

法舒地尔对急性心肌梗死患者择期冠状动脉支架植入术后心肌呈色分级的影响

李佐民¹, 杨震², 冷沁¹

(1. 武汉市第一医院心内科, 2. 武汉市张湾街医院内科, 湖北省武汉市 430022)

[关键词] 法舒地尔; 冠状动脉支架植入术; 心肌呈色分级; 急性心肌梗死

[摘要] **目的** 观察法舒地尔对急性心肌梗死患者择期冠状动脉支架植入术后即刻心肌呈色分级的影响。**方法** 急性心肌梗死患者 92 例, 随机分为治疗组和对照组, 两组均予低分子肝素、阿司匹林、氯吡格雷及调脂稳定斑块等急性心肌梗死常规治疗, 治疗组加用法舒地尔注射液 30 mg 加入 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 静脉输注, 每日 2 次。治疗 7~10 天后择期行冠状动脉造影加冠状动脉支架治疗, 支架植入术后即刻应用心肌呈色分级方法评估心肌组织灌注程度。**结果** 治疗组行冠状动脉支架后心肌完全灌注的发生率较对照组明显增加 ($P < 0.05$)。**结论** 急性心肌梗死患者择期冠状动脉支架植入术前应用法舒地尔注射剂可明显改善冠状动脉支架植入术后心肌组织灌注水平。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Fasudil on Myocardial Blush Grades in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Elective Coronary Stent Implantation

LI Zuo-Min¹, YANG Zhen², and LENG Qin¹

(1. Department of Cardiology, The No. 1 Hospital of Wuhan City, Wuhan, Hubei 430022, China; 2. Department of Medicine, Zhang Wan Street Hospital of Wuhan City, Wuhan, Hubei 430022, China)

[KEY WORDS] Fasudil; Coronary Stent Implantation; Myocardial Blush Grades; Acute Myocardial Infarction

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the myocardial reperfusion of patients with acute myocardial infarction under treatment of fasudil by myocardial blush grades (MBG) after coronary stent implantation. **Methods** Ninety-two patients with acute myocardial infarction were randomly divided into treatment group and control group. Patients in the treatment group were given fasudil intra-vena twice a day for 7~10 days besides the ordinary treatment while the ones in the control group were only given ordinary treatment. Coronary artery angiography and coronary stent implantation were taken after treatment and myocardial reperfusion was identified by MBG. **Results** The MBG of treatment group improved significantly ($P < 0.05$) compared with control group. **Conclusions** The routine treatment plus fasudil hydrochloride therapy can improve myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction after coronary stent implantation.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是指由于冠状动脉急性狭窄或闭塞, 供血持续减少或终止所产生的心肌严重缺血和坏死, 是心血管疾病中危重的急性事件。但在对急性心肌梗死患者行再灌注治疗开通罪犯血管后, 经常存在相应的心肌细胞仍然无再灌注, 其原因与微血管痉挛及机械性阻塞有关。Rho 激酶参与了其中多种细胞功能, 如平滑肌收缩、应力纤维的形成、细胞骨架的重

构、细胞分化与转移、细胞凋亡等。近年来的研究表明, AT2、ET-1、TGF 等多种血管活性物质能通过 Rho/Rho 激酶途径^[1-3] 影响血管平滑肌细胞的功能和结构, 直接参与心血管疾病的病理过程, 与动脉粥样硬化、高血压、冠状动脉痉挛、心肌缺血等主要心血管疾病的发生发展关系密切。作为新型的 Rho 激酶抑制剂目前尚无关于法舒地尔对急性心肌梗死罪犯血管再通后心肌细胞再灌注影响的研究报道。

[收稿日期] 2013-07-19

[基金项目] 武汉市卫生局科研项目 (WX12Z08)

[作者简介] 李佐民, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病的诊断与治疗, E-mail 为 gaominshong@medmail.com.cn。冷沁, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管疾病的诊断与治疗。

心肌呈色分级(myocardial blush grades,MBG)是一种简便、直接、有效的评价 PCI 后心肌再灌注的临床可行方法。本研究利用 MBG 方法观察法舒地尔对急性心肌梗死患者择期冠状动脉支架植入术后心肌组织灌注程度的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 5 月至 2012 年 7 月在我院心内科住院治疗的明确诊断为急性心肌梗死患者 92 例,入选患者符合急性心肌梗死诊断标准^[4],所有患者由于来院时间及心肌梗死类型等原因未能接受急诊溶栓或急诊 PCI 治疗。入选患者采取先药物强化治疗,起病 7~10 天后再行择期冠状动脉造影加罪犯血管支架植入的治疗策略,入选患者随机分为两组:治疗组 46 例,男 30 例,女 16 例,年龄 52.4±13.9 岁;对照组 46 例,男 33 例,女 13 例,年龄 55.1±16.3 岁。排除标准:心功能 Killip 分级≥3,血流动力学不稳定,合并心瓣膜病,中重度肾功能不全,冠状动脉搭桥术后,左主干病变及不适合行支架植入治疗病例,病情未控制的糖尿病及高血压病。

1.2 治疗方法

两组患者均予低分子肝素、阿司匹林、氯吡格雷及调脂稳定斑块等急性心肌梗死常规治疗,治疗组加用法舒地尔注射液 30 mg(天津红日药业有限公司生产)加入 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 静脉输注,每天 2 次,每次不少于 30 min。两组治疗 7~10 天后行择期冠状动脉造影加冠状动脉支架植入术,经支架植入和后扩张即刻行至少两个体位造影,依据 Hoffmann 等^[5]提出的方法由两位有经验的手术医生评价并进行 MBG。MBG 0 级为无心肌显影或对比密度;MBG 1 级有少许心肌显影或造影剂密度;MBG 2 级有中度心肌显影或造影剂密度,但不及同侧或对侧非梗死相关动脉造影时的心肌显影或造影剂密度,心肌部分灌注;MBG 3 级为正常心肌显影或造影剂密度,与同侧或对侧非梗死相关动脉造影时的心肌显影或造影剂密度相当。MBG 0~1 级为心肌无再灌注,MBG 2~3 级为心肌再灌注,MBG 3 级为心肌完全再灌注。

1.3 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组最终植入支架 44 例,男 35 例,女 9 例,年龄 54.4±11.5 岁;对照组最终植入支架 42 例,男 32 例,女 10 例,年龄 53.5±12.6 岁。患者中男性较多,且多数为高血压、高血脂患者。治疗组与对照组之间在性别组成、高血压、2 型糖尿病、高血脂患病率及吸烟史等方面比较差异无显著性(*P* > 0.05;表 1)。治疗组与对照组在行冠状动脉治疗的部位及手术方法方面相比差异无显著性(*P* > 0.05;表 2)。支架植入术后治疗组 MBG 2 级发生率与对照组相比较低,MBG 3 级发生率与对照组相比比较高(*P* < 0.05;表 3)。

表 1. 植入支架患者临床特征

Table 1. Clinical characteristics of patients with stent implantation

项 目	治疗组(<i>n</i> = 44)	对照组(<i>n</i> = 42)	<i>P</i>
男性(例)	35(79.54%)	32(76.19%)	>0.05
年龄(岁)	54.4±11.5	53.5±12.6	>0.05
高血压(例)	30(68.18%)	32(76.19%)	>0.05
2 型糖尿病(例)	27(61.36%)	29(69.05%)	>0.05
高血脂(例)	31(70.45%)	32(76.19%)	>0.05
吸烟史(例)	12(27.27%)	10(23.80%)	>0.05
非 ST 段抬高型 AMI(例)	10(22.73%)	12(28.57%)	>0.05
射血分数	48.2%±11.4%	46.9%±12.3%	>0.05
左心室舒张末内径(mm)	46.7±13.5	44.3±10.9	>0.05

表 2. 支架植入手术情况

Table 2. Results of stent implantation

项 目	治疗组(<i>n</i> = 44)	对照组(<i>n</i> = 42)	<i>P</i>
罪犯血管(例)			
前降支	24(54.55%)	26(61.90%)	>0.05
回旋支	10(22.73%)	11(26.19%)	>0.05
右冠状动脉	10(22.73%)	5(11.90%)	>0.05
分叉病变(例)	12(27.27%)	11(26.19%)	>0.05
金属裸支架(例)	0(0)	0(0)	>0.05
支架串联(例)	8(18.18%)	7(16.67%)	>0.05
球囊预扩张(例)	34(77.27%)	32(76.19%)	>0.05
球囊后扩张(例)	44(100%)	42(100%)	>0.05
血栓抽吸(例)	12(27.27%)	10(23.81%)	>0.05
冠状动脉内欣维宁(例)	14(31.82%)	12(28.57%)	>0.05
冠状动脉内硝酸甘油(例)	5(11.36%)	5(11.90%)	>0.05
冠状动脉内地尔硫卓(例)	2(4.55%)	3(7.14%)	>0.05

表 3. 支架植入后 MBG

Table 3. MBG after stent implantation

分 级	治疗组(<i>n</i> = 44)	对照组(<i>n</i> = 42)	<i>P</i>
0 级	0	1(2.38%)	>0.05
1 级	1(2.27%)	2(4.76%)	>0.05
2 级	9(20.45%)	15(26.19%)	>0.05
3 级	34(77.27%)	24(66.67%)	<0.05

3 讨 论

TIMI 分级对冠状动脉血流状态的评价有一定的局限性,TIMI 3 级血流并不能全面反映相关血管成功开通后心肌组织水平的再灌注^[6]。MBG 较 TIMI 分级法更为准确且与主要不良心脏事件密切相关,多个行 PCI 治疗的急性心肌梗死患者进行的 TIMI 分级和 MBG 的临床评价比较结果已显示,MBG 方法较传统的 TIMI 分级更能反映冠状动脉微小血管的灌注状态^[7]。MBG 已被证实是急性心肌梗死患者 1 年病死率的独立危险因素^[8],在行心肌梗死 PCI 治疗过程中由于内皮细胞受损、组织水肿、中性粒细胞微血管堵塞、微血管痉挛、粥样斑块碎屑的远端血管堵塞等原因导致心肌组织灌注受损。Rho/Rho 激酶广泛分布于哺乳类动物的组织细胞中,是具有信息传导和分子开关功能的信号多肽。Rho 是哺乳类动物 Ras 基因超家族的一个亚群,被称为小 GTP 结合蛋白。Rho 家族至少包括 10 个成员:Rho(A~E 和 G)、Rac1、Rac2、Cdc42 和 TC10,其中,RhoA、RhoB 和 RhoC 的效应区有相同的氨基酸序列,它们在细胞内的作用靶点可能是相同的^[9],90 年代中期,日本和新加坡的研究小组先后鉴别出 Rho 的下游效应器,并将其命名为 Rho 激酶。Rho 激酶为丝/苏氨酸蛋白激酶,其主要作用底物是肌球蛋白轻链磷酸化酶的肌球蛋白结合亚基(myosin-binding subunit,MBS)^[10]。Rho 激酶不但能磷酸化 MBS,也可直接磷酸化肌球蛋白轻链,使平滑肌细胞收缩。另外,Rho 激酶还通过与 AT2、ET-21、PDGF 等血管活性物质的相互作用,参与许多细胞功能(如基因表达、胞质分裂、细胞黏附和迁移等)的调节^[11],动物研究发现法舒地尔可以抑制 Rho 激酶表达,能明显减少内膜厚度,从而抑制动脉管腔狭窄和斑块形成,与法舒地尔抑制血管细胞黏附分子 1、细胞间黏附分子 1 mRNA 表达^[12]以及 p27Kip1 蛋白表达上调^[13]有关。法舒地尔可抑制 Rho 激酶的活性,能解除冠状动脉痉挛,扩张冠状动脉,缓解心肌缺血。同时在细胞水平对冠状动脉平滑肌收缩、应力纤维的形成、细胞骨架的重构^[14]、炎症细胞分化与转移、心肌细胞凋亡产生重要作用。本研究对急性心肌梗死患者在造影及择期支架术前运用盐酸法舒地尔注射液,发现法舒地尔可以改善患者支架植入术后即刻心肌组织灌注状态,但是否对远期心功能改善及减少主要不良心脏事件的

发生需要更大样本资料更长时间的随访。

[参考文献]

- [1] Montezano AC, Callera GE, Yogi A, et al. Aldosterone and angiotensin II synergistically stimulate migration in vascular smooth muscle cells through c-Src-regulated redox-sensitive RhoA pathways [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28 (8): 1 511-518.
- [2] Doi T, Sakoda T, Akagami T, et al. Aldosterone induces interleukin-18 through endothelin-1, angiotensin II, Rho/Rho-kinase, and PPARs in cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295 (3): H1 279-287.
- [3] Samarakoon R, Higgins SP, Higgins CE, et al. TGF-beta1-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells requires pp60 (c-src) /EGFR (Y845) and Rho/ROCK signaling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44 (3): 527-538.
- [4] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (20): 2 551-567.
- [5] Hoffmann R, Haager P, Arning J, et al. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 1 015-019.
- [6] Morishima I, 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: 1 202-209.
- [7] Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, et al. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 591-597.
- [8] Kampinga MA. Is the myocardial blush grade scored by the operator during primary percutaneous coronary intervention of prognostic value in patients with ST-elevation myocardial infarction in routine clinical practice [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3 (3): 216-223.
- [9] Fukata Y, Amano M, Kaibuchi K, et al. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of nonmuscle cells [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2001, 22 (1): 32-39.
- [10] Solaro RJ. Myosin light chain phosphatase [J]. *Circ Res*, 2000, 87 (3): 173-175.
- [11] Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-protein, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and nonmuscle myosin II [J]. *J Physiol*, 2000, 522 (2): 177-185.
- [12] 张 曼, 佟 浩. 法舒地尔对大鼠动脉粥样硬化及 Rho 激酶表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20 (6): 805-809.
- [13] 孙立群, 赵慧颖. p27Kip1 在大鼠动脉粥样硬化斑块中的表达及法舒地尔的干预作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (12): 961-965.
- [14] 王高频, 杨雪佳, 王继红, 等. 盐酸法舒地尔对血管紧张素 II 诱导的人脐静脉内皮细胞骨架损伤的保护作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (10): 795-798.

(此文编辑 文玉珊)