

• 临床研究 •

老年急性 ST 段抬高心肌梗死患者介入联合替罗非班治疗临床疗效的观察

梁波 韩雅玲 荆全民 王守力 马颖艳 王耿 王斌

【摘要】 目的 前瞻性研究老年急性 ST 段抬高心肌梗死 (ASTEMI) 患者急诊介入治疗早期联合应用替罗非班临床疗效的有效性及其安全性。方法 入选沈阳军区总医院 2004 年 5 月 1 日至 2006 年 6 月 30 日经冠状动脉造影证实为单支血管病变且行介入治疗的 231 例老年 ASTEMI 患者, 年龄 65~85 岁, 平均 (72±9.3) 岁, 随机分为替罗非班治疗组 ($n=116$) 和对照组 ($n=115$), 对比观察两组术中靶血管开通情况、TIMI3 级血流获得情况, 术后 90min 内 ST 段回落情况, 96h 活化凝血时间 (ACT)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 酶峰时间, 术中及术后重要脏器出血情况, 术后 30d 不良心血管事件、持续 ST 段抬高情况及左心室射血分数 (EF)。结果 两组靶血管经皮冠状动脉介入 (PCI) 成功率无显著差异, 术中及术后出血事件发生情况无显著差异, 治疗组术中 TIMI3 级血流获得率、术后 90min 内 ST 段回落比例及 30d EF 值均优于对照组 (94.0% vs 83.5%, 85.3% vs 73.0%, 65.3%±2.4% vs 54.7%±7.0%, $P<0.05$), 治疗组术后持续 ST 段抬高 >0.2mV 患者的比例明显低于对照组 (1.7% vs 12.2%, $P<0.05$), 术后治疗组 CK-MB 酶峰时间较对照组提前 (8.3h±0.6h vs 12.1h±0.3h, $P<0.05$), 30d 治疗组不良心血管事件发生率明显少于对照组 (心绞痛发生率 2.6% vs 13.9%, 心肌梗死再发率 0.9% vs 8.7%, 心源性死亡率 0 vs 5.2%, $P<0.05$)。结论 老年 ASTEMI 患者急诊介入治疗早期联合应用替罗非班安全有效。

【关键词】 替罗非班; 急性心肌梗死; ST 段抬高; 经皮冠状动脉介入

Efficacy and safety of tirofiban treatment combined with percutaneous coronary intervention in the elderly with acute ST segment elevation myocardial infarction

LUAN Bo, HAN Yaling, JING Quanmin, et al

Cardiovascular Department, Forth Military Medical University Xijing Hospital, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objective To analyse the efficacy and safety of tirofiban treatment combined with percutaneous coronary intervention (PCI) in the elderly with acute ST segment elevation myocardial infarction prospectively. Methods A total of 231 old patients from Jul 1, 2004 to June 30, 2006 in this hospital were divided randomly into tirofiban treatment group ($n=116$) and control group ($n=115$). All patients were verified to have single vessel disease by coronary arteriography and underwent primary PCI. The rate of opening of the target vessel, the number of cases achieving TIMI 3 flow, lowering of ST segment 90 min after PCI, activated coagulation time 96 h after PCI, the time to peak serum CK-MB levels, the cases of haematoma and main organ bleeding, main acute coronary event (MACE) 30 days after PCI, the cases of persistent ST segment elevation and the left ventricular ejection fraction (LVEF) were compared between the 2 groups. Results The rate of opening of the target vessel was similar between the 2 groups. No severe bleeding occurred in both groups. More patients achieved TIMI 3 flow and lowering of ST segment 90 min after PCI and less people with persistent ST segment elevation in tirofiban treatment group than those in control group (94.0% vs 83.5%, 85.3% vs 73.0%, 1.7% vs 12.2%, $P<0.05$, respectively). The LVEF of treatment group was better than that of the control group (65.3%±2.4% vs 54.7%±7.0%, $P<0.05$). Time to peak of

收稿日期: 2006-09-04

作者单位: 710032 西安市, 第四军医大学西京医院心内科 (梁波); 110016 沈阳市, 沈阳军区总医院全军心血管病研究所心内科 (韩雅玲、荆全民、王守力、马颖艳、王耿、王斌)

作者简介: 梁波, 男, 1970 年 6 月生, 吉林省吉林市人, 医学博士, 副主任医师。Tel: 024-23051358, E-mail: luanbo369@hotmail.com

通讯作者: 韩雅玲, Tel: 024-23056123, E-mail: hanyal@medmail.com.cn

serum CK-MB level in tirofiban treatment group was shorter than that in control group ($8.3\pm0.6\text{h}$ vs $12.1\pm0.3\text{h}$, $P<0.05$). The rate of MACE 30 days after PCI was lower in tirofiban treatment group than in control group (angina 2.6% vs 13.9% , reinfarction 0.9% vs 8.7% , cardiac death 0 vs 5.2% , $P<0.05$). **Conclusion** Tirofiban treatment combined with PCI in the elderly with acute ST segment elevation myocardial infarction is effective and safe.

【Key words】 tirofiban; acute myocardial infarction; ST segment elevation; percutaneous coronary intervention

替罗非班(tirofiban)属于血小板糖蛋白(glycoprotein, GP) II b/III a 受体拮抗剂,是目前国内临床所应用的最强的抗血小板聚集的药物。在动物实验中,已经证实替罗非班可以明显减少因急性缺血所致的心肌损伤^[1],目前临床主要应用于不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)和急性非 ST 段抬高心肌梗死(acute non-ST segment elevation myocardial infarction, ANSTEMI)的治疗中。而对于其在老年急性 ST 段抬高心肌梗死(acute ST segment elevation myocardial infarction, ASTEMI)患者中的应用尚缺乏研究。本文分析了沈阳军区总医院 231 例老年 ASTEMI 患者急诊介入治疗早期联合应用替罗非班的临床资料,旨在前瞻性研究在老年 ASTEMI 患者介入治疗早期联合应用替罗非班的可靠性和安全性。

1 临床资料

1.1 研究对象 2004 年 5 月 1 日至 2006 年 6 月 30 日,共入选沈阳军区总医院 231 例经冠状动脉造影证实为单支血管病变且行直接经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)的老年 ASTEMI 患者,年龄 65~85 岁,平均(72 ± 9.3)岁,随机分为 2 组,替罗非班治疗组(116 例)和对照组(115 例)。两组一般情况、基础临床资料、靶血管情况、PCI 过程均无显著性差异($P>0.05$;表 1、2)。

1.2 诊断标准 ASTEMI:突发胸痛 $<24\text{h}$,心电图提示相邻 2 个或更多导联的 J 点处出现新的 ST 段抬高,在胸前导联抬高 $\geq 0.2\text{mV}$, I、II、avL、avF $\geq$

0.1mV ,实验室检查肌钙蛋白 T $>0.10\mu\text{g/L}$ 。高血压病:收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$ 或(和)舒张压 $\geq 95\text{mmHg}$ 。糖尿病:空腹血糖 $\geq 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dl)或(和)餐后 2h 血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dl)。高脂血症:血清总胆固醇(TC) $>200\text{mg/dl}$,甘油三酯(TG) $>150\text{mg/dl}$,低密度脂蛋白 $>120\text{mg/dl}$,高密度脂蛋白 $<40\text{mg/dl}$,符合其中一项者诊断为高脂血症。

1.3 分组及处理 治疗组介入术前 30min 内给予替罗非班 $10\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉内弹丸式注射,继以 $0.15\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续静滴 72 h(包括术中);对照组不应用替罗非班。两组术前均给予阿司匹林 300mg、氯吡格雷 600mg 顿服,术中按 $500\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给予肝素抗凝,术后阿司匹林 300mg、氯吡格雷 75mg 每日 1 次口服,根据病情给予他汀类、ACEI 类和 β 受体阻断剂。

1.4 观察指标 对比观察两组急诊 PCI 术靶血管开通情况及心肌梗死溶栓治疗临床研究(TIMI)分级,两组 PCI 术后 90min 内 ST 段回落情况、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)酶峰时间,术后 96h 活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)、重要脏器出血情况、30d 不良心血管事件、持续 ST 段抬高情况及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.5 排除标准 (1)心功能 $\geq$ Killp III 级;(2)ASTEMI 机械并发症;(3)急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)超过 24h;(4)冠脉造影示

表 1 两组基础临床参数的比较($\bar{x}\pm s$, 例(%))

组别	年龄(岁)	男性	高脂血症	糖尿病	高血压	EF 值(%)	他汀药物	ACEI	β 受体阻断剂
治疗组	72.7 ± 4.6	74(63.8)	60(51.7)	42(36.2)	58(50.0)	48.0 ± 5.4	56(48.3)	49(42.2)	74(63.8)
对照组	71.3 ± 5.9	71(61.7)	62(53.9)	44(38.3)	56(48.7)	49.0 ± 2.8	59(51.3)	52(45.2)	72(62.6)

表 2 两组 PCI 参数的比较($\bar{x}\pm s$, 例(%))

组别	梗死靶血管[例(%)]							操作时间 (min)	支架数目 (个)	支架长度 (mm)	支架直径 (mm)
	LAD	DA	LCX	OM	RCA	PLA	PDA				
治疗组	24 (20.7)	6 (5.2)	17 (14.7)	14 (12.1)	23 (19.8)	17 (14.7)	15 (12.9)	34.0 ± 6.1	1.6 ± 0.7	26.4 ± 4.7	2.8 ± 0.4
对照组	18 (15.7)	3 (2.6)	24 (20.9)	22 (19.1)	18 (15.7)	9 (7.8)	21 (18.3)	32.2 ± 8.4	1.5 ± 0.6	27.7 ± 5.2	2.9 ± 0.3

注: LAD:前降支, DA:对角支, LCX:回旋支, OM:钝缘支, RCA:右冠状动脉, PLA:后侧支, PDA:后降支

多支病变；(5)近期重大手术/外伤史，出血性疾病史，脑血管意外史，凝血疾病和血小板减少症病史；(6)入选时血压 $\geq 160/110$ mmHg；(7)同时服用或静脉应用其他 GP II b/III a 受体拮抗剂；(8)对替罗非班过敏者；(9)严重肝肾功能障碍。

1.6 随访和数据统计 对出院患者进行电话随访，必要时重新住院治疗。采用配对 t 检验，计数资料以百分数表示，采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 SPSS 13.0 统计软件处理。

2 结果

术中及术后 96h 内情况(表 3)：两组术中均未发生严重的皮肤黏膜出血；便潜血阳性共 7 例，治疗组 4 例，对照组 3 例，差异无统计学意义，给予胃黏膜保护药物 3d 后复查便潜血阴性；术区血肿共发生 5 例，治疗组 3 例，对照组 2 例，差异无统计学意义，给予重新加压包扎 6h 后血肿无扩大；术后 96 h ACT 测定治疗组较对照组少 5.7s，差异无统计学意义；术中急诊靶血管开通率相似，差异无统计学意义，但是治疗组血管 TIMI3 级血流的获得率明显高于对照组(94.0% vs 83.5%， $P < 0.05$)；治疗组术后 90min ST 段回落 $>50\%$ 的比例明显高于对照组(85.3% vs 73.0%， $P < 0.05$)；CK-MB 酶峰时间治疗组明显提前，较对照组少 3.8h($P < 0.05$)。

术后 30d 患者情况(表 4)：治疗组术后持续 ST 段抬高 >0.2 mV 患者的比例明显低于对照组(1.7% vs 12.2%， $P < 0.05$)；心梗后心绞痛发生率治疗组明显低于对照组(2.6% vs 13.9%， $P < 0.05$)；相同部位心肌梗死的再发率治疗组明显低于对照组(0.9% vs 8.7%， $P < 0.05$)；心源性死亡率治疗组明显低于对照组(0 vs 5.2%， $P < 0.05$)；治疗组 EF 值明显高于对照组(65.3% $\pm$ 2.4% vs

54.7% $\pm$ 7.0%， $P < 0.05$)。

3 讨论

斑块破裂后血栓形成使冠脉急性闭塞是导致 AMI 的主要原因，急诊 PCI 使梗死血管及时开通并且达到 TIMI 血流 3 级是目前公认能改善 AMI 预后的有效方法。但急诊 PCI 的支架内血栓发生率却可达 2.9%^[2,3]。由于急性血栓主要是血小板活化形成的“白色血栓”，故对溶栓、介入性手术或两者联合治疗的效果通常欠佳，从而严重影响介入治疗的疗效和增加 AMI 的病死率。

目前常用的抗血小板制剂阿司匹林、氯吡格雷仅作用于血小板聚集的初始环节，而血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂则可以作用于血小板聚集的最终共同通路：通过精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸序列占据血小板 GP II b/III a 的交连位点，竞争性抑制凝血因子 I 或血管假血友病相关因子介导的血小板聚集，抑制血小板的活化、黏附和聚集，从而达到最大程度的抗血小板作用^[4]。目前广泛应用于临床的血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂主要有 3 种：阿西单抗(abciximab)、依替巴肽(eptifibatide)和替罗非班。国外已完成的 3 项大规模临床研究(PRISM、PRISM2PLUS、RESTORE)证明，血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班能够在原有急性冠脉综合征标准治疗的基础上再减少缺血事件的发生率，且替罗非班半衰期为 2h，起效快，给药后 5min 对血小板抑制作用可达到 96%，停药 2~4h 后血小板功能即可恢复至基础值的 89%，出血时间恢复正常，并未见任何不良反应发生^[5]。但这些研究主要针对 UAP 和 ANSTEMI 患者^[6]，对于 ASTEMI 患者，尤其是老年 STEMI 患者，介入治疗联合应用替罗非班的可靠性及安全性的研究甚少。

表 3 两组患者 96h 内情况($\bar{x} \pm s$, 例(%))

组别	TIMI3 级血流 获得[例(%)]	靶血管开通 [例(%)]	术中严重黏膜 出血[例(%)]	90 min 内 ST 段回 落 $>50\%$ [例(%)]	CK-MB 酶峰 时间(h)	便潜血阳性 [例(%)]	术区血肿 [例(%)]	96 h ACT (s)
治疗组	109(94.0)*	115(99.1)	0	99(85.3)*	8.3 $\pm$ 0.6*	4(3.4)	3(2.6)	224.2 $\pm$ 12.3
对照组	96(83.5)	109(94.8)	0	84(73.0)	12.1 $\pm$ 0.3	3(2.6)	2(1.7)	218.5 $\pm$ 10.5

注：与对照组比较，* $P < 0.05$

表 4 两组患者术后 30d 内情况($\bar{x} \pm s$, 例(%))

组别	持续 ST 段抬高 >0.2 mV[例(%)]	心绞痛[例(%)]	再次心肌梗死 [例(%)]	EF 值(%)	心源性死亡 [例(%)]
治疗组	2(1.7)*	3(2.6)*	1(0.9)*	65.3 $\pm$ 2.4*	0*
对照组	14(12.2)	16(13.9)	10(8.7)	54.7 $\pm$ 7.0	6(5.2)

注：与对照组比较，* $P < 0.05$

笔者通过前瞻性研究沈阳军区总医院 231 例老年 ASTEMI 患者,发现在老年患者进行冠状动脉急诊介入治疗的同时早期联合静脉应用替罗非班,对于成熟的术者提高 PCI 成功率没有太大帮助,但术中 TIMI3 级血流获得率及术后 90minST 段回落的比例,替罗非班治疗组明显高于对照组;说明替罗非班具有很好的抑制微小冠状动脉内血栓形成的作用,能够更好地改善梗死区域心肌的微循环,对梗死心肌的再灌注治疗具有显著的疗效,这一作用对于后期减少心血管事件的发生也具有非常显著的帮助。同时,术后 30d 缺血事件(心绞痛、再次心肌梗死)发生率、心源性死亡,治疗组明显少于对照组,而治疗组术后 30d 的 EF 值明显优于对照组;说明心肌梗死早期联合静脉应用替罗非班可以缩小心肌梗死的范围,对于远期心功能的保护和减少心源性死亡具有显著疗效。上述结论均支持国外的相关研究。

笔者的结果还提示,应用替罗非班是安全的,研究期间未发生大出血,无需输注红细胞的病例,也未发生严重的血小板减少症,对于 96 h ACT 时间无明显影响。虽然替罗非班组患者小量出血的发生率高于常规治疗组,但差异无统计学意义,且经过对症治疗均能好转,未发生严重出血事件。笔者认为,在老年 STEMI 患者直接 PCI 早期联合应用替罗非班抗血小板治疗,不会增加老年患者术区和重要脏器的出血几率,因此,在老年 ASTEMI 患者行直接 PCI 的同时,早期联合应用替罗非班行抗血小板治疗安全可靠。

替罗非班在国人 AMI 患者,尤其是老年患者急

诊 PCI 治疗中的确切临床作用,以及合适的用药剂量,更合理的用药时机等,尚需深入研究,更需扩大研究规模和进行更详细的亚组分析。

参考文献

- [1] Brandl U, Erhardt M, Joeckle H, et al. Combining the hDAF transgene with the GP IIb/IIIa inhibitor tirofiban improves heart performance and reduces myocardial damage following hyperacute rejection in an *ex vivo* perfusion model. Transplant Proc, 2005, 37: 491-492.
- [2] Tolleson TR, Newby LK, Hanington RA, et al. Frequency of stent thrombosis after acute coronary syndromes (from the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY trials). Am J Cardiol, 2003, 92: 330-333.
- [3] Hamon M, Richardeau Y, Lecluse E, et al. Direct coronary stenting without balloon predilation in acute coronary syndromes. Am Heart J, 1999, 138: 55-59.
- [4] Kimmelstiel C, Badar J, Covic L, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the platelet GP IIb/IIIa inhibitor tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention; implications for adjustment of tirofiban and clopidogrel dosage. Thromb Res, 2005, 116: 55-66.
- [5] Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2001, 344: 1895-1903.
- [6] Jeong JH, Chun KJ, Park YH, et al. Safety of tirofiban therapy in Korean patients with acute coronary syndrome. Circ J, 2005, 69: 650-653.

(上接第 391 页)

参考文献

- [1] 郭洪志, 屈传强. 急性前脑缺血致多器官功能障碍综合征动物模型的建立及内毒素受体 CD14 的表达. 中国脑血管病杂志, 2004, 1: 85-90.
- [2] 郭洪志, 王蕾, 齐新, 等. 脑出血致多器官功能障碍综合征动物模型的建立及其发病机制的研究. 中国脑血管病杂志, 2004, 1: 461-464.
- [3] 郭洪志, 张侠, 彭华, 等. 局灶性脑缺血再灌注致大鼠多器官功能障碍综合征模型的建立. 中风与神经疾病杂志, 2005, 22: 41-44.
- [4] 王松, 郭洪志. 急性脑梗死诱发全身炎症反应综合征致多器官功能障碍综合征的临床研究. 临床神经病学杂志, 2004, 17: 411-413.
- [5] 李丽, 郭洪志. 急性脑出血诱发全身炎症反应综合征致多器官功能障碍综合征的临床研究. 中风与神经疾病杂志, 2004, 21: 362-364.
- [6] Johnson GB, Brunn GJ, Samstein B, et al. New insight into the pathogenesis of sepsis and the sepsis syndrome. Surgery, 2005, 137: 393-395.
- [7] 陈寿权, 王万铁, 王明山, 等. 醒脑静对家兔脑缺血再灌注时 TNF、IL-1 β 、IL-6 水平及脑超微结构影响的实验研究. 中国急救医学, 2000, 20: 637-639.