心、肺、泌尿疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001012

远隔器官后适应联合依达拉奉对急性心肌梗死患者心肌缺血再灌注损伤作用的研究

舒承福[1]，严晓红[1]，谭知零[2]，史钰芳[2]，余传坤[2]，付文军[3]

（1. 武汉大学基础医学院生理学系，湖北 430060；2. 三峡大学第二人民医院心内科，湖北 443000；
3. 三峡大学第一人民医院心内科，湖北 443000）

[摘 要]目的：探讨远隔器官后适应联合应用依达拉奉对急性心肌梗死患者心肌缺血再灌注损伤的作用。方法：选取 2013 年 01 月至 2014 年 12 月我院收治的急性心肌梗死患者 144 例，随机分为 I/R 组（静脉溶栓治疗）、RPOC 组（静脉溶栓治疗+远隔器官后适应治疗）、E 组（静脉溶栓+依达拉奉注射液静脉点滴）、ER 组（静脉溶栓+远隔器官后适应+依达拉奉注射液静脉点滴），每组 36 例，分析各组患者肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzymes，CKmB）及肌钙蛋白（cardiac troponin Ⅰ，cTnI）分泌峰值及其动态变化，同时比较各组患者溶栓治疗后超声心动图指标，治疗后进行随访，观察不良事件发生情况。结果：CKmB、cTnI 峰值在 I/R 组、E 组、RPOC 组、ER 组患者中依次降低，组间差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；与 I/R 组比较，E 组、EROC 组、ER 组患者左室舒张末内径（left ventricular enddiastolic，LVED）、计算室壁节段运动指数（wall motion score index，WMSI）均明显降低，左室射血分数（left ventricular ejection fractions，LVEF）%明显升高（$P<0.05$）；ER 组患者 LVED、WMSI 均明显低于 E 组和 RPOC 组（$P<0.05$），LVEF%明显高于 E 组和 RPOC 组（$P<0.05$），WMSI 明显低于 E 组（$P<0.05$），但与 RPOC 组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；4 组患者治疗后均随访 3 个月，随访期间均无失访和死亡病例，E 组、EROC 组、ER 组再梗死、脑卒中、梗死后心绞痛、心力衰竭等不良事件发生率均明显低于 I/R 组（$P<0.05$），但 3 组间比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结论：远隔器官后适应及依达拉奉的应用都能显著减少 CKmB 和 cTnI 的释放，减轻急性心肌梗死后心室重塑，改善室壁运动，从而减轻心肌再灌注的损伤，改善预后。

[关键词]冠心病；急性心肌梗死；远隔器官后适应；依达拉奉；心肌缺血再灌注损伤

[中图分类号]R54 [文献标志码]A [收稿时间]2015-06-19

Efficacy of remote ischemic postconditioning combined with Edaravone for patients with myocardial ischemia-reperfusion after acute myocardial infarction

Shu Chengfu[1], Yan Xiaohong[1], Tan Zhiling[2], Shi Yufang[2], Yu Chuankun[2], Fu Wenjun[3]

(1. Department of Physiology, Basic Medical College of Wuhan University; 2. Department of Cardiology, the Second People's Hospital of China Three Gorges University; 3. Department of Cardiology, the First People's Hospital of China Three Gorges University)

[Abstract]***Objective***: To investigate the efficacy of remote ischemic postconditioning with Edaravone for patients with myocardial ischemia-reperfusion after acute myocardial infarction. ***Methods***: Totally 144 cases of patients with acute myocardial infarction were selected and randomly divided into four groups, including I/R group (intravenous thrombolysis), RPOC group (intravenous thrombolysis+remote ischemic postconditioning), E group (intravenous thrombolysis+Edaravone injection), ER group (intravenous thrombolysis+remote ischemic postconditioning+Edaravone injection), each having 36 cases. The peak value and dynamic changes of CKmB and cTnI were analyzed and the echocardiographic indexes were compared, the adverse clinical events were observed. ***Results***: There were significant differences between the four groups in the peak value of CKmB, cTnI and LVED, LVEF%, WMSI ($P<0.05$). During follow-up period, the occurring rate of adverse clinical events of E, EROC, ER group were significantly lower than that of I/R group ($P<0.05$). ***Conclusion***: The application of remote ischemic postconditioning and Edaravone can significantly reduce CKmB and cTnI release, reduce the ventricular remodeling, and improve the ventricular wall motion, thereby reducing myocardial reperfusion injury.

作者介绍：舒承福，Email：312520349@qq.com，
研究方向：缺血性心脏病。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160706.1629.008.html（2016-07-06）

[Key words]coronary artery disease; acute myocardial infarction; remote ischemic postconditioning; Edaravone; myocardial ischemia-reperfusion

冠心病的发病率在全球呈逐年上升趋势，严重的威胁着人类的生命健康。其中急性 ST 段抬高型心肌梗死（ST elevation myocardial infraction，STEMI）是急性冠脉综合征中最常见的类型，近年来由于溶栓、经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention，PCI）等心肌再灌注治疗的大量开展及普及，而迅速、有效地开通梗死罪犯血管，恢复梗死心肌的血供，减少心肌梗死的面积，大大减少了急性心肌梗死患者的死亡率。但是，有研究表明再灌注损伤降低了再灌注治疗对急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）的疗效，甚至引起患者猝死，严重制约着患者预后[1]。本研究通过观察远隔器官缺血后适应及药物联合应用的方法来观察其对 STEMI 患者的心肌缺血再灌注损伤的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

所有研究对象均来自三峡大学第二人民医院及第一人民医院心血管内科 2013 年 1 月至 2014 年 12 月，符合 2010 年第 8 月中华医学会心血管病学分会制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》标准的住院患者共计 144 例，其中男 86 例，女 58 例。依据患者知情同意原则，通过单盲随机分组的方法进行分组研究，共分 4 组：对照组即缺血再灌注损伤组（I/R 组）36 例；双下肢股动脉缺血后适应组（RPOC 组）36 例；依达拉奉联合 I/R 组（E 组）36 例；依达拉奉联合 RPOC 组（ER 组）36 例。入组标准：符合上述诊断标准，进行了静脉溶栓治疗，且后期冠脉造影结果证实溶栓成功的病例。排除标准：发病超过 12 h 者，肝肾功能不全者，彩超提示有严重下肢动静栓塞者，脑血管意外者，精神病者，静脉溶栓失败者。各组患者在治疗前年龄、性别、冠心病危险因素（高血压、糖尿病、血脂等）、溶栓时间、心肌梗死部位及梗死面积等比较，差异无统计学意义。所有患者均签署患者知情同意书，并经我院伦理委员会通过。

1.2 方法过程

所有患者均于入院后 30 min 内行静脉溶栓，并常规抗血小板、抗凝、稳定斑块、ACEI、β 受体阻滞剂等支持及对症处理。I/R 组直接行静脉溶栓治疗，给予安慰剂（不充气袖带）；RPOC 组在静脉溶栓治疗前，用加压袖带行双侧股动脉加压，至听诊股动脉搏动音完全消失后再加 20 mmHg 达到双下肢缺血，如此缺血 5 min 再灌注 5 min 共计重复 3 次[2]；E 组在静脉溶栓的同时给以静脉点滴依达拉奉注射液 30 mg；ER 组按照 RPOC 组的方法给以远隔器官缺血后适应基础上再给以静脉点滴依达拉奉注射液 30 mg。2 周左右行冠状动脉造影检查，确定溶栓效果，剔除溶栓失败病例。

1.3 观察指标

监测溶栓前、溶栓后 2、8、14、24、48、72 h 的肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzymes，CKmB）、肌钙蛋白（cardiac troponin I，cTnI）的数值。检测仪器为日本东曹 AIA600 化学发光仪，检测方法为化学发光法，使用试剂为日本东曹配套试剂。当检测数据上线过高无法检测时，通过成倍稀释血清标本的方法得到准确数值。于溶栓治疗后 7 d，采用美国 GEVIVD7 超声诊断仪，行经胸 2DE 检查，设置探头频率 2.5 MHz，于胸骨旁长轴切面测定左室舒张末内径（left ventricular enddiastolic，LVED），Simpson 法测定左室射血分数（left ventricular ejection fractions，LVEF），同时检测左心室壁各节段收缩期运动和增厚情况，计算室壁节段运动指数（wall motion score index，WMSI），WMSI=1，则表明左心室壁各节段收缩功能均正常；WMSI>1 则提示左心室壁整体收缩功能异常；WMSI>2 则提示左心室壁大片心肌收缩功能异常。溶栓治疗后，随访 3 个月，记录随访期间各组患者死亡、再梗死、脑卒中、梗死后心绞痛、心力衰竭等发生情况。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析，连续性变量分析符合正态分布以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$），偏正态分布则以中位数（四分位数间距）描述，计数资料以百分比（%）表示，连续变量和分类变量采用 Wilcoxon 秩和检验和 Fisher 确切概率法进行比较，3 组或 3 组以上比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK-q 方法。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 4 组患者 CKmB、cTnI 的比较

CKmB、cTnI 峰值在 I/R 组、E 组、RPOC 组、ER 组患者中依次降低，组间差异均具有统计学意义（P<0.05）。见表 1，图 1、图 2。

2.2 4 组患者超声心动图检查结果的比较

与 I/R 组比较，E 组、EROC 组、ER 组患者 LVED、WMSI 均明显降低，LVEF% 明显升高，差异均具有统计学意义；ER 组患者 LVED 均明显低于 E 组和 RPOC 组，LVEF% 明显高于 E 组和 RPOC 组，WMSI 明显低于 E 组，但与 RPOC 组比较差异无统计学意义。见表 2。

表 1 4 组患者 CKmB、cTnI 峰值比较（$\bar{x} \pm s$）

Tab.1 Comparison of peak values of CKmB and cTnI（$\bar{x} \pm s$）

指标	I/R 组（n=36）	E 组（n=36）	RPO 组（n=36）	ER 组（n=36）	F 值	P 值
CKmB（u/L）	234.35 ± 26.32	186.32 ± 21.33[a]	160.36 ± 12.50[ab]	143.24 ± 11.61[abc]	11.586	0.000
cTnI（ug/L）	167.46 ± 63.87	116.48 ± 42.84[a]	83.54 ± 25.97[ab]	67.42 ± 20.67[abc]	58.86	0.000

注：与 I/R 组比较，a：P<0.05；与 E 组比较，b：P<0.05；与 RPOC 组比较，c：P<0.05

表 2　4 组患者超声心动图检查结果的比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.2　Comparison of echocardiographic index（$\bar{x}\pm s$）

指标	I/R 组（n=36）	E 组（n=36）	RPO 组（n=36）	ER 组（n=36）	F 值	P 值
LVED（mm）	55.11±4.06	54.21±3.15[a]	52.03±3.19[ab]	50.59±2.87[abc]	5.489	0.028
LVEF%	48.89±3.20	50.76±2.83[a]	55.90±2.65[ab]	53.86±2.44[abc]	4.185	0.032
WMSI	1.544±0.24	1.431±0.24[a]	1.322±0.22[ab]	1.294±0.23[ab]	9.254	0.001

注：与 I/R 组比较，a：P<0.05；与 E 组比较，b：P<0.05；与 RPOC 组比较，c：P<0.05

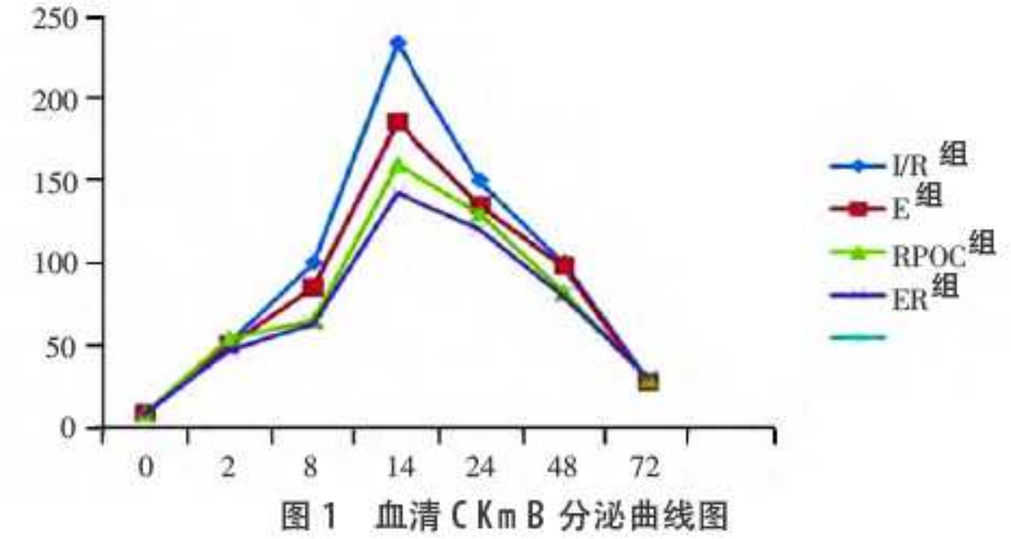


图 1　血清 CKmB 分泌曲线图

Fig.1　Change in CKmB levels in the serum

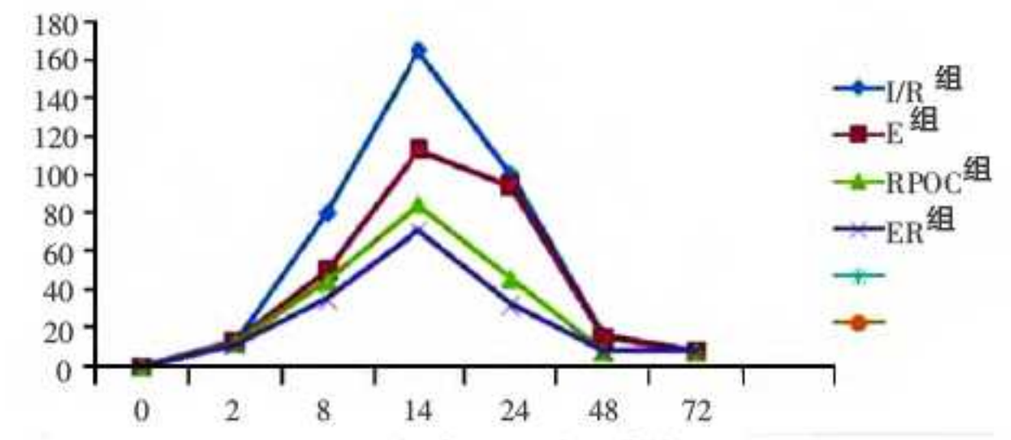


图 2　血清 cTnI 分泌曲线图

Fig.2　Change in cTnI levels in the serum

2.3　4 组患者随访结果的比较

4 组患者治疗后均随访 3 个月，随访期间均无失访和死亡病例，E 组、EROC 组、ER 组再梗死、脑卒中、梗死后心绞痛、心力衰竭等不良事件发生率均明显低于 I/R 组（χ^2=7.156，P=0.042），但 3 组间比较，差异无统计学意义。见表 3。

表 3　4 组患者随访结果的比较（n，%）

Tab.3　Comparison of follow up results（n，%）

组别	例数	再梗死	脑卒中	梗死后心绞痛	心力衰竭	总发生率（%）
I/R 组	36	2	1	4	9	16（44.44）
E 组	36	1	1	2	4	8（22.22）[a]
RPOC 组	36	1	0	2	3	6（16.67）[a]
ER 组	36	0	1	1	3	5（13.89）[a]

注：与 I/R 组比较，a，P<0.05

3　讨　论

AMI 致死率、致残率高，严重得威胁着人类健康，据世界卫生组织 WHO 统计：到 2020 年急性冠状动脉梗阻性疾病将会成为世界上人类致死的主要原因。急性心肌梗死的再灌注治疗已成为挽救急性心肌梗死患者生命的关键治疗方法，2010 年中华医学会心血管病分会制定的指南中明确指出，早期药物或机械再灌注治疗对于急性 STEMI 患者获益显著，为 I A 证据。但是再灌注损伤导致的恶性心律失常、急性心衰等并发症仍然严重地制约着此类患者的预后。在急性心肌梗死的再灌注时代，如何减轻患者再灌注损伤，改善患者预后就显得尤为重要。该研究证实，远隔器官后适应和依达拉奉都有减轻心肌缺血再灌注损伤的作用，但两者联合应用其叠加效应不明显。

2005 年 Kerendi 等[3] 提出远隔器官后适应（remotepostconditioning，RPOC）的概念，通过远隔梗死相关冠状动脉的双下肢动脉缺血再灌注模型的动物实验证实了后适应有减轻冠状动脉再灌注损伤的作用。在国内，目前有张兴华，张兴华等人[4]于 2006 年陆续进行了动物实验的远隔器官后适应对心肌缺血再灌注损伤的保护作用的研究。但关于临床研究，直到 2011 年 Carrasco-Chinchilla 等人[5]，才进行了 1 项随机单盲单中心临床试验，选择了 320 例择期 PCI 的患者，随机分为上肢臂袖带充气至 200 mmHg 5 min，再放气 5 min，共 3 个周期的缺血_再灌注组（远隔器官后适应组）或安慰剂（不充气袖带）。通过观察主要指标：在第 1 个 24 h 内肌钙蛋白升高幅度；次要指标：通过随访 1 年，统计因心力衰竭再入院或心血管疾病的死亡率，其结果为有统计学差异。该实验首次在临床病例中证实了远隔器官后适应，在稳定型心绞痛和非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者进行择期 PCI 手术时，对心脏缺血再灌注损伤的保护作用。随后有 Crimi 等[6]2013 年，将 100 例急性前壁 STEMI 患者随机随机分为下肢的缺血后适应组与对照组，通过观察心肌梗死面积、心肌磁共振 T2 加权水肿体积、ST 段回落等指标，

证实了远隔器官后适应在急性前壁 STEMI 的急诊 PCI 术中有显著减轻心脏再灌注损伤的作用。这是到目前为止在心脏缺血再灌注损伤方面应用远隔器官后适应的方法得到阳性结果的仅有的 2 项研究。同时，2013 年 Prasad 等[7]进行了 95 例的稳定或不稳定性心绞痛患者择期 PCI 手术的后适应与对照组研究，观察了肌钙蛋白、超敏 C 反应蛋白、内皮生长因子等指标，未见明显区别，这是为数不多的关于心脏缺血后适应阴性结果的报道，且为仅为后适应，而非远隔器官后适应，这种与以往结果不同可能因为研究的对象为非心肌梗死患者，不能为真正意义上的心肌完全缺血再灌注损伤，同时可能与后适应的时间、方法的不同有一定的关系。此外，关于神经内科脑梗死患者的脑缺血再灌注损伤方面，有大量的临床实验研究已证实依达拉奉有清除脑自由基，减轻脑再灌注损伤的作用，改善缺血性脑卒中患者预后[8-10]。脑卒中患者在接受 t-PA 溶栓的同时联合依达拉奉治疗能促进早期血管再通和神经功能恢复[11]，所以依达拉奉在缺血性脑卒中得到了广泛的运用。但在心血管领域，该药是否有同样的功效仍然少有临床报道，所以该实验选择了远隔器官后适应联合依达拉奉的方法观察其对心肌缺血再灌注损伤的作用。

鉴于基层医院不能开展 PCI 治疗，为了能为基层医院的疾病诊治提供更多、实用的方法及技术，所以该研究设计之初就采用静脉溶栓联合远隔器官缺血后适应、静脉滴注依达拉奉的方法，通过观察 CKmB、cTnI 的释放峰值及释放曲线来判断心肌再灌注损伤的程度，同时观察 LVED、LVEF% 及 WMSI 等超声心动图指标，以评估患者梗死后左心室整体收缩功能。结果显示，远隔器官后适应及依达拉奉都能有效的减轻患者急性心肌梗死后心室重塑，改善室壁运动，从而减轻心肌缺血的再灌注损伤，且依达拉奉后处理联合远隔器官后适应效果明显优于单独应用。此外，本研究对患者进行随访，结果显示远隔器官后适应及依达拉奉都能有效改善不良临床时间发生率，但两者联合应用并未见进一步改善，可能与本研究中纳入病例数较少及随访时间较短等因素有关。急性心肌梗死患者心肌缺血的再灌注损伤。基层医院对于急性 STEMI 只能采用静脉溶栓的方法来解决心肌再灌注，如何减轻心肌再灌注损伤问题，该实验提供了首次的循证医学证据。当然，要形成共识，还需要大量的证据证实，还有待于更多，更大规模的实验进一步验证。

参 考 文 献

[1] Ibáñez B，Heusch G，Ovize M，et al. Evolving therapies for myocardial_ischemia/reperfusion injury[J]. J Am Coll Cardiol，2015，65(14)：1454-1471.

[2] 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[J]. 中华心血管病杂志，2010，38(8)：675-688.

[3] Kerendi F，Kin H，HalkosME，et al. Remote postconditioning.Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronaryartery reperfusion reduces myocardial infaret size via endogenous activation of adenosine receptots[J]. Basic Res Cardiol，2005，100(5)：404-412.

[4] 张兴华，李春梅，马晓静，等. 肢体与心肌缺血后处理对兔急性心肌缺血再灌注损伤的对比研究[J]. 中华医学杂志志，2006，86(2)：841-845.

[5] Carrasco-Chinchilla F，Muñoz-García AJ，et al. Remote ischaemic postconditioning：does it protect against ischaemic damage in percutaneous coronary revascularisation? Randomised placebo-controlled clinical trial[J]. Heart，2013，99(19)：1431-1437.

[6] Crimi G，Pica S，Raineri C，et aL. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction：a randomized controlled trial[J]. JACC Cardiovasc Interv，2013，6(10)：1055-1063.

[7] Prasad A，Gossl M，Hoyt J，et al. Remote ischemic preconditioning immediately before percutaneous ceronary intervention does not impact myocardial necrosis，inflammatory response，and circulating endothelial progenitor cell counts：a single center randomized sham conteolled trial[J]. Catheter Cardiovase interv，2013，81(6)：930-936.

[8] Lee BJ，Egi Y，Van Leyen K，et al. Edaravone，a free radical scavenger，protects components of the neurovascular unit against oxidativestress in vitro[J]. Brain Res，2010(1307)：22-27.

[9] Sharma P，Sinha M，Shukla R，et al. A randomized controlled clinical trial to compare the safety and efficacy of edaravone in acute ischemic stroke[J]. Ann Indian Acad Neurol，2011，14(2)：103-106.

[10] Naritomi H，Moriwaki H，Metoki N，et al. Effects of edaravone on muscle atrophy and locomotors function in patients with ischemic stroke：a randomized controlled pilot study[J]. Drugs R D，2010，10(3)：155-163.

[11] Kimura K，Aoki J，Sakamoto Y，et al. Administration of edaravone，a free radical scavenger，during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients-a preliminary study[J]. J Neurol Sci，2012，313(1-2)：132-136.

责任编辑：张辉洁）