

## · 短篇论著 ·

## 国产替罗非班对急性ST段抬高性心肌梗死患者急诊介入术后冠状动脉血流和心肌灌注影响的研究

丁晓隽 周旭晨 朱皓 李慧华

**【摘要】** 目的 急性ST段抬高性心肌梗死(STEMI)患者急诊直接经皮冠状动脉介入(PCI)治疗中常规抗凝抗血小板基础上加用血小板糖蛋白(GP) II b/III a受体拮抗剂替罗非班,评价替罗非班对术后回复冠状动脉血流和心肌组织灌注的影响。方法 2007年1月至2009年1月,共110例接受急诊直接PCI治疗的初发急性STEMI患者。PCI术后随机分为替罗非班组(56例)和对照组(54例),比较两组间的基础临床状况、造影情况、介入治疗结果以及术后两组间主要不良心血管事件。结果 两组间一般情况、基本临床资料、冠状动脉病变分布情况以及梗死相关动脉(IRA)开通成功率未见统计学差异,术后IRA的TIMI 3级血流获得率无统计学差异,但替罗非班组的校正TIMI计数帧数(CTFC)明显低于对照组[(30.24 ± 8.32)帧 vs. (37.72 ± 17.68)帧,  $P < 0.05$ ],而TIMI心肌灌注(TMPG)分级获得率显著高于对照组(98.2% vs. 77.8%,  $P < 0.05$ ),90 min ST段抬高总回落百分比(smSTR%)快于对照组[(73 ± 15)% vs. (61 ± 2)% ,  $P < 0.05$ ],术后替罗非班组左心室射血分数(LVEF)高于对照组[(51.30 ± 6.63)% vs. (48.02 ± 9.98)% ,  $P < 0.05$ ],两组均未发生严重出血并发症及主要心血管事件。结论 急性STEMI患者急诊PCI治疗中早期联合应用替罗非班,可以改善冠状动脉血流和心肌灌注,常规剂量是安全的。

**【关键词】** 心肌梗死; 血管成形术,经腔,经皮冠状动脉; 心肌再灌注; 替罗非班

急性ST段抬高性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)的直接经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗是梗死相关动脉(infarction relation artery, IRA)再灌注最有效的方法,但常因发生心肌灌注不良和再灌注损伤,影响PCI治疗的临床效果和预后。有效的抗凝、抗血小板辅助治疗能显著改善微循环状态,有助于真正恢复心肌组织水平灌注。本研究旨在探讨在阿司匹林以及氯吡格雷基础上联用血小板糖蛋白(GP) II b/III a受体拮抗剂替罗非班对急性STEMI患者PCI术后心肌组织水平灌注与临床预后的影响。

#### 一、对象与方法

1. 对象:连续入选2007年1月至2009年1月期间就诊的急性STEMI患者为研究对象,共110例,年龄32~84岁,平均(63 ± 10)岁,其中男78例,女32例。入选标准:符合STEMI诊断标准:(1)缺血性胸痛持续30 min以上,且含服硝酸甘油不能缓解;(2)心电图至少2个肢体导联或胸导联ST段抬高≥2 mm或新出现左束支传导阻滞;(3)肌酸激酶同工酶(CK-MB)和(或)肌钙蛋白I(Tn I)大于正常值上限3倍。12 h内仍有心肌缺血的客观证据。(4)IRA成功植入支架。排除条件:(1)心功能Killip III级或IV级;(2)急性心肌梗死机械并发症;(3)近期有重大手术,外伤,出血性疾病,脑血管意外,血小板减少症;(4)入选时血压≥160/110 mm Hg;(5)未签署手术同意书者。

2. 方法:(1)根据随机表法,入选患者随机分为替罗非班组(56例)和对照组(54例);(2)所有入选患者均按常规服用拜阿司匹林300 mg,氯吡格雷600 mg,同时替罗非班组静脉推注替罗非班10 μg/kg(武汉远大集体制药有限公司),继以静脉滴注0.1 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>,持续24 h;(3)受试者术中使用普通肝素6000~10 000 u,术后皮下注射低分子肝素5~7 d。

3. 观察指标:(1)TIMI血流分级。(2)校正TIMI计数帧数(corrected TIMI frame count, CTFC):应用GE innova 2000/3100数字血管造影机进行冠状动脉造影和介入治疗,采集速度15 帧/s,思创图像处理工作站进行CTFC测定,回放速度为15 帧/s,获得帧数按30 帧/s进行校正,前降支的帧数除以1.7得到校正帧数。CTFC < 40为TIMI 3级血流。(3)TIMI心肌灌注(TIMI myocardial perfusion grading, TMPG):利用造影剂能否充盈微循环和由微循环排空以及充盈和排空的速度来评估微循环水平的灌注状态。TMPG分为4级:0级:无心肌充盈显影,也无排空;I级:心肌缓慢充盈显影,排空很慢,直到下一次造影时(约30 s)造影剂仍然滞留;II级:心肌充盈显影和排空均缓慢,造影剂滞留时间稍长(>3个心动周期);III级:心肌充盈显影和排空均正常。(4)90 min ST段抬高总回落百分比(smSTR%):以相关导联术前与术后ST段抬高总和差值除以术前ST段抬高

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.08.088

作者单位:100052 北京市陶然亭医院内科(丁晓隽);大连医科大学附属第一医院心内科(周旭晨、朱皓);河北丰宁县医院外科(李慧华)

通讯作者:周旭晨,Email:zhouxuchen@hotmail.com

总和, smSTR% < 30% 为心肌灌注不良。(5) 出血事件观察: 包括穿刺部位出血或其他部位出血如颅内出血、消化道、泌尿道、呼吸道出血等。(6) PCI 术后 7 d 行二维超声心动图检查, 测定左心室舒张末期容积和收缩末期容积, 推算左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。(7) 术后 30 d 内主要不良心脏事件 (MACE) 的发生情况, 包括: 死亡、非致命性再梗死、靶血管再次重建、心绞痛再入院、心功能不全加重 (心功能 Killip 分级增加 1 级以上)、心源性休克发作、恶性心律失常发作。(8) 术后 30 d 内出血并发症例数。

4. 统计学处理: 使用 SPSS 10.0 统计软件包, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料以百分数表示, 分别行 *t* 检验和  $\chi^2$  检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般情况比较 (表 1): 所有患者 PCI 治疗均成功植入支架, 两组患者年龄、性别、基本情况包括所患高血压、糖尿病、吸烟情况、高脂血症、IRA、植入支架数目及发病到球囊扩张时间等差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。

表 1 替罗非班组与对照组临床资料、冠状动脉造影及 PCI 治疗结果比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男性 [例, (%) ]	高血压 [例, (%) ]	吸烟 [例, (%) ]	高脂血症 [例, (%) ]	胸痛至球囊 扩张时间 (min, $\bar{x} \pm s$ )	植入支架数目 [例, (%) ]			IRA [例, (%) ]		
								1 个	2 个	3 个	LAD	LCX	RCA
替罗非班组	56	64 ± 9	40(71.4)	40(71.4)	36(64.3)	40(71.4)	255 ± 107	40(71.4)	13(23.2)	2(3.6)	16(28.6)	4(7.1)	36(64.3)
对照组	54	62 ± 11	38(70.4)	30(55.6)	33(61.1)	32(59.3)	220 ± 102	43(79.6)	9(16.7)	2(3.7)	16(29.6)	4(7.4)	34(63.0)
<i>P</i> 值		0.293	0.903	0.085	0.732	0.182	0.09				0.321		0.888

注: LAD: 左前降支; LCX: 左回旋支; RCA: 右冠状动脉

2. 冠状动脉造影情况 (表 2): TIMI 3 级血流获得率无统计学差异 (98.2% vs. 92.6%, *P* = 0.159); 替罗非班组 CTFC 明显低于对照组 [(30.24 ± 8.32) 帧 vs. (37.72 ± 17.68) 帧, *P* < 0.05]; TMPG 替罗非班组高于对照组 (98.2% vs. 77.8%, *P* < 0.05); 90 min smSTR% 替罗非班组快于对照组 [(73 ± 15)% vs. (61 ± 2)% , *P* < 0.05]。

3. 心功能、MACE 及出血并发症 (表 2): LVEF 替罗非班组高于对照组 [(51.30 ± 6.63)% vs. (48.02 ± 9.98)% , *P* < 0.05]。住院期间两组均无死亡发生, 无再发心肌梗死表现, 30 d 随访替罗非班组发生心肌梗死 1 例 (1.8%), 无再次冠状动脉旁路移植术或 PCI 等终点事件发生; 对照组发生心肌梗死 (其中 2 例心源性猝死) 6 例 (11.1%), 因再发严重心绞痛而行 PCI 2 例 (3.7%)。替罗非班组 30 d 内的 MACE 发生率显著低于对照组 (*P* < 0.05)。替罗非班组牙龈出血 1 例, 皮肤淤血 3 例, 消化道出血 1 例, 发生率高于对照组, 但差异无统计学意义 (8.9% vs. 3.7%, *P* > 0.05), 两组均未发生严重出血并发症 (包括大量出血和颅内出血)。

表 2 两组患者 PCI 术后临床结果比较

组别	例数	TIMI 3 级 [例, (%) ]	CTFC (帧, $\bar{x} \pm s$ )	TMPG 3 级 [例, (%) ]	smSTR% ( $\bar{x} \pm s$ )	LVEF (%, $\bar{x} \pm s$ )	出血事件 [例, (%) ]	MACE [例, (%) ]
替罗非班组	56	55(98.2)	30.24 ± 8.32	55(98.2)	73 ± 15	51.30 ± 6.63	5(8.9)	1(1.8)
对照组	54	50(92.6)	37.72 ± 17.68	42(77.8)	61 ± 2	48.02 ± 9.98	2(3.7)	9(16.7)
<i>P</i> 值		0.159	0.006	0.001	0.000	0.046	0.264	0.023

三、讨论

急性 STEMI 经直接 PCI 治疗能早期且有效地开通 IRA 的血流, 使缺血的心肌得到再灌注<sup>[1]</sup>, 缩小心肌坏死范围, 改善预后。但是 PCI 时球囊扩张、支架置入以及其他器械的使用对血管壁产生的压力会引起粥样硬化斑块破裂及内膜、中膜损伤, 引起强烈的血小板活化, 促进血小板黏附、聚集和血栓形成<sup>[2,4]</sup>。血小板可释放多种血管活性物质和趋化因子, 加剧血管收缩、损伤微血管内皮, 影响微循环血流和心肌细胞的有效再灌注, 促使无复流与慢血流的发生<sup>[5,6]</sup>。因此, 抗血小板治疗不仅是针对 STEMI 治疗的重要策略, 而且是预防 PCI 围术期和术后远期发生血栓事件的重要环节。

GP II b/III a 受体拮抗剂可以阻断血小板聚集的最终环节, 即阻断纤维蛋白原与 GP II b/III a 受体的结合, 被认为是现今最强的抗血小板聚集药物。替罗非班是一种特异性高的非肽类血小板 II b/III a 受体拮抗剂<sup>[7]</sup>, 其作用环节通过 RGD 序列 (精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸) 占据血小板 II b/III a 的交连位点, 竞争性抑制纤维蛋白原或血管假血友病相关因子 (vWF) 介导的血小板聚集, 降低 STEMI 血栓负荷, 还抑制血小板激活过程中所释放的大量缩血管物质和炎性因子, 从而减轻 IRA 复流<sup>[8]</sup>。根据 2004 年 ACC/AHA 的 STEMI 治疗指南推荐: STEMI 患者直接 PCI 术前 (无论是否置入支架) 应尽早开始阿昔单抗治疗 (II a B 类适应证), 同时亦可以考虑应用替罗非班或埃替巴肽治疗 (II b C 类适应证)<sup>[9]</sup>。本试验结果显示替罗非班组 CTFC、TMPG 和 90 min smSTR% 明显优于对照组, 术后一周 LVEF 显著高于对照组, 30 d 内的 MACE 发生率显著低于对照组, 两组出血并发

症发生率差异无统计学意义。研究表明,在低分子肝素、阿司匹林、氯吡格雷基础上合用替罗非班治疗 STEMI 患者,通过改善梗死相关区域微循环状态,加速心肌细胞水平的早期有效再灌注<sup>[10]</sup>,增加“梗死边缘区”血液供应,从而明显改善心肌再灌注,减少心肌损伤的发生,同时改善 PCI 术后患者 30 d MACE 发生率,治疗作用确切。与近期研究类似<sup>[11]</sup>,本试验证实国产盐酸替罗非班确实改善冠状动脉前向血流 TIMI 分级和心肌灌注水平,而且越早应用越好。替罗非班作为一种强效抗血小板聚集药物,在本研究中未增加严重出血风险,显示出良好的安全性<sup>[12]</sup>,证实了替罗非班作用最快、选择性最高,和 GP II b/III a 受体可逆性结合,达峰迅速,半衰期短,停止用药后被抑制的血小板功能在 1.5~4 h 即可恢复,不会造成长时间的血小板功能抑制<sup>[13]</sup>。但因本研究样本量小,观察时间短,其大样本长时间应用的安全性有待进一步观察。

### 参 考 文 献

- [1] 徐立,杨新春. 替罗非班在急性 ST 段抬高心肌梗死急诊介入治疗中的应用. 心血管病学进展,2007,28:542-544.
- [2] 张之瀛,耿涛,张建刚,等. 急性心肌梗死患者血小板活化程度及其临床意义. 疑难病杂志,2008,7:744-745.
- [3] 汪卫东,李丽,李永忠. 急性 ST 段抬高型心肌梗死早期伴发束支传导阻滞对患者预后的影响. 疑难病杂志,2009,8:522.
- [4] 张成森,孟昭艳,尹作民,等. 急诊经皮冠状动脉介入中血栓抽吸对 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的影响. 中国医药,2010,5:790.
- [5] 沈杰,沈卫峰. 替罗非班在急性冠脉综合征介入治疗中的应用. 国际心血管病杂志,2006,33:156-159.
- [6] Mukherjee D, Moliterno DJ. Achieving tissue-level perfusion in the setting of acute myocardial infarction. Am J Cardiol,2000,85:39C-46C.
- [7] 刘宣,汤宝鹏,王疆,等. 新疆维吾尔族冠心病患者阿司匹林抵抗的临床分析. 中国医师杂志,2009,11:1724-1725.
- [8] 董鹏,张萌,刘军杰,等. 替罗非班和尿激酶在急诊 PCI 术中抗血栓作用的比较. 中国临床医学,2009,16:504-506.
- [9] Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J,2005,26:804-847.
- [10] 杨新春,张大鹏,王乐丰,等. 冠状动脉内应用国产替罗非班对急性 ST 段抬高心肌梗死急诊介入治疗后心肌灌注和临床预后的影响. 中华心血管病杂志,2007,35:517-522.
- [11] Maioli M, Bellandi F, Leoncini M, et al. Randomized early versus late abisximab in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention (RELAX-AMI Trial). J Am Coll Cardiol,2007,49:1517-1524.
- [12] 李永旺,智永超,董剑,等. 盐酸替罗非班对严重冠心病的疗效和安全性评价. 中国医师杂志,2007,9:1565-1566.
- [13] 宋洁,仇兴标,方唯一. 替罗非班在急性冠脉综合征中的应用. 中国临床医学,2009,16:356-358.

(收稿日期:2011-03-03)

(本文编辑:张岚)

丁晓隽,周旭晨,朱皓,等. 国产替罗非班对急性 ST 段抬高性心肌梗死患者急诊介入术后冠状动脉血流和心肌灌注影响的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(8):2429-2431.