

文章编号 1006-8147(2016)02-0097-04

论 著

## 曲美他嗪对不稳定性心绞痛患者 PCI 术后心肌损伤的影响

邵 帅<sup>1</sup>, 李广平<sup>1</sup>, 石昭昭<sup>2</sup>, 倪艳萍<sup>1</sup>, 刘红梅<sup>1</sup>

(1.天津医科大学第二医院心脏科, 天津心脏病学研究所, 天津 300211; 2.陕西省西安市第一医院心内科, 西安 710002)

**摘要** 目的:观察不稳定性心绞痛(UAP)患者经皮冠状动脉介入(PCI)治疗前后心肌损伤标记物血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血浆肌钙蛋白 I(cTnI)及心脏型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)的水平变化,评价曲美他嗪对 CK-MB、cTnI 及 h-FABP 的影响。方法:将 98 例 UAP 患者随机分为曲美他嗪组(37 例)及对照组(61 例),于 PCI 术前即刻及术后次日清晨 6 时分别检测血清 CK-MB、cTnI 及 h-FABP,另选取对照组加测术前即刻、术后 3 h、6 h 及术后>10 h 的血清 h-FABP 水平。结果:对照组术后 CK-MB 及 cTnI 含量较术前明显增高( $P<0.05$ ),曲美他嗪组术后 CK-MB 及 cTnI 含量较同组术前有所增高( $P>0.05$ ),对照组和曲美他嗪组术后>10 h 测得 h-FABP 值分别较术前有所升高( $P>0.05$ )。曲美他嗪组 CK-MB、cTnI 术前-术后差值分别较对照组显著降低( $P<0.05$ ),h-FABP 术前-术后差值较对照组有所降低( $P>0.05$ )。对照组术前即刻、术后 3 h 及术后 6 h h-FABP 值逐渐增高,术后>10 h 降低,但仍高于术前即刻水平( $P<0.05$ )。结论:PCI 术治疗对 UAP 患者术后心肌细胞可造成微小损伤,PCI 术前至少 24 h 以上给予曲美他嗪能够减轻 UAP 患者 PCI 术后的心肌损伤。

**关键词** 曲美他嗪;不稳定性心绞痛;经皮冠状动脉介入治疗;心肌损伤

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

### Effect of trimetazidine on myocardial injury in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention

SHAO Shuai<sup>1</sup>, LI Guang-ping<sup>1</sup>, SHI Zhao-zhao<sup>2</sup>, NI Yan-ping<sup>1</sup>, LIU Hong-mei<sup>1</sup>

(1.Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Cardiology, Tianjin 300211, China;

2.Xi'an Number One Hospital, Xi'an 710002, China)

**Abstract Objective:** To observe the effect of trimetazidine on myocardial injury in patients with unstable angina pectoris (UAP) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** Ninety-eight patients with UAP randomly were divided into trimetazidine group (37 cases) and control group (61 cases). Standard medical therapies were given to all 98 patients. The creatine kinase MB(CK-MB), cardiac troponin I(cTnI) and heart-type fatty acid-binding protein(h-FABP) were measured in all enrolled subjects before PCI right time and at 6:00 in the next day morning after PCI, and heart-type fatty acid-binding protein(h-FABP) was also measured in another control group before PCI right time at 3 h, 6 h and more than 10 h after PCI. **Results:** The levels of CK-MB and cTnI were elevated significantly after PCI in control group ( $P<0.05$ ), but there were no significant changes in the increased level of CK-MB and cTnI after PCI in the trimetazidine group ( $P>0.05$ ). The levels of h-FABP were elevated at 10 h after PCI in control group and the trimetazidine group, but not significantly ( $P>0.05$ ). However, the ascended levels of CK-MB ( $P<0.05$ ), cTnI ( $P<0.05$ ) and h-FABP ( $P>0.05$ ) in the trimetazidine group were lower than those in control group. Furthermore, the levels of h-FABP were elevated step by step before PCI right time, 3 h and 6 h after in control group, though decreased 10 h after PCI, but still higher than before PCI right time( $P<0.05$ ). **Conclusion:** PCI may cause some minor damage of myocardium to patients with UAP. Trimetazidine therapy at more than 24 h before PCI can effectively protect myocardium in patients with UAP.

**Key words** trimetazidine; unstable angina pectoris; percutaneous coronary intervention; myocardial injury

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已经成为目前冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)治疗的重要手段,然而 PCI 治疗可对冠脉血管造成一定程度的

损伤。曲美他嗪是一种改善心肌能量代谢的抗缺血药物,对心肌损伤具有一定保护作用<sup>[1]</sup>。本研究旨在探讨曲美他嗪干预对不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者 PCI 治疗后的心肌损伤的影响,为其 PCI 术后心肌细胞的保护作用提供理论依据。

作者简介 邵帅(1985-),女,医师,硕士,研究方向:冠心病的基础与临床;通信作者:李广平, E-mail:tjcardiol@126.com。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 2014 年 7 月-11 月在天津医科大学第二医院心脏科住院的病人 98 例,随机分为对照组(61 例)及曲美他嗪组(37 例),两组在性别、年龄、基本病史等基线资料的比较无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Tab 1 Background information of two groups

组别	n	年龄/岁	性别/例		吸烟/例	高血压/例	LVEF/%	术后取血时间/h
			男	女				
对照组	61	64.4±10.5	32	29	23	36	56.0±6.9	16.6±2.4
曲美他嗪组	37	62.7±10.1	20	17	20	29	56.2±9.1	17.4±2.6
$t$ 或 $\chi^2$		0.86	0.81	2.10	1.94	-0.11	-1.67	

LVEF:左心室射血分数;均  $P>0.05$

1.2 入选标准 选择住院拟诊或确诊为 UAP 患者,均进一步行冠状动脉造影检查证实至少一支冠状动脉血管直径狭窄程度  $\geq 75\%$ ,并行 PCI 术治疗者方可入选。UAP 的诊断标准按照国内 2000 年《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》的标准<sup>[2]</sup>。

1.3 排除标准 (1)外周血管病;(2)急性心力衰竭;(3)合并感染;(4)肝肾功能不全;(5)肿瘤;(6)新近发生的脑血管意外;(7)长 Q-T 间期;(8)合并出血性疾病或有出血倾向;(9)肌肉疾病;(10)严重的其他系统疾病。

1.4 方法 对照组入院常规给予硝酸酯类、阿司匹林、氯吡格雷、他汀类、钙拮抗剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、低分子肝素等治疗;曲美他嗪组在常规治疗基础上至少术前 24 h 以上给予曲美他嗪 20 mg,3 次/d 口服。于 PCI 术前即刻及术后次日清晨 6 时分别检测血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、血浆肌钙蛋白 I (cTnI)及心脏型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)水平,对照组加测术后 3 h 及 6 h 的血清 h-FABP 水平。

指标测定方法:常温下 2 500 r/min 离心 10 min,分离血浆于  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  待测。CK-MB 采用免疫抑制法测定,cTnI 采用化学发光酶免疫分析法测定,h-FABP 采用非竞争夹心 ELISA 测定。所有样品一次测定,各步骤严格按照说明书操作。

1.5 统计学处理 所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件包进行统计,计量资料采用  $\bar{x}\pm s$ ,组内比较采用配对  $t$  检验,组间比较采用独立  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,3 组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)。 $P<0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组 CK-MB、cTnI、h-FABP 结果比较 对照组术后 CK-MB、cTnI 含量较同组术前均明显增高( $P<0.05$ );曲美他嗪组 CK-MB、cTnI 含量较同组术前有所升高,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组术后 10 h 以上的 h-FABP 水平较同组术前水平均有所升高,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 对照组及曲美他嗪组各组内 CK-MB、cTnI、h-FABP 结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Results of CK-MB, cTnI, h-FABP in the control group and trimetazidine group( $\bar{x}\pm s$ )

时间	对照组			曲美他嗪组		
	CK-MB/(U/L)	cTnI/(ng/mL)	h-FABP/(ng/mL)	CK-MB/(U/L)	cTnI/(ng/mL)	h-FABP/(ng/mL)
术前	11.25±3.74	0.05±0.18	0.84±0.98	13.45±3.06	0.16±0.37	1.09±0.97
术后	16.02±11.01	0.47±0.19	0.90±1.04	13.68±8.87	0.22±0.14	1.13±1.21
$t$	-2.069*	-11.285*	-0.977	-1.428	-0.856	-1.989

\* $P<0.05$

2.2 两组患者 CKMB、cTnI 及 h-FABP 术前-术后差值的比较 曲美他嗪组术后与术前 CK-MB 及 cTnI 水平的差值较对照组均明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者 CKMB、cTnI 及 h-FABP 术前-术后差值的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Difference between pre and post operation of CK-MB, cTnI, h-FABP in the control group and trimetazidine group ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$\Delta$ CK-MB/(U/L)	$\Delta$ cTnI/(ng/mL)	$\Delta$ h-FABP/(ng/mL)
对照组	4.77±13.73	0.42±0.78	0.06±0.37
曲美他嗪组	0.23±2.60	0.06±0.37	0.04±1.31
$t$	0.013*	0.023*	0.734

$\Delta$ CK-MB:术后与术前 CKMB 水平的差值; $\Delta$ cTnI:术后与术前 cTnI 水平的差值; $\Delta$ h-FABP:术后与术前 h-FABP 水平的差值;\* $P<0.05$

2.3 对照组不同时间点 h-FABP 的比较 术后 3 h 及术后 6 h 血清 h-FABP 水平[(0.68±0.31)ng/mL 及 (0.71±0.04)ng/mL]较术前即刻[(0.18±0.09)ng/mL]分别显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );术后  $>10$  h 血清 h-FABP 水平[(0.43±0.49)ng/mL]较术前即刻有所升高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );不同时间点比较结果存在统计学差异( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

UAP 是介于稳定性心绞痛及心肌梗死之间的一种临床状态。近年来,UAP 患者逐年增多并呈年轻化趋势,因此,探讨药物对于 UAP 患者病情延缓的研究显得日趋重要。目前,经皮腔内冠状动脉

成形术(PTCA)和 PCI 术治疗已经成为冠心病的主要治疗方法,操作技术也不断提高,但是球囊扩张和支架释放等因素导致的心肌损伤仍不可避免,这也成为临床工作中的一大问题。PCI 导致心肌损伤的可能因素有:(1)多次反复的球囊扩张,单次球囊扩张时间过长以及扩张压力过高,是术后心肌损伤标志物升高的原因之一;(2)支架释放导致冠状动脉短暂缺血甚至闭塞;(3)冠状动脉内血栓负荷重,形成支架内血栓<sup>[3]</sup>;(4)闭塞血管再通后发生缺血再灌注损伤等。其中以冠状动脉血管远端闭塞及侧支闭塞最为常见<sup>[4]</sup>。本研究通过观察两组 UAP 患者 PCI 术前后短期血清 CK-MB、cTnI 及 h-FABP 的变化来了解 PCI 术对心肌细胞的影响。结果显示,对照组 PCI 术后患者血清 CK-MB、cTnI 及 h-FABP 水平较术前明显升高,其中 CK-MB 和 cTnI 水平差异具有统计学意义,而 h-FABP 水平差异无明显统计学意义。进一步证实了 PCI 治疗导致心肌损伤这一研究结论。

h-FABP 是一种分布于心肌细胞内的低分子量细胞质可溶性蛋白,在心肌组织中的含量为骨骼肌组织的 10 倍,当心肌细胞受损时,能够快速从心肌细胞中释放出来进入血液循环,因此具有高度敏感性及特异性,在心肌损伤的早期诊断中具有独特的优势<sup>[5]</sup>。目前,h-FABP 作为心肌细胞受损时新的理想的心肌损伤标志物渐渐引起关注。国内外研究显示,h-FABP 不仅仅是诊断早期心肌梗死的高敏感性指标,其在不稳定性心绞痛时也升高<sup>[6]</sup>。因此,在冠心病的过程中监测 h-FABP 有助于判断心肌损伤程度,进而监测冠心病的发展变化。本研究结果显示,两组术后>10 h 的血清 h-FABP 水平较同组术前有所升高,但差异并无明显统计学意义;两组术前-术后(>10 h)血清 h-FABP 水平差值的比较中,对照组及曲美他嗪组差异均无明显统计学意义。显然,对照组及曲美他嗪组血清 h-FABP 水平的变化与同组同时间 CK-MB 及 cTnI 水平变化不一致。相似地,朱志明等<sup>[7]</sup>观察 PCI 术对于冠心病患者血 h-FABP 的影响时,选取冠心病行 PCI 术治疗者与健康者为研究对象,检测 PCI 术前及术后 24 h 血清 h-FABP 的变化情况,发现冠心病组患者与健康对照组 h-FABP 水平无统计学差异,PCI 前后 h-FABP 水平亦无统计学差异。因此有理由提出,h-FABP 虽然在心肌损伤早期即可出现变化,但是具体在 PCI 术后何时会发生该变化还需进一步研究确定。国内外多有对于 h-FABP 水平变化时间窗的研究报道:Chan 等<sup>[8]</sup>选取 218 例胸痛待查患者检测血清

h-FABP 浓度,发现 h-FABP 在症状开始 3 h 内达到高峰,30 h 回归于正常范围,比 CK-MB 及 cTnI 早 7~9 h 达峰值,且入院后的胸痛患者若 1 h 后再次测定 h-FABP,其敏感性高达 100%,可迅速诊断和排除急性心肌梗死。衣志勇等<sup>[9]</sup>检测确诊急性心肌梗死患者血清 h-FABP 浓度发现明显高于冠心病患者和正常人,并且在发病 2 h 开始升高,5~6 h 内达到峰值,12~24 h 内恢复至正常水平。Chen 等<sup>[10]</sup>选取了 32 例急性心肌梗死患者比较血清 h-FABP、CK、CK-MB 及 cTnI 在急性心肌梗死早期诊断中的价值,以 h-FABP 浓度为 16.8 ng/L 为临界值,发现 h-FABP 在发病 3 h 内的敏感性为 64.29%,3~6 h 内敏感性为 100%。

基于上述考虑,本研究另取对照组单独检测不同时间点血清 h-FABP 水平。结果提示,PCI 术后 3 h 血清 h-FABP 水平明显升高,术后 6 h 达到峰值,术后>10 h 血清 h-FABP 水平已经逐渐回落,该变化趋势与以往报道相同。笔者认为,由于术后>10 h 检测 h-FABP 水平时,已经错过峰值时间,h-FABP 水平呈回落趋势,因此,在最初检测术前即刻与术后>10 h 血清 h-FABP 水平中未能比较出明显变化。

曲美他嗪是一种哌嗪类衍生物,研究发现其对 PCI 患者具有心肌细胞的保护作用<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示,曲美他嗪组术后 CK-MB 及 cTnI 水平均较术前升高,但差异并无明显统计学意义。曲美他嗪组  $\Delta$ CKMB、 $\Delta$ cTnI 和  $\Delta$ h-FABP 均比对照组相应指标水平明显降低,其中, $\Delta$ CKMB 和  $\Delta$ cTnI 降低水平具有明显统计学意义,表明曲美他嗪对 PCI 术后的心肌损伤具有明显的降低作用,究其原因一定程度上有赖于其改善心肌代谢,保护心肌细胞作用。曲美他嗪能直接对抗心肌缺血的损伤,减少  $\text{Ca}^{2+}$  负荷,减轻细胞内酸中毒、炎症反应以及再灌注自由基的生成,减轻心肌缺血引起的血管痉挛,并对再灌注后心肌收缩功能恢复有改善作用,降低心脏交感神经兴奋性,增加迷走神经兴奋性,进而减少 PCI 术后心肌缺血事件的发生<sup>[12]</sup>。此外,曲美他嗪选择性地抑制脂肪酸  $\beta$  氧化,增加葡萄糖酵解水平,满足线粒体的氧供,导致心肌供应能量的底物改变,使心肌细胞凋亡受阻,从而保护心肌细胞<sup>[13-14]</sup>。

综上所述,本研究结果表明,PCI 术治疗对 UAP 患者术后心肌细胞会造成微小损伤,曲美他嗪作为改善心肌能量代谢药物,能够一定程度减轻 UAP 患者 PCI 术后的心肌损伤。本研究由于时间有限,PCI 术前用药时间相对较短,仅对冠状动脉支架植入围手术期进行观察,对于远期心肌损伤修复过程尚需



进一步观察。

#### 参考文献:

- [1] Masmoudi K, Masson H, Gras V, et al. Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases [J]. Fundamental and Clinical Pharmacology, 2012, 26(2):198
- [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. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6):409
- [3] 张燕, 任艺虹, 周超飞, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后急性、亚急性支架内血栓形成的危险因素分析[J]. 中国循环杂志, 2013, 28:17
- [4] Babu G G, Walker J M, Yellon D M, et al. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection[J]. Eur Heart J, 2011, 32:23
- [5] Wu T C, Chen Y H, Leu H B, et al. Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis[J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(11):1508
- [6] Chan C P, Sanderson J E, Glatz J F, et al. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein[J]. Z Kardiol, 2004, 93(5):388
- [7] 朱志明, 姚成增, 崔松. PCI术对冠心病患者血清游离脂肪酸、心脏型脂肪酸结合蛋白的影响[J]. 上海预防医学杂志, 2008, 20(6):302
- [8] 衣志勇, 蒋知新, 李小鹰, 等. 心肌型脂肪酸结合蛋白在急性心肌梗死早期诊断中的应用[J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(3):160
- [9] Chen L, Guo X, Yang F. Role of heart-type fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction in comparison with cTnI, CK-MB and myoglobin[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2004, 24(5):449
- [10] 周大亮, 于熙滢, 于丽芳, 等. 曲美他嗪对大鼠急性心肌缺血再灌注损伤保护作用[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(4):457
- [11] 董吉云, 杨志勇, 苗年海, 等. 曲美他嗪治疗老年冠心病稳定性心绞痛临床观察[J]. 安徽医学, 2011, 32(4):463
- [12] Birand A, Kudaiberdieva G Z, Batyraliev T A, et al. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty[J]. Angiology, 1997, 48(5):413
- [13] 裴玮娜, 谢瑞芹, 崔炜, 等. 曲美他嗪与尼可地尔对经皮冠状动脉介入治疗相关心肌损伤干预作用的比较[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(4):256
- [14] El Banani H, Bernard M, Baetz D, et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia[J]. Cardiovasc Res, 2000, 47(4):688

(2015-12-28 收稿)

## 关于医学符号的使用

统计学符号不论用哪种字母, 也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是字母  $\bar{x}$ , 卡方的符号是希腊字母  $\chi^2$ , 自由度的符号是希腊文“ $\nu$ ”, 不是拉丁文“V”。样本的相关系数是英文“ $r$ ”, 不能误为希腊文“ $\gamma$ ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号, 都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{P}^{3-}$  等等, 不采用  $\text{Ca}^{++}$ 、 $\text{P}^{--}$ 、 $\text{Al}^{+3}$ 、 $\text{O}^{-2}$  表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角, 例如  $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$ 。表示激发状态的  $m$  写在右上角, 例如:  $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{133}\text{In}^m$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称, 即不能写成  $^{131}$  碘、 $^{133}$  铟 $^m$  等。

近几年分子生物学发展很快, 并已渗透到许多学科, 大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式, 要对符号的来源及其内涵有深刻的了解, 使用时不致发生错误, 例如: RNA 有 rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA) 3 类。r、t、m 是表示类型的符号应小写, RNA 应大写。

(编辑部)