

PCI术前早期和即刻应用替罗非班对高危ACS患者冠脉血流和心肌灌注的影响比较

张 琮^{1*},李玉敏^{2#}(1.南阳医学高等专科学校第一附属医院心血管内科,河南 南阳 473000;2.南阳医学高等专科学校第二附属医院心血管内科,河南 南阳 473000)

中图分类号 R542.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2813-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.24

摘 要 目的:比较经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前早期和即刻应用替罗非班对高危急性冠状动脉综合征(ACS)患者冠脉血流和心肌灌注的影响。方法:100例高危ACS患者根据随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者均应用替罗非班,其中观察组患者于PCI术前4~6 h给药,剂量为10 μg/kg,3 min内完成静脉注射,而后以0.15 μg/(kg·min)的速度静脉泵注,用药至PCI术后24 h;对照组患者于PCI术开始时应用,给药方法同观察组。比较两组患者治疗前后的心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级、TIMI心肌灌注分级(TMPG)、肌钙蛋白 I (cTn I)水平、血小板聚集率(PAR)及主要心脏不良事件(MACE)的发生率。结果:治疗后,两组TIMI血流分级2~3级及TMPG 2~3级的患者例数均显著多于治疗前,且观察组TMPG 2~3级的患者例数显著多于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的cTn I均显著升高,PAR均显著降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者的MACE发生率(8.0%)与对照组(16.0%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:PCI术前早期应用替罗非班可以有效改善高危ACS患者的冠脉血流及心肌血供。

关键词 替罗非班;冠状动脉介入术;急性冠状动脉综合征;冠脉血流;心肌灌注;用药时机

Effects of Early before PCI and Immediate Application of Tirofiban on Coronary Blood Flow and Myocardial Perfusion in Patients with High Risk Acute Coronary syndrome

ZHANG Cong¹, LI Yumin² (1.Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China; 2.Dept. of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of early before PCI and immediate application of tirofiban on coronary blood flow and myocardial perfusion in patients with high risk acute coronary syndrome (ACS). **METHODS:** 100 high risk ACS patients were randomly divided into observation group and control group, with 50 cases in each group. Two groups were given tirofiban; observation group was given medicine 10 μg/kg within 3 min, 4-6 h before PCI, with the velocity of 0.15 μg/(kg·min) till 24 h after PCI. Control group was given medicine at the beginning of PCI, route of administration was same as observation group. The incidence of TIMI blood flow grading, TIMI myocardial perfusion grade (TMPG), cTn I, PAR and main adverse cardiac events (MACE) were compared between 2 groups before and after treatment. **RESULTS:** After operation, the patients of 2-3 grade TIMI blood flow and 2-3 grade TMPG in 2 groups were significantly more than before; the patients of 2-3 grade TMPG in observation group was significantly more than in control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, cTn I of 2 groups were significantly increased, while PAR were significantly decreased, with statistical significance compared to before operation ($P<0.05$); but there was no difference between 2 groups ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of MACE between observation group (8.0%) and control group (16.0%) ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Early application of tirofiban before PCI can effectively improve coronary blood flow and myocardial blood supply in high risk ACS patients.

KEYWORDS Tirofiban; Percutaneous coronary intervention; Acute coronary syndrome; Coronary artery; Myocardial perfusion; Medication duration

床特征分析[J].中国医师进修杂志,2013,36(22):46.

[10] 蔡裕福,谢晓霞,陈文威.桡动脉入路行经皮冠状动脉介入治疗老年冠心病并慢性左心衰竭患者疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(3):265.

[11] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:378-385.

[12] 孙辉,韩峰.麝香保心丸治疗肺源性心脏病合并冠心病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(1):33.

[13] 陈全德.慢性肺心病合并冠心病41例临床分析[J].临床肺科杂志,2013,18(10):1 819.

[14] 吕英俊.温心肾补肺涤痰化痰汤配合西药治疗肺心病急性加重期临床疗效观察[J].中国中医药科技,2015,22(2):178.

[15] 史东静,宋连猛,牛吉攀,等.肺心合方对肺心病急性加重期患者生存及睡眠质量的影响[J].中国中医药科技,2015,22(1):63.

* 主治医师。研究方向:心血管内科。电话:0377-63328350。E-mail:nygb@sohu.com

通信作者:副主任医师。研究方向:心血管内科。电话:0377-83971107。E-mail:853074741@qq.com

(收稿日期:2015-12-02 修回日期:2016-03-07)

(编辑:胡晓霖)

急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是常见的心血管系统急症,包括不稳定型心绞痛和急性心肌梗死^[1]。由于ACS起病急骤,若得不到及时、合理的诊断和治疗,可导致患者死亡,是中老年人病死的主要原因之一。研究认为,不稳定斑块破裂、血小板聚集及各种细胞因子的激活在ACS的发病中起到重要的作用^[2]。目前,经皮冠状动脉介入治疗术(Percutaneous coronary intervention, PCI)术是治疗ACS最有效的方法,可以直接解除冠状动脉狭窄,促进冠状动脉再通以及心肌再灌注。但是,PCI术作为一种有创检查,会再次损伤血管内皮细胞,导致血小板活化,从而引起围手术期血栓事件^[3]。替罗非班是一种较新的抗血小板药物,本研究从不同用药时间角度,考察了PCI术前早期和即刻应用替罗非班对高危ACS患者冠脉血流和心肌灌注的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄<80岁;(2)经心电图检查确诊为ACS,且符合美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)2007年ACS诊断标准^[2]中的非ST段抬高型(NSTE)ACS的患者;(3)患者有不稳定性心绞痛,48 h内多次发生静息心绞痛,ST段压低>0.1 mV或一过性抬高>0.1 mV;(4)影像学检查[多排计算机断层血管造影(CTA)或数字减影血管造影术(DSA)]显示明确的冠状动脉狭窄,具有行PCI术的指征;(5)临床资料完整。

排除标准:(1)恶性肿瘤、急性感染性疾病、ST段抬高型心肌梗死、心源性休克、室壁瘤的患者;(2)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级者;(3)严重高血压、急性肺水肿、严重肝肾功能不全、凝血功能异常者;(4)孕妇及哺乳期妇女;(5)碘造影剂过敏者;(6)替罗非班过敏者;(7)有其他手术禁忌者。

1.2 研究对象

选取2013年6月—2015年6月南阳医学高等专科学校第一附属医院收治的100例高危ACS患者为研究对象,其中男性65例、女性35例,年龄27~79岁,根据随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者的年龄、性别、基础疾病、吸烟史等一般资料比较,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批准,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 between 2 groups

组别	性别,例		年龄($\bar{x}\pm s$), 岁	基础疾病,例		
	男	女		高血压	糖尿病	吸烟史
观察组	29	21	61.9±7.8	22	17	22
对照组	27	23	58.7±6.3	13	19	23

1.3 治疗方法

两组患者均采取基础治疗措施,包括PCI术前联合强化应用氯吡格雷(300 mg,口服)、阿司匹林(300 mg,口服)、低分子肝素钙(5 000 IU,q12 h,皮下注射),术中给予肝素(8 000~10 000 IU)等。对照组患者于PCI术开始时给予替罗非班[商品名:欣维宁,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+氯化钠0.9 g]10 μg/kg 静脉注射,3 min内完成,而后以0.15 μg/(kg·min)

的速度静脉泵注,用药至PCI术后24 h。观察组患者于PCI术前4~6 h 静脉注射替罗非班10 μg/kg,3 min内完成,而后以0.15 μg/(kg·min)的速度静脉泵注,用药至PCI术后24 h。

1.4 观察指标及疗效判定^[4]

(1)比较两组患者治疗前后的心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级与TIMI心肌灌注分级(TMPG)。TIMI血流分级标准:0级,病变远端无前向血流灌注;1级,病变远端前向血流无法完全充盈远端血管床;2级,血流可以充盈远端血管床,但需要3个以上心动周期;3级,3个心动周期内血流可以完全充盈血管床。TMPG标准:0级,梗死相关动脉(IRA)支配区域无磨玻璃样心肌灌注;1级,IRA支配区域缓慢出现轻度磨玻璃样心肌灌注;2级,出现轻度磨玻璃样心肌灌注,但30 s后仍不能消除或无相应区域静脉回流;3级,出现典型的磨玻璃样改变及充盈和清除过程。(2)于PCI术前1 d及术后48 h抽取患者空腹静脉血,检测并比较两组患者治疗前后的肌钙蛋白I(cTn I)水平和血小板聚集率(PAR)。(3)比较两组患者主要心脏不良事件(MACE)的发生率,包括死亡、心肌梗死再发、靶血管重建、反复心绞痛等。

1.5 统计学方法

采用SPSS 15.0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;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后TIMI血流分级与TMPG比较

治疗前,两组TIMI血流分级0~1级与2~3级的患者例数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组TIMI血流分级2~3级的患者例数均显著增多,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

治疗前,两组TMPG 0~1级与2~3级的患者例数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组TMPG 2~3级的患者例数均显著增多,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),且观察组TMPG 2~3级的患者例数显著多于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后TIMI血流分级与TMPG比较见表2。

表2 两组患者治疗前后TIMI血流分级与TMPG比较(例)

Tab 2 Comparison of TIMI blood flow grading and TMPG between 2 groups before and after treatment(case)

组别	n	TIMI血流分级				TMPG			
		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后	
		0~1	2~3	0~1	2~3	0~1	2~3	0~1	2~3
观察组	50	11	39	1	49*	18	32	5	45*
对照组	50	12	38	2	48*	19	31	15	35*
χ^2		0.056		0.344		0.043		6.250	
P		0.812		0.558		0.836		0.012	

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后cTn I、PAR比较

治疗前,两组患者的cTn I、PAR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的cTn I均显著升高,PAR均显著降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后

cTn I、PAR 比较见表3。

表3 两组患者治疗前后 cTn I、PAR 比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 3 Comparison of cTn I and PAR between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	cTn I, ng/ml		PAR, %	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	0.03 ± 0.01	0.16 ± 0.04*	39.3 ± 9.6	26.5 ± 7.6*
对照组	50	0.03 ± 0.02	0.15 ± 0.03*	38.7 ± 8.7	24.2 ± 6.9*
t		0.897	1.414	0.328	1.584
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较, *P<0.05
Note: vs. before treatment, *P<0.05

2.3 两组患者 MACE 发生率比较

治疗后, 观察组无死亡病例, 存在反复心绞痛 4 例, MACE 发生率为 8.0%; 对照组死亡 1 例, 反复心绞痛 7 例, MACE 发生率为 16.0%, 两组患者 MACE 发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=1.515, P>0.05$)。

3 讨论

ACS 主要的发病机制为冠状动脉内不稳定性斑块破裂、表面裸露而触发血小板激活、黏附及聚集, 从而导致冠状动脉内血小板血栓形成, 进而使已狭窄的管腔发生继发性狭窄, 引起心肌供血供氧减少, 引发 ACS^[5]。虽然 PCI 术可以解除或减轻冠状动脉狭窄, 促进冠状动脉血流再通和心肌再灌注^[6], 但术中对冠状动脉管壁内皮细胞的损伤会导致血小板再次激活和聚集, 有导致继发性血栓事件的可能。因此, 在 PCI 围手术期进行抗血小板治疗十分必要。

研究显示, 血小板膜糖蛋白(GP) II/III 受体拮抗药能显著降低 PCI 术中及术后急性血栓事件的发生率, 对改善 ACS 患者近期及远期的临床预后具有重要作用^[7]。替罗非班为一种非肽类强效 GP II/III 受体拮抗药, 具有抗血小板及抗血栓作用。其结构类似于纤维蛋白原的精氨酸-甘氨酸-大冬氨酸序列结构, 对血小板纤维蛋白原受体具有高度选择性, 可通过阻止纤维蛋白原与 GP II/III 受体结合阻断血小板聚集及交联, 半衰期为 2~3 h, 在用药后 1.5~4 h 血小板功能即会迅速恢复。与常用的抗血小板药物阿司匹林及氯吡格雷比较, 替罗非班的作用更强。研究表明, 静脉注射替罗非班 5 min 后对血小板的抑制作用高达 95%^[8]; 在 PCI 围手术期应用替罗非班会使早期介入术治疗的 ACS 患者受益, 与不应用替罗非班相比, 应用该药物会显著降低 PCI 术后死亡率、心肌梗死再发率等^[9]。但目前关于应用替罗非班的时机存在争议, 常用的时机包括 PCI 术前早期应用和 PCI 术开始时即刻应用。有研究指出, 早期应用替罗非班可能改善心肌灌注, 减少心肌损伤^[9]。也有研究指出, 早期应用替罗非班并未明显减少 MACE 的发生, 但却增加了出血的概率^[10]。

本研究结果显示, 治疗后两组患者的 TIMI 血流分级 2~3 级与 TMPG 2~3 级的患者比例均显著高于治疗前, 且观察组 TMPG 2~3 级的患者比例显著高于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05), 说明两种方法均能够明显改善 ACS 患者冠状

动脉血流及心肌供血, 但 PCI 术前早期应用替罗非班能更明显地改善心肌血流灌注。另外, 本研究结果还显示, 两组患者治疗后 cTn I、PAR 及 MACE 发生率比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 说明 PCI 术前早期及即刻应用替罗非班均可以明显影响心肌标记物及血小板聚集, 但两者无显著差异; 且两者安全性相仿, 早期用药虽然降低了 MACE 发生率, 但差异不明显。限于医院规模及技术力量不足, 本研究入组患者数量较少、观察时间较短、研究项目较少, 有待于日后大样本、多中心研究进一步论证。

综上所述, PCI 术前早期应用替罗非班可以有效改善冠状动脉血流及心肌供血; 建议高危 ACS 患者可早期(提前 4 h)应用替罗非班。

参考文献

[1] 王新宙, 贾永平. 急性冠脉综合征患者经皮冠脉介入应用盐酸替罗非班的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 17.

[2] Rapezzi C, Biagini E, Branzi A. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the taskforce for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2008, 29(2): 277.

[3] 周新华, 梁鹏, 陈开祥, 等. 瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征患者血浆胎盘生长因子和 B 型钠尿肽水平及预后的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(4): 47.

[4] 罗亚玮, 陈方, 张维东, 等. PCI 术前应用替罗非班对中高危及非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者炎症反应的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(4): 524.

[5] 龚艳君, 陈丽珠, 洪涛, 等. 替罗非班对急性 ST 段抬高心肌梗死急诊介入治疗远期预后的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 9(2): 80.

[6] 卫丽, 李学奇, 金恩泽, 等. 冠脉内注射替罗非班治疗急性冠脉综合征介入术后无复流的有效性和安全性[J]. 心脏杂志, 2009, 21(1): 66.

[7] 杨敏, 刘奇峰, 蓝新平, 等. 急性冠脉综合征患者血清 Periostin、VEGF、CRP 检测及与心肌损伤的关系[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7): 898.

[8] 刘睦胜. 急性冠状动脉综合征患者 NT-proBNP 与心肌钙蛋白的相关性分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(12): 1 690.

[9] 李晓辉, 王齐兵, 吕迁洲. 替罗非班应用于急性冠状动脉综合征的出血危险因素分析[J]. 中国药房, 2015, 26(11): 1 526.

[10] 赵东晖, 范谦. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者介入治疗后应用替罗非班的临床疗效和安全性研究[J]. 心脑血管病杂志, 2015, 8(4): 249.

(收稿日期: 2015-10-16 修回日期: 2016-01-14)
(编辑: 胡晓霖)