

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.031

曲美他嗪联合麝香保心丸治疗急性心肌梗死的效果研究

胡小清¹ 谢清¹ 王荣锋¹ 陆千军¹ 曾良富^{2Δ}

(1 四川友谊医院心血管内科 四川 成都 610000; 2 四川大学华西医院心血管内科 四川 成都 610041)

摘要 目的:研究曲美他嗪(TMZ)联合麝香保心丸(HMP)治疗急性心肌梗死的效果。**方法:**采用 40 只雄性 C57BL/6J 小鼠构建急性心肌梗死模型,随机分成 4 组,每组 10 只:(1)假手术组;(2)心肌梗死组;(3)心肌梗死+TMZ 组(TMZ 20 mg/Kg 灌胃,3 次/天);(4)心肌梗死+TMZ+HMP 组(HMP 14 mg/Kg 灌胃,3 次/天)。2 周后行心脏超声检查采集心功能参数左室舒张末内径、左室收缩末内径、室间隔厚度、舒张末期左室后壁厚度及射血分数。同时,对心脏标本行形态学分析。**结果:**TMZ+HMP 组左室舒张末内径、左室收缩末内径、舒张末期左室后壁厚度及射血分数均优于 TMZ 组(均为 $P<0.05$)。心肌组织 HE 及 PSR 染色显示 TMZ+HMP 组心肌细胞坏死及纤维化程度较其余组低。**结论:**曲美他嗪联合麝香保心丸治疗急性心肌梗死的效果较单用曲美他嗪更加显著。

关键词:曲美他嗪;麝香保心丸;冠心病;心肌梗死

中图分类号:R542.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)21-4124-04

Clinical Effects of Trimetazidine Combined with Heart-protecting Musk Pill on the Acute Myocardial Infarction

HU Xiao-qing¹, XIE Qing¹, WANG Rong-feng¹, LU Qian-jun¹, ZENG Liang-fu^{2Δ}

(1 Department of Cardiology, Friendship Hospital of Sichuan, Chengdu, Sichuan, 610000, China;

2 West China School Medicine/West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic value of trimetazidine(TMZ) combined with heart-protecting musk pill(HMP) on acute myocardial infarction. **Methods:** Totally 40 C57BL/6J male mice with acute myocardial infarction(AMI) were randomly divided into four groups ($n=10$, each group):(1)sham operation group.(2)AMI operation group.(3)AMI+TMZ group (TMZ, 20 mg/Kg,i.g,three times daily).(4)AMI+TMZ+HMP group (HMP, 14 mg/Kg,i.g, three times daily). Echocardiographic parameters such as left ventricle end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricle end-systolic diameter(LVESD), interventricular septum diameter(IVSD), left ventricular posterior wall diameter (LVPWD), and ejection fraction (EF%) will be acquired after giving different treatment for two weeks, simultaneously, the pathological staining and analysis will be performed by using the myocardial tissues. **Results:** (1)The cardiac function indicators in AMI+TMZ+HMP group such as LVEDD, LVESD, IVSD, LVPWD, and EF% were superior to other groups ($F=17.39, 11.75, 11.42, 21.41, 20.21, 23.97$, all $P<0.05$). The myocardial necrosis and fibrosis took place slightly in AMI+TMZ+HMP group. **Conclusions:** The therapeutic effects of trimetazidine combined with heart-protecting musk pill on acute myocardial infarction are remarkable.

Key words: Trimetazidine; Musk pill; Coronary disease; Myocardial infarction

Chinese Library Classification(CLC): R542.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)21-4124-04

前言

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)和心绞痛被列于全世界主要致死性心脏疾病^[1,2],心脏是一个对能量需求要求很高的器官,AMI 是心脏能量代谢紊乱和功能失衡综合作用的结果,其病理过程涉及游离脂肪酸的脂毒性、炎症因子的释放、氧化应激、血管内皮细胞功能异常、 Ca^{2+} 超载、补体系统的激活、心肌细胞的凋亡及线粒体功能障碍等^[3-5]。目前,AMI 的治疗主要包括溶栓、抗凝以及经皮冠状动脉介入治疗(percuta-

neous coronary intervention, PCI)^[6]。但是,这些治疗手段都不可避免地导致心肌缺血再灌注损伤,而心肌缺血再灌注损伤又会进一步加剧心肌细胞损害进程。因此,对上述病理过程中每个环节的有效干预直接影响到 AMI 患者病程的转归。研究表明曲美他嗪(trimetazidine, TMZ)具有调控脂肪酸 β -氧化、抑制炎症因子 IL-6、抗氧化应激、调控 Ca^{2+} 平衡、促进梗死后新生血管的产生、抑制心肌细胞凋亡及纤维化等作用^[3-5]。AMI 的现代治疗观点注重中西医结合疗法,麝香保心丸(heart-protecting musk pill, HMP)是由多种中药材提炼而成,具有保护血管内皮功能、促进血管新生、降低血液粘度、稳定易损斑块、抑制炎症反应、抑制血管钙化、强心、调节免疫、降低血脂及纤维蛋白原等作用^[7-9]。目前,有关同时运用 TMZ 和 HMP 治疗 AMI 的疗效的研究未见报道。本研究通过在 AMI 小鼠模型中同时运用 TMZ 和

作者简介:胡小清,主治医师,主要从事冠心病基础与临床研究,

E-mail: huxiaoqingyy@126.com

Δ 通讯作者:曾良富,教授,主任医师,主要从事冠心病基础与临床研究, E-mail: zengliangfuhx@126.com

(收稿日期:2016-11-16 接受日期:2016-12-12)

HMP 以观察其疗效,旨在为临床进一步优化 AMI 治疗方案提供参考。

1 资料和方法

1.1 实验动物及 AMI 模型的构建

将 40 只 6-8 周龄(平均体重 22.5±24.5 g)雄性 C57BL/6J 小鼠(湖南斯莱克景达实验动物有限公司)按随机数字表法均分为 4 组:(1)假手术组;(2)心肌梗死组;(3)心肌梗死 +TMZ 组(TMZ 20 mg/Kg,灌胃,3 次/天);(4)心肌梗死 +TMZ+HMP 组(HMP 14 mg/Kg,灌胃,3 次/天)。按照 Wei K 等^[10]的方法构建 AMI 模型,即将小鼠用 0.75-1%异氟烷吸入麻醉后,剃去胸部及腋下皮毛,随后气管插管并接上呼吸机检测生命体征。于左侧胸部第 4 肋间隙开胸暴露心脏并打开心包,于距左心房根部 2 mm 处用 7 号手术缝合线结扎冠脉左前降支,左室壁变苍白提示手术成功,缝合心包并逐层关闭胸腔,待小鼠苏醒后放回清洁笼具。假手术组操作过程和 AMI 手术组手术过程除了不给予冠脉前降支结扎以外其余一致,自术后第一天起给予 TMZ(北京万生药业有限责任公司,H20065167)和 HMP 干预(上海和黄药业有限公司,Z31020068)。

1.2 心脏超声检测

药物干预 2 周后,采用探头为 3.5-MHz 的超声检查仪(ViVid E9,GE 公司,美国)予小鼠行经胸 M-型多普勒超声成像检查^[11],即将小鼠用 0.75-1%异氟烷吸入麻醉后,剃除胸前及腋下皮毛后行超声检查并采集有效参数左室舒张末内径

(LVEDD)、左室收缩末内径(LVESD)、室间隔厚度(IVSD)、舒张末期左室后壁厚度(LVPWD)、以及射血分数(EF%)。

1.3 心肌组织病理学分析

断髓法处死小鼠并迅速取出心脏置于 10%KCL 溶液中,待心腔内残留血液充分洗净后放于 10%甲醛溶液中固定,以 4-5 μ m 厚度行病理切片,用于苏木素-尹红(haematoxylin-eosin, HE)及天狼星红(picrosirius red, PSR)染色。染色后的切片采用 400 倍放大倍数镜头镜下观察(Nikon Eclipse 80i, Japan),衡量纤维化程度的胶原容积定量分析采用阳性胶原面积在所有胶原面积和心肌细胞面积总和中所占比重,数据的分析采用相应科研软件(Image-Pro Plus 6.0)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,先进行正态性及方差齐性检验,符合条件者行单因素方差分析(one-way ANOVA)比较多组间差异,两组均数间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠心脏功能改善情况的比较

药物干预 2 周后予 C57BL/6J 小鼠行经胸 M 型心脏超声检测评估心脏功能情况(表 1),结果显示在 TMZ 和 HMP 联合干预组心脏功能学参数左室舒张末内径、左室收缩末内径、室间隔厚度、舒张末期左室后壁厚度及射血分数优于其余组,差异有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。

表 1 C57BL/6 小鼠接受不同干预 2 周后心脏超声结果的改变($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Echocardiographic parameters of C57BL/6 mice accepted different treatment after 2 weeks($\bar{x} \pm s$)

Parameters	Control group		Treatment group	
	Shame	AMI	AMI+TMZ	AMI+TMZ+HMP
LVEDD(mm)	4.11±0.04	4.78±0.10 ^a	4.44±0.10	4.15±0.14 ^b
LVESD(mm)	2.37±0.08	3.07±0.12 ^a	2.74±0.06	2.46±0.10 ^b
IVSD(mm)	0.44±0.01	0.60±0.03 ^a	0.52±0.03	0.45±0.01 ^b
LVPWD(mm)	0.59±0.02	0.89±0.04 ^a	0.70±0.04	0.59±0.02 ^b
EF(%)	62.10±1.22	62.10±1.22	50.60±1.60	57.40±3.24 ^b

Note: AMI, acute myocardial infarction; TMZ, Trimetazidine; HMP, heart-protecting musk pill; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; IVSD, left ventricular septum diastolic; LVPWD, left ventricular posterior wall diameter; EF, ejection fraction. ^a $P < 0.05$ vs. all other groups; ^b $P < 0.05$ vs. AMI and AMI+TMZ.

2.2 各组小鼠心肌梗死面积和心肌纤维化程度的比较

从 C57BL/6J 小鼠心脏标本大体(图 1A)可见 TMZ 和 HMP 联合处理组心肌梗死范围低于其余组,对心肌组织行 HE 染色镜下观察发现实验组左心室腔较对照组缩小,乳头肌增粗,在实验组内心肌组织梗死是由心外向心内进展,TMZ 和 HMP 联合干预组梗死程度低于其余组(图 1B)。同时,梗死后心肌细胞间会出现大量的炎症细胞浸润,并且在联合处理组炎症反应的程度比其它组低(图 1C)。心梗后在炎症反应产生的同时会导致心肌组织纤维化,在对心肌组织行 PSR 染色发现实验组心肌组织间大量胶原聚集,网状排列,但在联合处理组胶原沉积程度比其余组要低(图 2A),定量分析(图 2B)发现 TMZ 和 HMP 联合干预胶原聚集量小于其余组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

随着新型口服抗凝药及 PCI 手术的日益成熟,AMI 患者的死亡率较前明显降低。虽然 PCI 可即刻恢复梗死心肌血供,避免了心肌组织进一步坏死,但是传统的治疗仍限于调脂、抗凝、 β 受体阻滞剂、ACEI 制剂的使用,而对心肌缺血再灌注损伤所导致的一系列后续效应没有给予有效干预,比如内皮细胞损伤、炎症反应、氧化应激、 Ca^{2+} 超载、心脏能量代谢的失衡、心肌细胞的凋亡等。

TMZ 为 3-酮脂酰-乙酰辅酶A硫解酶抑制剂,具有调控脂脂肪酸 β -氧化、抑制炎症因子 IL-6、抗氧化应激、调控 Ca^{2+} 平衡、促进梗死后新生血管的产生、抑制心肌细胞凋亡及纤维化等作用^[3-5]。更重要的是,TMZ 可有效保护作为心肌细胞主要能量来

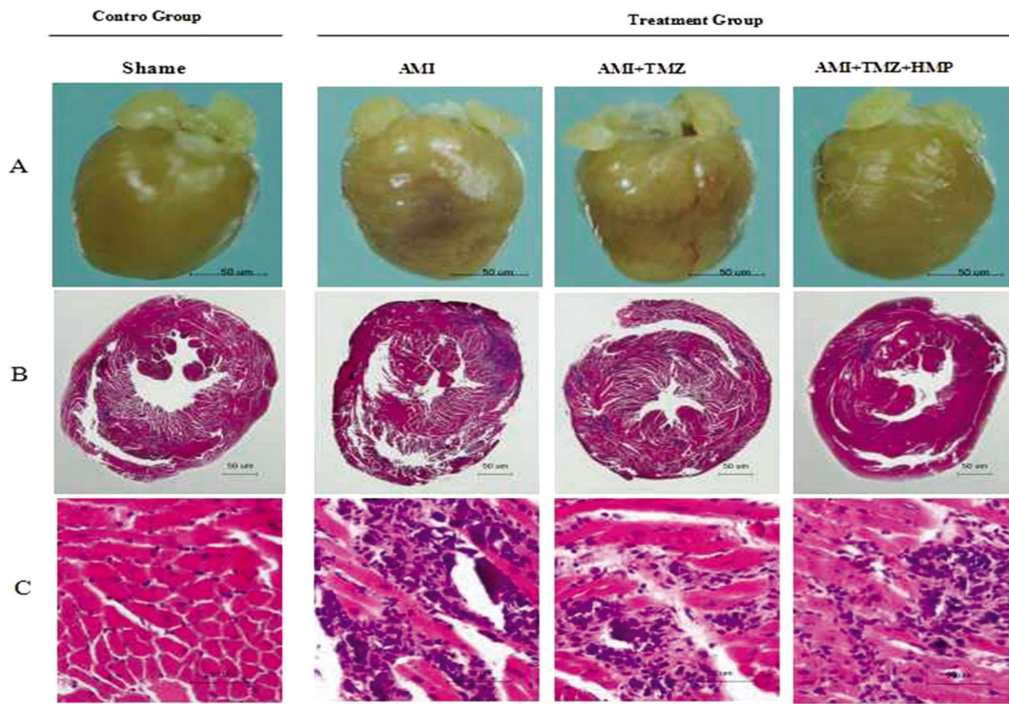


Fig.1 A: gross observation of hearts; B:hematoxylin and eosin(HE) staining of whole hearts (magnification, $\times 1$); C: HE staining of heart sections (magnification, $\times 20$)

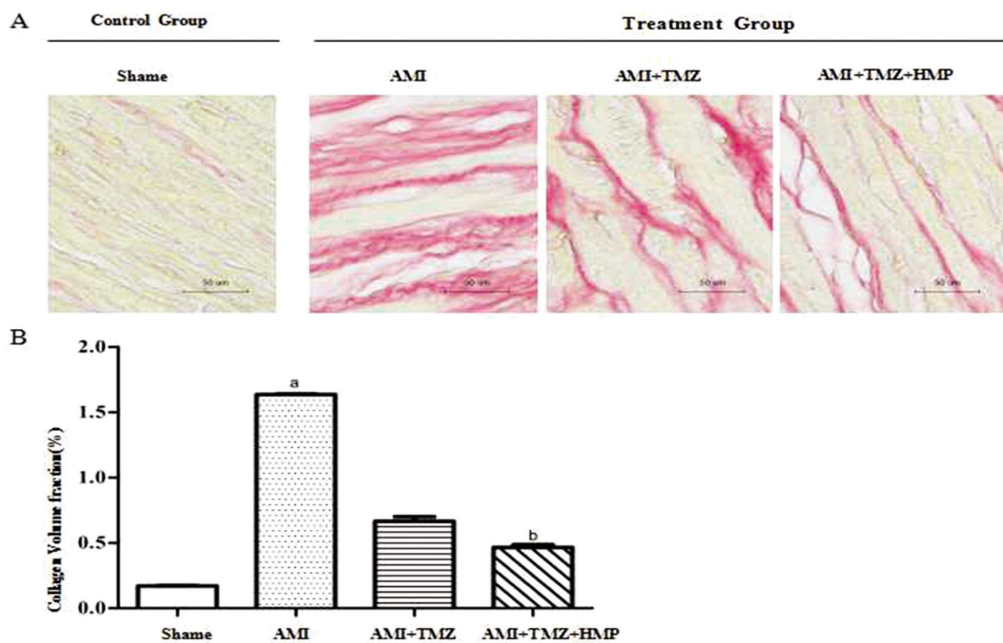


Fig.2 A: Picrosirius red staining of hearts(magnification, $\times 40$); B: Collagen Volume fraction(%); ^a $P < 0.05$ vs. all other groups; ^b $P < 0.05$ vs. AMI and AMI+TMZ.

源的线粒体^[12,13]、通过 Akt/eNOS 信号途径保护血管内皮祖细胞生物学功能^[14]、预处理间充质干细胞后可促进缺血再灌注损伤心肌组织血管生成^[15]、不增加机体胰岛素抵抗^[16]以及提高老年急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者心率变异性^[17]。虽可用于 AMI 患者的巩固治疗,但不适用于帕金森病、全身衰弱、肝肾功能损害的 AMI 患者,也不具备调节免疫、稳定易损斑块作用。AMI 的现代治疗观点注重中西医结合疗法,中医有着悠久的历史,具有西医不可替代的优势,中西医结合可取长补短,疗效互长。HMP 是由多种中药材提炼而成,具有保护血管内皮功能、促进血管新生、降低血液粘度、稳定易损斑块、抑制炎症反应、抑制血管钙化、强心、调节免疫、降低血脂及

纤维蛋白原等作用^[7-9]。

本研究通过构建 AMI 模型发现 TMZ 联合 HMP 处理的 C57BL/6J 小鼠心功能指标左室舒张末内径、左室收缩末内径、室间隔厚度、舒张末期左室后壁厚度及射血分数改善程度优于其余组($P < 0.05$)。从心脏标本大体看联合干预后的梗死范围小于其余组,同时心肌细胞 HE 染色也证实联合处理组的炎症细胞浸润更少。炎症细胞会释放炎症细胞因子如 IL-6、TNF- α 等,这些细胞因子又会进一步促进成纤维细胞增殖,产生大量胶原并沉积于心肌细胞。因此,本实验通过 PSR 染色进一步探讨了 TMZ 和 HMP 联合后对心肌纤维化程度的改善情况。结果发现,联合处理组胶原沉积程度明显减少,比单独使用效果更好

($P < 0.05$)。出现上述与既往实验不同结果推测可能是二者联合使用后具有协同作用,也进一步说明中西医结合疗法较传统的治疗方法更具优势。

总之, TMZ 联合 HMP 治疗 AMI 的效果较单用 TMZ 更加显著,具有较好的临床运用前景。

参考文献(References)

- [1] Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2197-2223
- [2] Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the global burden of disease 2010 study[J]. Circulation, 2014, 129(14): 1493-501
- [3] Liu Z, Chen JM, Huang H, et al. The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway [J]. Metabolism, 2016, 65 (3): 122-130
- [4] He F, Xu BL, Chen C, et al. Methylophipogonanone A suppresses ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis in mice via activating PI3K/Akt/eNOS signaling pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(6): 763-771
- [5] Yang Q, Yang K, Li AY. Trimetazidine protects against hypoxia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by increasing microRNA-21 expression [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (4): 3735-3741
- [6] Coordinadores, Worner F, Cequier A, et al. Comments on the ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation [J]. Rev EspCardiol, 2013, 66(1): 5-11
- [7] 王国政, 王会平, 朱安平. 麝香保心丸治疗稳定性心绞痛的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 23(3): 90-91
Wang Guo-zheng, Wang Hui-ping, Zhu An-ping. Therapeutic effect of heart-protecting musk pill on Stable angina pectoris [J]. Cardiovascular Disease Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine, 2015, 23(3): 90-91
- [8] 张旭升, 朱平先, 黄战军, 等. 麝香保心丸对实验大鼠血管钙化的作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1): 52-54
Zhang Xu-sheng, Zhu Ping-xian, Huang Zhan-jun, et al. Effect of Shexiang Baoxin Pill on Vascular Calcification in Model Rats [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/CEREBROVASCULAR DISEASE, 2015, 13(1): 52-54
- [9] 杜文惠, 彭凤芹, 谢素屏, 等. 麝香保心丸对急性心肌梗死患者左室重构的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 268-269
Du Wen-hui, Peng Feng-qin, Xie Su-ping, et al. Shexiang Baoxin Pill on the ventricular remodeling of acute myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2011, 31(2): 268-269
- [10] Wei K, Serpooshan V, Hurtado C, et al. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart [J]. Nature, 2015, 525(7570): 479-485
- [11] Bian ZY, Huang H, Jiang H, et al. LIM and cysteine-rich domains 1 regulates cardiac hypertrophy by targeting calcineurin/nuclear factor of activated T cells signaling[J]. Hypertension, 2010, 55(2): 257-263
- [12] Kuzmich J, Parra V, Verdejo HE, et al. Trimetazidine prevents palmitate-induced mitochondrial fission and dysfunction in cultured cardiomyocytes[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 91(3): 323-336
- [13] Cavar M, Ljubkovic M, Bulat C, et al. Trimetazidine does not alter metabolic substrate oxidation in cardiac mitochondria of target patient population[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(9): 1529-1540
- [14] Wu Q, Qi B, Liu Y, et al. Mechanisms underlying protective effects of trimetazidine on endothelial progenitor cells biological functions against H_2O_2 -induced injury: involvement of antioxidation and Akt/eNOS signaling pathways [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 707(1-3): 87-94
- [15] Hu X, Yang J, Wang Y, et al. Mesenchymal stem cells preconditioned with trimetazidine promote neovascularization of hearts under hypoxia/reoxygenation injury [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16991-17005
- [16] Ussher JR, Keung W, Fillmore N, et al. Treatment with the 3-ketoacyl-CoA thiolase inhibitor trimetazidine does not exacerbate whole-body insulin resistance in obese mice [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 349(3): 487-496
- [17] Zhang J, He S, Wang X, et al. Effect of trimetazidine on heart rate variability in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(1): 75-78
- [17] Akkari M, Schmitt D, Jeandel C, et al. Nodular recurrence and hypothyroidism following partial thyroidectomy for benign nodular thyroid disease in children and adolescents [J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2014, 78(10): 1742-1746
- [18] Yim J H, Kim W B, Kim E Y, et al. The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011, 96 (7): 2049-2056
- [19] Vasia G, O'Neill C J, Sidhu S B, et al. Reoperative surgery for bilateral multinodular goitre in the era of total thyroidectomy [J]. British Journal of Surgery, 2012, 99(5): 688-692
- [20] 方二锁. 甲状腺手术后并发症的预防及处理 [J]. 中国实用医刊, 2014, 41(12): 66-68
Fang Er-suo. The prevention and treatment of complications after thyroid surgery [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2014, 41(12): 66-68
- [21] 晁霞. 甲状腺手术后并发症的预防及处理[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(13): 1848-1849
Chao Xia. The prevention and treatment of complications after thyroid surgery[J]. Public Medical Forum Magazine, 2015, 19(13): 1848-1849

(上接第 4088 页)