

· 论 著 ·

银杏达莫对心肌梗死后微循环影响的研究

唐莉歆¹,戴永勤¹,李学军^{2△}

(1. 重庆市嘉陵医院内科 400032; 2. 第三军医大学西南医院老年科, 重庆 400038)

摘要:目的 探讨银杏达莫对心肌梗死后微循环的影响,揭示其对改善心肌梗死后微循环的作用机制及安全性。方法 采用前瞻性临床对照研究,将心肌梗死患者随机分为实验组 20 例和对照组 20 例,分别给予银杏达莫及常规治疗,对两组患者治疗前后的血液流变学指标进行比较。结果 实验组在治疗后的血液流变学指标(血沉、红细胞比容、全血比黏度、红细胞比黏度、血浆比黏度、红细胞聚集指数)较对照组好,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 银杏达莫能有效地改善心肌梗死后的血液流变学状态,具有改善微循环、改善心肌供血的重要作用。

关键词:心肌梗死;银杏达莫;血液流变学;微循环

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.22.005

中图分类号:R542.22;R282.71

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)22-3011-02

Effects of ginkgo leaf extract and dipyridamole injection on microcirculation properties after myocardial infarction

TANG Li-xing¹, DAI Yong-qing¹, LI Xue-jun^{2△}

(1. Department of Internal Medicine, Jialin Hospital of Chongqing City, Chongqing 400032, China;

2. Department of Geriatrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the effects of ginkgo leaf extract and dipyridamole injection on the hemorheological properties after myocardial infarction, and to study the mechanisms reducing the elevated intracranial pressure. **Methods** In the prospective clinical study, the patients were divided randomly into two groups, treated with ginkgo leaf extract and dipyridamole injection and traditional treatment respectively, and the changes of hemorheological indexes in the two groups were compared with each other. **Results** After the treatments the hemorheological indexes in ginkgo leaf extract and dipyridamole injection group (such as blood sedimentation, hematocrit, blood viscosity, blood reduction viscosity, plasma viscosity, and erythrocyte aggregation index) were lower than those in the control group, which indicating better hemorheological condition. The difference between the two groups had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** As compared with traditional treatment, ginkgo leaf extract and dipyridamole injection may have better therapeutic effects in arresting myocardium edema, reducing the intracranial pressure and ameliorating microcirculation following myocardial infarction, by improving the hemorheological condition of patients.

Key words: myocardial infarction; ginkgo leaf extract and dipyridamole injection; hemorheology; microcirculation

心肌血液循环障碍是引起心肌缺血、心肌梗死等缺血性心脏疾病的根本原因^[1-2]。有效改善缺血心肌微循环,是挽救心肌、改善心功能、减少近期并发症的重要措施。银杏达莫是将银杏叶的有效成分分离纯化,与适量双嘧达莫组方而成,是治疗各种血液循环障碍致供血不足的药物,对于改善心肌微循环、恢复正常心肌供血具有重要作用^[3-4]。但银杏达莫对心肌梗死后微循环的影响国内外研究较少。本研究观察银杏达莫治疗心肌梗死的效应及其对心肌血液流变学的影响,为银杏达莫治疗心肌梗死提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料 以 2008 年 7 月至 2009 年 7 月西南医院收治的心肌梗死患者 40 例为研究对象,其中男 26 例,女 14 例;年龄 44~71 岁,平均 55.8 岁,所有病例均符合 WHO 心肌梗死诊断标准。为利于实验结果可信,选择病例必须符合以下标准:(1)发病至入院时间小于或等于 24 h;(2)经心电图及心肌酶谱动态检测证实为心肌梗死,但无合并其他心肌病变或损伤,排除休克患者、并发感染者;(3)既往未发生过短暂脑缺血发作、脑梗死,无糖尿病、血液病等影响血液流变学的疾病;(4)入院前未接受过脱水、补液或输血等治疗。不入选的病例为实

验期间(2 周内)死亡者。健康对照组:随机选择离退休体检职工 18 例,其中男 10 例,女 8 例;年龄 48~70 岁,平均(56±6)岁,经详细询问病史,均无冠心病、高血压、糖尿病、脑卒中和其他血栓性疾病及其他慢性疾病,经物理检查、生化检查、心电图和胸部 X 线检查均无异常发现。

1.2 治疗方法与分组 按入院先后顺序查随机数字表将 40 例患者分为对照组 20 例,其中男 14 例,女 6 例,平均年龄 56.2 岁,给予维持抗血小板、稳定心肌细胞膜、止痛及营养心肌细胞等药物作常规治疗 14 d;实验组 20 例,其中男 14 例,女 6 例,平均年龄 55.9 岁,除常规治疗外每次给予银杏达莫 20 mL,每天 2 次。两组患者每天液体摄入量等治疗基本保持一致,均观察治疗 14 d。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具可比性。

1.3 标本采集 实验组患者均于治疗前和治疗后第 1、3、5、7 天各取空腹静脉血 5 mL 1 次,注入含烘干肝素(75 μg/mL)的抗凝管内。对照组以上法取空腹血检测作为比较值。健康对照组于对应时间取空腹血检测取均值作为正常值。

1.4 检测方法 血液流变学检测采用上海医科大学 BME-1 生物医学处理仪,于 25 ℃ 恒温下测定血沉,红细胞比容,高、低

△ 通讯作者, E-mail:lixuejun3@163.com。

表 1 血液流变学变化 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

项目	健康对照组 ($n=18$)	对照组				
		治疗前	治疗后第 1 天	治疗后第 3 天	治疗后第 5 天	治疗后第 7 天
血沉 (mm/h)	20.00±12.00	55.00±9.00	45.00±8.00	42.00±7.00	35.00±5.00	30.00±5.00
血细胞比容 (%)	42.00±4.00	51.00±8.00	49.00±6.00	44.00±6.00	42.00±5.00	41.00±5.00
全血比黏度 ($d\eta$)						
高切	5.73±0.46	8.98±0.71	7.42±0.55	7.23±0.54	7.12±0.45	6.90±0.47
低切	8.35±1.42	15.58±1.96	12.40±1.82	9.16±1.24	9.07±1.41	8.87±1.23
全血还原比黏度 ($d\eta$)						
高切	10.31±2.35	16.73±3.19	13.39±2.71	13.22±2.64	11.85±2.50	9.19±1.68
低切	19.46±3.87	28.00±7.00	23.89±4.77	20.22±4.68	19.79±3.12	19.70±4.74
血浆比黏度 ($d\eta$)	1.83±0.19	3.99±0.72	2.54±0.66	2.26±0.48	1.82±0.45	1.79±0.45
红细胞聚集指数	1.56±0.25	4.98±0.88	3.97±0.76	3.58±0.86	2.74±0.68	2.60±0.56

表 1(续) 血液流变学变化 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

项目	实验组				
	治疗前	治疗后第 1 天	治疗后第 3 天	治疗后第 5 天	治疗后第 7 天
血沉 (mm/h)	54.00±9.00	47.00±7.00	42.00±6.00	33.00±6.00*	30.00±5.00*
血细胞比容 (%)	52.00±7.00	50.00±8.00	44.00±6.00	41.00±7.00	40.00±5.00*
全血比黏度 ($d\eta$)					
高切	8.97±0.92	6.35±0.92*	6.23±0.80**	6.05±0.79**	5.51±0.60**
低切	15.47±3.65	10.47±21.4*	8.26±2.36*	8.25±2.40**	8.13±2.36
全血还原比黏度 ($d\eta$)					
高切	16.26±3.12	12.09±2.40**	10.40±2.30**	10.51±2.20*	9.62±2.28
低切	30.00±7.00	19.92±4.80*	19.68±4.70*	19.96±4.30	19.17±4.20
血浆比黏度 ($d\eta$)	3.97±0.86	1.99±0.16*	1.95±0.17*	1.85±0.15	1.84±0.14
红细胞聚集指数	4.69±0.92	3.19±0.68*	3.18±0.55*	2.64±0.44**	2.63±0.41**

与对照组比较, * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ 。

切变力下全血比黏度和全血还原比黏度, 血浆比黏度, 红细胞聚集指数等。

1.5 统计学处理 采用 SAS6.12 统计软件分析, 数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间行 t 检验, 多组间用方差分析作 q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

治疗后第 1 天, 全血比黏度高切、全血还原比黏度低切差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后第 3 天, 全血比黏度高切、低切和全血还原比黏度高切差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后第 5 天, 血沉、红细胞比容、全血比黏度低切、血浆比黏度、红细胞聚集指数差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后第 7 天, 血沉、红细胞比容、全血比黏度低切、全血还原比黏度高切、红细胞聚集指数差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。实验组与对照组治疗后第 1 天两组的红细胞比容值已开始下降, 但组间比较差异无统计学意义, 第 3、5、7 天两组红细胞比容值下降明显, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 实验组全血比黏度高切、低切, 红细胞聚集指数等指标下降更明显, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

3 讨 论

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 最终的

病理生理过程都是因为血液循环障碍引起心肌缺血坏死。AMI 致残、致死率较高。尽早、充分地恢复心肌灌注, 挽救濒死心肌是早期治疗的重点^[5]。因此, 在及时应用抗血小板聚集药物的基础上, 同时运用疗效肯定的中成药降低全血黏度、减少红细胞聚集、改善心肌微循环, 是减少心肌组织的缺血损害、促进心肌功能恢复、降低并发症的有益措施。

银杏叶提取物有效成分主要为黄酮醇苷类和萜内酯类, 具有扩张冠状动脉、改善心肌血液循环、降低心肌耗氧量等多种功能。复合制剂中的双嘧达莫则具有确切的扩张冠状动脉血管和抑制血小板聚集的作用。研究表明, 银杏达莫具有改善微循环、抗氧化等有益作用, 并已广泛运用于防治心脑血管疾病^[6-7]。

银杏达莫通过减少血液黏度和血流阻力, 防治血栓形成, 改善心肌微循环, 恢复正常的血流状态, 促进心肌功能恢复^[8]。实验组与对照组在改善血液流变学方面差异有统计学意义, 提示应用银杏达莫治疗心肌梗死对改善血液流变学状态的作用优于单用传统治疗方法。本研究也发现银杏达莫能迅速改善心肌微循环, 促进血液流变学恢复正常, 因此, 作者推测在急诊抢救大面积心肌梗死或者急于迅速改善心肌微循环血流的情况下, 采用银杏达莫可能优于单纯抗血小板 (下转第 3015 页)

道重塑:(1)血管数量、体积增加,使气道壁厚度增加;(2)血管生成是气道平滑肌细胞、成纤维细胞增生/肥大的基础;(3)新生血管表面黏附分子表达异常导致炎症细胞浸润增加。Su 等^[6]也发现哮喘气道黏膜下单位面积内微血管的数量较健康者增多,并与 VEGF 的水平呈正相关。作为一种强效促血管渗漏因子,VEGF 通过增加哮喘气道血管的渗透性,有利于各种炎症细胞、血浆成分的渗出,加重局部气道的炎症反应,引起血管外基质的结构改变和间质的水肿,促进气道重塑。

慢性哮喘模型大鼠 HIF-1 α 表达增高,可能与下列因素有关:(1)哮喘发作期,肺组织缺氧,缺氧状态能够使 HIF-1 α 转录增加,降解减少^[7],表达上调;(2)哮喘发作期,气道痉挛,支气管壁平滑肌细胞受到异常的机械张力,使气道平滑肌 HIF-1 α 蛋白分泌增加。有报道显示平滑肌 HIF-1 α 蛋白表达在机械张力增加的情况下上调^[8-9]。HIF-1 α 表达上调后能够促进包括 VEGF 和许多炎症因子在内的 50 多种基因的转录,其中 VEGF 和某些炎症因子转录后能够加重哮喘的发作,促进气道重塑。

糖皮质激素是目前已知作用最强的气道抗炎药物,是治疗哮喘的有效药物^[10],激素能延缓气道重塑,在抑制血管系统的改变方面有明显的作用。但是,目前糖皮质激素在气道重塑中的作用机制尚不明确。本实验中地塞米松治疗组 HIF-1 α 和 VEGF 的表达均较慢性哮喘模型组低,可能是糖皮质激素通过抑制 HIF-1 α 和 VEGF 的表达,抑制炎症因子释放,从而延缓了气道重塑。

本实验中哮喘模型大鼠肺组织 VEGF 和 HIF-1 α 表达上调,通过促进新生血管的生成,增加血管的渗漏,使局部的炎症反应加重,促进气道重塑。早期予以地塞米松治疗可以降低 VEGF 和 HIF-1 α 表达,延缓气道重塑的进程。但 VEGF 和 HIF-1 α 在哮喘的病变中是否起着关键作用或者仅仅是其他更重要病理进程的标志,尚须进一步研究。

参考文献:

[1] Yu P, Kodadek T. Dynamics of the hypoxia-inducible factor-1-VEGF promoter complex[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (Issue 48): 35035.

(上接第 3012 页)

治疗。因研究样本较小,仅是该方面研究的初步探讨,关于银杏达莫对心肌梗死后微循环影响的深入机制尚需进一步研究。

参考文献:

[1] Gao RL. Guideline for diagnosis and treatment of acute myocardial infarction[J]. *Chin J Cardiol*, 2001, 29 (12): 174.

[2] Yalonetsky S, Gruberg L, Sandach A, et al. Rescue percutaneous coronary intervention after failed thrombolysis: results from the acute Coronary Syndrome Israel Surveys (ACSIS)[J]. *Actue Cardiac Care*, 2006, 8(2): 86.

[3] 郭彩林. 银杏达莫注射液对老年冠心病血液流变学的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2005, 6(3): 316.

[4] 叶新水, 王晓峰, 郭伟民. 银杏达莫注射液治疗急性脑梗死 45 例[J]. *中国医药导报*, 2006, 33(3): 93.

[2] 张颖, 金发光. 哮喘小鼠白细胞介素 L-5 动态分析及地塞米松的干预作用[J]. *重庆医学*, 2006, 35(18): 1685.

[3] Walters EH, Soltani A, Reid DW, et al. Vascular remodeling in asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8(1): 39.

[4] Bandi N, Kompella UB. Budesonide reduces vascular endothelial growth factor secretion and expression in airway (Calu-1) and alveolar (A549) epithelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 425: 109.

[5] Feltis BN, Wignarajah D, Zheng L, et al. Increased vascular endothelial growth factor and receptors relationship to angiogenesis in asthma[J]. *Am Thorac Soc*, 2006, 173 (11): 1201.

[6] Su X, Taniuchi N, Jin E, et al. Spatial and phenotypic characterization of vascular remodeling in a mouse model of asthma[J]. *Pathobiology*, 2008, 75(1): 42.

[7] Hellwig-Burgel T, Stiehl DP, Wagner AE, et al. hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a novel transcription factor in immune reactions[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2005, 25: 297.

[8] Kim CH, Cho YS, Chun YS, et al. Early expression of myocardial HIF-1 α in response to mechanical stresses: regulation by stretch-activated channels and the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway[J]. *Circ Res*, 2002, 90: e25.

[9] Hasaneen NA, Zucker S, Cao J, et al. Cyclic mechanical strain-induced proliferation and migration of human airway smooth muscle cells: role of EMMPRIN and MMPs[J]. *FASEB J*, 2005, 19: 1507.

[10] Korideck H, Peterson JD. Noninvasive quantitative tomography of the therapeutic response to dexamethasone in ovalbumin-induced murine asthma J[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329: 882.

(收稿日期: 2009-12-10 修回日期: 2010-04-13)

[5] Cershlieck AH, Stephensuoym A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(26): 2758.

[6] 孙萍, 王璐, 赵萍. 银杏叶提取物治疗急性脑梗死患者血浆内皮素血栓素、前列腺素及血液流变学的研究[J]. *贵州医药*, 2006, 30(2): 172.

[7] 马建林, 毛焕元, 周本财, 等. 银杏叶片防治冠心病患者体内红细胞脂质过氧化损伤的临床观察[J]. *同济医科大学学报*, 2000, 29(1): 71.

[8] 王际军, 草天锦, 陈秋芬, 等. 银杏达莫注射液治疗老年急性心肌梗死 136 例[J]. *心血管康复医学杂志*, 2005, 14 (2): 891.

(收稿日期: 2010-01-25 修回日期: 2010-05-10)