

PCI术前应用替罗非班对急性心肌梗死患者相关指标的影响

李景瑞^{1*}, 李宇婷² (1. 齐齐哈尔医学院附属第二医院心血管内科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 齐齐哈尔医学院附属第二医院神经内科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

中图分类号 R972⁺.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2823-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.25

摘要 目的: 观察经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前应用替罗非班对急性心肌梗死患者相关指标的影响。方法: 采用回顾性分析方法, 选取2015年1月—2016年6月我院收治的急性心肌梗死患者128例, 根据患者PCI术前是否应用替罗非班分为观察组(76例)和对照组(52例)。对照组患者PCI术前给予阿司匹林肠溶片300 mg, po+硫酸氢氯吡格雷片600 mg, po, 术中给予肝素钠注射液100 U/kg, iv。观察组患者在对照组基础上于术前给予盐酸替罗非班氯化钠注射液0.2 μg/(kg·min), iv。观察两组患者术后ST段回落情况、胸痛改善情况, 术前心肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平和术后CK-MB峰值、达峰时间和持续时间, 术后心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级, 术前术后血管性假血友病因子(vWF)、血浆内皮素1(ET-1)和血清一氧化氮(NO)水平, 并记录不良反应发生情况。结果: PCI术后, 观察组患者ST段回落率(89.47%)明显高于对照组(67.31%), 胸痛总缓解率(89.47%)明显高于对照组(75.00%), TIMI血流分级2~3级的患者明显多于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。PCI术前, 两组患者CK-MB、vWF、ET-1和NO水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); PCI术后, 观察组患者CK-MB峰值、达峰时间和持续时间均明显低于或短于对照组; 两组患者vWF和ET-1水平均明显降低, NO水平明显升高, 且观察组患者vWF、ET-1和NO水平的改善程度明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者轻度出血发生率明显低于对照组, 中度出血发生率明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 但两组患者死亡率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: PCI术前应用替罗非班可缓解患者临床症状, 改善心功能, 保护血管内皮, 恢复冠状动脉血流灌注, 但应注意其出血风险。

关键词 替罗非班; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 心肌血流灌注

Effects of Preoperative Application of Tirofiban on Related Indexes of Patients with Acute Myocardial Infarction

LI Jingrui¹, LI Yuting² (1. Dept. of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161000, China; 2. Dept. of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of preoperative application of tirofiban on related indexes of patients with acute myocardial infarction. **METHODS:** In retrospective analysis, 128 patients with acute myocardial infarction selected from our hospital during Jan. 2015-Jun. 2016 were divided into observation group (76 cases) and control group (52 cases) according to whether or not the tirofiban was used before PCI. Control group was given Aspirin enteric-coated tablets 300 mg, po+ Clopidogrel sulfate tablets 600 mg, po, before PCI, and given Heparin sodium injection 100 U/kg, iv, during PCI. Observation group was additionally given Tirofiban hydrochloride injection 0.2 μg/(kg·min), iv, before PCI, on the basis of control group. ST-segment depression and chest pain remission of 2 groups were observed after PCI. CK-MB level before surgery, CK-MB peak value, the time of CK-MB reaching the peak value, duration after surgery as well as TIMI blood flow grading after surgery were also observed in 2 groups. The levels of von Willebrand factor (vWF), ET-1 and NO were observed before and after surgery; the occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** After PCI, ST-segment depression rate (89.74%) of observation group was significantly higher than that (67.31%) of control group, the chest pain remission rate (89.47%) was significantly higher than that of control group (75.00%), the patients with TIMI blood flow grading grade 2-3 in observation group was more than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before PCI, there was no statistical significance in the levels of CK-MB, vWF, ET-1 and NO between 2 groups ($P>0.05$). After PCI, CK-MB peak value, the time of CK-MB reaching the peak value, duration in observation group were significantly lower or shorter than control group; the levels of vWF and ET-1 significantly decreased, while NO levels increased; the improvement of vWF, ET-1 and NO in observation group was significantly better than control group, with statistical significance ($P<$

[20] Yin M, Zhang H, Li H, *et al.* The toxicity and long-term efficacy of nedaplatin and paclitaxel treatment as neoadju-

vant chemotherapy for locally advanced cervical cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(2): 206-211.

* 主治医师。研究方向: 心血管疾病。电话: 0452-2739266。E-mail: Kinglir9898@163.com

(收稿日期: 2016-11-02 修回日期: 2017-01-20)
(编辑: 陶婷婷)

0.05)。The incidence of mild bleeding in observation group was significantly lower than control group, while the incidence of moderate bleeding was significantly higher than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of death between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The application of tirofiban before PCI can relieve clinical symptom, improve cardiac function, protect vascular endothelial and restore coronary artery perfusion. The attention should be paid to the risk of bleeding.

KEYWORDS Tirofiban; Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Myocardial perfusion

目前,我国心血管疾病患者达2.9亿,且发病率呈逐年递增趋势^[1]。急性心肌梗死是心血管疾病中较常见的急危重症,是冠状动脉(以下简称“冠脉”)急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死,临床病死率较高,患者预后不理想^[2]。急性心肌梗死的临床常规治疗为经皮冠脉介入治疗(PCI),早期接受PCI可有效降低患者病死率,对缩小梗死面积、预防左心室扩张和重塑具有重要意义,还可有效改善患者近期和远期的临床预后^[3]。临床常通过术前、术后应用药物改善患者血流动力学参数来进一步提升PCI治疗急性心肌梗死的有效性和安全性。替罗非班是一种新型的短效和高选择性的血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,适用于预防心肌缺血事件,也适用于冠脉缺血综合征患者冠脉血管成形术或冠脉内斑块切除术中预防和治疗心肌缺血并发症。鉴于此,本研究观察了PCI术前应用替罗非班治疗急性心肌梗死的有效性和安全性,及对相关指标的影响,以期为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《内科学》中急性心肌梗死诊断标准^[4]者;(2)符合PCI指征者;(3)急性心肌梗死发作 ≤ 120 min。

排除标准:(1)合并恶性肿瘤或慢性传染性疾病患者;(2)曾接受过PCI的患者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)精神疾病患者;(5)不能耐受PCI的患者。

1.2 研究对象

本研究为回顾性研究。选取2015年1月—2016年6月我院收治的急性心肌梗死患者128例作为研究对象,根据患者PCI术前是否应用替罗非班分为观察组(76例)和对照组(52例)。两组患者的性别、年龄、急性心肌梗死病程、冠心病病程和并发症等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x} \pm s$),岁	急性心肌梗死病程($\bar{x} \pm s$),min	冠心病病程($\bar{x} \pm s$),年	并发症,例		
		男	女				高血压	糖尿病	心绞痛
对照组	52	31	21	53.72 \pm 4.50	49.50 \pm 11.42	9.54 \pm 1.25	25	12	29
观察组	76	47	29	52.90 \pm 5.33	50.91 \pm 12.53	9.13 \pm 2.00	31	15	35
χ^2/t		0.971		0.517	2.115	1.120	1.256		
P		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		

1.3 治疗方法

两组患者入院即进行急性心肌梗死急诊抢救处理。对照组患者PCI术前给予阿司匹林肠溶片(意大利Bayer S.p.A.,注册证号:国药准字J20130078,规格:100 mg)300 mg,po+硫酸氢氯吡格雷片(法国Sanofi Clir SNC,注册证号:国药准字J20130083,规格:75 mg)600 mg,po,术中给予肝素钠注射液(江苏万邦生化医药股份有限公司,批准文号:国药准字H32020612,规格:2 mL:12 500 U)100 U/kg,iv。观察组患者在对照组基础上于术前给予盐酸替罗非班氯化钠注射液[远大医药(中国)有限公司,批准文号:国药准字H20041165,规格:100 mL:盐酸替罗非班5 mg与氯化钠0.9 g]0.2 μ g/(kg·min),iv。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者术后心电图ST段回落情况。(2)观察两组患者术后胸痛改善情况。采用视觉模拟量表(VAS)评分法,术后较术前减分率 $> 70\%$ 为完全缓解,

介于50%~70%为部分缓解, $< 50\%$ 为未缓解^[4]。总缓解=完全缓解+部分缓解。(3)测定两组患者术前的肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平和术后CK-MB峰值、达峰时间和持续时间。(4)比较两组患者术后心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级。0级为血流无灌注,血管闭塞远端无前向血流;1级为存在渗透但无灌注,造影剂部分通过闭塞部位但不能充分充盈远端血管;2级为部分灌注,造影剂能够完全充盈冠脉远端,但造影剂充盈和清除速度较正常冠脉明显缓慢;3级为完全灌注,患者造影剂完全、迅速地充盈远端血管并快速清除^[4]。其中,TIMI 0~1级为患者冠脉治疗后未开通,TIMI 2~3级为冠脉再通(再灌注)。(5)检测两组患者术前术后血管性假血友病因子(vWF)、血浆内皮素1(ET-1)和血清一氧化氮(NO)水平。(6)记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者PCI术后ST段回落情况比较

PCI术后,观察组患者ST段回落率(68例,占89.47%)明显高于对照组(35例,占67.31%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.912, P = 0.012$)。

2.2 两组患者PCI术后胸痛改善情况比较

PCI术后,观察组患者胸痛总缓解率(89.47%)明显高于对照组(75.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者术后胸痛改善情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the improvement of chest pain between 2 groups after surgery [case(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	未缓解	总缓解
对照组	52	18(34.62)	21(40.38)	13(25.00)	39(75.00)
观察组	76	35(46.05)	33(43.42)	8(10.53)	68(89.47)
F		2.559			
P		0.026			

2.3 两组患者PCI术前术后CK-MB水平比较

PCI术前,两组患者CK-MB水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。PCI术后,观察组患者CK-MB峰值、达峰时间和持续时间均明显低于或短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

2.4 两组患者PCI术后TIMI血流分级情况比较

表5 两组患者PCI术前术后vWF、ET-1及NO水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of vWF, ET-1 and NO levels between 2 groups before and after PCI($\bar{x} \pm s$)

组别	n	vWF, %				ET-1, ng/L				NO, μ mol/L			
		术前	术后	t	P	术前	术后	t	P	术前	术后	t	P
对照组	52	161.62 ± 19.21	144.51 ± 18.02	4.322	0.019	98.52 ± 4.16	82.33 ± 3.63	17.652	<0.001	51.26 ± 8.91	60.35 ± 11.52	3.695	0.021
观察组	76	161.83 ± 18.50	105.41 ± 12.30	14.326	<0.001	98.13 ± 4.60	65.52 ± 4.20	30.614	<0.001	51.55 ± 8.20	72.43 ± 10.11	9.185	0.001
t		0.174	9.167			0.192	14.595			0.142	4.592		
P		0.856	0.001			0.589	<0.001			0.898	0.001		

2.6 不良反应

观察组患者轻度出血发生率明显低于对照组,中度出血发生率明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但两组患者死亡率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表6。

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	严重出血	中度出血	轻度出血	死亡
对照组	52	0(0)	5(9.62)	37(71.15)	2(3.84)
观察组	76	0(0)	20(26.32)	20(26.32)	3(3.95)
χ^2		0.000	1.229	3.984	0.793
P		1.000	0.042	0.001	0.541

3 讨论

急性心肌梗死主要是由于血流剪切力和神经-体液调节等因素导致冠脉粥样硬化斑块破裂,引发患者胶原蛋白和vWF暴露,进而导致血小板黏附、聚集和活化形

成血栓,引发冠脉血管腔阻塞等一系列临床症状^[4]。目前,PCI是治疗急性心肌梗死的首选方法,其能够通过重建冠状动脉血运改善患者心肌供血情况,安全性和有效性明显高于溶栓治疗。但PCI术后可能导致血栓脱落和远端无复流等不良临床结局,影响患者心肌血流的灌注恢复,提高心肌细胞凋亡率;术中应用的球囊和支架等手术器械可能对患者的冠状动脉血管内皮产生不同程度损伤,导致患者术后急性或亚急性冠脉血栓形成或支架内再狭窄发生,影响患者临床预后。临床尚未对上述问题提出有效的解决措施,成为近年来心血管外科临床研究的热点。

表3 两组患者PCI术前术后CK-MB水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of CK-MB levels between 2 groups before and after PCI($\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前, ng/mL	术后		
			峰值, ng/mL	达峰时间, h	持续时间, h
对照组	52	21.80 ± 11.53	411.63 ± 152.94	55.30 ± 8.92	82.51 ± 9.10
观察组	76	21.50 ± 12.42	370.61 ± 135.93	36.21 ± 9.50	64.24 ± 10.71
t		1.251	45.600	12.594	15.925
P		>0.05	0.017	0.019	0.021

表4 两组患者PCI术后TIMI血流分级情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of TIMI blood flow grading between 2 groups after PCI [case(%)]

组别	n	0级	1级	2级	3级
对照组	52	3(5.77)	24(46.15)	20(38.46)	5(9.62)
观察组	76	0(0)	15(19.74)	39(51.32)	22(28.95)
χ^2		0.495	3.024	1.519	1.352
P		0.394	0.027	0.042	0.031

2.5 两组患者PCI术前术后vWF、ET-1和NO水平比较

PCI术前,两组患者vWF、ET-1和NO水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PCI术后,两组患者vWF和ET-1水平均明显降低,NO水平明显升高,且观察组患者上述指标改善程度明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表5。

研究显示,早期行PCI用于急性心肌梗死可有效降低患者的致死率和致残率,PCI术前应用血小板抑制剂等抗凝药物可在一定程度上提升手术的治疗效果和安全性^[5]。但也有学者提出不同药物方案的临床效果和安全性存在较大差异^[6]。本研究采用的替罗非班是一种异

于阿昔单抗的非肽类、短效高选择性血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,在进入人体后5 min的血小板抑制率可达98%以上,其药物半衰期为2 h,停止给药后机体可在2~4 h恢复正常的血小板功能,在PCI术中作为辅助用药具有临床应用价值,但对于其在PCI术前的应用研究较少,尚未提出明确的证据支持其临床应用的效果和价值^[7]。

本研究结果显示,术前应用替罗非班的观察组患者ST段回落情况、胸痛改善效果、CK-MB水平和TIMI分级均明显优于对照组;虽两组患者出血率有一定差异,但死亡率差异无统计学意义($P>0.05$);且患者血管内皮功能检测发现,两组患者治疗后vWF、ET-1、NO指标均较给药前明显改善,且观察组患者vWF、ET-1和NO的改善效果均明显优于对照组,均表明术前应用替罗非班不仅可提高PCI的效果,同时对改善患者术后心肌和血管内皮功能具有重要意义。替罗非班的应用能够有效抑制血小板功能,缓解血栓负荷和继发血管远端阻塞,促进冠脉血流和心肌组织灌注恢复^[8]。本研究观察组患者术前应用替罗非班抗凝治疗,其疗效与阿昔单抗类似,延长了患者血管开通的时间窗,可有效减少患者血栓继发形成,对提高患者术后血管再通率和生存率具有重要作用^[9-10]。

ET-1作为血管内皮细胞合成的主要缩血管因子,其正常范围为(50.80±7.58)ng/L,当血管内皮功能损伤时可检测出ET-1水平明显升高;NO作为血管内皮细胞合成的主要舒张因子则明显降低,其正常范围为65~85 μmol/L^[9]。因此,ET-1和NO比例出现明显失调时便可诱发严重的血管内皮功能障碍。vWF的水平直接反映血管内皮功能的损伤程度,其正常范围为79%~117%,水平越高表明患者内皮细胞损伤程度越严重^[10]。本研究结果显示,患者术前ET-1、vWF水平均明显高于正常范围,NO水平明显低于正常范围,可见急性心肌梗死患者往往存在不同程度的血管内皮功能障碍。替罗非班具有良好的抗血管平滑肌增殖并改善血管内皮功能的作用,适用于急性心肌梗死患者。

本研究结果还表明,术前应用替罗非班会提高患者术后的中度出血率,这主要与替罗非班的抗凝作用相关,也提示本研究存在的不足,缺乏对PCI术前应用替罗非班的量化研究。但本研究结果显示,两组患者术后的死亡率差异并无统计学意义($P>0.05$),表明替罗非班虽一定程度地增加了患者术后的出血风险,但并未提高死亡率,对PCI的安全性和药物应用安全性影响不大,与其他研究^[10-12]的结果相似。

综上所述,PCI术前应用替罗非班可缓解患者临床症状,改善心功能,保护血管内皮,恢复冠脉血流灌注,但应注意其出血风险。但是,本研究样本量较小,且未对替罗非班的剂量进行探讨,尚需进一步研究证实。

参考文献

- [1] 胡静涛,李洪浩. 探讨经皮冠状动脉介入治疗手术(PCI)及静脉溶栓两种治疗方式在急性心肌梗死患者中的临床疗效[J]. 中西医结合心血管病杂志,2014,2(9):1-2.
- [2] 陈云艳,顾智淳,叶东旭,等. 急性冠脉综合征患者冠脉介入治疗后氯吡格雷抵抗的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(9):1197-1199.
- [3] Aziz F. Incidence of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a single center experience [J]. *Cardiol Res*, 2014, 5(1):1173-1175.
- [4] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版.北京:人民卫生出版社,2013:536-539.
- [5] 徐峰,于海侠,陶斯阳,等. 经皮冠状动脉介入联合替罗非班治疗老年急性心肌梗死44例[J]. 中国老年学杂志,2012,32(18):4056.
- [6] Maqsood K, Shakoort MT, Cook JR, et al. Plasma ProBNP is not a specific marker for transient myocardial ischemia [J]. *J Clin Med Res*, 2015, 7(7):506-510.
- [7] 佟刚,徐世新,马臣. 探讨替罗非班在急性ST段抬高性心肌梗死急诊溶栓治疗中的疗效[J]. 中国医药指南,2014,12(20):261-262.
- [8] Gangte D, Hijam D, Roy A, et al. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase in acute myocardial infarction[J]. *Bri J Med Med Res*, 2014, 4(1):512-519.
- [9] 何伟平. 不同时机基于替罗非班对急性心肌梗死患者介入术后冠脉血流及并发症的影响[J]. 中国药房,2015,26(32):4551-4553.
- [10] Chen HY. Sudden cardiac death in a case of non-dominant coronary artery obstruction without depressed left ventricular function[J]. *Cardio Res*, 2013, 4(3):1005-1009.
- [11] 靳志涛,邢新博,潘晶晶,等. 早期维持量联合冠脉内团注负荷量替罗非班对老年急性心肌梗死患者介入术后的影响[J]. 中国心血管病研究,2013,11(10):813-818.
- [12] Liu CP, Lin MS, Chiu YW, et al. Additive benefit of glycoprotein II b/III a inhibition and adjunctive thrombus aspiration during primary coronary intervention: results of the Initial Thrombosuction and Tirofiban Infusion (ITTI) trial[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156(2): 174-179.

(收稿日期:2017-02-07 修回日期:2017-04-01)

(编辑:陶婷婷)