个案与短篇 文章编号:0253-3626(2009)12-1773-03

万爽力(曲美他嗪)治疗不稳定性心绞痛的疗效观察

邹凡文[1],李 洁[2],周建中[3]

(1.重庆医科大学附属永川医院老年科,重庆 402160;2.重庆医科大学附属永川医院心电图室,重庆 402160;3.重庆医科大学附属第一医院心内科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R541.4 【文献标识码】B 【收稿日期】2008-11-11

万爽力是调节心肌能量代谢类药物,国内外多种冠心病诊疗指南推荐应用于稳定性心绞痛,而应用于不稳定性心绞痛(Unstable angina,UA)的辅助治疗有待进一步研究。本文通过观察万爽力治疗UA的临床疗效、治疗前后血管内皮损伤的敏感特异性指标血浆循环内皮细胞(Circulating endothelial cell,CEC)数量和内皮素-1(Endothelin-1,ET-1)水平的动态变化、以及观察治疗6个月后新发的心律失常、心力衰竭、心绞痛住院、心肌梗死和猝死发生率等,评价万爽力对UA预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择在我院住院的符合UA诊断标准的患者84例[1]。男46例,女38例,年龄51~85岁,平均(63.5±9.5)岁;合并高血压病44例,合并高脂血症36例,合并2型糖尿病28例,陈旧性心肌梗死17例。所选病例心绞痛每周至少发作2次以上,血压低于160/95 mmHg,并排除严重心、肝、肾功能不全、严重心律失常、急性脑血管意外、神经官能症、更年期综合征、胆囊炎胆石症。

1.2 治疗方法

入选的84例患者采用随机单盲对照法分为万爽力组和对照组,每组42例。对照组给予冠心病二级预防常规药物治疗[1];万爽力组在对照组基础上加用万爽力(法国施维雅药厂提供)60 mg tid治疗6个月,合并糖尿病、高脂血症者继续服用原降糖药、调脂药。

1.3 临床观察项目和疗效判定

1.3.1 观察标准 用药前后仔细询问病史及体格检查,详细记录心绞痛发作次数、持续时间、硝酸甘油用量、描记静息12导联心电图。至少每周门诊随访1次。治疗4周后评判临床疗效和心电图疗效,治疗前和治疗4周后测定血浆CEC数量和ET-1水平,6个月后评判新发的心律失常、心力衰竭、心绞痛住院、心肌梗死和猝死发生率等发生情况。

1.3.2 血浆CEC数量检测 分离计数按Percol Ⅰ密度梯度离心法[2]稍加改动。取清晨空腹肘静脉血标本3 ml置于抗凝管中,加入密度1.060的Percol Ⅰ离心留取Percol Ⅰ液界面以上的液体再次离心后弃上清,加0.5 ml生理盐水振荡使细胞悬浮后备检。取上述悬液少许滴于血细胞计数池中,光学显微镜下计数同一标本计数4次,取其均值,单位为个/0.9 μl。CEC经免疫细胞化学染色法标记von Willebrand因子阳性鉴定。

1.3.3 血浆ET-1水平测定 采用放射免疫分析法。取清晨空腹肘静脉血标本2 ml置于抗凝管中(内含10%EDTA二钠30 μl和400 IU抑肽酶)混匀,于4℃以3 000 r/min离心15 min,吸取血浆并-20℃保存待测。药盒购自北京东亚免疫技术研究所,操作严格按说明书进行。

1.3.4 临床症状疗效判定标准 ①显效:同等劳累程度下不引起心绞痛或心绞痛次数减少80%以上,硝酸甘油消耗量减少80%以上。②改善:心绞痛发作次数及硝酸甘油消耗量均减少50%~80%。③无效:心绞痛发作次数及硝酸甘油消耗量均减少不到50%。

1.3.5 心电图疗效判定标准 ①显效:静息心电图恢复正常,次极量运动试验由阳性转为阴性。②有效:静息心电图ST段下降治疗后回升1.5 mm以上,或主要导联倒置T波变浅达50%以上或T波由平坦转为直立,或运动耐量上升1级。③无效:未达上述标准。④加重:静息心电图ST段较治疗前下降0.5 mm,倒置T波加深≥50%,或直立T波变为平坦或平坦T波变为倒置。

1.4 统计学处理

计量资料数据用均数±标准差表示。计量资料用t检验,计数资料用卡方检验。$P\leq0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

所有患者均完成为期6个月的治疗,无猝死病

作者介绍:邹凡文(1966-),女,副主任医师,硕士,研究方向:老年高血压和冠心病的基础及临床。

通讯作者:周建中,男,主任医师,E-mail:zhou_jianzhong27@yahoo.com.cn。

例。2 组治疗前年龄性别、血脂血糖、吸烟史、心功能级别、心绞痛表现、对照心电图等一般情况无显著性差异,具有可比性。所有患者均服用阿司匹林和长效硝酸酯类药物;服用 β 受体阻滞剂 65 例(77.4%)、钙拮抗剂 53 例(63.1%)、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂 53 例(61.9%)、他汀类例(55.9%),抗凝血酶治疗 41 例(48.8%)、降糖治疗 26 例(30.9%)、利尿剂 15 例(17.8%),2 组抗心绞痛的基础药物治疗无显著性差异,具有可比性。

2.2 终点评价

2.2.1 临床疗效 治疗 4 周后万爽力组的综合临床疗效明显高于对照组(见表 1)。

2.2.2 心电图疗效 治疗 4 周后万爽力组的心电图疗效明显高于对照组(见表 2)。

2.3 治疗前后血浆 CEC 数量与 ET-1 水平的变化

治疗 4 周后两组血浆 CEC 数量和 ET-1 水平均明显降低,但万爽力组下降更显著。治疗后万爽力组的血浆 CEC 数量和 ET-1 水平明显低于对照组(见表 3)。

2.4 UA 发生并发症情况

治疗 6 个月后万爽力组的新发的心律失常、心力衰竭、心绞痛住院、心肌梗死发生率明显低于对照组(见表 4)。

表 1 2 组综合临床疗效比效 n(%)

组别	例数	显效	改善	无效	总有效
万爽力组	42	15(35.7%)#	22(52.3%)	5(11.9%)	37(88.1%)△
对照组	42	6(14.3%)	23(54.7%)	13(30.9%)	29(69.0%)

注:与对照组比较 #$P<0.01$,△$P<0.05$

表 2 2 组心电图疗效比较 n(%)

组别	例数	显效	改善	无效	总有效
万爽力组	42	13(30.9%)#	15(35.7%)	14(33.3%)	28(66.7%)△
对照组	42	4(9.5%)	15(35.7%)	23(54.7%)	19(45.2%)

注:与对照组比较 #$P<0.01$, △$P<0.05$

表 3 2 组患者治疗后血浆 CEC 数量与 ET-1 水平的变化比较

组别	例数	CEC(0.9 μl)		ET-1(pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
万爽力组	42	13.5 ± 4.2	7.5 ± 3.5#●	71.64 ± 15.84	49.57 ± 24.32#●
对照组	42	13.6 ± 4.9	8.8 ± 3.3△	71.97 ± 16.39	59.68 ± 24.43△

注:与对照组比较 #$P<0.01$,△$P<0.05$;治疗后与对照组比较●$P<0.05$

表 4 2 组 UA 治疗 6 个月发生并发症情况比较

组别	例数	心律失常	心力衰竭	心肌梗死	心绞痛住院
万爽力组	42	4(9.5%)#	3(7.1%)#	1(2.4%)#)	4(9.5%)#
对照组	42	8(19%)	7(16.7%)	5(11.9%)	6(14.3%)

注:与对照组比较 #$P<0.05$

3 讨 论

UA 易发展为急性心肌梗死和猝死其主要的病理基础是冠状动脉内的粥样斑块破裂、出血及继发血栓形成。由于管腔的严重狭窄或闭塞导致缺血缺氧,使心肌的能量代谢发生障碍,这是发生严重心律失常、心力衰竭及猝死的重要原因[3]。怎样使心肌耗氧下降、供氧增加、心肌能量代谢改善成为药物治疗 UA 的关键。万爽力可使心肌能量代谢从脂肪酸氧化转移到葡萄糖氧化[4],促进心肌葡萄糖氧化途径,抑制游离脂肪酸的 β 氧化过程和抑制心肌对脂肪酸的摄取,减少心肌氧耗,从而使心肌细胞在缺血缺氧的情况下得到保护,减少缺血损伤[5,6],长期治疗可显著降低死亡率[7]。国内外研究[8-10]表明万爽力能够改善心肌代谢,增加冠脉储备。降低心绞痛严重程度和增加患者运动耐量,且无血液动力学的改变,是有效的抗心绞痛药物。本研究显示,万爽力与传统抗心绞痛药物联合应用能使UA 临床症状及心电图明显改善,这与其它研究者的报道是

一致的。

CEC 是指在生理或病理情况下从外周血中测得的血管内皮细胞。CEC 是目前活体内唯一可以特异而直接反映血管内皮损伤的指示物,反映内皮细胞的异常变化,对临床判断血管性疾病的病情变化以及治疗具有参考价值[11]。ET 是内皮功能障碍时具有代表性的血清学指标之一,可间接评价内皮的功能[12]。近年来国内外研究证实冠心病患者血管内皮细胞受损,CEC 数量增多,ET 分泌增加。过量释放 ET 可引起冠状动脉强烈痉挛收缩,导致心肌缺血损伤坏死,加重血管内膜损伤[13],形成血管内皮损伤的恶性循环。有研究提示:万爽力可以抑制 ET-1 的分泌,促进硝酸酯类物质的释放,在内皮细胞水平发挥作用[14]。也有临床报道表明万爽力可改善冠心病患者内皮细胞功能[15]。本研究显示:万爽力与传统抗心绞痛药物联合应用能使 UA 患者血浆 CEC 数量和 ET-1 水平显著下降,新发的心律失常、心力衰竭、心绞痛住院、心肌梗死发生率明显降低,与国内外文献报道一致[7~10,15]。本研究结果提示万爽力能够减少 UA 患者并发症,改善 UA 预后,一方面可能与其调节心肌能量代谢功能有关,另一方面还可能通过保护冠脉血管内皮发挥作用。

综上所述,万爽力对 UA 具有改善心肌缺血缓解心绞痛。保护血管内皮细胞和促进血管内皮细胞损伤的修复功能,长期治疗可以降低新发的心律失常、心力衰竭、心绞痛住院、心肌梗死的发生,改善预后,是治疗 UA 的有效、理想的药物,值得临床应用推广。

参 考 文 献

[1] 中华医学会心血管病学分会.不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J].中华心血管病杂志,2000,28(6): 409-412.

[2] Sbarbati R,de Boer M,Marzilli M, et al.Immunologic detection of endothelial cells in human whole blood[J].Blood,1991,77(4):764-769.

[3] Jackson G.Stable angina:drugs, angioplasty or surgery [J]? Eur Heart J.,1997,18(Supp1B):B2-B10.

[4] Kantor P F, Dyck J R B, Lopaschuk G D. Fatty acid oxidation in the reperfused ischemic heart[J]. Am J Med Sci,1999,318(1):3-14.

[5] Banach M, Rysz J, Goch A, et al. The role of trimetazidine after acute myocardial infarction[J]. Curr Vasc Pharmacol,2008,6(4):282-291.

[6] Chazov E I,Lepakchin V K,Zharova E A,et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy-the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized,placebo-controlled,multicenter study [J].Am J Ther,2005,12(1): 35-42.

[7] El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfuslon and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic car-diomyopathy: a 24-month study[J]. Am J Cardiovasc Drugs,2005,5(4):271-278.

[8] Marzilli M, Klein W W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials[J]. Coron Artery Dis,2003,14(2):171-179.

[9] Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al.Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol:results of a randomized,double-blind,multicentre study (TRIMPOL II) TRIMetazidine in POLand[J].Eur Heart J,2001,22(24):2267-2274.

[10] 中国曲美他嗪多中心临床研究协作组.万爽力(曲美他嗪)对稳定型劳力型心绞痛的疗效观察[J].中华心血管病杂志,2000,13(5): 339-341.

[11] Vasa M,Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease[J]. Circ Res,2001,89(1):E1-E7.

[12] Richard V, Solans V, Favre J, et al. Role of endogenous endothelin in endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis: tight skin mice 1[J].Fundam Clin Pharmacol,2008, 22(6):649-655.

[13] 李小鹰.心血管疾病分子生物学[M].北京:人民军医出版社,2000.226-229.

[14] Dong X D,Hu D Y,Jia S Q, et al. Clinical study of trimetazidine for myocardial protection in acute myocardial infarction[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi,2007,46(8):633-636.

[15] 陈松深,陈浩强,王 伟.万爽力(曲美他嗪)改善冠心病患者内皮细胞一些功能的临床观察[J].岭南心血管病杂,2004,10(4): 262-263.

(责任编辑:冉明会)

欢迎投稿,欢迎订阅

《重庆医科大学学报》

邮发代号 78-132