

替罗非班对急性心肌梗死急诊冠状动脉介入治疗冠状动脉血流和微循环的影响

李媛媛, 来庆友, 商德亚, 刘东兴, 钟霞

(山东大学附属省立医院急诊科, 山东省济南市 250021)

[关键词] 内科学; 替罗非班; 心肌梗死; 冠状动脉介入治疗; 血流

[摘要] 目的 分析应用替罗非班对 ST 段抬高性心肌梗死患者急诊行冠状动脉介入治疗冠状动脉血流和微循环的影响。方法 ST 段抬高性心肌梗死行直接冠状动脉介入治疗患者 58 例, 随机分为替罗非班组 ($n=30$) 和对照组 ($n=28$)。比较两组患者临床基础情况、冠状动脉介入治疗前梗死相关血管开通率、手术前后心肌梗死溶栓治疗血流情况、心电图 ST 段回落、术后内皮细胞凋亡数及凝血状态、住院期间出血事件、主要心脏不良事件发生率和出院前左心室射血分数等。结果 替罗非班组使术前 TIMI 血流分级达到 1 级血流比例明显高于对照组 ($P<0.05$), 2 级及 3 级血流两组之间差异无显著性 ($P>0.05$), 同时在对照组血流完全闭塞率高于替罗非班组 ($P<0.01$), 术中无复流现象、再灌注心律失常、内皮细胞凋亡数及凝血因子在替罗非班组均显著低于对照组 ($P<0.05$), 再通后 90 min 心电图相关导联 ST 段回落值替罗非班组明显大于对照组 ($P<0.05$), 出院前左心室射血分数、两组患者主要心脏不良事件发生率和住院期间主要出血事件发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 替罗非班对急性 ST 段抬高性心肌梗死急诊行介入治疗可改善术前梗死相关血管 TIMI 血流情况, 使介入手术顺利更好进行, 争取更多时间避免较多的心肌细胞永久性坏死, 改善心肌微循环障碍, 减少无复流现象。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Tirofiban on Coronary Flow and Microcirculation in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention

LI Yuan Yuan, LAI Qing You, SHANG De Ya, LIU Dong Xing, and ZHONG Xia

(Department of Emergency, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

[KEY WORDS] Tirofiban; Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention; Flow

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of tirofiban on coronary flow and microcirculation in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated by primary percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 58 patients with primary STEMI who underwent primary PCI were randomized to receive either tirofiban and primary PCI ($n=30$) or primary PCI alone ($n=28$). Baseline characteristics of the two groups were compared. The patency rate of infarct-related artery (IRA) before intervention, the flow of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) before and after surgery, the resolution of ST segment, endothelial cell apoptosis, blood coagulation factor, the incidence of bleeding complications and acute ischemic events during hospitalization as well as the left ventricular ejection fraction (LVEF) measured by echocardiography before discharge were studied. **Results** A greater percentage of TIMI 1 flow was achieved in the tirofiban group ($P<0.05$). On the other hand, TIMI 0 flow was more commonly found in patients of the control group ($P<0.01$). There was no difference between the two groups in percentage of TIMI 2 and 3 flow achieved in IRA after PCI ($P>0.05$). The no-reflow phenomena, reperfusion arrhythmia, endothelial cell apoptosis, blood coagulation factor were less in the tirofiban group ($P<0.05$), and faster ST segment resolution in the tirofiban group after PCI ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) or bleeding in both groups. **Conclusions** Tirofiban treatment can improve the rates of recanalization and the TIMI flow to the acute myocardial infarction with PCI, the surgery can be done better. It can avoid more myocardial cell to die permanently, and improve microcirculation dysfunction.

冠状动脉内急性血栓形成是急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的主要原因, 急诊冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention,

PCI) 对心肌梗死是主要措施, 但介入治疗过程中, 冠状动脉内大量血栓形成常是 AMI 急诊介入治疗过程中较为棘手的问题, 手术中微小的血栓形成或斑块脱落导致远端血管栓塞导致微循环障碍, 从而影响急诊介入治疗的疗效及预后^[1]。国外临床^[2,3]研究表明, 早期应用 G_b/G_a 受体拮抗剂可改善梗死相关血管 (infarct-related artery, IRA) 血流, 明显改善

[收稿日期] 2007-06-25 [修回日期] 2007-12-02

[作者简介] 李媛媛, 硕士研究生, 研究方向为急性心肌梗死的治疗, E-mail 为 liyuanyuan125256@sina.com。通讯作者来庆友, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心肺脑复苏和急性心肌梗死的介入治疗。刘东兴, 博士, 副主任医师。

再灌注治疗的效果和预后,但在ST段抬高性急性心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者急诊PCI治疗中的应用国内研究较少。本研究旨在分析应用血小板 α _{IIb/3}受体拮抗剂替罗非班对STEMI患者急诊PCI治疗的益处。

1 对象与方法

1.1 病例选择与分组

2006年5月至2007年5月于我院急诊科收住的STEMI患者58例,均符合WHO STEMI诊断标准:持续性胸痛>30 min,含服硝酸甘油不缓解,心电图两个或两个以上相邻导联ST段抬高,肢体导联>0.1 mV,胸前导联>0.2 mV,新发生或怀疑发生左束支传导阻滞,心肌肌酸激酶同工酶(MB-isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)超过正常值上限两倍,肌钙蛋白T或I阳性,发病在12 h内。排除标准:对受试药品中成份过敏;④活动性内出血、颅内出血、颅内肿瘤、动静脉畸形及动脉瘤的患者;⑤治疗前未能有效控制的高血压(收缩压>180 mmHg和(或)舒张压大于110 mmHg);⑥已知的凝血障碍,血小板异常或血小板减少病史,血小板计数小于 $1.5 \times 10^{11}/L$;⑦近期(1年内)出血,包括胃肠道出血或有临床意义的泌尿生殖道出血;⑧1年内的脑血管病史,1个月内大的外科手术或严重躯体创伤史,近期硬膜外的手术;⑨病史或症状或检查结果为壁间动脉瘤;⑩急性心包炎,出血性视网膜疾病,慢性血液透析。患者均签署知情同意书,并被随机分为替罗非班组($n=30$)和对照组($n=28$)。收集患者的临床和冠状动脉造影资料、辅助资料及术后检测指标进行评价。替罗非班组男18例,女12例,平均年龄 62.0 ± 9.6 岁,对照组男18例,女10例,平均年龄 64.0 ± 7.8 岁,两组患者基线资料差异无显著性,具有可比性(表1)。

1.2 给药方法

对照组于术前嚼服肠溶阿司匹林300 mg和氯吡格雷600 mg,术前推肝素5 000 u,转入导管室行经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)+支架。替罗非班组在对照组用药基础上,还给予负荷量盐酸替罗非班(欣维宁,由武汉远大制药集团生产,批号为H20041165)按 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 在3 min内推注完,对年龄大于70岁或肾功能不全者首次负荷量减半,继而以 $0.15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 由微量泵持续泵入24~36 h。两组术后均转入监护室监护,予肠溶阿司匹林(100 mg)和氯吡格

雷(75 mg)口服,予低分子量肝素皮下注射每12 h一次或其他抗心肌缺血治疗。

表1. 两组患者基线资料比较

基线资料	替罗非班组 ($n=30$)	对照组 ($n=28$)
糖尿病史(例)	10(33%)	9(33%)
吸烟史(例)	21(70%)	19(68%)
高脂血症(例)	9(29%)	8(31%)
收缩压(kPa)	17.9 ± 2.4	18.0 ± 2.6
舒张压(kPa)	11.1 ± 1.6	10.9 ± 2.5
心电图:前壁心肌梗死(例)	23(77%)	21(75%)
下壁心肌梗死(例)	9(30%)	9(33%)
心肌酶:CK-MB($\mu\text{g}/\text{L}$)	30 ± 2	31 ± 3
肌红蛋白(ng/L)	97 ± 5	99 ± 2
肌钙蛋白($\mu\text{g}/\text{L}$)	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.06
入院到PCI时间(h)	2.18 ± 0.73	2.12 ± 0.76

1.3 TIMI血流分级的测定

TIMI血流分级的测定参照文献[4],0级(无灌注)为血管闭塞远端无前向血流;1级(渗透而无灌注)为造影剂部分通过闭塞部位,但不能充盈远端血管;2级(部分灌注)为造影剂可完全充盈冠状动脉远端,但造影剂充盈及清除的速度较正常冠状动脉延缓;3级(完全灌注)为造影剂完全、迅速充盈远端血管并迅速清除。

1.4 心电图ST段回落程度的测量^[5]

比较PCI术前与再通后90 min的心电图,ST段抬高从J点后20 ms为基点开始测量。计算梗死部位对应导联的ST段抬高总和。前壁梗死测量 I 、 aVL 和 $\text{V1} \sim \text{V6}$ 导联;下壁梗死测量 II 、 III 、 aVF 、 V5 和 V6 导联。

1.5 心功能测定

两组患者于出院前应用二维超声心动图测定左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.6 血标本采集

患者介入治疗后均通过心导管技术采集冠状动脉窦血液标本,取血液15 mL,加入肝素抗凝试管,离心除去血浆,加入Ficoll-Hypaque细胞分层液(Pharmac Biotech公司)离心分离单个核细胞,置PBS缓冲液中以测定凋亡内皮细胞数;另取血液标本5.4 mL加入3.8%枸橼酸钠0.6 mL抗凝,离心取血浆,取1 mL测定凝血酶原时间(prothrombin time, PT)及活化部分凝血活酶时间(activatal partial thromboplastin

time, APTT), 另 1 mL 低温冻存储备用。

1.7 流式细胞术测定凋亡内皮细胞数

取分离的冠状窦血液单个核细胞, PBS 重悬细胞约 $10^9/L$ 。加入 2% 包被有偶合藻红细胞的鼠抗人 146 抗体(Chemicon Temecula 公司)孵育。离心后加 FITC-Annexin V 标记液重悬细胞, 孵育液再次冲洗, 加入荧光 SA-FLOUS 溶液孵育后经流式细胞术分析。流式细胞仪激发波长 488 nm, 波长为 515 nm 的通带滤器检测 FITC 荧光。

1.8 组织因子、血管性假血友病因子、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间测定

血浆组织因子(tissue factor, TF)、血管性假血友病因子(von willebrand factor, vWF)采用 ELISA 法测定, 具体操作按照其检测试剂盒说明书进行。TF 测定试剂盒购自美国 Diagnostica 公司(ADI)的 Acti-Chrome TF Activity Assay 药盒, 以发色底物法确定 TF 活性。vWF 试剂盒购自太阳生物技术公司提供 vWF 的含量检测药盒。PT 和 APTT 采用常规方法在凝血测定仪上(ACL-200)测定。

1.9 临床指标观察

观察住院期间主要不良心脏事件(major adverse cardiovascular events, MACE), 包括非致死性心肌再梗死、靶血管再次血管重建和心源性死亡, 以及出血情况(牙龈出血和脑出血)。

1.10 统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验法。

2 结果

2.1 冠状动脉介入治疗术前及术后冠状动脉血流情况及术中再灌注心律失常情况

替罗非班组使术前罪犯血管 TIMI 血流分级增高, 其达到 1 级血流比例明显高于对照组 ($P < 0.05$), 达到 2 级血流比例高于对照组但尚无统计学意义, 而达到 3 级血流两组间差异不大 ($P > 0.05$), 同时在对照组血流完全闭塞率(0 级血流)高于替罗

非班组 ($P < 0.01$), 无复流现象及再灌注心律失常替罗非班组比对照组明显减少 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2. 冠状动脉介入治疗术前及术后血流情况及再灌注心律失常情况(例)

参 数	替罗非班组 ($n = 30$)	对照组 ($n = 28$)
IRA 术前开通率	16(53.3%)	12(42.9%)
PCI 术前 IRA TIMI: 3 级	6(20.0%)	4(14.3%)
2 级	10(33.3%)	8(28.6%)
1 级	12(40.0%) ^a	3(10.7%)
0 级	2(6.7%) ^b	13(46.4%)
PCI 术后 IRA TIMI: 3 级	29(96.7%)	26(92.9%)
2 级	1(3.3%)	2(7.1%)
1 级	0	0
术中无复流	2(6.7%) ^a	10(35.7%)
再灌注心律失常	2(6.7%) ^a	6(21.4%)

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 两组住院期间临床情况比较

替罗非班组 90 min 心电图 ST 段回落值明显大于对照组 ($65.2\% \pm 11.1\%$ 比 $40.1\% \pm 10.3\%$, $P < 0.05$); 对照组住院期间有 1 例患者术后 11 天发生再梗死, 再次干预后死亡, 但两组主要心血管不良事件发生率差异无显著性 (6.7% 比 28.6% , $P > 0.05$), 心室射血分数两组差异无显著性 ($56.2\% \pm 0.6\%$ 比 $45.2\% \pm 0.8\%$, $P > 0.05$), 住院期间替罗非班组有 5 例、对照组有 4 例出现牙龈出血, 但两组均无颅内出血等严重出血及血小板减少症。

2.3 两组术后反应微循环各项指标比较

术后替罗非班组凋亡内皮细胞数及凝血因子 TF 和 vWF 均显著低于对照组 ($P < 0.05$), PT 及 APTT 两组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

3 讨论

急性心肌梗死(AMI)再灌注治疗的目标是尽快

表 3. 术后反应微循环情况指标比较

组 别	例数	内皮细胞凋亡数 ($\times 10^3/L$)	TF (ng/L)	vWF	PT(s)	APTT(s)
替罗非班组	30	245 \pm 65 ^a	210 \pm 76 ^a	186% \pm 32% ^a	12.0 \pm 1.0	45.0 \pm 3.2
对照组	28	962 \pm 89	396 \pm 68	296% \pm 40%	10.0 \pm 1.6	40.0 \pm 4.3

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

恢复心肌组织细胞的血流灌注, 急诊 PCI 是其最有效的手段, 但是患者从就诊到手术再通终究会有时间间隔, 替罗非班易化治疗为缩短 STEMI 患者从就诊到进行 PCI 的间隔提供了桥梁。早期使用 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂替罗非班易化治疗, 有效阻断纤维蛋白原与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体的结合及血小板与受损内皮细胞的粘附, 最大程度地抗血小板作用, 削弱单核细胞和多核白细胞在损伤部位进一步地聚集、粘附, 阻止病变进一步加重, 同时促进患者自身对血栓的自溶, 使得术前血流得以改善。大规模临床实验证明^[6], AMI 急诊 PCI 中应用糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂, 可以显著降低事件发生率, 改善预后。本研究中替罗非班组达到 1 级血流比例明显高于对照组, 同时在对照组血流完全闭塞率高于替罗非班组, 2 级及 3 级血流在替罗非班组较高, 但尚无统计学意义, 这也有可能和样本量少有关, 有待进一步深入研究。本研究中术前应用替罗非班虽然仅使术前血流达到 1 级血流有统计学意义, 并未达到真正的开通, 但可使患者进入导管室病情更加稳定, 有利于手术操作更加顺利进行, 而且使患者血管提早得到灌注, 避免更多心肌细胞永久性坏死, 有利于改善预后。

冠状动脉介入治疗 (PCI) STEMI 不仅要恢复正常的冠状动脉血流, 还要获得最佳的心肌组织灌注。手术中脱落血栓及继发性血栓通过毛细血管机械性阻塞、内皮功能紊乱和高凝状态等影响心肌灌注, 可导致长期预后不良^[7], 因此需要重视微循环水平的有效灌注。已有研究表明内皮细胞的弥漫性凋亡脱落最终促使微血栓形成导致微循环障碍, 同时 TF 是外源性凝血系统的启动因子, 在急性心肌梗死等血栓性疾病中激发血管炎性反应, 导致内皮细胞损伤, 参与内皮、炎症因子和血栓的复合作用。而 vWF 是完整的 VIII 因子的一部分, 为凝血提供反应的界面^[8], 同时 vWF 是反映血管内皮受损的特异性指标^[9], 循环中 vWF 主要来自内皮细胞, 一旦内皮细胞受损, 合成和释放 vWF 增加, vWF 连接血小板糖蛋白受体, 加速血小板粘附、聚集。本研究中从微观上对内皮细胞凋亡数、凝血因子 TF 和 vWF 以及凝血状态的检测来反应微循环的状况, 结果表明替罗非班组内皮细胞凋亡数、TF 及 vWF 因子均较对照组明显减少, 90 min 心电图 ST 段回落值明显大于对照组, 表明应用替罗非班可改善术后微循环障碍。原因在于替罗非班与血小板表面 IIb/IIIa 受体中 R/KGD(Ary-Lys-Gly-Asp) 片段结合, 竞争性抑制纤维蛋白原与血小板结合及血小板之间的聚集, 抑制血小

板激活, 从而抑制激活的血小板与内皮相互作用, 减少组织因子、细胞因子和粘附分子表达, 减弱趋化及粘附内皮细胞活动, 且可抑制血小板调节的氧化反应和内皮激活, 而循环 vWF 主要来自内皮细胞, 一旦内皮细胞受损, 合成和释放 vWF 增加, 故替罗非班可使 vWF 因子减少。

需要指出的是, 国产替罗非班不良反应有出血和血小板减少症, 但本研究结果表明, 应用替罗非班是安全的, 研究期间未发生大出血, 无需输注红细胞的病例, 也未发生严重的血小板减少症, 虽然替罗非班组患者小量出血的发生率略高于常规治疗组, 但经过对症治疗均能好转, 未发生严重出血事件。

由于替罗非班的应用是一个短期过程, 其价格较贵。本研究中对两组治疗方案作效-价分析表明, 替罗非班组介入治疗完成共用费用约 6.4151 万元, 对照组花费约 6.2860 万元, 两组间差异无显著性。而替罗非班在改善 TIMI 血流、90 min ST 段回落值、内皮细胞凋亡数和凝血因子 TF、vWF 更具优越性, 因此, 替罗非班组比对照组具有更好的效价比。

[参考文献]

- Limbruno U, Micheli A, De Corlo M, Amoroso G, Rossini R, Palagi C, et al. Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty: safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion [J]. *Circulation*, 2003, **108**: 171-176.
- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, et al. For the ADMIRAL investigators: platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction [J]. *N Eng J Med*, 2001, **344** (25): 1 895-903.
- Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcome: results of the tirofiban give in the emergency room before primary angioplasty (TIGERPA) pilot trial [J]. *Circulation*, 2003, **107** (21): 1 497-501.
- 许青, 李静, 郑彬彬. 新型抗血小板药物—血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂 II. *中国新药与临床杂志*. 2002, **21** (3): 47-52.
- The TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial [J]. *N Engl J Med*, 1985, **31**: 932-936.
- Feldman LJ, Coste P, Furber A, Dupouy, Slama MS, Monassier JP, et al. Incomplete resolution of ST-segment elevation is a marker of transient microcirculatory dysfunction after stenting for acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, **107** (21): 2 684-689.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction [J]. *N Eng J Med*, 2002, **346** (13): 957-966.
- Dorge H, NEumann T, Behrends M, Skyschally A, Schulz R, Kasper C, et al. Perfusion-contraction mismatch with coronary microvascular obstruction: role of inflammation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, **279** (6): H2 587-H592.
- Steinhilbl SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005, **5** (6): 399-408.
- 王东, 聂亚雄, 张平, 姜波涛, 霍瑞民, 杨弘文. 肾血管性高血压大鼠血清中血管性假血友病因子和高敏反应蛋白动态变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (8): 606-608.

(此文编辑 许雪梅)