

# 急诊 PCI 联合替罗非班治疗急性心肌梗死患者的有效性和安全性研究

严金龙, 班努·库肯(新疆医科大学第二附属医院心内科, 乌鲁木齐 830028)

**摘要:** 目的 探讨急性前壁或下壁心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)早期联合应用替罗非班的临床疗效及安全性。方法 我院 2008 年 2 月至 2010 年 6 月心内科住院治疗的急性前壁或下壁心肌梗死患者 50 例, 随机分为替罗非班组( $n=26$ )和对照组( $n=24$ ), 替罗非班组在介入术前常规给予阿司匹林、氯吡格雷、辛伐他汀等治疗, 同时静脉给予盐酸替罗非班, 以输液泵持续泵入; 对照组除未加盐酸替罗非班外, 其他治疗同替罗非班组。观察两组术中再灌注血管终末段显影帧数和术后 90 min 内 ST 段回落情况、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、心衰发生率、术后 1 周心功能情况。结果 两组靶血管 PCI 成功率均达 100%, 术中及术后出血事件、心衰、病死率无统计学差异; 替罗非班组术中再灌注血管终末段显影帧数和术后 90 min 内 ST 段回落情况均优于对照组( $P<0.05$ ), 术后替罗非班组 CK-MB 酶峰时间较对照组提前( $P<0.05$ ); 1 周后心脏彩超评价心脏左室射血分数(LVEF)无统计学差异。结论 急性前壁或下壁心肌梗死患者急诊 PCI 联合应用替罗非班安全、有效, 能改善冠脉微循环及心肌灌注。

**关键词:** 替罗非班; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)13-1375-05

## Emergency Medical Treatment PCI Treats the Acute Myocardial Infarction Patient's Validity and the Security Jointly for Tirofiban Study

YAN Jinlong, BANNU Kuken(*Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830028, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To analyze the efficacy and safety of tirofiban treatment combined with emergency percutaneous coronary intervention (PCI) in the patients with acute anterior or inferior wall myocardial infarction. **METHODS** Fifty patients diagnosed with anterior or inferior wall myocardial infarction with the age from 45 to 82 were divided randomly into tirofiban treatment group ( $n=26$ ) and control group ( $n=24$ ). Both of them were administered with aspirin, clopidogrel and atorvastatin before PCI, the treatment group was treated with tirofiban infused with infusion pump during and after the operation. The treatment in the control group was the same as that in the treatment group except the tirofiban. The number of developed frame of terminal re-perfused vessel, lowering of ST segment 90 min after PCI, the time to peak serum CK-MB levels, bleeding and the rate of heart failure one week after PCI were compared between the two groups. **RESULTS** The rates of opening of the target vessel in the two groups were 100%. The bleeding, the rate of heart failure and death occurred in both groups were not

作者简介: 严金龙, 男, 硕士, 副主任医师

Tel:13139652542

E-mail: liyanlin.1968@163.com

statistically significant. The number of developed frame of terminal reperfused vessel and lower level of ST segment 90 min after PCI in tirofiban treatment group were lower than those in control group ( $P<0.05$ ). Time to peak serum CK-MB level in tirofiban treatment group was shorter than that in control group ( $P<0.05$ ). The LVEF of treatment group was similar to that of the control group. **CONCLUSION** Tirofiban treatment combined with PCI in the elderly patients with acute anterior or inferior wall myocardial infarction was effective and safe. And the method can increase the microcirculation of coronary arteries.

**KEY WORDS:** tirofiban; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention

急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已成为急性心肌梗死的首选治疗。消除斑块以损伤或撕裂血管内膜为代价,激活血小板和形成凝血酶。因此支架的置入反而由于异物刺激诱发血小板激活和血栓形成。故迅速有效的抑制血小板激活对预防PCI后无复流和支架内血栓至关重要<sup>[1]</sup>。替罗非班属于血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂,是目前国内临床所应用最强的抗血小板聚集的药物,能有效改善心肌灌注<sup>[2]</sup>。现就我院近年来急诊PCI联合替罗非班治疗急性前壁或下壁心肌梗死患者的临床资料总结如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2008年2月至2010年6月在我院住院治疗的急性前壁或下壁心肌梗死患者。入选标准:①缺血性胸痛持续时间 $>30$  min。含服硝酸甘油不能缓解。②心电图至少2个相邻胸导联ST段抬高 $\geq 0.2$  mV。③起病12 h以内或12~24 h仍有心肌缺血的客观证据。排除标准:①活动性内脏出血。②有出血性脑血管意外史或6个月内有缺血性脑血管意外史(包括短暂性脑缺血)者。③有主动脉夹层。根据以上病例选择标准共入选50例患者,其中男38例,女12例,年龄45~82岁,平均(60.2 $\pm$ 14.2)岁,其中伴发糖尿病25例,高血压22例,血脂异常30例。将以上入选患者随机分为替罗非班组(26例)和对照组(24例),两组患者在年龄、伴发病、冠状动脉病变等方面无统计学差异。具体情况见表1。

表1 两组患者一般情况

一般情况	替罗非班组	对照组	P
年龄/岁	58 $\pm$ 12	64 $\pm$ 16	0.250
性别(男)	20	18	0.889
糖尿病/例(%)	15(57.7)	10(41.7)	0.736
高脂血症/例(%)	16(61.5)	14(58.3)	1.000
高血压/例(%)	11(42.3)	11(45.8)	1.000
吸烟/例(%)	15(57.7)	16(66.7)	1.000
饮酒/例(%)	13(50.0)	14(58.3)	1.000
前壁梗塞/例(%)	15(57.7)	15(62.5)	0.678

### 1.2 方法

**1.2.1 给药方法** 两组患者术前常规应用阿司匹林肠溶片(300 mg),氯比格雷片(300 mg),辛伐他汀(40 mg)等治疗。替罗非班组术前加用替罗非班氯化钠注射液(每100 mL给药5 mg)(商品名:欣维宁,武汉远大制药集团公司生产)进行抗血小板治疗。盐酸替罗非班给药方法:准备急诊PCI时,静脉推注盐酸替罗非班 $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,3 min内推注完毕,而后以 $0.15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度维持滴注36 h。冠状动脉造影时应用普通肝素2 000 U,行PCI时追加肝素8 000 U,术后规范应用低分子肝素,阿司匹林肠溶片,氯比格雷片及辛伐他汀等治疗,对照组除未加盐酸替罗非班外其他治疗同替罗非班组。

**1.2.2 评价方法** 根据PCI术后再灌注血管终末段显影帧数、90 min内ST段回落情况和肌酸激酶同工酶(CK-MB)酶峰时间评价急诊PCI时心肌组织的再灌注情况。再灌注血管终末段显影帧数,前降支闭塞段被开通,并行PCI治疗后血管终末段显影实时目测法半定量评估冠脉血流灌注情况。SUMSTR评价方法<sup>[3]</sup>:选取术前及术后90 min心电图分析,ST段抬高总和回落百分比(sum STR%):以相关导联术前与术后ST段抬高总和( $\Sigma$ ST)差值除以术前ST段抬高总和,评价术中、术后重要脏器出血情况、心衰发生率、术后1周心功能情况。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 11.5软件包进行分析,计数资料组间比较应用 $\chi^2$ 检验,计量资料组间应用 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 PCI前后心肌再灌注情况

以心外膜前心肌梗死缺血(thrombolysis in myocardial ischemia, TIMI)、血流(TFG)和校正TIMI血流帧数计数(CTFC)评价冠状动脉灌注情况;以TIMI心肌灌注分级(TMPG)评价心肌灌注情况。结果分级0级显著低于对照组,1级高于对

对照组, 而 TIMI 血流 3 级在两组间无显著性差别。在替罗非班组, PCI 前及第一次导丝通过时 TIMI 0 级所占的百分比显著低于对照组, 而 TIMI 3 级血流则显著高于对照组。冠脉造影量化分析显示, 在替罗非班组 PCI 后 TIMI 3 级血流显著增多, TIMI 0 级显著减少。在替罗非班组, PCI 后无复流发生率显著降低, TIMI 3 级所占百分比显著增高, 结果见表 2。合并糖尿病患者使用替罗非班介入治疗情况见表 3。

表 2 介入治疗情况

PCI 手术前后比较	替罗非班组/ 例(%)	对照组/ 例(%)	P 值
<b>PCI 前 TFG</b>			
0	4(15.4)	12(50.0)	0.003
1	12(46.2)	4(16.7)	0.007
2	6(23.1)	6(25.0)	1.000
3	4(15.4)	2(8.33)	0.860
<b>第一次导丝通过时 TFG</b>			
0	4(15.4)	10(41.7)	0.002
1	6(23.1)	7(29.2)	0.921
2	6(23.1)	3(12.5)	0.172
3	10(38.5)	4(16.7)	0.040
<b>PCI 后 TFG</b>			
0	0(0)	2(8.33)	0.112
1	3(11.5)	4(16.7)	0.324
2	4(15.4)	4(16.7)	0.512
3	19(73.1)	14(58.3)	0.020
无复流	3(11.5)	16(66.7)	0.013
PCI 后 CTFC(帧)	18.7±4.5	16.4±3.7	0.000
PCI 后 TMPG-3	20(76.9)	18(75.0)	0.045

表 3 合并糖尿病患者使用替罗非班介入治疗情况

糖尿病亚组 PCI 手术前后比较	替罗非班组/ 例(%)	对照组/ 例(%)	P 值
<b>PCI 前 TFG</b>			
0	2(13.3)	12(50.0)	0.003
1	12(46.2)	4(16.7)	0.007
2	6(23.1)	6(25.0)	1.000
3	4(15.4)	2(8.33)	0.860
<b>第一次导丝通过时 TFG</b>			
0	4(15.4)	10(41.7)	0.002
1	6(23.1)	7(29.2)	0.921
2	6(23.1)	3(12.5)	0.172
3	10(38.5)	4(16.7)	0.040
<b>PCI 后 TFG</b>			
0	0(0)	2(8.33)	0.112
1	3(11.5)	4(16.7)	0.324
2	4(15.4)	4(16.7)	0.512
3	19(73.1)	14(58.3)	0.020
无复流	3(11.5)	16(66.7)	0.013
PCI 后 CTFC(帧)	18.7±4.5	16.4±3.7	0.000
PCI 后 TMPG-3	20(76.9)	18(75.0)	0.045

## 2.2 心肌酶学及心功能改变情况

在替罗非班组, CK-MB 峰值为(140.3±82.40) IU·L<sup>-1</sup>, 显著低于对照组的(220.6±92.40)IU·L<sup>-1</sup>, P<0.01。1 周后左心室功能与对照组无统计学差异。

## 2.3 安全性

两组之间出血、穿刺部位血肿等无显著性差异。替罗非班组术后死亡、严重心力衰竭、恶性心律失常发生率显著降低。结果见表 4。

表 4 PCI 结果及并发症

并发症	替罗非班组	对照组	P 值
消化道出血	6	5	1.000
肉眼血尿	3	2	1.000
脑出血	0	0	1.000
穿刺部位血肿	12	10	1.000
死亡	0	0	0.861
严重心力衰竭	1	2	0.271
恶性心律失常	1	2	0.271

## 3 讨论

ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者冠脉造影常显示较重的血栓负荷, 斑块破裂基础上继发血栓形成是引起 STEMI 的主要原因。及早开通梗死相关血管是治疗急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的关键, 急诊 PCI 被认为是重建冠脉灌注最有效的方法, 然而由于 AMI 患者多处于高凝、高血栓负荷状态, 介入治疗虽然开通了心外膜大血管, 但介入治疗产生微血栓脱落的粥样碎屑物质等常引起远端微循环栓塞。血小板激活及血管活性物质的释放, 从而导致心肌微循环灌注障碍即无复流现象, 导致心肌灌注差, 心肌坏死增加, 严重影响患者的预后。联合应用抗凝、抗血小板药物对 AMI 患者进行药物治疗, 对保持血管开通后血流的持续畅通并减少冠脉介入操作引起的血栓脱落和形成发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。糖尿病患者 AMI 发病年龄低, 病情多较重, 并发心力衰竭、心源性休克、恶性心律失常均显著多于非糖尿病患者, 且冠脉病变以多支病变比例高, 单支病变比例低, 弥漫性病变比例高, 且血管狭窄程度重的特征。这可能与以下因素有关: 一方面高血糖直接引起糖代谢产物增多, 其代谢产物不但损伤血管内皮, 使血小板易于黏附和聚集, 而糖尿病患者内皮修复慢, 内皮下胶原组织暴露时间长, 使内皮源性血管舒张因子产生减少和活性降

低, 高血糖糖代谢产物还可以促进单核细胞、淋巴细胞向损伤内皮聚集, 加剧了血管内皮损伤, 打破了舒血管/缩血管比例, 促进血管收缩, 管腔变窄。另一方面, 因为糖尿病和冠心病有着共同的基础即高胰岛素血症和胰岛素抵抗, 而且糖尿病患者存在着血脂紊乱、高血压等多种心血管危险因素。从以往研究发现糖尿病患者 PCI 的疗效差, 主要表现在即刻血栓形成, 斑块碎片和微血栓阻塞远端血管, 故对于合并糖尿病的高危患者, 在急诊 PCI 治疗应用替罗非班具有更重要意义<sup>[5]</sup>。

盐酸替罗非班是一种非肽类血小板糖蛋白 II b/IIIa 受体(该受体是与血小板聚集过程有关的主要血小板表面受体)的可逆性拮抗药, 其阻止纤维蛋白原与糖蛋白 II b/IIIa 结合, 从而阻断血小板的交联及血小板的聚集。研究表明, 替罗非班对各种刺激因素诱发的血小板聚集均有效。对急性冠脉综合征和行冠脉介入治疗的病人均有抑制血小板聚集的作用, 其抑制作用与剂量成正比<sup>[6]</sup>。由于替罗非班强有力的抗血小板聚集作用, 可延迟或抑制血栓形成, 缩小形成血栓的大小, 持续静滴可使血栓形成不易阻塞血管, 并促进再灌注的形成。研究表明<sup>[7]</sup>, 与肝素相比替罗非班使不稳定型心绞痛患者主要终点事件(死亡、心肌梗死或反复心肌缺血发作)减少 33%, 30 d 死亡率下降 36%, 对肌钙蛋白升高的患者益处更加明显, 且替罗非班治疗 48 h 后的患者接受造影时罪犯血管血栓负荷明显减轻, 冠脉血流显著改善。尤其是合并糖尿病这样的高危患者介入治疗前早期应用替罗非班比晚期应用能获得更好的冠脉 TIMI 血流, 术后肌钙蛋白升高的幅度也较小。机理可能为早期应用替罗非班可以改善患者围介入期心肌组织水平的灌注, 减少心肌损伤<sup>[8]</sup>。

本文通过 50 例急性前壁或下壁心肌梗死患者急诊 PCI 时联合使用替罗非班进行分析, 提示替罗非班可以增加 STEMI 患者心肌有效灌注, 改善心功能。尤其对于合并糖尿病的高危患者, 替罗非班的作用更显著。本研究中 PCI 前及 PCI 术后替罗非班 PCI 组反映冠脉微循环灌注的 TIMI 血流计帧及 TMPG 明显好于常规急诊 PCI 组。STR 则反映局部心肌组织损伤的改善程度及功能状况, 替罗非班组明显增加了 STR。CK-MB 峰值明显前移, 表明早期应用替罗非班能显著改善冠脉微循环及心肌再灌注, 使患者预后较有明显的改善。

在糖尿病患者比较中也显示了相同的结果, 且显示在糖尿病合并 AMI 的高危患者中使用替罗非班会获益更大。

本文中替罗非班出血的不良反应并发症并无明显增多, 故在临床上与其他抗凝、抗血小板药物联合使用是比较安全的。

目前有研究把替罗非班的负荷量上调至  $25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ <sup>[9]</sup>, 维持量加至  $0.15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , 发现能显著降低患者缺血或血栓事件, 而且并不增加出血风险, 但笔者考虑到国人体质上的差异, 故仍参照 RESTORE 研究<sup>[7]</sup>中推荐的剂量, 对于大剂量使用仍需要大规模临床试验去验证。

综上所述, 急诊 PCI 时早期应用替罗非班可以更迅速、更彻底的抑制血小板聚集, 防止血栓形成, 改善急性心肌梗死患者的心功能, 从而减少缺血终点事件的发生率, 尤其对于合并糖尿病的高危患者, 在急诊 PCI 治疗应用替罗非班具有推广应用价值<sup>[10]</sup>。

#### 参考文献

- [1] KEELEY E C, BOURA J A, GRINES C L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials [J]. *Lancet*, 2003, 361(9351): 13-20.
- [2] BOLOGNESE L, FALSINI G, LIISTRO F, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue level perfusion and troponin release in high risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. The EVEREST trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(3): 522-528.
- [3] FELDMAN L J, COSTE P, FURBER A, et al. Incomplete resolution of ST segment elevation is a marker of transient microcirculatory dysfunction after stenting for acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 107(21): 2684-2689.
- [4] 叶飞, 陈绍良, 朱中生, 等. 老年高危急性冠脉综合征患者介入术中应用替罗非班的有效性和安全性[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2007, 15(2): 93-95.
- [5] 黄静涵, 陈化林, 杨跃远, 等. 1404 例冠心病合并与不合并 2 型糖尿病患者冠状动脉造影特点对照分析[J]. *临床医学*, 2007, 27(11): 17-18.
- [6] HENRIQUES J P, ZIJLSTRA F, OTTERVANGER J P, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(14): 1112-1117.
- [7] The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein II b/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty [J]. *Circulation*, 1997, 96(5): 1445-1453.
- [8] ANDERSON J L, ADAMS C D, ANTMAN E M, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with angina/non-ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Am*

Coll Cardiol, 2007, 50(17): 1707-1732

- [9] VALGIMIGLI M, PERCOCO G, BARBIERI D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty. The ADVANCE trial [J]. J Am

Coll Cardiol, 2004, 44(1): 14-19.

- [10] 马东星, 刘惠亮, 郝钦芳, 等. 替罗非班在 70 岁以上急性心肌梗死患者急诊冠脉介入治疗围术期应用的疗效及安全性[J]. 中国全科医学, 2008(12): 1030-1032.

收稿日期: 2011-04-08