

## 红花黄色素对高龄急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后支架内血栓形成的影响

杨静<sup>1</sup>, 马文君<sup>2</sup>, 刘长青<sup>3</sup>, 刘晓霞<sup>3</sup>

(1.唐山市工人医院老年病科,3.唐山市工人医院心血管内科,河北省唐山市 063000;

2.阜外心血管医院心血管内科,北京市 100037)

[关键词] 红花黄色素; 高龄; 急性心肌梗死; 支架内血栓形成

[摘要] **目的** 探讨红花黄色素对高龄 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者急诊 PCI 术后急性、亚急性支架内血栓形成 (IST) 的防治作用。**方法** 以 2009 年 4 月至 2017 年 3 月期间符合条件的 786 例 STEMI 患者为研究对象, 随机分为研究组 388 例和对照组 398 例, 研究组在对照组常规治疗的基础上给予红花黄色素治疗。所有患者均于术前、急诊 PCI 术后 1 天、3 天、10 天、30 天抽取空腹静脉血检测血小板活化因子 (PAF)。监测 PCI 术后 30 天内 IST 事件和出血事件。**结果** 与对照组相比, 研究组术后 1 天、3 天、10 天的血清 PAF 水平均显著降低。对照组有 15 例 (3.9%) 发生急性、亚急性 IST, 研究组有 5 例 (1.3%) 发生急性、亚急性 IST, 两组之间存在显著差异 ( $\chi^2 = 4.948, P = 0.026$ )。研究组有 5 例 (1.3%) 发生出血事件, 对照组有 7 例 (1.8%) 发生出血事件, 两组之间无显著差异 ( $\chi^2 = 0.522, P = 0.770$ )。**结论** 红花黄色素能够预防高龄 STEMI 患者急诊 PCI 术后急性 and 亚急性 IST 的发生, 并且不增加出血事件, 值得在临床中进一步推广应用。

[中图分类号] R28

[文献标识码] A

### Effect of safflower yellow on in-stent thrombosis after emergency PCI in advanced age patients with acute myocardial infarction

YANG Jing<sup>1</sup>, MA Wen-Jun<sup>2</sup>, LIU Chang-Qing<sup>3</sup>, LIU Xiao-Xia<sup>3</sup>

(1. Department of Geriatric, 3. Department of Cardiology, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Cardiology, Fuwai Cardiovascular Hospital, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] Safflower yellow; Advanced age; Acute myocardial infarction; In-stent thrombosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the preventive and therapeutic effects of safflower yellow on acute and subacute in-stent thrombosis (IST) after emergency PCI in advanced age patients with ST-elevated myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 786 STEMI patients were enrolled from April 2009 to March 2017, and randomly divided into the study group (388 cases) and the control group (398 cases), the study group was treated with safflower yellow on the basis of routine treatment in the control group. Fasting venous blood were taken to detect platelet activating factor (PAF) in all patients at 1, 3, 10 and 30 days after PCI. IST events and hemorrhagic events were monitored within 30 days after PCI. **Results** Compared with the control group, the study group had a significantly decreased level of the serum PAF at 1, 3 and 10 days after PCI. 15 cases (3.9%) occurred acute and subacute IST in the control group and 5 cases (1.3%) occurred acute and subacute IST in the study group, there was significant difference in the incidence of IST between the two groups ( $\chi^2 = 4.948, P = 0.026$ ). Bleeding events occurred in 5 cases (1.3%) of the study group and 7 cases (1.8%) of the control group, there was no significant difference in the incidence of bleeding events between the two groups ( $\chi^2 = 0.522, P = 0.770$ ). **Conclusion** Safflower yellow can prevent the occurrence of acute and subacute IST in advanced age patients with STEMI after emergency PCI and does not significantly increase the bleeding event. Safflower yellow is worth applying in clinical practice furtherly.

由于年龄 >75 岁是溶栓的相对禁忌症, 因此, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary inter-

vention, PCI) 成为治疗高龄 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-elevated myocardial infarction, STEMI) 的重要手段。但是, 与其他冠心病类型相比, STEMI 更容易发生支架内血栓形成 (in-stent thrombosis, IST)<sup>[1-2]</sup>。在 ESTROFA 研究中, STEMI 是 IST 的最强预测因子<sup>[3]</sup>。IST 可导致灾难性的后果, 严重影响患者的近远期预后。血小板聚集是凝血系统激活和血栓形成的前提和核心, 是影响 IST 的主要危险因素<sup>[4-5]</sup>。因此, PCI 术后抗血小板治疗是预防 IST 的关键, 寻求新型的抗血小板药物也是一个值得研究的方向<sup>[5-6]</sup>。红花黄色素为活血化瘀药中药红花的主要有效成分, 现代药理学研究表明红花黄色素具有抑制血小板聚集、抗氧化、抗炎等多种药理作用<sup>[7-8]</sup>。本研究拟探讨红花黄色素对高龄 STEMI 急诊 PCI 术后急性、亚急性 IST 的防治作用, 为进一步改善 STEMI 患者预后提供一定的研究支持。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

以 2009 年 4 月至 2017 年 3 月期间在唐山市工人医院诊治的 786 例急性心肌梗死患者为研究对象, 纳入标准: ① STEMI 患者, 发病至就诊时间 < 12 h; ② 年龄 > 75 岁; ③ PCI 手术成功, 无夹层等严重并发症。排除标准: ① 术前已静脉溶栓治疗的急性心肌梗死; ② 移植血管病变; ③ 对阿司匹林、氯吡格雷、肝素等药物过敏者; ④ 合并肺源性心脏病、先天性心脏病、风湿性心脏病、严重肝肾功能损害、恶性肿瘤、急慢性感染及自身免疫性疾病、血液系统疾病等患者; ⑤ 术后因心力衰竭、心律失常死亡者; ⑥ 不同意参与研究者。应用随机数字表随机分成研究组 388 例和对照组 398 例, 研究组在对照组常规治疗的基础上给予红花黄色素治疗。本次研究通过我院医学伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

所有患者按常规方法行急诊 PCI, 成功植入 Excel 支架 (国内山东吉威公司生产新型的西罗莫司可降解生物涂层), 仅干预梗死相关动脉。术中发现血栓负荷高或 TIMI 血流达不到 3 级者给予替罗非班。术后常规应用肝素、低分子肝素抗凝以及拜阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗。研究组于术前、术后给予红花黄色素 80 mg, 每日 1 次 × 10 天 (80 mg/支, 国药准字 Z20050582, 山西华辉凯德制药有限公司)。

### 1.3 血小板活化因子检测

所有患者均于术前、急诊 PCI 术后 1、3、10 及

30 天抽取空腹静脉血, 每次 2 mL, 用以检测血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF)。采用美国 TPI 公司提供的 PAF 试剂盒, 双抗夹心 ELISA 检测。所有操作严格按照说明书进行。

### 1.4 IST 事件监测

本研究监测的 IST 包括急性和亚急性 IST。急性、亚急性 IST 定义依据 2007 年美国学术研究协会标准: 急性 IST 指支架置入术后 24 h 内形成的血栓, 亚急性 IST 指支架置入术后 1~30 天内形成的血栓<sup>[9]</sup>。根据患者临床表现、心电图、心肌坏死标志物和冠状动脉造影检查明确 IST 的诊断。

### 1.5 出血事件监测

监测 PCI 术后 30 天的出血事件。出血分级采用出血学术研究联合会定义: 1 级为无需治疗的非活动性出血; 2 级为需要住院治疗、内科干预或额外处理的活动性出血; 3a 级为致血红蛋白降低 30~50 g/L 或需要输血的出血; 3b 级为致血红蛋白降低 > 50 g/L 或心包压塞, 或需要外科止血, 或需要使用血管活性药物辅助治疗的出血; 3c 级为颅内出血或眼底出血; 4 级为与冠状动脉旁路移植术相关的出血; 5 级为致死性出血<sup>[10]</sup>。

### 1.6 统计学分析

使用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  或中位数 (全距) 表示, 计数资料以绝对数 (%) 表示。计量资料比较采用 *t* 检验或秩和检验, 计数资料比较使用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

两组患者的一般临床资料及介入治疗情况无明显差异 (表 1)。

### 2.2 两组患者血清 PAF 比较

与对照组相比, 研究组术后 1、3 及 10 天的血清 PAF 水平均显著降低 (*t* 值分别为 4.446、5.423、2.608, *P* 值分别为 0.000、0.000、0.009), 而术前、术后 30 天的血清 PAF 水平无明显差异 (*t* 值分别为 1.205、1.312, *P* 值分别为 0.229、0.190; 图 1)。

### 2.3 两组术后 IST 发生率比较

对照组和研究组在 PCI 术后 30 天时分别有 15 例、18 例失访, 因此有 380 例、373 例纳入分析。对照组有 15 例 (3.9%) 发生急性、亚急性 IST, 研究组有 5 例 (1.3%) 发生急性、亚急性 IST (图 2), 两组之间 IST 发生率存在显著差异 ( $\chi^2 = 4.948, P = 0.026$ )。

表 1. 两组患者临床特点比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics in the two groups

项目	研究组 (n=388)	对照组 (n=398)	t(Z 或 $\chi^2$ ) 值	P 值
男性 [例 (%)]	215 (55.4)	223 (56.0)	0.030	0.862
年龄 (岁)	53.8±11.7	54.9±12.9	0.762	0.447
吸烟史 [例 (%)]	159 (41.0)	153 (38.4)	0.528	0.467
高血压 [例 (%)]	203 (52.3)	197 (49.5)	0.626	0.429
糖尿病 [例 (%)]	109 (28.1)	115 (28.9)	0.062	0.803
血脂异常 [例 (%)]	248 (63.9)	255 (64.1)	0.002	0.964
LVEF<50% [例 (%)]	142 (36.6)	155 (38.9)	0.460	0.497
罪犯血管位于前降支 [例 (%)]	186 (47.9)	193 (48.5)	0.024	0.876
应用替罗非班 [例 (%)]	31 (8.0)	28 (7.0)	0.258	0.612
支架长度 (mm)	26.9±8.7	26.6±7.8	0.509	0.610
支架直径 (mm)	2.95±0.39	2.98±0.38	1.092	0.275
支架数目	1~3	1~3	0.124	0.901

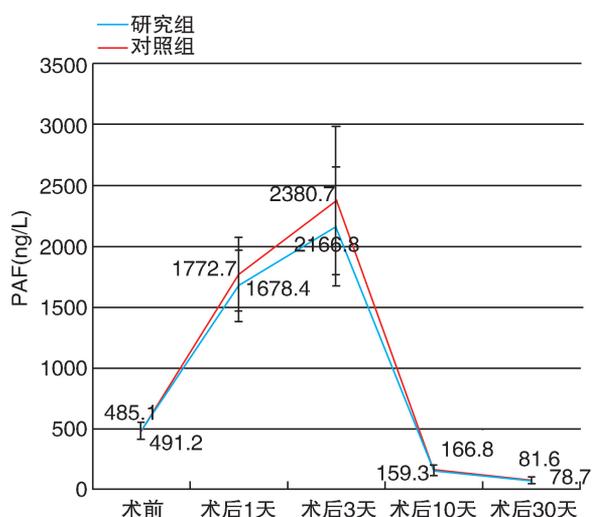


图 1. 两组患者各时点的 PAF 水平比较 在术后 30 天, 对照组和研究组分别有 324 例、312 例至医院抽血检测 PAF。

Figure 1. Comparison of PAF levels at each time point in the two groups

2.4 两组术后 30 天出血事件发生率比较

PCI 术后 30 天研究组 (373 例) 有 5 例 (1.3%) 发生出血事件, 其中 BARC 1~2 级 3 例 (0.8%), BARC 3~5 级 2 例 (0.5%); 对照组 (380 例) 有 7 例

(1.8%) 发生出血事件, 其中 BARC 1~2 级 5 例 (1.3%), BARC 3~5 级 2 例 (0.5%), 两组之间出血事件发生率无显著差异 ( $\chi^2 = 0.522, P = 0.770$ )。

3 讨论

IST 的主要危险因素是血小板黏附和聚集, 提前中断抗血小板治疗、抗血小板药物抵抗均是诱发 IST 的关键<sup>[6]</sup>。如何更有效地抗血小板以降低 IST 发生率是心内科医师面临的一个重要课题。本研究探讨了红花黄色素对 STEMI 患者急诊 PCI 术后 IST 的预防作用, 结果发现红花黄色素能够降低急性、亚急性 IST 的发生率, 提示红花黄色素可有效预防急诊 PCI 术后 IST 的发生, 在进一步降低心脏缺血事件方面可能有着重要的应用前景。近期国内有研究发现, 红花黄色素能够预防深静脉血栓形成<sup>[11-12]</sup>, 与本研究结果相似。对于 PCI 术后患者, 预防出血事件和缺血事件同等重要, 因此, 本研究同时探讨了红花黄色素对出血事件的影响, 结果表明, 红花黄色素并没有增加高龄患者的出血事件发生率, 提示红花黄色素在预防 IST 的应用中安全、可行, 值得在临床中进一步推广。

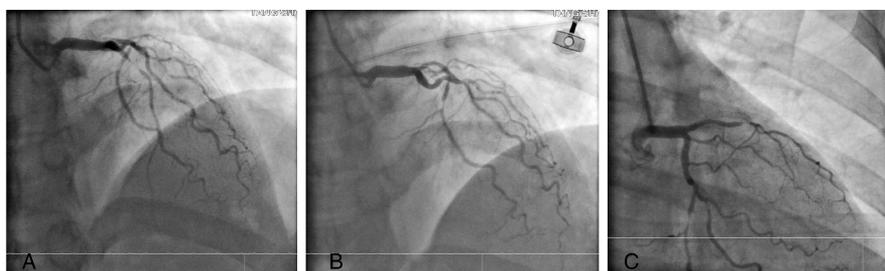


图 2. 1 例急性 IST 的冠状动脉造影结果 A 为术前造影, 提示前降支次全闭塞; B 为植入 RESOLUTE 2.25 mm×30 mm 支架, 前降支管腔及血流恢复; C 为术后 24 h 内症状复发, 复查造影提示支架内闭塞。

Figure 2. Coronary angiography of 1 case of acute IST

本研究同时探讨了红花黄色素预防 IST 的可能机制。PAF 是一类具有广泛生物活性的内源性脂类介质,由血小板、血管内皮细胞和中性粒细胞等受到刺激后大量生成,在心脑血管疾病的病理过程中起重要的介导作用。心肌梗死急性期斑块破裂、出血,促进 PAF 释放,激活血小板,并加重内皮损伤,从而导致冠状动脉内血栓形成<sup>[13]</sup>。PCI 术可造成斑块的二次破裂,导致血清中 PAF 水平进一步增加,并与直接 PCI 术后早期不良事件直接相关<sup>[14-15]</sup>。因此,早期应用抑制 PAF 的药物对预防 IST 形成可能具有重要意义。银杏内酯是能够有效拮抗 PAF 的一种药物<sup>[16-17]</sup>,但是其注射液的安全问题以及配伍禁忌屡有报道<sup>[18-20]</sup>。而红花黄色素安全性较好<sup>[21-22]</sup>,并且能够显著降低血浆 PAF 水平,提高治疗效果<sup>[23-24]</sup>。本研究也证实,红花黄色素能够显著降低 PCI 术后各时点的血清 PAF 水平,这可能是红花黄色素降低 IST 发生的重要机制之一。此外,已有较多的研究证实,红花黄色素具有特异性阻断 PAF、拮抗 PAF 的受体结合和 PAF 诱发的血小板和白细胞聚集、抗血栓和降血脂以及改善血管内皮功能等作用<sup>[8,9,25]</sup>,提示红花黄色素能够从多角度预防血栓形成。并且,PAF 诱导的血小板聚集过程不依赖于 ADP 或 TXA<sub>2</sub>,而是通过膜磷脂代谢以及激发钙离子进入血小板使血小板聚集,被认为是诱导血小板聚集的第三条途径<sup>[26]</sup>,提示红花黄色素可能与传统抗血小板药物具有协同作用,在传统治疗方法上加用红花黄色素后能够更全面地拮抗血小板,尤其是对于阿司匹林和/或氯吡格雷抵抗的患者,应用红花黄色素预防 IST 具有重要的临床意义。

总之,本研究证实,红花黄色素能够预防高龄 STEMI 患者急诊 PCI 术后急性和亚急性 IST 的发生,并且不增加出血事件,值得在临床中进一步推广应用。

#### [参考文献]

- [1] 杜发旺. 冠状动脉 IST 患者的危险因素及预后[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25(2): 160-163.
- [2] 张燕, 任艺虹, 周超飞, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后急性、亚急性支架内血栓形成的危险因素分析[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(1): 17-20.
- [3] de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(10): 986-990.
- [4] 金辰. 冠状动脉支架内血栓的成因和防治[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(5): 617-621.
- [5] 王欣, 崔源源, 赵福海. 药物洗脱支架引起的去内皮化与支架内血栓形成机制的研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 417-421.
- [6] 杨柳, 赵水平, 贺达仁. 冠脉介入术支架内血栓的危险因素和预防策略[J]. 医学与哲学, 2010, 31(6): 23-24.
- [7] 杨晓媛, 任玉芳. 红花黄色素药理作用研究进展[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(3): 421-424.
- [8] 袁靖, 陈卫东. 红花黄色素在心脑血管系统疾病治疗中的应用进展[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(5): 557-560.
- [9] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions[J]. Circulation, 2007, 115(17): 2344-351.
- [10] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. Circulation, 2011, 123(23): 2736-747.
- [11] 江恒, 郭广波, 代震宇, 等. 红花黄色素注射液联合物理疗法治疗下肢深静脉血栓形成早期疗效观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(8): 1508-509.
- [12] 武振峰, 张冉, 刘庆熠. 红花黄色素联合间歇性充气泵预防高龄直肠癌患者术后深静脉血栓形成的效果[J]. 中国全科医学, 2013, 15(35): 4224-226.
- [13] Tao YK, Zhao SP, Yu PL, et al. Elevated platelet activating factor level in ischemia-related arrhythmia and its electrophysiological effect on myocardium[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(5): 365-370.
- [14] 海祺曼, 沈德良, 刘琮琳, 等. 血小板活化因子在各型冠心病中的表达及与冠脉 Gensini 积分的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2014, 7(2): 788-791.
- [15] 张国强, 陶永康, 李宪伦, 等. 急性心肌梗死中血小板活化因子水平的变化[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(12): 1304-307.
- [16] 刘彬果, 张新萍, 刘岩. 银杏叶中萜内酯类化合物的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(6): 421-425.
- [17] 万芬, 唐金荣. 银杏内酯 B 对缺血性脑卒中的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(23): 4667-671.
- [18] 刘红霞, 陈志恒, 孙世光. 银杏内酯注射液临床使用合理性与安全性再评价研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(10): 930-932.
- [19] 刘海燕, 柯巍, 刘敏, 等. 银杏内酯注射液致严重胃绞痛并周身疼痛 1 例[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(1): 79.
- [20] 张德波, 罗洁, 邓莎, 等. 银杏内酯注射液血管刺激性作用研究[J]. 中国药品标准, 2017, 18(2): 103-106.
- [21] 李继红, 徐国良, 林淑梅, 等. 红花黄色素注射液治疗冠心病心绞痛有效性及安全性的系统评价[J]. 中国中医急症, 2012, 21(6): 932-939.
- [22] 崔寒尽, 何浩宇, 邢之华. 红花黄色素注射液治疗急性脑梗死总有效率和安全性的 Meta 分析[J]. 中成药, 2011, 33(8): 1299-302.
- [23] 龙雅丽, 陈魁, 胡风云. 注射用红花黄色素治疗急性脑梗死分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(9): 1092-093.
- [24] 武桂花, 王玉芬. 红花黄色素治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(5): 115-116.
- [25] 徐露, 董志. 注射用羟基红花黄色素 A 对家兔血小板聚集、超微结构及血小板活化因子诱导后富血小板血浆中 GMP-140 含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(3): 269-273.
- [26] Hammond JW, Lu SM, Gelbard HA. Platelet activating factor enhances synaptic vesicle exocytosis via PKC, elevated intracellular calcium, and modulation of synapsin 1 dynamics and phosphorylation[J]. Front Cell Neurosci, 2016, 9(505): 1-13.

(此文编辑 文玉珊)