

果糖二磷酸钠治疗急性心肌梗死的临床研究

白延涛^{1*}, 石全宝¹, 李 燕²(1. 南阳市第二人民医院心内科, 河南 南阳 473000; 2. 南阳市中心医院感染科, 河南 南阳 473000)

中图分类号 R542.2² 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1076-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.19

摘要 目的:探讨果糖二磷酸钠对急性心肌梗死(AMI)患者心功能、心肌损伤标志物、缺血修饰白蛋白(IMA)、和肽素的影响及安全性。方法:采用回顾性研究方法,选择2014年2月—2015年4月在南阳市第二人民医院接受治疗的102例AMI患者的临床资料,按治疗方案不同分为观察组和对照组,各51例。两组患者均行基础治疗,并给予尿激酶静脉滴注+肝素静脉泵注+阿司匹林口服等对症治疗方案。观察组患者在此基础上联用注射用果糖二磷酸钠10 g 静脉滴注, bid。两组患者均连续治疗7~10 d。记录两组患者治疗前后左室舒张末期腔径(LVDd)、左室收缩末期腔径(LVSd)、左室射血分数(LVEF)等心功能指标,心肌肌钙蛋白 I (cTn I)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等心肌损伤标志物及 IMA、和肽素等指标变化情况,心功能分级情况,以及不良反应和不良事件发生情况。结果:治疗前,两组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后12、24 h, 两组患者的LVDd、LVSd较治疗前显著缩短, LVEF、IMA水平较治疗前显著升高, CK-MB、和肽素水平较治疗前显著降低, 且观察组患者的改善幅度均显著大于对照组同期, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者的cTn I水平较治疗前逐渐提升[观察组患者治疗后12 h与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)], 但观察组患者的增幅显著小于对照组同期, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后24 h, 观察组患者心功能Killip分级的 I~II级率为96.1%, 显著高于对照组的78.4%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见严重的不良反应发生, 不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$); 在不良事件方面, 两组患者除死亡率比较差异无统计学意义($P>0.05$)外, 观察组患者发生严重心律失常、再发心肌梗死、梗死后心绞痛等不良事件的例数及总发生率均显著少于或低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:在常规对症治疗基础上联用果糖二磷酸钠治疗AMI, 可有效提升心肌损伤标志物、IMA及和肽素水平, 改善患者心功能, 降低不良事件发生风险, 从而提升预后质量。

关键词 果糖二磷酸钠; 急性心肌梗死; 心肌损伤标志物; 缺血修饰白蛋白; 和肽素; 心功能

Clinical Study of Fructose Sodium Diphosphate in the Treatment of Acute Myocardial Infarction

BAI Yantao¹, SHI Quanbao¹, LI Yan²(1. Dept. of Cardiology, Nanyang Second People's Hospital, Henan Nanyang 473000, China; 2. Dept. of Infection, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects and safety of fructose sodium diphosphate on cardiac function, myocardial injury markers, ischemia modified albumin (IMA) and copeptin in patients with acute myocardial infarction (AMI). **METHODS:** In retrospective study, 102 AMI patients were collected from Nanyang Second People's Hospital during Feb. 2014-Apr. 2015, and then divided into observation group and control group according to therapy plan, with 51 cases in each group. Both groups received routine therapy and symptomatic therapy as intravenous dripping of urokinase+ intravenous pump of heparin+oral administration of aspirin. Observation group was additionally given fructose sodium diphosphate 10 g intravenously, bid. Treatment courses of 2 groups lasted for 7-10 d. The changes of cardiac function indexes (LVDd, LVSd, LVEF), myocardial injury markers (cTn I, CK-MB), IMA and copeptin were recorded in 2 groups before and after treatment. The cardiac function grading, the occurrence of ADR and adverse events were also recorded in 2 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). 12, 24 h after treatment, LVDd and LVSd of 2 groups were shortened significantly, while LVEF and IMA levels were increased significantly, and CK-MB and copeptin levels were decreased significantly, compared to before treatment; the improvement of observation group was significantly better than control group, with statistical significance ($P<0.05$). cTn I levels of 2 groups were increased gradually compared to before treatment [there was no statistical significance in observation group between 12 h after treatment and before treatment ($P>0.05$)]; the increase of observation group was significantly smaller than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). 24 h after treatment, the proportion of cardiac function Killip grade I - II was 96.1% in observation group, which significantly higher than 78.4% in control group, with statistical significance ($P<0.05$). No severe ADR was found in 2 groups, and there was no statistical significance in the incidence of ADR ($P>0.05$). In respect of adverse events, the number of adverse events as severe arrhythmia, recurrent myocardial infarction, postinfarction angina pectoris and total incidence of ADE in observation group was significantly less or under than control group, with statistical significance ($P<0.05$), besides there was no statistical significance in mortality between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Routine symptomatic treatment combined with sodium fructose diphosphate in the treatment of AMI can effectively increase myocardial injury markers, copeptin and IMA levels, improve cardiac function and

reduce the risk of adverse events so as to improve the quality of prognosis.

* 主治医师。研究方向:心血管内科。电话:0377-61609015。E-mail:79508676@qq.com

KEYWORDS Sodium fructose diphosphate; Acute myocardial infarction; Myocardial injury markers; Ischemia modified albumin; Copeptin; Cardiac function

急性心肌梗死(AMI)是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死,具有起病急、病情发展迅速、病死率高等特点,对患者生命健康安全威胁较大,及时溶栓以改善梗死处血液微循环状态、增加血流灌注量、缓解心肌缺血缺氧程度是抑制病情发展、改善患者心功能的关键^[1]。当前临床治疗AMI的方案较多,如何找到一种科学、合理的治疗方法以提升临床疗效、促进患者预后恢复成为了各学者探究的热点话题。果糖二磷酸钠是一种存在于人体内的细胞代谢物,具有调节葡萄糖代谢中多种酶系活性的功能,可缓解细胞缺氧、缺血状态,达到减轻心肌损伤的目的^[2]。目前临床针对该药物治疗AMI的研究报道较少。鉴于此,本研究探讨了果糖二磷酸钠对AMI患者心功能、心肌损伤标志物、缺血修饰白蛋白(IMA)、和肽素及安全性的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经影像学检查及实验室检查确诊为

AMI的患者;(2)心功能Killip分级为I~III级;(3)符合2015年《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》中相关诊断标准及治疗适应证^[3];(4)年龄为18~80岁。

排除标准:(1)心功能Killip分级为IV级者;(2)合并其他器质性病变、肝肾功能障碍、自身免疫性疾病、肺功能障碍或恶性肿瘤者;(3)临床资料不全、中途死亡、更改治疗方案或随访期失联者;(4)过敏体质、相关药物过敏、高磷酸盐血症、严重溃疡等治疗禁忌证患者;(5)孕期或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

采用回顾性研究方法,选择2014年2月—2015年4月在南阳市第二人民医院接受治疗的102例AMI患者的临床资料,按治疗方案不同分为观察组和对照组,各51例。两组患者在性别、年龄、心肌梗死位置、Killip分级等一般资料方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本试验方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别(男/女),例	年龄,岁	心肌梗死位置,例					Killip分级,例		
				前壁	前间壁	广泛前壁	下壁	复合壁	I级	II级	III级
观察组	51	30/21	41.6±4.2	23	12	9	5	2	12	25	14
对照组	51	31/20	41.5±4.3	22	13	8	6	2	10	26	15
χ^2/t		0.041	0.109			0.213				0.236	
P		<0.05	<0.05			<0.05				<0.05	

1.3 治疗方法

两组患者均参考2015年《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》中相关治疗原则^[3]行吸氧、体征监测、卧床静养等基础治疗,并给予尿激酶静脉滴注+肝素静脉泵注+阿司匹林口服等对症治疗方案。观察组患者在此基础上联用注射用果糖二磷酸钠[张家港市华天药业有限公司,批准文号:国药准字H20064795,规格:10g(按无水物计)]10g静脉滴注,bid。两组患者均连续治疗7~10d。

1.4 检测方法

两组患者均于治疗前、治疗后12h及治疗后24h常规取肘前静脉血6mL,其中3mL血样以离心半径13.5cm、转速3000r/min离心10min后弃上层清液,取下层血浆备用,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测和肽素水平,试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司;另3mL血样用肝素抗凝后以离心半径13.5cm、转速3500r/min离心5min,应用罗氏MODULAR P800型全自动生化分析仪检测肌钙蛋白(cTn I)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等心肌损伤标志物水平,应用白蛋白-钴结合试验测定缺血修饰白蛋白(IMA)水平^[4]。此外,采用彩色多普勒超声心动图(UCG)检测左室舒张末期内径(LVDd)、左室收缩末期内径(LVSd)、左室射血分数(LVEF)等心功

能指标。

1.5 观察指标及心功能分级标准

(1)记录两组患者治疗前与治疗12、24h的LVDd、LVSd、LVEF等心功能指标,cTn I、CK-MB等心肌损伤标志物及IMA、和肽素等指标变化情况。(2)比较两组患者治疗前与治疗24h的心功能分级情况。心功能Killip分级标准^[3]——I级:无肺部啰音和第三心音,无明显的心力衰竭;II级:有左心衰竭,肺部啰音<50%肺野,奔马律、窦性心动过速或其他心律失常,静脉压升高,有肺淤血的X线表现;III级:肺部啰音>50%肺野,可出现急性肺水肿;IV级:心源性休克,有不同程度的血流动力学障碍。(3)观察两组患者不良反应和不良事件发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件包对数据进行统计分析。计数资料以例或率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心功能指标水平比较

治疗前,两组患者的LVDd、LVSd和LVEF比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后12、24h,两组患者

的LVDd、LVSD均较治疗前显著缩短,LVEF较治疗前显著升高,且观察组患者的改善幅度均显著大于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后心功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of cardiac function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	LVDd,mm	LVSD,mm	LVEF,%
观察组	51	治疗前	56.9±2.4	57.2±2.6	43.2±3.6
		治疗后12h	52.6±2.1**	53.6±2.5**	49.2±4.8**
		治疗后24h	50.1±1.3**	46.2±1.6**	58.2±4.4**
对照组	51	治疗前	57.0±2.2	57.1±2.5	43.2±3.5
		治疗后12h	55.1±2.3*	55.3±2.2*	46.8±4.0*
		治疗后24h	52.4±1.4*	50.0±1.7*	52.4±4.3*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,# $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后心肌损伤标志物水平比较

治疗前,两组患者的cTn I 和CK-MB水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后12、24h,两组患者的cTn I 水平较治疗前逐渐提升[其中观察组患者治疗后12h与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)],但观察组患者的增幅显著小于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的CK-MB水平均较治疗前显著降低,且观察组患者的降幅显著大于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后心肌损伤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of myocardial injury markers between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	cTn I ,ng/mL	CK-MB,U/L
观察组	51	治疗前	1.4±0.3	33.2±8.3
		治疗后12h	1.7±0.2#	24.3±5.2**
		治疗后24h	2.0±0.2**	20.4±3.5**
对照组	51	治疗前	1.4±0.3	33.0±8.2
		治疗后12h	2.0±0.3*	29.4±4.8*
		治疗后24h	2.5±0.3*	26.2±3.7*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,# $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后IMA 及和肽素水平比较

治疗前,两组患者的IMA 及和肽素水平比较,差异

均无统计学意义($P>0.05$);治疗后12、24h,两组患者的IMA 水平较治疗前显著升高,和肽素水平较治疗前显著降低,且观察组患者的改善幅度显著大于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后IMA 及和肽素水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of IMA and copeptin between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	IMA,U/mL	和肽素,ng/mL
观察组	51	治疗前	54.2±3.1	9.3±1.1
		治疗后12h	58.9±2.6**	6.3±1.0**
		治疗后24h	66.3±2.2**	4.3±1.5**
对照组	51	治疗前	54.4±3.0	9.4±1.0
		治疗后12h	56.3±3.1*	7.3±1.0*
		治疗后24h	59.3±3.0*	5.7±1.0*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,# $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后心功能分级比较

治疗后24h,观察组患者Killip分级的I~II级率为96.1%,显著高于对照组的78.4%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表5 两组患者治疗前后Killip 分级比较

Tab 5 Comparison of Killip grade between 2 groups before and after treatment

组别	n	时期	I级,例	II级,例	III级,例	IV级,例	I~II级率,%
观察组	51	治疗前	12	25	14	0	72.5
		治疗后24h	33	16	2	0	96.1**
对照组	51	治疗前	10	26	15	0	70.6
		治疗后24h	22	18	11	0	78.4

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,# $P<0.05$

2.5 两组患者不良反应和不良事件发生情况比较

两组患者均未见严重不良反应发生,其中观察组患者的不良反应发生率为13.7%,高于对照组的3.9%,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在不良事件方面,两组患者除死亡例数比较差异无统计学意义($P>0.05$)外,观察组患者发生严重心律失常、再发心肌梗死、梗死后心绞痛等不良事件的例数均显著少于对照组,总发生率也显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表6。

表6 两组患者不良反应及不良事件发生情况比较

Tab 6 Comparison of the incidence of ADR and ADE between 2 groups

组别	n	不良反应				总发生情况,例(%)	不良事件				总发生情况,例(%)
		腹胀,例	恶心,例	上腹烧灼感,例	稀便,例		死亡,例	严重心律失常,例	再发心肌梗死,例	梗死后心绞痛,例	
观察组	51	2	1	2	2	7(13.7)	2	8	4	7	16(31.4)
对照组	51	1	1	0	0	2(3.9)	5	24	15	24	34(66.7)
χ^2		0.343	0.000	2.040	2.040	3.047	1.381	11.657	7.826	13.393	12.711
P		0.558	1.000	0.153	0.153	0.081	0.240	0.001	0.005	<0.001	<0.001

3 讨论

AMI作为一种临床发病率较高的心血管疾病,多以冠状动脉粥样硬化狭窄为发病基础,过劳、情绪激动、暴饮暴食、便秘、长期吸烟或饮酒均可诱发该疾病发生^[5]。相关研究证实,超过50%确诊为AMI的患者会于起病前24~48h内出现剧烈而持久的胸骨后或胸前区压榨

性疼痛^[6],此时应引起警惕,及时给予治疗干预可以降低死亡风险、提高预后水平。

cTn I、CK-MB等指标作为心肌损伤标志物现已广泛应用于心血管疾病的临床诊疗中,在帮助医师尽快确诊疾病类型、评估患者预后水平等方面发挥了积极作用。王亚蓉等^[7]指出,当心肌细胞受损时,cTn I 的血清

浓度可在4~6 h内不断提升,在发病后的18~24 h达到峰值,予以积极有效的治疗干预后,7 d内可降至正常水平。本研究证实,两组患者治疗前的cTn I水平无明显差异,但在治疗后12、24 h时的cTn I水平呈不断递增趋势,与上述研究结论基本一致。而其中观察组患者的增幅显著小于对照组同期,说明果糖二磷酸钠具有促进心肌功能恢复、减轻心肌细胞损害程度的作用,可抑制cTn I升高。CK-MB作为另一种临床常见的心肌损伤标志物,在再发性心肌梗死的诊疗中应用价值较为突出^[8],虽其特异性与敏感性不及cTn I,但由于发病初期cTn I水平尚未出现明显改变,此时CK-MB的检测结果可作为辅助诊断AMI的有效手段。

随着相关研究的深入,越来越多的学者发现除cTn I、CK-MB等指标可作为心肌损伤标志物外,和肽素与IMA也可在AMI的临床诊疗中发挥积极作用。闫小菊等^[9]就和肽素在应激相关性疾病的早期诊断与预后评估价值方面展开深入分析,发现该物质能通过钙联接蛋白/钙网织蛋白系统辅助错误折叠的单体发生重折叠^[10],以保证生物学效应的稳定。和肽素参与心肌缺血的发生发展过程,其水平可在心肌缺血后4 h内快速增长,6 h达到峰值,随后逐渐降低^[11],现已成为评估心肌损伤程度的有效指标。IMA是人血清白蛋白流经缺血组织时局部结构发生改变而产生的,可在心肌缺血后5~10 min内迅速升高^[12],能帮助医师在心肌细胞出现不可逆性损伤前采取干预措施,改善心肌缺血、缺氧状态。

果糖二磷酸钠是一种存在于人体内的细胞代谢物,具有激活磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶活性、增加细胞内三磷酸腺苷和磷酸肌酸浓度、促进钾离子内流的作用,能通过其抗氧化优势加快糖无氧酵解的速度,同时抑制血小板聚集,从而具有抗血栓的功效^[13]。本研究结果表明,观察组患者上述指标的改善效果均显著优于对照组,同张成志等^[14]的报道结果基本一致,说明在常规对症治疗基础上联用果糖二磷酸钠,能有效改善心肌细胞缺氧、缺血状态,促进心肌功能恢复,减轻心肌损伤,提高患者预后水平。

除上述结论外,本研究还观察了两组患者不良反应及不良事件的发生情况,发现两组患者用药后均未见严重不良反应发生,安全性较高,少数患者出现轻微腹胀、恶心、上腹烧灼感、稀便等症状,但无需用药即可自行缓解。在不良事件方面,两组患者除死亡率比较差异无统计学意义($P>0.05$)外,观察组患者发生严重心率失常、再发心肌梗死、梗死后心绞痛等不良事件的例数均显著少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。郭萍等^[15]研究得出,果糖二磷酸钠除轻度的胃肠不适反应外,还可能致过敏、血管性水肿、放射性疼痛、高磷血症、肾功能衰竭等严重症状发生。本研究中并未发现上述严重的不良反应,猜测与本次入组样本量偏小、患者体质和耐受力等因素差异相关,可扩大样本量后将其作为后续课题展开进一步研究。

综上所述,在常规对症治疗基础上联用果糖二磷酸钠治疗AMI,可有效提升心肌损伤标志物、IMA及和肽素水平,改善患者心功能,降低不良事件发生风险,从而提升预后质量。但本研究受样本量、随访时间、未纳入高龄患者等因素影响,仍有较大改进空间,可扩大样本量并尽可能排除干扰因素后,进行更深入的研究,以获得更全面、严谨、客观的结论。

参考文献

- [1] 兰国斌.不稳定型心绞痛/非ST段抬高型心肌梗死的治疗进展[J].疑难病杂志,2011,10(3):243-245.
- [2] 陆龙,崔振田.果糖二磷酸钠对室间隔缺损修补术后心肌保护作用的研究[J].临床军医杂志,2010,38(4):492-494.
- [3] 沈卫峰,沈迎,张奇,等.2015年《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》解读[J].中国循环杂志,2015,30(Z2):23-25.
- [4] 陈志晓,王前,郑磊,等.改良缺血修饰白蛋白测定方法(白蛋白-钴结合试验)的建立[J].检验医学,2010,25(5):372-375.
- [5] 张云,姜莉,华潞,等.30岁以下年轻心肌梗死患者病例特点分析[J].中国循环杂志,2013,28(6):427-429.
- [6] 胡方勇.急性非ST段抬高心肌梗死78例临床表现及疗效分析[J].现代中西医结合杂志,2012,21(23):2543-2544.
- [7] 王亚蓉,郭壮波,黄丽萍,等.三种心肌损伤标志物对早期急性心肌梗死的诊断价值[J].南方医科大学学报,2014,34(9):1347-1350.
- [8] 刘怀平,孙会印,丁贤,等.应用临床诊断性能曲线评价cTn I、CK-MB、MYO在老年急性心肌梗死诊断中的临床意义[J].中国老年学杂志,2010,30(3):312-313.
- [9] 闫小菊,刘松,黄玉晓,等.血浆和肽素与急性心肌梗死患者近期预后的关系[J].临床心血管病杂志,2011,27(9):680-682.
- [10] 闫玲,桑圣刚,侯金霞,等.和肽素的测定在急性心肌梗死诊断中的价值[J].实用医学杂志,2011,27(10):1840-1841.
- [11] 李敬,孔繁托,刘晓婷,等.急性一氧化碳中毒患者心肌损伤程度与和肽素及缺血修饰白蛋白水平的相关性分析[J].中国医师进修杂志,2014,37(3):1-4.
- [12] 肖暖,韩喆,袁蓓,等.缺血修饰白蛋白和心脏型脂肪酸结合蛋白联合检测对急性心肌梗死早期诊断的价值[J].中国医药,2011,6(11):1307-1309.
- [13] 朱亚平.果糖二磷酸钠治疗新生儿窒息后心肌损害的疗效观察[J].南昌大学学报(医学版),2011,51(12):70-71.
- [14] 张成志,周远大.果糖二磷酸钠镁对心肌细胞缺氧复氧损伤修复作用的体外研究[J].中国药房,2009,20(4):252-253.
- [15] 郭萍,李成建,田玉琴,等.果糖二磷酸钠不良反应[J].中国误诊学杂志,2007,7(3):659.

(收稿日期:2016-04-29 修回日期:2016-07-21)

(编辑:胡晓霖)