

参附注射液对急性心肌梗死介入治疗患者血浆脑钠素和Ⅲ型前胶原 N 末端肽的影响

苏国海 刘 丽 孟庆华 王 磊

摘要 目的 观察参附注射液对急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)经皮冠脉内介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者心功能和心肌纤维化指标的影响。方法 将 93 例 AMI 介入治疗患者随机分为治疗组(47 例,在 PCI 基础上加用参附注射液 40 ml 静脉注射,每天 1 次,共 7 天)和对照组(46 例,单用 PCI 治疗)。检测两组患者入院时、发病 24 h 及第 7 天的血浆脑钠素(brain natriuretic polypeptide, BNP)、Ⅲ型前胶原 N 末端肽(aminoterminal peptide of procollagen type Ⅲ, NPⅢ)水平。结果 治疗组与对照组比较 PCI 术后梗死相关血管前向血流 TIMI 3 级比例差异无显著性,发病 24 h 两组 BNP 浓度均较入院时明显升高($P < 0.01$),对照组明显高于治疗组($P < 0.01$),第 7 天治疗组血浆 BNP 浓度与入院时比较已无明显差异($P > 0.05$),但对照组仍显著高于治疗组($P < 0.01$),而且仍较入院时显著升高($P < 0.01$)。两组在入院时及发病 24 h 血浆 NPⅢ浓度无明显差异,第 7 天治疗组血浆 NPⅢ浓度较入院时有所升高,但差异无显著性,而对照组较入院时明显升高($P < 0.05$),也较治疗组显著升高($P < 0.05$)。结论 早期应用参附注射液对心肌缺血再灌注损伤有保护作用,并能减轻胶原损伤的程度,改善患者心功能、抑制心肌纤维化。

关键词 参附注射液;急性心肌梗死;脑钠素;Ⅲ型前胶原 N 末端肽

Effect of Shenfu Injection on Brain Natriuretic Polypeptide and Aminoterminal Peptide of Precollagen Type Ⅲ in Patients with Acute Myocardial Infarction during Intervention Treatment SU Guo-hai, LIU Li, MENG Qing-hua, et al *Department of Cardiology, Jinan Clinical Medical College, Jinan Central Hospital, Shandong University, Jinan (250013)*

Abstract **Objective** To investigate the effect of Shenfu injection (SFI) on indexes of heart function and myocardial fibrosis in patients with acute myocardial infarction (AMI) treated by percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Ninety-three AMI patients treated by PCI were randomly divided into two groups, 47 in the treatment group (treated by PCI plus 40 ml SFI intravenous injection, once a day for 7 days) and 46 in the control group (treated by PCI only). Levels of brain natriuretic polypeptide (BNP) and aminoterminal peptide of procollagen type Ⅲ (NPⅢ) were measured at different time points, i.e. immediately after admission (T1), and at 24th hour (T2) and 7th day (T3) after AMI onset in the two groups. **Results** The proportion of TIMI 3 grade of front blood flow in AMI related vessels after PCI was insignificantly different in the two groups. The concentration of BNP of T2 was significantly higher than that of T1 in the two groups ($P < 0.01$), and it was higher in the control group than that in the treatment group ($P < 0.01$), while at T3, it was insignificantly different in the treatment group to that of T1 ($P > 0.05$), but in the control group, it was still significantly higher than that in the treatment group and that of T1 ($P < 0.01$). The levels of NPⅢ in the two groups were similar at T1 and T2 ($P > 0.05$). At T3, it showed an increase in the treatment group, but with no significant difference ($P > 0.05$) as compared with that at T1, but in the control group did markedly increase and showed significant difference as compared with that of T1 and that in the treatment group at T3 ($P < 0.05$). **Conclusion** Early applying of SFI can protect myocardium from ischemia/reperfusion injury after AMI, ameliorate the degree of injury, improve heart function of patients and prevent myocardial fibrosis.

Key words Shenfu injection; acute myocardial infarction; brain natriuretic polypeptide; aminoterminal

peptide of procollagen III

经皮冠脉内介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗 ST 段抬高型急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的重要措施,它可以迅速开通梗死相关血管,减少梗死面积,但是术中及术后心肌再灌注损伤、微循环栓塞等因素仍然对患者预后产生不良影响^[1]。本研究旨在观察 AMI 介入治疗患者血浆脑钠素(brain-type natriuretic peptide, BNP)Ⅲ型前胶原 N 末端肽(aminoterminal propeptide of type III procollagen, PⅢNP)浓度变化,了解早期应用参附注射液在急诊 PCI 基础上能否进一步改善此类患者左心功能及减少 AMI 后心肌纤维化的程度,从而改善患者的长期预后。

资料与方法

1 病例选择 选取在 2002 年 10 月—2004 年 6 月在我院行急诊 PCI 的 AMI 患者 93 例,就诊时间距发病均<12 h,按数字表法随机分为两组,治疗组 47 例,男 29 例,女 18 例;年龄 39~81 岁,平均(61.8±12.3)岁;对照组 46 例,男 30 例,女 16 例;年龄 37~82 岁,平均(60.3±11.5)岁。所有患者均须具备下列 3 条中的 2 条(1)缺血性胸痛的临床表现(2)心电图存在典型心肌梗死的动态变化(3)心肌坏死标志物血清肌钙蛋白 I 升高或肌酸激酶同工酶较正常升高 2 倍以上。入院时存在心源性休克、严重心功能不全(Killip 分级 3 级以上)、严重肝肾功能不全患者、急慢性感染及恶性肿瘤患者均排除在外。

治疗组中合并糖尿病 13 例,高血压病 29 例;入院距发病时间为(5.7±3.1)h;梗死相关血管为前降支 18 例,回旋支 9 例,右冠状动脉 20 例;PCI 术后梗死相关血管前向血流 TIMI 3 级比例为 95.7%。对照组中合并糖尿病 11 例,高血压病 30 例;入院距发病时间为(5.2±4.2)h;梗死相关血管为前降支 19 例,回旋支 7 例,右冠状动脉 20 例;PCI 术后梗死相关血管前向血流 TIMI 3 级比例为 93.4%。两组糖尿病、高血压病比例、梗死相关血管的分布情况及术后前向血流 TIMI 3 级比例均无明显差异($P>0.05$)。

2 药物应用 两组在手术前嚼服阿司匹林 300 mg,以后 150 mg,每日 1 次,终生服用;口服氯吡格雷(赛诺菲公司生产,批号:1272)300 mg,以后 75 mg,每日 1 次,服用 3 个月;治疗组在入院诊断明确立即给予参附注射液(雅安三九药业有限公司生产,10 ml 含红参 1 g、附片 2 g)40 ml 静脉注射,以后每日 1 次静脉注

射 40 ml,应用 7 天。对照组除不用参附注射液外,其他治疗同治疗组。两组于术后均应用血管紧张素转换酶抑制剂、低分子肝素,并根据病情应用 β 受体阻滞剂。

3 手术方法 两组均在入院后 90 min 内行选择性冠状动脉造影术及 PCI 术,术中应用肝素 8 000~10 000U 鞘管内注入,造影确定梗死相关冠状动脉后,行经皮冠状动脉内球囊扩张及冠脉内支架术,PCI 后以病变处残余狭窄<30%、冠脉造影前向血流达 TIMI 3 级者为成功,冠脉造影前向血流 \leq TIMI 2 级者为冠脉无复流。

4 实验室检查 患者入院时、发病后 24 h 和第 7 天抽取静脉血,应用 Triage 干式快速心肌梗死/心力衰竭诊断仪(美国博适公司生产),采用双抗体免疫荧光法测定血浆 BNP 水平;血浆 PⅢNP 采用竞争性放射免疫检测法(试剂盒购于上海奥瑞恩公司),严格按照操作说明书进行。

5 统计学方法 应用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理,两组计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。

结 果

两组血浆 BNP、PⅢNP 浓度的测定结果,见表 1。两组在入院时血浆 BNP 浓度比较差异无显著性;发病 24h BNP 浓度均较入院时明显升高($P<0.01$),且对照组明显高于治疗组($P<0.01$);第 7 天治疗组血浆 BNP 浓度与入院时比较差异无显著性($P>0.05$),对照组显著高于治疗组($P<0.01$),而且仍较入院时显著升高($P<0.01$)。

表 1 两组患者不同时间血浆 BNP 及 PⅢNP 浓度测定结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	BNP (ng/L)	PⅢNP (μ g/L)
治疗	47	入院时	165.67±52.56	3.84±1.12
		24h	446.82±121.77*	3.99±1.82
		第 7 天	181.64±65.87	4.27±2.33
对照	46	入院时	178.43±34.39	3.76±1.35
		24h	619.71±146.36*△	3.95±1.79
		第 7 天	264.25±77.51*△	5.64±2.54*△

注:与本组入院时比较,* $P<0.01$;与同期治疗组比较,△ $P<0.01$

两组在入院时及发病 24 h 血浆 PⅢNP 浓度比较差异无显著性($P>0.05$);治疗组血浆 PⅢNP 浓度在第 7 天较入院时有升高趋势,但差异无显著性($P>0.05$),而对照组第 7 天较入院时明显升高($P<$

0.05),也较治疗组显著升高($P < 0.05$)。

讨 论

BNP 是一种神经内分泌激素,主要以颗粒形式存在于心房,心室 BNP 含量约为心房含量的 1/50 ~ 1/100,但 BNP 主要由心室分泌,这与心室储备 BNP 能力小,分泌较心房迅速有关。心室壁的张力增加是 BNP 释放的主要原因,轻度心室负荷的增加即可使它的 mRNA 表达增高,BNP 合成增加,这提示 BNP 可以作为左室功能障碍敏感和特异的指标^[2]。有研究认为 AMI 患者早期 BNP 水平越高则病死率越高,介入术后的并发症越多,并与 1 年内主要心血管事件多少直接相关^[3]。

近年来心肌胶原在心肌梗死后心室重塑中的作用越来越受重视,在心肌梗死后致梗死部位瘢痕形成之前的心肌处于心室内压力的易损期,任何影响胶原沉积量的干预因素都会影响心室的构型^[4]。PⅢ NP 作为胶原组织合成的标志物,其血浆水平与 AMI 后的左室功能不良相关^[5]。Jensen 等研究发现 AMI 后第 2 天即有 PⅢ NP 升高,并持续 4~6 周,其水平在一定程度上可反映心肌纤维化的程度^[6]。通过心肌梗死动物模型实验发现,在 AMI 急性期胶原损伤和降解后不久,胶原合成增加,加速心肌坏死区瘢痕的形成^[7]。

本研究治疗组和对照组均应用目前 AMI 最优化的急诊 PCI 治疗,虽然两组梗死相关血管术中再通率无显著差别,但治疗组血浆 BNP 浓度在发病后 24 h 和第 7 天显著低于对照组。我们发现与 Jensen 等^[6]研究不同,两组血浆 PⅢ NP 水平在发病后 24 h 无明显升高,而且治疗组第 7 天血浆 PⅢ NP 也显著低于对照组,提示心肌梗死早期 PCI 治疗迅速恢复血流,能够显著降低心肌胶原损伤,而且在此基础上应用参附注射液能够进一步降低血浆 BNP 和 PⅢ NP 浓度,抑制心肌梗死后早期心室重塑,减低急性期心肌胶原损伤的程度,并抑制恢复期的心肌纤维化。

参附注射液是由红参和附子的提取物组成,主要有效成分为人参皂甙、乌头类生物碱,能够通过清除氧自由基、抑制脂质过氧化反应,改善微循环、减低心脏氧耗。通过阻滞心肌细胞钙通道,降低细胞内游离 Ca 浓度,减轻细胞钙超载,发挥抗心肌缺血和再灌注损伤的作用。附子还有类似糖皮质激素样作用,包括抗炎、抑制血小板的聚集和活化,改善心肌组织微循环^[8]。本研究发现早期应用参附注射液能够降低血浆 BNP、

PⅢ NP 浓度,提示除对心肌细胞有明显的保护作用外,参附注射液对 AMI 急性期胶原损伤也有明显的抑制作用,其机理可能包括(1)人参皂甙具有强心、升压和稳压作用,减少肾脏灌注不足而导致的肾素-血管紧张素醛固酮系统的激活,而血管紧张素Ⅱ和醛固酮促进成纤维细胞合成胶原,导致心肌纤维化^[9]。(2)早期应用参附注射液通过对心肌缺血再灌注损伤的保护作用,减轻胶原损伤的程度。有研究显示胶原损害可以出现在心肌细胞坏死之前。因此参附注射液可以减少 AMI 后心肌纤维化的程度,改善患者的长期预后。

参 考 文 献

- 1 Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105(18):2148—2152.
- 2 Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999;31(9):487—498.
- 3 Katayama T, Nakashima H, Yonekura T, et al. Clinical significance of acute-phase brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction treated with direct coronary angioplasty. *J Cardiol* 2003;42(5):195—200.
- 4 Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81(4):1161—1172.
- 5 Uusimaa P, Risteli J, Niemela M, et al. Collagen scar formation after acute myocardial infarction: relation to infarct size, left ventricular function and coronary artery patency. *Circulation* 1997;96(8):2565—2572.
- 6 Jensen LT, Horslev Pertersen K, Toft P, et al. Serum amino terminal type III procollagen peptide reflects repair after acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;81(1):52—57.
- 7 Wei S, Chow LT, Shum IO, et al. Left and right ventricular collagen type I/III ratios and remodeling post-myocardial infarction. *J Card Fail* 1999;3(2):117—126.
- 8 郑曙云,徐建国,赵振中.参附注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响. *中国中西医结合杂志* 2004;24(6):541—544.
- 9 Zhen SY, Xu JG, Zhao ZZ. The protective effect of shenfu injection on myocardium against ischemia reperfusion injury in rats. *Chin J Integr Tradit West Med* 2004;24(6):541—544.
- 10 Lijnen PJ, Petrov VV. Role of intracardiac rennin-angiotensin-aldosterone system in extracellular matrix remodeling. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003;25(7):541—564.

(收稿 2004-12-06 修回 2005-01-28)