

瑞替普酶与尿激酶对急性心肌梗死患者院内治疗 有效性及安全性的多中心随机对照研究

刘馨允¹, 张 优¹, 张 华¹, 赵洛沙², 高传玉¹, 胡大一³

(1. 郑州大学人民医院心血管内科, 河南省郑州市 450003; 2. 郑州大学第一附属医院心血管内科, 河南省郑州市 450052;
3. 北京大学人民医院心血管内科, 北京市 100044)

[关键词] 瑞替普酶; 尿激酶; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 溶栓

[摘要] **目的** 对比观察瑞替普酶与尿激酶用于急性 ST 段抬高型心肌梗死患者溶栓治疗的疗效及安全性。**方法** 2014 年河南省 34 家医院参加本研究, 356 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者符合入选标准, 随机分组给予瑞替普酶($n=178$)或尿激酶($n=178$)溶栓治疗。溶栓后通过监测临床症状、心电图、心肌酶及心律变化判断溶栓再通率, 并观察住院期间心血管事件及出血事件的发生率, 出血事件采用全球梗死相关动脉开通策略(GUSTO)分级。**结果** 瑞替普酶组溶栓后 2 h 临床标准判断血管再通率为 88.6%(156/176), 尿激酶组为 51.1%(91/178)($P<0.001$), 瑞替普酶组血管再通时间较尿激酶组平均提早 18 min(IC95%11~25)($P<0.001$)。瑞替普酶组溶栓后住院期间死亡率为 0.6%(1/176), 尿激酶组为 3.4%(6/178)($P>0.05$)。瑞替普酶组与尿激酶组均无 GUSTO 严重出血事件发生, GUSTO 中度出血率分别为 1.7%(3/176)、0.0%(0/178)($P>0.05$); GUSTO 轻度出血率分别为 6.8%(12/176)、2.8%(5/178)($P>0.05$)。**结论** 与尿激酶相比, 瑞替普酶具有更高的血管再通率, 不良反应少, 是一种安全有效的溶栓药物。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

A Multicenter, Randomized Study on Efficacy and Safety of Reteplase and Urokinase as Thrombolytics in Patients with Acute Myocardial Infarction in Hospital

LIU Xin-Yun¹, ZHANG You¹, ZHANG Hua¹, ZHAO Luo-Sha², GAO Chuan-Yu¹, and HU Da-Yi³

(1. Department of Cardiology, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450003, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China; 3. Department of Cardiology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

[KEY WORDS] Reteplase; Urokinase; Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; Thrombolysis

[ABSTRACT] **Aim** To compare the efficacy and safety of intravenous thrombolytic therapy using reteplase and urokinase in acute st-segment elevation myocardial infarction. **Methods** 34 hospitals of Henan province took part in the clinical trials during 2014, 356 cases with acute st-segment elevation myocardial infarction were selected in all criteria, and were randomized to receive either reteplase($n=178$) or urokinase($n=178$) in thrombolytic therapy, according to the clinical symptoms, electrocardiogram, myocardial enzymes and heart rhythm to judge reperfusion rate, and observe the rate of cardiovascular events and bleeding events during hospitalization. Bleeding events were classified by global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO). **Results** The reperfusion rate of the group with reteplase was 88.6%(156/176) at 2 h after the thrombolysis, higher than that with urokinase 51.1%(91/178)($P<0.001$), and the time of reperfusion in reteplase group was 18 min(IC95%11~25) earlier than urokinase group ($P<0.001$). The total mortality in reteplase group after thrombolysis during hospitalization was 0.6%(1/176), and 3.4%(6/178) in urokinase group($P>0.05$); There were no GUSTO severe bleeding events in both groups, and GUSTO moderate bleeding rates in the group of reteplase and urokinase were 1.7%(3/176), 0.0%(0/178)($P>0.05$), GUSTO slight

[收稿日期] 2016-06-02

[修回日期] 2016-09-19

[作者简介] 刘馨允, 硕士, 住院医师, 研究方向为心血管疾病流行病学, E-mail 为 liuxinyun2550@163.com。通讯作者张优, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管疾病流行病学, E-mail 为 wye_2008@126.com。张华, 硕士, 住院医师, 研究方向为心血管疾病的诊断与治疗, E-mail 为 hsnxzh@163.com。

bleeding rate was 6.8% (12/176), 2.8% (5/178) ($P>0.05$) respectively. **Conclusion** Reteplase has a higher recanalization rate than urokinase, and lower cardiovascular events and bleeding rate, which is a safe and effective thrombolytic drug.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 发病急、死亡率高, 通过血运重建的方法可以及时开通闭塞血管, 挽救濒死心肌, 降低病死率。虽然经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 技术快速发展, 但对于不具备 PCI 条件且不能在 90 min 内完成转运的医院, 溶栓对挽救患者生命具有非常积极的意义^[1]。在 2011~2012 年河南省心肌梗死治疗现状流行病学调查中, 早期再灌注治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST elevated myocardial infarction, STEMI) 患者中 83.0% (543/654) 接受了溶栓治疗, PCI 治疗仅占 17.0% (111/654)^[2]。因此为 STEMI 患者提供一种更安全有效的溶栓药物是非常有必要的。文献^[3]在 CHINA-PEACE 研究中回顾了 2001~2010 年不具备 PCI 条件的医院溶栓治疗状况, 溶栓患者中 90.2% 仍使用的尿激酶。尿激酶 (urokinase, UK) 是第一代溶栓药物, 直接激活纤溶酶原, 发挥溶栓作用^[1]。本研究以尿激酶作为对照, 对瑞替普酶的临床疗效及安全性进行对比验证, 瑞替普酶 (reteplase, r-PA) 属第三代溶栓药物, 是一种新型重组的非糖基化纤溶酶原激活物^[4]。国内尚无瑞替普酶对比尿激酶多中心的随机对照研究, 本研究对 2014 年河南省 34 家医院 356 例无溶栓禁忌证的 STEMI 患者随机给予瑞替普酶或尿激酶溶栓治疗, 以评价瑞替普酶与尿激酶的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014 年河南省 34 家医院参加本临床研究, 共有 356 例 STEMI 患者符合入排标准入选。本研究由河南省人民医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。入选标准: (1) 胸痛持续 ≥ 30 min, 心电图 ST 段在 2 个或 2 个以上肢体导联抬高 ≥ 0.1 mV, 或在相邻 2 个或 2 个以上胸前导联抬高 ≥ 0.2 mV; (2) 年龄 18~75 岁, 性别不限; (3) 距离发病在 6 h 以内或患者来院时已是发病后的 6~12 h, 心电图 ST 段抬高仍然明显, 伴有或不伴有严重胸痛者仍可入选; (4) 无溶栓禁忌症, 患者家属同意溶栓治疗并签字。

该研究为前瞻性、单盲、多中心随机对照临床

试验。将符合入排标准的 STEMI 患者随机数字分为瑞替普酶组 (研究组) 与尿激酶组 (对照组)。基于临床实际和安全性, 采用单盲 (患者) 设计, 研究者和临床医生均不设盲。

1.2 溶栓治疗

两组均溶栓前即刻嚼服阿司匹林 300 mg, 维持剂量 100 mg/d; 氯吡格雷 300 mg, 维持剂量 75 mg/d。并于溶栓前给予低分子肝素 5 000 U, 以后每 12 h 1 次, 共 5~7 天。瑞替普酶组瑞替普酶首先静脉推注 18 mg, 30 min 后再静脉推注 18 mg, 应在 2~3 min 内缓慢静脉注射, 必须避免静脉旁注射。尿激酶组尿激酶, 150 万单位 30 min 静脉滴注完。其他药物如硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、他汀类等均按常规使用。

1.3 疗效指标

根据临床指标判断溶栓再通率。临床再通指征: (1) 60~90 min 内抬高的 ST 段至少回落 50%; (2) 2 h 内胸痛症状明显缓解; (3) 输入溶栓剂后 2~3 h 内, 出现加速性室性自主心律、房室或束支阻滞突然改善或消失、或者下壁梗死患者出现一过性窦性心动过慢、窦房阻滞伴有或不伴有低血压; (4) 血清 CK-MB 酶峰提前在发病 14 h 内。具备上述 4 项中 2 项或以上者考虑再通, 但第 2 项与第 3 项组合不能判定为再通^[1]。

1.4 主要终点

有效性终点为住院期间发生的心血管事件, 包括各种原因导致的死亡、再发心肌梗死、梗死后心绞痛、心力衰竭、休克。安全性终点为各种程度出血事件, 采用全球梗死相关动脉开通策略 (global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries, GUSTO) 分级标准定义^[5], 严重出血为颅内出血或血流动力学受损且需要干预的出血; 中度出血为需要输血, 但不导致血流动力学受损的出血; 轻微出血为不符合严重和中度出血标准的出血。

1.5 统计学分析

采用 EpiData3.1 进行平行双录入, 用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率表示, 应用 χ^2 检验, $T<5$ 的数据采用 Fisher 确切概率法统计。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料的比较

2014年河南省34家医院共入选356例STEMI患者,其中瑞替普酶组178例,尿激酶组178例。瑞替普酶组发病距溶栓时间 3.50 ± 2.45 h,与尿激酶组发病距溶栓时间 3.86 ± 2.58 h比较,差异无统计学意义($P=0.169$)。基线资料见表1。

表1. 两组患者基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline information

项目	瑞替普酶组	尿激酶组	P 值
年龄(岁)	57.51±9.89	59.31±9.69	0.085
男性(例)	150(84.3%)	137(77.0%)	0.081
汉族(例)	174(97.8%)	177(99.4%)	0.371
吸烟(例)	91(51.4%)	85(47.8%)	0.490
梗死部位(例)			
前间壁、前壁(例)	85(48.3%)	80(44.9%)	0.527
下壁、后壁与右室(例)	79(44.9%)	79(44.4%)	0.924
前壁+后壁(例)	12(6.8%)	19(10.7%)	0.199
既往病史(例)			
高血压(例)	73(41.2%)	57(32.0%)	0.071
高脂血症(例)	16(9.0%)	18(10.1%)	0.731
糖尿病(例)	25(14.0%)	19(10.7%)	0.334
卒中史(例)	4(2.3%)	8(4.5%)	0.244
合并用药(例)			
阿司匹林(例)	178(100.0%)	178(100.0%)	
氯吡格雷(例)	178(100.0%)	178(100.0%)	
低分子肝素(例)	717(100.0%)	178(100.0%)	

2.2 两组溶栓后2 h 血管再通情况的比较

瑞替普酶组有2例患者在溶栓过程中死亡,临床无法判断是否再通,对剩余354名溶栓患者进行分析,结果显示瑞替普酶组溶栓后2 h 临床标准判断血管再通率为88.6%(156/176),尿激酶组为51.1%(91/178)($P<0.001$)。瑞替普酶组血管再通时间较尿激酶组平均提早18 min(IC95%11~25)($P<0.001$)。溶栓后两组患者不同时间段临床判断血管再通情况见表2。发病距溶栓不同时间的血管再通情况见表3,发病距溶栓时间 ≤ 6 h 及6~12 h 瑞替普酶组再通率分别为91.6%(142/155)和66.7%(14/21),均高于尿激酶组54.7%(81/148)和33.3%(10/30),差异有统计学意义($P<0.001$)。

表2. 不同时间段临床判断血管再通情况(例)

Table 2. Reperfusion rate in different time periods(n)

分组	n	30 min	60 min	90 min	120 min
瑞替普酶组	176	15(8.5%)	58(33.0%)	118(67.0%)	156(88.6%)
尿激酶组	178	3(1.7%)	15(8.4%)	40(22.5%)	91(51.1%)
P 值		0.003	<0.001	<0.001	<0.001

表3. 发病距溶栓不同时间的血管再通情况(例)

Table 3. Reperfusion rate with the different time periods from onset to thrombolysis(n)

分组	发病距溶栓 ≤ 6 h		发病距溶栓6-12 h	
	n	再通率	n	再通率
瑞替普酶组	155	142(91.6%)	21	14(66.7%)
尿激酶组	148	81(54.7%)	30	10(33.3%)
P 值		<0.001		0.019

2.3 两组心血管事件的比较

溶栓后住院期间,瑞替普酶组死亡率0.6%(1/176),1例患者血管再通后因心脏破裂死亡;尿激酶组3.4%(6/178),6例患者血管未再通发生死亡,差异无统计学意义($P=0.121$)。两组患者溶栓后住院期间心血管事件发生情况见表4。

表4. 两组患者溶栓后住院期间心血管事件发生情况(例)

Table 4. Rate of cardiovascular events during hospitalization(n)

分组	n	死亡	再梗死	梗死后心绞痛	心力衰竭	休克
瑞替普酶组	176	1(0.6%)	0(0.0%)	4(2.3%)	3(1.7%)	5(2.8%)
尿激酶组	178	6(3.4%)	2(1.1%)	3(1.7%)	5(2.8%)	1(0.6%)
P 值		0.121	0.499	0.723	0.723	0.120

2.4 安全性终点

瑞替普酶组住院期间GUSTO中度出血率、轻度出血率均高于尿激酶组,但差异无统计学意义($P>0.05$)(见表5)。瑞替普酶组GUSTO中度出血中肉眼血尿2例,中度呕血(>100 mL/天)1例,GUSTO轻度出血中齿龈出血6例,皮肤瘀斑2例,镜下血尿3例,轻度呕血(<100 mL/天)1例;尿激酶组GUSTO轻度出血中齿龈出血1例,镜下血尿3例,轻度呕血(<100 mL/天)1例。

表 5. 两组患者溶栓后住院期间出血事件发生情况(例)

Table 5. Rate of bleeding events during hospitalization(n)

分组	n	GUSTO 严重出血	GUSTO 中度出血	GUSTO 轻度出血
瑞替普酶组	176	0(0.0%)	3(1.7%)	12(6.8%)
尿激酶组	178	0(0.0%)	0(0.0%)	5(2.8%)
P 值			0.122	0.078

3 讨论

急性心肌梗死的首要救治手段为尽早、充分、持续开通梗死相关血管,挽救濒死心肌,虽然近年来 PCI 技术快速发展,但是静脉溶栓治疗具有快速、经济、简便、易操作的特点,尤其在中国基层医院,由于医疗条件和医疗设备的不足,患者无法及时进行急诊 PCI 治疗,药物溶栓治疗就成为首选。

尿激酶是第一代溶栓药物,价格便宜,广泛应用于广大基层医院,但 UK 不具有纤维蛋白特异性,可导致循环中纤维蛋白(原)降解,引起出血并发症^[6]。瑞替普酶是目前第三代溶栓药物,是一种新的、重组的非糖基化纤溶酶原激活物,具有更强的纤维蛋白选择性,而且给药方便,半衰期长^[7]。

本研究对 356 例无溶栓禁忌证的 STEMI 患者随机给予瑞替普酶及尿激酶溶栓治疗,以探讨瑞替普酶与尿激酶在 STEMI 溶栓治疗的效果及安全性。结果显示,瑞替普酶组溶栓后 2 h 临床标准判断血管再通率为 88.6%,尿激酶组为 51.1%($P<0.001$),瑞替普酶组血管再通较尿激酶组平均提早 18 min(IC95% 11~25)($P<0.001$);瑞替普酶在各时间段的再通率也均高于尿激酶。国内瑞替普酶 II 期临床研究结果示溶栓后 120 min 的血管再通率为 86.27%^[8],陈晓辉等^[9]、杨红梅等^[10]、孙海霞等^[11]研究瑞替普酶溶栓后 120 min 血管开通率分别为 87.50%、86.7%、86.36%,与本研究结果相似。国际临床对照试验 Rapid 1 研究结果显示,瑞替普酶与阿替普酶相比用药后 90 min 两者血管再通率分别为 85.2%和 77.2%,差异无统计学意义($P>0.05$);出院时血管再通率分别为 87.8%和 70.7%,瑞替普酶优于阿替普酶($P<0.001$)。Rapid 2 研究结果显示用药后 90 min 瑞替普酶组 TIMI 血流达到 2 级及 3 级者分别为 83.4%和 59.9%,阿替普酶组为 73.3%和 45.2%($P<0.05$)^[12]。总体而言瑞替普酶与其余

溶栓药物相比有着较高的血管开通率。

从结果表 3 中还可以看到无论发病距溶栓时间 ≤ 6 h 还是 6~12 h,瑞替普酶组再通率均高于尿激酶组,差异有统计学意义($P<0.05$)。且两组溶栓患者发病距溶栓时间 ≤ 6 h 的血管再通率均高于 6~12 h,证明了尽早尽快开通梗死血管对挽救患者具有重要意义。

两组患者溶栓后住院期间心血管事件及出血事件发生情况,差异均无统计学意义($P>0.05$)。瑞替普酶住院期间死亡率 0.6%,低于 INJECT^[13]、GUSTO III^[14]、史旭波等^[15]国内外瑞替普酶的研究结果,原因可能是本研究的随访期为观察患者住院期间的有效性及安全性终点,随访时间较短。

本研究认为,在急性 ST 段抬高心肌梗死治疗中,瑞替普酶给药方便,半衰期长,与尿激酶相比具有更高的血管再通率,不良反应少,是一种安全有效的溶栓药物。

研究缺陷:(1)样本量较小,有待大样本对比验证;(2)由于医院条件有限,未研究溶栓后冠状动脉造影判定梗死相关血管再通情况;(3)仅对住院期间的有效性及安全性终点进行观察,随访时间较短。

致谢(按入选例数排序):西华县人民医院,郸城县人民医院,濮阳市人民医院,巩义市人民医院,偃师市人民医院,商丘市第一人民医院,济源市人民医院,淮阳县人民医院,南阳市第二人民医院,沈丘县人民医院,西平县人民医院,汝南县人民医院,兰考县人民医院,许昌市中心医院,襄城县人民医院,驻马店市第一人民医院,安阳地区医院,开封市第二人民医院,开封市第一人民医院,河南科技大学第二附属医院,漯河医专二附院,嵩县人民医院,濮阳市油田职工总医院,长葛市人民医院,杞县中医院,信阳市第四人民医院,孟津公费医疗医院,汝南县人民医院,项城县人民医院,河南省人民医院,河南宏力医院,郑州大学第一附属医院,新安县人民医院,柘城县人民医院。本研究由贵州益佰医药有限责任公司提供资金支持。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8): 675-690.
- [2] 张优,高传玉,段广才,等. 河南省不同级别医院急性 ST 段抬高型心肌梗死患者早期再灌注治疗现状调查[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(10): 858-862.
- [3] Li J, Li X, Ross JS, et al. Fibrinolytic therapy in hospitals without percutaneous coronary intervention capabilities in

- China from 2001 to 2011: China PEACE-retrospective AMI study[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016 Jan 19. doi: 10.1177/2048872615626656.
- [4] Aghaabdollahian S, Rabbani M, Ghaedi K, et al. Molecular cloning of Reteplase and its expression in *E. coli* using tac promoter[J]. *Adv Biomed Res*, 2014, 3: 190.
- [5] The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(10): 673-682.
- [6] 尿激酶(天普洛欣)多中心临床试验协作组. 尿激酶治疗急性心肌梗塞多中心临床试验 1406 例总结[J]. *中华心血管病杂志*, 1997, 25(3): 176-179.
- [7] 蔡柳燕. 瑞替普酶溶栓治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(15): 165-166.
- [8] 瑞替普酶(派通欣)Ⅱ期临床试验协助组. 注射用瑞替普酶(派通欣)治疗急性心肌梗死有效性和安全性临床研究[J]. *中国心血管研究杂志*, 2004, 2(3): 171-174.
- [9] 陈晓辉, 江慧琳, 林佩仪, 等. 急诊室内使用瑞替普酶治疗急性心肌梗死的疗效评价[J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(8): 855-858.
- [10] 杨红梅, 卞秋武, 张继红, 等. 瑞替普酶和重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性心肌梗死的临床研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2007, 9(11): 733-735.
- [11] 孙海霞, 刘波泉. 急诊应用瑞替普酶、重组链激酶溶栓治疗 ST 段抬高型心肌梗死临床分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(5): 403-405.
- [12] Weaver WD. Results of the RAPID 1 and RAPID 2 thrombolytic trials in acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 1996, 17(suppl E): 14-20.
- [13] International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence[J]. *Lancet*, 1995, 346(8971): 329-336.
- [14] GUSTO-III Investigators. An international, multicenter, randomized comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(16): 1118-123.
- [15] 史旭波, 胡大一, 李田昌. 常规剂量瑞替普酶治疗急性心肌梗死安全性分析[J]. *临床荟萃*, 2005, 20(20): 1141-144.
- (此文编辑 朱雯霞)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊计量单位的使用

本刊使用下列计量单位(各类单位中,第一个单位为基本单位):

- ①长度:m, cm, mm, μm , nm, pm, fm;
- ②质量:g, kg, mg, μg , ng, pg;
- ③时间:s, ms, μs , ns, min, h, d;
- ④电流:A, mA, μA , nA;
- ⑤热力学温度: $^{\circ}\text{C}$, 也可用 K;
- ⑥物质的量: mol, mmol, μmol , nmol, pmol;
- ⑦频率: Hz, kHz, MHz, GHz, THz;
- ⑧力、重力: N, kN, MN;
- ⑨压力、压强和应力: Pa, kPa, mPa;
- ⑩能量、功和热: J, kJ;
- ⑪电位、电压和电动势: V, mV, kV;
- ⑫放射性活度: Bq, kBq, MBq, GBq;

⑬容积、体积: L, mL, μL , nL;

⑭转速: r/min, r/s, kr/min, Mr/min;

⑮密度: kg/L;

⑯级差: dB;

⑰溶液浓度: mol/L, mmol/L, $\mu\text{mol/L}$, nmol/L, pmol/L; 也可用 g/L, mg/L, $\mu\text{g/L}$, ng/L, pg/L;

⑱一种物质含有另一种物质的量: mol/kg, mmol/g, $\mu\text{mol/g}$, nmol/g, pmol/g; 也可用 mg/g, $\mu\text{g/g}$, ng/g;

⑲血压: kPa, 也可用 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa); 其它生理压用 Pa, 也可用 cmH_2O (1 cmH_2O = 98 Pa)。

注意: 不得使用分母带词头的单位, 如/ml、/mg、/dL 等请修改为/L、/g、/L, 但/kg 例外。