

乌司他丁对老年急性心肌梗死急诊溶栓患者心肌有保护作用

吴松 金肇权 孙丹 朱明慧*

常州市第一人民医院急诊科, 江苏常州 213003

摘要 目的:探讨乌司他丁对老年急性心肌梗死(AMI)急诊溶栓患者心肌酶谱、氧化应激、炎症反应、心功能及近期预后的影响。方法:根据非随机临床同期对照研究及患者自愿原则将 150 例老年 AMI 患者分为对照组(急诊溶栓治疗)和观察组(在对照组基础上联合乌司他丁治疗)各 75 例,比较 2 组治疗前、后心肌酶谱、氧化应激、炎症反应、心功能指标及治疗后 30 d 内主要不良心血管事件(MACE)发生率。结果:治疗前 2 组心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、还原型谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、白介素(IL)-6、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后 48、72 h 观察组 hs-cTnT、CK-MB、MDA、IL-6、hsCRP 水平和 LVEDD 较对照组低(P 均 <0.05),GSH、SOD 水平和 LVEF 较对照组高(P 均 <0.05)。观察组治疗后 30 d 内 MACE 发生率较对照组低($P<0.05$)。结论:乌司他丁对老年 AMI 患者再灌注心肌有保护作用,可明显降低治疗后 30 d 内 MACE 发生率。

关键词 急性心肌梗死;急诊溶栓;乌司他丁;心肌酶谱;氧化应激;预后

中图分类号 R542.2⁺2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220408

Effects of ulinastatin on myocardial enzymes oxidative stress and short-term prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing emergency thrombolysis WU Song, JIN Zhao-quan, SUN Dan, ZHU Ming-hui*.

Department of Emergency, Changzhou First People's Hospital, Jiangsu Changzhou 213003, China

Corresponding author: ZHU Ming-hui, E-mail: zmh0519@126.com

Abstract Objective: To explore effects of ulinastatin on myocardial enzymes, oxidative stress, inflammatory response, cardiac function and short-term prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing emergency thrombolysis. Methods: According to the non-randomized clinical concurrent control study and voluntary principle of patients, 150 elderly AMI patients were divided into control group (emergency thrombolysis) and observation group (thrombolysis combined with ulinastatin), 75 cases in each group. Myocardial enzymes, oxidative stress, inflammatory response and cardiac function indexes before and after treatment, and incidence of major adverse cardiovascular events (MACEs) within 30 days after treatment were compared between the two groups. Results: Before treatment, there was no significant difference in myocardial troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), reduced glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) or left ventricular ejection fraction (LVEF) between the two groups ($P>0.05$). After 48 h and 72 h of treatment, hs-cTnT, CK-MB, MDA, IL-6, hsCRP and LVEDD in observation group were significantly lower ($P<0.05$), and GSH, SOD and LVEF were significantly higher ($P<0.05$) than those in the control group. In addition, incidence of MACEs within 30 days after treatment in observation group was significantly lower than that in control group ($P<0.05$). Conclusion: Compared with routine emergency thrombolysis, protective effect of ulinastatin combined with emergency thrombolysis is more significant on reperfusion injury myocardium in elderly AMI patients. The latter can significantly reduce incidence of MACEs within 30 days after treatment. The specific mechanism may be related to that ulinastatin can effectively inhibit body oxidative stress and inflammatory response thus improving cardiac function.

Key words Acute myocardial infarction; Emergency thrombolysis; Ulinastatin; Myocardial enzyme; Oxidative stress; Prognosis

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 急诊溶栓再通冠脉的同时, 导致心肌缺血-再

灌注损伤, 进而引发各类心血管事件, 甚至导致“室颤”而危及生命^[1,2], 心肌缺血-再灌注损伤发生与

* 通信作者: 朱明慧, E-mail: zmh0519@126.com, 常州市天宁区局前街 185 号

机体氧化应激和炎性反应密切相关^[3,4]。乌司他丁是一种水解酶抑制剂,其对心肌具有明显的保护作用^[5,6]。本文观察乌司他丁对老年 AMI 急诊溶栓患者心肌酶谱、氧化应激、炎性反应、心功能及近期预后的影响,报道如下。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 6 月-2019 年 6 月常州市第一人民医院急诊科收治的老年 AMI 患者,均符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[7]有关 AMI 诊断标准。共纳入 150 例 AMI 急诊溶栓患者,依据非随机临床同期对照研究及患者自愿原则分为对照组、观察组各 75 例,对照组男 39 例、女 36 例,年龄 60~75 岁,平均(67.1±5.7)岁,发病至入院时间 30 min~4 h,平均(2.16±1.01)h,冠脉病变支数:一支 35 例、二支 27 例、三支 13 例;观察组男 41 例、女 34 例,年龄 61~74 岁,平均(67.0±5.8)岁,发病至入院时间 28 min~4h,平均(2.20±1.03)h,冠脉病变支数:一支 37 例、二支 26 例、三支 12 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。纳入标准:发病至入院时间≤4 h;年龄≥60 岁;无明显意识障碍;有急诊溶栓治疗适应证。排除标准:伴随活动性消化性溃疡、主动脉夹层等;严重出血倾向;对乌司他丁有过敏史;近 2 周内存在创伤、手术和内脏出血史;入院前 24 h 内接受过洋地黄及 β 受体阻滞剂;治疗依从性不高;同时接受其他药物治疗者。本研究经医院伦理委员会批准同意,患者及家属同意并签署同意书。

方法 对照组急诊溶栓治疗。溶栓治疗前给予患者阿司匹林(拜耳医药保健有限公司;H20160684,批号 J20171021)、波立维[赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司;批号 160536]各 0.3 g 口服,随后将注射用阿替普酶(勃林格殷格翰;批号 904325)8 mg 静脉推注,将余下 42 mg 以 28 mg/h 静脉滴注,共 1.5 h 滴注完毕,静脉溶栓结束后给予患者抗血小板类药物、硝酸酯类药物、调脂、降血压类药物等治疗。观察组在对照组基础上加用乌司他丁,溶栓治疗前 30 min 及溶栓治疗期间分别为患者静脉滴注 30 万单位乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司;批号 160217),溶栓治疗后给予 30 万单位乌司他丁,静脉滴注,1 次/d,连续 3 d。

观察指标

1. 血清生化指标检测。入组患者均在治疗前、治疗后 48、72 h 采集外周静脉血,3 500 转/min 离

心,分离血清低温保存待检,采用电化学发光仪检测心肌肌钙蛋白 I(cTnI),全自动生化分析仪检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)、还原型谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA),酶联免疫吸附法检测血清白介素(IL)-6、荧光定量免疫分析仪检测超敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平,试剂盒购自南京建成公司。

2. 心功能检测。入组患者治疗前、治疗结束后采用彩色多普勒超声心动图(德国西门子 Acuson Sequoia 512)检查患者心功能[左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)],在呼气状态下连续获取 3 个心动周期,取平均值。

3. 近期预后随访。末次随访时间为 2019 年 7 月,统计 2 组治疗后 30 d 内主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率。

统计学分析 应用 SPSS20.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间多时点血清生化指标比较行重复测量方差分析,组间心功能指标比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

心肌酶谱变化 治疗前 2 组 cTnI、CK-MB 比较,差异无统计学意义(P 均>0.05);2 组治疗后 48、72 h cTnI、CK-MB 先明显升高后显著降低,且观察组低于对照组(P 均<0.05),见表 1。

表 1 2 组治疗前、后心肌酶谱水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	cTnI(pg/mL)	CK-MB(U/L)
观察组	75		
治疗前		5.35±1.53	85.62±9.14
治疗后 48h		10.61±1.07 ^{*#}	122.16±12.64 ^{*#}
治疗后 72h		6.11±1.60 ^{*#}	42.14±4.01 ^{*#}
对照组	75		
治疗前		5.37±1.54	86.02±9.26
治疗后 48h		15.76±2.07 [*]	159.34±15.61 [*]
治疗后 72h		8.14±1.07 [*]	63.15±6.29 [*]

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

氧化应激反应、炎性反应比较 治疗前 2 组 GSH、SOD、MDA、IL-6、hsCRP 比较,差异无统计学意义(P 均>0.05),治疗后 48、72h 仅对照组 GSH、

SOD 明显降低,MDA、IL-6、hsCRP 明显升高,且治疗后 48、72 h 观察组 GSH、SOD 较对照组高,而 MDA、IL-6、hsCRP 较对照组低(P 均 <0.05),见表 2。

心功能 治疗前 2 组 LVEDD、LVEF 比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后 2 组 LVEDD 明显降低,且观察组低于对照组(P 均 <0.05),2 组 LVEF 明显升高,且观察组高于对照组(P 均 <0.05),见表 3。

近期预后 2 组治疗后 30 d 内 MACE 发生率较对照组低($P<0.05$),见表 4。

讨 论

在 AMI 急性缺血期,三磷酸腺苷大量降解转运至心肌细胞外,导致心肌细胞内氢离子堆积引发酸中毒,并抑制无氧糖酵解以及钠钾三磷酸腺苷酶的活性,造成心肌细胞内钾、钠离子平衡被破坏,此时进行再灌注治疗,可能导致心肌细胞可逆性代谢改变以及氧化应激反应和局部炎性反应被激活,引起心肌细胞坏死,心肌细胞内 CK-MB、cTnI 等进入血液,严重者甚至抑制再灌注,引发无再流现象,影响

患者预后^[8~10]。

CK-MB、cTnI 可特异性地反映心肌损害^[11]。IL-6 是一种介导炎症反应的内源性细胞调节因子,hsCRP 为组织损伤等炎性刺激所致肝细胞合成的急性相蛋白^[12],两者可有效反映机体炎性反应程度。本研究中,治疗后 48、72 h 观察组 hs-cTnT、IL-6、CK-MB、LVEDD 较对照组低,LVEF 较对照组高,提示在老年 AMI 急诊溶栓患者中,乌司他丁可有效抑制机体炎性反应和改善心肌酶谱,减轻心肌损害。

GSH、SOD 是体内重要抗氧化物质,前者可与氧化型谷胱甘肽结合,维持心肌细胞的还原状态,后者能够有效清除体内氧自由基并减轻机体氧化应激反应。AMI 溶栓治疗后会生成大量氧自由基,GSH 向氧化型谷胱甘肽转变,清除氧自由基的 SOD 被大量消耗,两者在血清中含量会明显降低^[13]。MDA 是自由基作用于脂质发生过氧化反应的终产物,血清中 MDA 水平越高提示机体氧化应激反应越激烈^[14]。本文中,治疗后 48、72 h 观察组 GSH、SOD 较对照组高,证实乌司他丁可有效抑制机体氧化应激反应,对提高患者心功能有积极作用。潘淘涛

表 2 2 组治、疗前后氧化应激反应、炎性反应指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例	GSH(U/mL)	SOD(U/mL)	MDA(mmol/mL)	IL-6(pg/mL)	hsCRP(mg/L)
观察组	75					
治疗前		1562.12±157.36	51.77±5.30	6.52±1.02	3.27±0.33	12.34±1.26
治疗后 48 h		1447.27±143.08 ^{*#}	50.98±4.95 ^{*#}	7.14±1.03 ^{*#}	3.52±0.35 ^{*#}	13.07±1.38 ^{*#}
治疗后 72 h		1518.31±149.59 ^{*#}	49.15±4.79 ^{*#}	6.63±1.04 ^{*#}	3.12±0.31 ^{*#}	12.93±1.29 ^{*#}
对照组	75					
治疗前		1564.32±156.08	52.06±5.17	6.53±1.06	3.29±0.32	12.36±1.30
治疗后 48 h		1263.06±127.05 [*]	43.89±4.01 [*]	15.65±1.37 [*]	5.72±0.47 [*]	19.32±2.01 [*]
治疗后 72 h		1387.49±139.29 [*]	42.68±3.03 [*]	10.54±2.18 [*]	5.56±0.45 [*]	16.49±1.76 [*]

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

表 3 2 组治疗前、后心功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例	LVEDD(mm)				LVEF(%)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	75	40.32±4.45	29.14±2.18	29.207	<0.001	59.64±5.79	73.14±7.43	-17.687	<0.001
对照组	75	40.49±4.47	34.17±3.02	14.615	<0.001	60.07±5.81	66.14±6.37	-8.632	<0.001
t 值		0.233	11.695	-	-	0.454	6.194	-	-
P 值		0.816	<0.001	-	-	0.651	<0.001	-	-

表 4 2 组治疗后 30d 内 MACE 发生情况[例(%)]

组别	例	复发心绞痛	急性心肌梗死	心律失常	心力衰竭	MACE 发生情况
观察组	75	5(6.67)	2(2.67)	2(2.67)	4(5.33)	13(17.33)
对照组	75	9(12.00)	3(4.00)	5(6.67)	7(9.33)	24(32.00)
χ^2 值		-	-	-	-	4.341
P 值		-	-	-	-	0.037

患者并发心肌损伤有一定诊断价值,联合诊断灵敏度、特异性较单独诊断均有所提升,可能用于脓毒症患者并发心肌损伤的早期诊断。

参考文献

1 Lu ZQ, Lu J X, Deng YJ. Glucocorticoids offer protection against myocardial injury in a murine model of sepsis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8):12211-12218.

2 Zhao J, Wu W, Zhang W, et al. Selective expression of TSPAN2 in vascular smooth muscle is independently regulated by TGF- β 1/SMAD and myocardin/serum response factor[J]. *FASEB J*, 2017, 31(6):2576-2591.

3 Kristyagita A, Siswanto BB. The role of copeptin as a novel cardiovascular biomarker[J]. *Med J Indones*, 2015, 24(1):59-66.

4 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):775-787.

5 朱保月, 齐洪娜, 张建军, 等. 早期心肌损伤标志物对老年脓毒症患者病情评估及预后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(19):4708-4711.

6 王会琴, 宋铁峰, 袁颖, 等. Myocardin 在血管平滑肌细胞表型转化中的作用[J]. *生命科学* 2016, 28(7):771-776.

7 Zhuang J, Luan P, Li H, et al. The Yin-Yang Dynamics of DNA meth-

ylation is the key regulator for smooth muscle cell phenotype switch and vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 37(1):84-97.

8 Chettimada S, Joshi SR, Dhagia V, et al. Vascular smooth muscle cell contractile protein expression is increased through PKG-dependent and -independent pathways by G6PD inhibition and deficiency[J]. *AJP Heart and Circ Physiol*, 2016, 311(4):904-912.

9 宁春艳, 党西强, 宋芳, 等. 狼疮性肾炎患儿血管损伤中心肌素与 miR-145 的表达情况及其临床意义研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(31):3831-3836.

10 Luo Y, Xu Y, Liang C, et al. The mechanism of myocardial hypertrophy regulated by the interaction between mhrt and myocardin[J]. *Cell Signal*, 2018, 43(1):11-20.

11 Mughal W, Martens M, Field J, et al. Myocardin regulates mitochondrial calcium homeostasis and prevents permeability transition[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(10):1732-1748.

12 陈学, 龙静, 韩朝辉, 等. 和肽素脑钠肽及高敏肌钙蛋白 T 在急性心肌梗死中的早期诊断价值[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(7):634-638.

13 李龙刚. 联合测定血浆和肽素与心肌损伤标记物评价脓毒症并发心肌损伤的临床意义[J]. *中国血液流变学杂志*, 2018, 28(2):158-161.

(2020-05-27 收稿 2022-03-16 修回)

(上接第 296 页)

等^[15]研究发现乌司他丁可明显减轻 AMI 患者溶栓治疗再灌注损伤,对心肌有明确保护作用。本研究显示观察组治疗后 30 d 内 MACE 发生率较对照组低,初步表明乌司他丁对老年 AMI 急诊溶栓患者的近期预后有益。

本研究对象来源较集中且随访时间较短,关于乌司他丁在老年 AMI 急诊溶栓患者中是否有推广应用优势还需进一步大样本量、多中心的前瞻性研究。

参考文献

1 Holger Thiele, Ibrahim Akin, Marcus Sandri, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(25):2419-2432.

2 崔英华, 胡顺玲, 王青雷, 等. 急性心肌梗死静脉溶栓致脊髓硬膜下血肿一例[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(5):398-399.

3 张连芹, 石梦竹, 顾天楚, 等. 心肌缺血-再灌注损伤处理策略的研究进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(9):921-923.

4 曹隽, 葛梓, 邵江炜, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊临床路径的实践分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(1):104-106.

5 Zhaoxia Yu, AisaRayile, Ying Li, et al. Ulinastatin alleviated lps-induced injury of cardiac micro vascular endothelial Cell via NF- κ B pathway[J]. *Pak J Pharm*, 2017, 30(3):983-988.

6 Chao Cao, Chengfen Yin, SongtaoShou, et al. Ulinastatin protects against LPS-induced acute lung injury by attenuating TLR4/NF- κ B pathway activation and reducing inflammatory mediators[J]. *Shock*,

2018, 50(5):595-605.

7 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*, 2015, 43(5):380-393.

8 金晶, 鲍磊, 秦海东. 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 水平对急诊静脉溶栓治疗急性脑梗死预后的预测价值[J]. *临床神经病学杂志*, 2019, 16(3):224-227.

9 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 29(4):421-428.

10 孙立峰, 郭华, 孟剑锋, 等. 绞股蓝总黄酮通过抑制氧化应激反应抗心肌缺血保护作用的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(10):2513-2515.

11 周遊, 马长胜. 血清 cTnI、CK-MB 及超声心动图检测对老年急性心肌梗死患者诊断的临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(3):24-26.

12 黄乐, 林德智, 倪卫, 等. 冠心病患者血清 RBP4、hs-CRP、IL-6 水平检测的临床意义[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(6):691-693, 697.

13 张洁, 艾芬. 柴胡皂苷 D 对急性心肌梗死大鼠血流动力学和心肌氧化应激损伤的保护作用 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2019, 16(1):81-86.

14 葛水秀. 瑞舒伐他汀对急性心肌梗死大鼠心肌细胞保护作用及 RhoA/ROCK 活化机制[J]. *心脑血管病防治*, 2018, 17(2):98-101.

15 潘涛涛, 汤爱玲, 老成暖, 等. 乌司他丁对急性心肌梗死患者溶栓治疗后再灌注损伤的保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(15):2484-2486.

(2020-05-14 收稿 2022-06-14 修回)