

老年及成年 AMI 患者心肌缺血预适应保护作用的对比分析

冯伟萍 唐其柱

摘要 目的 研究缺血预适应对不同年龄 AMI 患者保护作用的异同及内在机制。**方法** 按年龄将 66 例急性心肌梗死病人分为成年组 (<65 岁, $n=30$) 和老年组 (≥ 65 岁, $n=36$), 再依据是否有梗死前心绞痛或既往心绞痛, 每组各分为两个亚组: 缺血预适应组, 无缺血预适应组。分别对各组及各亚组的基线指标、临床指标、短期预后进行回顾性分析。**结果** 成年组内, 缺血预适应组的 LVEF 明显高于无缺血预适应组 ($P=0.041$), CK-MB、心脏事件发生率明显低于无缺血预适应组 ($P<0.049$), 而老年组内, 缺血预适应组的 LVEF、CK-MB、心脏事件发生率, 与无缺血预适应组相比无明显差异。**结论** 缺血预适应的保护作用在老年人减弱。

关键词 缺血预适应 急性心肌梗死 保护作用

Comparative Analysis of Protective Effects of Ischemic Preconditioning in Different Age of AMI Patients. Feng Weiping, Tang Qizhu. Department of Cardiology, The people's Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To investigate the protective effects of ischemic preconditioning in different age of AMI patients. **Methods** The samples were divided into 2 groups: adult group (<65 year, $n=30$) and old age group (≥ 65 year, $n=36$). And then based on whether had ischemic preconditioning, each group was subdivided into two subgroups: ischemic preconditioning group and non-ischemic preconditioning group. We compared the difference of the baseline indicators, clinical parameters and short-term prognosis in groups and subgroups retrospectively. **Results** In adult group, ischemic preconditioning group's LVEF was higher than non-ischemic preconditioning group's ($P=0.041$), and compared with non-ischemic preconditioning group, the incidence of heart failure, cardiogenic shock and death in ischemic preconditioning group was lower ($P=0.049$). In old age group, there was no significant difference between ischemic preconditioning and non-ischemic preconditioning group ($P>0.05$). **Conclusion** Protective effect of ischemic preconditioning decline in the elderly.

Key words Ischemic preconditioning; Acute myocardial infarction; Protective effect

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 严重威胁人类生命健康, 研究 AMI 临床过程及预后的影响因素非常重要。心肌缺血预适应 (ischemic preconditioning, IP), 指预先 1 次或反复短时间缺血, 使心肌在其后长时间缺血中得到保护, 心肌耐受能力增强, 心肌细胞死亡得以延缓。本研究将 66 例 AMI 患者分为成年组和老年组, 依据是否有缺血预适应, 每组再分成两个亚组, 比较其临床指标和短期预后。旨在对比分析缺血预适应对老年及成年 AMI 患者保护作用的异同, 并进一步探讨其机制。

对象与方法

1. 对象: 笔者医院心内科 2006 ~ 2009 年收治的确诊为 AMI 的 196 例患者, 筛选出心脏彩超、心肌梗死 3 项联合检测

(肌钙蛋白 I、磷酸肌酸激酶同工酶、肌红蛋白) 均具备的急性心肌梗死 66 例。根据年龄 <65 岁与 ≥ 65 岁, 将此 66 例 AMI 患者分为两组: 成年组 30 例, 老年组 36 例。每组依据心梗前是否有缺血预适应, 再各自分为 2 个亚组。成年组内, 男性 26 例, 女性 4 例; 年龄 25 ~ 63 岁, 平均 50.27 ± 8.76 岁。老年组内, 男性 31 例, 女性 5 例; 年龄 65 ~ 93 岁, 平均 75.42 ± 7.15 岁。66 例病人的临床表现、心电图动态改变、心肌酶谱变化, 均符合世界卫生组织 (WHO) 制定的 AMI 诊断标准。而 AMI 前 24h 或 1 周内反复心绞痛, 以及 AMI 前长期 (1 个月以上) 反复心肌缺血, 均属于有缺血预适应。

2. 观察指标: (1) 基线指标: 性别, 高血压史, 糖尿病史, 梗死前是否有缺血预适应。本研究将近期缺血预适应与远期缺血预适应综合分析, 均纳入缺血预适应组。AMI 前 24h 或 1 周内反复短暂心肌缺血, 使心肌在其后长时间缺血中得到保护, 称为近期缺血预适应。而 AMI 前有冠心病、心绞痛反复发作史, 促使侧支循环在长期 (1 个月以上) 反复缺血刺激下形成, 实现对心肌的保护作用, 称为远期缺血预适应。近期

缺血预适应与远期缺血预适应对心肌均有一定的保护作用。

(2)临床指标:左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTn I)、磷酸肌酸激酶同工酶(creatine phosphate kinase isoenzyme, CK-MB)、肌红蛋白(myoglobin, MYO) LVEF 能灵敏地反映左心功能,故已成为重要的心肌泵功能指标,广泛应用于临床诊断及药物研究。cTn I、CK-MB、MYO 均是心肌坏死标志物(cTn I 是心肌组织损伤的确定性标志物,CK-MB 是心肌酶谱之一,MYO 是心肌缺血坏死的标志物),称为心肌梗死 3 项联合检测,近年来广泛用于临床诊断。

(3)短期预后:心力衰竭、心源性休克及院内病死率。

3. 统计学处理:应用 SPSS16.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料采用非参数检验,各组以平均秩次表示。计数资料采用 χ^2 检验的四格表法。并应用析因分析方法进行统计。 $P > 0.05$ 为差异无显著性, $P < 0.05$ 为差异有显著性。 $0.05 < P < 0.1$,为在 0.1 水平上有

明显差异。

结 果

1. 成年组与老年组基线指标比较:表 1 所示为成年组与老年组的基线指标比较,年龄、高血压史、糖尿病史这 3 项指标,两组差异性明显($P < 0.05$)。而成年组和老年组中,缺血预适应发生率无明显差异($6:3, 20.0\%:8.3\%, P = 0.310$)。成年组内男、女性所占比例,与老年组相比,无明显差异($P = 1.000$)。说明此次研究,成年组、老年组的基线指标不同之处在于:年龄、高血压史、糖尿病史。拟于此 3 项指标进行析因分析。短期预后各项中,成年组有 4 例心脏事件发生,其中缺血预适应组 0 例,无缺血预适应组 4 例。老年组有 13 例心脏事件发生,其中缺血预适应组 5 例,无缺血预适应组 8 例。心脏事件发生率包括心力衰竭、心源性休克及死亡发生率。

表 1 成年组与老年组基线指标的比较

基线指标	成年组(<i>n</i> = 30)	老年组(<i>n</i> = 36)	<i>P</i>	
年龄(岁)	50.27	75.42	<0.0001	<i>t</i> 检验,正态
男性:女性	26:4	31:5	1.000	四格表的校正公式
高血压史[<i>n</i> (%)]	13(43.3)	25(69.4)	0.033	四格表的一般公式
糖尿病史[<i>n</i> (%)]	1(3.3)	10(27.8)	0.008	四格表的一般公式
缺血预适应[<i>n</i> (%)]	6(20.0)	3(8.3)	0.310	四格表的校正公式

2. 每组的 2 个亚组间进行比较:成年组内,急性心肌梗死前有缺血预适应的患者 15 例,无缺血预适应的患者 15 例,比较此两亚组的 LVEF、cTn I、CK-MB、MYO,见表 2。统计分析结果可见,成年组内,缺血预适应组的 LVEF 明显高于无缺血预适应组($P < 0.05$),而 CK-MB 及 MYO 峰值明显低于无缺血预适应组($P < 0.05$),差异均有显著性。仅 cTnI 这项检查指标缺血预适应组低于无缺血预适应组,但差异无显著性($P > 0.05$)。成年组内,两亚组的心脏事件发生率具有明显差异, $P < 0.05$,缺血预适应组的心脏事件发生率为 0,无缺血预适应组的心脏事件发生率为 26.7% ($P = 0.049$)。老年组内,急性心肌梗死前有缺血预适应的患者 18 例,无缺血预适应的患者 18 例,表 3 所示为两亚组的 LVEF、cTn I、CK-MB、MYO 比较结果。虽然成年组内,缺血预适应组的 LVEF 高于无缺血预适应组,cTn I、CK-MB 峰值低于无缺血预适应组,但差异均无显著性, $P > 0.05$ 。仅 MYO 这项指标($P < 0.05$),缺血预适应组明显低于无缺血预适应组。老年组内,缺血预适应组的心脏事件发生率与无缺血预适应组相比,无明显差异。分别为 27.8% 及 44.4% ($P = 0.298$)。

表 2 成年组内两亚组 LVEF, cTn I, CK-MB, MYO 峰值比较

组别	<i>n</i>	正态 LVEF(%)	非参 cTn I	非参 CK-MB	非参 MYO
缺血预适应组	15	52.80 ± 6.29	12.60	10.73	10.81
无缺血预适应组	15	47.13 ± 8.05	18.40	20.27	20.73
<i>P</i>		0.041	0.071	0.003	0.004

表 3 老年组内两亚组 LVEF, cTn I, CK-MB, MYO 峰值比较

组别	<i>n</i>	正态 LVEF(%)	非参 cTn I	非参 CK-MB	非参 MYO
缺血预适应组	18	47.72 ± 10.25	17.11	16.61	14.72
无缺血预适应组	18	43.61 ± 10.57	19.89	20.39	22.28
<i>P</i>		0.245	0.429	0.282	0.031

3. 析因分析:如表 4 所示,进行析因分析,统计结果显示:成年组与老年组在 0.1 水平上有显著差异($F = 3.195, P = 0.079$)。有高血压史与无高血压史无明显差异($F = 0.151, P = 0.699$),有糖尿病史与无糖尿病史无明显差异($F = 0.848, P = 0.362$)。说明,影响 LVEF 的基线指标是年龄组别,即是否是老年组。

表 4 成年组老年组不同病史 AMI 患者的 LVEF

病史	成年组			老年组					
	有糖尿病	无糖尿病		有糖尿病			无糖尿病		
有高血压病史	0.58	0.55	0.40	0.29	0.42	0.46	0.45	0.50	0.50
		0.52	0.24	0.54	0.42	0.40	0.58	0.52	0.38
		0.50	0.43	0.58			0.40	0.46	0.4
		0.52	0.50				0.30	0.50	0.55
		0.65	0.60				0.10	0.52	0.60
		0.50	0.54				0.42	0.60	0.55
无高血压病史		0.52	0.54	0.50	0.54		0.45	0.52	0.46
		0.38	0.52	0.40			0.50	0.55	0.25
		0.45	0.45				0.45	0.38	
		0.56	0.50						
		0.45	0.52						
		0.48	0.56						

讨 论

本研究结果显示:①成年组中,缺血预适应组 LVEF 值明显高于无缺血预适应组 ($P<0.05$),CK-MB 峰值及心脏事件发生率明显低于无缺血预适应组 ($P<0.05$),差异有显著性;②老年组中,缺血预适应组 LVEF 值高于无缺血预适应组 ($P>0.05$),CK-MB 峰值及心脏事件发生率低于无缺血预适应组 ($P>0.05$),但差异无显著性。说明:缺血预适应的保护作用在各年龄 AMI 患者中普遍存在,但在老年人作用减弱。心肌缺血预适应(IP)使心肌在其后长时间缺血中得到保护,延缓缺血心肌的致命性细胞损伤^[1]。具体表现在:有梗死前心绞痛或既往心绞痛的 AMI 病人,与无 IP 的 AMI 病人相比,其左室射血分数较高,心肌梗死范围较小,心脏事件发生率较低。IP 的保护作用可明显削弱 AMI 病人再灌注后无复流现象引起的不良预后影响^[2]。缺血预适应的保护作用在老年人减弱,Abete 的实验证实了此观点,本研究分析进一步支持这一看法^[3,4]。IP 可分为早期缺血预适应与延迟缺血预适应,延迟缺血预适应的保护作用在老年人减弱甚至消失^[4,5]。原因在于:①老年人心肌细胞代谢衰退,线粒体功能障碍,氧自由基水平增加^[6,7];②缝隙连接蛋白 43 (connexin, Cx43)的水平降低^[8];③年龄增加,易于发生心肌细胞和线粒体钙超载^[9-11];④某些调控血管再生的关键因素在老年人心脏中发生了改变^[12]。并且,老年人心脏对缺血更敏感,及短暂缺血刺激后去甲肾上腺素释放减少^[3]。而以上这些因素,在中青年人群中较少出现。

临床实践中,部分 AMI 老年患者经完善治疗后,生命体征较稳定,预后较好。而许多中青年因突发 AMI,预后较差。因为:老年患者长期慢性心肌缺血,

病程长和多支病变,有助于侧支循环建立;多数中青年 AMI 患者初次发病即呈典型急性心肌梗死临床过程,无缺血预适应保护作用。其实,有梗死前心绞痛或既往心绞痛的中青年 AMI 患者,其缺血预适应的保护作用更强,预后更好。国外对于缺血预适应几乎都限于动物实验和基础研究。国内关于缺血预适应保护作用在老年人减弱的临床研究很少,且还没有利用心肌梗死 3 项检查指标进行这方面的统计分析。从本研究结果可提出观点:急性心梗前无缺血预适应的老年 AMI 患者预后较差,尤其需慎重治疗。有缺血性心肌病的中青年患者平日可适当进行运动,加强缺血预适应的保护作用。此外,依据年龄、病情等如何预调心肌缺血预适应保护作用,有待进一步研究探讨。

参考文献

1 牟善初. 心肌缺血预适应(综述)[J]. 国外医学老年学分册, 1996,17(5):193

2 Iwakura K, Ito H, Kawano S, *et al.* Predictive factors for development of the no-flow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(2):472-477

3 Abete P, Ferrara N, Cioppa A, *et al.* Preconditioning does not prevent postischemia dysfunction in aging heart. J Am Coll Cardiol, 1996, 27: 1777-1786

4 Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, *et al.* Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart? J Am Coll Cardiol, 1997, 30(4):947-954

5 Kliner RA, Rezkalla SH. Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology[J]. Cardiovasc Res, 2006, 70:297-307

6 Tonska K, Solyga A, Bartnik E. Mitochondria and aging: innocent bystanders or guilty parties[J]. J Appl Genet, 2009, 50:55-62

(下转至第 105 页)

数学者认为,与高龄、原发病治疗欠及时、急性期有严重皮损和剧烈疼痛等因素相关^[5]。PHN 常呈持续性剧痛,对患者日常生活影响较大,而目前预防后遗神经痛的有效方法之一是早期给予足量的强有力抗病毒药物治疗,但仍难以避免 PHN 的发生^[6]。此外,该疗法不良反应较大,也限制了对老年患者的使用,故为预防 PHN 的发生,临床上有必要寻求更为安全有效的早期干预措施。

既往的研究揭示带状疱疹急性期针刺放血治疗对防止 PHN 的发生,具有良好的疗效。本研究采用开放式研究,针对带状疱疹急性期患者,在应用维生素 B₁ 和维生素 B₁₂ 神经营养药物基础上,给予针刺放血等治疗措施早期干预,并与西医抗病毒、镇痛治疗在同样基础上进行对照。经 3 个疗程临床观察,可见治疗组 VAS 评分从疗后第 6 天开始减低,并持续至治疗后第 18 天,与对照组比较差异有显著性,提示在同样神经营养药物治疗基础上,针刺放血治疗带状疱疹性神经痛在止痛方面较西医抗病毒、镇痛治疗起效快,近期疗效好,且能更好地预防 PHN 发生。带状疱疹,俗称“缠腰火丹”,中医学认为其多由湿热毒邪侵袭及肝胆火盛而起,毒热互结,郁蒸肌肤则红肿发疱;热毒瘀血阻遏经络,经气不通,不通则痛,故本病病机之关键在于“邪热郁阻”。治疗上应抓住其核心,辨证施治,及时消除火热、湿、毒、瘀血等病理因素,疏通经络,通络止痛,才能永绝后患。带状疱疹属自限性疾病,早期皮损结痂、疼痛缓解越早,患者所受痛苦越少,PHN 的发生也会越少,即早期及时充分治疗有助于减少 PHN 的发生。针刺放血属中医外治法,能施术于局部而调节于整体,方法简捷,可弥补内治法的不足。针对本病火热、湿、毒、瘀血等邪热郁阻之实,笔者首选络刺泄血法,泄其火热毒瘀,祛其湿热邪毒。其法源于《灵枢·官针》篇曰“络刺者,刺小络之血脉也”,络刺放血可祛瘀生新,泄火清热,祛湿排毒,可令血出邪尽,疏通瘀滞,通达气血,从而达到通则不痛

之目的。同时辅以针刺治疗助其泄火清热,祛湿止痛。方中侠溪、丘墟为足少阳经荥、原穴,蠡沟为足厥阴经络穴,三穴合用可清热泄火、行气止痛;内庭、曲池、公孙分别为足阳明经荥穴、手阳明经合穴及足太阴脾经络穴,三穴合用可清热除湿,健脾调气;支沟为手少阳三焦经经穴,又有“肋间支沟求”一说,为治胁痛之效穴;以上诸穴合用可达清热泄火除湿,舒肝行气止痛之效。现代医学证实,刺络放血疗法可直接扩张病患部位血管,改善局部血液循环,增进皮肤免疫因子释放,增强局部抗病能力,减轻或解除无菌性炎症状态,加快新陈代谢,促进疱疹消退及受损神经修复^[7]。同时针刺穴位可激发体内释放内啡肽等镇痛物质,从而达到镇痛止痛的效果^[8]。

综上所述,在同样应用维生素 B₁/B₁₂ 神经营养药物基础上,针刺放血治疗带状疱疹性神经痛,在止痛方面较西医抗病毒、镇痛治疗起效较快,近期疗效好,且能更好地预防 PHN 发生,值得在临床研究推广。今后需进一步扩大样本量进行深入研究,并开展相应实验室研究,更好地阐明机制,更好地应用于临床。

参考文献

- Opstelten W, Mauritz JW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Family practice*, 2002,19(5):471-475
- Thyregod HG, Rowbotham MC. Natural history of pain following Herpes zoster. *Pain*, 2007,128(1-2):148-156
- 赵辨. 临床皮肤病学. 南京:江苏科技出版社,2001:302
- 朱月萍. 顽固性眼带状疱疹后神经痛临床治疗及随访观察. *中国疼痛医学杂志*,2003,9(3):134-137
- Jung BF, Johnson BW Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*, 2004 62(9):1545-1551
- Pavan - langston D. Herpes zoster antiviral and pain management. *Ophthalmology*, 2008,115(2):13-20
- 庞素芳, 鲍家铸. 刺络拔罐围刺为主治疗高原带状疱疹疗效观察. *中国针灸*, 2003, 23(4):207-209
- 林佩文, 王佩. 实验针灸学. 上海:上海科技出版社,1999:143

(收稿:2010-01-27)

(上接第 93 页)

- Judge S, Leeuwenburgh C. Cardiac mitochondrial bioenergetics, oxidative stress, and aging[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2007,292:C1983-C1992
- Schulz R, Boengler K, Totzeck A, et al. Connexin 43 in ischemic pre- and post-conditioning[J]. *Heart Fail Rev*,2007,12:261-266
- Kaplan P, Jurkovicova D, Babusikova E, et al. Effect of aging on the expression of intracellular Ca²⁺ transport proteins in a rat heart[J]. *Mol Cell Biochem*,2007,301:219-226
- Lesnfsky EJ, Hoppel CL. Cardiolipin as an oxidative target in cardiac

mito—choudria in the aged rat[J]. *Biochim Biophys Acta*,2008,1777(7-8):1020-1027

- Murphy E, Steenbergen C. Preconditioning: the mitochondrial connection[J]. *Annu Rev Physiol*,2007,69:51-67
- Cai D, Xaymardan M, Holm JM, et al. Age - associated impairment in TNF - {alpha} cardioprotection from myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2003,285:H463-H469

(收稿:2010-04-08)

(修回:2010-04-22)