



sensitivity troponin I (Hs-TnI), lactate dehydrogenase (LDH), and amino-terminal brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) were also measured. **Results** (1) Compared with AL and NS groups, LVEDd was decreased, EF was increased, and CK-MB, Hs-TnI, and LDH were decreased in CPS and TMZ groups. (2) Compared with CPS and TMZ groups, LVEDd was decreased, EF was increased, and CK-MB, Hs-TnI, LDH, and Nt-proBNP were decreased in the CPS + TMZ group. (3) There was no statistical difference in each index between CPS and TMZ groups. **Conclusions** Both creatine phosphate and trimetazidine have a therapeutic effect on alcoholic cardiomyopathy, and their combined effect is better than that of either alone.

**[Keywords]** alcoholic cardiomyopathy; creatine phosphate sodium; trimetazidine; echocardiography; serological indicators

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy, ACM)是由慢性大量酗酒导致的心肌损伤,由 Mirijello 等<sup>[1]</sup>和 Münzinger 等<sup>[2]</sup>最先提出,其发病程度常常与酒精摄入量及持续时间相关:酒精的摄入量在每天 80 g、并且持续 5 年以上,可显著提高 ACM 发生的风险<sup>[3]</sup>。ACM 可导致左室内径增大、左心室收缩功能减弱,如未及时控制常常会导致包括心肌功能障碍在内的多器官损伤<sup>[4]</sup>。若未尽早戒酒,4 年内 ACM 的死亡率将高达 50%<sup>[5]</sup>。早期通过戒断酒精可让患者受损的心脏功能得到很大程度的恢复,一旦发生心力衰竭则常常要辅以药物治疗,而目前尚无针对 ACM 的特效药物,临床上对 ACM 应用的药物治疗大部分基于经验治疗<sup>[6]</sup>。目前,磷酸肌酸钠与曲美他嗪均能改善受损的心肌细胞的能量代谢,对心肌具有一定的保护作用,是目前临床上用于改善心肌功能较常用的药物,但是单用这两种药物有时候对部分较重的患者所起的效果并不显著,因此,需探讨联用两种药物是否能产生一加一大于二的效果。同时,已有研究表明联用磷酸肌酸钠和曲美他嗪对患者的治疗具有良好的安全性<sup>[7]</sup>。本研究旨在通过联合应用磷酸肌酸钠与曲美他嗪,来观察其对酒精性心肌病大鼠的超声心动图及心脏血清学相关指标的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

79 只 8 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠,体重约为 200 g,由北京华阜康生物科技股份有限公司【SCXK(京)2019-0008】提供。饲养期间各组大鼠自由饮水,食用普通柱状饲料,由福建医科大学实验动物中心提供。饲养环境:昼夜各半循环照明,湿度恒

定,室温控制在 23 ~ 26℃,在实验室适应环境 1 周后用于实验,饲养于福建医科大学动物实验中心【SYXK(闽)2022-0001】。本实验所有操作均经过福建医科大学实验动物管理和伦理委员会批准(FJMU IACUC 2021-0491)。

#### 1.1.2 主要试剂与仪器

注射用磷酸肌酸钠(生产厂家:海口奇力药品有限公司,批准文号:国药准字 H20053430,规格:0.5 g/支);曲美他嗪(生产厂家:天津施维雅药品有限公司,批准文号:国药准字 H201000770,规格:20 mg/片);60°红星清香型二锅头(生产厂家:北京红星公司,批准文号:SC110015010349,规格:5 L/瓶);兔抗小鼠 CK-MB 抗体(生产厂家:INVUTROGEN 公司,批号:CK1553093086);ELISA 试剂盒(生产厂家:上海西唐生物科技有限公司,批号:F15213(rat CK-MB)、批号:F15151(rat NT-proBNP)、批号:F16113(rat LDH));Hs-TnI 检验试剂(生产厂家:ABBOTT 公司,批号:42237 M200);超声诊断仪(GE VIVID-7 DIMENSION);自动分析仪(美国亚培 ABBOTT AXSYM SYSTEM);全自动生化分析仪(日立 7170A 型);透射电镜(PHILIPS EM208 型)等。

## 1.2 方法

### 1.2.1 酒精性心肌病大鼠模型的制备及动物分组

ACM 大鼠模型制作参照文献<sup>[8]</sup>介绍的建模方式,即采用慢性酒精灌胃法。建模成功的标准是:模型组大鼠出现精神萎靡、反应迟钝、食欲减退,超声心动图指标左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)明显增大、左心室射血分数(ejection fraction, EF)明显减退、而心脏血清学指标中血清肌酸激酶同工酶(serum creatine kinase, CK-MB)、高敏肌钙蛋白 I(high-sensitivity troponin I, Hs-TnI)、氨基末端脑钠尿肽(amino-

terminal brain natriuretic peptide, Nt-proBNP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)均明显升高。由于目前磷酸肌酸钠及曲美他嗪对大鼠心肌缺血保护作用的最佳剂量还有待进一步研究,然而沈继龙等<sup>[9]</sup>的研究表明 20 mg/(kg·d)磷酸肌酸钠便对大鼠心肌缺血具有较好的保护作用,为了获得更好的实验效果,本实验采用 30 mg/(kg·d)的磷酸肌酸钠以及相同剂量的曲美他嗪进行研究。随机挑选出成功建模的 60 只酒精性心肌病大鼠,将其随机分成磷酸肌酸钠组(CPS 组)、曲美他嗪组(TMZ 组)、磷酸肌酸钠 + 曲美他嗪组(CPS + TMZ 组)、生理盐水组(NS 组)及酒精组(AL 组)共 5 个组,每组各 12 只。其中 CPS 组予磷酸肌酸钠 30 mg/(kg·d)腹腔注射 + 30 mg/(kg·d)等渗生理盐水灌胃;TMZ 组予等渗生理盐水 30 mg/(kg·d)腹腔注射 + 30 mg/(kg·d)曲美他嗪灌胃;CPS + TMZ 组予磷酸肌酸钠 30 mg/(kg·d)腹腔注射 + 30 mg/(kg·d)曲美他嗪灌胃;NS 组予等渗生理盐水 30 mg/(kg·d)腹腔注射 + 30 mg/(kg·d)等渗生理盐水灌胃;AL 组予等渗生理盐水 30 mg/(kg·d)腹腔注射 + 30 mg/(kg·d)50%酒精灌胃,灌胃频次为每天 1 次,共 8 周。

### 1.2.2 超声诊断仪测量大鼠的超声心动图指标

应用 GE VIVID-7 DIMENSION 超声诊断仪,配备 10S 型号超声探头,将探头的频率调到 11.5 MHz,超声扫描速度改为 200 cm/s,图像深度调到 2.5 cm。麻醉方式是用 3%戊巴比妥钠(0.15 mL/100 g)腹腔注射。大鼠进入麻醉状态后,除净胸前的毛,然后绑定于恒温加热板上,呈仰卧位,使恒温加热板左倾 30°左右。探头涂适量耦合剂后放于大鼠的胸骨左缘处,通过适当的调整,直至二维超声显示清晰的左室短轴乳头肌水平切面,在此切面上运用 M 型超声获取室间隔舒张末期厚度(ventricular septal end-diastolic thickness, IVSDd)、左室后壁舒张末期厚度(left ventricular posterior wall end-diastolic thickness, LVPWDd)、左室舒张末期内径 LVEDd、左心室射血分数 EF 等数据。所有超声心动图数值均测量 3 个连续心动周期后取平均值。

### 1.2.3 取材及制样

将大鼠麻醉后,经腹主动脉取血 8 mL 放置于抗凝管中,放入离心机中,转速调至 2500 r/min,离心完成后取上清液待检。用下腔静脉内注射 10% KCl 的方式处死大鼠后,立即开胸取出大鼠心脏,迅速留取心内膜下心肌组织置于电镜固定液中,大小约

1 mm × 1 mm × 1 mm,存放在 4℃的环境中,剩余心脏组织用 10%福尔马林溶液中进行保存。

### 1.2.4 心脏血清学指标检测

#### (1) 酶联免疫吸附实验法检测大鼠 CK-MB、NT-proBNP、LDH 表达水平

将备检的大鼠血清取出,置于室温下 5 ~ 10 min 使其解冻,从室温平衡 20 min 后的铝箔袋中取出板条,标准品孔中加入不同浓度标准品 50 μL,样本孔加入血清 10 μL,然后加入标本稀释液 40 μL;除空白孔外,标准品孔和样本孔各加入不同的检测抗体 100 μL,用封板膜封住反应孔,37℃水浴锅温育 60 min。弃去液体,吸水纸拍干,每孔加入洗涤液,静置 1 min 后甩去洗涤液,重复洗板 5 次。加入底物 100 μL,37℃避光孵育 15 min,最后加入终止液 100 μL 在 15 min 内测定各孔的值,以此来检测大鼠 CK-MB、NT-proBNP、LDH 的表达水平。

#### (2) 化学发光法检测大鼠 Hs-TnI 表达水平

将试剂条放入全自动化学发光分析仪中进行开孔处理,取 200 μL 大鼠血清样本放入高敏肌钙蛋白高、低值校准品中,进行 10 min 的混匀,然后将高低值校准品以每孔 40 μL 分别加入试剂条样品孔中进行检测后校准。再取 200 μL 混匀的样本放到高敏肌钙蛋白的 6 种不同浓度的校准品内,重复上述混匀步骤 10 min。选取经过开孔处理的试剂条,将大鼠血清标本以每孔 40 μL 加至浓度相当的试剂孔 1 中,从洗涤孔中吸取 96 μL 液体至试剂孔 1 中,用移液器吸 120 μL 洗涤液分别移至试剂孔 2、3 中,最后输入高敏肌钙蛋白项目的运行参数,并启动机器,检测大鼠血清样本中 Hs-TnI 表达水平。

### 1.2.5 心肌组织透射电镜检查

先将标本在 3%戊二醛-1.5%多聚甲醛-0.1 mol/L 磷酸缓冲液配成的固定液中固定 120 min,经清洗液漂洗后,在 1%锇酸-1.5%亚铁氰化钾配成的固定液中继续固定 90 min,经过递增浓度的乙醇多次脱水处理后,用环氧树脂 618 包埋剂制作成包埋块,再用切片机制成厚度约 70 nm,横切面约 1 mm<sup>2</sup>大小的切片,最后经醋酸双氧铀柠檬酸铅染色后,用 PHILIPS EM208 型透射电镜进行观测、摄片。

## 1.3 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件包对数据进行统计学分析处理。所有数据均运用平均值 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )来表示,各组组间比较采用单因素方差分析,采用 LSD 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 空白组大鼠与模型组大鼠超声心动图及心脏血清学指标比较

模型组大鼠与空白组大鼠的超声心动图指标相比,模型组 LVEDd 较空白组增大 ( $P < 0.05$ ),

IVSDd、LVPWd 及 EF 较空白组减小 ( $P < 0.05$ )。模型组与空白组大鼠的心脏相关生化指标相比,CK-MB、Hs-TnI、Nt-proBNP、LDH 较空白组增大 ( $P < 0.05$ )。其中 6 只模型组大鼠在建模过程中死亡,死亡率约 8.5% (6/71),尸检发现 4 只死于灌胃时灌入气管,2 只死于肠胀气 (表 1,表 2)。

表 1 空白组大鼠与模型组大鼠的超声心动图指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 1 Comparison of echocardiographic indexes of rats in blank group and model group ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别 Groups	左室舒张末期内径 (mm) LVEDd (mm)	室间隔舒张末期厚度 (mm) IVSDd (mm)	左室后壁舒张末期厚度 (mm) LVPWd (mm)	射血分数 (%) EF (%)
空白组 Blank group	6.15 ± 0.24	1.67 ± 0.03	1.65 ± 0.04	82.74 ± 3.53
模型组 Model group	7.49 ± 0.31*	1.40 ± 0.03*	1.41 ± 0.05*	60.46 ± 7.14*

注:与空白组比较, \*  $P < 0.05$ 。(下表同)

Note. Compared with blank group, \*  $P < 0.05$ . (The same in the following tables)

表 2 空白组大鼠与模型组大鼠的心脏血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Comparison of cardiac serological indexes between rats in blank group and rats in model group ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别 Groups	肌酸激酶同工酶 ( $\mu\text{g/L}$ ) CK-MB ( $\mu\text{g/L}$ )	高敏肌钙蛋白 I (ng/L) Hs-TnI (ng/L)	氨基末端脑钠尿肽 (ng/L) Nt-proBNP (ng/L)	乳酸脱氢酶 (ng/L) LDH (ng/L)
空白组 Blank group	112.37 ± 15.23	20.14 ± 6.21	100.42 ± 22.74	134.74 ± 23.33
模型组 Model group	508.59 ± 59.84*	83.67 ± 18.86*	394.26 ± 59.26*	483.92 ± 54.50*

### 2.2 各实验组大鼠的超声心动图指标比较

各实验组大鼠超声心动图指标比较,与 AL 组相比,NS 组、CPS 组、TMZ 组及 CPS + TMZ 组的 LVEDd 均减小 ( $P < 0.05$ ),IVSDd、LVPWd 及 EF 均增大 ( $P < 0.05$ );与 NS 组相比,CPS 组、TMZ 组及 CPS + TMZ 组的 LVEDd 均减小 ( $P < 0.05$ ),EF

均增大 ( $P < 0.05$ );与 CPS 组相比,CPS + TMZ 组的 LVEDd 减小 ( $P < 0.05$ ),EF 增大 ( $P < 0.05$ );与 TMZ 组相比,CPS + TMZ 组的 LVEDd 减小 ( $P < 0.05$ ),EF 增大 ( $P < 0.05$ ),其中 AL 组 3 只大鼠在实验过程中因心力衰竭增大死亡 (表 3),各组大鼠 M 型超声心动图图像比较如图 1 所示。

表 3 各组大鼠的超声心动图指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of echocardiographic indexes of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Groups	<i>n</i>	左室舒张末期内径 (mm) LVEDd (mm)	室间隔舒张末期厚度 (mm) IVSDd (mm)	左室后壁舒张末期厚度 (mm) LVPWd (mm)	射血分数 (%) EF (%)
AL 组 AL group	9	8.17 ± 0.51	1.35 ± 0.09	1.34 ± 0.10	49.50 ± 6.95
NS 组 NS group	12	7.50 ± 0.25 <sup>#</sup>	1.61 ± 0.10 <sup>#</sup>	1.62 ± 0.07 <sup>#</sup>	67.41 ± 5.43 <sup>#</sup>
CPS 组 CPS group	12	7.29 ± 0.31 <sup>#△</sup>	1.55 ± 0.12 <sup>#</sup>	1.58 ± 0.12 <sup>#</sup>	72.43 ± 5.37 <sup>#△</sup>
TMZ 组 TMZ group	12	7.30 ± 0.36 <sup>#△</sup>	1.58 ± 0.07 <sup>#</sup>	1.58 ± 0.08 <sup>#</sup>	73.13 ± 4.79 <sup>#△</sup>
CPS+TMZ 组 CPS + TMZ group	12	6.85 ± 0.30 <sup>#△▲○</sup>	1.61 ± 0.09 <sup>#</sup>	1.60 ± 0.08 <sup>#</sup>	79.11 ± 4.42 <sup>#△▲○</sup>

注:与 AL 组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与 NS 组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与 CPS 组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ ;与 TMZ 组比较,<sup>○</sup> $P < 0.05$ 。(下表同)

Note. Compared with AL group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ . Compared with NS group, <sup>△</sup> $P < 0.05$ . Compared with CPS group, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ . Compared with TMZ group, <sup>○</sup> $P < 0.05$ . (The same in the following tables)

### 2.3 各实验组大鼠的心脏血清学指标比较

各实验组大鼠心脏血清学指标比较,与 AL 组

相比,NS 组、CPS 组、TMZ 组及 CPS + TMZ 组的 CK-MB、Hs-TnI、Nt-proBNP 及 LDH 均减小 ( $P < 0.05$ );

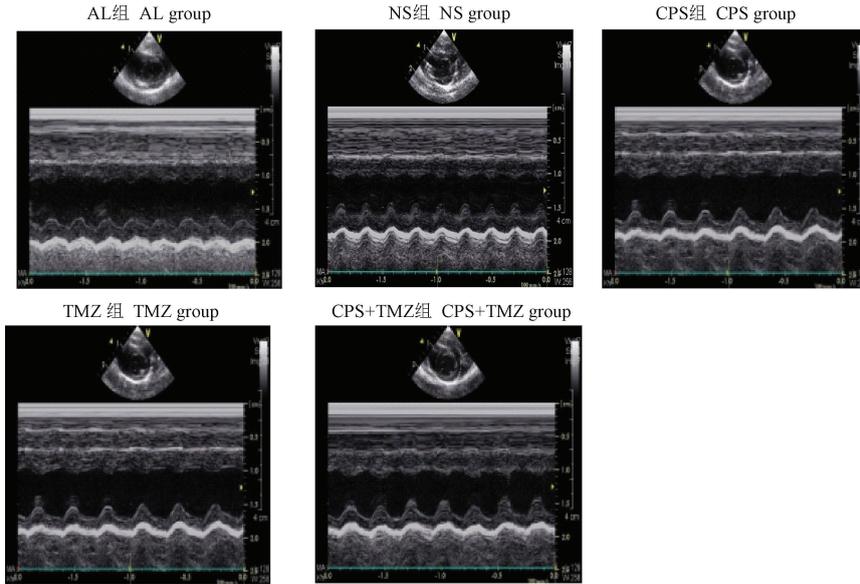


图 1 各组大鼠 M 型超声心动图比较

Figure 1 Comparison of M-mode echocardiographic images of rats in each group

与 NS 组相比, CPS 组、TMZ 组及 CPS + TMZ 组的 CK-MB、Hs-TnI、Nt-proBNP 及 LDH 均减小 ( $P < 0.05$ ); 与 CPS 组相比, TMZ 组及 CPS + TMZ 组的 CK-MB、Hs-TnI 及 LDH 均减小 ( $P < 0.05$ ), CPS + TMZ 组的 Nt-proBNP 减小 ( $P < 0.05$ ); 与 TMZ 组相比, CPS + TMZ 组的 CK-MB、Hs-TnI、Nt-proBNP 及 LDH 均减小 ( $P < 0.05$ ) (表 4)。

#### 2.4 各组大鼠心肌透射电镜的比较

AL 组大鼠心肌细胞线粒体大小不一, 肿胀, 可

见空泡样变 (→), 结构不完整, 部分线粒体嵴溶解断裂 (\*), 肌纤维水肿, 排列紊乱, 甚者断裂 (▲); NS 组大鼠心肌细胞线粒体肿胀较明显, 有变形, 线粒体嵴排列稍紊乱, 肌纤维排列欠整齐, 存在轻度溶解断裂; TMZ 组及 CPS 组大鼠心肌细胞线粒体轻微肿胀, 线粒体嵴排列稍紊乱, 肌纤维排列较整齐; CPS + TMZ 组大鼠心肌细胞线粒体大小较均匀, 结构较完整, 线粒体嵴较清晰 (+), 肌纤维排列较整齐 (#) (图 2)。

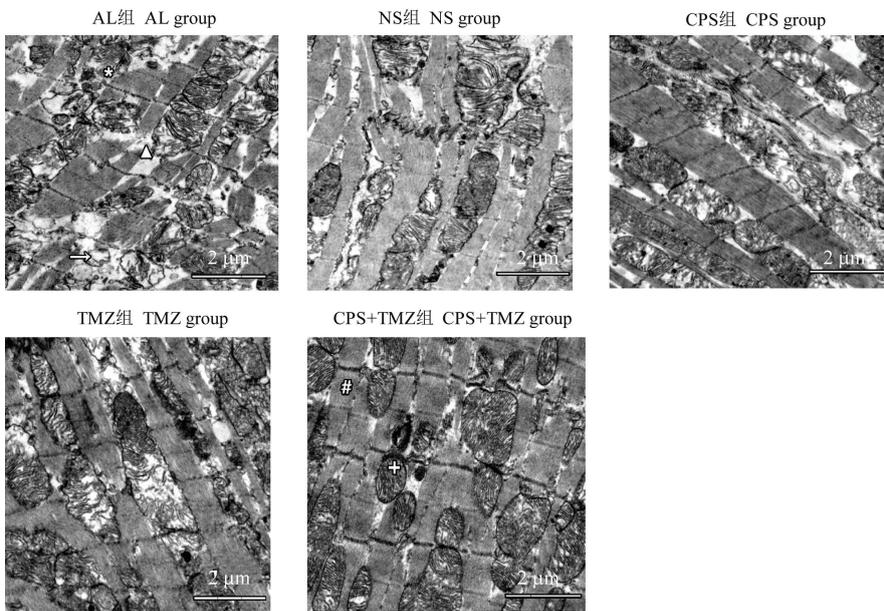


图 2 各组大鼠心肌电镜比较

Figure 2 Comparison of myocardial electron microscope in each group of rats

表 4 各实验组大鼠的心脏血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of cardiac serological indexes of rats in each experimental group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Groups	<i>n</i>	肌酸激酶同工酶 ( $\mu\text{g/L}$ ) CK-MB ( $\mu\text{g/L}$ )	高敏肌钙蛋白 I ( $\text{ng/L}$ ) Hs-TnI ( $\text{ng/L}$ )	氨基末端脑钠肽尿肽 ( $\text{ng/L}$ ) Nt-proBNP ( $\text{ng/L}$ )	乳酸脱氢酶 ( $\text{ng/L}$ ) LDH ( $\text{ng/L}$ )
AL 组 AL group	9	744.74 $\pm$ 86.82	223.40 $\pm$ 44.21	504.92 $\pm$ 54.86	724.80 $\pm$ 77.79
NS 组 NS group	12	412.14 $\pm$ 61.43 <sup>#</sup>	55.64 $\pm$ 16.31 <sup>#</sup>	261.64 $\pm$ 51.31 <sup>#</sup>	377.43 $\pm$ 57.91 <sup>#</sup>
CPS 组 CPS group	12	279.58 $\pm$ 63.35 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	34.94 $\pm$ 12.33 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	191.88 $\pm$ 50.17 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	278.25 $\pm$ 68.57 <sup>#<math>\Delta</math></sup>
TMZ 组 TMZ group	12	309.62 $\pm$ 52.06 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	39.88 $\pm$ 11.93 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	239.32 $\pm$ 67.40 <sup>#</sup>	261.79 $\pm$ 45.51 <sup>#<math>\Delta</math></sup>
CPS+TMZ 组 CPS + TMZ group	12	150.65 $\pm$ 38.25 <sup>#<math>\Delta</math><math>\blacktriangle</math><math>\circ</math></sup>	22.73 $\pm$ 8.85 <sup>#<math>\Delta</math><math>\circ</math><math>\blacktriangle</math></sup>	126.06 $\pm$ 44.07 <sup>#<math>\Delta</math><math>\blacktriangle</math><math>\circ</math></sup>	184.19 $\pm$ 56.19 <sup>#<math>\Delta</math><math>\blacktriangle</math><math>\circ</math></sup>

### 3 讨论

ACM 患者早期无明显临床症状<sup>[10]</sup>, 不及时治疗往往会导致房颤等心律失常甚至是心力衰竭<sup>[11]</sup>, 后期还可合并其他脏器酒精性中毒反应, 如肝病、营养不良和其他神经系统疾病 (如韦尼克-科萨科夫综合征) 的表现等<sup>[12]</sup>。长期酗酒会直接造成线粒体结构破坏、心肌细胞受损、肌球蛋白与肌动蛋白功能异常及钙离子泵失衡等改变, 进而导致心脏收缩功能减退。除此之外, 酒精产生的代谢产物乙醛也会导致心肌细胞炎性因子含量激增, 引起蛋白质等物质结构及功能的损害, 而这些反应会激活人体内的代偿机制来保护心肌细胞的正常功能<sup>[13]</sup>, 而氧化应激可能是其中的始动机制<sup>[14]</sup>, 目前研究普遍认为肾素-血管紧张素-醛固酮系统在其中发挥了极其关键的作用<sup>[15]</sup>, 长期的酒精刺激导致机体产生氧化应激, 引起血管紧张素 II 水平明显提高, 血管紧张素 II 与血管紧张素受体 I 相互反应, 使氧化酶激活, 从而导致氧自由基大量合成, 而氧自由基大量蓄积会导致心肌细胞损伤、细胞膜结构破坏、细胞内钙离子运转障碍、线粒体功能异常、肌纤维钙敏感性减弱、收缩蛋白受损及排列紊乱等, 上述反应最终导致心肌细胞肥大、左心室扩大、心肌收缩力减退等改变<sup>[16]</sup>, 而 NS 组由于中断了酒精对心肌细胞的损害, 因此相较于持续酒精损害的 AL 组而言, 其超声心动图指标以及血清学指标也有了较大的改善, 这也证实了戒断酒精对酒精性心肌病的治疗有较为明显的效果。

酒精性心肌病常常导致心肌缺血缺氧, 此时血清心肌酶含量往往明显升高, 而 CK-MB、LDH、Hs-TnI 等共同构成心肌酶谱, 可以作为反映心肌损伤的生化指标。CK-MB、LDH、Hs-TnI 均是心肌细胞所

分泌的特征因子, 参与心肌收缩功能的调节<sup>[17]</sup>。为了排除单一指标的假阳性升高或消失对结果的影响, 本研究对心肌 3 项指标联合检测, 以保证对心肌损伤的诊断的准确性。

氨基末端脑钠肽前体 (Nt-proBNP) 与脑钠肽 (BNP) 均是如今临床上的评估心力衰竭的关键指标。当心脏压力负荷或者容量负荷增加时, 心肌细胞开始合成脑钠肽前体蛋白 (pre-proBNP), 接着合成脑钠肽前体肽 (proBNP), 而 proBNP 通过内切酶的催化, 裂解成无生物活性的 NT-proBNP 以及有生物活性的 BNP<sup>[18]</sup>。随着 ACM 患者病情的加重, 其心脏压力负荷抑或是容量负荷也会随之加重, NT-proBNP 及 BNP 的含量随之增加, 因此 NT-proBNP 水平与 BNP 可以用来评价 ACM 患者心力衰竭的严重程度。而 NT-proBNP 与 BNP 相比, 其中 NT-proBNP 具备更长的半衰期, 当患者出现心功能异常时, NT-proBNP 升高比 BNP 更明显, 具有更好的稳定性及实用性<sup>[19]</sup>, 为此本研究运用 NT-proBNP 来评估 ACM 大鼠的心脏功能。

在本实验中, 成功建模的 ACM 模型大鼠的超声心动图指标 LVEDd 明显增大, IVSDd、LVPWd 及 EF 明显降低, 符合 ACM 的类似于扩张性心肌病的改变<sup>[20]</sup>, 而心脏血清学相关指标 CK-MB、Hs-TnI、Nt-proBNP、LDH 均明显升高表明 ACM 大鼠心肌细胞损伤及心力衰竭的存在。

ACM 患者的心肌细胞长时间缺血缺氧容易导致心肌能量供应不足, 从而加剧了心肌细胞的重构, 引起患者的心力衰竭。因此, 给心肌提供充分的能量供应能明显改善心肌缺血缺氧的状态, 逆转心肌细胞的重构, 从而心脏功能得到很好地改善。目前临床上常用的优化心肌能量代谢药物主要包括曲美他嗪、辅酶 Q10 及维生素 C 等<sup>[21]</sup>。其中曲

美他嗪是目前临床用于改善心力衰竭患者心功能的主要药物,具有良好的疗效。本研究表明, TMZ 组的大鼠的心功能较 NS 组及 AL 组明显改善,左心室的内径也明显缩小,且心肌酶指标均较其他两组改善,证实了曲美他嗪在治疗 ACM 过程中具有一定的疗效。曲美他嗪是一种哌嗪类衍生物,作用原理主要是通过选择性地限制线粒体中特定酶的反应,把氧化代谢反应生成的游离脂肪酸转化成葡萄糖,并抑制由交感神经兴奋导致的脂肪酸代谢,增加对葡萄糖的利用率,改善心肌能量供应;还能加快脂肪酸合成磷脂,促进细胞膜的形成,来保障细胞内环境稳定,维持跨膜  $\text{Na-K}^+$  泵功能正常,保护细胞正常的收缩及舒张功能;不仅如此,曲美他嗪可抑制心肌细胞中氧自由基的产生,并通过减轻炎症和抑制细胞凋亡等机制,减少氧化应激及其代谢产物对心肌细胞的造成的损伤,从而达到降低炎症反应及修复受损细胞的作用<sup>[22]</sup>。综上所述,曲美他嗪能对 ACM 的心肌缺血状态及心功能异常起到很好的治疗作用,不但可以保护心肌功能、不影响血流动力学,而且还没有明显的副性肌力作用。

磷酸肌酸是人体内一种极为关键的供应能量的物质,专门为三磷酸腺苷的合成提供能量,而三磷酸腺苷是人体内所有组织和细胞生命活动所需能量的直接来源<sup>[23]</sup>。ACM 患者心肌细胞缺氧时,细胞代谢迅速转化为无氧代谢的模式,心肌能源物质三磷酸腺苷含量大幅度减少,而磷酸肌酸的减少幅度却大大多于三磷酸腺苷的减少水平,这就进一步导致心肌能量缺乏,心肌收缩功能障碍,最终造成心力衰竭程度的加重。磷酸肌酸钠作为近期兴起的治疗心力衰竭的药物,不但能迅速提高体内磷酸肌酸的水平,对心肌细胞具有显著的保护作用,而且其药物不良反应发生率较低<sup>[24]</sup>。本研究中 CPS 组大鼠的心功能与 NS 组及 AL 组两组大鼠相比较具有明显改善,左心室的内径也明显缩小,同时 CPS 组的血液血清学指标也较 NS 组及 AL 组明显改善,说明磷酸肌酸钠可以改善 ACM 大鼠的心脏功能,其作用的机制主要是因为磷酸肌酸钠可保护心肌细胞膜,减少心肌细胞损伤,能很大程度减少缺血心肌部位磷脂的降解反应,并可让心肌细胞保持高磷酸肌酸的水平状态<sup>[25]</sup>;同时,磷酸肌酸还能明显减缓血小板的聚集,加快血液流动,促进缺血心肌细胞微循环,从而发挥保护心肌的作用;此外,磷酸肌酸还可透过受损心肌细胞的细胞膜进入,直

接为损伤的心肌细胞供应能量,减少细胞水肿与凋亡的发生,达到保护心肌细胞的作用。

曲美他嗪与磷酸肌酸钠均能通过直接提供能量给心肌细胞对酒精性心肌病起到一定的治疗作用,然而本研究的 CPS 组与 TMZ 组之间的超声心动图指标及心脏相关生化指标的差异均无明显统计学意义,说明二者在治疗酒精性心肌病的过程中可能存在相似的疗效,但是由于本实验用药时间的限制,暂时无法考究在长期使用曲美他嗪与磷酸肌酸钠治疗酒精性心肌病的过程中,这两种药物的治疗效果是否一致,还需要进一步研究。

而在联合曲美他嗪与磷酸肌酸钠来治疗酒精性心肌病时,本研究的联合组 CPS + TMZ 组心功能及左室内径均较 CPS 组及 TMZ 组改善,且心脏相关血清学指标也均较 CPS 组及 TMZ 组降低,说明联合曲美他嗪与磷酸肌酸钠对酒精性心肌病的治疗有显著的效果,且两种药物联合的治疗效果优于这两种药物单独使用,其原因可能在于这两种药物可发挥协同作用,不但能直接为心肌细胞提供能量,优化心肌的能量代谢,以此保障心肌细胞的正常功能;而且还能稳定心肌的细胞膜,保障其内环境的稳定,减少炎症因子或代谢产物对心肌细胞的破坏。

综上所述,联合曲美他嗪与磷酸肌酸钠能明显改善酒精性心肌病大鼠超声心动图与心脏血清学指标,具有较好的疗效,而且其疗效优于曲美他嗪单用及磷酸肌酸钠单用,为临床上治疗酒精性心肌病提供一个新的思路,但是其二者剂量配对的最优化还需要进一步的相关研究。

#### 参 考 文 献 (References)

- [1] Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: what is known and what is not known [J]. Eur J Intern Med, 2017, 43: 1-5.
- [2] Münzinger W, Das Tübinger Herz. Ein Beitrag zur Lehre von der Überanstrengung des Herzens [J]. Dtsch Arch Klin Med, 1877, 19: 449.
- [3] Rehm J, Hasan OSM, Imtiaz S, et al. Quantifying the contribution of alcohol to cardiomyopathy: a systematic review [J]. Alcohol, 2017, 61: 9-15.
- [4] Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? [J]. J Intern Med, 2015, 278(3): 238-250.
- [5] Fang W, Luo R, Tang Y, et al. The Prognostic Factors of Alcoholic Cardiomyopathy: a single-center cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(31): e11744.
- [6] Ribeiro TL, Otto CM. Heartbeat: alcohol and the heart [J]. Heart, 2018, 104(20): 1639-1640.
- [7] 陈桂坚, 彭志坚, 章少波. 曲美他嗪联合磷酸肌酸钠治疗冠

- 心病合并慢性左心功能不全的临床观察 [J]. 中国医药科学, 2018, 8(5): 82-84, 107.
- Chen GJ, Peng ZJ, Zhang SB. Clinical observation of trimetazidine combined with creatine phosphate sodium in the treatment of coronary heart disease with chronic left heart insufficiency [J]. Chin Med Pharm, 2018, 8(5): 82-84, 107.
- [ 8 ] 柳波. 酒精性心肌病大鼠超声心动图心肌损伤标志物及病理对照研究 [D]. 福州: 福建医科大学; 2017.
- Liu B. A case-control study on echocardiographic markers of myocardial injury in alcoholic cardiomyopathy rats [D]. Fuzhou: Fujian Medical University; 2017.
- [ 9 ] 沈继龙, 朱克军, 周情太, 等. 不同剂量磷酸肌酸钠预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(15): 23-27.
- Shen JL, Zhu KJ, Zhou QT, et al. Protective effect of different doses of creatine phosphat preconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chin J Mod Med, 2013, 23(15): 23-27.
- [ 10 ] Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights [J]. Cardiovasc Toxicol, 2014, 14(4): 291-308.
- [ 11 ] Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, et al. Alcohol and atrial fibrillation: a sobering review [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(23): 2567-2576.
- [ 12 ] Guzzo-Merello G, Dominguez F, González-López E, et al. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy [J]. Int J Cardiol, 2015, 199: 99-105.
- [ 13 ] Wang S, Ren J. Role of autophagy and regulatory mechanisms in alcoholic cardiomyopathy [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864: 2003-2009.
- [ 14 ] Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system [J]. Alcohol Res, 2017, 38(2): 219-241.
- [ 15 ] 沈彬倩. 酒精性心肌病的发病机制与临床 [J]. 心血管病学进展, 2018, 39(3): 459-462.
- Shen BQ. Pathogenesis and clinical manifestations of alcoholic cardiomyopathy [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2018, 39(3): 459-462.
- [ 16 ] 胡军, 于波. 酒精性心肌病发病机制研究新进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(2): 236-238.
- Hu J, Yu B. New progress in pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2014, 6(2): 236-238.
- [ 17 ] 王建中, 钟海平, 贺春辉. 心肌肌钙蛋白 I、心肌酶谱、血清 B 型钠尿肽检测在心力衰竭患者中的应用价值 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(36): 134-136.
- Wang JZ, Zhong HP, He CH. Application value of cTnI, myocardial enzyme spectrum and serum B-type natriuretic peptide in heart failure patients [J]. Chin Mod Med, 2018, 25(36): 134-136.
- [ 18 ] 李燕, 刘大军. BNP、NT-proBNP 研究状况及进展 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(12): 1133-1136.
- Li Y, Liu DJ. Current research situation and progress of BNP and NT-proBNP [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2021, 24(12): 1133-1136.
- [ 19 ] 刘薇拉, 刘丹丹. BNP/NT-proBNP 检测在冠心病中的应用研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(22): 3796-3798.
- Liu WL, Liu DD. Research progress on the application of BNP/NT-proBNP detection in coronary heart disease [J]. Chin J Integr Med Cardio/cerebrovascular Dis, 2020, 18(22): 3796-3798.
- [ 20 ] Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(10): 576-587.
- [ 21 ] 王华, 梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- Wang H, Liang YC. China guidelines for diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.
- [ 22 ] 熊挺淋, 张丽莎, 刘涛, 等. 曲美他嗪对缺血性心脏病伴心力衰竭患者心功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(18): 4382-4384.
- Xiong TL, Zhang LS, Liu T, et al. Effect of trimetazidine on cardiac function in patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure [J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(18): 4382-4384.
- [ 23 ] 李慧婷, 薛恩忠. 心脉隆注射液联合磷酸肌酸钠治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2116-2119.
- Li HT, Xue EZ. Clinical study on Xinmailong Injection combined with creatine phosphate sodium in treatment of chronic heart failure [J]. Drugs Clin, 2017, 32(11): 2116-2119.
- [ 24 ] 张云燕, 林威钢, 杨晓鸿, 等. 磷酸肌酸钠联合辅酶 Q10 治疗病毒性心肌炎的效果 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(10): 2265-2268.
- Zhang YY, Lin WG, Yang XH, et al. Effect of creatine phosphate sodium combined with coenzyme Q10 in the treatment of viral myocarditis [J]. Matern Child Health Care Chin, 2021, 36(10): 2265-2268.
- [ 25 ] 赵德萍, 李永东. 磷酸肌酸钠在冠心病介入治疗后心肌保护中的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(6): 1149-1152.
- Zhao DP, Li YD. Research development of creatine phosphate sodium in myocardial protection after interventional therapy of coronary heart disease [J]. Med Recapitul, 2016, 22(6): 1149-1152.