

替罗非班联合前列地尔在 PCI 术治疗 STEMI 患者中的应用价值

刘世雷, 刘相飞

胜利油田中心医院心血管内科, 山东 东营 257034

摘要: **目的** 探讨替罗非班联合前列地尔对经急性经皮冠脉介入治疗(PCI)术治疗的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的心功能短期预后与心肌再灌注的影响。**方法** 分析 2014 年 2 月至 2016 年 2 月接受急诊 PCI 术治疗的 81 例 STEMI 患者,随机将入选者分为 A 组(替罗非班组)、B 组(替罗非班 + 前列地尔联合组)与 C 组(常规组),每组 27 例。比较 3 组患者治疗后心肌坏死相关指标及心肌再灌注损伤相关指标的峰值、治疗 24 h 和 14 d 后患者的血浆 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)浓度及左心室射血分数(LVEF)值。**结果** A、B 组患者术后血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及肌酸激酶(CK)峰值水平显著低于 C 组(P 均 < 0.05)。A、C 组的血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、内皮素(ET)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)峰值水平均明显高于 B 组(P 均 < 0.05)。术后 A、B 组患者的血小板计数明显较同组术前低($P < 0.05$)。3 组患者治疗 24 h 后血浆 NT-proBNP 浓度及 LVEF 值无差异(P 均 > 0.05);治疗 14 d 后,A、C 组患者的血浆 NT-proBNP 浓度明显高于 B 组,且 LVEF 值明显低于 B 组(P 均 < 0.05)。治疗后 3 组患者均未出现明显不良反应。**结论** 替罗非班、前列地尔在急性 PCI 术后的联合应用可显著改善患者的心肌微循环,有效缓解心肌再灌注损伤,对心功能短期预后与心肌再灌注方面的作用优于单用替罗非班。

关键词: 急性心肌梗死;急性 ST 段抬高心肌梗死;经皮冠脉介入治疗;替罗非班;前列地尔;心肌再灌注损伤
中图分类号: R 542.2⁺2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)12-1657-04

目前急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)临床上主要采用经皮冠脉介入(PCI)治疗,然而部分患者会出现微循环栓塞现象,并未达到心肌有效再灌注的目的,导致 PCI 术的治疗效果低于预期。据报道,STEMI 患者行 PCI 时接受血栓抽吸可以有效降低微血管闭塞(MVO)发生率;经冠脉注射替罗非班同样也可降低 MVO 的发生风险,且可对患者的心肌微循环及其预后起一定的改善作用^[1],但在缓解患者心肌再灌注受损方面的作用并不强^[2]。而前列地尔具有扩张冠脉作用,能有效预防缺血后心肌功能障碍现象的发生;此外,其对心肌再灌注损伤亦具有一定的缓解作用^[3]。本文旨在通过冠脉内联合使用替罗非班及前列地尔治疗急诊 PCI 患者,探讨其对心功能短期预后与心肌再灌注方面的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:入选者均符合 STEMI 的诊断标准:根据 2007 年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏学会(AHA)/欧洲心脏病学会(ESC)共同制定的 STEMI 诊断标准:心肌生化标志物水平上升或者上升后降低,且 ≥ 1 次数值超过正常

上限的 99%,同时伴有以下 ≥ 1 项缺血证据:(1)影像学结果显示区域性室壁运动异常或者新的心肌活力丧失;(2)心电图显示新的 ST 段抬高或者左束支传导阻滞;(3)心肌缺血的临床表现;(4)心电图呈现实理性的 Q 波;发病时间 < 12 h,或者发病时间 12~24 h 者,同时持续出现缺血及相关临床表现及症状者。排除标准:非 STEMI 患者;既往存在心梗病史者;存在机械并发症者;缺血性心肌病、慢性肺病以及严重肝肾功能不全的患者;最近有颅内肿瘤、外伤、重大手术及脑血管意外、出血性疾病等不适宜介入手术的患者;PCI 手术后冠脉的血流 $< \text{TIMI III}$ 级患者;血小板减少症患者;原位再梗死者;心源性休克者;行溶栓治疗者;年龄超过 80 岁的患者;对抗血小板药物治疗无法耐受的患者。

1.2 研究对象 2014 年 2 月至 2016 年 2 月在我院心内科接受急诊 PCI 术治疗的 81 例 STEMI 患者。随机将入选者分为 A 组(替罗非班组)、B 组(替罗非班 + 前列地尔联合组)与 C 组(常规组)3 组,每组 27 例。3 组患者的基线资料无统计学差异(P 均 > 0.05),具有可比性。见表 1。本研究方案经我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 3 组患者的基线资料比较

分组	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	梗死部位 (前/下/后/右)	冠脉血流 TIMI 分级(0/I/II/III)
A 组	27	16/11	56.3 ± 11.6	21.9 ± 2.8	2.5 ± 0.9	15/12/7/5	0/0/5/22
B 组	27	17/10	55.8 ± 12.1	22.1 ± 2.7	2.6 ± 0.8	17/10/6/4	0/0/4/23
C 组	27	17/10	56.1 ± 12.2	22.3 ± 3.1	2.7 ± 1.1	16/11/7/5	0/0/4/23
χ^2/F 值		0.11	0.00	0.13	0.31	0.49	0.18
<i>P</i> 值		0.95	1.00	0.88	0.74	1.00	0.91

1.3 治疗方法 C 组:常规方法治疗。手术前要求所有患者嚼服 600 mg 的氯吡格雷和 300 mg 阿司匹林,PCI 手术期间给予普通肝素。A 组:在 C 组基础上,PCI 手术前均静脉滴注一定的替罗非班,参照患者的体重,在 PCI 手术中冠脉内应用负荷量(10 μg/kg)的替罗非班(山东鲁南贝特制药有限公司,批准文号:H20090227,规格:50 ml:12.5 mg),术后以每分钟 0.15 μg/kg 的速度持续 48 h 静脉滴注,给予常规冠心病 II 级的预防和治疗。B 组:在 A 组基础上,术前每天两次静脉滴注(20 μg/次)前列地尔(北京泰德制药股份有限公司,批准文号:H10980024,规格:2 ml:10 μg),持续滴注至术后 48 h,手术期间冠脉内滴注 10 μg 前列地尔。

1.4 观察指标 术后第 6、10、14、18、24、48 h 分别检测心肌坏死相关指标[乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酸激酶(CK)]与心肌再灌注损伤相关指标[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、内皮素(ET)],并于 24 h 内检测 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)表达水平。术后 12h 记录各组患者的血小板计数。手术后 14 d 予超声心动图检查,患者的左心室射血分数(LVEF)采用 CFM800 彩色多普勒超声诊断仪(美国 Vingmed 公司)进行检测。

1.5 血样的采集及检测方法 采集 20 ml 的肘静脉血,分离血清,在 -70 °C 冰箱内保存待测。通过磁微粒化学发光法和速率法分别对血清中的 LDH、CK-MB 及 CK 浓度进行检测;酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 TNF-α;速率散射比浊法检测 hs-CRP;放射免疫法检测血清 ET;酶联免疫荧光法检测血浆 NT-proBNP 水平。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗后心肌坏死相关指标的峰值比较

A、B 组术后血清 LDH、CK-MB 及 CK 峰值水平低于 C

组(*P* 均 < 0.05),但 A、B 组间的 LDH、CK-MB 及 CK 峰值水平无差异(*P* 均 > 0.05)。见表 2。

2.2 各组治疗后心肌再灌注损伤相关指标峰值比较

A、C 组的血清 hs-CRP、ET 及 TNF-α 峰值水平均高于 B 组(*P* 均 < 0.05),但 A、C 组间的 hs-CRP、ET 及 TNF-α 峰值水平无差异(*P* 均 > 0.05)。见表 3。

2.3 各组治疗 24 h 和 14 d 后患者的血浆 NT-proBNP 浓度及 LVEF 值比较

3 组治疗 24 h 后血浆 NT-proBNP 浓度及 LVEF 值均无明显差异(*P* 均 > 0.05);治疗 14 d 后,A、C 组患者的血浆 NT-proBNP 浓度明显高于 B 组,且 LVEF 值明显低于 B 组(*P* 均 < 0.05),而 A、C 两组间无差异(*P* 均 > 0.05)。见表 4。

表 2 各组治疗后 LDH、CK-MB 及 CK 峰值水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

分组	例数	LDH	CK-MB	CK
A 组	27	1879 ± 390 *	233 ± 101 *	1339 ± 361 *
B 组	27	1782 ± 358 *	221 ± 84 *	1301 ± 348 *
C 组	27	2336 ± 451	429 ± 130	1898 ± 452

注:与 C 组比较,**P* < 0.05。

表 3 各组患者治疗后血清 hs-CRP、ET 及 TNF-α 峰值水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	hs-CRP (ng/L)	ET (ng/L)	TNF-α (mg/L)
A 组	27	6.02 ± 2.11 ^Δ	120.1 ± 14.2 ^Δ	23.40 ± 3.17 ^Δ
B 组	27	4.11 ± 1.53	84.9 ± 11.1	17.72 ± 2.43
C 组	27	6.36 ± 2.23 ^Δ	123.2 ± 14.9 ^Δ	25.71 ± 3.19 ^Δ

注:与 B 组比较,^Δ*P* < 0.05。

表 4 各组患者治疗 24 h 和 14 d 后血浆 NT-proBNP 浓度及 LVEF 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	NT-proBNP (ng/L)	LVEF (%)
A 组	27		
24 h		1283 ± 313	45.3 ± 6.2
14 d		414 ± 198 ^{#*}	48.6 ± 5.2 ^{#*}
B 组	27		
24 h		1272 ± 301	45.7 ± 5.9
14 d		234 ± 113 [#]	54.5 ± 5.3 [#]
C 组	27		
24 h		1319 ± 320	44.7 ± 6.5
14 d		458 ± 207 ^{#*}	46.2 ± 5.9 ^{#*}

注:与 24 h 比较,[#]*P* < 0.05;与 B 组比较,**P* < 0.05。

表 5 各组术前术后血小板计数比较 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

分组	例数	术前	术后
A 组	27	227.3 \pm 49.8	198.7 \pm 48.8 [△]
B 组	27	229.8 \pm 52.7	197.7 \pm 50.1 [△]
C 组	27	228.9 \pm 48.8	211.7 \pm 49.6

注:与同组术前比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。

2.4 各组术前术后血小板计数 术后 A、B 组患者的血小板计数明显较同组术前低 ($P < 0.05$); 而 C 组患者术前、术后无显著差异 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 各组治疗后不良反应 治疗后 3 组患者均未出现明显不良反应。

3 讨论

我国每年都有大量患者死于急性心肌梗死^[4]。STEMI 的治疗主要通过重建血运来完成, 治疗方法主要包括 PCI 治疗和溶栓治疗。据报道, STEMI 患者采用直接 PCI 比溶栓治疗更为有效, 其不但可以快速恢复心外膜血流, 还可以有效降低病死率, 是 STEMI 的首选治疗^[5]。然而, 梗死相关血管内血栓负荷、破裂斑块及异常活跃的血小板聚集与粘附功能, 包括 PCI 手术相关的一系列高凝因素, 尤其是多因素介导的心肌再灌注受损引发的缓再流及无复流等现象, 仍然是导致患者术后心血管事件的一个重要原因^[6]。替罗非班可以有效抑制血小板聚集, 5 min 的静脉注射就可以使血小板抑制率高达 93% 左右; 对心肌血供的提升以及心肌坏死率的降低均具有显著效果^[7]。此外, 替罗非班还可以对血小板激活期间释放的血管活性物质、趋化递质及炎症因子进行有效抑制, 缓解炎症反应及血管收缩状态, 改善微血管痉挛现象, 但其在心肌再灌注受损方面的作用并不强^[8]。有研究显示, 心肌再灌注损伤的发生是增加患者住院死亡率的一个重要因素, CK-MB 与 CK 是反映再灌注损伤的两个重要指标, 其与患者的心功能预后关系密切^[9]。急性心肌梗死发病初期阶段增加的缩血管物和被激活的血小板是影响患者 PCI 手术后的微循环障碍形成的两个重要因素, 通过抑制血小板激活和扩张微循环血管可以有效改善患者心功能的长期预后^[10]。前列地尔具有防止急性心肌梗死患者梗死面积进一步延展、保护缺血心肌、减小梗死面积及恢复心功能的作用^[11]。有研究发现, 前列地尔能够缓解心肌过氧化受损, 帮助急性心肌梗死患者静脉或冠脉内溶栓后 ST 段彻底回落, 使再灌注时发生室速和室早的几率降低, 达到改善患者左室功能的目的^[12]。此外, 前列地尔还可以通过改善冠心病患者的冠脉血管内皮功能来提升患者的心功能^[13]。

本研究结果显示, 经急诊 PCI 治疗后, 与 A、C 组比较, B 组 STEMI 患者心肌坏死相关指标 (LDH、CK-MB、CK) 及心肌再灌注损伤相关指标 (TNF- α 、hs-CRP、ET) 的峰值水平均显著降低。术后 12 h 记录各组血小板计数发现, A、B 组患者术后的血小板计数明显较同组术前低, 说明替罗非班对血小板聚集确有抑制作用。治疗 14 d 后, B 组患者的 LVEF 值显著上升, 且血浆 NT-proBNP 水平显著下降, 提示与单纯使用替罗非班相比, 替罗非班 + 前列地尔联合治疗在缓解心肌受损和增强心肌血供方面的优势更为突出, 使患者的短期预后得到了显著改善。其中前列地尔所发挥的作用与抗炎症反应、抗氧化、改善冠脉血管的内皮功能以及扩张心内膜下的微循环与心外膜下的冠脉等可能关系密切, 甚至可能与抗血小板的聚集和激活相关。

综上所述, 替罗非班联合前列地尔治疗急诊 PCI 术后患者具有明显地改善心肌再灌注及心功能短期预后的作用, 但其联合用药治疗的合理性、有效性与前列地尔是否会对心功能预后产生剂量依赖性等等尚需进一步临床研究。

参考文献

- [1] Austin D, Mackay DF, Morley R, et al. High-bolus dose tirofiban compared with abciximab in primary percutaneous coronary intervention: a propensity score-matched outcome study [J]. *EuroIntervention*, 2015, 10(10): 1187 - 1194.
- [2] Zhu TQ, Zhang Q, Qiu JP, et al. Beneficial effects of intracoronary tirofiban bolus administration following upstream intravenous treatment in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the ICT-AMI study [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165(3): 437 - 443.
- [3] Wei LY, Fu XH, Li W, et al. Effect of Intravenous administration of liposomal prostaglandin E1 on microcirculation in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(9): 1147 - 1150.
- [4] Liu CP, Lin MS, Chiu YW, et al. Additive benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition and adjunctive thrombus aspiration during primary coronary intervention: results of the Initial Thrombusuction and Tirofiban Infusion (ITTI) trial [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156(2): 174 - 179.
- [5] Valgimigli M, Campo G, Malagutti P, et al. Persistent coronary no flow after wire insertion is an early and readily available mortality risk factor despite successful mechanical intervention in acute myocardial infarction: a pooled analysis from the STRATEGY and MULTISTRATEGY trials [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(1): 51 - 62.
- [6] 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.

- [7] ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short-and long-term clinical outcome[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(22):2446-2455.
- [8] Heestermans T, van 't Hof AW, ten Berg JM, et al. The golden hour of prehospital reperfusion with triple antiplatelet therapy: a sub-analysis from the Ongoing Tirofiban in Myocardial Evaluation 2 (On-TIME 2) trial early initiation of triple antiplatelet therapy[J]. Am Heart J, 2010, 160(6):1079-1084.
- [9] Zhu J, Zhang T, Xie Q, et al. Effects of upstream administration of tirofiban before percutaneous coronary intervention on spontaneous reperfusion and clinical outcomes in acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Angiology, 2015, 66(1):70-78.
- [10] Tas MH, Simsek Z, Ayan A, et al. Effects of tirofiban maintenance duration on myocardial perfusion defect severity in anterior myocardial infarction[J]. Adv Ther, 2013, 30(9):834-844.
- [11] Heidelbaugh JJ. Management of erectile dysfunction[J]. Am Fam Physician, 2010, 81(3):305-312.
- [12] Xu RH, Ma GZ, Cai ZX, et al. Combined use of hydration and alprostadil for preventing contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention in elderly patients[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(4):863-867.
- [13] Foresta C, De Toni L, Biagioli A, et al. Increased levels of osteocalcin-positive endothelial progenitor cells in patients affected by erectile dysfunction and cavernous atherosclerosis[J]. J Sex Med, 2010, 7(2 Pt 1):751-757.

收稿日期:2016-07-20 编辑:王国品

· 临床研究 ·

建立急诊绿色通道对 ST 段抬高型心肌梗死患者 急诊 PCI 进门 - 球囊时间影响

刘福旭, 杜微

一汽总医院急诊医学科, 吉林 长春 130000

摘要: **目的** 分析急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)绿色通道对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者进门到球囊扩张(门囊)时间的影响。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在一汽总医院进入急诊 PCI 绿色通道的 STEMI 患者 157 例为观察组,2015 年 1 月前在未建立急诊 PCI 绿色通道前一汽总医院收治的 STEMI 患者 123 例为对照组。观察组患者入院后立即完成病史采集及体格检查,确诊为 STEMI 者,立即启动绿色通道,对照组患者未进入绿色通道。观察比较两组的门囊时间。**结果** 建立绿色通道后,门囊时间(113.1 ± 86.98)min,85 例门囊时间 ≤ 90 min,达标率 54.1%;建立急诊绿色通道前行 PCI 治疗的患者,门囊时间(146.2 ± 98.64)min,35 例门囊时间 ≤ 90 min,达标率 28.5%。建立绿色通道后门囊时间短于建立急诊绿色通道前,门囊时间达标率高于建立急诊绿色通道前(P 均 < 0.05)。院内延迟与年龄、高血压病史、糖尿病病史、院前 120 使用率、术前谈话 - 签字 PCI 时间相关(P 均 < 0.05)。**结论** 急诊绿色通道可显著降低 STEMI 患者门囊时间。

关键词: 急性心肌梗死; ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 急诊绿色通道; 进门 - 球囊时间

中图分类号: R 542.2⁺2 R 459.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)12-1660-03

急性心肌梗死(AMI)是内科急危重症中的一种,发病率逐年上升,严重威胁着人民的生命健康。对于 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者而言,早期实施心肌再灌注治疗对于挽救心肌和降低病死率至关重要^[1]。STEMI 患者再灌注延迟包括院内延迟和院前延迟,由于院内延迟在极大程度上受医疗环节的主客观因素控制,因此成为缩短整个救治延迟的关键。急诊绿色通道对减少院内延迟起关键作用,现对我院实

行急诊绿色通道后,对患者急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)进门 - 球囊(门囊)时间及其影响因素进行分析,探讨患者院内延迟的原因。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2015 年 1 月至 2016 年 12 月间在一汽总医院建立急诊 PCI 绿色通道前收治的 STEMI 患者 157 例为观察组,2015 年 1 月前在一汽总医院建立急诊 PCI 绿色通道前收治的 STEMI 患者 123 例为对照组。入选标准:(1)符合 STEMI 诊断依据^[2]。(2)发病至入院时间在 12 h 内或 12~24 h 仍