

曲美他嗪对急性心肌梗死患者肝肾功能及血糖的影响研究

汤秀英¹, 李润军², 杨红梅¹, 韩孝宇¹, 赵甲彧¹, 侯萍¹, 王庆胜¹, 荆全民³

【摘要】 目的 探讨曲美他嗪对急性心肌梗死(AMI)患者肝肾功能及血糖的影响。**方法** 选取2014年1月—2016年1月在秦皇岛市第一医院CCU住院的AMI患者220例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组110例。对照组患者给予常规治疗,观察组患者在常规治疗基础上加用曲美他嗪治疗。比较两组患者基础药物使用情况、手术治疗情况,治疗前和治疗2 d后血浆肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,治疗前和治疗6 d后血浆心肌钙蛋白I(cTnI)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)、尿素氮水平及血糖。**结果** 观察组1例患者自动出院而退出研究。两组患者使用阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、低分子肝素钙、β-受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、他汀类药物及硝酸酯类药物者所占比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者罪犯血管、置入支架数、行冠状动脉介入治疗者所占比例、TIMI血流分级0~2级者所占比例及行血栓抽吸术者所占比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前两组患者血浆CK、CK-MB、cTnI水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗2 d后观察组患者血浆CK、CK-MB水平低于对照组,治疗6 d后观察组患者血浆cTnI水平低于对照组($P<0.05$)。治疗前两组患者血浆ALT、AST、Cr、尿素氮水平及血糖比较,差异无统计学意义($P>0.06$);治疗6 d后观察组患者血浆ALT、AST水平及血糖低于对照组($P<0.05$),而两组患者血浆Cr和尿素氮水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 曲美他嗪对AMI患者具有一定的心肌保护作用,并能有效改善患者肝功能及调节血糖,而对肾功能则无明显影响。

【关键词】 心肌梗死;曲美他嗪;肝功能;肾功能;血糖

【中图分类号】 R 542.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.01.007

汤秀英,李润军,杨红梅,等.曲美他嗪对急性心肌梗死患者肝肾功能及血糖的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(1):26-29.[www.syxnf.net]

TANG X Y, LI R J, YANG H M, et al. Impact of trimetazidine on hepatic and renal function, and blood glucose of patients with acute myocardial infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25(1): 26-29.

Impact of Trimetazidine on Hepatic and Renal Function, and Blood Glucose of Patients with Acute Myocardial Infarction TANG Xiu-ying¹, LI Run-jun², YANG Hong-mei¹, HAN Xiao-yu¹, ZHAO Jia-yu¹, HOU Ping¹, WANG Qing-sheng¹, JING Quan-min³

1. Department of Coronary Care Unit, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

2. Department of Emergency Medicine, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

3. Department of Cardiology, General Hospital of Shenyang Military Area Command, Shenyang 110000, China

Corresponding author: TANG Xiu-ying, E-mail: 13472996700@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of trimetazidine on hepatic and renal function, and blood glucose of patients with acute myocardial infarction. **Methods** From January 2014 to January 2016, a total of 220 inpatients with acute myocardial infarction were selected in the Department of Coronary Care Unit (CCU), the First Hospital of Qinhuangdao, and they were divided into control group and observation group, each of 110 cases. Patients of control group received conventional treatment, while patients of observation group received extra trimetazidine based on conventional treatment. Usage of essential medicine, surgical treatment, plasma levels of CK and CK-MB before treatment and after 2 days of treatment, plasma levels of cTnI, ALT, AST, Cr, BUN, and blood glucose before treatment and after 6 days of treatment were compared between the two groups. **Results** One case of observation group withdrew from the study due to against-advice discharge. No statistically

基金项目: 秦皇岛市科学技术计划项目 (201502A218)

1. 066000 河北省秦皇岛市第一医院 CCU

2. 066000 河北省秦皇岛市第一医院急诊医学科

3. 110000 辽宁省沈阳市, 沈阳军区总医院心内科

通信作者: 汤秀英, E-mail: 13472996700@163.com

significant differences of proportion of patients treated with aspirin, clopidogrel, ticagrelor, low molecular weight heparin calcium, beta-blocker, ACEI/ARB, statins or nitrates was found between the two groups ($P > 0.05$). No statistically significant differences of culprit vessels, number of implanted stents, proportion of patients undergoing PCI, with 0 to 2-grade TIMI flow grade or undergoing thrombus aspiration was found between the two groups ($P > 0.05$). No statistically significant differences of CK, CK-MB or cTnI was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); plasma levels of CK and CK-MB of observation group were statistically significantly lower than those of control group after 2 days of treatment, meanwhile plasma cTnI level of observation group was statistically significantly lower than that of control group after 6 days of treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of plasma level of ALT, AST, Cr or BUN, or blood glucose was found between the two groups before treatment, nor was plasma level of Cr or BUN between the two groups after 6 days of treatment ($P > 0.06$), while plasma levels of ALT and AST, and blood glucose of observation group were statistically significantly lower than those of control group after 6 days of treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Trimetazidine has certain cardioprotective effect in patients with acute myocardial infarction, can effectively improve the hepatic function and adjust the blood glucose, without obvious impact on renal function.

【Key words】 Myocardial infarction; Trimetazidine; Hepatic function; Renal function; Blood glucose

急性心肌梗死 (AMI) 是一种发病率、病死率及再住院率均较高的临床常见疾病^[1-2], 会给患者家庭及社会带来沉重的经济负担。流行病学调查结果显示, AMI 患者常合并高糖血症、肝肾功能不全及心力衰竭等^[3-7], 而合并症反过来又会影 响患者病情发展, 导致病情加重。目前, AMI 的治疗方法较多, 主要包括药物治疗、手术治疗等。曲美他嗪是一种新型优化能量代谢药物, 有研究显示, 其能改善 AMI 患者心功能及临床症状、减少心肌梗死面积, 进而降低患者住院率、全因死亡率及主要心血管不良事件发生率^[8-11]。本研究在常规治疗基础上加用曲美他嗪治疗 AMI, 旨在分析曲美他嗪对 AMI 患者肝肾功能及血糖的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月—2016 年 1 月在秦皇岛市第一医院 CCU 住院的 AMI 患者 220 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 110 例, 后观察组 1 例患者自动出院而退出研究, 最终纳入 109 例。两组患者性别、年龄、既往史及 Killip 分级比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1), 具有可比性。排除标准: (1) 伴有心源性休克、恶性肿瘤、精神障碍、严重肝肾功能不全、严重贫血、感染性疾病、自身免疫系统疾病者; (2) 疑有 AMI 并发症者; (3) 对曲美他嗪过敏者。本研究经秦皇岛市第一医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者同意参加本研究并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均 在无禁忌证情况下给予常规治疗, 包括抗凝治疗 (低分子肝素钙)、双联抗血小板治疗 (阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛)、扩张血管治疗 (硝酸酯类药物) 及他汀类药物、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂等。在常规治疗基础上, 治疗组患者给予曲美他嗪 (法国施维雅公司生产) 60 mg 即刻口服, 之后 20 mg/次, 3 次/d 口服。

1.3 观察指标 比较两组患者基础药物使用情况、手

术治疗情况, 治疗前和治疗 2 d 后血浆肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平, 治疗前和治疗 6 d 后血浆心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酐 (Cr)、尿素氮水平及血糖。采用雅培 i2000 化学发光免疫分析仪检测血浆 cTnI 水平, 采用日立 7600 全自动生化分析仪检测血浆 CK、CK-MB、ALT、AST、Cr、尿素氮水平及血糖。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基础药物使用情况比较 两组患者使用阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、低分子肝素钙、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂 (ACEI/ARB)、他汀类药物及硝酸酯类药物者所占比例比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.2 两组患者手术治疗情况比较 两组患者罪犯血管、置入支架数、行冠状动脉介入治疗者所占比例、TIMI 血流分级 0~2 级者所占比例及行血栓抽吸术者所占比例比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。

2.3 两组患者治疗前后心肌损伤指标比较 治疗前两组患者血浆 CK、CK-MB、cTnI 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2 d 后观察组患者血浆 CK、CK-MB 水平低于对照组, 治疗 6 d 后观察组患者血浆 cTnI 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.4 两组患者治疗前后肝肾功能指标及血糖比较 治疗前两组患者血浆 ALT、AST、Cr、尿素氮水平及血糖比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.06$); 治疗 6 d 后观察组患者血浆 ALT、AST 水平及血糖低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而两组患者血浆 Cr 和尿素氮水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 5)。

表4 两组患者治疗前后心肌损伤指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of index of myocardial damage between the two groups before and after treatment

组别	例数	CK(U/L)		CK-MB(U/L)		cTnI(μ mol/L)	
		治疗前	治疗2 d后	治疗前	治疗2 d后	治疗前	治疗6 d后
对照组	110	215 ± 117	1205 ± 1125	26 ± 13	121 ± 108	1.8 ± 1.7	5.5 ± 4.8
观察组	109	226 ± 175	893 ± 789	29 ± 18	91 ± 74	2.1 ± 1.9	3.8 ± 3.8
t值		0.550	2.376	1.268	2.404	1.150	2.871
P值		0.583	0.018	0.206	0.017	0.252	0.005

注: CK = 肌酸激酶, CK-MB = 肌酸激酶同工酶, cTnI = 心肌肌钙蛋白 I

3 讨论

AMI 是冠心病的严重类型, 其主要病理学改变是冠状动脉粥样硬化、斑块破裂及出血、血栓形成等, 冠状动脉急性闭塞、血流中断可引起局部心肌缺血性坏死, 心肌间质充血、水肿, 同时伴大量炎性细胞浸润。临床研究表明, AMI 发作时心肌局部缺血缺氧而易引发心力衰竭, 进而导致肝肾功能、糖代谢异常^[3-7]。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高血压 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	脂蛋白血症 [n(%)]	吸烟 [n(%)]	陈旧性 心肌梗死 [n(%)]	心绞痛 [n(%)]	外周血管 疾病史 [n(%)]	心房颤动	脑卒中或一 过性脑供 血不足病史 [n(%)]	Killip 分级		
													1级	2级	3级
对照组	110	82/28	63.3 ± 11.0	45(40.9)	38(34.5)	42(38.2)	68(61.8)	8(7.3)	56(50.9)	9(8.2)	7(6.4)	16(14.5)	62	40	8
观察组	109	79/30	65.2 ± 10.1	42(38.5)	35(32.1)	46(42.2)	60(55.0)	12(11.0)	52(47.7)	7(6.4)	5(4.6)	17(15.6)	65	38	6
$\chi^2(t)$ 值		0.120	1.345 ^a	0.129	0.228	0.368	1.034	0.921	0.225	0.250	0.297	0.047	0.110		
P值		0.729	0.180	0.719	0.633	0.544	0.309	0.337	0.636	0.617	0.586	0.828	0.740		

注: ^a 为 t 值

表2 两组患者基础药物使用情况比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of usage of essential medicine between the two groups

组别	例数	阿司匹林	氯吡格雷	替格瑞洛	低分子肝素钙	β -受体阻滞剂	ACEI/ARB	他汀类药物	硝酸酯类药物
对照组	110	110(100.0)	86(78.2)	24(21.8)	110(100.0)	71(64.5)	48(43.6)	110(100.0)	101(91.8)
观察组	109	109(100.0)	78(71.6)	31(28.4)	109(100.0)	65(59.6)	52(47.7)	109(100.0)	98(89.9)
χ^2 值		0.000	1.277	1.277	0.000	0.561	0.366	0.000	0.241
P值		1.000	0.259	0.259	1.000	0.454	0.545	1.000	0.624

注: ACEI/ARB = 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂

表3 两组患者手术治疗情况比较

Table 3 Comparison of surgical treatment between the two groups

组别	例数	罪犯血管(例)			置入支架数 ($\bar{x} \pm s$, 个)	冠状动脉介入 治疗[n(%)]	TIMI 血流分级 0~2级[n(%)]	血栓抽吸术 [n(%)]
		前降支	回旋支	右冠状动脉				
对照组	110	76	11	23	1.1 ± 0.3	82(74.5)	57(51.8)	13(11.8)
观察组	109	64	14	31	1.2 ± 0.4	86(78.9)	52(47.7)	11(10.1)
$\chi^2(t)$ 值		0.438			1.891 ^a	0.581	0.370	0.167
P值		0.110			0.060	0.446	0.543	0.683

注: ^a 为 t 值

表5 两组患者治疗前后肝肾功能指标及血糖比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of index of hepatic and renal function, and blood glucose between the two groups before and after treatment

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		Cr(μ mol/L)		尿素氮(mmol/L)		血糖(mmol/L)	
		治疗前	治疗6 d后	治疗前	治疗6 d后	治疗前	治疗6 d后	治疗前	治疗6 d后	治疗前	治疗6 d后
对照组	110	38.3 ± 24.5	42.7 ± 29.1	121.1 ± 104.7	64.6 ± 55.1	76.0 ± 18.2	79.2 ± 19.4	6.2 ± 1.5	7.0 ± 15.5	8.1 ± 2.8	6.8 ± 2.1
观察组	109	40.8 ± 23.5	35.0 ± 22.9	130.0 ± 135.5	44.2 ± 27.1	79.0 ± 17.3	77.1 ± 17.4	6.5 ± 1.2	6.3 ± 6.1	7.5 ± 2.8	5.9 ± 1.6
t值		0.788	2.176	0.547	3.477	1.258	0.840	1.528	0.424	1.544	3.312
P值		0.432	0.031	0.585	0.001	0.210	0.402	0.128	0.672	0.124	0.001

注: ALT = 丙氨酸氨基转移酶, AST = 天冬氨酸氨基转移酶, Cr = 肌酐

曲美他嗪是一种新型优化能量代谢药物,其通过抑制线粒体内长链 3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶(3-KAT)而刺激心肌细胞葡萄糖氧化产生三磷酸腺苷(ATP),促使缺血缺氧的顿抑心肌恢复正常;通过减少细胞内 ATP 而减轻细胞内钙和钠的堆积,进而缓解酸中毒、减少心肌损伤、增强心肌收缩力,增加患者运动耐量;再者,曲美他嗪还可以清除氧自由基,抑制炎症因子释放,减轻内皮细胞功能损伤,减少心肌细胞凋亡,抑制心室重构,从而改善患者预后;除此之外,曲美他嗪还具有加强葡萄糖氧化的作用,从而利于糖尿病患者血糖控制^[8-9]。曲美他嗪除上述明显的药理作用外,还具有不良反应少等优点。有研究表明,曲美他嗪可有效改善急性冠脉综合征患者心力衰竭症状及心功能,缩小心肌梗死面积、降低心脏原因再住院率^[10-12]。本研究结果显示,治疗 2 d 后观察组患者血浆 CK 和 CK-MB 水平低于对照组,提示曲美他嗪治疗 AMI 2 d 后即开始获益。

糖尿病是冠心病的等危证。近年来,随着人们生活习惯、饮食结构改变及工作压力增大,AMI 合并糖尿病患者越来越多,且部分 AMI 患者合并肝肾功能不全,这可能是由于 AMI 发生后患者出现心力衰竭,导致周围组织器官血流灌注不足所致,反之肝肾功能不全和血糖不稳定会加重 AMI 患者病情^[3-7]。“急性心肌梗死治疗管理指南”指出,在无禁忌证情况下, β -受体阻滞剂和他汀类药物均可用于治疗 AMI 以降低心血管事件发生率、改善患者预后^[12-13]。但有研究报道, β -受体阻滞剂和他汀类药物治疗期间会出现不良反应,如 β -受体阻滞剂可以影响血糖代谢,进而影响糖尿病患者血糖控制;他汀类药物具有升高血糖、增加 2 型糖尿病发生风险及影响肝肾功能等不良反应^[14-15]。本研究结果显示,治疗 6 d 后观察组患者血浆 ALT、AST 水平及血糖低于对照组,提示曲美他嗪能有效改善 AMI 患者肝功能、稳定血糖。因此,曲美他嗪治疗伴糖尿病或代谢紊乱综合症的 AMI 患者获益更大,且可减轻 β -受体阻滞剂和他汀类药物对代谢系统产生的不良反应。有研究结果显示,曲美他嗪可以改善患者肾功能,有助于促进造影剂肾病的恢复^[16];但本研究结果显示,治疗 6 d 后两组患者血浆 Cr 和尿素氮水平间无差异,分析原因可能与本研究样本量较小、观察时间较短有关。

综上所述,曲美他嗪对 AMI 患者具有一定的心肌保护作用,并能有效改善患者肝功能及调节血糖,而对肾功能则无明显影响。

参考文献

[1] ROGER V L, GO A S, LLOYD-JONES D M, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2011, 123 (4): e18-209.
[2] THYGESEN K, ALPERT J S, WHITE H D, et al. Universal definition of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2007, 116: 2634-2653.

[3] BULKLEY G B, OSHIMA A, BAILEY R W. Pathophysiology of hepatic ischemia in cardiogenic shock [J]. *Am J Surg*, 1986, 1 (151): 87-97.
[4] ACHARYA D, GULACK B C, LOYAGA-RENDON R Y, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Data From The Society of Thoracic Surgeons National Database [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101 (2): 558-566.
[5] ESCHALIER R, CHENAF C, MULLIEZ A, et al. Impact of clinical characteristics and management on the prognosis of unselected heart failure patients [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2015, 1(29): 89-98.
[6] SCHWARZ B, ABDEL-WAHAB M, ROBINSON D R, et al. Predictors of mortality in patients with cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention and intra-aortic balloon counterpulsation [J]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2016, 111 (8): 715-722.
[7] THUILLIER R, TILLEMENT J P, HAUET T. Renal protective effect of metabolic therapy in patients with coronary artery disease and diabetes: from bench to bed side [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 8 (15): 863-882.
[8] TSIOUFIS K, ANDRIKOPOULOS G, MANOLIS A. Trimetazidine and cardioprotection: facts and perspectives [J]. *Angiology*, 2015, 3 (66): 204-210.
[9] CHRUSCIEL P, RYSZ J, BANACH M. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease [J]. *Drugs*, 2014, 9 (74): 971-980.
[10] LIN X, MA A, ZHANG W, et al. Cardioprotective Effects of Atorvastatin plus Trimetazidine in Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 2 (29): 545-548.
[11] ZHANG L, LU Y, JIANG H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 10 (59): 913-922.
[12] Task Force on the Management of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC), STEG P G, JAMES S K, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (20): 2569-2619.
[13] ROFFI M, PATRONO C, COLLET J P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (3): 267-315.
[14] JOSE J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2016, 1 (8): 23-28.
[15] SIMIC I, REINER Z. Adverse effects of statins - myths and reality [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 9 (21): 1220-1226.
[16] ONBASILI A O, YENICERIGLU Y, AGAOGLU P, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures [J]. *Heart*, 2007, 6(93): 698-702.

(收稿日期: 2016-10-09; 修回日期: 2017-01-10)

(本文编辑: 谢武英)