

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.010

别嘌醇改善急性心肌梗死患者心肌再灌注损伤的临床研究*

李均,张颖,岳瑞华,沈钧乐,肖骏[△]

(重庆市急救医疗中心心内科 400014)

[摘要] **目的** 探讨别嘌醇预处理对急性心肌梗死(AMI)患者行急诊经皮冠状动脉介入手术(PCI)后心肌再灌注损伤的影响。**方法** 对拟行急诊 PCI 的 160 例 AMI 患者,分为别嘌醇组和对照组各 80 例,治疗 3 个月。分别测定术前、术后心肌酶谱及心肌肌钙蛋白(cTnI)、超氧化物歧化酶(SOD),以及术后 24 h 内恶性心律失常发生率,常规检测术后 3 个月心功能、血脂、肝肾功能、尿酸等指标。**结果** 与对照组比较,别嘌醇组心肌酶谱及 cTnI 明显降低、SOD 活力增加、术后 24 h 恶性心律失常发生率降低、术后 3 个月时左心功能明显改善(均 $P < 0.05$),但两组血尿酸均降低差异无统计学意义($P > 0.05$),均无肝肾功能异常。**结论** 别嘌醇预处理能减少 AMI 患者再灌注损伤中氧自由基的生成,降低恶性心律失常发生,减轻缺血心肌再灌注损伤。

[关键词] 再灌注损伤;别嘌醇;急性心肌梗死**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)20-2765-03

Allopurinol ameliorates myocardial reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction*

Li Jun, Zhang Ying, Yue Ruihua, Shen Junle, Xiao Jun[△]

(Department of Cardiology, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the potential effects of allopurinol pretreatment in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** 160 patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent primary percutaneous coronary intervention(PCI) were selected, and they were randomly divided into allopurinol group($n=80$) and control group($n=80$) and followed up for three months. Preoperative and postoperative myocardial enzymes and troponin, superoxide dismutase (SOD), and the incidence of malignant arrhythmias within twenty four hours were recorded. We would record cardiac function, blood lipids, liver and kidney function, uric acid and other indicators three month later. **Results** Compared with the control group, the myocardial enzymes and troponin reduced significantly in allopurinol group, and the activity of SOD increased, the incidence of malignant arrhythmia within twenty-four hours reduced, the left ventricular function significantly three month later improved (all $P < 0.05$). Both groups were lower serum uric acid but there was no difference, no kidney dysfunction. No event on liver and kidney dysfunction was noticed. **Conclusion** Pretreatment with allopurinol in patients with AMI reperfusion can reduce the generation of oxygen free radicals and the occurrence of malignant arrhythmias, alleviate myocardial ischemia and reperfusion injury as well.

[Key words] reperfusion injury; allopurinol; acute myocardial infarction

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是心内科常见危重急症,严重危害人类健康,尽早开通梗死相关血管,最大限度挽救濒临坏死的心肌,可显著减少患者病死率^[1]。但部分患者却未从中受益^[2],其原因在于挽救缺血心肌的同时产生了再灌注损伤,其机制与氧自由基的生成密切相关^[3-5]。而别嘌醇(allopurinol)是黄嘌呤氧化酶竞争抑制剂,除具有治疗痛风的作用外,还能显著减少氧自由基的生成,其在稳定性心绞痛中的益处已为临床研究证实^[6-7],但对 AMI 患者心肌保护作用目前国内报道较少。本研究拟评价别嘌醇对 AMI 患者急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后缺血再灌注心肌的保护作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续选入 2013 年 8 月至 2014 年 7 月在本院距离初次症状发作 12 h 内行急诊 PCI 的 ST 段抬高心肌梗死患者共 160 例,包括前壁心肌梗死 67 例,下壁心肌梗死 84 例,侧壁心肌梗死 9 例。将患者分为别嘌醇组 80 例,其中男 47

例,女 33 例,平均年龄(62.5 ± 19.4)岁,发病时间(5.8 ± 4.3)d;对照组 80 例,其中男 49 例,女 31 例,平均年龄(64.3 ± 17.8)岁,发病时间(6.1 ± 3.6)d,两组均治疗 3 个月。纳入标准:(1)符合 ST 段抬高 AMI 诊断标准患者;(2)年龄大于 18 岁;(3)患者知情同意。排除标准:(1)非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者或者已经给予药物溶栓治疗患者;(2)既往有严重心律失常;(3)肝肾功能不全;(4)既往长期服用及对别嘌醇过敏者。两组患者的性别、年龄、发病时间及标准药物治疗等临床基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。此研究方案经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均予氯吡格雷(赛洛菲安万特投资有限公司)、阿司匹林(拜耳制药有限公司)、 β 受体阻滞剂(阿斯利康制药有限公司)、阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司)、血管紧张素转换酶抑制剂(施维雅制药有限公司)等冠心病标准药物治疗。(1)别嘌醇组:在标准药物治疗基础上术前

* 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目(20142083)。

作者简介:李均(1977-),主治医师,硕士,主要从事冠心病的介入治疗。

[△] 通讯作者, Tel:13908340310; E-mail: xj73wy@163.com。

30 min 内给予别嘌醇 200 mg 顿服,术后给予别嘌醇 300 mg/d;(2)对照组:采用标准药物治疗。

1.2.2 观测指标 (1)临床基线特征;(2)心肌损伤标志物检测:测定术前、术后 12、24 h 肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白(cTnI)峰值及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP),24 h 超氧化物歧化酶(SOD)水平;(3)再灌注心律失常测定:在 PCI 术后 24 h 内用动态心电图检测记录所有患者心律失常水平,比较两组患者中 Curtis-Walker 评分大于或等于 3 分患者所占比例;(4)左心室功能评价:在入选时及治疗 3 个月后进行超声心动图检测,检测左心室舒张末期径(LVEDD)和收缩末期径(LVESD),用双平面 Simpson 法测定左室射血分数(LVEF);(5)安全性指标:检测入选时及 3 个月后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(Bun)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。参数之间的关系应用线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌损伤标志物检测结果 两组患者 PCI 术后 12、24 h cTnI、CK、CK-MB、hs-CRP 检测结果均较术前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中别嘌醇组术后升高明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 血浆 SOD 活力检测结果 两组患者术后 24 h 血浆 SOD 均较术前(101.45 ± 3.07)降低;且别嘌醇组 SOD(81.70 ± 3.13)降低较对照组(60.63 ± 3.19)明显减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 术后 24 h 恶性心律失常发生率比较 与对照组比较,别嘌醇组 PCI 术后 24 h 心律失常发生率明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.4 左室心功能测定 随访 3 个月后,与对照组比较别嘌醇组 LVEDD、LVESD 降低,LVEF 升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.5 血生化指标评价 随访 3 个月,两组患者 ALT、Bun、Cr、UA、TC、TG、HDL-C 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);

与对照组比较,别嘌醇组 AST 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 1 心肌损伤标志物检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	cTnI($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP(mg/L)
别嘌醇组	80				
术前		542.5±49.8	81.3±8.7	5.8±2.1	31.3±7.6
术后 12 h		797.1±52.5*#	138.7±11.2*#	10.2±3.5*#	93.7±11.6*#
术后 24 h		618.9±55.7*#	99.4±10.7*#	7.9±2.8*#	67.1±12.8*#
对照组	80				
术前		542.5±49.8	81.3±8.7	5.8±2.1	31.3±7.6
术后 12 h		863.5±61.5*	145.9±10.5*	12.1±3.7*	115.2±17.6
术后 24 h		724.5±69.2*	117.1±12.3*	9.6±2.5*	88.5±15.5*

*: $P < 0.05$,与术前比较;#: $P < 0.05$,与对照组同时时间点比较。

表 2 术后 24 h 心律失常发生率比较[n(%)]

组别	n	频发室早	心室颤动	显著性心动过缓	Curtis-Walker 评分 ≥ 3
别嘌醇组	80	22(27.50)#	1(1.25)#	6(7.50)	2(0.25)#
对照组	80	46(57.50)	6(7.50)	5(6.25)	9(11.20)

#: $P < 0.05$,与对照组同时时间点比较。

表 3 PCI 术后 3 个月别嘌醇组和对照组的左室心功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEF(%)
别嘌醇组	80			
术前		46.0±8.3	31.3±6.4	47.7±12.0
术后 3 个月		42.5±9.8*#	28.1±6.8*#	54.5±9.8*#
对照组	80			
术前		46.0±8.3	31.3±6.4	47.7±12.0
术后 3 个月		45.8±9.7	30.7±7.5	49.1±11.3*

*: $P < 0.05$,与术前比较;#: $P < 0.05$,与对照组同时时间点比较。

表 4 治疗 3 个月后别嘌醇组与对照组血生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	Bun(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	UA($\mu\text{mol/L}$)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
别嘌醇组	80								
术前		38.4±13.6	95.1±15.2	5.44±1.32	81.3±18.6	321.4±42.5	4.29±2.11	2.51±1.02	3.44±1.32
术后 3 个月		47.5±11.5	121.3±17.4*#	5.57±1.70	82.8±25.1	305.6±52.9	2.15±1.22**	2.47±0.17	2.01±1.02**
对照组	80								
术前		38.4±13.6	95.1±15.2	5.44±1.32	81.3±18.6	321.4±42.5	4.29±2.11	2.51±1.02	3.44±1.32
术后 3 个月		46.9±15.7	152.5±19.8*	4.91±1.74	85.7±19.2	327.9±58.1	2.28±1.87**	2.43±0.84	2.03±0.83**

*: $P < 0.05$,**: $P < 0.01$,与术前比较;#: $P < 0.01$,与对照组同时时间点比较。

3 讨论

缺血再灌注损伤如同双刃剑,在改善心肌氧供和限制细胞“自溶”的同时也增加了心肌的损伤^[8],其机制与氧自由基生成

及炎症因子释放密切相关^[3-5],缺氧可导致氧自由基生成增加,从而使磷脂分子中不饱和脂肪酸氧化生成过氧化脂质,损伤生物膜,介导细胞自溶及促进炎症因子释放。既往研究表明,黄

嘌呤氧化酶可催化缺血心肌产生大量氧自由基^[9],而别嘌醇作为黄嘌呤氧化酶竞争抑制剂,可有效阻断这一过程。本研究中别嘌醇组术后 hs-CRP 升高较对照组低,表明别嘌醇能够减轻心肌细胞的炎症损伤;而 SOD 主要清除体内产生的氧自由基,当心肌再灌注损伤时,氧自由基产生增多,SOD 被大量消耗。测定 SOD 活力能间接反映组织再灌注损伤的程度和机体清除氧自由基的能力^[10],在缺血心肌再灌注后 SOD 越低,反映再灌注中氧自由基产生越多,心肌再灌注损伤越严重。本研究结果显示,别嘌醇组 SOD 降低较对照组减少,提示别嘌醇减少氧自由基生成,使 SOD 消耗减少,继而减弱脂质过氧化作用,减轻心肌再灌注损伤。

CK 大量存在于各种肌肉细胞中,肌细胞损伤时该酶便释放入血,使血中 CK 升高,故血清 CK 的测定可敏感地评估肌细胞损伤程度。CK-MB 在心肌损伤后立即释放,是判断心肌损伤程度的较特异的指标,CK-MB 峰值的高低与缺血再灌注后心肌损伤的严重程度呈正相关,CK-MB 峰值越高,说明心肌损伤,坏死越重。Gormus 等^[11]证实,在肺缺血再灌注损伤中,别嘌醇干预可减少 CK 释放,其可能的机制是别嘌醇通过减少再灌注中自由基的产生,减轻钙超载,从而减轻细胞器损伤,降低细胞膜通透性,使再灌注损伤心肌得到保护。本研究中别嘌醇组术后 12、24 h 较对照组 CK、CK-MB 及 cTnI 值均有效降低,表明别嘌醇可减少心肌损伤及坏死,使再灌注心肌损伤得到保护。

笔者既往研究表明,在大鼠心肌梗死模型^[12]和慢性心力衰竭患者中^[13],通过别嘌醇干预可以改善左心功能,增加 LVEF。本研究中别嘌醇组与对照组比较,LVEDD、LVESD 降低,LVEF 升高,提示别嘌醇能够改善急性心肌梗死后患者心功能。再灌注心律失常常表现为是室速或室颤^[14],国外有研究报道其与再灌注后缺血区与边界区动作电位的不均一、氧自由基增多有关^[15],因为氧自由基的大量产生,可引起心肌细胞除极、动作电位幅度降低和最大除极速率 V_{max} 减慢,而动作电位时程基本不变,从而诱发心律失常的发生。本试验选取血管开通后 24 h 内测定心律失常发生率及采用 Curtis-Walker 评分评价恶性心律失常发生率,发现别嘌醇组较对照组不易发生恶性心律失常,其机制可能与别嘌醇能有效清除氧自由基相关。

综上所述,心肌梗死患者急性期服用别嘌醇的安全性不容忽视,本研究显示,急诊 PCI 术前和术后给予别嘌醇治疗共计 3 个月,并未影响患者的肝、肾功能。但由于本研究样本量较小,观察时间尚短,远期不良事件的发生及能否改善患者生存率还有待多中心大型临床研究证实。

参考文献

[1] Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, et al. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(3):156-167.

[2] Brener SJ, Brodie BR, Guerchicoff A, et al. Impact of preprocedural cardiopulmonary instability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocar-

dial infarction trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(7):962-967.

- [3] Khaidakov M, Mercanti F, Wang X, et al. Prevention of export of anoxia/reoxygenation injury from ischemic to nonischemic cardiomyocytes via inhibition of endocytosis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(12): H1700-1707.
- [4] Rassaf T, Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, et al. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning [J]. *Circ Res*, 2014, 114(10):1601-1610.
- [5] Chen YR, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation [J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 524-537.
- [6] Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9732):2161-2167.
- [7] Rajendra NS, Ireland S, George J, et al. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(8):820-828.
- [8] Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: Prolonged, Postischemic ventricular dysfunction [J]. *Circulation*, 1982, 66(6):1146-1149.
- [9] Xiao J, She Q, Kailiang L, et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(1):20-27.
- [10] Yu L, Sun Y, Cheng L, et al. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischemia/reperfusion injury: role of SIRT1 [J]. *J Pineal Res*, 2014, 57(2):228-238.
- [11] Gormus ZI, Celik JB, Ergene N, et al. Does preoperative administration of allopurinol protect the lungs from ischemia-reperfusion injury occurring during cardiopulmonary bypass? [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2013, 114(10):561-565.
- [12] 肖骏, 余强, 罗开良, 等. 别嘌醇降低大鼠心肌非梗死区胶原重塑 [J]. *基础医学与临床*, 2008, 28(4):354-359.
- [13] 肖骏, 李均, 张颖, 等. 别嘌醇改善非高尿酸血症慢性心力衰竭患者心功能 [J]. *基础医学与临床*, 2012, 32(11):1322-1325.
- [14] Curtis MJ, Hancox JC, Farkas A, et al. The lambeth conventions (II): guidelines for the study of animal and human ventricular and supraventricular arrhythmias [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 139(2):213-248.
- [15] Brosková Z, Drábiková K, Sotniková R, et al. Effect of plant polyphenols on ischemia-reperfusion of the isolated rat heart and vessels [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7):1018-1022.