

## · 论著 ·

## 降纤酶联合规范方案治疗非 ST 段抬高心肌梗死的疗效观察

赵 让, 刘 欣 (巨野县人民医院, 山东 巨野 274900)

**[摘要]** 目的 探讨应用降纤酶治疗非 ST 段抬高心肌梗死的临床疗效及其对预后的影响。方法 选取住院非 ST 段抬高心肌梗死患者 86 例, 随机分为对照组和治疗组, 均给予规范化方案治疗, 而治疗组在此基础上加用降纤酶。结果 治疗组临床有效率明显高于对照组; 心肌酶、高敏 C 反应蛋白水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 在规范治疗的基础上加用降纤酶更有利于改善患者的临床症状、减少并发症的发生, 并对心肌梗死后心肌重构有一定抑制作用。

**[关键词]** 降纤酶; 急性非 ST 段抬高心肌梗死; hs-CR

**[中图分类号]** R542.2, R972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)02-0118-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.02.011

## Efficacy observation of defibrase combined standard regimen in treatment of non ST segment elevation myocardial infarction

ZHAO Rang, LIU Xin (The People's Hospital of Juye County, Juye 274900, China)

**[Abstract]** **Objective** To discuss the effectiveness of defibrase in the treatment of NSTEMI and effects of defibrase on the prognosis of NSTEMI. **Methods** 86 patients with NSTEMI were randomly divided into treatment group and control group, patients received standard treatment, and treatment group added defibrase. **Results** The effective rates of the treatment group was significantly higher than control group, the level of myocardial enzymes and hs-CRP was significantly lower than control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Based on standard treatment with defibrase was more conducive to improve clinical symptoms, reduce complications, and there were some inhibitory effect on the development of myocardial remodeling after myocardial infarction.

**[Key words]** defibrase; NSTEMI; hs-CR

非 ST 段抬高心肌梗死 (non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) 主要是在冠状动脉 (冠状动脉) 严重狭窄的基础上不稳定斑块破裂导致出血和血栓形成, 闭塞或不完全闭塞冠状动脉<sup>[1]</sup>。导致心肌血流灌注不足, 是大多数 NSTEMI 的基本病理生理学机制。NSTEMI 患者在规范治疗的基础上加用降纤酶可以明显缓解患者临床症状, 减少并发症, 并可降低炎症指标高敏 C 反应蛋白 (hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 血清水平, 改善患者远期预后。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择巨野县人民医院 2008 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 NSTEMI 住院患者 102 例, 剔除 16 例有出血疾病史或出血倾向、近期大手术、重度肝或肾功能障碍患者, 最终 86 例入选。诊断依据为 2007 年中华医学会心血管分会制定的标准: ①有典型缺血性胸痛病史; ②肌酸激酶同工酶 (creatinase-

MB, CK-MB) 水平升高且有动态演变; ③胸痛发作时心电图显示 ST 段压低  $\geq 0.1$  mV 和 (或) T 波倒置, 无 ST 段抬高和病理性 Q 波, 且有动态改变。随机分为治疗组和对照组: 治疗组 43 例, 年龄 ( $68.6 \pm 5.8$ ) 岁; 对照组 43 例年龄 ( $68.6 \pm 5.4$ ) 岁。

**1.2 方法** 两组患者入院后均给予《非 ST 段抬高型心肌梗死诊断治疗指南》推荐治疗方案。在充分评估患者病情的基础上让患者知情, 并签署临床研究同意书, 制定保障患者安全的措施和风险处置预案。治疗组给予降纤酶 (北京赛生药业) 10 U 加入 0.9% NaCl 注射液 250 ml, 静脉点滴, 连用 3 d。此后, 隔日 5 U 静脉点滴, 连用 2 周。入院后每隔 2 h 检测 CK-MB 至第 18 小时, 24 h 后改为每日一次; 入院即刻及 2 周后检测血液流变学。入院后即刻并每 12 h 检测一次 hs-CRP 浓度直至第 4 天, 计算其峰值, 此后第 14、28 天分别检测 hs-CRP。

**1.3 统计处理** 用 SAS 9.2 统计软件进行统计学处理。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

**[作者简介]** 赵 让, 男, 副主任药师。Tel: (0530) 8217185, E-mail: sdjzhr8660@163.com.cn.

## 2 结果

**2.1 Grace 风险评分** 这是从全球急性冠脉综合征登记研究衍生出的一项旨在评估住院期间及出院后长期死亡/心梗再发风险的预测工具,是帮助医生合理选择早期治疗策略的重要依据。包括9项指标:年龄、心衰史、心梗史、静息心率、收缩压、心电图ST-T改变、血肌酐、心肌酶谱及是否接受再灌注治疗等。本临床研究中,两组患者的 Grace 风险评分无统计学差异,结果见表1。

表1 两组患者 Grace 风险评分比较 [n=43, n(%)]

组别	低危	中危	高危
对照组	9 (20.9)	21 (48.8)	13 (30.2)
治疗组	8 (18.6)	24 (55.8)	11 (25.6)

**2.2 临床疗效** 临床疗效评价方法:①显效,缺血性胸痛完全缓解;缺血引起肺水肿、异常心音、杂音、

心律失常及血压恢复正常。②有效,缺血性胸痛改善、缺血引起肺水肿、异常心音、杂音、心律失常及血压改善。③无效,反复出现缺血性胸痛症状;缺血引起肺水肿、异常心音、杂音、心律失常及血压无明显改善或进一步加重;心电图出现非正常演变的ST段进一步压低或T波倒置加深;心肌酶谱出现反弹。结果见表2。

表2 两组治疗效果比较 [n=43, n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	20	16 (37.2)	7	83.7
治疗组	29	11 (22.6)	3	93.0 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> P < 0.05, 与对照组比较

**2.3 血液流变学** 治疗组用药2周后血浆黏度、纤维蛋白、血细胞比容及凝血因子I水平与治疗前相比,均有统计学意义,血液流变学得到改善。对照组各项指标变化无统计学差异,见表3。

表3 两组患者血液流变学改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血浆黏度 (mPa·s)		纤维蛋白原 (g/L)		血细胞比容 (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.08 ± 0.10	1.95 ± 0.10	5.49 ± 0.47	5.42 ± 0.59	50.1 ± 1.84	47.3 ± 2.30
治疗组	2.15 ± 0.11	1.61 ± 0.09 <sup>1)</sup>	5.38 ± 0.55	3.68 ± 0.57 <sup>1)</sup>	52.6 ± 1.87	38.1 ± 1.55 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> P < 0.05, 与治疗前比较

**2.4 心电图** 心电图评价方法:①显效,心电图完全恢复正常;②好转,心电图未完全恢复正常,但ST段压低减轻或T波倒置变浅;③无效,心电图缺血性改变无明显改善;④加重,ST段压低或T波倒置进一步加重,或出现病理性Q波。分别比较两组患者显效、好转、无效及加重病例数,结果见图1。

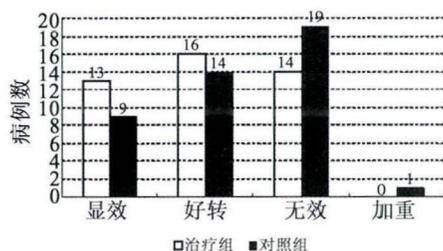


图1 两组患者治疗后心电图的比较

**2.5 心肌酶谱** 对比观察两组患者心肌酶谱高峰时间及心肌酶谱浓度水平,结果见图2。

**2.6 hs-CRP** 两组患者 hs-CRP 浓度比较见表4。

**2.7 不良反应** 本研究未出现严重出血,仅治疗组1例牙龈出血,未停止治疗,自行缓解。

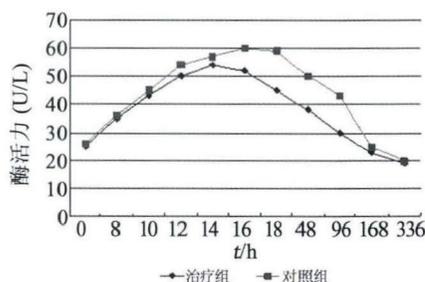


图2 两组患者心肌酶谱变化

表4 高敏C反应蛋白浓度变化 ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

组别	峰值	第14天	第28天
对照组	24.56 ± 1.97	17.39 ± 1.48	5.56 ± 0.35
治疗组	18.47 ± 1.54 <sup>1)</sup>	11.36 ± 1.09 <sup>1)</sup>	3.44 ± 0.27 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> P < 0.05, 与对照组比较

## 3 讨论

降纤酶是蛇毒类凝血酶制剂,其重要特点是:与凝血酶引起的凝血不同,降纤酶是通过降低凝血因子I的浓度,从而起到抗凝作用。用药后,血浆凝血因子I浓度随剂量的增加而减少,但对血小板计数和功能、出血时间几乎无影响。该药还促使阿替普酶(t-PA)由内皮细胞释放,并增强其活性;减少纤维蛋白溶解酶原激活抑制因子(PAI)的数量,

并降低其活性;使纤维蛋白溶解酶原转化为活性的纤维蛋白溶酶;降低全血黏度,抑制红细胞凝集,使血管阻力下降,改善微循环,缩短红细胞通过时间起到疏通血管、溶解血栓的作用<sup>[2]</sup>。

本研究中降纤酶治疗组总有效率93.0%明显高于对照组的83.7% ( $P < 0.05$ ),心电图、心肌酶谱等客观指标的改善也明显优于对照组,证实在 NSTEMI 规范治疗基础上加用降纤酶可更加有效缓解症状,减轻心肌损伤,减少心力衰竭和心律失常等并发症的发生,从而更大程度上改善患者的远期预后。

C 反应性蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是急性心肌梗死后被激活的反应早期炎症情况的一种较为敏感的指标。另外,越来越多的证据表明 CRP 不仅是炎症标志物,它本身还直接参与炎症过程,CRP 水平升高可导致系统内皮血管扩张能力迟钝,减少 NO 生成,减弱 NO 活性。它还可以增加细胞间黏附因子(ICAM-1)和血管黏附因子(VCAM-1)的水平,促进病灶内单核细胞、T 淋巴细胞活化<sup>[3]</sup>。心肌缺血损伤促发的炎症反应,以及可刺激 CRP 升高的各类炎症刺激因子可诱发心肌重构,并最终出现心力衰竭的临床症状。CRP 在梗后几小时内开始升

高,2~4 d 达峰值,可持续几周<sup>[4]</sup>。本研究发现在应用降纤酶的治疗组中,hs-CRP 浓度的峰值及第 14、28 天的检测值均较对照组明显降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明在加用降纤酶治疗后可进一步降低心肌梗死后的炎症反应、减轻心肌损伤,在一定程度上延缓心肌重构的进展。降纤酶与其他治疗 NSTEMI 的药物联合应用是安全的,值得临床推广应用。

## 【参考文献】

- [1] 史继学,孔繁亭. 急诊医学[M]. 3 版. 北京:中国医药科技出版社,2008:145.
  - [2] 张象豫. 药物临床信息[M]. 重庆:重庆出版社,2008:856.
  - [3] Rajendran K, Devarajan N, Ganesan M, et al. Obesity, inflammation and acute myocardial infarction-expression of leptin, IL-6 and high sensitivity-CRP in chennai based population [J]. *Thromb J*, 2012, 10(1):13.
  - [4] Ghattas MH, Abo-Elmatty DM, El-Eraki AZ. C-reactive protein 1059G/C gene polymorphism, C-reactive protein levels and acute myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2012, 13(11):716-719.
- [收稿日期] 2013-05-11 [修回日期] 2013-11-03  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 101 页)

间,高选择性、高收率地得到中间体 3,从而避免四氢咪喃并[3,4-c]吡喃酮和 2,5-二氢咪喃衍生物的生成<sup>[7]</sup>。

通过对所合成的 15 个化合物进行抗肿瘤活性测试发现,对于人肺癌细胞 A549,多数化合物显示出较好的肿瘤抑制作用。取代苯乙胺形成的酰胺衍生物的活性好于取代苄胺形成的酰胺衍生物,苯胺形成的酰胺衍生物活性最差,哌嗪及 4-取代苯基哌嗪形成的衍生物对该肿瘤细胞的抑制作用完全丧失。芳环上对位取代形成的酰胺衍生物的活性优于邻位取代形成的衍生物。化合物 5b、5j 显示出较好的抑制人肺癌细胞 A549 的活性,IC<sub>50</sub> 值分别为 0.34、3.7 μm,分别达到了阳性对照药 5-Fu 的 16.47 倍和 1.51 倍;对于人肝癌细胞 QGY,哌嗪及取代哌嗪形成的酰胺衍生物 5m、5n、5o 显示了中等的抗肿瘤活性,仅有少量的取代苯胺、取代苄胺形成的酰胺衍生物显示了一定的抗肿瘤活性,多数取代苯胺、取代苄胺和取代苯乙胺对该细胞的活性丧失;对于人宫颈癌细胞(HeLa 细胞),取代苯乙胺形成的酰胺衍生物的活性要好于取代苄胺形成的酰胺衍生物的活性,更好于苯胺形成的酰胺衍生物的活性,而哌嗪及 4-取代哌嗪形成的酰胺衍生物的活性丧失。其中,化合物 5b、5e、5j、5h 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 1.9、2.3、1.3、14.8 μm,达阳性对照药 5-Fu 的 8.47、7.00、12.38 和

1.09 倍;对于人结肠癌细胞 SW480,仅有少量的取代苄胺、取代苯乙胺、取代苯胺形成的酰胺衍生物显示了一定的抗肿瘤活性。值得注意的是,化合物 5b、5e、5j 显示出高效、广谱的抗肿瘤活性,远远超过阳性对照药 5-Fu,值得深入研究。

## 【参考文献】

- [1] Wright DL. Furan as a versatile synthon[J]. *Chem Innov*, 2001, 31(10): 17-21.
  - [2] Min BS, Yun BS, Lee HK, et al. Two novel furan derivatives from *Phellinus linteus* with anti-complement activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 3255-3257.
  - [3] Hough LB, Menge WMPB, Vande Stolpe AC, et al. Antinociceptive activity of furan-containing congeners of imoprozan and ranitidine[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 5715-5719.
  - [4] Zanatta N, Alves SH, Coelho HS, et al. Synthesis, antimicrobial activity, and QSAR studies of furan-3-carboxamides[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 1947-1958.
  - [5] 周大铮, 易杨华, 毛士龙, 等. 香榧假种皮中的木脂素成分[J]. *药学学报*, 2004, 39(4): 269-271.
  - [6] 周大铮. 香榧中抗艾滋病病毒活性先导化合物的研究和结构修饰[D]. 第二军医大学, 2004.
  - [7] Wang TT, Liu J, LU ZL, et al. Efficient and mild synthesis of highly substituted 2,5-dihydro-furan and furan derivatives via stepwise reaction[J]. *Tetrahedron*, 2011, 67(19): 3476-3482.
- [收稿日期] 2013-04-26 [修回日期] 2013-10-11  
[本文编辑] 李睿旻