

· 综述 ·

中西医结合溶栓治疗急性心肌梗死研究进展

杨传华 陆 峰

静脉溶栓疗法在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)中的地位已然确立^[1]。然而,溶栓疗法仍然存在许多亟待解决或有争议的问题,如在全部患者中仅约 1/3 适于并接受溶栓治疗,而不适于溶栓治疗者病死率更高;“再灌注假象”——实际上溶栓疗法仅能使 1/4 左右的患者达到冠状动脉(冠脉)充分持久再通,即使给予最佳溶栓方案也仅能使 54% 的 AMI 患者获得充分再灌注,且早期和晚期病死率仍较高^[2],无论使用何种溶栓药物,其梗死相关血管(infarction-related artery, IRA)开通率的极限为 75%~85%;“早期危险”——溶栓后头 24h 病死率增高;缺血事件复发率较高(15%~20%),约 0.3%~1% 并发颅内出血,且不可预测等。在 AMI 溶栓时应用具有我国特色的药物来降低溶栓过程中的副作用,增加溶栓疗效,可能是一条值得探索的途径^[3]。

1 开通 IRA 和防治再闭塞

溶栓治疗使 IRA 尽早、尽快、充分而持续地再灌注是一主要目标,IRA 的开放——冠脉再通,包括有使闭塞冠脉再通的能力和成功再灌注后再闭塞的倾向两方面因素,与 AMI 病死率密切相关。李静等^[4]选择发病 6h 内的 AMI 患者,随机分为对照组($n=19$)和治疗组($n=28$)给予尿激酶(Urokinase, UK)[(100~150)×10⁴U]或重组组织型纤溶酶原激活剂(50~100mg)静脉滴注以及常规阿司匹林、肝素、硝酸甘油等治疗,治疗组加用逐痹汤(丹参 30g 煎汁 100ml 分上、下午空腹温服,每次并冲服三七粉 1.5g,7 天为 1 个疗程)。两组的临床冠脉再通率^[5](81.2%、61.9%)、临床病死率(2.6%、8.3%)、并发症(4.7%、10.2%)比较差异有显著性(P 均 <0.01),再梗死率(3.5%)略低于对照组(6.1%),但差异无显著性($P>0.05$);治疗组的血液流变学指标较对照组明显改善($P<0.05$),两组的纤维蛋白原均略有下降,但无明显差异。表明逐痹汤具有提高冠脉再通、降低临床病死率和并发症的作用。卢健棋等^[6]将 42 例 AMI(发病 6h 内或发病 6~24h 而 ST 段仍明显抬高)患者随机分为两组:常规治疗组($n=21$)接受 AMI 常规治疗;水

蛭组($n=21$)加用水蛭注射液(皮试阴性),首剂 6~10ml 入液 100ml 静脉滴注,1h 内滴完,如无出血现象,第 2~14 天减量至 2~4ml/天,维持凝血酶原时间为正常对照的 1.5~2.0 倍,不应用肝素等抗凝药物和阿司匹林。临床冠脉再通率^[7]:水蛭组高于常规治疗组(38.10%比 9.52%, $\chi^2=4.725$, $P<0.05$)。住院病死率:水蛭组死亡 3 例(14.29%),常规治疗组死亡 6 例(28.57%),两组间差异无显著性($\chi^2=0.566$, $P>0.05$);水蛭组 6h 内溶栓者无死亡,6~12h 溶栓者低于常规治疗组(10.00%比 28.57%, $P<0.05$),大于 12h 溶栓者两组间差异无显著性(22.22%比 28.57%, $P>0.05$)。水蛭组无 1 例发生出血或过敏反应。早期应用水蛭注射液可明显提高冠脉再通率,降低病死率;水蛭素的促纤溶作用可能是水蛭注射液溶栓机制。范金茹等^[8]将 AMI(发病 ≤ 12 h)患者随机分为对照组($n=20$)和治疗组($n=26$),均予 UK 150×10⁴U 静脉滴注,治疗组加用自制心痛灵(0.3g 1 片)舌下含服,前 2h 每 30min 含服 1 片,之后改每 4h 1 片,24h 后改为 0.6g,每天 3 次,共用 3 天)。治疗组的临床冠脉再通率^[9](80.8% vs 45.0%, $P<0.05$)、冠脉再通指征阳性发生率和再灌注心律失常恢复率(均 $P<0.05$)均高于对照组。心痛灵与 UK 合用可明显提高疗效,并使再灌注心律失常迅速恢复,并作用可能与扩冠、抗再灌注损伤有关。盛净等^[3]观察了灯盏细辛干预血小板、凝血、纤溶等功能对 AMI 溶栓治疗的影响。结果表明:在犬急性冠脉血栓形成时应用 UK 溶栓治疗后血小板功能、凝血-抗凝血、纤溶等方面均发生了明显变化,血小板聚集率增加、血栓素 B₂(TXB₂)升高,6-酮-前列环素 F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α})降低。单纯 UK 溶栓治疗有一定再通率,但再通时间较长,并有明显的再闭塞发生率;在 UK 溶栓治疗同时应用灯盏细辛能明显改善血小板聚集率、TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 等方面的变化($P<0.001$),并能够升高血中组织型纤溶酶原激活物(tPA)($P<0.001$)、抗凝血因子Ⅲ($P<0.05$)浓度,降低纤溶酶原激活物抑制物(PAI)浓度($P<0.001$)。这可能是急性冠脉血栓形成后联合溶栓治疗使再通率增加,再闭塞减少的原因之一。赖世英等^[10]将实验性心肌梗死犬随机分为 A 组($n=6$)和 B 组($n=8$),均于血栓形成后 20min 从左冠脉前降支近端泵入 UK,判

断溶栓再通后 A 组用穿心莲有效成分 API_{0134} $50\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉滴注 1h, 然后静脉注射 API_{0134} $4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, B 组用生理盐水加溶剂静脉滴注 1h。病理检查显示 A 组冠脉再闭塞发生率为 16.70% (1/6), B 组为 87.5% (7/8)。结果表明, 在血栓形成时、溶栓后 4h~3 天期间血浆血小板膜表面 α -颗粒蛋白(GMP-140)均明显升高($P<0.05$), B 组溶栓后 30 天时 GMP-140 仍升高($P<0.01$), 而 A 组在用 API_{0134} 30 天时 GMP-140 已接近正常。在血栓形成时血浆 TXB_2 均显著升高($P<0.05$), B 组(溶栓后再闭塞率较高)在溶栓后 4h~3 天期间 TXB_2 水平呈进行性升高($P<0.01$), A 组(溶栓后再闭塞率较低)溶栓后 4h 即较血栓形成时明显下降, 且呈逐渐下降趋势($P<0.01$), 3 天后已接近正常。说明 API_{0134} 可抑制溶栓后血小板活化, 特别是减少 TXB_2 的产生, 具有较强的抗溶栓后再闭塞的作用。其机制可能与 API_{0134} 抑制细胞内钙调素非依赖型环核苷酸磷酸二酯酶活性, 增加细胞内环磷酸腺苷浓度, 减少血小板的活化和释放, 以及 API_{0134} 具有的促纤溶和保护内皮等功能有关; 提示 GMP-140 和 TXB_2 水平在血栓形成和再闭塞过程中的变化趋势相似, 其动态测定对溶栓后再闭塞的发生可能有一定的预报价值, 也可为临床判断溶栓后再闭塞提供新指标^(10,11)。

2 防治溶栓后心肌缺血-再灌注损伤

溶栓再灌注治疗后的缺血-再灌注损伤直接降低了溶栓的“净效益”, 如何减轻再灌注损伤以取得更好的“净效益”, 是当前关注的热点。陈民等⁽¹²⁾将 58 例 AMI 患者随机分为常规治疗组(UK, $n=31$)和合用参麦组(SUK, $n=27$), 均给予 UK [(100~150) $\times 10^4$ U 静脉滴注]、阿司匹林(溶栓前口服 300mg, 后改为 100mg/天, 5 天后改为 50mg/天)、肝素[治疗后平均 4h 开始静脉滴注(100~200)mg/d, 第 2 天 7500U, 使全血凝固时间保持在正常值的 1.5~2.0 倍, 5~7 天后停用], SUK 组加用参麦注射液 60ml/天, 连用 7~10 天。SUK 组静脉溶栓时再灌注心律失常的发生率、溶栓治疗并发症(严重心律失常和心力衰竭)发生率显著下降(均 $P<0.05$), SUK 组的病死率、梗死后心绞痛及休克的发生率亦明显低于 UK 组, 同时 SUK 组较 UK 组的出血并发症及过敏反应也有所下降。其作用机制可能与参麦注射液具有加速损伤心肌细胞 DNA 复制和蛋白质合成, 有利于损伤修复, 且具有清除氧自由基效应有关, 建议应用参麦注射液以 7~10 天为宜。韩国杰等⁽¹³⁾将 AMI 患者随机分为对照组($n=44$)和黄芪组($n=38$), 均给予 UK (100~150) $\times$

10^4 U 静脉滴注、口服阿司匹林(溶栓前 300mg, 连用 3 天, 改为 50mg/天)、皮下注射肝素钠(溶栓后第 2 天 7500U, 使凝血时间维持在正常值的 1.5~2.0 倍, 连用 5~7 天), 黄芪组同时加用黄芪注射液 60ml 静脉滴注, 每天 1 次, 连用 10 天。黄芪组的冠脉再通率(60.53% vs 56.82%)略高, 休克率(2.63% vs 9.09%)和病死率(5.26% vs 11.36%)略低, 但组间差异无显著性(均 $P>0.05$); 冠脉再通间接指征⁽⁹⁾中, 黄芪组和对照组再灌注性心律失常发生率(55.56% vs 82.86%)、心力衰竭发生率(7.89% vs 31.82%)及梗死后心绞痛发生率(2.63% vs 20.45%)的差异均有显著性(均 $P<0.05$)。认为黄芪注射液配合 UK 可提高疗效, 减少再灌注性心律失常等并发症和降低病死率。王维展等⁽¹⁴⁾将入选 AMI 患者(排除右室梗死者)按入院顺序单、双号随机分为治疗组($n=59$)和对照组($n=56$), 溶栓时间分别为(4.6 $\pm$ 0.8)h 和(4.5 $\pm$ 0.9)h, 均在常规治疗基础上行 UK (120~150) $\times 10^4$ U 静脉溶栓, 治疗组同时加用复方脉络宁 40~50ml 静脉滴注, 每天 1 次, 连用 7 天, 并检测两组患者溶栓前即刻、溶栓后每隔 3~4h(连续 3 次)、24h、72h 的血浆丙二醛(MDA)和尿酸(UA)浓度。结果治疗组溶栓前后血浆 MDA 浓度的差异无显著性($P>0.05$), 对照组血浆 MDA 浓度较溶栓前明显升高($P<0.01$), 两组溶栓后同期相比对照组均高于治疗组(均 $P<0.01$); 两组溶栓后 4h 血浆 UA 浓度明显升高($P<0.05$), 两组溶栓后同期相比对照组较治疗组升高($P<0.05$)。提示脉络宁防治再灌注损伤安全有效, 作用机制主要与清除氧自由基和抑制其生成有关。

3 保护再灌注后左心功能

AMI 后左心室重构和心功能是影响患者预后的重要因素。Logistic 分析表明, 影响 AMI 后存活的 3 个主要预后因素依次是: 左心室收缩末容积(LVESV)、左心室舒张末容积(LVEDV)及左心室射血分数(LVEF)⁽¹⁵⁾。李文等⁽¹⁶⁾对 54 例 AMI 患者(急诊冠脉球囊扩张加支架植入成功 9 例, 静脉溶栓再通者 45 例)随机分为灯盏花组($n=29$): 行再灌注治疗同时予灯盏花注射液 45mg 静脉滴注; 对照组($n=15$): 再灌注治疗后予常规处理。结果灯盏花组治疗 2 天的 LVESV[(71.5 $\pm$ 26.4)ml vs (99.8 $\pm$ 18.8)ml, $P<0.05$]、LVEDV[(148.9 $\pm$ 41.9)ml vs (174.5 $\pm$ 27.2)ml, $P<0.05$]、LVEF[(52.6 $\pm$ 6.4)ml vs (43.4 $\pm$ 7.1)ml, $P<0.01$]、舒张期充盈速度 E 峰/A 峰值(0.87 $\pm$ 0.21 比 0.78 $\pm$ 0.19, $P<0.01$)均较同时期对照组明显改善, 而对照组 2 周时收缩功能及舒张功能

较 2 天时方有明显改善。表明在再灌注治疗过程, 灯盏花能使顿抑心肌的心功能恢复加快而得到最佳的再灌注疗效。

4 减少溶栓后早期合并症

董泉珍等^[17]对 20 年中收治的 304 例 AMI 的临床疗效和中医辨证论治规律进行回顾性分析。表明早期溶栓治疗[发病 6h 内入院且年龄 < 75 岁, 予 UK(120~150) × 10⁴U 静脉滴注]可显著降低住院病死率; 中医药治疗有助于降低心律失常、泵衰竭、栓塞等并发症; 脉象、舌象和症候统计反映中医辨证以气虚、血瘀、痰浊为主, 治法以益气活血、豁痰通痹为主。李国勤等^[18]将 AMI(发病 6h 内, 年龄 < 70 岁)患者采用单、双号随机分为治疗组($n=51$)和对照组($n=50$), 均给予 UK 150 × 10⁴U 静脉滴注、阿司匹林(溶栓前口服 300mg, 连用 3 天, 改为 50mg/天, 疗程共 4 周)、肝素(溶栓后 12h 测定凝血酶原时间或全血凝固时间, 若较前减少 1.5 倍, 应用 7500U 皮下注射, 每 12h 1 次, 连用 5 天), 治疗组加用川芎嗪 160mg 和复方丹参注射液 30ml 静脉滴注, 每天 1 次, 连用 7 天, 并口服中药[桂枝 8g 栝蒌 15g 薤白 6g 郁金 10g 黄芪 30g 红参 6g 檀香 6g 石菖蒲 6g 生大黄 6g(后下)]煎剂 4 周。治疗组的血管再通率⁽⁷⁾(68.63% vs 56.00%, $P<0.05$)、4 周病死率(3.92% vs 10.00%, $P<0.001$)、出血发生率(1.96% vs 10.00%, $P<0.001$)、休克发生率(3.92% vs 8.00%, $P<0.05$)、心力衰竭发生率(5.88% vs 16.00%, $P<0.01$)、严重心律失常发生率(11.76% vs 22.00%, $P<0.001$)均优于对照组。

如上所述的中西医结合方案已获得了初步疗效, 但其确切的作用机制尚未完全阐明。今后, 应在循证心血管医学(evidence-based cardiovascular medicine)即以“证据为基础”的概念和模式指导下, 通过大规模、多中心、前瞻性、盲法的随机对照临床试验(randomized clinical trial), 合理筛选药物, 真正评价药物治疗手段对预后终点(outcome end-point)而不仅是对临床替代终点(clinical surrogate end-point)的影响, 以进一步发展和完善中西医结合溶栓疗法。

参 考 文 献

1. The GUSTO Investigators. An international randomized trial-comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarct. *N Engl J Med* 1993;329:6763—6768.
2. GUSTO angiographic investigators. The effects of tissue plas-

- minogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;22:1615—1622.
3. 盛 净, 赵佩琪, 黄震华, 等. 灯盏细辛干预血小板、凝血功能对急性冠状动脉血栓形成后溶栓的影响. *中华心血管病杂志* 1999;27(2):115—117.
4. 李 静, 陈 冰. 逐瘀汤治疗的临床研究. *中国中医急症* 2000;9(2):50—51.
5. 中华心血管病杂志编委会. 急性心肌梗塞溶栓疗法参考方案. *中华心血管病杂志* 1991;19(3):137—138.
6. 卢健棋, 陈远平, 梁 健, 等. 水蛭注射液溶栓治疗急性心肌梗死临床观察. *中国中西医结合急救杂志* 2000;7(3):152—153.
7. 中华心血管病杂志编委会. 急性心肌梗塞溶栓疗法参考方案. *中华心血管病杂志* 1996;24(5):329—331.
8. 范金茹, 王行宽, 王小娟. 心痛灵与尿激酶合用治疗急性心肌梗死疗效观察. *中国中西医结合急救杂志* 2000;7(2):92—93.
9. 陈国伟, 郑宗谔. 现代心脏内科学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1994:950—961.
10. 赖世英, 吴 华, 李树生. 实验性心肌梗塞和溶栓后再闭塞时血浆 GMP-140、TXB₂ 的变化. *中华核医学杂志* 1998;18(3):186.
11. 李树生, 赵华月, 郭志凌. 穿心莲有效成分 API₀₁₃₄ 预防犬冠状动脉溶栓后再闭塞的实验研究. *中国循环杂志* 1999;14(1):5.
12. 陈 民, 赵 刚, 董 丽. 参麦注射液对尿激酶静脉溶栓治疗急性心肌梗塞再灌注性损伤的防治. *中国急救医学* 1999;19(5):287.
13. 韩国杰, 马增香, 薛秀荣, 等. 黄芪注射液对急性心肌梗死静脉溶栓治疗再灌注损伤的影响. *中国中西医结合急救杂志* 2000;7(2):107—108.
14. 王维展, 曹双清, 张 清, 等. 复方脉络宁防治缺血心肌再灌注损伤机制的探讨. *中国中西医结合急救杂志* 2000;7(5):282—283.
15. White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44—51.
16. 李 文, 范 洁, 张 翔, 等. 灯盏花对急性心肌梗死再灌注治疗后左心功能的影响. *临床心电学杂志* 2000;16(1):46.
17. 董泉珍, 王小沙. 中西医结合治疗急性心肌梗塞 304 例临床观察. *中国中西医结合杂志* 1999;19(8):457—460.
18. 李国勤, 齐文升, 熊抗美, 等. 溶栓结合中药治疗急性心肌梗塞 51 例临床观察. *中国中西医结合杂志* 1999;19(8):461—462.

(收稿:2001-03-20 修回:2001-09-18)