

[doi 10.3785/j.issn.1006-7795.2009.04.005]

• 中医药专题 •

益气养阴活血法对 103例患者急性心肌梗死再灌注后心肌微循环的影响

仇盛蕾¹ 金玫^{*} 朱天刚² 权欣² 梁燕¹ 史大卓³ 李永强³ 易京红¹ 刘红旭¹

(1. 首都医科大学附属北京中医医院心内科; 2. 北京大学人民医院心内科; 3. 中国中医科学院西苑医院心内科)

【摘要】 目的 观察益气养阴活血法对再灌注治疗后急性心肌梗死 (acute myocardial infarction AMI) 患者进行干预的临床疗效, 探讨其对梗死部位心肌组织微循环血流的作用。方法 103例接受急诊直接经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗后的 AMI 患者 (Killip I-III), 按照随机、对照、双盲的原则分为 2 组, 治疗组 (51例) 在西药常规治疗基础上加用益气养阴活血的丹参和西洋参制剂, 对照组 (52例) 在西药常规治疗基础上加用安慰剂, 观察 2 组在治疗 3 个月后心肌微循环血流灌注的变化。结果 在治疗 3 个月后, 多巴酚丁胺负荷状态下, 治疗组左心室射血分数 (LVEF) 增至 $68.40\% \pm 10.0\%$, 正常心肌百分比 (NCMP) 增至 $89.61\% \pm 12.00\%$, A 值显著改善的室壁节段数 (NA) 增至 11.53 ± 3.16 组间比较, 治疗组 LVEF、NCMP、NA 均较对照组显著增加 ($P < 0.05$); 2 组治疗前后自身比较, 治疗组 LVEF 值较治疗前增加显著 ($P < 0.05$); 治疗前后组间比较, 治疗组 LVEF 值与 NA 值增加大于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 益气养阴活血法可以有效改善 AMI 患者直接 PCI 术后的心肌微循环血流灌注, 对心肌收缩储备改善有一定作用。

【关键词】 益气养阴活血; 急性心肌梗死; 再灌注; 心肌声学造影

【中图分类号】 R 256.22

Effect of Replenishing Qi and Nourishing Yin to Promote the Blood Circulation on 103 Patients with Acute Myocardial Infarction after Reperfusion

QIU Sheng-le¹, JIN Mei^{*}, ZHU Tian-gang², QUAN Xin², LIANG Yan¹, SHI Da-zhuo³, LI Yong-qiang³, YI Jing-hong¹, LIU Hong-xu¹

(1. Department of Cardiology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University;

2. Department of Cardiology, People's Hospital, Peking University; 3. Division of Cardiology,

Department of Internal Medicine, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

【ABSTRACT】 Objective To evaluate the effect of replenishing Qi and nourishing Yin to promote the blood circulation on 103 patients with acute myocardial infarction (AMI) after reperfusion and observe the change of myocardial microcirculation. **Methods** A total of 103 patients with AMI who underwent successful immediate percutaneous coronary intervention (PCI) were randomized into two groups. Patients were treated with either Salvia and Ginseng of traditional Chinese medicine (TCM) group or placebo group for three months. All patients were examined with myocardial contrast echocardiography (MCE) before and after 3-month treatment. Three indexes of myocardial microcirculation, i.e., left ventricular ejection fraction (LVEF), normal cardiac muscle percentage (NCMP), and the number of the segments where value A (contrast agent intensity) was improved significantly (NA) were assessed. **Results** Compared with the three indexes of the two groups at the 3rd month in the state of dobutamine stress (DS), all indexes were increased. After 3 months of treatment, LVEF, NCMP and NA of TCM group were higher than those of the placebo group ($P < 0.05$ for all). LVEF of TCM group after 3 months treatment was higher than that of pre-treatment level ($P < 0.05$). Compared with the three indexes between the two groups before and after treatment, LVEF and NA of TCM group increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** TCM with the effect of replenishing Qi and nourishing Yin to promote the blood circulation could be beneficial to myocardial microcirculation perfusion and improve the quality of life of the AMI patients who had successful reperfusion.

【KEY WORDS】 replenishing Qi and nourishing Yin to promote the blood circulation; acute myocardial infarction; reperfusion; myocardial contrast echocardiography

基金项目: 国家十五科技攻关计划 (2003BA712A11) 资助项目, Supported by the National 10th Five Year Science and Technology Program (2003BA712A11)

* Corresponding author. E-mail: jinmei622@yahoo.com.cn

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是一种由于心肌血氧供需失衡导致心肌损伤而出现的临床综合征^[1], 是冠状动脉粥样硬化性心脏病 (以下简称冠心病) 中最严重的一种。约有 10% ~ 30% 的 AMI 患者在冠状动脉血运重建后仍有心肌微循环的无复流 (no reflow, NF) 现象发生^[2], 心肌存活率、患者的生活质量大大降低。益气养阴活血法长期应用于冠心病的中医治疗中, 并取得良好疗效, 但是对 AMI 血运重建后心肌组织微循环的作用, 目前尚无相关研究。

1 材料和方法

1.1 研究对象

该研究经伦理委员会的批准, 选择首都医科大学附属北京中医医院、北京大学人民医院、中国中医科学院西苑医院和中国医学科学院阜外医院 2005 年 3 月 ~ 2006 年 6 月 AMI 患者 103 例, 采用随机、对照、双盲、双模拟的方法, 用 SAS 统计分析软件将 103 例患者及其试验用药采用数字表法随机分为 2 组, 中药组 51 例, 对照组 52 例。

参照中华医学会心血管病学会、中华心血管病杂志编辑委员会、中国循环杂志编辑委员会 2001 年联合制定的“急性心肌梗死诊断和治疗指南”^[3]。入选标准: ①首次 ST 段抬高的急性心肌梗死; ②行急诊直接经皮冠状动脉介入术 (PCI) 治疗; ③年龄 ≤ 75 岁; ④ Killip I - II 级。

排除标准: ①合并严重肝、肾、造血系统、神经系统疾病; ②患精神疾病、恶性肿瘤; ③过敏体质; ④拒绝签署知情同意书; ⑤妊娠期或哺乳期; ⑥参加其他临床试验。参加实验者均告之实验目的及方法。

1.2 研究用药

1) 治疗组: 复方丹参片: 规格: 0.3 g/片 (每片由丹参 450 mg 三七 141 mg 冰片 8 mg 制取); 批号: 041102。心悦胶囊: 规格: 0.3 g/粒 (相当于西洋参茎叶总皂苷 50 mg); 批号: 041102。两药均由吉林省集安益盛药业股份有限公司提供; 批准文号: 国药准字 Z20030073。

2) 对照组: 复方丹参片安慰剂与心悦胶囊安慰剂: 不含活性成分, 包装、外形、颜色、口感等与治疗组完全一致; 均由吉林省集安益盛药业股份有限公司提供; 批号均为: 041102。

所有入选患者均参照 2001 年中华医学会心血管病学会、中华心血管病杂志编辑委员会、中国循环

杂志编辑委员会联合制定的“急性心肌梗死诊断和治疗指南”^[3], 予以西医规范治疗, 包括抗血小板类制剂、抗凝剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、硝酸酯类制剂以及调脂药物。出现心力衰竭、心律失常、低血压、休克等合并症时, 参照指南, 对症处理。合并高血压、高血脂症、糖尿病等疾病, 给予相应治疗。疗程 3 个月。

1.3 检测方法

联合使用经静脉心肌声学造影、多普勒组织成像与小剂量多巴酚丁胺负荷试验, 分别于患者入选时与治疗 3 个月后进行超声数据的检测。

仪器与方法: ①仪器: 应用 GE 公司生产的 VM-D 7 型彩色多普勒显像仪, 探头为 M3S 频率 1.7 ~ 3.4 MHz 采用实时心肌灌注显像和实时心肌灌注能量多普勒模式, 于心电图终末处, 按 1:8 心动周期进行触发。患者左侧卧位, 取心尖四腔、心尖二腔和心尖长轴进行观察, 取样范围包括整个左室, 聚焦区置于二尖瓣环水平; ②方案: 小剂量多巴酚丁胺负荷试验 $\{5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}), 10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}), 20 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})\}$ 在基础状态 (小剂量多巴酚丁胺负荷试验前) 和峰值负荷状态 (多巴酚丁胺 $20 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})$) 分别经左肘正中静脉注射超声波造影剂, 并采集图像及存储; ③造影剂使用: 将意大利 BRACCO 公司产的声诺维冻干粉 25 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 5 mL, 制成微泡冻干粉悬液, 注射器抽吸 2 mL, 匀速 (1 mL/min) 注入左肘正中静脉。

1.4 观察指标

1) 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF): 采用改良 Simpson's 法测量 LVEF。

2) 正常心肌百分比 (normal cardiac muscle percentage, NCMP): 按照美国心脏超声协会 2003 年推荐的左心室 16 节段划分法^[4], 进行室壁运动计分, 计算 NCMP。

3) A 值显著改善的室壁节段数 (the number of the segments which A improved significantly NA): 应用 VM-D 7 型彩色多普勒仪主机所带心肌声学造影定量分析软件, 取收缩期、WASH-N 时像, 对多巴酚丁胺负荷试验前、后病变节段心肌微循环灌注进行分析, 自动得出 A、B、k 值。Wash-in 曲线声学造影强度公式: $y(t) = A(1 - e^{-kt}) + B$ (A 值: 造影剂声学强度; B 值: 基础状态组织声学强度; t 值: 造影剂充盈时间; k 值: 时间常数)。统计在多巴酚丁胺负荷状态下 NA 值。

1.5 统计学方法

所有资料均采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 据不同资料的特点分别采用 t 检验及方差分析进行检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

入选时 2 组患者性别、年龄、心肌酶水平、心率、血压、梗死部位以及危险因素如合并高血压、高血脂、糖尿病、吸烟史等差异无统计学意义, 详见表 1、2。

表 1 2 组患者一般资料——计数资料

Tab 1 Baseline characteristics of two groups—categorical data

Item		TCM (n = 51)	Control (n = 52)	P
Gender	Male/Female	45/6	44/8	0.592
Infarct position	Anterior wall/ Inferior wall	26/25	26/26	0.921
Hypertension		26	26	0.921
Diabetes		17	22	0.348
High blood lipid		16	24	0.124
Smoke		31	31	0.904

TCM: Traditional Chinese medicine

表 2 2 组患者一般资料——计量资料

Tab 2 Baseline characteristics of two groups—continuous data ($\bar{x} \pm s$)

Item		TCM (n = 51)	Control (n = 52)	P
Age/year		57.82 \pm 10.23	55.79 \pm 11.06	0.335
Biochemical	TNT/(mg \cdot L ⁻¹)	18.07 \pm 36.07	16.92 \pm 47.93	0.890
	Markers CK/(mg \cdot L ⁻¹)	2461 \pm 1579	1974 \pm 1589	0.122
Myocardial	CKmb necrosis/(mg \cdot L ⁻¹)	190.7 \pm 257.2	182.9 \pm 153.8	0.853
Heart rate/(mg \cdot L ⁻¹)		77.55 \pm 14.96	75.06 \pm 14.06	0.386
Systolic blood pressure/mmHg Δ		122.51 \pm 17.41	118.48 \pm 17.62	0.246
Diastolic blood pressure/mmHg Δ		72.51 \pm 8.81	72.40 \pm 11.27	0.958

Δ 1 mmHg = 0.133 kPa TCM Traditional Chinese medicine

2.2 2 组治疗前后观察指标比较

治疗 3 个月后, 多巴酚丁胺负荷状态下, 治疗组 LVEF 由 64.08% \pm 8.43% 增至 68.40% \pm 10.02%, 而对照组由 61.76% \pm 9.11% 升至 62.63% \pm 9.59%; 治疗组 NCMP 由 86.92% \pm 11.89% 升至 89.61% \pm 12.00%, 对照组由 83.29% \pm 8.87% 增至 84.85% \pm 9.54%; NA 值治疗组由 10.55 \pm 2.91 增至 11.53 \pm

3.16 对照组由 9.85 \pm 3.76 增至 9.92 \pm 3.78 (表 3)。经方差分析, 治疗 3 个月后, 组间比较, 治疗组 LVEF、NCMP、NA 均较对照组显著增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗前后自身比较, 治疗组 LVEF 值较治疗前增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗前后组间比较, 治疗组 LVEF 值与 NA 值增加高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 2 组治疗前后观察指标比较

Tab 3 Comparison of parameters of patients in the two groups before and after treatment

Group	Number of case	LVEF %		NCMP %		NA	
		Before treatment	3 month later	Before treatment	3 month later	Before treatment	3 month later
TCM	51	64.08 \pm 8.43	68.40 \pm 10.01	86.92 \pm 11.89	89.61 \pm 12.00	10.55 \pm 2.91	11.53 \pm 3.16
Placebo	52	61.76 \pm 9.11	62.63 \pm 9.59	83.29 \pm 8.87	84.85 \pm 9.54	9.85 \pm 3.76	9.92 \pm 3.78
F _{group}		1.794	8.927	3.097	4.980	1.120	5.45
P _{group}		0.183	0.004	0.081	0.028	0.293	0.022
		TCM (51)	Placebo (52)	TCM (51)	Placebo (52)	TCM (51)	Placebo (52)
F _{time}		5.556	0.224	1.289	0.744	2.649	0.011
P _{time}		0.020	0.637	0.259	0.390	0.107	0.917
F _{group \times time}		8.844		1.204		5.918	
P _{group \times time}		0.004		0.275		0.017	

3 讨论

近年来, 随着国内外对心肌微循环的深入研究, 人

们认识到再灌注治疗的成功不仅仅取决于心外膜冠状动脉的再通, 更重要的是心肌微循环水平的灌注效果。

Ito H 等^[5]通过冠状动脉内超声发现至少 25% 的 AMI

患者会发生冠状动脉 NF, NF 区的大小与各种负性心脏事件相关^[6], 只有心肌组织获得充分灌注, 才能彻底挽救濒死心肌, 缩小梗死面积, 改善患者预后。

急性心肌梗死属于中医“胸痹”、“心痛”、“真心痛”范畴, 1997 年中华人民共和国国家标准 [GB/T16751.1-1997] 将其归属于“厥(真)心痛”范畴。其病位于心, 多由心脉瘀阻、心失血养所致。大量临床研究资料^[7]显示, 在 AMI 发作初期, 血瘀证型和气虚证型最为常见; 在发病后 1 周内, 又常常由心气虚损及阴, 而致心阴虚, 故在治疗时, 医家多以活血化瘀、益气养阴为立法之要。自 20 世纪 80 年代以来, 中西医结合疗法对降低 AMI 患者死亡率和合并症发生率的优势已在临床实践中不断体现, 其作用的机制何在? 以往研究^[8]表明西洋参能够抗心律失常, 缩小梗死面积, 抑制血栓发展, 抗休克, 改善微循环灌注及心肌收缩功能。丹参^[9]可以增加冠状动脉血流, 加速 ATP 合成, 预防动脉硬化, 增加心肌微循环灌注。

心肌声学造影技术是近几年发展起来的无创检测微循环水平心肌灌注的新手段, 它能直接客观地反映出心肌微血管的完整性, 并直接显示心肌组织水平的血流灌注, 提示微血管水平受损的严重程度, 是目前认为评价存活心肌更有前途的方法^[10]; 由于存活心肌具有收缩储备, 给予小剂量正性肌力药物, 可恢复局部收缩功能, 表现为室壁运动改善或室壁增厚率增加, 多巴酚丁胺负荷试验就是目前用于检测心肌活力、预测血管重建术后局部室壁运动功能恢复的最佳指标^[11]; 多普勒组织成像可直观、定量地反映局部或整体心肌运动的方向和速度, 判断室壁运动异常的节段, 从而可推测病变血管所在的位置, 判断心肌缺血和梗死的程度, 并能客观识别心肌细胞的存活性^[12]。

本研究选择中药西洋参和丹参制剂, 联合应用心肌声学造影、多普勒组织成像以及小剂量多巴酚丁胺负荷试验, 评价心肌微循环的血流灌注, 增加了对心肌微循环灌注和收缩储备信息的敏感性和特异性。本研究结果提示, 益气养阴活血法对 AMI 再灌注治疗后患者的心功能水平及患者的心肌微循环血流具有改善作用, 其作用机制可能是增加梗死部位心肌组织血流, 以提高心肌收缩储备及心肌存活率, 从而改善患者心功能及远期预后。

对于中医药的使用时机、使用剂量及与其他措施的联合应用等问题, 目前仍属空白, 尚需进一步基础

理论的支持及大规模临床试验的证实, 从而逐步更新和完善 AMI 再灌注后的治疗策略。

4 参考文献

- [1] Crawford M H. Diagnosis & treatment in cardiology [M]. Beijing People's Medical Publishing House, 2003: 57.
- [2] Rezkalla S H, Kibner R A. No reflow phenomenon [J]. Circulation, 2002, 105: 656-662.
- [3] 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, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中国循环杂志, 2001, 16: 407-422.
- [4] Cheitlin M D, Armstrong W F, Aurigemma G P, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) [J]. Circulation, 2003, 108: 1146-1162.
- [5] Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon: A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction [J]. Circulation, 1996, 93: 223-228.
- [6] Morishima J, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no reflow phenomenon as a predictor of adverse long term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 1202-1209.
- [7] 石毓澎, 张鸿修, 黄体钢. 实用冠心病学 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2005, 974-975.
- [8] 季海刚, 司亮, 司晓晨, 等. 丹参对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展 [J]. 光明中医, 2006, 21: 52-53.
- [9] 王承龙, 史大卓, 殷惠军, 等. 西洋参茎叶总皂苷对急性心肌梗死大鼠心肌 VEGF、bFGF 表达及血管新生的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27: 331-334.
- [10] 唐红, 解俊敏. 心肌声学造影的临床应用进展 [J]. 中国医疗器械信息, 2006, 12: 10-12.
- [11] 郭士遵, 舒先红, 潘翠珍, 等. 定量实时心肌声学造影结合小剂量多巴酚丁胺负荷试验在冠心病诊断中的应用价值 [J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33: 419-424.
- [12] 闫慧, 张涓, 杨新春. 多普勒组织成像技术在急性心肌梗死中的应用 [J]. 心血管病学进展, 2005, 2: 402-404.

(收稿日期: 2009-05-18)

编辑 陈瑞芳