

# 曲美他嗪对心脏 X 综合征合并 2 型糖尿病患者冠状动脉慢血流的影响

李法权<sup>1</sup> 钟一鸣<sup>1</sup> 曾山<sup>1</sup> 王小萍<sup>1</sup> 刘心强<sup>1</sup> 钟华平<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**研究曲美他嗪对心脏 X 综合征合并 2 型糖尿病患者冠状动脉慢血流的治疗作用。**方法:**将 87 例心脏 X 综合征合并 2 型糖尿病冠状动脉造影时出现慢血流的患者随机分为曲美他嗪组(45 例)和对照组(42 例)。对照组采用拜阿司匹林 100 mg/d、单硝酸异山梨酯 20 mg/d、阿托伐他汀 20 mg/d 联合严格控制血糖治疗,曲美他嗪组在此基础上加用曲美他嗪 20 mg/次,3 次/d,连续治疗 6 个月。观察治疗前后两组患者冠状动脉 TIMI 血流分级和冠状动脉血流储备的变化。**结果:**6 个月治疗结束后,曲美他嗪及对照组冠状动脉血流储备值较治疗前均有明显提高( $P<0.05$ ),且曲美他嗪组提高幅度显著高于对照组( $P<0.05$ )。曲美他嗪组冠状动脉 TIMI 血流改善的有效率也显著高于对照组( $P<0.05$ )。**结论:**长期曲美他嗪治疗可改善心脏 X 综合征合并糖尿病及冠状动脉慢血流患者的 TIMI 血流分级和冠状动脉血流储备功能。

**[关键词]** 冠心病;冠状动脉慢血流;曲美他嗪;冠状动脉血流储备

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2016.12.011

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Effects of trimetazidine on coronary slow flow in cardiac syndrome X complicated with type 2 diabetes

LI Faquan ZHONG Yiming ZENG Shan WANG Xiaoping  
LIU Xinqiang ZHONG Huaping

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi, 341000, China)

Corresponding author: LI Faquan, E-mail: lifaquan-xn@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the therapeutic effect of trimetazidine on coronary slow flow in cardiac syndrome X patients who complicating type 2 diabetes. **Method:** The 87 cases with coronary slow flow complicated with cardiac syndrome X and type 2 diabetes were randomly divided into trimetazidine group (45 cases) and control group (42 cases). Patients in control group were treated with aspirin (100 mg/d), isosorbide mononitrate (20 mg/d) and atorvastatin (20 mg/d), whereas patients in trimetazidine group received trimetazidine (20 mg, 3 times/day) in addition to the therapeutic regimen of control group. The changes of TIMI grade of coronary artery blood flow and coronary flow reserve (CFR) before and after 6 months of treatment in the two groups were measured. **Result:** After 6 months of treatment, the CFR values in both groups were significantly elevated compared with baseline value ( $P<0.05$ ). In addition, the CFR value in trimetazidine group was higher than that in control group. The improvement rate of TIMI grade of coronary artery blood flow in trimetazidine group was significantly higher than that in control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Long-term administration of trimetazidine in the cardiac syndrome X patients who complating type 2 diabetes and coronary slow flow may improve the TIMI grade of coronary artery blood flow and coronary flow reserve function.

**Key words** coronary disease; coronary slow flow phenomenon; trimetazidine; coronary flow reserve

冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)是指排除冠状动脉(冠脉)成形术以及冠脉痉挛、心脏瓣膜改变等结构性心脏病和结缔组织病,冠脉检查及 PCI 术中气体栓塞等因素外,在冠脉造影时发现,冠脉内对比剂异常缓慢地灌注到血管远端,或需要 3 个心动周期以上造影剂才能到冠脉远端,但心外膜下冠脉无明显粥样硬化狭窄的现象<sup>[1]</sup>。

CSF 患者不仅反复发作胸闷、胸痛或心悸等不适症状影响生活质量,而且有发生心肌梗死及恶性心律失常等心血管事件风险,严重时甚至造成死亡<sup>[2]</sup>。关于 CSF 国内外学者做了较多的研究和探讨,发现抗心绞痛及调脂等药物治疗对部分 CSF 患者有效,但其具体机制目前仍不明确<sup>[3-5]</sup>。糖尿病患者发生冠心病风险显著高于非糖尿病患者,尽管如此,临床冠脉造影时发现部分有明显活动后胸闷、胸痛症状的 2 型糖尿病患者,行心电图运动平板试验或放射性核素心肌显像检查有阳性结果,但冠脉

<sup>1</sup>赣南医学院第一附属医院心内一科(江西赣州,341000)  
通信作者:李法权,E-mail: lifaquan-xn@163.com

造影中未发现心外膜下冠脉病变,术后考虑心脏 X 综合征(cardiac syndrome X,CSX),其机制可能与冠脉微循环异常相关<sup>[6]</sup>。作为近期研究较多的一种新型的抗心肌缺血药物,曲美他嗪能有效改善糖尿病合并冠心病患者的脂肪酸代谢平衡,改善心肌能量代谢,并且对心绞痛也有较好的疗效,可有效降低血管阻力,进而起到抗肾上腺素能的作用<sup>[7]</sup>。本研究旨在探讨曲美他嗪对 CSX 合并 2 型糖尿病患者 CSF 的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

入选 2009-06—2016-06 因胸痛在我院心内科行冠脉造影检查术后诊断为 CSX 的 2 型糖尿病患者,其中筛选出有 CSF 现象的患者 87 例(入选患者治疗前冠脉造影 TIMI 血流均低于 3 级),所有入选对象均排除高血压、先天性心脏病、心脏瓣膜病、心肌病、严重心律失常、外周血管疾病、贫血、感染、近期外科手术、肿瘤及严重肝肾功能不全。

### 1.2 方法

将 87 例患者随机分为两组:曲美他嗪组(45 例)和对照组(42 例)。疗程开始前均行冠脉造影、冠脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)检测。对照组给予拜阿司匹林 100 mg/d、单硝酸异山梨酯 20 mg/d、阿托伐他汀 20 mg/d 联合严格控制血糖治疗。曲美他嗪组在此基础上给予曲美他嗪 20 mg/次,3 次/d,连续治疗 6 个月。疗程结束时复查冠脉造影观察冠脉血流变化,利用彩色多普勒检测 CFR,并再次评估所有患者血糖、血脂控制情况。

### 1.3 冠脉血流评定标准

TIMI 血流分级为疗效评定主要标准:0 级:血管闭塞远端无前向血流;1 级:造影剂部分通过闭塞部位,但不能充盈远端血管;2 级:造影剂可完全充盈冠脉远端,但造影剂充盈及清除的速度较正常冠脉延缓(3 个心动周期以上);3 级:造影剂完全、迅速充盈远端血管并迅速清除(通常在 3 个心动周期以内)。其中 3 级为正常冠脉血流,0 或 1 级为无复流,2 级即为慢血流。冠脉造影结果由我院心内科导管室两位医师在双盲法情况下进行评价。冠脉血流达到 TIMI 3 级为有效,TIMI 2 级为无效,TIMI 2 级以下为加重。

### 1.4 CFR 检测

采用 Noto 等介绍的经胸彩色多普勒冠脉血流显像法检测左前降支远端血流的脉冲多普勒血流速度频谱。记录对照组以及曲美他嗪组治疗前后患者静息状态下的心率、血压及左前降支远端血流频谱。CFR 利用冠脉血流速度(coronary flow velocity,CFV)储备近似评价(CFR 为注射腺苷后舒张期最大峰值血流速度与静息状态舒张期峰值血流速度的比值)。选取显像恒定、频谱曲线轮廓完

整清晰的舒张期参数进行测量,取至少 2 个心动周期的平均值。

## 1.5 统计学处理

应用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计数资料以百分数表示,采用  $\chi^2$  检验进行比较,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验进行比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线临床资料

两组患者在年龄、性别、BMI、空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂、合并用药等临床资料方面均具有可比性。见表 1。

### 2.2 随访结果

6 个月治疗方案结束时,曲美他嗪组及对照组血糖、血脂与治疗前相比均有不同程度改善(表 2)。冠脉血流方面,曲美他嗪组有效 40 例,无效 5 例,加重 0 例,有效率为 88.9%;对照组有效 27 例,无效 15 例,加重 0 例,有效率 64.3%。两组间有效率比较差异有统计学意义( $P = 0.019$ )。CFR 方面,曲美他嗪组及对照组 CFR 较治疗前均有明显提高( $P < 0.05$ ),治疗前,两组之间 CFR 比较无显著差异,治疗结束后,曲美他嗪组 CFR 较对照组显著升高( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

目前关于 CSF 的发生机制并不明确,其可能原因包括血管内皮细胞功能障碍、微循环异常、CFR 分数下降、心外膜血管早期粥样硬化及冠脉炎症等<sup>[8]</sup>。单用硝酸酯类药物对 CSF 治疗效果欠佳,近年来国内外学者一直致力于发现新的能改善

表 1 两组患者临床基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	$\bar{x} \pm s$	
	对照组 (42 例)	曲美他嗪组 (45 例)
年龄/岁	59.14±8.89	59.25±9.02
男性/例(%)	17(61)	19(63)
BMI	24.87±2.75	24.13±2.89
收缩压/mmHg	129.20±8.13	128.92±8.57
舒张压/mmHg	78.52±6.51	77.56±6.25
空腹血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	7.05±0.39	7.12±0.45
餐后 2 h 血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	11.67±1.54	11.25±1.27
糖化血红蛋白/%	7.98±1.27	7.76±1.23
TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.35±0.53	2.23±0.68
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.51±1.34	5.46±1.25
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.69±0.54	3.72±0.69
HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.35±0.19	1.13±0.21
胰岛素使用人数/例(%)	20(71.4)	20(66.7)
CFR	2.39±0.33	2.41±0.35

表 2 两组患者治疗后临床资料比较

Table 2 Clinical data between the two groups after receiving 6 months of treatment

项目	$\bar{x} \pm s$	
	对照组 (42 例)	曲美他嗪组 (45 例)
BMI	24.48±3.14	23.54±2.77
糖化血红蛋白/%	6.98±0.92	6.91±0.82
TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.43±0.56	1.64±1.08
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.77±1.13	4.71±1.20
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.47±1.00	2.63±0.68
HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.19±0.24	1.15±0.29
CFR	3.43±0.41	4.05±0.26 <sup>1)</sup>

与对照组比较,<sup>1)</sup>P<0.05。

CSF 的药物。他汀类药物在心血管病治疗,尤其是冠脉粥样硬化病变中的地位显著,其具有抗炎、抗氧化、调脂、稳定粥样硬化斑块,改善内皮功能障碍,调节内皮细胞释放细胞因子等多方面作用,能降低各种心血管终点事件,改善心肌缺血患者的预后。

近年来研究发现,他汀类药物也可一定程度上改善 CSF 患者的冠脉血流,在 Fan<sup>[3]</sup> 和梁健球等<sup>[4]</sup> 的研究中,CSF 患者经口服常规剂量的阿托伐他汀治疗 8 周后 CFR 明显改善,因此提出他汀类药物对 CSF 患者可能有益。也有研究发现,在常规治疗基础上加用阿托伐他汀治疗一段时间后,CSF 患者 TIMI 血流及 CFR 均有明显改善<sup>[5]</sup>。与上述研究结果类似,本研究也发现在常规抗血小板、扩张冠脉治疗基础上,加用阿托伐他汀治疗能改善 CSF 患者 CFR,提高 TIMI 血流分级,再次证明阿托伐他汀对改善冠脉微循环、增加 CFR 均有一定的作用。此外,曲美他嗪作为一种新型抗心肌缺血药物,对缺氧、缺血诱导的心肌细胞损伤具有保护作用<sup>[9-10]</sup>。有研究发现,CSF 患者经给予曲美他嗪口服治疗后,不仅心绞痛症状得到明显改善,而且内皮 NO 水平也较前提高,左室舒张功能也可得到部分改善<sup>[11-12]</sup>。由此表明曲美他嗪也可用于 CSF 的辅助治疗,进一步改善冠脉血流状况。Fi 等<sup>[13]</sup> 也证实曲美他嗪通过改善心肌的能量代谢能提高合并糖尿病的缺血性心脏病患者的生存率及生活质量。

目前,CSX 被认为是冠脉微血管病变型心绞痛,其病理生理机制主要与冠脉微血管内皮功能障碍及 CFR 能量降低相关<sup>[6]</sup>。因此推断在常规治疗基础上,曲美他嗪可进一步改善 CSX 合并糖尿病及冠脉慢血流患者的 TIMI 血流分级和 CFR 功能,进而改善患者预后。

本研究中对 CSX 合并糖尿病及冠脉慢血流患者在阿司匹林、单硝酸异山梨酯、阿托伐他汀药物治疗的基础上加用曲美他嗪治疗 6 个月,结果证实曲美他嗪及对照组 CFR 值较治疗前均有明显提

高,且曲美他嗪组显著高于对照组。曲美他嗪组冠脉 TIMI 血流改善的有效率也显著高于对照组。综上可知,长期曲美他嗪治疗可有效改善 CSX 合并糖尿病并出现冠脉慢血流患者的 TIMI 血流分级和 CFR 功能。

#### 参考文献

- [1] BELTRAME J F, LIMAYE S B, HOROWITZ J D. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder[J]. *Cardiology*, 2002, 97: 197–202.
- [2] ANWAR M O, AL O Y. Coronary slow flow: Benign or ominous? [J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16: 71–72.
- [3] FAN Y, YANG S S, YU J B, et al. Atorvastatin use and coronary flow reserve in patients with coronary slow flow[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2010, 38: 143–146.
- [4] 梁健球,吴剑弟,黄永光,等.阿托伐他汀强化治疗对冠状动脉血流缓慢综合征患者的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(5): 460–463.
- [5] 曾昆,徐标,杨虹,等.阿托伐他汀对冠状动脉慢血流的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2013, 29(7): 510–512.
- [6] KRET M. Cardiac syndrome X—epidemiology, diagnostics, etiopathogenesis, prognosis, treatment and latest guidelines[J]. *Przegl Lek*, 2016, 73: 40–45.
- [7] 殷洪志.曲美他嗪与阿托伐他汀联合治疗冠心病临床观察[J]. *中外医疗*, 2013, 64(2): 122–123.
- [8] WANG X, NIE S P. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2011, 1: 37–43.
- [9] LIU Z, CHEN J M, 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: 122–130.
- [10] WEI J, XU H, SHI L, et al. Trimetazidine protects cardiomyocytes against hypoxia-induced injury through ameliorates calcium homeostasis[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 236: 47–56.
- [11] TOPAL E, OZDEMIR R, BARUTCU I, et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow[J]. *J Electrocardiol*, 2006, 39: 211–218.
- [12] SUNER A, CETIN M. The effect of trimetazidine on ventricular repolarization indexes and left ventricular diastolic function in patients with coronary slow flow [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27: 398–404.
- [13] FI Z, KOVACS G, SZENTES V. Role of trimetazidine in the treatment of diabetic microangiopathy in ischaemic heart disease[J]. *Orv Hetil*, 2015, 156: 765–768.

(收稿日期:2016-05-30 修回日期:2016-08-22)