

# 瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死有效性和安全性的 Meta 分析\*

田清山<sup>1</sup> 范厚德<sup>2</sup> 黄鹏<sup>3</sup> 郑振中<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:对瑞替普酶(r-PA)联合还原型谷胱甘肽(GSH)治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的有效性及安全性进行 meta 分析。方法:通过检索中国生物医学文献数据库、中国知网期刊数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库、Pubmed、Cochrane Library、Medline 数据库,获取从建库至 2020 年 10 月 8 日发表的有关 r-PA 联合 GSH 治疗 STEMI 的随机对照试验。获得和提取资料后依据 Cochrane 评分表对所纳入文献进行质量评价,使用 RevMan5.3 及 Stata15.1 软件进行 meta 分析。结果:共纳入 22 篇 RCT,STEMI 患者共 2099 例,其中 r-PA 与 GSH 联合组共 1049 例,r-PA 单一组共 1050 例,依据 meta 分析结果提示,联合组治疗 STEMI 患者血管再通率( $RR=1.15,95\%CI 1.08\sim 1.24,P<0.01$ )、临床效果( $RR=1.20,95\%CI 1.13\sim 1.29,P<0.01$ )、心功能指标如左室射血分数( $MD=11.14,95\%CI 9.84\sim 12.45,P<0.01$ )、心肌酶谱指标如肌钙蛋白 I( $MD=-0.77,95\%CI -0.82\sim -0.73,P<0.01$ )均优于单一组;且不良反应事件总发生率( $RR=0.42,95\%CI 0.30\sim 0.58,P<0.01$ )低于单一组。结论:r-PA 与 GSH 联合在治疗 STEMI 的有效性及安全性均高于单一使用 r-PA。

**[关键词]** 瑞替普酶;还原型谷胱甘肽;急性 ST 段抬高型心肌梗死;Meta 分析

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.07.010

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## Meta-analysis of efficacy and safety of reteplase combined with reduced glutathione in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction

TIAN Qingshan<sup>1</sup> FAN Houde<sup>2</sup> HUANG Peng<sup>3</sup> ZHENG Zhenzhong<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China;<sup>2</sup>Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Nanchang University;<sup>3</sup>Evidence-based Medicine Center, School of Public Health, Nanchang University)

Corresponding author: ZHENG Zhengzhong, E-mail: grateful@163.com

**Abstract Objective:** The efficacy and safety of reteplase(r-PA) combined with reduced glutathione(GSH) in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction(STEMI) were analyzed by Meta analysis. **Methods:** Randomized controlled trials(RCTs) of r-PA combined with GSH in the treatment of STEMI published from the establishment of the database to October 8, 2020 were obtained by searching the Chinese biomedical literature database(CBM), the Chinese knowledge network journal database(CNKI), the Wanfang database, and the VP Chinese sci-tech journal database(VIP), Pubmed, cochrane library, Medline database. After obtaining and extracting the data, the quality of the included literature was evaluated according to the Cochrane scoring table, and meta-analysis was carried out using RevMan 5.3 and stata15.1software. **Results:** A total of 22 RCTs and 2099 STEMI patients were included. Of which 1049 were in the combined group of r-PA and GSH, and 1050 were in the single group of r-PA. According to the meta-analysis results, the revascularization rate( $RR=1.15, 95\%CI 1.08-1.24, P<0.01$ ) and clinical effect( $RR=1.20, 95\%CI 1.13-1.29, P<0.01$ ), cardiac function indexes such as LVEF( $MD=11.14, 95\%CI 9.84-12.45, P<0.01$ ), myocardial zymogram indexes such as cTnI( $MD=-0.77, 95\%CI -0.82-0.73, P<0.01$ ) were better than those of single group. The adverse reactions such as total incidence rate( $RR=0.42, 95\%CI 0.30-0.58, P<0.01$ ) were lower than those of the single group. **Conclusion:** The efficacy and safety of r-PA combined with GSH in the treatment of STEMI were higher than that of r-PA alone.

**Key words** reteplase; reduced glutathione; acute ST-segment elevation myocardial infarction; Meta-analysis

ST 段抬高型急性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)在临床中是

常见的危急重症疾病,具有发病率高、起病急以及病死率高等特点,其发病机制主要是红色血栓形成后导致的急性冠状动脉(冠脉)闭塞<sup>[1]</sup>。冠脉再灌注时间对于减少心肌坏死面积以及改善预后具有重要作用,特别是在 3 h 内实现有效再灌注,可以有效缩小梗死面积,改善心室功能,提高患者生存

\*基金项目:江西省自然科学基金项目(No:S2020ZRZDB0203)

<sup>1</sup>南昌大学第一附属医院心内科(南昌,330006)

<sup>2</sup>南昌大学第一附属医院超声科

<sup>3</sup>南昌大学公共卫生学院循证医学中心

通信作者:郑振中,E-mail:grateful@163.com

率,因此应尽早开通阻塞血管,使心肌尽快获得有效再灌注。目前实现心肌再灌注治疗主要包括:经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)、药物溶栓以及冠脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting,CABG),在城乡地区可能无法获得及时的PCI或CABG治疗,药物溶栓是实现再灌注的重要治疗方式。特异性纤溶酶原激活剂瑞替普酶(Reteplase,r-PA)是第3代静脉溶栓药物,具有给药方便、溶栓效果好、出血风险低等优势<sup>[2-3]</sup>,但溶栓治疗后仍有可能发生再灌注损伤等严重并发症。还原型谷胱甘肽(reduced glutathione,GSH)可以清除体内氧自由基,减少细胞氧化,增强抗氧化物酶活性,增加再灌注后的心肌细胞存活,降低再灌注损伤<sup>[4]</sup>。目前因r-PA联合GSH治疗STEMI研究的样本量相对较小,检测方法以及统计结果有所不同,研究结果也存在一定差异,对于评估患者的疗效价值有限。本研究通过对国内外有关r-PA联合GSH治疗STEMI的随机对照试验(RCT)进行Meta分析,为评价r-PA与GSH联合治疗的疗效提供可能的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网期刊数据库(CNKI)、万方数据库(WanFang Data)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、Pubmed、Cochrane Library、Medline数据库。检索建库至2020年10月8日有关r-PA联合GSH治疗STEMI的RCT研究,语种限定为中英文。以主题词方式进行检索。检索词为中文:瑞替普酶,还原型谷胱甘肽,急性ST段抬高型心肌梗死,急性心肌梗死;英文:reteplase,reduced glutathione,acute st-segment elevation myocardial infarction,acute myocardial infarction。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①研究类型:应用r-PA联合GSH治疗STEMI的RCT;②语言限定:中文和英文;③研究对象:符合STEMI诊断标准并具有溶栓适应证的患者<sup>[5]</sup>;④干预措施:联合组为常规治疗基础上联合组使用r-PA与GSH,对照组为常规治疗联合r-PA;⑤文献中能提取可用数据;⑥能够获得完整文献;⑦建库至2020年10月8日发表的相关文献。

排除标准:①文献仅描述r-PA或者GSH治疗的效果,未涉及心功能、心肌酶谱的统计;②文章数据不完整;③重复和综述类文献。

### 1.3 文献选取、资料收集及质量评估

由2名评价人员依据纳入和排除标准获取文献。排除明显不符合文献后,对可能符合标准的文献进行全文阅读。对最终纳入的文献进行资料提

取,包括各研究基本资料、研究分组、治疗措施和心脏功能结果等。相互查对后,若2名评价人员的意见不统一,可通过讨论或由第3位评价人员协商解决。各项研究中以r-PA联合GSH治疗作为联合组,以单独使用r-PA治疗作为对照组。纳入的文献以Cochrane评分表评价文献质量。

### 1.4 统计学处理

采用Review Manager 5.3软件及Stata15.1软件进行数据分析。利用 $I^2$ 值对纳入的RCT进行异质性分析,若异质性低( $I^2 < 50\%$ )则采用固定效应模型(Fixed-effect model,FEM)进行Meta分析;若异质性高( $I^2 \geq 50\%$ )则采用随机效应模型(Random effect model,REM)进行Meta分析。当 $P < 0.05$ 则差异具有统计学意义。利用漏斗图对各研究是否存在发表偏倚进行评价。

## 2 结果

### 2.1 文献检索

依据检索策略进行文献的检索,初步获得文献2413篇,包括中文文献1904篇,英文文献509篇。除去重复文献1393篇,阅读题目、摘要后排除文献983篇。纳入37篇文献进行全文阅读,依据入选标准、排除标准,去除15篇文献,包括非随机分组6篇,回顾性分析2篇,联合组为非r-PA联合GSH治疗6篇,重复文献1篇,阅读全文中无符合英文文献,最终有22篇中文研究纳入。文献筛选具体的流程及结果见图1。

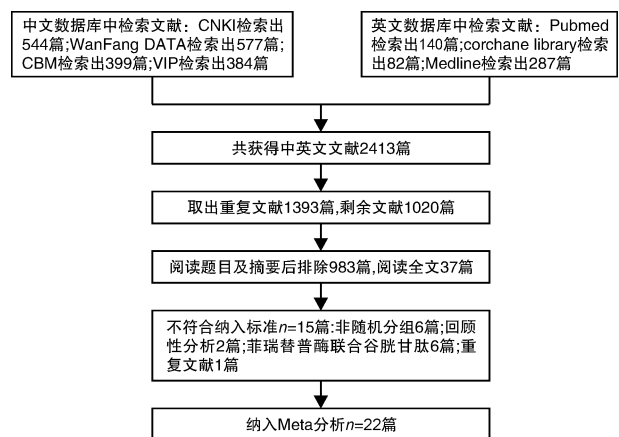


图1 文献检索流程图

Figure 1 Flowchart of all literature searches

### 2.2 纳入文献基本情况和质量评价

依据Cochrane评分表对所纳入的22篇文献进行质量评价,纳入文献中联合组与单一组年龄、性别组成、发病时间等基线资料不存在统计学差异。文献均使用随机方式进行分组,9篇说明采用随机数字表法或者类似方法进行分组,均未缺损数据结果以及无选择性发表。具体文献特征见表1,质量评价见图2。

表1 纳入文献的基本特征  
Table 1 Basic characteristics of the included literature

作者/年	例数 (E/C)	年龄/岁		男女比		基线资料	干预措施		疗程	主要结局 指标
		E	C	E	C		E	C		
凌刚/2018 <sup>[6]</sup>	40/40	63.44±5.12		UN	UN	无差异性	①②(18mg)③	①②(18mg)	7d	⑥⑦⑧⑨
匡贵明/2017 <sup>[7]</sup>	55/55	63.2±3.4	61.3±3.6	26/29	31/24	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	7d	⑦
姜卫/2016 <sup>[8]</sup>	44/44	64.5±2.5	64.8±2.3	23/21	24/20	无差异性	①②(18mg)③	①②(18mg)	14d	⑤⑦⑧⑨
宋卫东/2017 <sup>[9]</sup>	58/58	66.8±2.8	68.5±2.5	32/26	30/28	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	7d	⑦⑧⑨
常伟/2016 <sup>[10]</sup>	45/45	66.5±7.7	65.9±7.5	25/20	26/19	无差异性	①②(18mg)③	①②(18mg)	7d	④⑦⑨
李默郁/2015 <sup>[11]</sup>	32/32	67.3±4.2		37/27		无差异性	①②(18mg)③	①②(18mg)	7d	⑦⑧⑨
梁云亮/2016 <sup>[12]</sup>	36/36	62.59±7.23	60.59±6.23	21/15	20/16	无差异性	①②(8mg+42mg)③	①②(8mg+42mg)	7d	④⑥⑦⑨
王双/2016 <sup>[13]</sup>	42/42	62.32±5.27	62.45±5.31	24/18	23/19	无差异性	①②(18mg)③	①②(18mg)	7d	⑦⑧⑨
王景志/2015 <sup>[14]</sup>	101/101	68.47±2.31	68.85±2.43	60/41	59/42	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	7d	⑥⑦⑧⑨
王景志/2018 <sup>[15]</sup>	40/40	60.5±1.2		47/33		无差异性	①②(18mg)③	①②(18mg)	14d	④⑤⑥⑦⑨
王江涛/2018 <sup>[16]</sup>	50/50	67.41±3.11	67.25±3.78	29/21	30/20	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	7d	⑥⑦⑨
盛惜英/2015 <sup>[17]</sup>	26/26	70.3±2.1	75.4±2.3	18/8	17/9	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	7d	⑥⑦
秦顺华/2016 <sup>[18]</sup>	15/15	61.37±4.23	61.52±4.18	8/7	9/6	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	10d	④⑦⑧⑨
罗雪勇/2015 <sup>[19]</sup>	50/50	54.4±4.3	53.0±4.1	32/18	30/20	无差异性	①②(18mg)③	①②(18mg)	14d	④⑥⑦⑨
董修祿/2016 <sup>[20]</sup>	48/48	52.2±4.5	51.2±4.1	27/21	29/19	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	7d	④⑨
袁菲/2015 <sup>[21]</sup>	52/52	52.04±8.78	53.15±9.36	34/18	35/17	无差异性	①②(18mg)③	①②(18mg)	7d	④⑦⑧⑨
赵仁/2015 <sup>[22]</sup>	41/41	69.84	70.14	24/17	25/16	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	7d	⑤⑨
郑忠爱/2017 <sup>[23]</sup>	40/40	57.8±5.0	58.1±4.5	21/19	23/17	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	7d	⑤⑥⑦⑨
钱锋/2016 <sup>[24]</sup>	49/50	53.94±8.48	54.60±6.85	27/22	30/20	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	7d	④⑤⑨
雷娜/2017 <sup>[25]</sup>	40/40	62.13±1.02		46/34		无差异性	①②(18mg)③	①②(18mg)	14d	⑥⑨
高宏勇/2017 <sup>[26]</sup>	100/100	66.3±2.9		111/89		无差异性	①②(18mg)③	①②(18mg)	7d	⑤⑥⑦⑨
黄燕飞/2016 <sup>[27]</sup>	45/45	56.95±2.87	56.27±2.16	23/22	24/21	无差异性	①②(10mU)③	①②(10mU)	7d	⑦⑨

注: E, 联合组; C, 单一组; UN, 未明确说明。①常规治疗; ②瑞替普酶静脉推注, 30 min 后静脉推注; ③GSH 1.2 g 静脉滴注; ④血管再通率情况; ⑤临床效果; ⑥心功能指标; ⑦心肌梗谱; ⑧超氧化物歧化酶(SOD); ⑨不良事件。

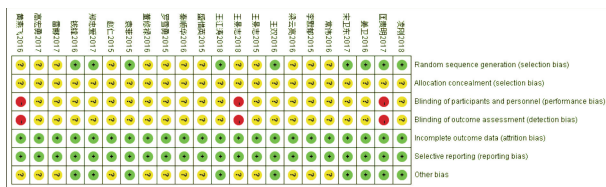


图2 质量评价表

Figure 2 Quality evaluation table

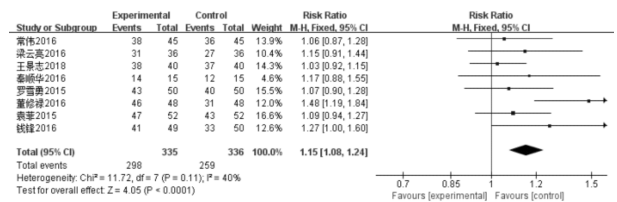


图3 血管再通率

Figure 3 Revascularization rate

## 2.3 荟萃分析结果

**2.3.1 血管再通率** 8项研究之间无明显异质性 ( $P=0.11, I^2=40\%$ ), 采用 FEM 分析。分析结果表明:  $RR=1.15, 95\%CI 1.08\sim 1.24, P<0.01$ , 提示联合组与单一组治疗 STEMI 溶栓后血管再通率差异存在统计学意义, 联合组治疗 STEMI 血管再通效果优于单一组(图 3)。

**2.3.2 临床疗效** 6项研究之间无明显异质性 ( $P=0.94, I^2=0\%$ ), 使用 FEM 分析。分析结果表明:  $RR=1.20, 95\%CI 1.13\sim 1.29, P<0.01$ , 提示联合组与单一组治疗 STEMI 溶栓后临床疗效差异具有统计学意义, 联合组治疗 STEMI 临床疗效高于单一组(图 4)。

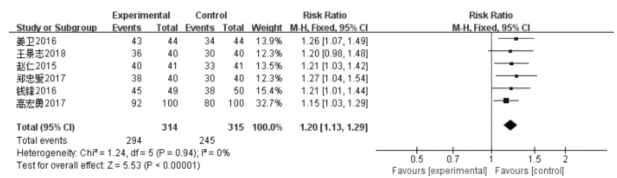


图4 临床疗效

Figure 4 Clinical effectiveness

**2.3.3 心功能指标** 分别有 9 篇文献对左室射血分数 (LVEF)、7 篇文献对左室收缩末期内径 (LVESd) 进行了比较, 各研究存在较大异质性 LVEF ( $P=0.04, I^2=50\%$ )、LVESd ( $P=0.04, I^2=54\%$ ), 采用 REM 分析, 结果表明: LVEF (MD



=11.14, 95%CI 9.84~12.45,  $P < 0.01$ ), LVESd ( $MD = -8.41$ , 95%CI  $-9.65 \sim -7.17$ ,  $P < 0.01$ )。8 篇文献对左室舒张末期径(LVEDd)进行了比较,各研究异质性较小( $P = 0.18$ ,  $I^2 = 32\%$ ),采用FEM分析,结果表明: $MD = -8.07$ , 95%CI  $-8.87 \sim -7.27$ ,  $P < 0.01$ 。通过以上结果分析提示联合组治疗STEMI 心功能恢复优于单一组(图5~7)。

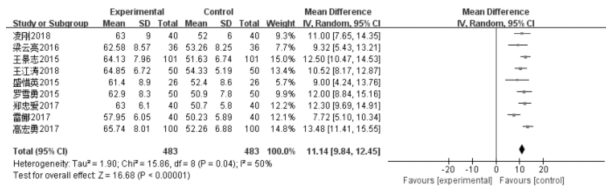


图5 LVEF

Figure 5 Left ventricular ejection fraction

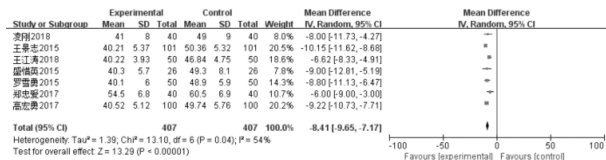


图6 LVESd

Figure 6 Left ventricular end-systolic internal diameter

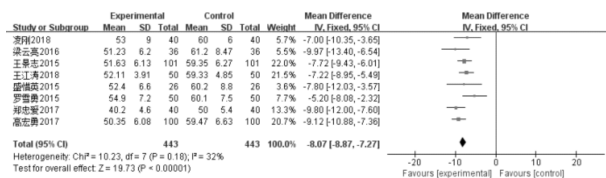


图7 LVEDd

Figure 7 Left ventricular end-diastolic internal diameter

**2.3.4 心肌酶谱** 分别有17篇文献对心肌肌钙蛋白(cTn)T、11篇文献对cTnI进行了比较,各研究存在较大异质性cTnT( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 100\%$ )、cTnI( $P = 0.02$ ,  $I^2 = 52\%$ ),采用REM分析,结果表明:cTnT( $MD = 0.02$ , 95%CI  $-0.27 \sim 0.31$ ,  $P = 0.89$ ),cTnI( $MD = -0.77$ , 95%CI  $-0.82 \sim -0.73$ ,  $P < 0.01$ )。15篇文献对肌酸激酶同工酶(CK-MB)进行了比较,各研究存在较大异质性( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 98\%$ ),采用REM分析,结果表明: $MD = -20.49$ , 95%CI  $-25.14 \sim -15.85$ ,  $P < 0.01$ 。通过以上结果分析提示联合组治疗STEMI时cTnT与单一组无显著差异,改善cTnI、CK-MB效果优于单一组(图8~9)。

**2.3.5 超氧化物歧化酶** 8项研究之间存在较大异质性( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 99\%$ ),使用REM分析。分析结果表明: $MD = 19.06$ , 95%CI  $-7.41 \sim 45.53$ ,

$P = 0.16$ ,提示联合组与单一组治疗STEMI溶栓后超氧化物歧化酶(SOD)差异无统计学意义(图10)。

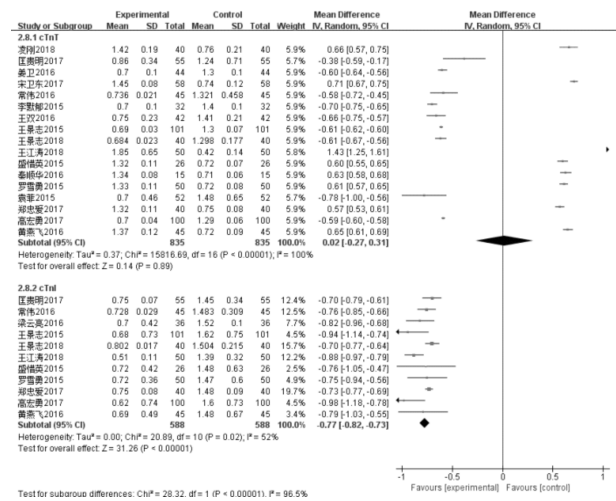


图8 cTnT, I

Figure 8 Cardiac troponin T, I

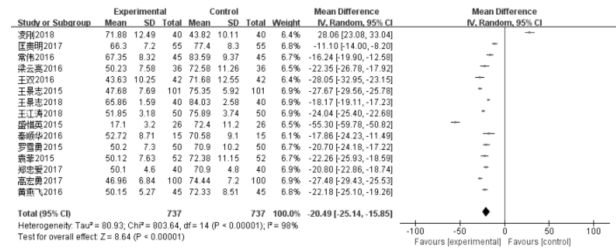


图9 CK-MB

Figure 9 Creatine kinase isoenzyme

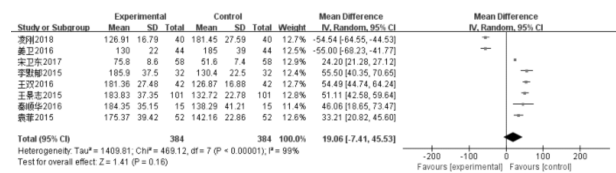


图10 SOD

Figure 10 Superoxide dismutase

**2.3.6 不良反应** 分别有16篇文献对心律失常、14篇文献对心绞痛、13篇文献对心源性休克、10篇文献对死亡以及12篇文献对再梗死进行了比较,各研究不存在较大异质性:心律失常( $P = 0.98$ ,  $I^2 = 0\%$ )、心绞痛( $P = 0.49$ ,  $I^2 = 0\%$ )、心源性休克( $P = 0.85$ ,  $I^2 = 0\%$ )、死亡( $P = 1.00$ ,  $I^2 = 0\%$ )、再梗死( $P = 0.93$ ,  $I^2 = 0\%$ ),采用FEM分析,结果表明:心律失常  $RR = 0.28$ , 95%CI  $0.19 \sim 0.42$ ,  $P < 0.01$ ,心绞痛  $RR = 0.39$ , 95%CI  $0.27 \sim 0.56$ ,  $P < 0.01$ ,心源性休克  $RR = 0.34$ , 95%CI  $0.20 \sim 0.58$ ,  $P < 0.01$ ,死亡  $RR = 0.27$ , 95%CI  $0.11 \sim 0.68$ ,  $P < 0.01$ ,再梗死  $RR = 0.24$ , 95%

CI 0.14~0.42,  $P < 0.01$ 。有 16 篇文献对总不良反应进行了比较,各研究间存在较大异质性( $P < 0.01, I^2 = 59\%$ ),使用 REM 分析,结果表明: $RR = 0.42, 95\%CI 0.30 \sim 0.58, P < 0.01$ 。依据以上结果分析提示联合组治疗 STEMI 时各种不良反应率均低于单一组(图 11~12)。

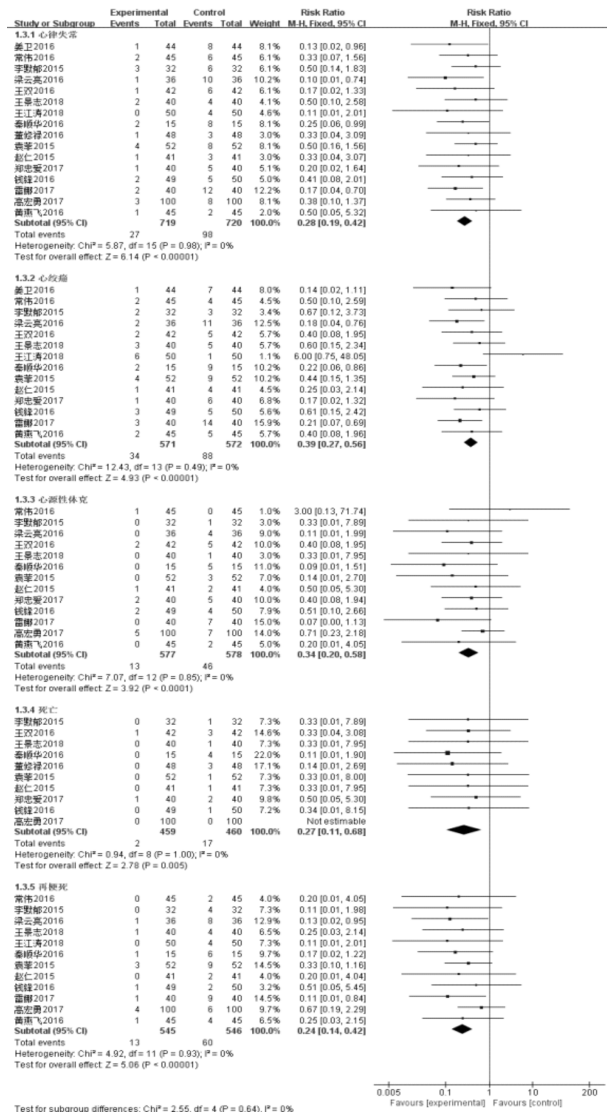


图 11 不良反应事件

Figure 11 Adverse reaction event

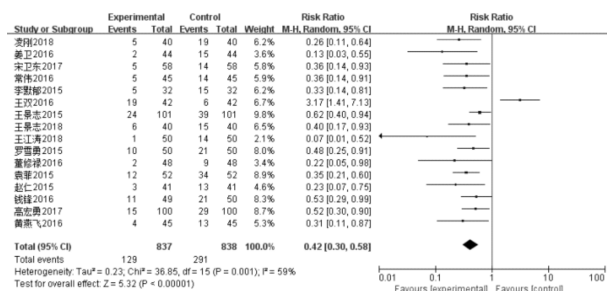


图 12 总不良反应事件

Figure 12 Total adverse events

## 2.4 发表偏倚评估

纳入文献大于 10 篇时使用 RevMan 软件绘制漏斗图,如果漏斗图左右不对称,则使用 Stata 软件进行 Begg 检验及 Egger 检验。联合组与单一组治疗 STEMI 在心律失常、心绞痛、心源性休克、死亡、再梗死及 CK-MB 等的漏斗图大致对称,考虑不存在发表偏倚(图 13~14)。cTnT 及 cTnI 的漏斗图提示左右不对称,Begg 检验及 Egger 检验结果提示 cTnT 的  $P$  值均  $> 0.05$ ,考虑不存在发表偏倚;cTnI 的  $P$  值均  $< 0.01$ ,表明可能存在发表偏倚(图 15)。总的不良反应的漏斗图提示左右不对称,Begg 检验  $P < 0.01$ ,Egger 检验的  $P > 0.05$ ,当二者结果不一致时,以 Begg 检验结果为准<sup>[28]</sup>,考虑可能存在发表偏倚(图 16)。

## 2.5 敏感性分析

运用逐篇剔除法对敏感性进行分析,提示剔除前后结果无明显改变,说明本研究结果较为稳定。

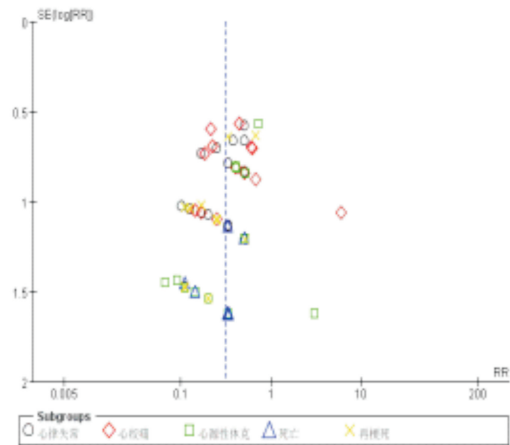


图 13 心律失常、心绞痛、心源性休克、死亡以及再梗死等的漏斗图

Figure 13 Funnel diagram of arrhythmias, angina, cardiogenic shock, death, and reinfarction

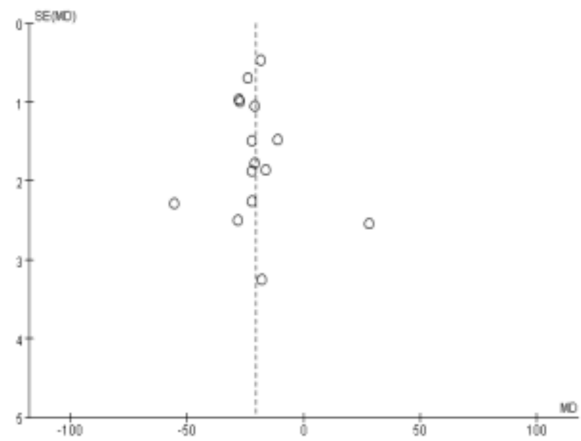


图 14 CK-MB 的漏斗图

Figure 14 Funnel diagram of CK-MB

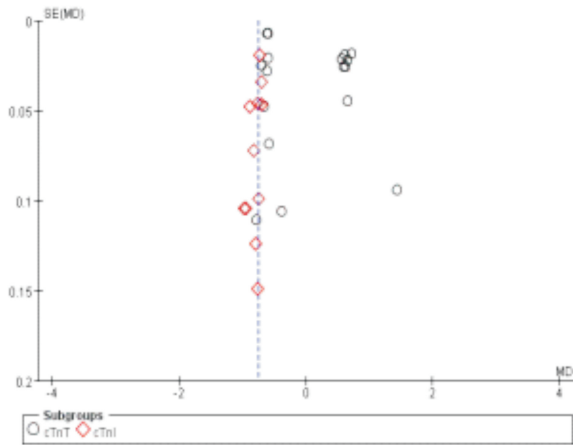


图 15 cTnT 及 cTnI 的漏斗图  
Figure 15 Funnel diagram of cTnT, cTnT I

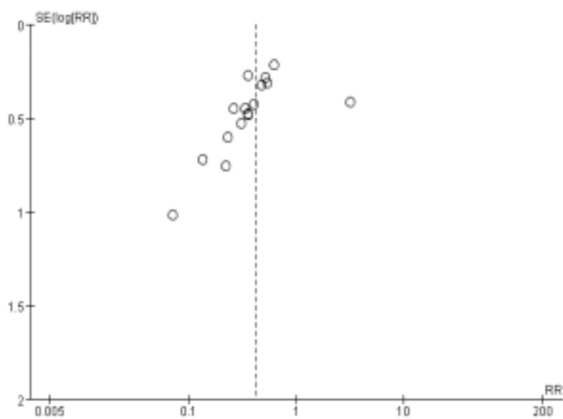


图 16 总的不良反应的漏斗图  
Figure 16 Funnel diagram of total adverse reactions

### 3 讨论

心血管疾病在急诊死亡病例中占很高的比例<sup>[29]</sup>,尤其是 STEMI,目前关于 STEMI 治疗核心观念是要尽可能地减少心肌缺血总时间<sup>[30]</sup>。在我国急性心肌梗死(AMI)发病率呈现逐年上升的趋势,农村病死率在 2012 年已明显超过城市地区,2016 年 AMI 病死率城市为 58.69/10 万,农村为 74.72/10 万<sup>[31]</sup>。有研究表明<sup>[32-34]</sup>在 3 h 内实现溶栓治疗与 PCI 治疗效果相当,6 h 内实现溶栓患者中,每 1000 例中可减少 30 例早期死亡发生,院前溶栓早期病死率也较院内溶栓降低 17%,且溶栓药物简便易行,能为转诊至具有 PCI 医院争取宝贵时间。因此我国基层医院,特别是面对重大疫情的时候<sup>[35]</sup>,药物溶栓仍是一种重要的实现再灌注的治疗手段。

目前临床上的溶栓药物有 10 余种,根据上市时间、作用特点主要分为 3 代,r-PA 属于第 3 代溶栓药物,属于新的非糖基化纤溶酶原激活物,是特异性纤溶酶原激活剂,是阿替普酶的结构变体,

同时 r-PA 对于纤维蛋白具有较高的选择特异性,半衰期为 15~18 min,可以选择性作用血栓表面并渗透到血栓内部起溶栓作用,静脉推注用药更加方便,是临床上较常用的溶栓药物。AMI 患者有明显的氧化损伤,同时抗氧化能力减弱,氧化损伤的程度与梗死面积相关<sup>[36]</sup>,并且氧化应激可引起脂质过氧化增多,引起炎症反应,加重血管内皮的损伤和细胞坏死<sup>[37]</sup>,溶栓后心肌存在缺血-再灌注过程,可激活黄嘌呤氧化途径等机制使体内产生较多氧自由基,引起心肌再灌注损伤,从而可能出现心室颤动、交感风暴、心源性休克等严重并发症,增加了溶栓治疗的风险。GSH 是人体内重要的抗氧化物质,组成包括谷氨酸、甘氨酸、半胱氨酸,通过与氧自由基的结合,保护细胞膜上的巯基、巯基酶避免被破坏,减轻有害物质对冠脉的刺激,减轻冠脉痉挛,减轻脂质过氧化损伤,扩张冠脉,增加冠脉血流量,改善心肌缺血<sup>[38]</sup>。同时参与三羧循环及糖代谢,维持心肌细胞所需能量,进而保护缺氧细胞。

本研究通过对 r-PA 联合 GSH 治疗 STEMI 进行 Meta 分析,包括了 22 个 RCT,共纳入 2099 例 STEMI 患者,结果发现联合用药时,能够提高闭塞血管的再通率、临床效果,提高心脏射血分数,促进心脏功能恢复,同时降低 CK-MB、cTnI,减少心律失常、心绞痛、心源性休克、再梗死以及死亡率,但对于 cTnT 的影响无明显差异,具体机制尚不明确,需要更多的实验进一步研究与证实。同时本研究仍有一定的局限性:①纳入的 RCT 研究均来自国内,无国外数据,不能代表其他种族人群。②各研究无溶栓后出血等并发症的统计,可能影响分析结果的准确性。③各研究的心律失常无明确为何种心律失常,合并时可能对于严重的心律失常的分析不足。④关于 cTnI 及总的不良反应的研究可能存在发表偏倚。

综合以上所述,r-PA 与 GSH 联合 STEMI 能够有效提高溶栓治疗的效果并减少并发症的发生,具有较高的有效性和安全性,样本量较大,可为临床医生提供一定的参考。但该结论仍需要更大规模、多中心及不同人种的 RCT 研究进一步验证。

### 参考文献

- [1] Ibanez B,James S,Agewall S,et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(2): 119-177.
- [2] 黄恺,唐亮,苏晞,等. 湖北省急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗专家建议[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(2): 97-100.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑



- 委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,10(47):766-783.
- [4] García-Giménez JL, Pallardó FV. Maintenance of glutathione levels and its importance in epigenetic regulation[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:88.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393.
- [6] 凌刚,肖亮.瑞替普酶与还原型谷胱甘肽结合在急性ST段抬高型心肌梗死患者治疗中的应用价值[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(51):29-30.
- [7] 匡贵明.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死疗效观察[J].淮海医药,2017,35(3):339-340.
- [8] 姜卫.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死患者的临床疗效[J].中国药物经济学,2016,11(9):63-65.
- [9] 宋卫东.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽在急性ST段抬高型心肌梗死患者中的应用效果[J].河南医学研究,2017,26(10):1862-1863.
- [10] 常伟.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死的效果观察[J].河南医学研究,2016,25(7):1241-1242.
- [11] 李默郁.还原型谷胱甘肽与瑞替普酶联合治疗急性ST段抬高型心肌梗死的效果分析[J].中国卫生标准管理,2015,6(20):94-95.
- [12] 梁云亮.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床效果分析[J].社区医学杂志,2016,14(11):69-70.
- [13] 王双.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽在急性ST段抬高型心肌梗死治疗中的应用价值研究[J].中国疗养医学,2016,25(5):524-525.
- [14] 王景志,于丽,李俊岭,等.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床疗效观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(25):85-86.
- [15] 王景志,于丽,姬国敏,等还原型谷胱甘肽辅助瑞替普酶提高急性ST段抬高型心肌梗死疗效分析[J].河北医药,2018,40(12):1816-1819.
- [16] 王江涛.两种药物联合应用方案治疗STEMI的临床评价[J].中国继续医学教育,2018,10(13):82-84.
- [17] 盛惜英.急性ST段抬高型心肌梗死采用瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗的临床体会[J].中国现代药物应用,2015,9(7):125-126.
- [18] 秦顺华.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床价值研究[J].黑龙江医药科学,2016,39(5):150-151.
- [19] 罗雪勇.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床疗效[J].中国继续医学教育,2015,7(17):164-166.
- [20] 董修祿.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床价值[J].河南医学研究,2016,25(6):1076.
- [21] 袁菲.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死疗效分析[J].中国继续医学教育,2015,7(3):210-211.
- [22] 赵仁.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽用于急性ST段抬高型心肌梗死的疗效观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(35):57+60.
- [23] 郑忠爱,周琼华.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽对急性ST段抬高型心肌梗死患者治疗效果观察[J].医学理论与实践,2017,30(7):982-983.
- [24] 钱锋,李春来.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床效果观察[J].中国实用医药,2016,11(34):110-112.
- [25] 雷娜.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽对急性ST段抬高型心肌梗死患者心功能改善及预后的影响[J].实用中西医结合临床,2017,17(5):55-56.
- [26] 高宏勇,卢群.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死100例疗效观察[J].陕西医学杂志,2017,46(9):1279-1281.
- [27] 黄燕飞.瑞替普酶联合还原型谷胱甘肽治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(15):56+58.
- [28] 石修权,王增珍. Egger's test 与 Begg's test 的功效差异比较与原因分析[J].华中科技大学学报(医学版),2009,38(1):91-93+102.
- [29] 倪伟,刘亚,金学敏,等.588例急诊死亡病例的回顾性分析[J].临床急诊杂志,2020,21(8):667-670.
- [30] Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, et al. Total ischemic time; the correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(6):599-604.
- [31] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [32] Armstrong PW, Gershlick AH, Van de Werf F. Fibrinolysis or primary PCI in myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3):110.
- [33] Madan M, Halvorsen S, Di Mario C, et al. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of the randomized early routine invasive clinical trials [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(1 Pt B):166-174.
- [34] Roule V, Ardouin P, Blanchart K, et al. Prehospital fibrinolysis versus primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):359.
- [35] 廖玉华,程翔,曾秋棠,等.湖北省新型冠状病毒肺炎疫情下心血管病治疗与管理专家建议[J].临床心血管病杂志,2020,36(3):201-203.
- [36] Wang X, Zhao T, Huang W, et al. Hsp20-engineered mesenchymal stem cells are resistant to oxidative stress via enhanced activation of Akt and increased secretion of growth factors [J]. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 2009, 27(12):3021-3031.

# 贵州省少数民族与汉族人群 ACE 基因 rs4343 多态性与心房颤动的相关性\*

王清腾<sup>1</sup> 成荣<sup>2</sup> 王顺<sup>3</sup> 金映筑<sup>1</sup> 罗振华<sup>3,4</sup> 李伟<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究贵州省少数民族和汉族心房颤动(房颤)患者血管紧张素转化酶(ACE)基因 rs4343 多态性。方法:选取贵州地区医院房颤患者 184 例为病例组,其中少数民族 51 例,汉族 133 例。以年龄和性别为配对条件,选取同期贵州地区医院健康体检中心健康者 226 例为对照组,其中少数民族 96 例、汉族 130 例。采用聚合酶链式反应(PCR)、聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)和基因测序方法检测两组人群的 ACE 基因 rs4343 基因型及等位基因分布特点。结果:健康对照组 ACE 基因 rs4343 多态性在少数民族组和汉族组中基因型分别以 AA 型和 AG 型为主,等位基因均以 A 基因为主;ACE 基因 rs4343 型频率和等位基因频率在房颤组与健康对照组间差异显著( $P < 0.05$ ),且房颤组 G 等位基因频率显著高于健康对照组,为健康对照组的 1.79 倍;少数民族房颤患者 ACE 基因 rs4343 以 AA 型为主,汉族房颤患者 ACE 基因 rs4343 以 AG 型为主,等位基因均以 A 型为主,基因型频率和等位基因频率差异不具统计学意义。ACE 基因 rs4343 型频率和等位基因频率在少数民族组和汉族组间差异无统计学意义。结论:ACE 基因 rs4343 多态性与房颤显著相关,G 等位基因是房颤发生的危险因素。

**[关键词]** 心房颤动;血管紧张素转化酶基因 rs4343;贵州省;少数民族;基因多态性

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.07.011

**[中图分类号]** R541.7 **[文献标志码]** A

## Study on the correlation between ACE gene RS4343 polymorphism and atrial fibrillation in minority and Han populations in Guizhou Province

WANG Qingteng<sup>1</sup> CHENG Rong<sup>2</sup> WANG Shun<sup>3</sup> JIN Yingzhu<sup>1</sup>  
LUO Zhenhua<sup>3,4</sup> LI Wei<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, 550001, China; <sup>2</sup>First People's of Qingzhen City, Guizhou Province; <sup>3</sup>Central Laboratory, People's Hospital of Guizhou Province; <sup>4</sup>Key Laboratory of Pulmonary Immune-Related Diseases, People's Hospital of Guizhou Province)

Corresponding author: LUO Zhenhua, E-mail: 11106091568@qq.com

**Abstract Objective:** To explore the polymorphism of angiotensin converting enzyme RS4343 gene in patients with atrial fibrillation(AF) of ethnic minorities and Han nationality in Guizhou province. **Methods:** A total of 184 patients with AF in Guizhou were selected as the case group, including 51 patients with ethnic minorities and 133 patients conditions, and 226 healthy patients were selected as control group, including 96 patients with ethnic minorities and 130 patients with Han nationality. Polymerase chain reaction(PCR), PCR-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP) and gene sequencing were used to detect the distribution Characteristics of ACE gene RS4343. **Results:** The genotypes of ACE gene rs4343 were AA and AG, and the alleles were A, and there was no significant difference in genotype frequency and allele frequency( $P > 0.05$ ). The polymorphism of ACE gene

\*基金项目:国家自然科学基金地区项目(No:81960047);黔科合平台人才(No:[2016]5701);黔科合院士站(No:[2015]4015);黔科合支撑(No:[2019]2800号);筑科合同(No:[2017]30-31号)

<sup>1</sup>贵州医科大学附属医院心内科(贵阳,550001)

<sup>2</sup>贵阳市清镇市第一人民医院

<sup>3</sup>贵州省人民医院中心实验室

<sup>4</sup>贵州省人民医院肺免疫相关疾病重点实验室

通信作者:罗振华,E-mail:11106091568@qq.com

[37] Chen L, Xu B, Liu L, et al. Hydrogen peroxide inhibits mTOR signaling by activation of AMPKalpha leading to apoptosis of neuronal cells[J]. Lab Invest, 2010, 90(5):762-773.

[38] Venardos KM, Perkins A, Headrick J, et al. Myocardi-

al ischemia-reperfusion injury, antioxidant enzyme systems, and selenium; a review[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(14):1539-1549.

(收稿日期:2020-11-26)