

纤溶酶对非 ST 段抬高性心肌梗死非手术治疗病人炎性因子的干预研究

沙 莎

[摘要] **目的:** 纤溶酶对非 ST 段抬高性心肌梗死非手术治疗病人炎性因子表达的影响。 **方法:** 选择符合非 ST 段抬高性心肌梗死诊断标准但未行冠脉介入治疗的病人 80 例(治疗组)及体检正常者 40 名(对照组)作为研究对象,观察 2 组血清炎性标志物高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6)的表达,再将 80 例非 ST 段抬高性心肌梗死病人随机分为常规治疗组和纤溶酶治疗组,观察纤溶酶对非 ST 段抬高性心肌梗死非手术治疗病人炎性标志物 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 表达的影响。 **结果:** 入院时,观察组较对照组血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 明显升高($P < 0.01$)。治疗后,纤溶酶治疗组较常规治疗组血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 明显降低($P < 0.01$)。 **结论:** 非 ST 段抬高性心肌梗死涉及免疫炎症损伤,纤溶酶可以抑制免疫炎症因子表达。

[关键词] 心肌梗死;纤溶酶;炎性因子

[中图分类号] R 542.22 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.016

Effect of fibrinolytic enzyme on inflammatory factors in non-ST-segment elevation myocardial infarction patients

SHA Sha

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233040, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of fibrinolytic enzyme on inflammatory factors in non-surgical patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. **Methods:** Eighty patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and normal physical examinees were divided into the treatment group and control group, respectively. The serum levels of high-sensitivity c-reactive protein(hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 6(IL-6) in two groups were observed. Eighty patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction were randomly subdivided into the routine treatment group and fibrinolytic enzyme treatment group, and the effects of fibrinolytic enzyme on the levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 were observed. **Results:** Compared with the control group, the serum levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 in observation group at admission significantly increased ($P < 0.01$). After treatment, the serum levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 in fibrinolytic enzyme treatment group significantly decreased compared with the routine treatment group ($P < 0.01$). **Conclusions:** The non-ST-segment elevation myocardial infarction involves the immune inflammatory injury, and fibrinolytic enzyme can inhibit the expression of immune inflammatory factors.

[Key words] myocardial infarction; fibrinolytic enzyme; inflammatory factor

冠状动脉粥样硬化性心脏病是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型,也是严重危害人类健康的常见病,心肌梗死是最严重的一种类型。心肌梗死是心肌缺血性坏死,是在冠状动脉(冠脉)病变基础上,发生冠脉血供急剧减少或中断,使相应的心肌严重而持久地急性缺血而导致的心肌坏死。尽管经皮冠脉介入治疗已成为治疗该病的重要手段,但仍有相当一部分病人因各种原因未能行手术治疗开通闭塞血管,只能采取药物保守治疗方法。本研究通过分析纤溶酶对非 ST 段抬高性心肌梗死非手

术治疗病人炎性因子的影响,探索心肌梗死药物治疗新方法。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 7 月至 2016 年 5 月在我院住院并符合 2012 年《非 ST 段抬高急性冠脉综合征诊断与治疗指南》及 2010 年《ST 段抬高心肌梗死诊疗指南》标准的非 ST 段抬高性心肌梗死但未能行冠脉介入治疗的病人 80 例作为治疗组,同时选取在我院体检健康者 40 名作为对照组;再将治疗组 80 例随机分为常规治疗组和纤溶酶治疗组,各 40 例,2 组性别、年龄、血脂、吸烟、饮酒、血压均具有可比性。排除急慢性感染性疾病、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、甲状腺疾病、未控制的高血压(血压

>180/110 mmHg)、出血性疾病及对纤溶酶过敏者。本试验通过医院伦理委员会批准。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有病人入院后均根据指南给予规范化治疗方案,常规治疗组主要采用阿司匹林肠溶片+氯吡格雷+低分子肝素钠等综合治疗。纤溶酶治疗组除采用常规治疗外,加用纤溶酶(国药准字 H11022110,北京赛生药业有限公司,每支 100 U),剂量为 200 U,1 次/日。加入 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中稀释进行静脉滴注。

1.3 评价指标 所有研究对象入院时清晨空腹肘部静脉血液 5 mL,治疗组治疗 2 个疗程(1 个疗程为 10 d)后再次抽取清晨空腹肘部静脉血液 5 mL,2 000 r/min 离心后取血浆置 -20 °C 保存待测。采用 ELISA 法检测血浆高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的吸光度值,应用 CURVE-EXPERT 1.3 软件转换成浓度水平。

1.4 统计学方法 采用 t' 检验和 χ^2 检验。

2 结果

入院时,治疗组血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 均较对照组明显升高($P < 0.01$) (见表 1);治疗后,纤溶酶治疗组血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 均较常规治疗组明显降低($P < 0.01$) (见表 2)。

表 1 2 组入院时各炎性指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	TNF- α / (pg/mL)	IL-6/ (pg/mL)	hs-CRP/ (mg/mL)
对照组	40	5.6 \pm 1.6	5.3 \pm 1.5	2.47 \pm 0.5
治疗组	80	41.5 \pm 9.4	50.3 \pm 15.8	30.8 \pm 2.6
t'	—	33.21	25.25	94.04
P	—	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 治疗后常规治疗组与纤溶酶治疗组各炎性指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	TNF- α / (pg/mL)	IL-6/ (pg/mL)	hs-CRP/ (mg/mL)
常规治疗组	40	40.0 \pm 3.5	49.0 \pm 10.6	27.4 \pm 1.7
纤溶酶治疗组	40	22.8 \pm 2.4	21.7 \pm 2.7	20.2 \pm 1.2
t'	—	25.63	15.78	21.88
P	—	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

动脉粥样硬化和血栓形成是冠心病的病理基

础,有多种类型的细胞及细胞因子、生长因子参与其复杂的病变过程,其中炎症介质与其关系最为密切。炎症反应不但贯穿动脉粥样硬化发生、发展的整个过程,而且在粥样斑块的破裂和继发性血栓的形成过程中也起重要作用^[1-4]。近年来各种炎性因子与急性冠脉综合征关系被广为研究^[5-6],其中 hs-CRP 是人体非特异性炎性反应最敏感标志物之一,当急性心肌梗死发生时可刺激肝脏分泌 CRP,数小时可达高峰,随着时间推移,心肌梗死逐渐恢复后,CRP 的质量浓度也下降,因此 CRP 水平可反映组织损伤程度^[7]。TNF- α 具有广泛的生物学功能,在感染、炎症、免疫应答体系中是一种重要介质,发生动脉粥样硬化的动脉血管平滑肌细胞能够大量分泌 TNF- α ,可见冠心病与 TNF- α 有一定相关性。IL-6 是冠心病的一个重要危险因子,急性冠脉综合征病人 IL-6 水平明显高于稳定型心绞痛病人,推测在病人发生急性心肌梗死后,缺血及缺氧情况可在一定程度上促进细胞分泌 IL-6^[8]。相反血清 IL-6 浓度的降低可促进斑块的稳定和降低心血管事件^[9]。

纤溶酶是从我国长白山白眉蝮蛇蛇毒中提取的蛋白水解酶,其作用于纤维蛋白原及纤维蛋白,使其肽链分子中的赖氨酸—精氨酸链裂解,整个分子被分割成为小分子可溶片段,从而产生去纤维蛋白效应,其可促使组织纤溶酶原激活物由内皮细胞释放,并增强其活性,故具抗血栓功能,同时可降低血小板聚集及血液黏度、降低心肌耗氧量、改善微循环。研究表明,应用纤溶酶治疗一个疗程后病人心绞痛发作持续时间、频率、程度明显改善,心电图 ST 段可部分恢复。急性冠脉综合征的病理基础涉及损伤、炎症、渗出、变性,最后导致斑块破裂诱发急性血栓形成^[10]。一旦发生急性冠脉综合征,必然有大量的纤维蛋白原参与,导致凝血和纤溶系统失衡。研究^[11]表明,粥样斑块中存在纤维蛋白原且其含量与血浆纤维蛋白原水平呈线性正相关。这就为运用纤溶酶治疗急性冠脉综合征提供了较强的理论依据。本研究结果显示,入院时,观察组较对照组血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 明显升高。治疗后,纤溶酶治疗组较常规治疗组血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 明显降低。

综上,纤溶酶能有效降低炎性因子水平从而减少心血管事件发生,对冠心病病人具有确切的临床疗效,值得临床推广应用。其临床应用范围不仅局限于冠心病,还可应用于脑卒中、下肢血栓、骨折、肾病综合征等疾病,然而纤溶酶与其他抗凝药联用的过程中可能增加出血风险,需权衡利弊。

(下转第 1352 页)

所提高。对 MHD 肾性贫血的研究表明,左卡尼汀能增强红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性从而延长 RBC 半衰期^[16],缓解静脉铁剂引起的氧化应激反应^[17]。

综上所述, DN 病人体内存在微炎性反应状态与 RBC 免疫功能障碍,二者相互影响,加剧肾功能恶化与并发症的发生;对 MHD 治疗的 DN 病人补充外源性左卡尼汀能有效改善病人微炎性反应状态,同时提高红细胞免疫功能。

[参 考 文 献]

- [1] LI L, EMMETT N, MANN D, *et al.* Fenofibrate attenuates tubulointerstitial fibrosis and inflammation through suppression of nuclear factor- κ B and transforming growth factor β 1/Smad3 in diabetic nephropathy[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2010, 235(3):383.
- [2] 魏群,顾乃刚,刘勇. 左卡尼汀注射液对扩张型心脏病重度心力衰竭病人 C 反应蛋白的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(24):4883.
- [3] 张洪源,栾森,肖英. 左卡尼汀对糖尿病肾病血液透析病人微炎症状态的改善作用观察[J]. *山东医药*, 2011, 51(42):105.
- [4] TURKMEN K, TONBUL HZ, ERDUR FM, *et al.* Peri-aortic fat tissue and malnutrition-inflammation-atherosclerosis/calcification syndrome in end-stage renal disease patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(3):857.
- [5] 金尚福,林蔚素,黄德周,等. 重组人促红细胞生成素对慢性肾功能衰竭维持性血液透析病人营养状态和红细胞免疫功能的影响[J]. *海峡药学*, 2009, 21(4):114.
- [6] 陈学波,胡玉纹,吴广宇. 黄茛注射液联合重组人促红细胞生成素对血液透析病人红细胞免疫功能的影响[J]. *中国医师进修杂志*, 2010, 33(22):24.

- [7] 王靓,冯晓晨,高弼虎. 血液透析病人红细胞免疫功能研究[J]. *中国综合临床*, 2012, 28(9):942.
- [8] CRUZ DN, DE CAL M, GARZOTTO F, *et al.* Effect of vitamin E-coated dialysis membranes on anemia in patients with chronic kidney disease: an Italian multicenter study [J]. *Int J Artif Organs*, 2008, 31(6):545.
- [9] MELHORN MI, BRODSKY AS, ESTANISLAU J, *et al.* CR1-mediated ATP release by human red blood cells promotes CR1 clustering and modulates the immune transfer process [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(43):31139.
- [10] 牛效清,梁东,刘中柱,等. 慢性肾功能衰竭贫血病人红细胞免疫功能的改变[J]. *黑龙江医药科学*, 2010, 33(1):9.
- [11] YANG M, GAN H, SHEN Q, *et al.* Proinflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocytes are associated with microinflammation in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy uremia [J]. *Inflammation*, 2012, 35(1):388.
- [12] 单剑萍,季刚. 左卡尼汀对维持性血液透析病人微炎性反应状态相关炎症因子的影响[J]. *疑难病杂志*, 2012, 11(7):514.
- [13] 胡宏,余堂宏. 左卡尼汀对慢性肾衰竭腹膜透析病人微炎症状态的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(18):1488.
- [14] 喻业安,夏瑗瑜,尹青桥,等. 左卡尼汀对维持性血液透析病人微炎症状态及相关炎症因子的影响[J]. *医药导报*, 2011, 30(1):55.
- [15] 崔燕. 左卡尼汀对促红细胞生成素治疗血液透析病人肾性贫血疗效的影响[J]. *中国基层医药*, 2011, 18(24):3354.
- [16] 夏季平,袁发焕,冯兵. 左卡尼汀对血液透析病人红细胞变形性和膜稳定性的效应[J]. *重庆医学*, 2008, 37(22):2594.
- [17] 郝立志,刘栋梁. 左卡尼汀在肾性贫血治疗中的应用及对氧化应激反应的影响[J]. *山东医药*, 51(52):112.

(本文编辑 姚仁斌)

(上接第 1348 页)

[参 考 文 献]

- [1] ALBERTO Z, PHILIPPE G, PAOLO P, *et al.* Modulation of hepatic inflammatory risk markers of cardiovascular diseases by PPAR-activators [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(5):977.
- [2] 石蕊,姜铁民,赵季红,等. 不同他汀类药物治疗早发冠心病急性心肌梗死病人近期临床随访研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(23):2619.
- [3] 杨跃进,华伟. 阜外心血管内科手册 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:106.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 11 版. 北京:人民卫生出版社, 2001:1360.
- [5] NILSSON L, WIERINGA WG, PUNDZIUTE G, *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with non-calcified plaque burden in patients with coronary artery disease [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(9):e108183.
- [6] CALABRO P, GOLIA E, YEH ET. CRP and the risk of atherosclerotic events [J]. *Semin Immunopathol*, 2009, 31(1):79.

- [7] YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study [J]. *Lancet*, 2004, 364(9438):937.
- [8] RANDI AM, BIGUZZI E, FALCIANI F, *et al.* Identification of differentially expressed genes in coronary atherosclerotic plaques from patients with stable or unstable angina by cDNA array analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 1(4):829.
- [9] RAZUVAEV A, EKSTRAND J, FOLKERSEN L, *et al.* Correlations between clinical variables and gene-expression profiles in carotid plaque instability [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 42(6):722.
- [10] FINN AV, NAKANO M, NARULA J, *et al.* Concept of vulnerable/unstable plaque [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7):1282.
- [11] GORI AM, CESARI F, MARCUCCI R, *et al.* The balance between pro-and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1):255.

(本文编辑 刘畅)