

丹参酮注射液联合胺碘酮对急性心肌梗死并发房颤病人血清癌胚抗原 125 水平的影响



周亚莉, 钱春红

摘要:目的 探讨丹参酮注射液联合胺碘酮对急性心肌梗死并发房颤病人血清癌胚抗原 125(CA-125)水平的影响。方法 选取我院收治的急性心肌梗死并发房颤病人 148 例,按随机数字表法分为两组。对照组 74 例予以胺碘酮治疗,研究组 74 例在对照组基础上予以丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗。比较两组血清 CA-125、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、同型半胱氨酸(Hcy)、髓过氧化物酶(MPO)水平,观察两组临床疗效、不良反应发生率及缺血事件发生率等。结果 治疗 14 d 后对照组总有效率(82.43%)低于研究组(93.24%),具有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,研究组治疗后血清 CA-125、CRP、TNF- α 水平较低,治疗后血清 NT-proBNP、Hcy、MPO 水平较低,具有统计学意义($P < 0.05$);研究组不良反应发生率(5.40%)低于对照组(17.57%),具有统计学意义($P < 0.05$);研究组心力衰竭、房颤复发、心源性死亡的发生率低于对照组,具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 丹参酮注射液联合胺碘酮能有效降低急性心肌梗死并发房颤病人血清 CA-125 及相关细胞因子水平,临床疗效优于胺碘酮治疗,且不良反应发生率低,可有效改善病人预后。

关键词:急性心肌梗死;房颤;丹参酮注射液;胺碘酮;癌胚抗原 125

中图分类号:R542.2 R256.2 文献标识码:B doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2019.07.027

Effect of Tanshinone Injection and Amiodarone on Serum Carcinoembryonic Antigen 125 in Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated with Atrial Fibrillation

ZHOU Yali, QIAN Chunhong

Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, Hubei, China

Corresponding Author: QIAN Chunhong

Abstract Objective To investigate the effect of tanshinone injection and amiodarone on serum carcinoembryonic antigen 125(CA-125) levels in patients with acute myocardial infarction(AMI) complicated with atrial fibrillation(AF). **Methods** One hundred and forty-eight patients with AMI complicated with AF were randomly divided into two groups: control group($n = 74$) treated with amiodarone, and treatment group($n = 74$) treated with tanshinone injection and amiodarone. The levels of serum CA-125, C-reactive protein(CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP), homocysteine(Hcy) and myeloperoxidase(MPO) were observed. The incidences of clinical efficacy, adverse reactions, and ischemic events were compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate was significantly higher in treatment group than that in control group(93.24% vs 82.43%, $P < 0.05$). The levels of serum CA-125, CRP, TNF- α , NT-proBNP, Hcy, MPO in treatment group after treatment were lower than that in control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions were lower in treatment group than that in control group(4.23% vs 16.90%, $P < 0.05$). The incidences of heart failure, AF recurrence, and cardiogenic death in treatment group was lower than that in control group($P < 0.05$). **Conclusion** Tanshinone injection and amiodarone can effectively reduce the serum CA-125 and related cytokines levels, improve the treatment effect, reduce the incidence of adverse reactions, and effectively improve the prognosis in patients with AMI complicated with AF. **Keywords:** acute myocardial infarction; atrial fibrillation; tanshinone injection; amiodarone; carcinoembryonic antigen 125

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是由于各种原因导致的冠状动脉血供急剧减少或中断,引起的心肌持久缺血、缺氧以及坏死,是导致心血管疾病死亡的主要原因之一^[1]。AMI 导致病人死

亡与其发病后并发的心律失常、心力衰竭以及机械并发症关系密切^[2],其中伴发房颤者较为常见,其发病率在正常人群中为 0.8%,在 AMI 病人中为 5%~23%^[3],且随着心血管发病率的增加而呈现不断上升趋势。房颤能够增加 AMI 病人心肌耗氧量,影响血流动力学稳定,导致心功能持续恶化,增加心血管事件发生率,严重影响预后。有研究认为,房颤是增加 AMI 病人死亡率的独立危险因素^[4]。因此,及时有效纠正房颤对于改善 AMI 伴发房颤病人预后尤为重要。胺碘酮是治疗心律失常的常用药物,其对房颤的转复成功率为 55%~92%,但复律后维持窦性心律的效果不

作者单位 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院,湖北黄石 435000)

通讯作者 钱春红, E-mail: 467034618@qq.com

引用信息 周亚莉,钱春红.丹参酮注射液联合胺碘酮对急性心肌梗死并发房颤病人血清癌胚抗原 125 水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(7):1053-1056.

满意,容易复发^[5]。丹参酮ⅡA磺酸钠注射液是丹参提取物制剂,常用于心肌梗死、冠心病、心绞痛等的辅助治疗^[6]。本研究探讨丹参酮注射液联合胺碘酮对急性心肌梗死并发房颤病人血清癌胚抗原 125(CA-125)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月我院心内科收治的急性心肌梗死并发房颤病人 148 例作为研究对象,经我院伦理委员会审核通过,按随机数字表法分组。对照组 74 例予以胺碘酮治疗,男 42 例,女 32 例;年龄 47~68(56.73±7.85)岁;心肌梗死病程 3~14(5.73±2.17)d;房颤发生时间 1~7(3.62±1.14)d;Killip 心功能分级:Ⅰ级 37 例,Ⅱ级 24 例,Ⅲ级 13 例。研究组 74 例在对照组基础上予以丹参酮ⅡA磺酸钠注射液治疗,男 40 例,女 34 例,年龄 45~70(56.28±7.43)岁;心肌梗死病程 2~15(5.46±2.08)d;房颤发生时间 2~6(3.54±1.21)d;Killip 心功能分级:Ⅰ级 35 例,Ⅱ级 23 例,Ⅲ级 16 例。两组间性别、年龄、心肌梗死病程、房颤发生时间、Killip 心功能分级等基础临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①急性心肌梗死诊断符合 2014 年中国中西医结合学会心血管病专业委员会《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》制订的诊断标准^[7];②房颤的诊断符合 2012 年中华医学会心电生理和起搏分会《心房颤动:目前认识和治疗建议》制订的诊断标准^[8];③Killip 心功能分级为Ⅰ~Ⅲ级;④病人或家属签订知情同意书,积极配合此次研究。排除标准:①其他原因导致的房颤;②合并室性早搏、房室传导阻滞或其他类型需要治疗的心律失常;③先天性心脏病、风湿性瓣膜心脏病病人;④心功能严重受损,Killip 心功能分级为Ⅳ级的病人;⑤严重肝肾功能障碍性疾病;⑥既往存在房颤、脑梗死等病人;⑦合并精神系统疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤等基础疾病的病人;⑧对胺碘酮、丹参酮等过敏的病人。

1.3 治疗方法 所有病人均给予硝酸酯类、阿司匹林、 β 受体阻滞剂、他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂等常规对症治疗。对照组予以胺碘酮治疗,给予盐酸胺碘酮注射液(法国 Sanofi-Aventis France,注册证号:H20120496)每次 150 mg,溶于 20 mL 0.9%氯化钠溶液中,30 min 内缓慢静脉注射;若心律未转为窦性心律,继续给予盐酸胺碘酮注射液,以 1 mg/min 的速度静脉泵注,连续 6 h 后改为 0.5 mg/min,总量限制在 1 200 mg/d 以内。研究组在对照组基础上给予丹参酮ⅡA磺酸钠注射液(上海第一生化药业有限公司,国药

准字 H31022558)40 mg,溶于 250 mL 0.9%氯化钠溶液中,1次/日,静脉输注。两组均治疗 14d 后评定疗效。

1.4 观测指标

1.4.1 临床疗效评价 参照《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》^[7]制订临床疗效标准。显效:临床症状及体征完全消失,房颤次数减少 $\geq 80\%$;有效:临床症状及体征好转,房颤次数减少 50%~79%,清醒时间平均心率 ≤ 80 次/min;无效:临床症状及体征无改善或加重,房颤次数减少不足 50%。

1.4.2 CA-125、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平检测 治疗前后,于 08:00 空腹时,采集病人静脉血 5 mL,置于抗凝管中,采用 Multifuge X1R 离心机(美国 Thermo 公司),以 3 000 r/min 的速度离心,10 min 后取上层血清,置于-20℃冰箱内保存备用。采用瑞士 Tecan Freedom EVOlyzer 全自动酶联免疫分析仪,通过酶联免疫分析试验(ELISA)检测血清 CA-125、CRP、TNF- α 水平,试剂盒购自通蔚试剂(上海)有限公司。

1.4.3 血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、同型半胱氨酸(Hcy)、髓过氧化物酶(MPO)水平检测 治疗前后,于 08:00 空腹时,采集病人静脉血 5 mL,置于抗凝管中,采用 Multifuge X1R 离心机(美国 Thermo 公司),以 3 000 r/min 的速度离心,10 min 后取上层血清,置于-20℃冰箱内保存备用。采用瑞士 Tecan Freedom EVOlyzer 全自动酶联免疫分析仪,通过酶联免疫分析试验(ELISA)检测血清 NT-proBNP、Hcy、MPO 水平。试剂盒购自北京方程生物科技有限公司。

1.4.4 安全性评价 治疗过程中,观察两组病人不良反应的发生情况,统计不良反应发生率。

1.4.5 缺血事件发生情况 治疗后对病人进行为期 1 个月的随访,记录两组病人心力衰竭、房颤复发、心源性死亡等缺血事件的发生情况。

1.5 统计学处理 所有数据统一整理,采用 SPSS 17.0 软件包进行分析。符合正态性的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组治疗前后计量资料对比予以配对样本 t 检验,两组间计量资料对比予以独立样本 t 检验;计数资料采用百分率(%)表示,予以 $R \times C$ 卡方检验。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比 对照组有效率为 82.43%,研究组有效率为 93.24%,研究组有效率明显高于对照组,具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组临床疗效对比

组别	例数	显效 [例(%)]	有效 [例(%)]	无效 [例(%)]	总有效率 (%)
对照组	74	32(43.24)	29(39.19)	13(17.57)	82.43
研究组	74	39(52.70)	30(40.54)	5(6.76)	93.24

注:两组总有效率比较, $\chi^2 = 4.045, P = 0.044$

表 2 两组血清 CA-125、CRP、TNF- α 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CA-125(U/mL)	CRP(mg/L)	TNF- α (pg/mL)
对照组	74	治疗前	56.74 \pm 6.33	5.34 \pm 0.65	2.41 \pm 0.24
		治疗后	25.53 \pm 3.06 ¹⁾	1.75 \pm 0.23 ¹⁾	0.67 \pm 0.08 ¹⁾
研究组	74	治疗前	56.96 \pm 6.45	5.53 \pm 0.61	2.39 \pm 0.22
		治疗后	12.54 \pm 1.27 ¹⁾²⁾	1.28 \pm 0.14 ¹⁾²⁾	0.16 \pm 0.02 ¹⁾²⁾

与本组治疗前比较, 1) $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, 2) $P < 0.05$

2.3 两组血清 NT-proBNP、Hcy、MPO 水平对比 与治疗前比较, 对照组及研究组治疗后血清 NT-proBNP、Hcy、MPO 水平下降, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 两组血清 CA-125、CRP、TNF- α 水平对比 与治疗前比较, 对照组及研究组治疗后血清 CA-125、CRP、TNF- α 水平下降, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 研究组治疗后血清 CA-125、CRP、TNF- α 水平较低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 2。

与对照组比较, 研究组治疗后血清 NT-pro-BNP、Hcy、MPO 水平较低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 两组血清 NT-proBNP、Hcy、MPO 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间点	NT-proBNP(pg/mL)	Hcy(μ mol/L)	MPO(ng/mL)
对照组	74	治疗前	2 946.64 \pm 321.36	26.74 \pm 3.16	4.98 \pm 0.61
		治疗后	984.78 \pm 104.63 ¹⁾	20.94 \pm 2.38 ¹⁾	2.76 \pm 0.35 ¹⁾
研究组	74	治疗前	2 941.16 \pm 320.84	26.43 \pm 3.07	4.92 \pm 0.58
		治疗后	694.36 \pm 82.32 ¹⁾²⁾	15.64 \pm 2.14 ¹⁾²⁾	1.83 \pm 0.24 ¹⁾²⁾

与本组治疗前比较, 1) $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, 2) $P < 0.05$

2.4 两组不良反应发生率对比 两组发生的不良反应为恶心呕吐、心动过缓、房室传导阻滞、血压下降等, 经对症处理后症状消失, 未影响研究用药。对照组不

良反应发生率为 17.57%, 研究组不良反应发生率为 5.40%, 研究组不良反应发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 两组不良反应发生率对比

组别	例数	恶心呕吐 [例(%)]	心动过缓 [例(%)]	房室传导阻滞 [例(%)]	血压下降 [例(%)]	不良反应发生率 (%)
对照组	74	2(2.70)	4(5.41)	4(5.41)	3(4.05)	17.57
研究组	74	1(1.35)	1(1.35)	1(1.35)	1(1.35)	5.40

注:两组不良反应发生率比较, $\chi^2 = 5.383, P = 0.020$

2.5 两组缺血事件发生情况对比 随访 1 个月内, 研究组心力衰竭、房颤复发、心源性死亡的发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 5。

表 5 两组缺血事件发生情况对比

组别	例数	心力衰竭 [例(%)]	房颤复发 [例(%)]	心源性死亡 [例(%)]
对照组	74	15(20.27)	23(31.08)	12(16.22)
研究组	74	6(8.11)	12(16.22)	4(5.41)
χ^2 值		4.495	4.528	4.485
P		0.034	0.033	0.034

3 讨论

心房颤动是 AMI 常见的并发症之一, 其发生与年龄、梗死部位、右冠状动脉病变、CRP 水平增高合并高血压、糖尿病等因素有关^[9]。AMI 病人有心房缺血存在, 导致心房肌细胞表面多种通道蛋白表达变化, 引起电生理重构, 诱发房颤; 病人心室收缩功能和乳头肌功能异常, 引起房内压升高, 心房牵张力增大, 也能导致电生理重构, 提高房颤易感性; 另外, AMI 发生伴随着全身炎症反应激活, 也在房颤的发展中起到重要作用^[10]。胺碘酮是一种含碘的苯呋喃类化合物, 属于 III 类抗心律失常药, 能够非竞争性阻滞 α 受体和 β 受体,

维持心肌细胞膜稳定性,阻断 Ca^{2+} 、 Na^{+} 及 K^{+} 离子通道,减慢信号传导速度,延长动作电位不应期和时程,从而控制心率^[11]。目前胺碘酮已经广泛用于 AMI 并发房颤的临床治疗,取得了较好的治疗效果。本次研究在胺碘酮的基础上联合应用丹参酮 II A 磺酸钠注射液进行治疗,丹参酮 II A 是活血化瘀类中药丹参的主要活性成分之一,属于二萜类化合物,丹参酮 II A 磺酸钠是经磺化后的水溶性制剂,具有保护血管内皮细胞、抗血小板聚集、抗氧化、抗心律失常等药理作用,能够有效抑制血管内膜及平滑肌增殖,缩小心肌梗死面积,增加冠状动脉血流量,保护心肌组织以免发生缺血再灌注损伤,在心绞痛、AMI 等多种心血管疾病的治疗中均有较好的临床应用价值^[12-13]。本研究结果显示,对照组有效率(82.43%)低于研究组(93.24%, $P < 0.05$),表明丹参酮注射液联合胺碘酮治疗 AMI 并发房颤的临床疗效优于单独使用胺碘酮,二者具有协同作用。

CA-125 属于一种黏蛋白样糖蛋白,一般认为由肿瘤组织产生,是临床常用的肿瘤标志物,常用于乳腺癌、间皮瘤等恶性肿瘤的诊断和评估。近年来研究发现 CA-125 在心肌梗死、房颤等心血管疾病中也有异常表达,其水平升高可能与炎症相关细胞因子表达增加,刺激间皮细胞释放 CA-125 有关^[14-15]。炎症反应激活是 AMI 并发房颤的发病机制之一,CRP、TNF- α 均为炎症反应程度相关指标,其水平在 AMI 并发房颤病人体内明显升高,能够反映病情严重及心功能损伤程度。本研究结果显示,研究组病人治疗后血清 CA-125、CRP、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$),表明丹参酮注射液联合胺碘酮治疗能够更好地降低病人 CA-125 及相关炎症细胞因子水平,从而保护心功能。

神经内分泌系统激活也在 AMI 并发房颤的发生、发展过程中起着重要作用。NT-proBNP 是由心肌细胞产生的利钠肽家族一员,属于天然激素,具有调节心脏功能的作用,可以用于评估心力衰竭程度,AMI 并发房颤病人 NT-proBNP 水平也明显升高,心率恢复正常后 NT-proBNP 水平下降,可用于评价治疗效果^[16]; Hcy 是蛋氨酸代谢过程中的中间产物,高 Hcy 血症是心血管疾病的危险因素,与病人预后关系密切;MPO 为血红素辅基的血红素蛋白酶,能产生自由基及多种反应性物质,参与动脉粥样硬化斑块的形成和发展过程,可以用于预测 AMI 病人体内炎性反应程度和预后^[17]。本研究结果显示,与对照组比较,研究组病人治疗后血清 NT-proBNP、Hcy、MPO 水平较低 ($P < 0.05$),表明丹参酮注射液联合胺碘酮治疗能有效降低病人血清 NT-proBNP、Hcy、MPO 水平,改善病人预后。随访

及不良反应情况观察结果显示,研究组不良反应发生率(5.40%)低于对照组(17.57%),研究组心力衰竭、房颤复发、心源性死亡的发生率均低于对照组 ($P < 0.05$),表明丹参酮注射液联合胺碘酮能够安全有效地降低病人缺血事件的发生,有利于降低死亡率。

综上所述,丹参酮注射液联合胺碘酮能有效降低急性心肌梗死并发房颤病人血清 CA-125 及相关细胞因子水平,提高治疗效果,降低不良反应发生率,并有效改善病人预后。

参考文献:

- [1] 黄小凤,胡昌兴.miRNA 与急性心肌梗死[J].心脏杂志,2016,28(1):117-119.
- [2] 葛洪霞,高炜,祖凌云.急性心肌梗死患者死因构成及危险因素分析[J].心血管病学进展,2015,36(2):146-150.
- [3] 骆家晨,戴黎明,魏毅东.急性心肌梗死后新发心房颤动的机制及风险预测的研究进展[J].江苏实用心电图学杂志,2016,25(4):298-302.
- [4] 郑常龙,刘春新,陈昕.急性心肌梗死患者住院期间死亡的危险因素分析[J].临床医学工程,2014,21(9):1123-1124.
- [5] 孔令军,谷守星,奚舜毅,等.丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合盐酸胺碘酮注射液治疗急性心肌梗死并发心房颤动 48 例疗效观察[J].河北中医,2013,35(1):96-97.
- [6] 王国忠.丹参酮 II A 磺酸钠注射液辅助治疗冠心病心绞痛临床观察[J].吉林医学,2014,35(7):1456-1456.
- [7] 陈可冀,张敏州,霍勇.急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2014,34(4):641-645.
- [8] 黄从新,张澍,马长生,等.心房颤动:目前的认识和治疗建议 2012[J].中华心律失常学杂志,2012,16(4):246-289.
- [9] 王柏颖,李琪,刘胜全,等.急性心肌梗死合并心房颤动危险因素的临床研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,32(3):332-333.
- [10] YOSHIZAKI T,UMETANI K,INO Y, et al .Activated inflammation is related to the incidence of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction[J].Intern Med,2012,51(12):1467-1471.
- [11] OGISO M,SUZUKI A,SHIGA T, et al .Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm[J].Journal of Arrhythmia, 2015,31(1):1-5.
- [12] 蒋晓磊.丹参酮 II A 磺酸钠注射剂的药理作用与临床应用研究进展[J].甘肃科技,2015,29(11):137-139.
- [13] 李波,刘景委,胡春阳,等.丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗冠心病心绞痛的临床疗效分析[J].安徽医药,2016,20(4):793-794.
- [14] 姚虹.急性心肌梗死患者血清几种常用肿瘤标志物检测[J].中国医刊,2012,47(9):59-60.
- [15] 段雯,潘莹,曹平,等.同型半胱氨酸、血清 CA125 水平与房颤的关系[J].医学临床研究,2014,31(11):2179-2181.
- [16] 张桂敏,滕雅轩.NT-pro-BNP 对急性心肌梗死并心房颤动患者的检测意义[J].中国医药指南,2017,15(3):110-111.
- [17] 伏长青,朱晓珏,曹晖.人髓过氧化物酶和心脏脂肪酸结合蛋白在急性心肌梗死诊断中的意义[J].临床输血与检验,2015,17(6):501-503.

(收稿日期:2017-08-12)

(本文编辑 王雅洁)