

通心络胶囊干预急性心肌梗死早期血运重建后 自发性改善的临床研究

尤士杰¹ 陈可冀² 杨跃进¹ 高润霖¹ 吴永健¹ 张健¹ 王燕武¹ 陈纪林¹

摘要 目的 观察和评价通心络胶囊对急性心肌梗死(AMI)患者早期血运重建(CVR)后室壁运动异常节段恢复规律。**方法** 112例AMI患者均为成功实施经皮冠脉介入治疗(PCI)或溶栓治疗者,随机分为两组,分别用常规药物(对照组52例)和常规药物加通心络胶囊(干预组60例)治疗,于PCI后或溶栓后不同时间点观察多普勒二维超声心动图(2DE)的室壁运动异常节段、左室舒张末容积(LVEDV)、左室射血分数(LVEF)等变化。**结果** (1)AMI患者CVR后1周、2周和1个月时自发改善2DE异常运动节段恢复率,干预组(11.9%、18.1%和18.8%)均明显高于对照组(4.1%、8.3%和11.1%, $P<0.05$);3个月时两组相当;6个月时干预组恢复率(70.02%)显著高于对照组(51.68%, $P<0.01$)。(2)CVR后1周时两组LVEDV相当;但2周和1个月时对照组较干预组均明显增加($P<0.05$);3、6个月时对照组无显著改变,而干预组显著减小($P<0.01$)。(3)CVR后1周、2周和1个月时LVEF自发改善两组比较差异无显著性;3、6个月时干预组均较对照组显著改善($P<0.01$),对照组LVEF无显著改变。**结论** 常规西药结合通心络胶囊干预后可以显著缩小心肌梗死面积,改善左室收缩功能,预防心室重构。

关键词 通心络胶囊;急性心肌梗死;血运重建;室壁运动异常节段;自发性改善

Clinical Study on Spontaneous Improvement after Blood Flow Reconstruction Interfered by Tongxinluo Capsule in Patients with Early Stage Acute Myocardial Infarction YOU Shi-jie, CHEN Ke-ji, YANG Yue-jin et al
Treatment Center of Coronary Heart Diseases, Fuwai Hospital, China Academy of Medical Sciences, Beijing (100037)

Abstract Objective To observe and evaluate the effect of Tongxinluo capsule (TXL) on recovery of ventricular wall with segmental dyskinesia in patients with early stage acute myocardial infarction (AMI). **Methods** One hundred and twelve AMI patients after percutaneous coronary intervention (PCI) or fibrinolytic therapy, were randomly divided into 2 groups, the control group (CG) treated with conventional medicine and the interfered group (IG) treated with conventional medicine plus TXL. The changes of ventricular wall motion, left ventricular end diastolic volume (LVEDV) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were observed at different time points (1-w, 2-w, 1-m, 3-m and 6-m) after PCI by using two dimensional echocardiography (2DE). **Results** The ventricular dyskinetic segment recovery rate at 1-w, 2-w, 1-m and 6-m in IG was 11.9%, 18.1%, 18.8% and 70.02% respectively, which was significantly higher than the respective rates in CG (4.1%, 8.3%, 11.1% and 51.68%, $P<0.01$), but the 3-m recovery rate in the two groups was insignificantly different. LVEDV increase rate in the two groups at 1-w was insignificantly different, but it significantly increased at 2-w and 1-m, and showed a higher rate in CG ($P<0.05$). However, at 3-m and 6-m, it significantly decreased in IG but was insignificantly changed in CG. Improvement of LVEF was insignificant at 1-w, 2-w and 1-m in both groups, but at 3-m and 6-m, LVEF was significantly improved in the interfered group ($P<0.01$), but still showed no obvious change in the control group. **Conclusion** Conventional western medicine combined with TXL can significantly decrease the infarction area, improve left ventricular diastolic function in patients with AMI.

Key words Tongxinluo capsule; acute myocardial infarction; blood flow reconstruction; ventricular wall segmental dyskinesia; spontaneous improvement

作者单位:1. 中国医学科学院阜外心血管病医院冠心病治疗中心(北京 100037);2. 中国中医研究院西苑医院
通讯作者:尤士杰, Tel:010-68314466 转 8607, E-mail: youshijie6001@yahoo.com.cn

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 血运重建(coronary revascularization, CVR)治疗(溶栓或介入)是挽救缺血心肌最有效的治疗方法。但冠脉成功再通后,约 1/3 的患者可并发再灌注损伤导致的无再流或慢血流等心肌缺血-再灌注损伤(IMRI)灌注不良现象^[1,2],不仅不能有效地恢复心肌细胞水平的有效再灌注,并可加重缺血心肌的损伤,还可随着缺血时间的延长导致顿抑或冬眠心肌细胞恢复缓慢,甚至凋亡、坏死而影响心肌细胞功能的恢复。因此,抑制 IMRI 是目前再灌注时代面临的主要问题,如果有效药物干预 IMRI,可能挽救更多的存活心肌细胞,将可能大大改善预后^[3]。为了客观地评价药物干预治疗效果,有必要了解 AMI 早期再灌注治疗后心肌细胞自发改善过程和程度。

临床资料

选自 2002 年 1 月—2003 年 7 月间,阜外心血管病医院冠心病治疗中心收治的心电图 ST 段抬高的首次 AMI 并成功实施经皮冠脉介入治疗(PCI)或溶栓治疗的 112 例患者,按序列号分配随机分为两组。两组患者在性别、年龄、病史、梗死部位、血管再通时间和溶栓方面资料比较差异均无显著性(见表 1)。

表 1 两组患者一般资料

项目	干预组(60 例)	对照组(52 例)
男/女(例)	52/8	40/12
年龄(岁)	57.08 ± 11.04	58.74 ± 11.24
血管再通时间(h)	6.00 ± 2.26	6.12 ± 2.17
溶栓治疗(例)	18	14
介入治疗(例)	42	38
梗死冠脉(例)		
左前降支	28	31
左回旋支	7	6
右冠状动脉	25	15
冠脉病变情况(例)		
单支	19	28
双支	17	12
三支	24	12

方 法

1 治疗方法 两组患者均于溶栓或介入治疗后常规服用硝酸酯类制剂、β 阻滞剂、肾素-血管紧张素转换酶抑制剂、抗血小板制剂。干预组除常规服上述药物以外,同时加服通心络胶囊(由人参、水蛭、全蝎、蜈蚣、蝉蜕、麝虫、赤芍和冰片等组成,每粒含生药量 0.38g,河北以岭药业有限公司生产,批号 20000408),每次 4 粒,每日 3 次,连续服药 6 个月。

2 超声心动图检查 所有 AMI 患者于接受 PCI

或溶栓治疗后 12~24h 内、第 7、14、30、90 和 180 天进行标准左心室长轴、短轴和心尖切面多普勒二维超声心动图(2DE)检查。

3 室壁节段性运动分析 室壁节段性运动分析依据美国 2DE 学会推荐的 16 节段半定量法对左心室室壁各节段的评分标准:正常或运动增强为 1 分,轻度、中度减弱为 2 分,重度或运动消失为 3 分,矛盾运动为 4 分。根据评分,计算室壁节段运动评分指数(wall motion score index, WMSI)计算公式为:WMSI = 各节段得分之和/左室节段数。两个相邻异常节段有收缩运动改善(评分减少 ≥ 1)被视为有收缩功能改善。

4 左心室收缩功能测定 采集 2DE 图像心尖四腔和两腔切面,根据 Simpson 氏公式双平面面积-长度法,测量和计算左心室舒张末容积(LVEDV)和左心室整体收缩射血指数(LVEF)。

5 同位素心肌灌注显像和图像分析 于心肌梗死发生后 6 个月时与 2DE 同时检查心肌核素-单光子发射型计算机断层成像(SPECT)。在静息状态下静脉注射^{99m}Tc-MIBI SEPCT 显像检查,获取左心室水平长轴、垂直长轴和短轴,将左心室心肌按 16 节段方法实施记分统计,采用半定量对摄取图像进行评分,放射性摄取显像正常或增强为 0 分,放射性摄取轻度减低为 1 分,明显减低为 2 分,严重减低或缺失为 3 分。根据评分计算室壁节段放射性摄取指数,计算公式为:室壁节段放射性摄取指数 = 实际摄取分数/节段数。

6 冠状动脉 CVR 术后随访 所有患者于心肌梗死后完成 180 天(6 个月)的 2DE 随访,同时完成 SPECT 显像检查(其中治疗组 37 例,对照组 33 例)。

7 统计学方法 采用配对 *t* 检验和 χ^2 检验。

结 果

1 两组患者 2DE 与 SPECT 显像比较 CVR 术后 12~24h 2DE 室壁节段 WMSI:干预组(1.7552)与对照组(1.7390)间比较差异无显著性;6 个月时治疗组 WMSI 降低 21.68% (1.3725),对照组下降 11.01% (1.5475),两组比较差异有显著性($P < 0.01$)。6 个月时心肌同位素摄取指数干预组(0.6075)较对照组(0.8781)显著降低($P < 0.05$);两组患者的 2DE 室壁节段 WMSI 结果与 SPECT 结果有良好的相关性($\rho = 0.87$ 和 0.76)。

2 两组患者 2DE 室壁运动各异常节段恢复率观察 对照组和干预组室壁运动异常节段数分别为 387 段(46.51%)和 447 段(45.56%),两组比较差异无显

表 2 两组患者不同时间 2DE LVEDV 测定结果比较 (ml, $\bar{x} \pm s$)

组别 例数	24h	7 天	14 天	30 天	90 天	180 天
干预 60	138.17 ± 23.77	150.86 ± 21.91(9.4%) [△]	150.36 ± 26.24(9.4%)* [△]	150.71 ± 27.57(9.4%)* [△]	143.12 ± 29.95(3.6%)**	145.27 ± 27.93(5.1%)**
对照 52	146.43 ± 33.13	160.48 ± 24.54(9.6%) [△]	163.39 ± 24.68(11.8%) [△]	164.10 ± 27.11(12.3%) [△]	165.60 ± 30.92(13.7%) [△]	162.38 ± 32.65(11.7%) [△]

注:() 内为发病 24h 时 LVEDV 增加的百分数;与对照组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组 24h 比较,[△] $P < 0.01$

表 3 两组患者不同时间 2DE LVEF 测定结果比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别 例数	24h	7 天	14 天	30 天	90 天	180 天
干预 60	53.32 ± 6.72	55.86 ± 7.70	55.34 ± 8.09	56.05 ± 8.84	58.27 ± 8.00** [△]	58.33 ± 8.00* [△]
对照 52	54.61 ± 7.63	52.88 ± 7.42	52.39 ± 8.00	53.35 ± 7.94	53.10 ± 7.78	53.82 ± 7.89

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组 24h 比较,[△] $P < 0.01$

著性;CVR 后 7、14 和 30 天时,异常运动节段自发改善率干预组(分别为 11.9%、18.1%和 18.8%)均比对照组(分别为 4.1%、8.3%和 11.1%)为高($P < 0.05$);90 天时两组恢复率水平相当(对照组为 14.8%,干预组为 13.8%);180 天时对照组(15.0%)较干预组(6.5%)显著升高($P < 0.05$);180 天时的室壁运动异常节段总恢复率干预组(70.0%)高于对照组(51.7%, $P < 0.05$)。

3 两组患者 2DE LVEDV 测定结果 见表 2。LVEDV:心肌梗死 CVR 后的 24h 内,两组比较差异无显著性;CVR 后 7 天时两组较 24h 时均有显著增加($P < 0.05$),但两组间比较差异无显著性;14 和 30 天时干预组较 7 天时无显著增加,而对照组较 7 天时继续增加,且比干预组增加幅度大($P < 0.05$);90 和 180 天时,干预组比 30 天时明显减小,已接近最初水平,而对照组改变不明显。

4 两组患者 2DE LVEF 测定结果 见表 3。心肌梗死 CVR 后 12~24h 时两组 LVEF 比较差异无显著性;CVR 后 7、14 和 30 天时两组间比较差异亦无显著性;90、180 天时,干预组不仅较 30 天时有显著恢复,也较同期的对照组有显著改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而对照组改变不明显。

讨 论

AMI 后尽快和有效地恢复缺血心肌细胞功能,缩小梗死范围,改善整体收缩功能,降低病死率,改善预后,贯穿整个治疗过程。尽管溶栓和介入治疗是目前治疗 AMI 最有效的方法,但由于血运重建后存在缺血心肌再灌注损伤和微血管与心肌难以恢复功能障碍,而发生心肌细胞坏死、凋亡和心脏重构等,严重影响改善预后。虽然血运重建在一定时间内对心肌细胞功能恢复至关重要,但存活心肌细胞的恢复,不仅取决于心肌缺血时间的长短、冠脉侧支循环的存在和建立,而且还取决于再灌注损伤对微血管和心肌影响的程度。后者已成为目前介入和溶栓治疗后面临的又一重要课题。因此了解 AMI 再灌注后心肌自发性改善的

过程和程度,可为今后评价药物干预治疗疗效提供有力证据。

目前识别存活心肌的方法很多,有价值的方法有:(1)心肌灌注显像对局部心肌灌注和细胞膜的完整性估测^[4];(2)心肌代谢显像对局部心肌代谢活性的检测;(3)多巴酚丁胺和(或)合用硝酸酯 2DE 对心肌收缩储备功能的检测^[5];(4)核磁共振显像对心肌代谢和局部功能的检测^[6]。本研究于 CVR 180 天(6 个月)时应用 SPECT 显像评价局部坏死心肌范围,结果不仅显示两组之间梗死范围差异有显著性,而且与本研究 2ED 结果有较好的相关性,因此本研究中的 2DE 评价心肌收缩储备功能恢复的结果是可靠和可信的。

我们早期的研究结果显示:AMI 患者 5~6 个月后其运动异常节段中自发改善率为 36%,略高于 Rogers 的 31%;实施溶栓和 PCI 5~6 个月后,运动异常节段自发改善可达 56%^[7],不仅与本研究结果相近,也与 Elhendy 报道的结果相当^[8]。随着 AMI 的深入研究,发现再灌注损伤对缺血心肌细胞功能恢复影响十分显著,不仅早期可以加重缺血心肌的坏死,而且可导致心室重构、心肌凋亡和心功能不全的发生,影响预后。

本研究连续观察 AMI 患者 CVR 后 2DE 的结果显示尽管有早期血运成功再通,但在自发改善的对照组中有 LVEDV 的增加、LVEF 的降低,即 LVEDV 在 90 天(3 个月)内呈持续性增加,7 天时即显著增加,90 天时达到高峰;运动异常节段自第 1 周(7 天)开始呈进行性恢复,3~6 个月时达到高峰。在用通心络干预中,LVEDV 在 1 个月(30 天)内呈持续增加,1 周(7 天)内增加显著,1 个月达到高峰,但增加程度低于对照组;运动异常节段也自第 1 周开始呈进行性恢复,恢复程度明显优于对照组,1~3 个月时达到高峰,明显早于对照组;虽整体收缩功能改善也明显落后于异常节段恢复时间,但明显早于对照组。可见干预后不仅 LVEDV、LVEF 和运动异常节段提前恢复,且改善水平显著高于对照组。6 个月后两组 LVEDV 和 LVESV 均有轻度增加,虽与前无显著差异,但提示心

室重构在 6 个月后仍在发生,符合早期容量和压力导致的重构和晚期神经体液调节因素导致的心室重构发生的特点^[2],所不同的是通心络胶囊干预后重构程度较轻。血运重建后常规抗 AMI 药物治疗 6 个月,对照组中运动异常节段自发性改善为 51.68%,应用通心络胶囊干预治疗后运动异常节段总恢复率高达 70.0%。心室重构减轻,左心室的整体收缩功能改善明显。可见通心络胶囊对预防和治疗再灌注损伤,对保护和挽救缺血心肌和微血管功能是十分有益的。

有研究表明:具有益气活血化痰、搜风解痉通络的通心络胶囊,可减少丙二醛(MDA)合成与释放,从而减少自由基生成,通过激活细胞内超氧化物歧化酶(SOD)的活性,加速氧自由基清除,从而具有抗氧化和保护氧自由基对缺血心肌损伤的作用^[9]。通心络胶囊还增加一氧化氮合酶(NOS)的活性,从而增加 NO 的合成与释放,改善微血管舒张功能,同时可以减少内皮素(ET)的合成与释放,降低了微血管的紧张性,从而改善微血管的内皮功能,减少缺氧所致血管内皮细胞损伤和凋亡^[10]。赵明中等^[11]研究发现通心络胶囊干预后心肌坏死范围缩小,细胞凋亡指数下降,同时发现可下调心肌细胞 Bax 蛋白表达,并上调 Bcl-2 蛋白表达,表明其抑制心肌细胞凋亡作用可能与其参与调节凋亡相关基因的表达有一定关系,因此,AMI 早期血运重建后常规抗 AMI 的基础上合用通心络胶囊可提高自发改善的时间和水平可能与上述药理特点有关,尚需进一步研究证实。

参 考 文 献

- 1 Sakuma T, Leong-Poi H, Fisher NG, et al. Further insights into the no-reflow phenomenon after primary angioplasty in acute myocardial infarction: the role of microthromboemboli. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(1):15—21.
- 2 Saitoh S, Onogi F, Aikawa K, et al. Multiple endothelial injury in epicardial coronary artery induces downstream microvascular spasm as well as remodeling partly via thromboxane A₂. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):308—315.
- 3 陈在嘉,高润霖主编.冠心病.北京:人民卫生出版社,2002:1034—1047.
Chen ZJ, Gao RL, editors. *Coronary heart disease*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002:1034—1047.
- 4 Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, et al. Accuracy of currently available technique for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1451—1460.
- 5 胡春环,杨跃进,尤士杰,等.不同小剂量多巴酚丁胺超声心动图试验识别急性心肌梗死存活心肌的对比研究. *中华超声影像学杂志* 2000;12(9):517—520.
Hu FH, Yang YJ, You SJ, et al. Comparison of different low dose dobutamine echocardiography for identifying viable myocardium in patients with acute myocardial infarction. *Chin J Ultrasonogr* 2000;12(9):517—520.
- 6 Baer FM, Voth E, Schneider CA, et al. Comparison of low dose dobutamine-gradient-echo magnetic imaging and positron emission tomography with F18 fluorodeoxyglucos in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation* 1995;91(4):1006—1015.
- 7 Rogers WJ, Hood WP Jr, Mantle JA, et al. Return of left ventricular function after reperfusion in patients with myocardial infarction: importance of subtotal stenosis or intact collateral. *Circulation* 1984;69(2):338—349.
- 8 Elhendy A, Trocino G, Salustri A, et al. Low-dose dobutamine echocardiography and rest-redistribution thallium-201 tomography in the assessment of spontaneous recovery of left ventricular function after recent myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131(6):1088—1096.
- 9 施海峰,赵海燕.通心络对冠心病患者血浆内皮素及一氧化氮的影响. *河北中医* 2000;22(12):944—945.
Shi HF, Zhao HY. Study of Tongxinluo capsule on endothelin and NO in serum of patients with coronary heart disease. *Hebei J TCM* 2000;22(12):944—945.
- 10 赵明中,高承梅,张宇洋.通心络胶囊对实验性心肌缺血再灌注损伤保护作用的实验研究. *中国中医基础医学杂志* 2000;6(1):36—38.
Zhao MZ, Gao CM, Zhang YY. Experimental study in protective action of Tongxinluo capsule on myocardial ischemia/reperfusion injury. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med* 2000;6(1):36—38.
- 11 赵明中,高承梅,张宇洋,等.通心络胶囊对缺血再灌注心肌细胞凋亡及相关基因蛋白表达的影响. *中华心血管病杂志* 2000;28(3):206.
Zhao MZ, Gao CM, Zhang YY, et al. Effect of Tongxinluo capsule on apoptosis of ischemia/reperfusion myocardial cell and expression of its relative protein genes. *Chin J Cardiol* 2000;28(3):206.

(收稿:2004-10-21 修回:2005-03-30)