

葛根素与粒细胞集落刺激因子治疗急性心肌梗死的对比研究

肖立中¹ 高凌俊¹ 马绍椿¹ 赖少燕¹ 林晓云² 曾兆俞²

摘要 **目的** 比较葛根素与粒细胞集落刺激因子(G-CSF)对急性心肌梗死面积及细胞因子的影响。**方法** 79例急性前壁心肌梗死患者随机分为3组,分别予常规西药(对照组)、常规西药加用葛根素(葛根素组)和常规西药加 G-CSF(G-CSF组)治疗,并进行治疗前后心肌梗死面积、血浆 G-CSF、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血清白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)测定。**结果** 治疗前患者的心肌梗死面积与 G-CSF、MMP-9、IL-6、TNF- α 呈正相关($r=0.45, 0.42, 0.44, 0.42, P<0.01$)。治疗 28 天时,葛根素组、G-CSF 组患者的心肌梗死面积明显减小($P<0.01$)。治疗 7 天时,葛根素组 G-CSF、MMP-9、IL-6、TNF- α 均降低($P<0.05$),G-CSF 组则升高($P<0.05$),对照组治疗前后无明显变化。**结论** 葛根素及 G-CSF 均可减少患者的心肌梗死面积,但对细胞因子的影响完全不同。

关键词 葛根素 粒细胞集落刺激因子 急性心肌梗死;骨髓干细胞 细胞因子

Comparative Study on Effects of Puerarin and Granulocyte Colony-stimulating Factor in Treating Acute Myocardial Infarction XIAO Li-zhong, GAO Ling-jun, MA Shao-chun, et al *Department of Cardiovascular Diseases, Yuebei People's Hospital of Guangdong Province, Shaoguan, Guangdong (512026)*

Objective To compare the effects of puerarin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in treating acute myocardial infarction (AMI) and on the size of infarcted area and cytokines. **Methods** Seventy-nine patients with anterior AMI were randomly divided into three groups, they were treated with conventional Western medical treatment, but to the puerarin group (PG) and the G-CSF group (GCG) puerarin and G-CSF was given additionally, respectively. The infarcted size, plasma G-CSF, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected before and after treatment. **Results** The infarcted size was positively correlated to the levels of G-CSF, MMP-9, IL-6 and TNF- α before treatment ($r=0.45, 0.42, 0.44$ and $0.42, P<0.01$). The infarcted size in the PG and the GCG decreased on the 28th day ($P<0.01$), the level of G-CSF, MMP-9, IL-6 and TNF- α in the PG on the 7th day all decreased ($P<0.05$), but these indexes in the GCG increased ($P<0.05$), while those in the control group were unchanged ($P>0.05$). **Conclusion** Puerarin and G-CSF are effective in decreasing infarcted size, but their effects on cytokines are different entirely.

Key words puerarin; granulocyte colony-stimulating factor; acute myocardial infarction; bone marrow stem cell; cytokine

实验研究表明,粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)增加急性心肌梗死大鼠心肌梗死区 CD₃₄⁺ 细胞浸润数量,动员自体骨髓干细胞原位移植、修复梗死心肌组织,从而减小心肌梗

死范围^[1],随后被临床研究证实^[2]。葛根素注射液也能缩小梗死面积^[3],但目前尚未见有二者之对比研究。2002 年 1 月—2004 年 2 月我们比较了 G-CSF、葛根素对急性心肌梗死患者梗死面积的影响,并观察二者对细胞因子的作用。

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.cn

临床资料

1 病例选择 选择:(1)本院典型急性前壁心肌梗死住院患者,心肌梗死诊断根据文献^[4]标准;(2)持

续典型胸痛 30min 以上,心肌梗死的典型心电图动态变化;(3)心肌酶(CK/CK-MB,或肌钙蛋白)动态变化,具有以上任何两项即可确诊。排除:发病超过 12h 后入院;合并感染性疾病;使用抗炎药物;下壁梗死或伴有束支、室内传导阻滞,心室肥厚等影响 QRS 记分者。

2 一般资料 79 例患者经抽签法随机分为 3 组。葛根素组 26 例,男 19 例,女 7 例;年龄 45~72 岁,平均(60.2±5.3)岁;病程 5~11 h,平均(7.2±2.1)h。G-CSF 组 27 例,男 20 例,女 7 例;年龄 47~73 岁,平均(61.3±4.9)岁;病程 4~10 h,平均(7.4±2.2)h。对照组 26 例,男 18 例,女 8 例;年龄 43~70 岁,平均(60.7±5.2)岁;病程 4~12h,平均(7.5±2.2)h。3 组资料比较差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 3 组患者均接受常规西药治疗,包括尿激酶、卡托普利、美托洛尔及硝酸酯类等药物(研究期间均无病例行介入治疗)。葛根素组在常规西药治疗的基础上合用葛根素注射液(每毫升含生药 50mg,安康正大制药有限公司生产)500mg 加入 5%葡萄糖注射液或加生理盐水 250ml 静脉滴注,每天 1 次,疗程 14 天;G-CSF 组在常规西药治疗的基础上加用 G-CSF(商品名:津忧力注射液,山东格兰百克公司生产)300 μ g,每天 1 次皮下注射,治疗 3 天;对照组仅予常规西药治疗,疗程 14 天。

2 测定指标

2.1 心肌梗死面积测定 治疗前及治疗第 7、28 天测定心肌梗死面积,描记常规 12 导联心电图;用 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。按公式测定梗死面积^[2],即 $(5.31 \times \text{QRSs}) + 8.32$ 。

2.2 炎症指标测定 包括外周血单个核细胞计数,血浆 G-CSF、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9),血清白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。治疗前及治疗后(治疗第 7 天)采静脉血 5ml,行外周血单个核细胞计数。血浆 G-CSF 采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定;MMP-9、IL-6 和 TNF- α 测定采用双抗体夹心 ELISA 法。试剂盒分别由美国 R&D System 公司、北京邦定生物医学公司和比利时 INNOGENETICS 公司提供。以上指标

测定重复性好。

3 统计学方法 以 SPSS 10.0 统计软件分析,组间比较采用 t 检验,相关分析采用直线相关分析。

结 果

1 3 组患者死亡情况 治疗至第 7 天时,对照组死亡 2 例,G-CSF 组死亡 2 例,葛根素组死亡 1 例;至第 28 天时,对照组死亡 3 例,G-CSF 组死亡 2 例,葛根素组死亡 2 例。

2 3 组患者治疗前后不同时间 QRS 分值和心肌梗死面积的变化 见表 1。治疗第 7 天时,G-CSF 组 QRS 分值、梗死面积较治疗前有增加($P<0.05$),葛根素组无明显变化,两组间比较差异有显著性($P<0.01$)。至第 28 天时,G-CSF 组、葛根素组 QRS 分值、梗死面积均较治疗前明显减少($P<0.01$),两组间比较差异无显著性,对照组治疗前后无明显变化。

表 1 3 组患者治疗前后不同时间 QRS 分值及梗死面积的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	QRS 分值(分)	梗死面积(%)
对照	治疗前	26	5.31±0.51	35.25±2.70
	治疗 7 天	24	5.22±0.41	34.51±3.60
	治疗 28 天	23	5.14±0.60	32.56±3.40
G-CSF	治疗前	27	5.28±0.59	35.22±2.70
	治疗 7 天	25	5.72±0.41*	39.71±3.60*
	治疗 28 天	25	3.41±0.60**	25.56±3.40**
葛根素	治疗前	26	5.25±0.54	35.14±2.90
	治疗 7 天	25	5.01±0.47 [△]	32.68±2.20 [△]
	治疗 28 天	24	3.51±0.52**	25.88±3.10**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 G-CSF 组同期比较,[△] $P<0.01$;下表同

3 3 组患者治疗前后炎症指标的变化 见表 2。治疗第 7 天时,G-CSF 组 G-CSF、MMP-9、单个核细胞、IL-6、TNF- α 水平较治疗前明显增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),葛根素组均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),两组间比较差异有显著性($P<0.01$)。对照组除单个核细胞较治疗前降低($P<0.05$)外,G-CSF、MMP-9、IL-6、TNF- α 水平治疗前后均无明显变化。

4 3 组患者心肌梗死面积与炎症指标的相关分析 治疗前患者梗死面积分别与 G-CSF、MMP-9、单个核细胞数、IL-6、TNF- α 水平呈正相关(相关系数分别为 $r=0.45、0.42、0.48、0.44、0.42$, $P<0.01$)。

5 药物不良反应 G-CSF 组有 7 例出现骨痛、疲乏、头痛、恶心、呕吐、发热等不良反应,大多可耐受,2 例反应较重,有 1 例于第 5 天发生大面积脑梗塞而死亡。葛根素组、对照组未见明显不良反应发生。

表 2 3 组患者治疗前后炎症指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	G-CSF	MMP-9	单个核细胞	IL-6	TNF- α
				($\mu\text{g/L}$)	($\times 10^9/\text{L}$)	($\mu\text{g/L}$)	(ng/L)
对照	治疗前	26	85 $\pm$ 14	140 $\pm$ 25	0.93 $\pm$ 0.21	20.7 $\pm$ 4.1	42.0 $\pm$ 4.3
	治疗 7 天	24	76 $\pm$ 31	123 $\pm$ 15	0.71 $\pm$ 0.26 *	18.6 $\pm$ 2.7	37.0 $\pm$ 3.2
G-CSF	治疗前	27	82 $\pm$ 18	145 $\pm$ 28	0.95 $\pm$ 0.21	21.5 $\pm$ 4.2	45.0 $\pm$ 5.6
	治疗 7 天	25	207 $\pm$ 31 **	275 $\pm$ 35 **	1.36 $\pm$ 0.36 **	49.6 $\pm$ 2.4 **	75.0 $\pm$ 7.2 *
葛根素	治疗前	26	79 $\pm$ 15	151 $\pm$ 26	0.98 $\pm$ 0.24	22.1 $\pm$ 3.7	48.0 $\pm$ 3.9
	治疗 7 天	25	35 $\pm$ 10 * Δ	76 $\pm$ 18 ** Δ	0.52 $\pm$ 0.17 ** Δ	10.3 $\pm$ 2.9 * Δ	21.0 $\pm$ 2.6 ** Δ

讨 论

QRS 记分法计算梗死面积简便且较精确, Ideker 等曾尸检 21 例前壁心肌梗死者, 证实 QRS 记分与实测梗死面积相符, 国内也有学者采用此方法^[3]。本研究表明, 葛根素或 G-CSF 治疗均能使心肌梗死患者梗死面积明显减小, 与文献报道相符^[2,3,5]。结果还表明, 治疗前心肌梗死面积与外周血单个核细胞数及炎症细胞因子水平均呈正相关, 提示炎症反应与梗死范围关系密切, 葛根素显著抑制炎症从而缩小梗死范围。葛根素的抗炎作用可能与异黄酮成分有关。有文献报道, 异黄酮能显著增加过氧化物酶增殖物活化受体- α (PPAR- α) 基因表达^[6], 而 PPAR- α 活化抑制细胞核因子- κB 激活及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、防止梗死范围扩大^[7]。

与葛根素完全不同, G-CSF 明显促进炎症发生, 因此我们观察到短时间内 (第 7 天) 梗死面积稍有扩大, 虽然如此, 较长时间 (第 28 天) 却观察到完全相反的结果, 此结果提示 G-CSF 一方面促进外周血粒细胞数明显增加, 炎症细胞因子大量释放, 参与了心肌损伤; 但另一方面 G-CSF 也可能促进骨髓干细胞的增殖、分化, 以及向心肌中转运, 有利梗死心肌的自我修复。有研究表明, G-CSF 能动员自体骨髓造血干细胞、成血管细胞向心肌损伤部位迁移, 通过‘环境诱导分化’再生为心肌细胞、血管内皮细胞, 从而减轻残留心肌细胞凋亡及胶原形成, 缩小梗死面积并改善梗死心肌血供^[1]。

本研究结果表明, G-CSF 的疗效仅与葛根素相当, 提示动员自体骨髓干细胞原位移植治疗心肌梗死的临床疗效有限, 不能取代干细胞移植术。此外, 1/4 患者出现不同程度的不良反应, 1 例还发生脑梗塞, 后者可能与 G-CSF 促进炎症反应时所导致的高凝状态有关。最新也有研究表明, 干细胞移植术增加 PTCA 及支架术后再狭窄^[8], 干细胞不能分化、再生心肌细胞^[9], 故目前尚需慎用 G-CSF, 而葛根素安全、有效, 可常规应用。

参 考 文 献

- 1 陈运贤, 欧瑞明, 钟雪云, 等. 粒细胞集落刺激因子动员骨髓干细胞治疗大鼠急性心肌梗死. 中国病理生理杂志 2002; 18(1): 1—3.
Chen YX, Ou RM, Zhong XY, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilized bone marrow stem cells treat the acute myocardial infarction. Chin J Pathophysiol 2002; 18(1): 1—3.
- 2 徐 新, 马绍椿, 罗东云, 等. 应用 G-CSF 动员骨髓干细胞治疗急性心肌梗死的研究. 中国分子心脏病学杂志 2003; 3(4): 223—225.
Xu X, Ma SC, Luo DY, et al. Effect of bone marrow stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction. J Mol Cardiol Chin 2003; 3(4): 223—225.
- 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 急性心肌梗死诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志 2001; 29(12): 710—725.
Diagnosis & therapeutics guide for acute myocardial infarction. Chin J Cardiol 2001; 29(12): 710—725.
- 5 肖立中, 黄 志, 马绍椿, 等. 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. 中国中西医结合杂志 2004; 24(9): 790—792.
Xiao LZ, Huang Z, Ma SC, et al. Study on the effect and mechanism of puerarin on the size of infarction in patients with acute myocardial infarction. Chin J Integr Tradit West Med 2004; 24(9): 790—792.
- 6 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(5): 1238—1243.
- 7 Yue TL, Bao W, Jucker BM, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circulation 2003; 108(19): 2393—2399.
- 8 Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilized with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction.

tion: the MAGIC cell randomized clinical trial. Lancet 2004; 363(9411): 751-756.

9 Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al. Haematopoietic

stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. Nature 2004; 428(6983): 664-668.

(收稿 2004-06-20 修回 2004-11-15)

· 药物不良反应 ·

长期服用牛黄宁宫片致慢性砷中毒 2 例

王利敏

2003 年 8 月—2004 年 2 月,我们收治 2 例因精神分裂症长期服用牛黄宁宫片致慢性砷中毒患者,现报道如下。

例 1 边某,女性,35 岁 主因皮肤变黑 0.5 年,发热、四肢无力、麻木 20 天,发现血象改变 1 天,于 2003 年 8 月 8 日入院,住院号 64328。患者因患精神分裂症,长期服用氯丙嗪、舒必利、舒乐安定。近两年来,加服牛黄宁宫片,每日 9~12 片(每片重 0.34g),预防复发。于 0.5 年前出现皮肤变黑,开始以皱褶部位明显,逐渐蔓延至全身,并出现双手、足皮疹,曾按皮炎治疗无效。入院前 20 天,出现发热,午后为重,体温在 37.5~38℃,咳嗽、少痰,应用多种抗生素无效,并出现面色苍白、四肢无力、麻木,食欲减退、恶心、偶有呕吐,腹泻稀便,每日 3~8 次。颜面及下肢肿胀,下肢无力逐渐加重至活动受限,生活不能自理;入院前 1 天查血象发现贫血、白细胞减少,转入血液科。入院查体:T 37.8℃,P 86 次/min,R 20 次/min,BP 110/80mmHg,神清,中度贫血貌,皮肤广泛色素沉着,以皱褶部位明显,皮肤粗糙,双手、双足弥漫性丘疹样皮疹,脱屑,指(趾)甲角化。颜面及双下肢轻度水肿。双肺呼吸音粗,心、腹未见异常,四肢肌力减退,远端为重,有手套、袜子样感觉异常。血象:WBC $1.1 \times 10^9/L$,RBC $2.29 \times 10^{12}/L$,Hb 81g/L,PLT $168 \times 10^9/L$,L74.3%,M 7.8%,G 17.9%,MCV 104fL。骨髓象 增生明显活跃,粒系 13.5%,红系 78%,红系明显增生,巨中幼、巨晚幼红细胞易见,可见较多的双核红、三核红,偶见四核红细胞、豪-乔氏小体、点彩红细胞,部分幼红细胞核呈花瓣样,成熟红细胞体积较大。巨核细胞 712 个,血小板成堆易见。糖原染色小部分阳性。抗人球蛋白试验、糖水试验、酸溶血试验均阴性。肝功能:ALT 51U/L,AST 83U/L,总蛋白 56g/L、白蛋白 38g/L。肾功能正常,血钾正常。心电图:窦性心律,Q-T 间期延长,心脏逆钟向转位。右上肢肌电图 右上肢周围神经受损,右正中神经传导速度减慢。入院后曾给予多种抗生素,并给予叶酸、维生素 B₁₂ 治疗达 1 个月余,体温不降,血白细胞最低降至 $0.6 \times 10^9/L$,此时查体发现指甲可见米氏线,疑砷中毒,查尿砷 0.21mg/L(正常值<0.04mg/L),尿汞、尿铅均正常,确诊为砷中毒。停服牛黄宁宫片,继续应用叶酸、维生素 B₁₂,并给予二巯基丙磺酸钠驱砷治疗 4 天后体温降至正常,呕吐、腹泻缓解,颜面、下肢水肿减轻,皮疹略减轻,1 周后血 WBC、Hb 有所回升。停药 1 个月后,皮肤色素沉着略变浅,皮疹明显消退,肢体麻木减轻,活动较前灵活,血象基本恢复正常,肝功能好转,

心电图大致正常。复查尿砷为 0.12mg/L,现正在恢复中。

例 2 赵某,男性,50 岁 因皮肤变黑,双手、足皮疹、麻木 3 个月,低热,咳嗽 15 天,发现血象改变 1 天,于 2004 年 1 月 20 日来院就诊。患者因患精神分裂症服用氯丙嗪、多虑平等药治疗,于 3 年前加服牛黄宁宫片,预防复发,每日 9 片口服,病情平稳。于 3 个月前出现皮肤变黑,双手、足皮疹,瘙痒,经抗皮炎治疗无明显疗效,并出现双手、足对称性麻木、无力,感觉减退。时有腹泻,每日 2~3 次,食欲减退、恶心、未吐,明显消瘦。近 15 天出现午后低热,体温 37.3~37.8℃,咳嗽,易感冒,抗生素治疗不理想;1 天前,查血象发现贫血,白细胞减少 查体:T 37.5℃,神清,轻度贫血貌,皮肤广泛色素沉着,双手、足皮肤粗糙变厚,弥漫性扁平疣样皮疹,脱屑,皮肤、指(趾)甲角化,双肺呼吸粗,心、腹未见异常,双下肢无水肿,四肢肌力减退,双侧对称性感觉减退 血象:WBC $1.7 \times 10^9/L$,RBC $2.6 \times 10^{12}/L$,Hb 99g/L,PLT $140 \times 10^9/L$,L 34.3%,M 8.1%,G 57.6%,MCV 100fL。骨髓象 增生明显活跃,粒系 23%,红系 58%,巨中幼、巨晚幼红细胞易见,可见豪-乔氏小体,成熟红细胞以大细胞为主,巨核细胞 146 个,血小板易见 抗人球蛋白试验阴性,糖水试验阳性,酸溶血试验弱阳性。肝功能:ALT 42U/L,AST 56U/L,总蛋白、白蛋白正常,心电图大致正常,测尿砷 0.5mg/L。诊断 慢性砷中毒。立即停服牛黄宁宫片,给予叶酸、维生素 B₁₂ 及驱砷治疗,4 天后体温恢复正常,上述症状逐渐好转,1 个月后,皮疹基本消退,皮肤色素沉着有所减轻,末梢麻木、无力减轻,体重增加 血象逐渐恢复正常,糖水试验、酸溶血试验均阴性,肝功能正常,现正在恢复中。

讨论 牛黄宁宫片是由牛黄、琥珀、珍珠、蒲公英、大黄、猪胆膏、黄连、朱砂、黄芩、雄黄等 27 味中药组成,具有清热解毒、镇静安神、息风止痛之功能,对精神分裂症有一定的抗复发作用。本 2 例患者均因精神分裂症长期服用牛黄宁宫片预防复发,连续用药分别达 2~3 年以上,因疗效满意,而忽视了药物的毒副反应。当出现皮肤色素沉着、顽固性皮疹、末梢神经病变、消化道症状等典型砷中毒表现时,仍未引起重视。两位患者均因血液系统改变,分别来血液科就诊。因牛黄宁宫片中含有雄黄,其主要成分为二硫化二砷,因此考虑患者的慢性砷中毒系由长期服用牛黄宁宫片所致。在此提醒患者及医务工作者在使用含有毒性药物时,一定要注意合理应用,正确掌握剂量和使用时间,不可长期、大量使用。必要时,监测有关化验,确保药物使用的安全性和正确性。