

中图分类号: R969.4; R563 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0085-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.020



吗啡治疗急性心肌梗死并急性肺水肿临床观察*

陈辉康, 吴永茂, 陈道日

(海南省万宁市人民医院, 海南 万宁 571500)

摘要:目的 探讨吗啡治疗急性心肌梗死(AMI)并急性肺水肿的临床疗效。方法 选取医院2019年3月至2021年3月收治的AMI并急性肺水肿患者98例,随机分为对照组和观察组,各49例。两组患者均予再灌注介入等对症治疗以恢复心肌血流,观察组患者加用盐酸吗啡注射液缓慢(1 mg/min)静脉注射。结果 治疗后,观察组总有效率为89.80%,显著高于对照组的73.47%($P < 0.05$);观察组患者超敏心肌肌钙蛋白I、N末端脑钠肽前体水平均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者超氧化物歧化酶水平显著高于对照组,丙二醛水平显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素1 β 、白细胞介素6水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(16.33%比12.24%, $P > 0.05$)。结论 吗啡治疗AMI并急性肺水肿,可改善患者的氧化应激,减轻炎症反应和心肌损伤,从而促进康复。

关键词:急性心肌梗死;急性肺水肿;吗啡;氧化应激;炎症反应;心肌损伤;临床疗效

Clinical Observation of Morphine in the Treatment of Acute Myocardial Infarction Complicated with Acute Pulmonary Edema

CHEN Huikang, WU Yongmao, CHEN Daori

(People's Hospital of Wanning, Wanning, Hainan, China 571500)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of morphine in the treatment of acute myocardial infarction (AMI) complicated with acute pulmonary edema. **Methods** A total of 98 patients with AMI complicated with acute pulmonary edema admitted to the hospital from March 2019 to March 2021 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 49 cases in each group. The patients in the two groups were given symptomatic treatment such as reperfusion intervention to restore myocardial blood flow, on this basis, the patients in the observation group were given the slow intravenous injection of Morphine Hydrochloride Injection (1 mg/min). **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was 89.80%, which was significantly higher than 73.47% in the control group ($P < 0.05$). The levels of high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β and IL-6 levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was comparable to that in the control group (16.33% vs. 12.24%, $P > 0.05$). **Conclusion** Morphine in the treatment of patients with AMI complicated with acute pulmonary edema can improve oxidative stress and inflammatory reactions, alleviate myocardial damage, and promote rehabilitation.

Key words: acute myocardial infarction; acute pulmonary edema; morphine; oxidative stress; inflammatory reactions; myocardial injury; clinical efficacy

急性肺水肿是AMI并心力衰竭的常见并发症,临床治疗较困难。吗啡由于具有扩张血管和镇静的特性,常用于AMI并急性左心衰竭所致肺水肿的镇痛治疗,并有良好的心脏保护作用,是临床治疗AMI的推荐用药,但其病理生理学机制仍欠清楚,同时,由于呼吸抑制和低血压等并发症可能会升高患者的病死率,需进一步探明其应用价值^[1-2]。为此,本研究中探讨了吗啡治疗AMI并急性肺水肿的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合AMI及急性肺水肿的诊断标准^[3];年龄大于18岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:血小板减少或功能异常;严重肝肾疾病;出血性疾病、高碳酸血症;肺部疾病,如支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等;对本研究拟用药物过敏或存在使用禁忌。

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目[20A200416]。

第一作者:陈辉康,男,大学本科,主治医师,研究方向为急危重症的治疗,(电子信箱)chenhuikang7055@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 49$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 49$)

组别	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	发病时间 ($\bar{X} \pm s$, h)	合并症[例(%)]		AMI分型[例(%)]	
	男	女				高血压	糖尿病	1型	2型
观察组	34(69.39)	15(30.61)	65.74 ± 6.78	22.89 ± 3.02	4.56 ± 1.37	14(28.57)	7(14.29)	41(83.67)	8(16.33)
对照组	32(65.31)	17(34.69)	66.22 ± 7.03	22.58 ± 2.86	4.47 ± 1.35	11(22.45)	9(18.37)	39(79.59)	10(20.41)
χ^2/t 值	0.186		0.330	0.522	0.328	0.483	0.299	0.272	
<i>P</i> 值	0.667		0.742	0.603	0.744	0.487	0.585	0.602	

病例选择与分组:选取医院2019年3月至2021年3月收治的AMI并急性肺水肿患者98例,随机分为对照组和观察组,各49例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予恢复心肌血流的再灌注介入治疗,并予面罩吸氧、利尿、抗凝等对症治疗,并根据患者个体情况予血管活性药(如硝酸酯类药物)治疗。观察组患者加用盐酸吗啡注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字H21021995,规格为每瓶0.5 mL:5 mg)3 mg,缓慢(1 mg/min)静脉注射,必要时15~30 min重复用药1次。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:血清学指标,分别于治疗前1天和治疗的第3天清晨抽取患者空腹静脉血各4 mL,3 000 r/min离心20 min,分离,取血清。采用免疫荧光法检测血清心肌损伤指标[超敏心肌肌钙蛋白I(hs-cTnI)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)],采用酶联免疫吸附法检测血清氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]和炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)及白细胞介素6(IL-6)]水平。

疗效判定:按纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级法评定。症状基本控制、心功能分级提高2级为显效,心功能提高1级为有效,心功能未明显提升为无效。总有效 = 显效 + 有效^[4]。

安全性:记录患者治疗后头痛、面红、低血压、心动过缓、呼吸抑制等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐时,组间比较行独立样本*t*检验,组内比较行配对样本*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

随着血栓阻塞时间的延长,AMI患者心肌缺血、坏死逐渐加重,进而导致心力衰竭发生,心脏前后负荷加重,肺静脉压增高,因此患者常合并急性肺水肿^[5]。吗啡

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 49$]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 49$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	16(32.65)	28(57.14)	5(10.20)	44(89.80)
对照组	11(22.45)	25(51.02)	13(26.53)	36(73.47)
χ^2 值				4.356
<i>P</i> 值				0.037

表3 两组患者心肌损伤指标比较($\bar{X} \pm s, n = 49$)

Tab.3 Comparison of myocardial injury indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 49$)

组别	hs-cTnI(ng/mL)		NT-proBNP(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.08 ± 0.25	0.47 ± 0.11*	3 893.25 ± 968.54	1 992.43 ± 512.87*
对照组	1.11 ± 0.23	0.67 ± 0.16*	3 965.85 ± 957.22	2 285.23 ± 664.13*
<i>t</i> 值	0.618	7.210	0.448	4.913
<i>P</i> 值	0.538	<0.001	0.655	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患者氧化应激指标比较($\bar{X} \pm s, n = 49$)

Tab.4 Comparison of oxidative stress indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 49$)

组别	SOD(U/L)		MDA(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	89.05 ± 23.18	139.52 ± 28.71*	8.63 ± 1.86	4.78 ± 1.12*
对照组	86.31 ± 24.57	124.68 ± 25.42*	8.59 ± 1.79	5.57 ± 1.27*
<i>t</i> 值	0.568	2.709	0.108	3.266
<i>P</i> 值	0.572	0.008	0.914	0.002

表5 两组患者炎症因子比较($\bar{X} \pm s, \text{pg/mL}, n = 49$)

Tab.5 Comparison of inflammatory factors between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{pg/mL}, n = 49$)

组别	TNF- α		IL-1 β		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	578.35 ± 87.52	187.16 ± 36.74*	61.74 ± 6.87	29.27 ± 4.31*	187.53 ± 28.57	78.24 ± 17.35*
对照组	583.22 ± 84.57	224.75 ± 38.16*	60.87 ± 7.03	35.81 ± 5.02*	186.78 ± 27.59	88.25 ± 19.34*
<i>t</i> 值	0.280	4.967	0.620	6.919	0.132	2.697
<i>P</i> 值	0.780	<0.001	0.537	<0.001	0.895	0.008

是治疗AMI的经典药物,国内应用较广泛,但吗啡的应用会升高机械通气的使用率和增加低血压、呼吸抑制

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 49]
Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), n = 49]

组别	头痛	面红	低血压	心动过缓	呼吸抑制	合计
观察组	3(6.12)	2(4.08)	2(4.08)	0(0)	1(2.04)	8(16.33)
对照组	2(4.08)	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	0(0)	6(12.24)
χ^2 值						0.333
P值						0.564

等不良后果发生率,导致其临床应用受限^[6]。尽管如此,其在镇痛、镇静、改善呼吸困难和减少心肌耗氧等方面仍有较大价值,故其治疗的利弊仍需根据实际情况评价及更多研究论证^[7]。

本研究结果显示,观察组患者hs-cTnI和NT-proBNP水平明显低于对照组,提示吗啡能减轻患者心肌损伤程度。STIERMAIER等^[8]研究发现,吗啡治疗AMI可明显减少微血管阻塞,减小梗死面积,多因素回归分析显示,使用吗啡与患者微血管阻塞风险降低独立相关。EITEL等^[9]的研究表明,在疾病早中期静脉注射吗啡可减小患者梗死面积和减少微血管阻塞,具有较好的心脏保护作用,但吗啡治疗与患者的临床结局无明显关联。吗啡对心肌的保护通过多个方面实现,包括通过增加舒血管作用物质降钙素基因相关肽的浓度,促使冠状动脉扩张,加快其血流循环,恢复心肌供血;激活心肌细胞阿片受体,并与G蛋白耦联,升高细胞内钙离子浓度,磷酸化三磷酸腺苷依赖的钾离子通道等效应蛋白,发挥心肌保护效应;抑制交感神经活性,扩张动/静脉,减轻心脏前后负荷和肺水肿,降低心肌耗氧量^[10-12]。本研究中还发现,观察组患者的氧化应激改善且炎性反应减轻,提示吗啡可能以此减轻心肌损伤,促进心脏功能恢复,缓解临床症状。张艳红等^[13]指出,在AMI早期,因心肌严重缺血,患者处于应激状态,交感神经极度兴奋,会明显加快病情发展,吗啡可通过相应受体激活心肌细胞内一系列化学信号传导及酶促反应,发挥心肌保护效应。杜磊等^[14]的研究表明,AMI患者机体中丝裂原活化蛋白激酶可通过激活JNK/p38信号促使患者心肌细胞凋亡、炎症和纤维化,参与机体炎性反应和凋亡反应,且肿瘤坏死因子受体相关因子能促进缺氧复氧心肌损伤。大鼠实验中,给予吗啡后,模型大鼠心脏功能有所恢复,抗氧化应激能力和抗凋亡能力均有所回升,说明吗啡可通过抑制机体JNK/p38信号通路活性而发挥效应。综上可推测,吗啡治疗AMI并急性肺水肿时还可通过减轻神经应激反应和炎性反应,减少心肌损伤,发挥心脏保护作用。本研究中,观察组不良反应发生率相较于对照组虽未明显增加,但总发生例数较多,需后续进一步研究是否与药物剂量或使用时机等因素相关。

综上所述,吗啡治疗AMI并急性肺水肿,可改善患者的氧化应激和炎性反应,减轻心肌损伤,从而促进康复。

参考文献

- [1] CHEN A, SHARIATI F, CHAN T, et al. A Review of Adverse Outcomes Following Intravenous Morphine Usage for Pain Relief in Acute Coronary Syndrome [J]. *Cureus*, 2018, 10(9): e3246 - e3247.
- [2] MCCARTHY CP, BHAMBHANI V, POMERANTSEV E, et al. In-hospital outcomes in invasively managed acute myocardial infarction patients who receive morphine [J]. *J Interv Cardiol*, 2018, 31(2): 150 - 158.
- [3] 高润霖. 中华医学百科全书: 心血管病学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017: 909 - 936.
- [4] 葛振嵘, 李 岚, 姜述斌. 心脉隆注射液联合 IABP 泵治疗急性心肌梗死心源性休克的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(4): 434 - 436.
- [5] GONG FF, VAITENAS I, MALAISRIE SC, et al. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Review [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(3): 341 - 349.
- [6] GHADBAN R, ENEZATE T, PAYNE J, et al. The safety of morphine use in acute coronary syndrome: a meta-analysis [J]. *Heart Asia*, 2019, 11(1): e011142 - e011143.
- [7] 刘 磊, 陶宁超, 张梦遥, 等. 吗啡在急性心肌梗死中应用的新认识[J]. *中国心血管病研究*, 2019, 17(4): 316 - 320.
- [8] STIERMAIER T, SCHAEFER P, MEYER - SARA EI R, et al. Impact of Morphine Treatment With and Without Metoclopramide Coadministration on Myocardial and Microvascular Injury in Acute Myocardial Infarction: Insights From the Randomized MonAMI Trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(9): e018881 - e018882.
- [9] EITEL I, WANG J, STIERMAIER T, et al. Impact of Morphine Treatment on Infarct Size and Reperfusion Injury in Acute Reperfused ST - Elevation Myocardial Infarction [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 735.
- [10] 吴春龙, 胡伟民, 邓 磊. 吗啡在急性心肌梗死合并心力衰竭救治中的研究进展[J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26(2): 190 - 192.
- [11] LAPOSTOLLE F, VAN'T HOF AW, HAMM CW, et al. Morphine and Ticagrelor Interaction in Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST - Segment Elevation Myocardial Infarction: ATLANTIC - Morphine [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19(2): 173 - 183.
- [12] 朱 瑞, 金世云, 郭成晓, 等. 吗啡预处理对缺血再灌注损伤后大鼠心脏中 Caspase - 3 表达及细胞凋亡的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(7): 1022 - 1026.
- [13] 张艳红, 张 青, 王 娜, 等. 吗啡注射液在介入治疗急性心肌梗死病人中的临床疗效及药物安全性分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(11): 1756 - 1758.
- [14] 杜 磊, 夏海发, 吴映辉, 等. 吗啡对急性心肌缺血大鼠的作用及机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(18): 2451 - 2455.

(收稿日期: 2022 - 07 - 20; 修回日期: 2022 - 10 - 30)