

葛根素对急性心肌梗死患者梗死面积的影响及其机制探讨

肖立中¹ 黄 志¹ 马绍椿¹ 曾兆俞² 罗碧容¹ 林晓云² 徐 新¹

摘要 目的 探讨葛根素对急性心肌梗死患者梗死面积及脂肪酸代谢、炎症反应及斑块稳定性的影响。方法 61 例急性心肌梗死患者随机分为对照组(30 例)和葛根素组(31 例),两组均予常规治疗,葛根素组加用葛根素 500mg/d,疗程 2 周。测定治疗前后血浆游离脂肪酸、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)、C-反应蛋白水平及用 Ideker QRS 记分法测定梗死面积。结果 治疗前血浆自由脂肪酸、MMP-9、C-反应蛋白与梗死面积呈正相关($r = 0.43, 0.42, 0.39, P < 0.01$);与治疗前比较,葛根素组自由脂肪酸、MMP-9 及 C-反应蛋白分别降低 30%、41%、23%,梗死面积明显缩小($P < 0.01$),对照组无明显变化($P > 0.05$)。结论 葛根素治疗可明显缩小急性心肌梗死面积,可能与降低血浆自由脂肪酸、抑制炎症及稳定动脉粥样硬化斑块有关。

关键词 葛根素;急性心肌梗死;自由脂肪酸;C-反应蛋白;基质金属蛋白酶-9

Study on the Effect and Mechanism of Puerarin on the Size of Infarction in Patients with Acute Myocardial Infarction XIAO Li-zhong, HUANG Zhi, MA Shao-chun, et al *Department of Cardiology, Yuebei People's Hospital, Shaoguan, Guangdong (512026)*

Objective To observe the effect of puerarin on infarction size, fatty acids metabolism, inflammatory response and atherosclerotic plaque stability in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Sixty-one patients with AMI were randomly divided into two groups, the control group ($n = 30$) and the treated group ($n = 31$). All were treated with conventional treatment, but to the treated group, puerarin injection was given additionally by injecting 500mg per day for 2 weeks. Before and after treatment, blood levels of free fatty acids (FFA), matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) and C-reactive protein (CRP) were assayed, and the size of infarction was determined by Ideker QRS scoring method. **Results** Before treatment, the size of infarction was positively correlated to the levels of FFA, MMP-9 and CRP ($r = 0.43, 0.42$ and 0.39 , respectively, all $P < 0.01$). As compared with those before treatment, after treatment, the three parameters lowered by 30%, 41% and 23%, respectively and the size of infarction significantly reduced in the treated group ($P < 0.01$), while in the control group, no significant change was found ($P > 0.05$). **Conclusion** Puerarin treatment could significantly reduce the size of infarction in patients with AMI, the mechanism is possibly related with its effects in lowering plasma levels of FFA, inhibiting inflammation and stabilizing atherosclerotic plaque.

Key words puerarin; acute myocardial infarction; free fatty acids; C-reactive protein; matrix metalloproteinases-9

C-反应蛋白及基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)均为冠心病炎症标志^[1,2],与冠心病发生、发展及预后有关,MMP-9 降解细胞外基质,削弱纤维帽结构,促进斑块不稳定及破裂,诱发急性冠

状动脉综合征。葛根素能缩小心肌梗死面积^[3],是否与影响炎症、斑块稳定性或脂肪酸代谢有关,目前尚未见报道。本研究观察急性前壁心肌梗死患者葛根素治疗后自由脂肪酸(free fatty acids, FFA)、MMP-9、C-反应蛋白及心肌梗死面积的变化,探讨葛根素对脂肪酸代谢、斑块稳定和炎症反应的影响及其缩小心肌梗死面积的可能机制。

作者单位:1. 广东省粤北人民医院心内科(广东韶关 512026);

2. 广东省韶关大学医院

通讯作者:肖立中, Tel: 0751-8101371, E-mail: 142250@haoy-

isheng.com. 万方数据

资料与方法

1 临床资料 选择 2001 年 2 月—2003 年 12 月在广东省粤北医院及韶关大学医院住院的典型急性前壁心肌梗死患者 61 例,急性心肌梗死诊断根据 WHO 标准,持续典型胸痛 30min 以上,典型心电图动态变化,心肌酶(CK/CK-MB 或肌钙蛋白)动态变化,具有以上任何两项即确诊。患者经随机抽签分为对照组及葛根素组,对照组 30 例,男 21 例,女 9 例,年龄 45~72 岁,平均 60.2 岁;葛根素组 31 例,男 22 例,女 9 例,年龄 47~73 岁,平均 61.3 岁。排除标准:入院前 2 个月曾服用调脂药,症状超过 12h 入院,合并感染性疾病,如上呼吸道感染、肺部、肝胆道感染等,使用抗炎药物,如非甾体类消炎镇痛药、类固醇和鸦片类等;下壁梗死或伴有束支传导阻滞、左室肥厚等影响 QRS 记分。两组年龄、性别、梗死面积及溶栓等比较差异均无显著性($P>0.05$)。

2 治疗方法 两组患者均接受常规药物治疗,包括尿激酶、卡托普利、美托洛尔及硝酸酯类等药物,葛根素组在此基础上加用葛根素注射液(安康正大制药有限公司生产,50mg/ml)500mg 加入 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 250ml 中静脉滴注,每日 1 次,疗程 2 周,研究期间均不用调脂药物。治疗前后检测梗死面积及血浆各项观察指标。

3 梗死面积测定 入院时及第 14 天描记常规 12 导联心电图,用 Ideker 等^[4]QRS 记分法测每份心电图的分值,即测量各导联(除Ⅲ、avR 导联)的 Q 波和 R 波宽度, R/Q 及 R/S 波振幅比值,计算分值,将各项分值相加即得 1 份心电图的分值。根据心电图分值,按照 Seino 公式^[5]测定梗死面积。

4 血液标本采集及检测 治疗前及治疗 3 天后检测血浆 FFA、MMP-9、C-反应蛋白。采肘静脉血 6ml,肝素抗凝,分离血浆, -70℃ 冻存待测。优化酶比色法测定 FFA,试剂盒由德国 Roche 公司提供;夹心酶联免疫吸附测定法测定 MMP-9,试剂盒由美国 R&D System 公司提供;免疫比浊法测定 C-反应蛋白,试剂盒由太阳生物技术公司提供,以上指标测定重复性好,变异系数分别为 0.04、0.06、0.05。

5 统计学方法 以 SPSS 10.0 统计软件分析,数据以均数±标准差表示,治疗前后、组间比较采用 t 检验,相关分析采用直线相关分析。

结 果

1 两组治疗前后 QRS 记分及梗死面积的变化

见表 1。治疗 2 周后葛根素组 QRS 记分明显减低,梗死面积缩小(均 $P<0.01$),与对照组治疗后比较,差异亦有显著性($P<0.01$),有 2 例患者死亡,对照组 QRS 记分及梗死面积无明显改变,有 4 例死亡。

表 1 两组治疗前后 QRS 记分及梗死面积变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	QRS 记分	梗死面积(%)
对照	治疗前	30	5.33±0.59
	治疗后	26	5.01±0.47
葛根素	治疗前	31	5.25±0.54
	治疗后	29	4.51±0.62*△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

2 两组治疗前后 FFA、MMP-9 及 C-反应蛋白变化 见表 2。治疗 3 天后,对照组血浆 FFA、MMP-9 与治疗前比较有降低趋势,C-反应蛋白有增加趋势,但差异无显著性($P>0.05$),有 2 例患者死亡;葛根素组 FFA、MMP-9 及 C-反应蛋白明显降低,差异有显著性($P<0.01$),有 1 例死亡。

表 2 两组治疗前后 FFA、MMP-9、C-反应蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FFA (μmol/L)	MMP-9 (μg/L)	C-反应蛋白 (μg/L)
对照	治疗前	30	492±68	121±35
	治疗后	28	457±50	110±26
葛根素	治疗前	31	479±75	118±32
	治疗后	30	335±61*△△	70±27*△△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$,△△ $P<0.001$

3 心肌梗死面积与血浆 FFA、MMP-9 及 C-反应蛋白水平相关分析 入院时梗死面积与血浆 FFA、MMP-9 及 C-反应蛋白呈正相关($r=0.43, 0.42, 0.39, P<0.01$)。

讨 论

QRS 记分法计算梗死面积简便且较精确, Ideker 等^[4]曾尸检 21 例前壁急性心肌梗死患者,证实 QRS 记分与梗死面积相符,国内也有学者采用此方法^[3]。本研究发现,急性心肌梗死患者静脉滴注葛根素 2 周 QRS 记分及梗死面积明显减小,表明葛根素注射液能防止心肌梗死患者急性期梗死灶延展,与文献报道相符^[3],葛根素主要成分异黄酮能扩张冠状动脉改善心肌缺血、抗脂质过氧化、改善血管内皮功能^[3],可保护缺血再灌注心脏功能与超微结构,防止梗死灶的延展、缩小梗死面积。

本研究结果示,心肌梗死面积与血浆 FFA 水平呈正相关,提示梗死范围也与脂肪酸代谢有关。线粒体

脂肪酸 β -氧化为心肌 ATP 主要来源,过氧化物酶增殖体活化受体- α (PPAR- α)调控脂肪酸 β -氧化基因编码及能量代谢,急性心肌梗死心肌 PPAR- α mRNA 及脂肪酸氧化酶基因表达下调,脂肪酸氧化减少,FFA 增高^[6],同时线粒体氧化磷酸化受抑、ATP 减少,膜离子转运障碍,细胞内钙超负荷,加剧心肌损伤,扩大缺血、梗死范围。PPAR- α 活化能逆转此过程,它上调脂肪酸氧化酶基因表达,增加脂肪酸氧化,降低血清及心肌 FFA 含量,阻止其对心肌损伤,并维持充足能量,提高抗缺血能力及心肌细胞存活率,缩小梗死面积^[6]。本研究葛根素明显降低血浆 FFA 水平,这可能与异黄酮成分有关,据文献^[7]报道,异黄酮能显著增加 PPAR- α 基因表达。

本研究相关分析表明,血浆 MMP-9、C-反应蛋白水平也与梗死面积有关。对照组 C-反应蛋白水平有升高趋势,提示心肌梗死最初几天炎症仍持续,而葛根素明显降低 C-反应蛋白、MMP-9 水平,提示其能抑制炎症,减少细胞外基质降解、稳定斑块,从而缩小梗死面积。近来发现,PPAR 与炎症及动脉粥样硬化进展密切相关^[8],PPAR- α 活化还抑制细胞核因子- κ B 激活,消弱缺血、再灌注诱发的多种促炎细胞因子释放,抑制心肌嗜中性粒细胞积聚及心肌 MMP-9 表达,从而保护心肌缺血、再灌注损伤^[6]。总之,改善脂肪酸能量代谢及减轻炎症、稳定斑块可能为葛根素抗心肌缺血、缩小梗死面积的新途径。

参 考 文 献

1 Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflamma-

tory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003 ;41:37S—42S.

2 Ferroni P, Basili S, Martini F, et al. Serum metalloproteinase-9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Invest Med* 2003 ;51:295—300.

3 刘素云,李拥军,齐华阁,等.葛根素注射液对急性心肌梗死患者梗死面积及心功能的影响. *中华心血管病杂志* 2001 ;29(7):394—396.

Liu SY, Li YJ, Qi HG, et al. Effect of puerarin injection on infarction size and cardiac function in patients with acute myocardial infarction. *Chin J Cardiol* 2001 ;29(7):394—396.

4 Ideker RE, Wagner GS, Ruth WK, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. II. Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts. *Am J Cardiol* 1982 ;49:1604—1614.

5 Seino Y, Staniloff HM, Shell WE, et al. Evaluation of a QRS scoring system in acute myocardial infarction: relation to infarct size, early stage left ventricular ejection fraction, and exercise performance. *Am J Cardiol* 1983 ;52:37—42.

6 Yue TL, Bao W, Jucker BM, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2003 ;108:2393—2399.

7 Mezei O, Banz WJ, Steger RW, et al. Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264.7 cells. *J Nutr* 2003 ;133:1238—1243.

8 Plutzky J. Medicine: PPARs as therapeutic targets: reverse cardiology? *Science* 2003 ;302:406—407.

(收稿 2004-04-12 修回 2004-05-28)