

• 临床研究 •

急性心肌梗死患者急诊介入治疗中应用盐酸替罗非班对无复流的影响

冯旭阳,徐瑞芬,李成祥,王海昌,李敬霞,何 争

【摘要】 目的 评价急性心肌梗死患者冠状动脉急诊介入治疗中应用盐酸替罗非班对无复流现象的影响。方法 自2006年1月至2008年12月,共104例接受急诊经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的急性心肌梗死患者纳入研究,治疗组48例,对照组56例。比较两组间的基础临床状况、造影情况、介入治疗结果。病变血管术后均行TIMI分级、TIMI计帧。结果 两组间的基础临床状况、术前造影情况差异均无显著性。但治疗组与对照组介入治疗后TIMI 3级血流为91.7%和76.8%($P=0.0408$),发生无复流现象为4.2%和16.1%($P=0.0491$),远端小血管栓塞为8.3%和23.2%($P=0.0408$),TIMI帧数为 20.2 ± 2.8 和 31.2 ± 4.4 ($P=0.0225$),治疗组优于对照组,两组均无严重出血事件发生,主要心血管事件(12.5% vs 8.9%, $P=0.011$)对照组明显高于治疗组。结论 急性心肌梗死患者急诊PCI治疗中应用盐酸替罗非班,可以改善术后梗死相关动脉无复流现象。

【关键词】 心肌梗死;替罗非班;介入治疗**【中图分类号】** R541.4**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1671-5403(2010)04-05

Influence of tirofiban on no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction receiving emergency percutaneous coronary intervention

FENG Xuyang, XU Ruifen, LI Chengxiang, et al

Department of Cardiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xian 710032, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of tirofiban on no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction (AMI) receiving emergency percutaneous coronary intervention (PCI). Methods From January 2006 to December 2008, 104 AMI patients were divided into tirofiban treatment and control groups ($n=48$ and 56 , respectively) according to whether tirofiban was applied during emergency PCI. The patients' basic clinical characteristics, angiographic results, and PCI efficiency were compared between two groups. Thrombolysis in Myocardial Infarction study (TIMI) grading and TIMI frame count (TFC) were performed in all culprit vessels after emergency PCI. Results There was no significant difference between two groups in basic clinical characteristics and preoperative angiogram. Compared with control group, better TIMI 3 blood flow (91.7% vs 76.8%, $P=0.0408$), less no-reflow rate (4.2% vs 16.1%, $P=0.0491$), less distal embolization rate (8.3% vs 23.2%, $P=0.0408$) and better TFC (20.2 ± 2.8 vs 31.2 ± 4.4 , $P=0.0225$) were achieved in tirofiban treatment group. No severe bleeding complication occurred in any patients. Major adverse cardiac events were significantly higher in control group than in tirofiban treatment group (12.5% vs 8.9%, $P=0.011$). Conclusion Tirofiban used during emergency PCI in patients with AMI can effectively prevent no-reflow phenomenon.

【Key words】 myocardial infarction; tirofiban; intervention

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是由于急性血栓形成并阻塞远端血流引起的,急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)不但要开通闭塞病变,而且还要恢复远端心肌血流灌注,但介入治疗后13%~

81%^[1,2]的患者出现无复流现象。一些研究证实梗死相关动脉通常包含大量的血栓成分^[3],导致血小板激活、黏附与聚集;以及微循环灌注不良、远端微循环栓塞是造成该现象最重要的原因之一^[4,5]。在此基础上进行PCI操作必然会增加远端栓塞的可

能性。已有报道通过充分抗血小板药物治疗,如应用血小板膜糖蛋白 GP II b / III a 受体拮抗剂能改善 PCI 术后心肌微循环灌注,减少无复流现象的发生^[6,7]。第四军医大学西京医院近年来在 AMI 的介入治疗中使用国产的血小板膜糖蛋白 GP II b / III a 受体拮抗剂盐酸替罗非班(商品名:欣维宁,武汉远大制药集团有限公司出品),评价其在 AMI 患者急诊 PCI 治疗中的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 病例选择和分组 入选标准:(1)年龄 35~70 岁;(2)AMI 诊断明确:有反复发作的胸痛及典型的 ST-T 段改变或血清酶水平变化,即符合 AMI 的胸痛、心肌酶和心电图特征;(3) AMI 发作时间<12 h 且行急诊 PCI 治疗;(4)了解并自愿参加该试验,签署知情同意书;(5)试验期间不得用其他未经医师同意的药物。

排除标准:(1)血流动力学状态不稳定者;(2) AMI 机械并发症;(3)多支血管病变拟行冠状动脉旁路移植术者;(4) C 型病变;(5)左主干病变。

根据入选标准和排除标准,选择 2006 年 1 月至 2008 年 12 月急诊入院并行介入治疗的 AMI 患者,随机分为治疗组(盐酸替罗非班+介入治疗,48 例)和对照组(直接介入治疗,56 例),两组病例共 104 例。

1.2 给药方法 治疗组和对照组常规介入手术准备。冠状动脉造影前,穿刺成功后静脉注射普通肝素 3 000 U,如果造影显示适合 PCI 时,再根据 100 U/kg,12 U/(kg·h)追加普通肝素。完成 PCI

后 6 h 左右拔出鞘管。冠状动脉造影明确梗死相关动脉后,治疗组通过指引导管予以盐酸替罗非班 10 ml 冠脉内直接缓慢注射,此过程持续约 30~60 s,然后完成介入治疗。再使用微量泵以 0.1 μg/(kg·min)(8~12 ml/h)静脉维持治疗 36 h。对照组直接介入治疗。

1.3 观察指标 两组间比较以下指标:(1)基础临床资料;(2)PCI 前后的造影结果,包括①是否存在无复流现象和远端血管栓塞现象;②介入器材和操作参数;③最终的冠状动脉血流 TIMI 分级和 TIMI 计帧数;(3)安全性,包括①出血情况:根据 TIMI 出血分级标准:大量出血:包括颅内出血,明显出血使血红蛋白降低≥50 g/L 或血细胞比容降低≥15%;少量出血:自发血尿、呕血,可察觉出血使血红蛋白降低≥30 g/L 或血细胞比容降低≥10%,未察觉出血使血红蛋白降低≥40 g/L 但≤50 g/L,或血细胞比容降低≥12%,但≤15%。不明显出血:血液丢失未达到以上标准。②血小板减少症:血小板计数小于 100×10⁹/L,轻度者定义为(50~100)×10⁹/L,严重者定义为小于 50×10⁹/L;(4)主要心血管事件包括死亡、急诊冠状动脉旁路移植术、梗死延展。

1.4 统计分析 使用 SPSS 10.0 统计软件包,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分数表示,分别行 *t* 检验和 χ^2 检验。*P*<0.05 具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组和对照组之间的基础临床资料对比 两组间的基础临床状况差异无显著性(表 1)。

表 1 治疗组和对照组的基础临床资料

项目	治疗组 (n=48)	对照组 (n=56)	P 值
男性[n(%)]	42(87.5)	51(91.1)	0.5549
年龄(岁)	56±13	59±13	0.1286
发病距介入治疗时间(h)	9±4	9±5	0.1888
梗死部位			
前壁[n(%)]	26(54.2)	31(55.1)	0.9032
下壁[n(%)]	22(45.8)	25(45.9)	
溶栓后介入治疗[n(%)]	19(39.67)	23(41.1)	0.2903
直接介入治疗[n(%)]	29(60.4)	33(58.9)	
心功能 Killip 分级[n(%)]			
I 级	35(72.9)	43(76.8)	0.6496
II 级	13(27.1)	13(23.2)	
易患因素			
高血压[n(%)]	20(41.7)	22(39.3)	0.8749
高脂血症[n(%)]	4(8.2)	5(8.9)	0.8924
糖尿病[n(%)]	8(16.7)	11(19.6)	0.6703
吸烟[n(%)]	30(62.5)	33(58.9)	0.8260

2.2 PCI 前后的造影结果 两组间术前造影结果差异无显著性($P>0.05$),但介入治疗后治疗组与对照组 TIMI 3 级分别为 91.7%和 76.8%($P=0.0408$),发生无复流现象为 4.2%和 16.1%($P=0.0491$),远端小血管堵塞为 8.3%和 23.2%($P=0.0408$),TIMI 计帧数为 20.2 ± 2.8 和 31.2 ± 4.4 ($P=0.0225$),治疗组优于对照组($P<0.05$;表 2)。

两组患者“罪犯”血管血栓负荷情况比较,血栓负荷的测量方法:在冠状动脉造影舒张晚期图像上测量血栓长度。大量血栓组:导丝或球囊通过病变后,冠状动脉造影显示 TIMI 血流 <3 级并见多发大量血栓(血栓长度 >3 cm)。非大量血栓组:导丝或球囊通过病变后,冠状动脉造影显示 TIMI 3 级伴局限血栓病变(血栓长度 <3 cm)或仅有狭窄。若“罪犯”血管完全闭塞,则先以直径 ≤ 2.0 mm 球囊进行预扩张以便全面观察血栓形成情况,再进行血栓长度测量。两组间术前造影结果“罪犯”血管血栓负荷情况差异无显著性($P>0.05$)。

安全性分析,治疗组与对照组出血发生率(12.5% vs 8.9%)差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者出血并发症均为皮肤黏膜下小量出血,无大出血和需输血等病例,未引起红细胞及血红蛋白下降,病程中未发现血小板减少病例。

主要心血管事件,对照组明显高于治疗组($P<0.05$)。

3 讨论

急诊介入治疗是 AMI 再灌注治疗的主要手段之一,对缩小梗死面积、保护心功能、改善远期预后具有重要意义。但介入治疗往往引起新鲜血栓破裂,脱落阻塞远端血管引起再灌注血流缓慢,甚至无复流现象^[8],严重影响介入治疗的效果,增加围手术期死亡率^[9]。其发生的机制可能与血小板激活、黏附与聚集;内皮细胞肿胀;管壁水肿以及由血栓斑块破裂的碎片所造成的远端微血管堵塞等有关。其中血小板激活、黏附于聚集是出现无复流现象的主要原因^[10]。一旦发生,AMI 患者住院死亡率明显

表 2 PCI 前后的冠状动脉造影结果

项目	治疗组 (n=48)	对照组 (n=56)	P 值
单支病变[n(%)]	21(43.6)	24(42.9)	0.7203
两支病变[n(%)]	16(33.3)	18(32.1)	0.7201
三支病变[n(%)]	11(23.1)	14(25.0)	0.4243
梗死相关血管[n(%)]			
前降支	26(54.2)	31(55.4)	0.9065
右冠脉	19(39.6)	23(41.1)	0.9043
回旋支	3(6.2)	4(3.5)	0.8125
介入治疗前 TIMI 分级[n(%)]			
0~1	35(72.9)	41(73.2)	0.5953
2~3	13(27.1)	15(26.8)	
介入治疗前血栓负荷大量血栓[n(%)]	20(41.7)	22(39.3)	0.8749
最大扩张压(MPa)	1.30 ± 0.17	1.24 ± 0.18	0.6964
支架直径(mm)	3.4 ± 0.4	3.3 ± 0.4	0.7752
支架总长度(mm)	23 ± 9	23 ± 8	0.9463
介入治疗后无复流[n(%)]	2(4.2)	9(16.1)	0.0491
介入治疗后远端血管堵塞[n(%)]	4(8.3)	13(23.2)	0.0408
介入治疗后 TIMI 分级[n(%)]			
0~1	4(8.3)	13(23.2)	0.0408
2~3	44(91.7)	43(76.8)	
TIMI 计帧	20.2 ± 2.8	31.2 ± 4.4	0.0225
出血情况[n(%)]	6(12.5)	5(8.9)	0.5549
血小板减少症[n(%)]	0(0.0)	0(0.0)	
主要心血管事件[n(%)]			0.011
PCI 术后再次心肌梗死	2(2.6)	7(7.3)	
靶血管再次 PCI 术	0(0.0)	4(4.2)	
30 d 死亡率	0(0.0)	7(7.3)	

增加。已有通过药物及器械法避免无复流的研究,但疗效不一。如何既防止血小板激活、黏附与聚集,降低无复流发生,又尽量减少血管损伤,预防继发性血栓形成成为目前亟待解决的问题。

血小板膜糖蛋白 GP II b / III a 受体拮抗剂盐酸替罗非班,其作用环节在血小板聚集的最后共同通路:通过精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列占据血小板 GP II b / III a 的交连位点,竞争性地抑制纤维蛋白原或血管假血友病相关因子介导的血小板聚集;抑制血小板聚集和血栓的形成,在血小板的黏附聚集过程中起决定作用,可有效阻断纤维蛋白原与血小板 GP II b / III a 受体的结合及血小板与受损内皮细胞的黏附,从而达到最大程度的抗血小板激活、黏附与聚集作用。同时,盐酸替罗非班是一种可逆性非肽类、短效、高选择性的静脉血小板 GP II b / III a 受体拮抗剂,半衰期为 2 h,经尿液和胆汁排泄,起效快,给药后 5 min 对血小板的抑制作用可以达到 96%,因此更适合 AMI 急诊 PCI 治疗中冠状动脉内直接注射。国外文献大量报道 AMI 患者介入治疗过程中,冠状动脉内直接注射盐酸替罗非班可有效防止无复流发生,明显降低 AMI 患者的病死率^[1]。Boersma 等^[12]分析了 6 个大型的临床试验中 31 402 例患者,结果表明,在随机分组后 30 d 内治疗组发生心肌梗死或死亡的人数较安慰剂组或其他对照组明显降低。且高危期患者所获绝对治疗效益最大。Warnholtz 等^[13]报道盐酸替罗非班能逆转 PCI 导致的内皮功能紊乱。国内也有部分报道^[14]。与静脉注射盐酸替罗非班相比,AMI 的急诊 PCI 常规治疗上加用冠状动脉内直接注射盐酸替罗非班可更彻底抑制血小板聚集,防止血小板血栓形成,改善无复流,降低心脏复合终点心血管事件发生率^[11]。

本组研究结果表明,两组间临床特征:术前造影结果、血栓负荷和介入器材及操作参数相似,没有统计学差异。在介入治疗中治疗组梗死相关冠状动脉通过指引导管给予盐酸替罗非班 10 ml 冠状动脉内直接缓慢注射后介入治疗。然后使用微量泵以 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ (8~12 ml/h) 静脉维持治疗 36 h。而对照组直接完成介入治疗。结果表明治疗组远端微小血管堵塞、无复流现象及主要心血管事件均少于对照组, TIMI 计数法显示最终结果优于对照组,差异都有显著性,提示盐酸替罗非班组较对照组具有更好的血流和组织灌注。该药物的应用为 AMI 患者急诊 PCI 提供了一种新的有效方法,具有广阔的应用前景。研究表明,应用盐酸替罗非班可改善患者术后的远端心肌血流灌注,减小梗死面积,提高患者心功能。

GP II b / III a 受体拮抗剂主要不良反应是出血和血小板减少症,但发生率较低。本研究显示盐酸替罗非班与对照组不良反应均为皮肤黏膜小量出血,无大出血和血小板减少症发生,替罗非班组出血并发症略增加,两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

本试验显示在 AMI 的急诊 PCI 中联合应用血小板 GP II b / III a 受体拮抗剂盐酸替罗非班可以改善无复流情况,提高 PCI 后梗死相关动脉 TIMI3 级血流发生率,降低心血管不良事件发生率,改善长期预后。未增加严重出血并发症,在 AMI 等冠状动脉内存在大量血栓的情况下行介入治疗时具有良好的治疗效果。

【参考文献】

- [1] Morishima I, Sone T, Okumura K, *et al.* Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(4): 1202-1209.
- [2] Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, *et al.* No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2002, 105(18): 2148-2152.
- [3] Yip HK, Chen MC, Chang HW, *et al.* Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon[J]. Chest, 2002, 122(4): 1322-1332.
- [4] Deibele AJ, Kirtane AJ, Pinto DS, *et al.* Intracoronary bolus administration of eptifibatide during percutaneous coronary stenting for non ST elevation myocardial infarction and unstable angina[J]. J Thromb Thrombolysis, 2006, 22(1): 47-50.
- [5] Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon[J]. Circulation 2002, 105(5): 656-662.
- [6] Kimmelstiel C, Badar J, Covic L, *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the platelet GP II b / III a inhibitor tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention: implications for adjustment of tirofiban and clopidogrel dosage[J]. Thromb Res, 2005, 116(1): 55-66.
- [7] Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, *et al.* Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(6): 1187-1193.

(下转第 318 页)

【参考文献】

- [1] 陆恩祥,任卫东. 血管超声诊断图谱[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1999. 64-68.
- [2] Bergersen L, Kiernan MS, McFarlane G, *et al.* Prevalence of abdominal aortic aneurysms in patients undergoing coronary artery bypass[J]. *Ann Vasc Surg*, 1998,12;101-105.
- [3] Sangiorgi G, Averio R, Mauriello A, *et al.* Plasma levels of metalloproteinases-3 and -9 as markers of successful abdominal aortic aneurysm exclusion after endovascular graft treatment [J]. *Circulation*, 2001, 104 (suppl 1):288-295.
- [4] Portik V, Anstadt MP, Hutchinson J, *et al.* Evidence for a matrix metalloproteinase induction/activation system in arterial vasculature and decreased synthesis and activity in diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51 (10): 3063-3068.
- [5] Brady AR, Thompson SG, Fowkes GR, *et al.* Abdominal aortic aneurysm expansion. Risk factors and time intervals for surveillance[J]. *Circulation*,2004,110(1):16-21.
- (收稿日期:2009-03-16;修回日期:2009-07-27)
-
- (上接第 315 页)
- [8] Piana RN, Paik GY, Moscucci M, *et al.* Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention [J]. *Circulation*, 1994, 89 (6): 2514-2518.
- [9] Saber RS, Edwards WD, Bailey KR, *et al.* Coronary embolization after balloon angioplasty or thrombolytic therapy: an autopsy study of 32 cases[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(5): 1283-1288.
- [10] Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 85(5A): 50B-60B.
- [11] Anonymous. Inhibition of the platelet glycoprotein II b/III a receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(21): 1488-1497.
- [12] Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, *et al.* Platelet glycoprotein II b/III a inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials[J]. *Lancet*, 2002, 359 (9302): 189-198.
- [13] Warnholtz A, Ostad MA, Heitzer T, *et al.* Effect of tirofiban on percutaneous coronary intervention-induced endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95 (1): 20-23.
- [14] 王 智,唐 强,唐群中,等. 急诊经皮冠状动脉介入治疗前冠状动脉内注射盐酸替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者术中 TIMI 血流的影响[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2009, 19(1): 17-19.
- (收稿日期:2009-01-04;修回日期:2009-11-24)