

· 临床论著 ·

宽胸气雾剂对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后冠脉微循环的影响

梁津煊¹ 蔡银河¹ 黎焱华¹ 褚庆民² 赵新军² 李 荣²

摘要 **目的** 观察宽胸气雾剂舌下给药对急性心肌梗死 (AMI) 患者经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗术后冠脉微循环的影响。**方法** 将 63 例接受 PCI 治疗后的 AMI 患者随机分成试验组 (32 例) 和对照组 (31 例)。对照组术后给予常规西医治疗; 试验组患者在对照组基础上, 在行 PCI 术前给予宽胸气雾剂舌下给药 1 次, 共 3 喷, 术后继续予宽胸气雾剂舌下给药 3 喷/次, 每天 3 次, 疗程 7 天。评价治疗前后 TIMI 血流分级、校正 TIMI 帧计数 (CTFC)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 达峰时间及峰值, 记录住院期间主要不良心血管事件。**结果** 63 例患者均完成研究并纳入统计分析。与对照组比较, 试验组治疗后 CTFC 降低 ($P<0.05$)。两组 TIMI 血流分级、CK-MB 峰值、CK-MB 达峰时间、心血管事件发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** AMI 患者 PCI 术前及术后使用宽胸气雾剂可改善冠脉微循环。

关键词 宽胸气雾剂; 经皮冠状动脉介入; 冠脉微循环

Effect of Kuanxiong Aerosol for Coronary Microcirculation in Patients with Acute Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention LIANG Jin-huan¹, CAI Yin-he¹, LI Yi-hua¹, CHU Qing-min², ZHAO Xin-jun², and LI Rong² 1 First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405); 2 Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510120)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Kuanxiong Aerosol for coronary microcirculation in acute myocardial infarction (AMI) patients who received percutaneous coronary intervention (PCI) therapy. **Methods** Totally 63 AMI patients who received PCI were randomly assigned to the experimental group (32 cases) and the control group (31 cases). The control group received conventional treatment after PCI. The experimental group was given sublingually Kuanxiong Aerosol 3 sprays for 1 time before PCI, and 3 spray per time, 3 time per day for 7 days on the base of conventional treatment. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow grading, TIMI frame count corrected (CTFC), peak time and peak value of creatine kinase isoenzyme (CK-MB) after intervention were evaluated before and after treatment. The adverse cardiovascular events during hospitalization were recorded at the same time. **Results** All 63 patients completed the study and were included in statistical analysis. Compared with the control group, CTFC decreased in experimental group after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in TIMI blood flow grading, CK-MB peak value, CK-MB peak time, incidence of cardiovascular events ($P>0.05$). **Conclusion** The treatment of Kuanxiong Aerosol before and after PCI in AMI patients could improve coronary microcirculation.

KEYWORDS Kuanxiong Aerosol; percutaneous coronary intervention; coronary microcirculation

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是指急性心肌缺血导致心肌细胞坏死的心血管疾病, 具有高致残率、高致死率的特点, AMI 治疗的首要

原则是有效、合理、尽早开通阻塞相关血管, 实现再灌注, 但近年临床研究显示, 经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 会对 AMI 患者微血管造成一定损伤, 患者易出现微循环灌注不良、心肌再灌注损伤、不良心血管事件再发等并发症, 影响了 PCI 临床治疗效果^[1]。PCI 术后冠状动脉微循环障碍 (coronary microvascular disease, CMD)

作者单位: 1. 广州中医药大学第一临床医学院 (广州 510405); 2. 广州中医药大学第一附属医院心血管科 (广州 510120)
通讯作者: 李 荣, Tel: 020-36591357, E-mail: lrhbs@126.com
DOI: 10.7661/j.cjim.20230731.287

发病机制比较复杂,目前最新研究显示其主要与三个因素有关,一是微血管结构异常,二是微血管功能异常,三是血管外因素^[2]。

宽胸气雾剂是由芳香止痛类药物组成的气雾剂,研究显示,宽胸气雾剂治疗冠心病的作用机制有以下几个方面:一是可改善血管内皮功能,增加冠脉血流储备;二是能抗脂质过氧化,降低心肌耗氧;三是抑制炎症相关通路,减轻内皮损伤,从而保护心肌损伤^[3]。本研究观察术前及术后给予宽胸气雾剂对 AMI 患者 PCI 术后冠脉微循环的影响,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 AMI 西医诊断标准参考《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》^[4]及《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)》^[5]。中医诊断标准参照《中医内科学》^[6]第 3 版真心痛诊断标准,临床特征为突发剧烈而持久的胸骨后疼痛,伴心悸、喘促、四肢厥冷、汗出、面色苍白等症状,甚至猝死。

2 纳入标准 (1)符合西医及中医诊断标准;(2)发病 12 h 以内行急诊 PCI 术;(4)年龄 18~75 岁,男女不限;(5)自愿受试并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)合并慢性心功能不全及心律失常患者;(2)孕妇及哺乳期妇女;(3)合并其他系统严重疾病者,如严重肝损害、肾损害患者。

4 剔除及脱落标准 剔除标准:(1)介入过程中患者收缩压 <90 mmHg 或舒张压 <60 mmHg;(2)在术后按照相关治疗指南^[4, 5]的治疗过程中出现严重的不良合并症,如心功能衰竭、恶性心律失常、休克等情况。脱落标准:失访患者。

5 一般资料 研究规定以校正心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myoeardial infarction, TIMI)帧计数(corrected TIMI frame count, CTFC)为主要观察指标,根据文献,试验组 5 min 后冠状动脉左前降支(left anterior descending, LAD)、左回旋支(left circumflex artery, LCX)、右冠状动脉(right coronary artery, RCA)的 CTFC 均值为(74.60±22.23)帧,对照组 5 min 后测量 LAD、LCX、RCA 的 CTFC 均值为(91.99±23.69)帧^[7],试验组与对照组按 1:1 的比例安排例数,根据单侧差异性检验公式[单侧检验,显著性水平 α 为 0.05,把握度(1- β)为 0.80],且考虑不超过 20% 的未完成率,每组样本数为 30 例,总共招募病例数为 60 例。采用简单随机化方法,把估

算的样本含量输入 SPSS 20.0 统计软件,得出顺序号、随机种子数、分组结果,制作随机卡片,放入不透光信封密封。临床实施时将合格病例纳入试验的先后顺序对应信封上的序号顺序拆开信封,依照随机卡片上的提示进行分组。筛选 2020 年 8 月—2021 年 2 月期间,在广州中医药大学第一附属医院就诊接受 PCI 治疗的 AMI 患者 83 例,将入选的 63 例患者随机分为两组,最后纳入的试验组共 32 例和对照组共 31 例。两组间在性别分布、年龄、生命体征、既往史、梗塞相关血管、急性 ST 段抬高型心肌梗死以及非 ST 段抬高型心肌梗死的患者、支架植入数量、术中应用 II b III a 受体拮抗剂比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(No.JY[2020]181)。

表 1 两组一般资料比较

项目	试验组(32 例)	对照组(31 例)
男(例)	25	25
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	52.76 ± 12.45	57.40 ± 10.91
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	127.28 ± 21.63	132.50 ± 17.01
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79.38 ± 13.52	85.33 ± 13.88
平均动脉压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	95.34 ± 15.18	101.06 ± 14.29
心率(次/分, $\bar{x} \pm s$)	77.66 ± 10.52	82.27 ± 14.27
吸烟史(例)	16	14
高血压病史(例)	9	9
糖尿病史(例)	9	7
LAD 病变(例)	15	18
LCX 病变(例)	5	5
RCA 病变(例)	12	8
急性 ST 段抬高型心肌梗死(例)	24	24
急性非 ST 段抬高型心肌梗死(例)	8	7
支架植入数量(例)		
<2 个	28	29
≥2 个	4	2
术中应用 II b III a 受体拮抗剂(例)	11	13

6 治疗方法 受试者纳入后严格按照相关治疗指南,在术前给予阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷及阿托伐他汀钙片等常规西医治疗药物,行急诊冠脉造影术(coronary angiography, CAG)和 PCI 术,术后严格按照相关治疗指南^[4, 5]予抗血小板聚集、抗凝、调脂稳斑、抑制心肌重构、降低心肌耗氧、扩张血管、控制血压血糖等处理。对照组在 PCI 术中对梗塞相关血管内行球囊扩张并且有前向血流后,在冠脉内注射 200 μ g 硝酸甘油。试验组在对照组的基础上,介入术前予以舌下给药宽胸气雾剂(杭州苏泊尔南洋

药业有限公司生产,批号:200401)3 喷/次,共 1 次,术后加用舌下给药宽胸气雾剂 3 喷/次,每天 3 次,疗程 7 天。

7 观察指标及方法

7.1 冠脉微循环疗效评价

7.1.1 介入术后 TIMI 血流分级 分四级,0 级为无灌注(闭塞部位和远端均无前向血流);1 级为微灌注(造影剂可部分通过相关梗死动脉,但无法完全充盈远端部位);2 级为部分灌注(影剂可完全充盈远端部位,但通过速度较慢);3 级为完全灌注(表示造影剂可充盈远端部位且通过迅速),其中 TIMI 3 级表示灌注良好。

7.1.2 计算 CTFC 记录影像,运用思创图像处理工作站进行 CTFC 测定,回放速度为 25 帧/秒,取造影剂完全或近乎完全充盈冠状动脉起始部并接触到血管壁的两侧作为第一帧;取造影剂至标准化的冠脉血管远端标记部位显影为最后一帧,相减可得 CTFC。左前降支的标志是远端心尖八字胡样分叉,发出后左心室后侧支的第一个分支作为最末帧;右冠状动脉标志为后外侧支的第一分支;左回旋支为钝缘支最远端的分支。由于左前降支比左回旋支和右冠状动脉略长,需要一个矫正因子来校对,将造影剂开始着色至通过左前降支远端标记部位的帧数除以 1.7,即为左前降支的 CTFC。

7.2 检测肌酸激酶同工酶(creatine phosphokinase isoenzyme, CK-MB)达峰时间及峰值 分别在患者术前,术后 4、8、24、48 h 检测 CK-MB。

7.3 记录心血管事件情况 记录住院期间出现的心血管事件情况。

8 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件对实验数据进行录入处理和统计分析,定性资料以例(百分比)描述,组间比较采用卡方检验,等级资料采用秩和检验;定量资料先进行正态性检验和方差齐性检验,若符合正态分布则采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,符合方差齐则使用 t 检验比较两组均数,如方差不齐,则使用校正 t 检验比较两组均数,使用配对 t 检验比较各组自身治疗前后资料;若不符合正态分布者,资料以中位数(四分位数间距) $[M(IQR)]$ 描述,使用秩和检验比较两组资料, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况(图 1) 本研究筛选 AMI 患者 83 例,纳入 63 例患者,其中试验组 32 例,对照组 31 例,无病例剔除及脱落。

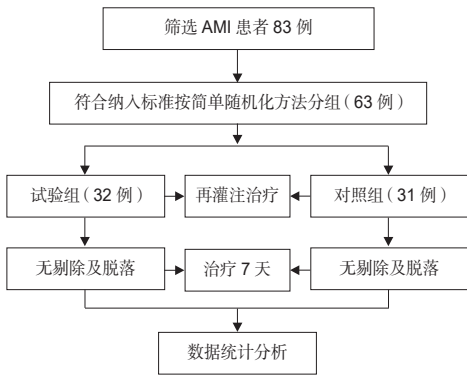


图 1 病例流程图

2 两组冠脉微循环疗效指标及 CK-MB 比较比较(表 2) 对照组 TIMI 分级 1 级 1 例,3 级 30 例;试验组 TIMI 血流分级 3 级 32 例。与对照组比较,试验组 CTFC 降低 ($P < 0.05$)。两组 TIMI 血流分级、CK-MB 峰值、CK-MB 达峰时间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 两组心血管事件情况 试验组中共有 1 例发生心血管事件,具体为患者因心肌梗塞出现非致死性左心衰竭。对照组中共有 3 例发生心血管事件,其中 1 组为患者因心肌梗塞出现非致死性左心衰竭,2 组发生心绞痛。两组心血管事件发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

宽胸气雾剂是根据“芳香温通”理论研制出的中成药气雾剂^[8],其组方中含有的细辛油、高良姜油、荜茇油、檀香油、冰片,具有芳香温通、散寒行气、通络止痛的功效,对于治疗因心脉阻滞、寒凝气滞、络脉绌急引发的心绞痛效果显著^[9]。对于已行 PCI 术的 AMI 患者,术后出现心绞痛大多与心络受损、脉络瘀滞、寒凝血脉有关,加用宽胸气雾剂则能迅速缓解心绞痛,通络止痛,改善中医症候。现代药理研究表明,在宽胸气雾剂的组成成分中,细辛油有扩张冠

表 2 两组治疗后 CTFC、CK-MB 峰值、CK-MB 达峰时间比较

组别	例数	CTFC (帧/秒, $\bar{x} \pm s$)	CK-MB 峰值 [ng/mL, $M(IQR)$]	CK-MB 达峰时间 [h, $M(IQR)$]
对照	31	13.33 $\pm$ 5.48	241.50 (78.50-388.75)	9.00 (6.00-15.25)
试验	32	10.96 $\pm$ 3.27*	120.00 (57.00-320.00)	9.00 (7.00-13.00)

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

脉血管的作用,能改善急性心肌缺血^[10];荜茇挥发油有抗急性心肌缺血、耐缺氧、扩冠的药理作用^[11];而宽胸气雾剂可以通过改善血管内皮功能,增加冠脉血流储备、抗脂质过氧化、降低心肌耗氧、抑制炎症相关通路等来治疗冠心病^[3, 12, 13]。

AMI 是心血管疾病中最危重的疾病之一,及时开通梗塞血管,使心肌恢复灌注,控制心肌坏死是基本治疗原则,但 PCI 术后出现的冠脉微循环障碍仍可使患者心肌灌注不良,导致出现心肌缺血症状^[1]。目前针对 AMI 患者 PCI 术后发生的微循环障碍,西医可予扩血管药物、抗血小板药物、钙离子拮抗剂等,改善心肌微循环,但临床上在运用硝酸酯类药物时易发生低血压、头痛等不良反应。研究显示,宽胸气雾剂在缓解心绞痛和改善心电图缺血方面与硝酸甘油片基本等效,且不良反应发生率明显少于硝酸甘油片^[14]。龚兆会^[15]研究发现,中医药干预急性冠脉综合征患者心肌再灌注损伤具有一定的疗效,可改善患者 CTFC。本研究结果证明,在术前及术后给予宽胸气雾剂舌下给药治疗 AMI 患者,能够改善冠脉微循环指标 CTFC。

本研究中对两组患者 CK、CK-MB 峰值和峰值时间进行统计分析,两组间各指标比较,差异无统计学意义,说明舌下给药宽胸气雾剂对 PCI 术后 AMI 患者的心肌酶学指标影响不大,未来可进一步扩大样本量以进行证实。本研究对两组患者的梗死相关血管再通后的 TIMI 血流分级进行统计分析,差异无统计学意义,可能和样本量不足有一定关系,未来可进一步扩大研究样本量。但试验组的 CTFC 较对照组降低。说明试验组冠脉血流情况较对照组好,舌下给药宽胸气雾剂能降低 PCI 术后 CTFC,改善冠脉微循环功能。

综上所述,宽胸气雾剂作为芳香温通的中药气雾剂,在术前及术后给予宽胸气雾剂治疗,有助于接受 PCI 治疗 AMI 患者的血运重建,具有改善冠脉微循环的作用,同时在临床应用中具有较好的安全性。然而本研究样本量偏小,且为单中心研究,观察期较短,远期疗效及预后还有待观察时间更长的多中心随机对照研究进一步证实。

利益冲突:所有作者不存在任何利益冲突。

参 考 文 献

[1] Zhang L, Zhong XM, Hong Y, et al. Analysis of the best timing for applying tirofiban in PCI

operation for the patients with ST segment elevation myocardial infarction[J]. Open Med (Wars), 2015, 10(1): 382-387.

[2] Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(1): 48-62.

[3] 张广平,谢华宁.宽胸气雾剂治疗心脏 X 综合征 65 例临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(23): 3561-3563.

[4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.

[5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.

[6] 薛博瑜,吴伟主编.中医内科学[M].北京:人民卫生出版社, 2016: 126-133.

[7] 马瑶,杨杨.宽胸气雾剂治疗冠状动脉慢血流的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(21): 3738-3740.

[8] 李立志.芳香温通中药气雾剂与心血管疾病防治[N]. 中国中医药报, 2016-05-18.

[9] 刘龙涛.芳香温通四原则[N]. 中国中医药报, 2014-06-20.

[10] 谢伟,陆满文.细辛挥发油的化学与药理作用[J]. 宁夏医学杂志, 1995, 17(2): 121-124.

[11] 张亮亮,顾健,钟锋,等.荜茇的现代药理学研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(11): 35-36.

[12] 吴碧寒,王国伟,鲁潇,等.基于网络药理学探究宽胸气雾剂治疗心绞痛的作用机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(12): 1483-1493.

[13] 宋丁发,曹金良,柯秋菊,等.宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛临床观察及对心电图改善的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2519-2522.

[14] 李立志,董国菊,葛长江,等.宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛的多中心随机对照临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 396-401.

[15] 龚兆会.川芎嗪后处理对 ACS 患者心肌再灌注损伤的干预及机制探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

(收稿: 2022-04-25 在线: 2023-09-01)

责任编辑: 邱 禹