

· 临床研究 ·

# 阿魏酸钠和曲美他嗪联合预处理 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用

李美霞, 田毅, 符白嫩, 侯春燕

**[摘要]:**目的 观察阿魏酸钠和曲美他嗪联合预处理对体外循环(ECC)心肌缺血再灌注损伤的保护作用。方法 30 例行心脏瓣膜置换术患者, 随机分为曲美他嗪(单纯治疗)组( $n=15$ ); 阿魏酸钠和曲美他嗪(联合治疗)组( $n=15$ )。分别于术前(T0)、术毕(T1)、术后 6 h(T2)、术后 24 h(T3)检测肌酸激酶同工酶(CKMB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)。同时记录心脏复跳、术后正性肌力药物的应用情况。**结果** CKMB 和 cTnI 两组均明显升高, 但 T1、T2、T3 时联合治疗组低于单纯治疗组( $P < 0.05$ ); MDA 两组各时点均较术前明显升高, 联合治疗组低于单纯治疗组( $P < 0.05$ ); SOD 在术后持续下降, 但单纯治疗组在各时点下降更为显著( $P < 0.05$ ); 术后多巴胺用量, 联合治疗组明显低于单纯治疗组( $P < 0.05$ )。**结论** 阿魏酸钠和曲美他嗪联合治疗可以明显减轻心肌缺血再灌注损伤, 具有较好的心肌保护作用, 其保护作用优于单纯治疗组。

**[关键词]:** 阿魏酸钠; 曲美他嗪; 心肌缺血再灌注损伤; 心肌保护

**[中图分类号]:** R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2012)03-0133-04

## The effect of Sodium Ferulate and Trimetazidine combined pre-condition for myocardial ischemia-reperfusion injury

Li Mei-xia, Tian Yi, Fu Bai-nen, Hou Chun-yan

Department of Anesthesiology, Haikou Municipal People's Hospital, Haikou 570208, China

**[Abstract]: Objective** To observe the protective effect of Sodium Ferulate (SF) and Trimetazidine (TMZ) combined pre-condition on myocardial ischemia-reperfusion injury in extracorporeal circulation. **Methods** Thirty patients underwent cardiac valve replacement were divided into two groups in random: TMZ group ( $n=15$ ) and TMZ combined with SF group ( $n=15$ ). Creatine isoenzyme (CKMB), cardiac troponin I (cTnI), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were measured at preoperation (T0), termination of operation (T1), six hours after operation (T2) and twenty-four hours after operation (T3). The condition of cardiac-rebeating and application of cardiotoxic agents were recorded at the same time. **Results** Both CKMB and cTnI were elevated in two groups at T1, T2 and T3, however in contrast with the TMZ group, they were lower in the combined-therapy group ( $P < 0.05$ ); MDA was all obviously higher than pre-operation in both of two groups, however MDA in the combined-therapy group was lower than in the TMZ group at the time of operation termination, six hours after operation, and twenty-four hours after operation ( $P < 0.05$ ); SOD was decreased after operation in two group, but it was obviously lower in the TMZ group than in the combined-therapy group ( $P < 0.05$ ); meanwhile, the postoperative dosage of dopamine administration in the combined-therapy group was obviously lower than that in the TMZ group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Combined using of SF and TMZ can obviously decrease the injury of myocardial ischemia-reperfusion injury and has more effective protective effect for myocardium.

**[Key words]:** Sodium ferulate; Trimetazidine; Myocardial ischemia-reperfusion injury; Myocardial preservation

随着心脏外科和介入技术治疗的发展, 如何减轻心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)成为研究热点, 体外循环(extracorporeal circulation, ECC)作为辅助循环的方法, 使许多心脏手术成功实施, 但同时也形成“心肌缺血再灌注状态”, 因而可导致: ①  $Ca^{2+}$  超载; ② 氧自由

基释放; ③ 炎性因子浸润; ④ 能量代谢障碍; ⑤ 心肌局部肾素-血管紧张素系统激活等一系列变化。引起心肌损伤, 表现为术后心律失常、细胞坏死、心肌顿抑及低心排量综合征等<sup>[1]</sup>。近年来, 国内、外研究证实阿魏酸钠(sodium ferulate, SF)及曲美他嗪(trimetazidine, TMZ)对于 ECC 下的心内直视手术有心肌保护作用<sup>[2-3]</sup>。本研究将 SF 和 TMZ 联合用于风湿性心脏病患者的心脏瓣膜置换术, 通过检测不

同时点的肌酸激酶同工酶(CKMB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)的变化程度,观察 SF 和 TMZ 联合应用的心肌保护效果。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择风湿性心脏病拟行二尖瓣置换术患者 30 例,其中男性 11 例,女性 19 例,年龄 37 ~ 70 岁,心功能 II ~ III 级。随机分为两组,单纯 TMZ 治疗组(n = 15);SF + TMZ 联合治疗组(n = 15)。排除标准:左心射血分数低于 30%;年龄大于 75 岁;心功能 IV 级以上;合并肝、肺、肾等慢性疾病。

**1.2 给药方法** 单纯治疗组手术前 7 天开始口服 TMZ 片 20 mg,3 次/d,术日给予 TMZ 片 60 mg 负荷量舌下含服;联合治疗组在单纯治疗组基础上术日在 ECC 预充液中加入注射用 SF 8 mg/kg。

**1.3 麻醉及手术** 两组患者均按本院心脏手术常规处理,患者进入手术室后在局麻下行桡动脉穿刺,采用静吸复合麻醉,气管插管后呼吸机辅助呼吸并行颈内静脉穿刺,手术采用胸骨正中切口,常规建立 ECC,主动脉根部灌注 4℃ 冷含钾停搏液,行二尖瓣置换。术中常规心脏手术监护,人工心肺机为 JOS-TRA HL-20 型,膜式氧合器为 Terumo,灌注中鼻咽温 28 ~ 30℃,灌注流量 2.0 ~ 2.8 L/(m<sup>2</sup> · min),平均动脉压 50 ~ 80 mm Hg。

**1.4 观察指标** 于术前(T<sub>0</sub>)、术毕(T<sub>1</sub>)、术后 6 h(T<sub>2</sub>)、术后 24 h(T<sub>3</sub>)取颈内静脉血检测 CKMB、cTnI、MDA、SOD。CKMB 采用抑酶法经美国贝克曼 CX-9 全自动生化分析仪检测;cTnI 采用化学发光法经美国雅培 i2000 全自动化学发光仪检测;MDA 采用硫代巴比妥酸(TBA)法;黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活性(试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供)。记录心脏复跳和术后 24 h 正性肌力药物应用情况。为消除 ECC 血液稀释对测定结果的影响,所有样本同时检测红细胞比容(Hct)进行校正,校正值 = (术前 Hct × 实测值)/采样时 Hct。

**1.5 统计学方法** 应用 SPSS 12.0 统计软件进行处理,数据用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较用

配对 *t* 检验,组间比较用独立分组 *t* 检验,  $P < 0.05$  为统计学上有显著意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料比较** 两组患者年龄、性别、体重、术前心功能、左室射血分数、ECC 时间、主动脉阻断时间,无统计学差异( $P > 0.05$ )全部患者痊愈出院。见表 1。

表 1 两组患者的基本资料(n = 15,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	联合治疗组	单纯治疗组
性别(男/女)	5/10	6/9
年龄(岁)	52.36 ± 6.38	53.67 ± 8.16
体重(kg)	57.63 ± 7.14	58.61 ± 5.61
心功能(II/III)	8/7	9/6
左室射血分数(%)	54.6 ± 6.34	57.75 ± 4.18
ECC 时间(min)	66.23 ± 10.47	68.06 ± 6.17
主动脉阻断时间(min)	43.28 ± 8.25	44.67 ± 9.46

**2.2 心肌损伤指标的变化** 两组 CKMB, cTnI 在术毕(T<sub>1</sub>)、术后 6 h(T<sub>2</sub>)、24 h(T<sub>3</sub>)较基础值显著升高( $P < 0.01$ ),以 T<sub>2</sub> 时最高;组间比较联合治疗组的 CKMB, cTnI 在 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub> 时均低于单纯治疗组( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 抗氧化指标的变化** 两组 MDA 在 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub> 时均较术前显著升高( $P < 0.01$ ),联合治疗组在 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub> 时均低于单纯治疗组( $P < 0.05$ );两组 SOD 在术后 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub> 时均降低( $P < 0.01$ ),联合治疗组下降幅度低于单纯治疗组( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 复跳率及正性肌力药物的使用** 心脏自动复跳率联合治疗组 13/15(86.7%),单纯治疗组为 9/15(60%);术后 24 h 多巴胺平均最大剂量,联合治疗组(3.42 ± 0.36) μg/(kg · min),单纯治疗组(5.97 ± 0.45) μg/(kg · min),联合治疗组明显低于单纯治疗组( $P < 0.05$ )。

表 2 两组患者术前、术后血清酶学指标的变化(n = 15,  $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
CKMB(U/L)	联合治疗组	13.85 ± 1.23	33.53 ± 19.38 <sup>**△</sup>	47.58 ± 15.4 <sup>**△</sup>	25.28 ± 9.27 <sup>**△</sup>
	单纯治疗组	14.23 ± 1.56	38.15 ± 19.42 <sup>**</sup>	58.63 ± 20.57 <sup>**</sup>	30.02 ± 7.62 <sup>**</sup>
cTnI(μg/L)	联合治疗组	0.02 ± 0.01	1.85 ± 0.23 <sup>**</sup>	2.86 ± 0.62 <sup>**△</sup>	2.13 ± 0.71 <sup>**△</sup>
	单纯治疗组	0.03 ± 0.01	2.16 ± 0.26 <sup>**</sup>	4.84 ± 0.63 <sup>**</sup>	4.12 ± 0.51 <sup>**</sup>

注:与术前比较<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ,与单纯治疗组比较<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者术前、术后血清抗脂质过氧化能力指标的变化( $n = 15, \bar{x} \pm s$ )

检测指标	组别	T0	T1	T2	T3
MDA (nmol/ml)	联合治疗组	2.63 ± 0.67	4.25 ± 0.49**	6.45 ± 3.02**△	4.55 ± 2.42**△
	单纯治疗组	2.83 ± 0.78	4.78 ± 0.08**	7.82 ± 3.73**	5.81 ± 3.51**
SOD (U/ml)	联合治疗组	63.80 ± 16.75	60.53 ± 9.80*△	51.12 ± 7.62**△	54.13 ± 15.39**△
	单纯治疗组	64.15 ± 17.56	50.78 ± 10.23**	40.25 ± 9.15**	46.62 ± 15.91**

注:与术前比较\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,与单纯治疗组比较△ $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

ECC 心内直视手术中主动脉阻断后出现的 MIRI,关系到手术成功与否和术后心功能恢复。在缺血期间加强保护心肌细胞,减轻再灌注损伤尤为重要。心肌缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)是 1986 年 Murry 等<sup>[4]</sup>首先发现并提出的,IPC 通过激活细胞内源性保护机制,减轻长时间缺血一再灌注引起的心肌细胞损伤,能改善手术患者的预后<sup>[5-6]</sup>。本实验通过给予 TMZ 和 SF 联合预处理观察其对 MIRI 的保护作用。

TMZ 是一种新型的优化心肌能量代谢类药物,通过抑制线粒体内长链 3-酮酰辅酶 A 硫解酶而抑制游离脂肪酸  $\beta$ -氧化,增强葡萄糖的有氧氧化,使心肌对脂肪酸的利用率降低,维持 ATP 的水平,从而优化心肌能量代谢;也可通过抑制  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  的超载,抑制氧自由基的产生,减轻细胞内酸中毒,保护细胞膜稳定性,从而起到保护心肌细胞作用,故认为 TMZ 在治疗临床 MIRI 有很大的前景<sup>[7]</sup>。SF 是川芎、当归等中药的有效成分阿魏酸的钠盐,是我国自行研发的一类新的非肽类内皮素受体拮抗剂,可拮抗内皮素引起的血管收缩、升压及血管平滑肌细胞增殖;增加 NO 合成,松弛血管平滑肌;抑制血小板聚集、抗凝血、改善血液流变学特征;亦可清除氧自由基,防治脂质过氧化、抗炎及抗细胞凋亡等作用<sup>[8]</sup>。大量的实验表明<sup>[9]</sup>:SF 有清除和抑制氧自由基作用,是一种很强的天然抗氧化剂。

CKMB 主要存在于心肌中,是心肌损伤后血清中的特异性强和灵敏度高的生化标志物<sup>[10]</sup>。心肌肌钙蛋白 I(cTnI)是心肌收缩的调节蛋白,调节肌肉的收缩和舒张。在细胞膜完整状态下,血清中不表达 cTnI,当遭受 MIRI 时,心肌细胞膜结构被破坏时即释放入血。cTnI 因其较低的初始灵敏度和较高的特异性而成为围术期心肌保护效果的评估和患者预后的判断<sup>[11]</sup>。氧自由基主要由心肌线粒体产生,引起脂质过氧化损害机体细胞<sup>[12]</sup>。氧自由基对细胞的损害在于攻击细胞膜脂质产生过氧化反应,MDA

是氧自由基攻击生物膜引发脂质过氧化反应的产物,其含量可反映脂质过氧化程度,并间接反映出细胞受氧自由基攻击和损伤的程度。故测定 MDA 含量,可反映脂质过氧化程度<sup>[13]</sup>。SOD 能清除体内氧自由基,保护细胞免受损伤,SOD 活性可反映出机体清除氧自由基的能力。

本实验中两组 CKMB、cTnI 以及 MDA 在术毕、术后 6 h、24 h 均高于术前;且在术后 6 h 最高。SOD 在术后各时点均降低,这表明 ECC 后出现了心肌 MIRI。但联合治疗组 CKMB、cTnI 和 MDA 在 T1、T2 和 T3 均低于单纯治疗组,SOD 在 T1、T2 和 T3 均高于单纯治疗组提示在 MIRI 前,及时给予 SF 和 TMZ,可减少 MDA 产生,抑制脂质过氧化反应,从而达到保护心肌的目的,但联合治疗组心肌保护作用更强。术后 24 h 多巴胺用量,联合治疗组低于单纯治疗组,而自动复跳率高于单纯治疗组。以上结果表明,通过 SF + TMZ 联合预处理方法优化心肌能量代谢,提高 ATP 生成率、抑制  $\text{Ca}^{2+}$  超载、清除和抑制氧自由基、抗炎、抗细胞凋亡等作用,减少心肌酶的释放和抑制脂质过氧化反应,能明显减少 ECC 所导致的 MIRI,作用优于单纯治疗作用,具有较好的心肌保护作用。因此,临床上可考虑两种药物联合使用以取得更有效的减少 MIRI。

### 参考文献:

- [1] 肖献忠. 病理生理学[M]. 北京:高等教育出版社,2004,87-98.
- [2] Khan M, Meduru S, Mostafa M, et al. Trimetazidine, administered at the onset of reperfusion, ameliorates myocardial dysfunction and injury by activation of p38 mitogen-activated protein kinase and Akt signaling [J]. J pharmacol Exp Ther, 2010,333(2): 421-429.
- [3] 刘季春,万力,高涛,等. 阿魏酸钠对心内直视手术的心肌保护作用[J]. 江西医学院学报,2007,47(4):20-25.
- [4] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. Circulation,1986,74(5):1124-1136.