心律、房室交界区心律失常、右束支传导阻滞发生率差异无显著性($P>0.05$),但服药组的室性心动过速、心室颤动、窦性心动过缓、房室传导阻滞发生率显著低于对照组($P<0.05$),提示四逆汤有助于减少急性心肌梗死患者再灌注心律失常的发生。

讨 论

急性心肌梗死患者,由于冠状动脉急性血栓闭塞,大约闭塞 20~40min 后,心肌即出现坏死;大约闭塞 6~8h 后,心肌已恶化为不可逆损伤。本研究在发病 6h 内立刻进行溶栓治疗,使血栓迅速溶解,恢复闭塞的冠状动脉血流重新再灌注,但心肌组织获得血流再灌注的同时,会引起再灌注损伤⁽⁸⁾。再灌注损伤发生的重要因素之一是毒性自由基的损害作用。当心肌缺血时,由于 ATP 的分解形成次黄嘌呤,为黄嘌呤氧化酶提供基质,在缺血心肌恢复灌注重新供氧的时候,残留的基质由于获得氧而形成氧自由基,氧自由基的进一步堆积引起心肌损伤。四逆汤能够清除再灌注过程中产生的氧自由基,我们的动物实验⁽⁹⁾和临床试验⁽¹⁰⁾已作报道。因此,我们选择四逆汤对急性心肌梗死溶栓治疗患者进行再灌注损伤的防治。

弓背型 ST 抬高是心肌梗死“损伤电流”的心电表现,心肌梗死总负荷反映了心肌坏死的心电变化累积程度。QRS 波群记分是对已无生机的坏死心肌丧失心电极化能力的评价。以上三个指标数值越大,说明心肌梗死面积越大,对左心室射血功能和左心室舒张功能损害的影响更大。研究结果发现,服用四逆汤后,急性心肌梗死溶栓治疗患者的弓背型 ST 段抬高持续

时间缩短,心肌梗死总负荷降低, QRS 波群记分下降,表明四逆汤能有效地清除氧自由基,减轻闭塞的冠状动脉重新开放带来的血流再灌注损伤,促进尚未梗死心肌的血流重新供应,从而挽救缺血心肌,缩小梗死面积,保护左心室功能,降低急性泵衰竭和心源性休克等并发症的发生。

Q-T 离散度主要反映心肌细胞不应期的不均一性。急性心肌梗死患者的 Q-T 离散度值越高,则发生室性心动过速、心室颤动的机会率越大,导致猝死的危险性增高。研究结果发现,服用四逆汤后,急性心肌梗死患者的 Q-T 离散度降低,表明四逆汤清除了氧自由基,减轻心肌再灌注损伤,增强了细胞膜的稳定性,使心肌复极的不均匀性显著降低,心肌梗死患者发生猝死的风险下降。

急性心肌梗死溶栓治疗使闭塞血管再通,恢复血流灌注时,可引起再灌注心律失常。本研究资料发现再灌注心律失常主要表现为室性早搏,致死性再灌注心律失常主要表现为室性心动过速和心室颤动,危害性再灌注心律失常主要表现为窦性心动过缓和房室传导阻滞。研究结果发现,服用四逆汤后,虽然未能明显降低室性早搏的发生率,但是能够降低致死性再灌注心律失常和危害性再灌注心律失常的发生率,表明四逆汤能及时地清除氧自由基,减轻心脏传导系统的受损,降低再灌注心律失常的发生,利于预防致死性再灌注心律失常的发作,避免危害性再灌注心律失常的形成,有助于提高急性心肌梗死的生存率。

及时地处理急性心肌梗死溶栓治疗引起的再灌注损伤问题,早已是一个迫切需要解决的课题。本研究采用动态心电图进行临床研究的结果表明:四逆汤能够改善急性心肌梗死溶栓治疗后的心肌缺血,降低心肌组织复极的不均匀性,预防再灌注心律失常的发生,

提高溶栓治疗心肌梗死患者的预后。如果日后临床广泛应用四逆汤,可望取得更好的疗效,为这一领域的研究开辟新的思路。

参 考 文 献

1. 国家心脏病学会和协会及世界卫生组织命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断. 中华心血管病杂志 1981 ;6(1):75—76.
2. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993 ;329:673—682.
3. Schang SJ. Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity. Am J Cardiol 1997 ;39:396—397.
4. Kleiger RE. Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. Chest 1974 ;65:483—491.
5. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation 1971 ;44:130—139.
6. Wanger CS, Preye CJ, Palmeri ST, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarction size. Circulation 1982 ;65:342—348.
7. Campbell Rwf, Cardiner P, Amos PA, et al. Measurement of the QT interval. Eur Heart J 1985 ;6(Suppl D):81—89.
8. Simpson PJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury. J Lab Clin Med 1987 ;110:13—21.
9. 吴伟康, 侯 灿, 罗汉川, 等. 四逆汤对缺血心肌 NBF、OFR 浓度、SOD 活性及 MDA 含量的影响. 中山医科大学学报 1993 ;14(4):292—295.
10. 苏建文, 林曙光, 吴伟康, 等. 四逆汤对经皮冠状动脉腔内成形术心肌顿抑的保护作用. 中国药学杂志 1997 ;32(12):740—743.

(收稿 2000-12-18 修回 2001-07-23)

灯盏细辛注射液临床应用学术研讨会征文通知

灯盏细辛注射液是由深圳市生物谷科技有限公司下属的云南生物谷灯盏花药业有限公司独家生产的中成药注射液,主要作用为活血祛瘀、通络止痛,用于缺血性中风、冠心病、心绞痛等疾病。为系统地总结临床医生的应用体会,深圳市生物谷科技有限公司与中国中西医结合杂志社决定联合举办灯盏细辛注射液临床应用学术研讨会。

1 征文内容 依据灯盏细辛注射液改善微循环,抗血栓形成及对血流流变学的影响和基本药理作用,探讨灯盏细辛注射液在治疗相关疾病中的作用机理、疗效和新的治疗方向。

2 建议选题 (1)灯盏细辛注射液在改善糖尿病并发症中的应用。(2)灯盏细辛注射液在治疗缺血性脑血管病中的应用。(3)灯盏细辛注射液在冠心病、心绞痛治疗中的应用。(4)灯盏细辛注射液在呼吸系统疾病中的应用。(5)灯盏细辛注射液在肾病中的应用。(6)灯盏细辛注射液在其他缺血性和伴有微循环障碍性疾病中的应用。

3 征文要求 4000 字左右全文及 800 字摘要各 1 份请打印。姓名、单位、地址及邮政编码请务必写清楚,并请自留底稿。

4 征文截止日期 2002 年 6 月 30 日(以邮戳为准)。征文请寄:北京西苑操场 1 号中国中西医结合杂志社沈青收,邮编 100091,请在信封左上角注明“灯盏细辛征文”字样。

5 评审及颁奖办法 所有来稿均由《中国中西医结合杂志》社组织有关专家进行评审,入选论文编印成论文集并邀请作者参加“灯盏细辛注射液临床应用研讨会”,其中选出的优秀论文将由深圳市生物谷科技有限公司和中国中西医结合杂志社在研讨会上颁奖。部分优秀论文将在《中国中西医结合杂志》发表。会议期间将邀请有关专家进行讲座,并由中国中西医结合学会授予继续教育学分。

会议时间、地点另行通知。