

· 临床研究 ·

不稳定型心绞痛患者应用曲美他嗪对PCI相关心肌损伤及左心室功能的影响

孙喜文^{*}, 朱秀龙, 陈 炎, 莫观海

(高州市人民医院心内科, 高州 525200)

【摘要】目的 探讨曲美他嗪对不稳定型心绞痛(UAP)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术相关心肌损伤及术后左心室功能的影响。**方法** 入选2011年1月至2014年1月在高州市人民医院心内科拟行择期PCI术的UAP患者106例,采用随机数字表法分为两组:曲美他嗪组($n=51$)和对照组($n=55$)。曲美他嗪组在常规药物治疗的基础上,于PCI术前0.5~1.0h口服60 mg曲美他嗪(负荷剂量),PCI术后口服常规剂量曲美他嗪(20mg, 3次/d)。分别测定PCI术前和术后16~18h患者血清肌钙蛋白I(cTnI)浓度,通过电话随访了两组患者PCI术后的相关情况。**结果** PCI术后16~18h时,两组患者的cTnI水平均高于术前($P < 0.05$),且两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,曲美他嗪组患者术后cTnI水平 $> 0.10\mu\text{g}/\text{L}$ 的患者比例较少($P < 0.05$)。截至随访结束,曲美他嗪组患者左心室收缩末内径(LVESd)显著低于对照组[(31.00 ± 4.33) vs (33.29 ± 2.11) mm; $P < 0.05$],左心室射血分数(LVEF)明显高于对照组[(65.65 ± 3.94)% vs (62.29 ± 3.06)%; $P < 0.05$],两组患者主要心血管事件(MACE)发生率差异无统计学意义(7.8% vs 9.1%)。**结论** PCI术前口服负荷剂量曲美他嗪可减少手术相关心肌损伤,术后长期服用可改善患者左心室功能。

【关键词】 不稳定型心绞痛; 曲美他嗪; 经皮冠状动脉介入治疗; 肌钙蛋白; 左心室功能

【中图分类号】 R541

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.01.010

Significance of trimetazidine in PCI-related myocardial injury and left ventricular function for unstable angina pectoris patients

SUN Xi-Wen^{*}, ZHU Xiu-Long, CHEN Yan, MO Guan-Hai

(Department of Cardiology, Gaozhou People's Hospital, Gaozhou 525200, China)

【Abstract】 Objective To determine the effect of trimetazidine on myocardial injury related to percutaneous coronary intervention (PCI) and postoperative left ventricular function in the patients with unstable angina pectoris (UAP). **Methods** A total of 106 UAP patients undergoing selective PCI in our department from January 2011 to January 2014 were prospectively enrolled in this study. They were randomly assigned into trimetazidine group ($n=51$) and control group ($n=55$). The patients from the former group, besides conventional drug treatment, were given oral administration of 60 mg trimetazidine in 0.5–1.0h before PCI, and of 20mg, 3 times/d after the surgery. The serum concentration of cardiac troponin I (cTnI) was measured before and in 16–18h after PCI. Telephone follow-up was carried out to investigate PCI-related changes. **Results** The serum cTnI level was significantly higher in 16–18h after than before PCI in the both groups ($P < 0.05$), with that of the trimetazidine group elevated more significantly ($P < 0.05$). The percentage of the patients with the post-operative cTnI level $> 0.10\mu\text{g}/\text{L}$ was obviously smaller in the trimetazidine group than in the control group ($P < 0.05$). Till the end of 12 months' follow-up, the trimetazidine group had significantly lower left ventricular end systolic dimension [(31.00 ± 4.33) vs (33.29 ± 2.11)mm, $P < 0.05$], and obviously higher left ventricular ejection fraction [(65.65 ± 3.94)% vs (62.29 ± 3.06)%; $P < 0.01$] than the control group, but there was no difference in the incidence of major adverse cardiac event (MACE) between the 2 groups (7.8% vs 9.1%). **Conclusion** Pre-operative administration of trimetazidine reduces the PCI-related myocardial injury, and long-term post-operative treatment improves left ventricular function in patients with UAP.

【Key words】 unstable angina pectoris; trimetazidine; percutaneous coronary intervention; cardiac troponin; left ventricular function

Corresponding author: SUN Xi-Wen, E-mail: sunxiwen98@163.com

经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 作为冠心病的主要治疗手段, 临床应用十分广泛。研究发现, 以心肌标志物水平升高为表现的心肌损伤是PCI较为常见的并发症, 会增加远期死亡的危险性^[1]。近年来, 国内外临床研究表明PCI术前给予曲美他嗪 (trimetazidine) 可减轻缺血造成的心肌损伤^[2,3], 但有关术后长期应用曲美他嗪对远期预后的影响尚不明确^[4]。本研究旨在探讨PCI术前应用负荷剂量曲美他嗪 (60mg) 对不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 患者PCI术相关心肌损伤的保护作用, 并观察PCI术后长期应用曲美他嗪对患者左心功能及主要心血管事件 (main adverse cardiac events, MACE) 的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2011年1月至2014年1月在高州市人民医院心内科拟行择期PCI术的UAP患者106例, 年龄38~70 (58.8 ± 8.2) 岁。入选标准: (1) 加拿大心血管学会 (Canadian Cardiovascular Society, CCS) 心绞痛分级Ⅱ~Ⅳ级; (2) 经选择性冠状动脉造影术判断有≥1处狭窄, 且狭窄程度>75% (直径法); (3) 狹窄部位均为美国心脏病学会 (ACC)/美国心脏协会 (AHA) 所定义的A或B型病变; (4) 签署知情同意书。排除标准: (1) 术前肌钙蛋白I (cardiac troponin I, cTnI) 升高 ($> 0.05 \mu\text{g/L}$); (2) 不能耐受阿司匹林 (aspirin) 或氯吡格雷 (clopidogrel); (3) 术前曾服用过曲美他嗪; (4) 合并能引起心肌缺血的先天性畸形; (5) 既往心脏病史, 包括先天性心脏病、风湿性心脏病、扩张型及肥厚型心肌病和冠心病合并心力衰竭 [纽约心脏学会 (New York Heart Association, NYHA) 分类Ⅲ、Ⅳ级]; (6) 合并其他疾病, 包括急性感染、损伤、风湿活动、恶性肿瘤、肝肾功能不全、活动性炎性肌病及传染性疾病、精神疾病等。采用随机数字表法分为两组: 曲美他嗪组 ($n = 51$) 和对照组 ($n = 55$)。

1.2 方法

两组患者均接受抗血小板药物、他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、β-受体阻滞剂、钙离子拮抗剂及硝酸酯类药物等常规治疗。曲美他嗪组在常规药物治疗的基础上, 于PCI术前0.5~1.0h口服60mg曲美他嗪 (负荷剂量), PCI术后口服常规剂量曲美他嗪 (20mg, 3次/d)。所有患者于入院后次日凌晨6:00时采集

空腹静脉血, 完善常规血液学检查并测定cTnI水平。PCI术后16~18h再次取静脉血测定cTnI水平。手术过程中严密监测患者心电图及生命体征变化。

1.3 随访观察

随访截至2014年12月, 随访时间6~20个月, 平均随访12个月。通过电话随访了解曲美他嗪组和对照组患者PCI术后有无再入院、心肌梗死、死亡等MACE, 记录患者复查超声心动图的相关数值。主要终点是观察两组患者PCI术后cTnI水平的差异; 次要终点是观察两组患者PCI术后至2014年12月间再入院、心肌梗死、死亡等MACE的情况, 并比较两组患者超声心动图相关参数的变化。

1.4 统计学处理

采用SPSS18.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者在年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI) 及甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、C反应蛋白及既往病史等危险因素上的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表1)。

2.2 两组患者常规治疗的比较

两组患者在常规药物治疗、PCI术中干预血管的情况、置入支架特征、手术并发症等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表2)。

2.3 两组患者cTnI水平的变化

PCI术前两组患者cTnI水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PCI术后16~18h时, 两组患者的cTnI水平均高于术前 ($P < 0.05$), 且曲美他嗪组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 曲美他嗪组患者术后cTnI水平 $> 0.10 \mu\text{g/L}$ 的患者比例较少 ($P < 0.05$; 表3)。

2.4 两组患者术后随访结果

电话随访, 共失访4例 (3.8%), 其中曲美他嗪组2例, 对照组2例。截至随访结束, 曲美他嗪组患者左心室收缩末内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESd) 显著低于对照组 [(31.00 ± 4.33) vs (33.29 ± 2.11) mm; $P < 0.05$], 左心室射血分数

(left ventricular ejection fraction, LVEF) 明显高于对照组 [(65.65 ± 3.94) % vs (62.29 ± 3.06) % ; $P < 0.05$]。与对照组相比, 曲美他嗪组患者再入院率较低 (3.9% vs 10.9%), 但差异无统计学意义。两组患者MACE发生率差异无统计学意义 (7.8% vs 9.1%)。

2.5 曲美他嗪的用药安全性

曲美他嗪组患者对曲美他嗪的耐受性良好, 仅

有3例 (5.9%) 患者于服药后自觉轻微胃肠道不适, 未予特殊处理, 之后自行缓解。其余患者住院期间及随访过程中无明显不良反应。

3 讨 论

作为冠心病的有效治疗手段之一, PCI技术在近20多年来逐渐成熟, 但以心肌标志物水平升高为表

表1 两组患者的基本资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups

| Item | Trimetazidine group (n = 51) | Control group (n = 55) | P value |
|---|------------------------------|------------------------|---------|
| Female[n(%)] | 12 (23.5) | 14 (25.5) | 0.818 |
| Age(years, $\bar{x} \pm s$) | 60.8 ± 8.9 | 58.1 ± 9.5 | 0.237 |
| BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 25.5 ± 0.6 | 24.9 ± 0.8 | 0.367 |
| Triglycerides(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 1.56 ± 1.02 | 1.72 ± 1.09 | 0.505 |
| Total cholesterol(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 4.25 ± 0.99 | 4.30 ± 0.86 | 0.797 |
| LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 2.57 ± 0.86 | 2.58 ± 0.57 | 0.965 |
| HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 1.05 ± 0.23 | 1.10 ± 0.30 | 0.367 |
| Fasting plasma glucose(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 5.97 ± 0.16 | 5.68 ± 0.42 | 0.521 |
| C-reactive protein(mg/L, $\bar{x} \pm s$) | 1.30 ± 0.69 | 1.43 ± 0.65 | 0.781 |
| Left ventricular function(%, $\bar{x} \pm s$) | 64.24 ± 7.06 | 65.19 ± 6.15 | 0.464 |
| Left ventricular end systolic diameter(mm, $\bar{x} \pm s$) | 31.24 ± 5.45 | 31.13 ± 4.41 | 0.918 |
| Left ventricular end-diastolic diameter(mm, $\bar{x} \pm s$) | 48.71 ± 5.17 | 48.85 ± 4.55 | 0.884 |
| Smoker[n(%)] | 27 (52.9) | 34 (61.8) | 0.356 |
| Hypertension[n(%)] | 18 (35.3) | 25 (45.5) | 0.287 |
| Diabetes[n(%)] | 13 (25.5) | 15 (27.3) | 0.835 |
| Hyperlipidemia[n(%)] | 15 (29.4) | 19 (34.5) | 0.572 |
| Family history of coronary heart disease[n(%)] | 9 (17.6) | 11 (20.0) | 0.757 |
| Old myocardial infarction[n(%)] | 8 (15.7) | 10 (18.2) | 0.732 |

BMI: body mass index; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol

表2 两组患者PCI术中球囊扩张及置入支架特征的比较
Table 2 Comparison of features of stenting and balloon dilation during PCI between two groups

| Item | Trimetazidine group (n = 51) | Control group (n = 55) | P value |
|---|------------------------------|------------------------|---------|
| Inflation time(s, $\bar{x} \pm s$) | 45.50 ± 18.81 | 43.62 ± 24.08 | 0.689 |
| Culprit artery[n(%)] | | | |
| Left coronary artery | | | |
| Arterial cone branch | 8 (15.7) | 9 (13.4) | 0.865 |
| Lateral branch | 6 (11.8) | 7 (12.7) | 0.632 |
| Septal branch | 5 (9.8) | 6 (10.9) | 0.686 |
| Right coronary artery | | | |
| Arterial cone branch | 9 (17.6) | 8 (14.5) | 0.865 |
| Right marginal branch | 5 (9.8) | 6 (10.9) | 0.686 |
| Sinus support | 8 (15.7) | 7 (12.7) | 0.543 |
| Atrioventricular nodal branch | 5 (9.8) | 6 (10.9) | 0.686 |
| Posterior branch | 5 (9.8) | 6 (10.9) | 0.686 |
| Balloon dilation time(n, $\bar{x} \pm s$) | 10 ± 3 | 8 ± 4 | 0.060 |
| Dilation maximum pressure($\times 10^3$ kPa) | 1.82 ± 0.32 | 1.72 ± 0.47 | 0.313 |
| Total length of the stent(mm) | 53.63 ± 28.53 | 43.98 ± 26.35 | 0.061 |
| Stent > 1[n(%)] | 36 (70.6) | 30 (54.5) | 0.089 |
| Surgical complications[n(%)] | | | |
| Puncture bleeding/hematoma | 3 (5.9) | 4 (7.3) | 0.853 |
| Acute vascular occlusion | 3 (5.9) | 3 (5.5) | 0.962 |
| Vagal reflex and hypotension | 2 (3.9) | 2 (3.6) | 0.982 |

| 表3 两组患者cTnI水平比较 | | |
|--|---|---------------------------|
| | Table 3 Comparison of cTnI level between two groups | |
| cTnI level | Trimetazidine group (n = 51) | Control group (n = 55) |
| Before operation ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$) | 0.02 ± 0.01 | 0.03 ± 0.01 |
| At 16~18 hours after operation ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$) | $0.11 \pm 0.02^{\triangle}$ | $1.31 \pm 0.44^*$ |
| > $0.10\mu\text{g/L}$ [n(%)] | 28 (54.9) [△] | 52 (94.5) |

cTnI: cardiac troponin I. Compared with before operation, $P < 0.05$; compared with control group, $^{\triangle}P < 0.05$

现的心肌损伤仍较为常见。长期随访研究认为, PCI术后单纯肌酸激酶同工酶或肌钙蛋白升高并回落是心肌坏死的标志, 与中、长期不良预后密切相关。PCI术相关心肌损伤的原因考虑与PCI术中球囊扩张、支架释放等导致冠状动脉短暂缺血及微循环障碍等因素有关^[5]。曲美他嗪作为线粒体长链3-酮酰基辅酶A硫解酶的选择性抑制剂, 因其不影响主要血流动力学且不增加心肌耗氧而日益受到关注。曲美他嗪的优势在于如下几方面。(1)改善心脏功能、减轻心肌缺血。通过部分阻断游离脂肪酸的β-氧化, 使心肌能量代谢优先底物由脂肪酸变为葡萄糖, 利用有限的氧产生更多的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)^[6]。(2)抑制或消除缺血、缺氧、过度牵张的心肌发生酸中毒与细胞内钙超载, 减轻氧自由基损伤。(3)减少心肌细胞凋亡, 减轻心肌纤维化及心室重构^[7]。

Zhou等^[8]的研究证实, PCI术前30min口服负荷剂量曲美他嗪60mg可以明显降低PCI术后患者各个测量时段(术后6, 12, 24h)的cTnI水平($P < 0.05$), 并且PCI术后曲美他嗪组cTnI释放总量明显低于对照组($P < 0.05$)。Liu等^[9]对52例因急性冠脉综合征拟行经皮冠状动脉腔内血管成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)患者的研究显示, PTCA术前给予曲美他嗪治疗(60mg/d) > 15 d, 曲美他嗪组PTCA术后24h及48h的平均cTnI水平明显低于对照组($P < 0.05$)。本研究结果与以上文献报道基本一致:组内自身对照的结果提示PCI术可引起心肌损伤;组间比较的结果显示, PCI术前负荷剂量曲美他嗪可显著降低PCI术后16~18h时cTnI的水平($P < 0.05$), 减轻PCI术相关心肌损伤。

本研究中入选患者包括单支和多支病变患者, 后者PCI术干预的不只是单处血管病变。所有入选患者均于冠状动脉病变部位置入药物洗脱支架, PCI术中多次球囊扩张, 置入多个支架, 这也更符合临床的实际情况。由于PCI术中球囊扩张与支架释放可能影响心肌缺血的程度以及cTnI的释放, 本研究比

较了两组患者PCI术中球囊扩张总时间、球囊扩张次数、扩张时最高压力、置入支架总长度、支架数目等, 结果显示差异均无统计学意义, 表明曲美他嗪可以有效地减轻PCI术相关心肌损伤, 提供心肌保护作用。

曲美他嗪可以改善稳定型心绞痛^[10], 且可以改善缺血性心脏病合并左心室功能减低患者的左心室功能^[11], 进而改善患者的临床状况和生活质量。近年来也有研究者将曲美他嗪应用于冠状动脉介入治疗术后的冠心病患者, 开展了相关研究。在1项针对138例初次PCI术后没有ST段改变的急性ST段抬高型心肌梗死(ST elevated myocardial infarction, STEMI)患者的研究中发现^[12], 术后30d和180d时, 曲美他嗪组的LVEF显著优于对照组($P < 0.05$), 可以改善急性STEMI患者的左心室功能。尽管本研究所有入选患者在术前的左心室大小及LVEF多在正常范围内, 但在术后的随访中发现, 通过比较两组间超声心动图相关参数之间的差异, 发现曲美他嗪组患者的LVESd显著低于对照组($P < 0.05$), LVEF明显高于对照组($P < 0.05$)。这一结果提示, 即使在心脏结构尚处于正常的UAP患者中, 曲美他嗪依然可以在一定程度上改善患者的左心室功能。基于目前的基础研究, 曲美他嗪可能是通过改善能量代谢途径影响了患者的左心室结构, 进而增强了左心室收缩功能^[13]。

综上所述, 本研究在有限的研究对象中观察了曲美他嗪对UAP患者PCI术相关的心肌损伤及术后左心室功能的影响。本研究存在一定的局限性: (1)因部分患者没有实施PCI手术而进行了第二次选择, 可能存在选择性偏移; (2)由于术后心功能和远期预后与多种因素有关, 曲美他嗪的疗效还有待于进一步的基础临床研究进行验证; (3)本研究主要观察了曲美他嗪带来的临床指标的改善, 关于曲美他嗪对PCI术相关心肌损伤的保护作用及术后心功能的影响尚有待于更大规模、长期的临床研究来证实。

【参考文献】

- Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(11): 1738~1744.
- Bonello L, Sbragia P, Amabile N, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2007, 93(6): 703~707.

- [3] Labrou A, Giannoglou G, Zioutas D, et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2007, 7(2): 143–150.
- [4] Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline for diagnosis and treatment of patients with Unstable angina and non ST-segment elevation myocardial Infarction[J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(4): 295–304. [中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295–304.]
- [5] Grube E, Gerckens U, Yeung AC, et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection[J]. Circulation, 2001, 104(20): 2436–2441.
- [6] Zhong P, Wang WY, Zhou XF, et al. Effects of trimetazidine on myocardial metabolism evaluated by PET-CT in patients with ischemic cardiomyopathy[J]. Chin J Cardiol, 2008, 36(1): 36–39. [钟萍, 王文艳, 周晓芳, 等. 正电子发射计算机断层显像评估曲美他嗪对缺血性心脏病心肌代谢的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(1): 36–39.]
- [7] Bucci M, Borra R, Nagren K, et al. Trimetazidine reduces endogenous free fatty acid oxidation and improves myocardial efficiency in obese humans[J]. Cardiovasc Ther, 2012, 30(6): 333–341.
- [8] Zhou X, Li C, Xu W, et al. Trimetazidine protects against smoking-induced left ventricular remodeling via attenuating oxidative stress, apoptosis, and inflammation[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40424.
- [9] Liu X, Gai Y, Liu F, et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway[J]. Cardiovasc Res, 2010, 88(1): 150–158.
- [10] Hu B, Li W, Xu T, et al. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. Clin Cardiol, 2011, 34(6): 395–400.
- [11] Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure[J]. Heart, 2011, 97(4): 278–286.
- [12] Peng JJ, Ma ZM, Ren WL, et al. Clinical outcomes of trimetazidine in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction without ST segment resolution after primary percutaneous coronary intervention[J]. Natl Med J China, 2009, 89(20): 1399–1401. [彭建军, 马志敏, 任文林, 等. 曲美他嗪对直接经皮冠状动脉介入治疗后ST段回落不良的心肌梗死患者预后的影响[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(20): 1399–1401.]
- [13] Song P, Wang SX, Wang JJ. Application value of 64 slice spiral CT coronary angiography in diagnosis of coronary artery disease[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2012, 10(2): 137–139. [宋鹏, 王曙霞, 汪晶晶. 64排螺旋CT冠脉成像在冠心病诊断中的应用价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(2): 137–139.]

(编辑: 吕青远)