

丹参酮 II A 磺酸钠注射液对急性心肌梗死合并心原性休克心脏泵功能及预后的影响

十堰市太和医院 湖北医药学院附属医院 王秋荣 杨增强* 蔡兰兰 陈德森¹, 十堰 442000

摘要 目的:评价丹参酮 II A 磺酸钠注射液对急性心肌梗死(AMI)合并心原性休克(CS)患者心脏泵功能及预后的影响。方法:回顾性收集 125 例 AMI 合并 CS 患者的临床病历资料,并将其设为对照组,均为急诊常规处理;另收集 127 例 AMI 合并 CS 患者为丹参酮组,在急诊常规处理基础上静脉滴注丹参酮 II A 磺酸钠注射液。比较治疗 7 d 后心脏泵功能及预后。结果:丹参酮组总有效率达 51.96%,病死率降低,患者血清心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、心肌钙调蛋白(CaMK)、钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII)-mRNA 低表达,左室内压最大上升/下降速率($\pm$ LV dp/dtmax)、左室舒张末内径(LVEDD)、心脏指数(CI)和左室射血分数(LVEF)提高,左室收缩末期内径(LVESD)降低,患者舒张压(DP)升高、脉压差(PP)增大,与对照组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论:丹参酮 II A 磺酸钠注射液可能通过降低 cTnI 水平、下调胞内 CaMK 及 CaMK II 表达来维持心肌细胞内钙稳态,增强 AMI 合并 CS 患者心脏泵功能,改善预后。

关键词 急性心肌梗死; 心原性休克; 丹参酮 II A 磺酸钠; 心肌肌钙蛋白 I; 心脏泵功能; 预后

中图分类号 R542.2⁺2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20170619

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)合并心原性休克(cardiogenic shock, CS)是 AMI 早期院内死亡的主要病因,患者由于 AMI 导致心力衰竭造成终末器官呈低灌注状态并最终导致全身器官功能衰竭而死亡^[1,2]。研究表明,CS 多由心脏疾病或心外疾病合并心功能障碍引起心脏泵血功能降低,组织灌注不足导致休克,故 AMI 是 CS 最常见的诱因,而 CS 是 AMI 患者的主要死因^[3]。本文探讨 AMI 合并 CS 患者,在溶栓后应用丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗,观察其预防心肌缺血/再灌注损伤,保护缺血心肌,降低多器官功能衰竭死亡的疗效,现报道如下。

资料与方法

一般资料 回顾性调查十堰市太和医院 2015 年 6 月以前收治的 125 例(男 63,女 62) AMI 合并 CS 病例,平均年龄(46.24 ± 5.37)岁、救治距发病时间(2.75 ± 0.13)h,将其设为对照组。2015 年 7 月~2016 年 7 月收治的 127 例(男 64,女 63) AMI 合并 CS 病例设为丹参酮组,平均年龄(44.97 ± 5.02)岁、救治距发病时间(2.64 ± 0.20)h,2 组病例在年龄、性别、救治距发病时间及梗死部位上比较无统计学差异($P > 0.05$),无病例脱落,均具有可比性。

纳入与排除标准 纳入患者均符合 AMI 和 CS 诊断标准^[4]:①患者住院期间或入院时已出现休克;②心前区持续疼痛时间超过 30 min,心电图至少 2 个相邻的胸导联 ST 段上抬或新出现的左束支传导阻滞,心肌酶 CK-MB 和血清心肌肌钙蛋白(cTnI)均 $\geq$ 正常 2 倍;③入院时患者面色苍白、皮肤湿冷发绀并出现花斑样变化、少尿甚至无尿,神志不清、意识模糊直至昏迷,收缩压 < 80 mmHg,舒张压 < 50 mmHg,脉压 < 20 mmHg;④患者出现多器官衰竭及弥漫性血管内凝血,肺毛细血管楔压、心脏指数(cardiac index, CI) < 2 L/(min $\cdot$ m²);⑤本研究报本院伦理委员会并获其批准,且患者家属签署知情同意书。排除标准^[5]:①有肺、肾疾病及心功能不全等既往史者;②肝功能异常、消化性溃疡及出血患者;③非心原性休克,其他原因所致的低血压如低血容量性休克、过敏性休克、感染性休克等。

治疗 对照组确诊为 AMI 合并 CS,立即给予吸氧、卧床休息,同时,进行抗休克、扩容、抗凝并纠正水电解质酸碱失衡,根据患者血压和心律应用血管活性药物及抗心律失常药物治疗。排除患者禁忌证后采用注射用尿激酶 150 U + 0.9% NaCl 100 mL 静脉滴注(丽珠集团丽珠制药厂,批号:150612)溶栓治疗。静脉泵入肾上腺素注射液 0.05 pg/(kg $\cdot$ min)。心血管功能抑制严重者立即给予纳洛酮(北京华素制药股份有限公司,批号:20023761)0.4 mg 静脉注射。

¹湖北医药学院基础医学院

* 通信作者:杨增强, E-mail: yangzhenqiangyzq@163.com

入院6 h内皮下注射7 500~10 000 U低分子肝素钠(国药准字H20056847,深圳市天道医药有限公司),2次/d。以上治疗视病情进展治疗7 d。丹参酮组在抢救、抗凝、溶栓和升压的同时,用丹参酮ⅡA磺酸钠注射液(上海第一生化药业有限公司,批号:20160229)20 mg加入0.9% NaCl 250 mL,缓慢滴注(滴速15~20滴/min),1次/d,治疗7 d。

观察指标 采用心腔四切面彩色多普勒超声测定左室最大上升/下降速率($\pm$ LV dp/dtmax)、左室舒张末内径(LVEDD)、CI、左心室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESD);患者舒张压(DP)升高、脉压差(PP)增大,水银血压计测量患者收缩压(SP)和舒张压(DP)并计算脉压差(PP)(测量3次后计算平均值以减少误差);心电图仪记录HR^[6,7]。采用ELISA法测定患者血清cTnI、心肌钙调蛋白(CaMK)、钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ(CaMKII mRNA)表达的光密度OD值^[8]。以上ELISA试剂盒由武汉明德生物科技股份有限公司提供。

临床疗效评价^[9] 显效:治疗后休克纠正,血压维持>90/60 mmHg,撤除纳洛酮和肾上腺素注射液后血压仍能维持平稳。有效:休克纠正,血压维持>90/60 mmHg,但不能撤除纳洛酮和肾上腺素。无效:休克仍未纠正,血压仍未达90/60 mmHg水平,甚至抢救无效死亡。总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数×100%。

统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数采用多因素方差分

析,组间比较采用两样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血压和心率 2组患者治疗后HR均降低,SP和DP升高,PP增大($P<0.05$),其中,HR和SP两组间无差异($P>0.05$)。丹参酮组DP升高和PP增大幅度较对照组更高(均 $P<0.05$),见表1。

心脏泵功能 2组在治疗后, $\pm$ LVdp/dtmax、LVEDD和LVEF提高,LVESD缩小(均 $P<0.05$)。丹参酮组 $\pm$ LVdp/dtmax、LVEDD、LVESD和LVEF与对照组比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

CI及心肌相关蛋白水平 治疗后,2组患者CI提高,血清cTnI水平降低,丹参酮组降低幅度更大($P<0.05$)。2组患者在治疗前CaMK和CaMKⅡ mRNA均高表达,治疗后对照组CaMK和CaMKⅡ mRNA降低($P>0.05$)。丹参酮组低表达,与同组治疗前和对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

临床疗效 丹参酮组总有效率高于对照组(51.96% vs 40.80%, $P<0.05$),见表4。

心脏不良事件及并发症 在治疗过程中,2组心脏不良事件心律失常发生率和住院期间病死率比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。丹参酮组肺部感染和肾衰竭例数略低于对照组($P>0.05$),见表5。

表1 2组患者血压和心率比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	SP(mmHg)		DP(mmHg)		PP(mmHg)		HR(次/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	125	81.2 $\pm$ 7.1	120.9 $\pm$ 10.3 [*]	50.2 $\pm$ 3.5	68.3 $\pm$ 6.7 [*]	15.7 $\pm$ 2.4	37.1 $\pm$ 5.2 [*]	120.1 $\pm$ 9.2	75.5 $\pm$ 8.6 [*]
丹参酮组	127	82.7 $\pm$ 9.0	121.8 $\pm$ 10.3 [*]	51.6 $\pm$ 4.3	79.5 $\pm$ 8.0 ^{*#}	17.1 $\pm$ 2.7	30.8 $\pm$ 4.2 ^{*#}	119.8 $\pm$ 10.1	73.7 $\pm$ 7.3 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

表2 2组心脏泵功能比较

(mmHg/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	+ LVdp/dtmax		- LVdp/dtmax	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	125	3770.0 $\pm$ 204.0	4442.0 $\pm$ 220.0 [*]	2971.0 $\pm$ 170.0	3941.0 $\pm$ 193.0 [*]
丹参酮组	127	3721.0 $\pm$ 212.0	5042.0 $\pm$ 269.0 ^{*#}	2956.0 $\pm$ 167.0	4524.0 $\pm$ 231.0 ^{*#}

组别	例	LVEDD(mm)		LVEF(%)		LVESD(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	125	31.6 $\pm$ 4.1	43.6 $\pm$ 3.1	24.2 $\pm$ 0.3	34.9 $\pm$ 4.3 [*]	45.5 $\pm$ 0.6	37.7 $\pm$ 1.5 [*]
丹参酮组	127	30.7 $\pm$ 3.2	50.6 $\pm$ 4.2 ^{*#}	23.3 $\pm$ 0.3	45.7 $\pm$ 4.4 ^{*#}	45.8 $\pm$ 0.7	30.5 $\pm$ 1.0 ^{*#}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

表 3 2 组患者心脏指数与心肌相关蛋白表达比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CI [L/(min · m ²)]		cTnI (ng/mL)		CaMK (μmol/L)		CaMK II mRNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	125	1.9 ± 0.1	44.2 ± 5.8 *	2.4 ± 0.1	1.9 ± 0.1 *	2.8 ± 0.1	2.2 ± 0.1	4.2 ± 0.1	4.1 ± 0.2
丹参酮组	127	2.0 ± 0.1	53.7 ± 6.0 * [#]	2.5 ± 0.2	0.2 ± 0.1 * [#]	2.8 ± 0.1	1.0 ± 0.0 * [#]	4.3 ± 0.3	1.7 ± 0.1 * [#]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

表 4 临床疗效比较

[例(%)]

组别	例	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	125	30(24.00)	21(16.80)	12(9.6)	59(8.00)	51(40.80)
丹参酮组	127	41(32.22)	25(19.68)	9(7.08)	52(9.44)	66(51.96) *

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 5 2 组心脏不良事件及并发症比较 [例(%)]

组别	例	肺部感染	肾功竭	心律失常	住院期间死亡
对照组	125	39(31.20)	45(36.00)	52(41.60)	49(39.20)
丹参酮组	127	37(29.60)	44(34.65)	46(36.22) *	40(31.49) *

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

讨 论

AMI 合并 CS 会造成心源性死亡、心力衰竭、再引发心肌梗死伴血液动力学障碍、心律失常等不良心脏事件,严重影响预后^[10]。故在临床抢救 AMI 合并 CS 时应迅速除颤、吸氧、治疗心绞痛,扩容、溶栓、维持血压、抗凝,并纠正水电解质酸碱失衡,根据患者血压和心律应用血管活性药物及抗心律失常药物治疗,增强患者心脏泵功能,使患者脱离 CS 致死等严重后果。丹参酮 II A 磺酸钠注射液的药理成份为丹参酮、丹参酚酸、丹参酮甲酯等,是用丹参根茎经现代工艺纯化提取二萜醌类化合物后再经磺化反应制成的灭菌注射液^[11]。经临床及药理学实验证实,丹参酮具有扩张血管、改善微循环、促进血管内皮生长因子再生、增加组织血流量等作用,抑制缺血心肌细胞内“钙超载”而发挥心肌保护作用^[12]。

本研究发现,对照组 CaMK、CaMKII mRNA 表达无明显影响,其提高心功能的直接原因可能与 cTnI 有关。AMI 后心肌损伤或缺血坏死严重,cTnI 会大量释放到血液中,因其具有高度心肌特异性和灵敏度,故 cTnI 已成为目前最理想的 AMI 标志物^[13,14]。cTnI 和原肌球蛋白一起通过调节对横纹肌肌动蛋白 ATP 酶的活性来调节肌球蛋白与肌动蛋白之间的相互作用,过量的 cTnI 会使 ATP 酶的活性降低,造成 Ca²⁺ 内流过多而发生“钙超载”,使心肌细胞不能正常除极,心脏处于收缩末期状态而不能完全舒张,使回心血量及心脏射血均减少,这是导

致 AMI 合并 CS 的关键诱因^[15]。本研究中丹参酮除能明显降低 LVESD 和 cTnI 外,其 CaMK 和 CaMKII mRNA 明显低表达,且 $\pm$ LV dp/dtmax、LVEDD、LVEF、DP、PP、CI 提高幅度也高于对照组。分析认为,丹参酮 II A 磺酸钠注射液吸收后,可能首先通过下调 CaMK 和 CaMKII mRNA 表达来影响休克心肌动作电位,这是因为心肌收缩与舒张的离子基础是由 Ca²⁺ 内流和 K⁺ 的外流来实现,而影响离子运动又需要横纹肌肌动蛋白 ATP 酶的参与。AMI 合并 CS 心脏 ATP 酶活性极低,丹参酮 II A 磺酸钠注射液有可能通过激活细胞内腺苷酸环化酶,使血管平滑肌内的 cAMP 增加,降低 cTnI 并促进 Ca²⁺ 内流和 K⁺ 的外流来增强心脏收缩与舒张(即增强心脏泵功能)。在心肌收缩与舒张偶联中,Ca²⁺ 作为第二信使,在与 CaMK 形成 Ca²⁺-CaM 复合物后,会激活 CaMKII,进一步促进 Ca²⁺ 与 CaMK 结合,使横纹肌肌丝滑行,心肌收缩力增强。但在 AMI 时,横纹肌肌动蛋白 ATP 酶活性异常,Ca²⁺ 与 CaMK 结合异常活跃,过多的 Ca²⁺-CaMK 复合物会改变 CaMKII 酶的构象,进而引起或加重心肌细胞“钙超载”,使心脏收缩与舒张均不完全,这也是 AMI 合并 CS 患者 $\pm$ LV dp/dtmax 和 CI 降低的主要原因,此时,心脏彩超多显示 LVEDD 增大而 LVESD 缩小,这又会导致 DP 和 PP 降低,造成心脏射血量减少而加重心源性休克^[16]。电生理学研究表明,Ca²⁺ 内流主要通过细胞 L 型钙通道和肌浆网上 ryanodine 受体结合,Ca²⁺ 与 CaMK 结合后,心肌收缩力增强,故细胞内钙稳态与钙通道开放及 CaMK 受体密切相关^[17]。CS 患者 CaMK 和 CaMK II mRNA 高表达可使 L 型钙通道开放增多,造成 Ca²⁺ 内流过多,导致肌浆网 Ca²⁺ 过多释放造成细胞内“钙超载”,心肌发生电生理重构,严重的“钙超载”可诱发心肌细胞后

(下转第 511 页)

参考文献

- 1 茅敏,饶萍,牟欣等.醒脑开窍针刺法结合高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的临床观察[J].中国针灸,2015,35(3):213-216.
- 2 Aida JT, Tran DA. Poster 254 A three month journey from the ICU to return to work following carbon monoxide poisoning: a case report [J]. PMR, 2016, 8(9S):243.
- 3 Chen CC, Sung GN, Chen WC, et al. A wireless and batteryless intelligent carbon monoxide sensor [J]. Sensors (Basel), 2016, 16(10):1568.
- 4 尹铁伦,于逢春.急性一氧化碳中毒迟发性脑病的临床表现及预后相关因素[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(8):844-846.
- 5 Tanaka T, Kashimura T, Ise M, et al. Light irradiation for treatment of acute carbon monoxide poisoning: an experimental study [J]. J Intensive Care, 2016, 4(1):58.
- 6 Ozcan N, Ozcam G, Kosar P, et al. Correlation of computed tomography, magnetic resonance imaging and clinical outcome in acute carbon monoxide poisoning [J]. Braz J Anesthesiol, 2016, 66(5):529-532.
- 7 刘德芳,赵波,吕云利,等.针刺配合高压氧治疗一氧化碳中毒迟发型脑病32例疗效观察[J].针刺研究,2013,38(5):407-410.
- 8 李红玲,张会萍,牛蕾蕾,等.高压氧治疗急性一氧化碳中毒的远期疗效观察[J].中国康复医学杂志,2014,29(4):367-369.
- 9 Baydin A, Amanvermez R, Çelebi HE, et al. Pentraxin 3, ischemia-modified albumin, and myeloperoxidase in predicting a cardiac damage in acute carbon monoxide poisoning [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(10):1927-1930.
- 10 唐庆,李颖,王永义,等.糖皮质激素联合高压氧防治急性一氧化碳中毒迟发性脑病疗效与安全性 Meta 分析[J].第三军医大学学报,2016,38(2):207-214.
- 11 黄艳娇.醒脑静注射液联合微创穿刺引流术治疗对中等量高血压性基底节区脑出血患者脑水肿、血清 AQP4 的影响[J].中国中药杂志,2014,39(13):2564-2568.
- 12 陆洋,郝博,温然,等.醒脑静滴鼻液与醒脑静微乳中栀子苷大鼠在体鼻循环吸收比较研究[J].中国中药杂志,2013,38(10):1510-1512.
- 13 张华瑞,张悦风.奥拉西坦联合长春西汀注射液治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的临床观察[J].重庆医学,2014,43(8):930-931,934.
- 14 陈敏,罗欣,张玉方,等.谷红注射液联合奥拉西坦治疗血管性认知障碍的疗效观察[J].重庆医学,2012,41(22):2265-2267.
- 15 茅敏,饶萍,牟欣,等.醒脑开窍针刺法结合高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的临床观察[J].中国针灸,2015,35(3):213-216.

(2016-11-14 收稿 2017-03-27 修回)

(上接第506页)

除极而导致 AMI 再发生,加剧 CS 病理进程。丹参酮 II A 磺酸钠注射液下调 CaMK、CaMK II mRNA 表达,说明丹参酮在心肌钙超载时可减少 Ca^{2+} 内流,抑制心肌细胞内 CaMK 的活化进而抑制心肌 CaMK II 活性,使心肌正常除极,避免由钙稳态失衡或“钙超载”诱导心肌梗死再发生,增强心脏泵功能^[18]。此时,LVEDD 增大而 LVESD 缩小,±LV dp/dtmax、CI、DP 和 PP 均提高,心脏泵功能增强,这有利维持正常的体循环,增加组织器官灌流量,起到抗休克的目的,在一定程度上提高了临床疗效,降低心脏不良事件。

参考文献

- 1 刘颖,刘心甜,沈菲,等.主动脉内球囊反搏在急性心肌梗死合并心源性休克中的应用[J].内科急危重症杂志,2013,12(4):210-211.
- 2 刘颖,苏希,邓成钢,等.急性心肌梗死并心源性休克的院内死亡危险因素分析[J].中国心血管病研究,2014,12(3):231-234.
- 3 杨震,综述,贾绍斌,等.急性心肌梗死合并心源性休克的诊断及治疗进展[J].心血管病学进展,2012,33(6):763-767.
- 4 兰春英,刘雪丽,张惠荣,等.生脉注射液辅助治疗心肌梗死合并心源性休克的临床观察[J].临床合理用药,2014,7(11):60-61.
- 5 Park JH, Kwon MA, Kim DH, et al. Effectiveness of milfinone for cardiogenic shock due to massive pulmonary aspiration: a case report [J]. Korean J Anesthesiol, 2014, 66(6):476-480.
- 6 刘玉杰.主动脉内球囊反搏联合 PCI 改善急性心肌梗死合并心源性休克患者预后的研究[J].海南医学院学报,2016,22(1):37-40.
- 7 汤秀英,李润军,荆全民,等.米力农与多巴酚丁胺治疗急性心肌梗死后心力衰竭临床疗效观察[J].内科急危重症杂志[J],2015,21(3):195-198.
- 8 周代星,王照华.丹参酮 II A 对家兔急性心肌梗死后心肌钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 信号通路及室性心律失常的影响[J].中国心血管病研究,2015,13(4):368-369.
- 9 陈璐,钟惠娟.参附注射液联合去甲肾上腺素心源性休克的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(11):1203-1205.
- 10 周发展,武君,张春玲,等.替罗非班应用于急诊经皮冠状动脉介入治疗对急性心肌梗死患者心肌灌注和内皮功能的影响[J].中华危重症医学杂志(电子版),2016,9(1):3-8.
- 11 王羽馨.丹参有效成分的分离与提取[J].吉林中医药,2008,28(3):204-207.
- 12 郑雪松,汪蓉,彭吉霞,等.丹参酮 II A 磺酸钠联合吲哚布芬对心源性脑栓塞血液流变学的影响[J].实用药物与临床,2016,19(1):26-29.
- 13 郭冬梅,刘卓敏.心肌肌钙蛋白 I 和肌红蛋白对急性心肌梗死的诊断价值及预后评价[J].山西医药杂志,2004,33(1):21-24.
- 14 李斌,王高明,肖闯,等.急性 ST 段抬高型心肌梗死患者溶栓成功后肌钙蛋白 I 水平的变化[J].内科急危重症杂志,2013,12(4):210-211,219.
- 15 任长安,于海侠,曹志民,等.联合检测血清 B 型钠尿肽与肌钙蛋白 I 对心肺复苏成功患者预后的评估价值[J].内科急危重症杂志,2016,22(3):217-218.
- 16 刘俊,张存泰.钙调蛋白激酶 II 信号途径与肥厚性心律失常[J].中国心血管病研究,2007,35(5):58-60.
- 17 卜琳琳,卜彬,黄田,等.丹参酮对肾血管性高血压患者钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 信号通路及心律失常的影响[J].中国中医急症,2016,25(6):1169-1171.
- 18 李宏.胺碘酮联合丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗急性心肌梗死致恶性心律失常的疗效观察[J].现代药物与临床,2013,4(5):566-568.

(2016-10-11 收稿 2017-09-04 修回)