

· 临床研究 ·

急诊经皮冠状动脉介入治疗围术期上游应用替罗非班的临床研究

张 鹏^{*}, 汪朝晖, 冯 巍, 武文君

(蚌埠医学院第二附属医院心血管内科, 蚌埠 233040)

【摘要】目的 探讨急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者行急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)时,术前静脉注射替罗非班的有效性和安全性。**方法** 2011年5月至2013年4月在蚌埠医学院第二附属医院心内科住院并接受急诊PCI的60例急性STEMI患者按入院时间顺序分为术前静脉注射替罗非班(观察组,30例)和术前不用替罗非班(对照组,30例)两组。分析两组患者术前的基本情况,术前、术后梗死相关血管的前向血流、ST段回落、血清心肌标志物及出血并发症等情况。**结果** 两组间基础临床状况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术前梗死相关动脉前向血流比较,观察组与对照组间差异无统计学意义(TIMI 0-1级13 vs 15, TIMI 2级12 vs 11, TIMI 3级5 vs 4, $P > 0.05$),但术后即刻前向血流,观察组好于对照组,两组间比较差异有统计学意义(TIMI 0-1级0 vs 2, TIMI 2级2 vs 8, TIMI 3级28 vs 20, $P < 0.05$)。两组ST段回落百分比比较,差异无统计学意义[(77.32% ± 18.36%) vs (71.18 ± 19.22%), $P > 0.05$]。观察组术后6h血清心肌标志物值低于对照组,两组间比较差异有统计学意义[肌酸激酶同工酶(CK-MB): (118.4 ± 55.8) vs (178.8 ± 63.2) U/L, $P < 0.05$; 心肌钙蛋白T(cTnT): (2.18 ± 0.69) vs (3.21 ± 0.46) ng/L, $P < 0.05$]。术后出血并发症比较,两组间差异无统计学意义(10.00% vs 6.67%, $P > 0.05$)。**结论** 急诊PCI治疗急性STEMI时,在术前静脉应用替罗非班可以改善术后患者的心肌灌注,且不增加出血风险,临床应用安全有效。

【关键词】 心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 替罗非班

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00233

Upstream application of tirofiban in perioperative period of percutaneous coronary intervention: a clinical study

ZHANG Peng^{*}, WANG Zhao-Hui, FENG Wei, WU Wen-Jun

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Bengbu Medical College, Bengbu 233040, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficiency and safety of preoperational intravenous injection of tirofiban just before performing percutaneous coronary intervention (PCI) in emergency for myocardial infarction patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** Sixty cases with acute STEMI who were in accordance with our inclusion and exclusion criteria and received emergent PCI in our department from May 2011 to April 2013 were recruited in this study. They were prospectively divided into 2 groups by admission time, the group receiving intravenous injection of tirofiban before operation (observation group, $n = 30$), and the group receiving no tirofiban before operation (control group, $n = 30$). Basic information, forward blood flow of infarction related artery before and after operation, ST-segment resolution, serum cardiac markers and bleeding complications of the 2 groups were analyzed. **Results** There was no significant difference in basic clinical condition between 2 groups ($P > 0.05$). The forward flow of infarct-related artery was significantly different between the 2 groups before the operation (TIMI 0-1: 13 vs 15; TIMI 2: 12 vs 11; and TIMI 3: 5 vs 4, $P > 0.05$), but after the operation, the forward blood flow was significantly better in the observation group than in the control group (TIMI 0-1: 0 vs 2; TIMI 2: 2 vs 8; and TIMI 3: 28 vs 20, $P < 0.05$). No significant difference was found at the ST-segment resolution between the 2 groups [(77.32% ± 18.36%) vs (71.18% ± 19.22%), $P > 0.05$]. The value of serological heart muscle markers at 6h after the operation was significantly lower in the observation group than in the control group [creatinine kinase MB (CK-MB): (118.4 ± 55.8) vs (178.8 ± 63.2) U/L, $P < 0.05$; and cardiac troponin T (cTnT): (2.18 ± 0.69) vs (3.21 ± 0.46) ng/L, $P < 0.05$]. There was no significant difference in the bleeding complications between the 2 groups after the operation (10.00% vs 6.67%, $P > 0.05$). **Conclusion** For emergent treatment of STEMI by performing PCI, preoperative intravenous injection of tirofiban improves postoperative myocardial perfusion, does not increase the risk of hemorrhage, and exerts great effect with sound safety in clinical application.

【Key words】 myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; tirofiban

Corresponding author: ZHANG Peng, E-mail: byefyxnk@163.com

收稿日期: 2013-06-19; 修回日期: 2013-07-26

通信作者: 张 鹏, E-mail: byefyxnk@163.com

急性ST段抬高型心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是冠状动脉急性闭塞导致心肌急性缺血的一组临床综合征, 发病凶险, 是心血管疾病致残致死的主要原因。早期、迅速、充分开通梗死相关动脉 (infarction related artery, IRA), 恢复血流, 能及时挽救濒死心肌, 提高心脏功能, 防止心肌重构, 改善患者远期预后, 是急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 治疗的首要目标。

急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是恢复梗死血管血流最有效的治疗方法^[1]。然而, 急诊PCI术后患者因术中机械刺激等可导致血管内皮损伤, 活化血小板, 使之聚集、黏附从而产生术后的血管闭塞、冠状动脉微栓塞形成等引起无复流现象发生率较高, PCI效果难以满意。而血小板糖蛋白 (glycoprotein, GP) II b/III a受体拮抗剂能有效抑制血小板聚集, 改善心肌组织水平再灌注, 提高直接PCI术的成功率^[2]。目前多数研究认为, 急诊PCI术中在导管室辅助应用GP II b/III a受体拮抗剂是合理的, 但在直接PCI术前应用GP II b/III a受体拮抗剂的有效性尚未确定。而且指南^[3]认为对于急性STEMI患者PCI术前使用GP II b/III a受体拮抗剂预治疗是否有利目前尚有争议。本研究旨在评价急性STEMI患者行急诊PCI治疗时, 术前静脉注射替罗非班 (tirofiban) 对术后冠状动脉血流及近期疗效和安全性的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2011年5月至2013年4月在蚌埠医学院第二附属医院心内科住院接受急诊PCI治疗的急性STEMI患者60例, 其中男性39例, 女性21例, 年龄51~77 (66.8±6.7) 岁。病例纳入标准^[4]: (1) 胸痛持续≥30min, 含服硝酸甘油不能缓解; (2) 心电图≥2个相邻导联的ST段抬高, 肢体导联≥0.1mV, 胸前导联≥0.2mV; (3) 新发或疑诊新发左束支传导阻滞; (4) 肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase MB, CK-MB) 超过正常值上限2倍, 心肌钙蛋白T (cardiac troponin T, cTnT) 阳性; (5) 发病时间<12h或症

状发作过后的24h内仍可发现心肌缺血的表现; (6) 心功能 (Killip分级) I、II级。排除标准^[5]: (1) 陈旧性心肌梗死及血流动力学不稳定患者; (2) 慢性心力衰竭病史或心源性休克患者; (3) 较难控制的高血压 (≥180/110mmHg, 1mmHg=0.133kPa); (4) 对肝素、阿司匹林 (aspirin) 或替罗非班过敏患者; (5) 入院前3个月内活动性出血史; (6) 入院前6个月内脑血管病史; (7) 血小板功能严重障碍或有凝血系统疾病; (8) 严重肝、肾等重要脏器疾病患者。上述患者按入院时间先后顺序进行编号, 奇数为观察组, 偶数为对照组, 每组30例。两组在性别构成比、年龄、病程、基础疾病等方面的差异无统计学意义 ($P>0.05$; 表1)。所有患者对本次研究均知情, 且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 对照组治疗 患者入院后即给予嚼服阿司匹林300mg和口服氯吡格雷 (clopidogrel) 300mg, 同时给予常规硝酸酯类、他汀类药物治疗, 并根据血压、心率等情况应用β受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂等药物。由熟练的心脏介入医师进行PCI操作, 多支病变患者在本次PCI术中仅处理梗死相关血管。术后给予低分子肝素, 每12h1次, 连续5d, 氯吡格雷75mg/d连续1年, 并长期口服阿司匹林100mg/d及其他抗心肌缺血药物。

1.2.2 观察组治疗 在对照组治疗基础上于PCI术前30min给予替罗非班 (山东新时代药业生产; 规格: 12.5mg; 批号: 国药准字H20090227) 10μg/kg静脉内缓慢注射, 3min推注完, 而后以0.15μg/(kg·min) 的速度持续静脉泵入, 连续36h。

1.3 观察指标

1.3.1 冠状动脉血流分级 PCI手术前后依据心肌梗死溶栓试验 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 血流分级^[6]对IRA的血流灌注进行判断: 无血流灌注、造影过程中无造影剂通过, IRA完全闭塞为0级; 仅少量造影剂可通过狭窄处, 远端动脉难以充分显影为1级; 造影剂可通过狭窄, 且能够使远端血管显影, 但通过狭窄处时的流速明显慢于近端, 或狭窄处造影剂排空迟缓为2级; 远端血管床可迅速显影,

表1 两组一般临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between two groups (n=30)

Group	Sex(n)		Age(years, $\bar{x} \pm s$)	Risk factor[n(%)]			
	Male	Female		Smoking	Hypertension	Dyslipidemia	Diabetes
Observation	21	9	64.7±7.2	20 (66.7)	12 (40.0)	22 (73.3)	14 (46.7)
Control	18	12	67.2±5.3	13 (43.3)	19 (63.3)	24 (80.0)	11 (36.7)

血流在病变血管处的流速与近端流速相当为3级。

1.3.2 ST段回落及血清心肌标志物 手术前及手术后检查心电图,每次复查需作胸壁定位标记以保证位置固定、测量结果准确可信。ST段抬高以T-P段为等电位线,测量J点后20ms的ST段抬高电压,单位以mm表示。测量ST段抬高总和回落百分比(resolution of the sum of ST-segment elevation, sumSTR),即术前与术后60 min心电图上相关导联ST段抬高总和差值除以术前ST段抬高总和^[7]。观察手术后6h血清CK-MB和cTnT值。

1.3.3 安全性指标 观察住院期间有无心肌梗死新发或再发、心力衰竭和死亡等严重并发症以及PCI术后的出血情况,其中严重出血并发症指颅内出血或与术前相比,术后血红蛋白下降>50g/L;轻度出血则为血红蛋白下降<30g/L,穿刺部位出血、血肿、牙龈出血、肉眼血尿、咯血、消化道出血等^[8]。

1.4 统计学处理

采用SPSS15.0统计分析软件分析。计数资料以绝对例数或百分率表示,率的比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内和组间比较采用独立样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间血管造影结果比较

PCI术前冠状动脉造影显示IRA,观察组左前降支15例、左回旋支8例、右冠状动脉7例,对照组左前降支13例、左回旋支9例、右冠状动脉8例,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。PCI术前IRA的血流,观察组TIMI 0-1级13例、TIMI 2级12例、TIMI 3级5例,对照组TIMI 0-1级15例、TIMI 2级11例、TIMI 3级4例,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。PCI术后即

刻冠状动脉造影显示IRA的前向血流,观察组TIMI 0-1级0例、TIMI 2级2例、TIMI 3级28例,对照组TIMI 0-1级2例、TIMI 2级8例、TIMI 3级20例,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$;表2)。

2.2 两组间sumSTR及血清心肌标志物比较

PCI术后60min sumSTR,观察组与对照组间差异无统计学意义[(77.32%±18.36%) vs (71.18%±19.22%), $P > 0.05$]。PCI术后6h血清CK-MB值[(118.4±55.8) vs (178.8±63.2) U/L, $P < 0.05$]和cTnT值[(2.18±0.69) vs (3.21±0.46) ng/L, $P < 0.05$],观察组与对照组间比较,差异均有统计学意义(表3)。

2.3 两组间安全性指标比较

本研究中,两组患者均无严重出血并发症发生,无血小板下降。对照组仅出现刷牙时牙龈出血1例,穿刺点血肿1例,发生率6.67%;观察组出现3例,分别为穿刺点血肿1例,鼻出血1例,留置导尿管损伤出血1例,发生率10.00%,均经局部对症处理后好转,两组的出血发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$;表3)。在住院期间观察组和对照组均无心肌梗死新发或再发、支架内急性血栓形成、心力衰竭和死亡等严重并发症出现。

3 讨论

急性STEMI的主要机制是由于冠状动脉内不稳定的粥样斑块破溃、继而出血,触发血小板激活、聚集,管腔内血栓形成,从而使管腔急性闭塞。急诊PCI可迅速开通急性闭塞的梗死血管、恢复中断的前向血流。同时抑制血小板激活、黏附和聚集,从而抑制粥样斑块破裂和表面动脉血栓形成也是治疗AMI的一个关键性步骤^[9]。在临床实践中,有些患

表2 两组间冠状动脉造影结果比较
Table 2 Comparison of coronary angiography between two groups (n = 30,n)

Group	IRA shown by coronary angiography			Preoperative TIMI grade of IRA			Postoperative TIMI grade of IRA		
	LAD	LCX	RCA	0-1	2	3	0-1	2	3
Observation	15	8	7	13	12	5	0*	2*	28*
Control	13	9	8	15	11	4	2	8	20

IRA: infarction related artery; TIMI: thrombolysis in myocardial infarction; LAD: left anterior descending artery; LCX: left circumflex artery; RCA: right coronary artery. Compared with control group, * $P < 0.05$

表3 两组间ST段抬高总和回落百分比及心肌标志物和安全性指标比较
Table 3 Comparison of sumSTR, cardiac markers and safety index between two groups (n = 30)

Group	sumSTR(% , $\bar{x} \pm s$)	CK-MB(U/L, $\bar{x} \pm s$)	cTnT(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	Bleeding complication[n(%)]
Observation	77.32 ± 18.36	118.4 ± 55.8	2.18 ± 0.69	3 (10.00)
Control	71.18 ± 19.22	178.8 ± 63.2	3.21 ± 0.46	2 (6.67)
t	1.1356	3.3968	4.8532	2.7941
P	0.1302	0.0046	0.0001	0.0935

sumSTR: resolution of the sum of ST-segment elevation; CK-MB: creatine kinase MB; cTnT: cardiac troponin T

者在心外膜血管开通的同时,却出现心肌细胞与微循环灌注不足,缺血心肌仍不能得到有效灌注,产生慢血流或无复流现象^[10]。

介入治疗的目的不仅仅是心外膜冠状动脉的血流恢复,更重要的是心肌组织灌注水平的恢复,它直接关系着患者的心脏整体功能和预后。替罗非班属于第三代抗血小板药物,是一种特异性的非肽类血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂,是目前作用最快、选择性最强的血小板聚集抑制剂。本研究结果显示,术前应用替罗非班可改善急诊 PCI 术后的冠状动脉前向血流,这与国外研究^[11]认为早期应用 GP II b/III a 受体拮抗剂可改善梗死相关血管 TIMI 血流,明显改善再灌注治疗的效果和预后相似。两组心电图 ST 段回落程度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),这与 (AGIR)-2 研究^[12]结果相同。心电图 ST 段回落是溶栓治疗后心外膜血管血流再通的标志,PCI 术后 60min 心电图 ST 段完全回落与迅速开通罪犯血管有关。尽快恢复心肌组织细胞的血液灌注,避免其功能和存活性进一步受损,是目前 AMI 治疗的重要课题。本研究发现,术后 6h 血清 CK-MB、cTnT 值在术前应用替罗非班组高于不用药组 ($P < 0.05$),表明在 PCI 术前应用替罗非班可明显改善心肌再灌注,同时无明显严重并发症出现,且不增加出血风险 ($P > 0.05$)。

AMI 时对富含血栓的冠状动脉行球囊扩张及支架植入易使局部血管内膜剥脱、内皮受损,内膜下胶原暴露并加重血栓形成,在血栓形成过程中血小板激活及其所释放的活性物质导致微血管损伤、微循环血栓形成,使梗死相关区域心肌细胞得不到有效的再灌注。与经典的抗血小板药物如阿司匹林和氯吡格雷不同,GP II b/III a 受体拮抗剂并不抑制血小板激活,而是通过占据血小板糖蛋白的交联位点 II b/III a^[13],竞争性地抑制血小板聚集,减少血管活性物质释放,减轻氧自由基释放所致损伤,抑制微血管痉挛及减少微血栓的脱落和微血管栓塞的发生,增加梗死相关区域再灌注^[14],且对于 PCI 术中药物洗脱支架引起的内皮细胞功能紊乱还具有一定的抑制作用,从而提高直接 PCI 术的成功率,使 PCI 更安全。

综上所述,急性 STEMI 患者在急诊 PCI 围术期术前静脉应用替罗非班可提高罪犯血管开通后的前向血流,有效改善心肌细胞再灌注、挽救缺血心肌,从而改善预后,且无明显出血并发症发生。但本研究样本量较小,且仅为住院期间观察,随访时间短,其远期疗效有待更多大规模的临床研究来证实。

【参考文献】

[1] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary

and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials[J]. *Lancet*, 2006, 367(9510): 579-588.

[2] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, *et al.* ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction)[J]. *Circulation*, 2004, 110(9): e82-e292.

[3] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,《中华心血管病杂志》编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(4): 271-277.

[4] 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*, 2010, 38(8): 675-690.

[5] 季选秀, 钱伟, 马晓静. 替罗非班用于 ST 段抬高型 AMI 急诊冠状动脉介入术患者效果观察[J]. *山东医药*, 2011, 55(27): 80-82.

[6] El-Lincoff M, Korngold S. An overview of glycoprotein II b/III a receptor inhibitors trials[J]. *Eur Heart J*, 1999, 1(Suppl): E18-E26.

[7] De Lemos JA, Antman EM, Gibson M, *et al.* Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial[J]. *Circulation*, 2000, 101(3): 239-243.

[8] 严金川, 马根山, 冯毅, 等. 国产替罗非班治疗急性冠状动脉综合征的安全性和有效性[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2007, 15(2): 96-98.

[9] Fuster V, Badimon L, Vadimon JJ, *et al.* The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes(1)[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(4): 242-250.

[10] Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon[J]. *Circulation*, 2002, 105(5): 656-662.

[11] Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, *et al.* Adjunctive platelet glycoprotein II b/III a receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty(TIGER-PA) pilot trial[J]. *Circulation*, 2003, 107(11): 1497-1501.

[12] El Khoury C, Dubien PY, Mercier C, *et al.* Prehospital high-dose tirofiban in patients undergoing primary percutaneous intervention. The AGIR-2 study[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010, 103(5): 285-292.

[13] 李南, 祖晓麟, 颜红兵. 替罗非班在急性非 ST 段抬高心肌梗死介入治疗中的安全性和有效性[J]. *第二军医大学学报*, 2010, 10(1): 524-526.

[14] 高振华, 袁如玉, 李广平. 替罗非班在老年急性心肌梗死临床应用的有效性及其安全性研究[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(21): 2385-2387.

(编辑: 张青山)