

依折麦布联合替罗非班治疗急性冠脉综合征患者的疗效及对缺血修饰性白蛋白含量的影响[△]

代云峰^{1*}, 曹春姚², 任明¹, 李斌¹, 赵雪松¹, 贾翠英¹, 张迎春^{1#}(1. 齐齐哈尔医学院附属第二医院检验科, 黑龙江齐齐哈尔 161006; 2. 齐齐哈尔医学院附属第二医院心内五科, 黑龙江齐齐哈尔 161006)

中图分类号 R714.252 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0102-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.26

摘要 目的: 探讨依折麦布联合替罗非班治疗急性冠脉综合征患者的疗效及对外周血缺血修饰性白蛋白(IMA)含量的影响。方法: 采用随机数字表法将我院2016年1月—2017年1月收治的82例急性冠脉综合征患者随机分配到观察组与对照组, 每组41例, 所有患者均给予他汀类及硝酸甘油等药物进行一般治疗。对照组患者另每日口服依折麦布片10 mg, 每日1次; 观察组患者在对照组基础上再静脉滴注盐酸替罗非班氯化钠注射液5 mg, 每日1次, 均连续给药15 d。评价两组患者临床疗效, 比较治疗前和末次给药后两组患者硝酸甘油用量、心绞痛发作持续时间与发作频率、左心功能指标[每搏输出量(SV)、心脏左室舒张内径(LVDD)、每分输出量(CO)、射血分数(LVEF)], 检测治疗前和第1天给药后3、6、9、12、15 h患者外周血IMA的含量, 治疗期间密切观察两组患者出现的不良反应。结果: 观察组总有效率为92.7%, 明显高于对照组的73.2% ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 末次给药后两组患者硝酸甘油用量和IMA含量(除对照组患者末次给药后3、6 h外)明显减少, 心绞痛发作持续时间与发作频率明显缩短, SV、CO和LVEF明显增加, LVDD明显减小, 且观察组效果明显优于对照组, 以上差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间所有患者均未发生严重不良反应。结论: 在硝酸甘油一般治疗基础上, 依折麦布联合替罗非班治疗急性冠脉综合征患者的疗效优于单用依折麦布, 且可更快降低患者外周血IMA含量。

关键词 依折麦布; 替罗非班; 急性冠脉综合征; 缺血修饰性白蛋白; 疗效

Therapeutic Efficacy of Ezetimibe Combined with Tirofiban in the Treatment of Acute Coronary Syndrome Patients and Its Influence on the Content of Ischemia Modified Albumin

DAI Yunfeng¹, CAO Chunyao², REN Ming¹, LI Bin¹, ZHAO Xuesong¹, JIA Cuiying¹, ZHANG Yingchun¹(1. Dept. of Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161006, China; 2. Dept. Five of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate therapeutic efficacy of ezetimibe combined with tirofiban in the treatment of acute coronary syndrome patients and its influence on the content of ischemia modified albumin (IMA) in peripheral blood. **METHODS:** A total of 82 patients with acute coronary syndrome in our hospital from Jan. 2016 to Jan. 2017 were divided into observe group and control group according to random number table, with 41 cases in each groups. All patients were given general treatment containing statins, glyceryl trinitrate and so on. Control group was additionally given Ezetimibe tablet 10 mg orally once a day. Observation group was additionally given Tirofiban hydrochloride sodium chloride injection 5 mg intravenously once a day, on the basis of control group, for consecutive 15 d. Clinical efficacies of 2 groups were evaluated. The dose of glyceryl trinitrate, duration and frequency of angina pectoris attack, left ventricular function indexes (SV, LVDD, CO, LVEF) were compared before treatment and after last medication. The contents of IMA in peripheral blood were detected before treatment and 3, 6, 9, 12, 15 h after the first day medication. ADR of the 2 groups were observed closely during the treatment. **RESULTS:** The total response rate of observation group was 92.7%, which was significantly higher than 72.3% of control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, dose of glyceryl trinitrate and the content of IMA in 2 groups were decreased significantly after last medication, duration and frequency

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址: 重庆市合川工业园区希尔安路168号
电话: 023-67893732 邮编: 401520

△ 基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)项目(No.2015AA021107); 齐齐哈尔市科学技术计划指导项目(No. sfzd-2016081)

* 主管技师, 硕士研究生。研究方向: 临床生化检验。电话: 0452-2736280。E-mail: 35995017@qq.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 临床实验诊断。电话: 0452-2739693。E-mail: zyc2739693@163.com

of angina pectoris attack were shortened significantly; the levels of SV, CO and LVEF were increased significantly while the level of LVDD was decrease significantly; the effect of observation group was significantly better than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). No severe ADR was found in all patients during the treatment. CONCLUSIONS: Based on general treatment of glyceryl trinitrate therapeutic efficacy of ezetimibe combined with tirofiban is better than that of ezetimibe alone in the treatment acute coronary syndrome patients, and can decrease the content of IMA in peripheral blood more quickly.

KEYWORDS Ezetimibe; Tirofiban; Acute coronary syndrome; Ischemia modified albumin; Therapeutic efficacy

急性冠脉综合征是一种临床常见的心血管疾病,主要是由于冠状动脉狭窄或发生粥样硬化,造成冠脉被血栓及不稳定斑块等物质阻塞,最终导致患者出现胸部剧烈疼痛等一系列急性心肌缺氧缺血症状,不及时有效治疗可致死亡^[1-2]。目前,临床对该疾病的治疗以硝酸酯类等药物为主,尽管其具有一定的疗效,但仍有部分患者症状控制不佳,还需要选择与其他药物联用的优化治疗方法^[3-4]。依折麦布是治疗原发性高胆固醇血症等血脂异常疾病的常用药物,可有效抑制体内胆固醇的吸收^[5]。替罗非班是一种高效的血小板膜表面糖蛋白(GP) II b/III a受体拮抗药,主要用于治疗心肌梗塞及不稳定型心绞痛等心血管疾病^[6]。依折麦布和替罗非班均能够有效缓解急性冠脉综合征的相关症状,但二者作用机制不一致,且不存在拮抗作用。笔者期望通过联用这两种不同作用机制的药物依折麦布和替罗非班,增强缓解急性冠脉综合征的临床疗效,并初步研究其对缺血修饰性白蛋白(IMA)含量的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①采用《非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断标准》^[7](美国心脏病学会)中相关诊断标准,确诊为急性冠脉综合征的患者,主要疾病类型包括不稳定型心绞痛及非ST段抬高型心肌梗死等;②发病24 h内接受治疗的患者;③由我院医学伦理委员会批准,本人及其家属均同意参与本项目,并签署相关知情同意书的患者。

1.1.2 排除标准 ①合并患有晚期癌症、严重肝肾损伤等疾病的患者;②治疗前3个月内进行过冠脉支架手术等心脏手术的患者;③药物过敏的患者。

1.2 研究对象

将2016年1月—2017年1月我院心内科收治的82例急性冠脉综合征患者作为本课题研究对象,按随机数字表法分配到观察组和对照组,每组41例。观察组中男性24例,女性17例;年龄范围49~72岁,平均年龄为(63.1±5.3)岁;病程范围1~12年,平均病程(6.3±1.1)年;疾病类型包括:不稳定型心绞痛者28例,非ST段抬高型心肌梗死13例。对照组中男性25例,女性16例;年龄范围51~73岁,平均年龄为(64.2±5.6)岁;病程范围1~11年,平均病程(6.5±1.2)年;疾病类型包括:不稳定型心绞痛者29例,非ST段抬高型心肌梗死12例。两组患者性别、年龄、病程与疾病类型等一般情况比较差异

均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均根据自身病情自行给予硝酸甘油片(山东信谊制药有限公司,批准文号:国药准字H37889192,规格:0.5 mg/片)、阿托伐他汀片(浙江新东港药业股份有限公司,批准文号:国药准字H19023102,规格:10 mg/片)进行一般治疗。对照组患者另口服依折麦布片(先灵葆雅制药公司,批准文号:国药准字H20130837,规格:10 mg/片),每日1次,每次1片,连续给药15 d;观察组在对照组的基础上另静脉滴注盐酸替罗非班氯化钠注射液(武汉远大制药集团有限公司,批准文号:国药准字H20041165,规格:5 mg:100 mL),每天1次,每次5 mg,静脉滴注起始30 min内滴速为0.4 μg/(kg·min),之后维持0.1 μg/(kg·min)的速率至滴注完毕,连续给药15 d。两组观察时间均为15 d。

1.4 疗效评价标准

参考文献[8]设立疗效评价标准:(1)显效。患者于静息状态下的心电图基本恢复正常,且心绞痛等症状均基本消失;(2)有效。患者于静息状态下的心电图下移ST段降低幅度大于0.05 mV,且心绞痛等症状均有所改善或部分消失;(3)无效。患者心电图与相关症状均无明显改善,甚至有加重趋势。计算总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解情况 分别观察两组患者治疗前与治疗15 d后硝酸甘油用量(片/周)、心绞痛发作持续时间与发作频率。

1.5.2 外周血 IMA 含量 分别于治疗前和第1天给药后3、6、9、12、15 h取两组患者静脉血,采用分光光度法检测外周血 IMA 的吸光度,根据公式计算 IMA 含量(吸光度/3 903.3)^[9]。

1.5.3 左心功能 分别采用彩色多普勒超声诊断仪检测两组患者治疗前与治疗15 d后每搏输出量(SV)、心脏左室舒张内径(LVDD)、每分输出量(CO),并计算射血分数(LVEF)。

1.5.4 不良反应 治疗期间,密切观察2组患者出现的不良反应。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

治疗 15 d 后, 观察组患者总有效率为 92.7%, 明显高于对照组的 73.2%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者疗效比较见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups patients

组别	n	显效, 例	有效, 例	无效, 例	总有效率, 例(%)
观察组	41	23	15	3	38(92.7)*
对照组	41	18	12	11	30(73.2)

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.2 症状缓解情况

治疗前, 两组患者硝酸甘油用量、心绞痛发作持续时间与发作频率均基本一致, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 两组患者治疗 15 d 后上述指标水平均明显降低, 其中观察组降低效果明显优于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者硝酸甘油用量、心绞痛发作持续时间与发作频率比较见表 2。

表 2 两组患者硝酸甘油用量、心绞痛发作持续时间与发作频率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of dose of glyceryl trinitrate, duration and frequency of angina pectoris attack between 2 groups patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	检测时间	硝酸甘油用量(片/周)	心绞痛发作持续时间, min/次	心绞痛发作频率, 次/d
观察组	41	治疗前	6.14 ± 1.02	6.58 ± 1.12	2.38 ± 0.31
		治疗 15 d 后	2.03 ± 0.37**	2.47 ± 0.45**	1.14 ± 0.12**
对照组	41	治疗前	6.12 ± 1.03	6.62 ± 1.14	2.41 ± 0.29
		治疗 15 d 后	3.31 ± 0.46*	4.05 ± 0.73*	1.73 ± 0.20*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, * $P < 0.05$

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

2.3 外周血 IMA 含量

治疗前, 两组患者外周血 IMA 含量均基本一致, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 对照组患者第 1 天给药后 9、12、15 h 时外周血 IMA 含量均明显降低, 观察组患者第 1 天给药后 3、6、9、12、15 h 时外周血 IMA 含量均明显降低, 且观察组各时间点的 IMA 含量明显低于同时期对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者外周血 IMA 含量比较见表 3。

表 3 两组患者外周血 IMA 含量比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Tab 3 Comparison of the contents of IMA in peripheral blood between 2 groups patients ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	治疗前	第 1 天给药后				
			3 h	6 h	9 h	12 h	15 h
观察组	41	0.55 ± 0.11	0.40 ± 0.09**	0.34 ± 0.07**	0.27 ± 0.06**	0.15 ± 0.04**	0.09 ± 0.01**
对照组	41	0.57 ± 0.13	0.54 ± 0.10	0.51 ± 0.09	0.39 ± 0.07*	0.27 ± 0.06*	0.18 ± 0.02*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, * $P < 0.05$

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

2.4 左心功能

治疗前, 两组患者 SV、LVDD、CO 及 LVEF 水平均基本一致, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 两组患者治疗 15 d 后 SV、CO、LVEF 水平均明显升高, LVDD 水平明显降低, 且观察组改善效果较对照组更明显, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者左心功能指标比较见表 4。

表 4 两组患者左心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of left ventricular function indexes between 2 groups patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	检测时间	SV, mL	LVDD, mm	CO, L	LVEF, %
观察组	41	治疗前	61.23 ± 6.16	66.38 ± 7.06	4.31 ± 0.62	47.24 ± 6.14
		治疗 15 d 后	80.34 ± 10.23**	40.96 ± 4.44**	5.93 ± 0.81**	64.39 ± 7.73**
对照组	41	治疗前	62.63 ± 6.35	66.08 ± 7.13	4.26 ± 0.65	47.42 ± 6.32
		治疗 15 d 后	71.51 ± 8.32*	49.13 ± 5.12*	5.12 ± 0.74*	55.72 ± 6.12*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, * $P < 0.05$

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

2.5 不良反应

治疗期间, 两组患者均未见发生严重不良反应。观察组患者中出现 2 例转氨酶升高、1 例腹痛腹泻及 2 例皮疹。对照组患者中出现 1 例转氨酶升高、1 例腹痛腹泻及 2 例皮疹。患者均未停药及对症治疗, 均自行恢复。

3 讨论

急性冠脉综合征是一种常见的心血管内科紧急事件, 具有发病率高及治疗难度大等特点, 该疾病的主要病理生理基础为患者冠状动脉中粥样硬化斑块由稳定状态转变为不稳定状态, 继而形成大量血栓并阻塞冠状动脉, 最终导致患者出现一系列心肌缺氧缺血症状^[10-11]。目前, 临床对该疾病的主要治疗药物包括阿司匹林、硝酸酯类药物及他汀类药物等, 尽管上述药物均具有一定的疗效, 但仍存在部分患者疗效不佳、症状缓解不明显等不足, 还需优化治疗^[12-13]。依折麦布主要用于治疗纯合子家族性高胆固醇血症及原发性高胆固醇血症等, 其能够选择性抑制小肠胆固醇转运蛋白作用, 有效降低肠道中胆固醇的吸收, 并以此降低肝脏胆固醇储量及外周血中胆固醇水平^[14]。替罗非班是一种非肽类血小板膜表面 GP II b-III a 受体拮抗药, 其能够有效拮抗纤维蛋白原与血小板膜表面 GP II b-III a 受体的相互结合作用, 最终产生抑制血小板聚集的药理作用^[15-16]。

IMA 是临床常用的反映心肌缺血的标志物之一, 其形成主要与人体血清白蛋白中氨基末端的变化情况密切相关^[17-18]。在急性冠脉综合征患者心肌出现缺血的数分钟至数小时内, 缺血的心肌组织氧气供应降低, 血流灌注不足, 造成局部心肌细胞自由基损害、缺氧及酸中毒, 细胞膜中游离铜离子增多, 可诱导血清白蛋白氨基末端序列氨基酸出现氨基乙酰化, 最终形成 IMA^[19]。目前, 相关临床研究多将 IMA 定义为急性冠脉综合征的诊断指标, 主要通过监测患者发病短期内 IMA 含量的变化情况对该疾病进行诊断^[20-21]。为此, 本课题组采用依折

麦布联合替罗非班治疗急性冠脉综合征,并对患者外周血 IMA 含量进行检测,期望为临床该疾病的优化治疗及疗效评价提供一定的实践借鉴。

本组研究结果表明,观察组总有效率明显高于对照组,症状指标、左心功能指标及 IMA 改善程度均明显优于对照组,提示替罗非班可快速有效地改善心肌缺血,对于改善心肌细胞酸中毒及氧化应激损伤具有重要意义。然而本研究仍存在样本量不足等缺陷,后续研究中还应通过设置多实验中心、增加样本量等措施予以完善。此外,本研究仅考察了症状、总有效率、左心功能及 IMA 等指标,故检测指标较少,检测范围不够充足,在后期研究中还有待完善,尤其是增加与心脏功能密切相关的心肌酶谱等指标检测,以期待更全面地考察治疗效果。

综上所述,在硝酸甘油和阿托伐他汀一般治疗基础上,依折麦布联合替罗非班治疗急性冠脉综合征患者的疗效优于单用依折麦布,可有效改善患者心脏功能,可更快速降低患者外周血 IMA 含量,值得进行深入研究。

参考文献

[1] MAKKI N, BRENNAN TM, GIROTRA S. Acute coronary syndrome[J]. *J Intensive Care Med*, 2015, 30(4): 186-200.

[2] 刘伟,杨宁,王妮.芪参益气滴丸、双嘧达莫联合替罗非班治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的效果与安全性[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(29): 127-131.

[3] GUO P, HARRIS R. The effectiveness and experience of self-management following acute coronary syndrome: a review of the literature[J]. *Int J Nurs Stud*, 2016, 61: 29-51.

[4] 许向东,李宏松.负荷量瑞舒伐他汀对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征早期介入术后患者血管内皮功能的影响[J]. *中国药房*, 2016, 27(8): 1088-1090.

[5] 刘立志,曹桂秋,刘振国.依折麦布辛伐他汀片对冠心病患者颈动脉粥样硬化干预作用的疗效观察[J]. *吉林医学*, 2017, 38(1): 23-25.

[6] 沈彦祥,孙智睿,苍春阳.替罗非班注射剂对氯吡格雷抵抗性急性冠状动脉综合征患者介入治疗的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(3): 206-208.

[7] BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(7): 1366-1374.

[8] 魏国政,邓长金.长春西汀治疗急性冠脉综合征合并高血压的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(33): 4638-4640.

[9] BENNETT MH, LEHM JP, JEPSON N. Hyperbaric oxy-

gen therapy for acute coronary syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(7): CD004818.

[10] ROZENBAUM Z, LEADER A, NEUMAN Y, et al. Prevalence and significance of unrecognized renal dysfunction in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Med*, 2016, 129(2): 187-191.

[11] GREENSLADE JH, PARSONAGE W, THAN M, et al. a clinical decision rule to identify emergency department patients at low risk for acute coronary syndrome who do not need objective coronary artery disease testing: the no objective testing rule[J]. *Ann Emerg Med*, 2016, 67(4): 478-483.

[12] 李忠佑,卢长林,杨跃进,等.急性冠状动脉综合征抗血小板治疗的新进展[J]. *中国心血管杂志*, 2014, 19(5): 334-337.

[13] 祁庆姣,于长青.替格瑞洛在急性冠脉综合征患者介入治疗中的近期疗效评价[J]. *成都医学院学报*, 2015, 10(6): 708-711.

[14] 余逸超,张健,龙明智.依折麦布及其联合治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(8): 1435-1437.

[15] XIA T, GUAN W, FU J, et al. Tirofiban induces vasorelaxation of the coronary artery via an endothelium-dependent NO-cGMP signaling by activating the PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(3): 599-605.

[16] GIORDANO A, ROMANO S, D'ANGELILLO A, et al. Tirofiban counteracts endothelial cell apoptosis through the VEGF/VEGFR2/pAkt axis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 80: 67-74.

[17] 徐震,郝天波,吴继华,等.急性冠脉综合征患者血清中缺血修饰白蛋白检测的研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(4): 421-424.

[18] CAVUSOGLU Y, KORKMAZ S, DEMIRTAS S, et al. Ischemia-modified albumin levels in patients with acute decompensated heart failure treated with dobutamine or levosimendan: IMA-HF study[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(8): 611-617.

[19] REDDY CB, CYRIAC C, DESLE HB. Role of "Ischemia Modified Albumin" (IMA) in acute coronary syndromes [J]. *Indian Heart J*, 2014, 66(6): 656-662.

[20] 钟凌,传良敏,黄文芳.血清缺血修饰白蛋白在急性心肌梗死早期诊断中的临床价值[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(2): 199-202.

[21] 马英桓,马婷婷,薛强.多柔比星导致急性心肌毒性 24 小时内血清中缺血修饰白蛋白变化的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(4): 620-624.

(收稿日期:2017-04-13 修回日期:2017-09-29)

(编辑:邹丽娟)