

早期应用替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死行 PCI 术患者心功能的影响及安全性研究

周勇, 徐飞

(安徽省宿州市立医院心内科, 安徽省宿州市 234000)

[关键词] 替罗非班; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入术; 心功能

[摘要] 目的 观察早期应用替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死行经皮冠状动脉介入术(PCI)患者心功能的影响及安全性。方法 将 60 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者根据替罗非班给药时间随机分为早期组(入急诊室 PCI 术前即开始给予替罗非班)、对照组(PCI 术中给予替罗非班), 每组 30 例。比较两组患者术前、术后血浆 N 端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平变化, 左心室收缩期末内径、左心室舒张期末内径、左心室射血分数(LVEF)的变化, 术后 24 h 和 30 天内主要不良心脏事件(MACE)及出血发生率的差异。结果 与对照组相比, 早期组术后 1 周 NT-proBNP 水平显著下降($P < 0.01$), 术后 24 h 及 1 周后 cTnI 水平明显降低($P < 0.01$)。两组患者术后 1 周左心室收缩期末内径、左心室舒张期末内径差异均无统计学意义($P > 0.05$), LVEF 早期组显著高于对照组($P < 0.05$)。两组 MACE 及出血发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者在急诊 PCI 术前早期应用替罗非班能明显提高 LVEF, 改善心功能, 安全性好。

[中图分类号] R542

[文献标识码] A

The Efficacy of Early Using Tirofiban on Heart Function in Patients with Acute ST-segment Elevated Myocardial Infarction Accepted PCI and Its Safety

ZHOU Yong, and XU Fei

(Department of Cardiology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China)

[KEY WORDS] Tirofiban; Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention; Heart Function

[ABSTRACT] **Aim** To study the efficacy of early using tirofiban on heart function in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) accepted percutaneous coronary intervention (PCI) and its safety. **Methods** According to tirofiban administration time, 60 cases of patients with STEMI were randomly divided into two groups: (1) early group ($n = 30$): tirofiban was given before entering the emergency room and PCI; (2) control group ($n = 30$): tirofiban was given during the PCI operation. The level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTnI) were measured. The changes of left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were observed. In addition, main adverse cardiac event (MACE) and the incidence of bleeding complication were compared in 24 hours and 30 days after PCI. **Results** Compared with the control group, NT-proBNP was significantly decreased in 1 week after PCI, and cTnI was significantly decreased in 24 hours and 1 week after PCI in the early group ($P < 0.01$). There were no significant differences in LVESD and LVEDD in 1 week after PCI between two groups ($P > 0.05$), but LVEF was significantly higher in the early group than that in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in MACE and the incidence of bleeding between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Early administration of tirofiban before emergency PCI can significantly increase LVEF and improve heart function in patients with acute STEMI, furthermore, safety is good.

[收稿日期] 2014-05-12

[修回日期] 2014-07-12

[基金项目] 安徽省宿州市科技局计划项目(201315)

[作者简介] 周勇, 硕士, 主治医师, 主要从事冠心病介入治疗与研究, E-mail 为 zhouyong770915@163.com。徐飞, 学士, 主要从事冠心病介入治疗, E-mail 为 xf0103@163.com。

急性 ST 段抬高型心肌梗死(acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是冠状动脉斑块破裂、血栓急性形成、继而冠状动脉完全闭塞导致心肌细胞坏死的凶险疾病,目前最有效的治疗是在短期内迅速有效的开通“罪犯血管”,恢复有效的心肌再灌注是挽救濒死心肌、保存心脏收缩功能的最有效的措施^[1]。STEMI 患者急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)术中应用替罗非班能明显改善梗死相关血管 TIMI 血流,改善心肌微循环障碍,减少无复流现象,改善心脏功能^[2-3]。我们先前研究结果^[4]显示,在 PCI 术前应用替罗非班较术中应用能够更好的改善梗死相关血管的 TIMI 血流,但对心功能是否有足够好的改善,尚未明确。本研究通过对 STEMI 患者术前早期应用替罗非班,观察其对患者心功能的影响及其安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择本院 2009 年 6 月至 2013 年 12 月经临床确诊为 STEMI 拟行直接 PCI 的患者 60 例,均符合 WHO STEMI 诊断标准:胸痛持续时间 > 30 min;心电图至少 2 个相邻导联 ST 段抬高,胸导联 ≥ 0.2 mV 或肢导联 ≥ 0.1 mV 或新出现左束支传导阻滞;肌酸激酶同工酶超过正常值上限 2 倍。排除标准:(1)年龄 ≥ 70 岁;(2)止血和凝血功能障碍,有活动性出血;(3)颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤;(4)有近期脑出血及脑卒中病史;(5)高度怀疑主动脉夹层或动脉瘤;(6)严重贫血和血小板减少症;(7)严重肝、肾功能障碍;(8)心源性休克;(9)收缩压 ≥ 180 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg。

根据替罗非班给药时间随机分为两组:(1)早期组:患者入急诊室 PCI 术前即开始给予替罗非班,30 例,其中男性 21 例,女性 9 例,年龄 59.3 ± 11.8 岁;(2)对照组:PCI 术中给予替罗非班,30 例,其中男性 20 例,女性 10 例,年龄 61.7 ± 12.9 岁。所有患者均签署知情同意书。

1.2 给药方法

所有患者入院后即刻嚼服阿司匹林 300 mg,口服氯吡格雷 300 mg。早期组急诊后即刻通过外周血管应用替罗非班,首剂为 10 μg/kg,静脉推注,随后用微量注射泵以 0.15 μg/(kg · min)的速度持续静脉输注 36 h。对照组在术中通过冠状动脉推注替罗非班,随后用微量注射泵持续使用,使用剂量及持续时间同上。术后两组常规使用低分子肝素抗

凝治疗,连用 5 天。同时根据病情应用硝酸酯类、β-受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂及他汀类药物等。

1.3 观察指标

使用免疫定量分析仪检测两组患者入院时血浆 N 端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)和心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)水平,以及术后 1 周后 NT-proBNP、术后 24 h 及 1 周后 cTnI 水平变化。采用彩色多普勒超声诊断仪测量术后 1 周的左心室收缩期末内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。观察两组术后 24 h 和 30 天内主要不良心脏事件(main adverse cardiac event, MACE)及出血的发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料使用百分率表示,采用卡方检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料

两组患者在年龄、性别、血压、心率、胸痛发生至入院时间、入院至球囊扩张时间、梗死相关血管、糖尿病、高脂血症、吸烟及应用抽吸导管等方面差异均无显著性(*P* > 0.05;表 1)。

表 1. 两组一般临床资料比较
Table 1. Comparison of clinical data between control group and early group

项 目	对照组 (<i>n</i> = 30)	早期组 (<i>n</i> = 30)
年龄(岁)	61.7 ± 12.9	59.3 ± 11.8
SBP(mmHg)	141.5 ± 25.5	139.4 ± 21.4
DBP(mmHg)	84.3 ± 15.6	82.4 ± 17.5
心率(次/分)	86.5 ± 21.6	88.6 ± 18.5
胸痛发生至入院时间(min)	71.5 ± 31.6	73.6 ± 27.4
入院至球囊扩张时间(min)	91.7 ± 11.9	93.5 ± 10.7
梗死相关血管(例)		
前降支	10(33.3%)	12(40.0%)
回旋支	5(16.7%)	4(13.3%)
右冠状动脉	15(50.0%)	14(46.7%)
糖尿病(例)	14(46.7%)	13(43.3%)
高脂血症(例)	16(53.3%)	18(60.0%)
应用抽吸导管(例)	28(93.3%)	27(90.0%)
吸烟(例)	18(60.0%)	17(56.7%)

2.2 两组血浆 NT-proBNP 与 cTnI 水平比较

两组患者 PCI 术前血浆 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比,早期组术后 1 周的 NT-proBNP 水平显著下降($P<$

0.01)。两组患者术前血浆 cTnI 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比,早期组术后 24 h 及 1 周后,血浆 cTnI 水平显著降低($P<0.01$)(表 2)。

表 2. 两组血浆 NT-proBNP 和 cTnI 水平比较

Table 2. Comparison of plasma NT-proBNP and cTnI between control group and early group

分 组	例数	NT-proBNP (ng/L)		cTnI (mg/L)		
		术前	术后 1 周	术前	术后 24 h	术后 1 周
对照组	30	3187.5 ± 635.2	2215.2 ± 213.8	30.5 ± 21.8	106.4 ± 36.3	31.7 ± 18.5
早期组	30	3251.8 ± 583.4	1552.7 ± 183.7 ^a	32.7 ± 23.6	76.7 ± 27.4 ^a	20.6 ± 3.2 ^a

a 为 $P<0.01$,与对照组同时时间点比较。

2.3 两组 LVESD、LVEDD 和 LVEF 比较

两组患者 PCI 术后 1 周的 LVESD 和 LVEDD 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,早期组术后 1 周的 LVEF 显著提高($P<0.05$;表 3)。

表 3. 两组患者 LVESD、LVEDD 和 LVEF 比较

Table 3. Comparison of LVESD, LVEDD and LVEF between control group and early group

分 组	例数	LVEF	LVEDD (mm)	LVESD (mm)
对照组	30	46.7% ± 5.1%	54.3 ± 3.2	39.4 ± 3.1
早期组	30	51.5% ± 4.4% ^a	52.8 ± 3.7	38.1 ± 3.3

a 为 $P<0.05$,与对照组比较。

2.4 两组 MACE 及出血发生率比较

两组患者 PCI 术后 24 h 至 30 天内的 MACE 发生率分别为:对照组 24 h 心绞痛发生 3 例(10%),30 天心绞痛发生 2 例(6.7%);早期组 24 h 发生心绞痛 2 例(6.7%),30 天发生心绞痛 2 例(6.7%);两组差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均无严重出血;对照组消化道轻度出血 2 例(6.7%),牙龈出血 1 例(3.3%);早期组消化道轻度出血 3 例(10%);两组轻微出血差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未出现血小板明显减少。

3 讨 论

急诊 PCI 是治疗 STEMI 患者的重要措施,其首要目标是开通“罪犯血管”,恢复心肌再灌注。然而,由于血栓负荷、PCI 过程中的操作刺激及球囊、支架对斑块的挤压等多种因素,会增加血栓脱落的

机会,造成无复流及微循环栓塞,导致心肌组织无效灌注,对临床预后产生严重影响^[5]。出现心肌无灌注与心功能恶化患者的病死率为心肌有效血流恢复正常者的 10 倍^[6-7]。因此,迅速而有效的开通“罪犯血管”,减少 PCI 术后慢血流发生,恢复有效的心肌再灌注是挽救濒死心肌、改善心功能的最有效措施。

我们研究结果显示,与对照组相比,早期组 PCI 术后 1 周的 NT-proBNP 水平明显下降,LVEF 显著提高,提示 STEMI 患者术前应用替罗非班较术中应用替罗非班可更好的改善患者心功能。NT-proBNP 是评价无症状或轻微症状左心功能障碍及晚期心力衰竭的最佳预后指标,是独立的心力衰竭预测因子;急性心肌梗死急性期,NT-proBNP 的浓度增加,其水平与 LVEF 最为相关。因此,急性心肌梗死后测定 NT-proBNP 可以评价患者的心功能状态^[8]。血浆 cTnI 水平对心肌损伤的诊断有高度特异性和敏感性,其水平大小能反映心肌梗死面积。两组患者在入院时 cTnI 水平比较差异无统计学意义,说明两组患者心肌梗死早期的心肌坏死面积相当。术后 24 h 及 1 周后,早期组 cTnI 水平较对照组明显下降,提示该组患者心肌梗死面积较对照组减少。同时在本研究中,两组患者 MACE 事件及严重出血和轻微出血的差异无统计学意义,术前使用替罗非班安全有效,与文献报道一致^[9]。

急性心肌梗死发生时,机体由于应激反应使血液系统处于高凝状态,此时需要强化抑制血小板聚集率。GOLD^[10] 研究结果显示,PCI 预后及术后 MACE 风险与治疗期间的血小板抑制率密切相关,在治疗 10 min 内血小板抑制率能够达到 95% 以上,以及治疗 8 h 后血小板抑制率达到 70% 以上,都能

显著提高患者预后及降低 PCI 术后 7 天内 MACE 事件发生风险。替罗非班作为 GP II b/III a 受体抑制剂可以直接拮抗血小板膜表面的 GP II b/III a 受体,从而阻断其与纤维蛋白原相结合,可以更加快速、有效、充分地抑制血小板的聚集。EVEREST^[11] 研究显示,PCI 患者术前早期应用替罗非班效果优于术中应用。2012 年 ACCF/AHA 发布的 UA/NSTEMI 指南指出,中高危患者 PCI 术前静脉应用 GP II b/III a 受体抑制剂,可减少缺血事件发生,降低患者死亡率,改善患者生存质量。

STEMI 患者早期应用替罗非班可在早期快速抑制血小板聚集,从而起到减少 PCI 术中血栓及微循环栓塞的作用,改善梗死相关血管 TIMI 血流^[4] 及心肌再灌注水平^[12]。同时,替罗非班减少缩血管物质和炎性因子的释放,抑制血管收缩,改善梗死相关血管内皮细胞功能紊乱^[13]。因此,早期使用替罗非班改善心功能,其可能机制与早期抑制血小板聚集、改善微循环障碍、增加心肌组织有效的再灌注、减少心肌梗死范围有关。但本研究样本量较小,研究时间短,有待于更大样本量的随机对照研究及长期随访,以进一步探讨早期应用替罗非班对 STEMI 行 PCI 治疗患者的心肌灌注及心功能的作用。

[参考文献]

[1] 晋 辉. 替罗非班对 ST 段抬高型 AMI 患者 PCI 后心肌灌注及心血管事件的影响[J]. 疑难病杂志, 2011, 10 (1): 7.

[2] 李媛媛, 来庆友, 商德亚, 等. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(12): 913-916.

[3] 高 海, 段小春, 李 南. 替罗非班对急性心肌梗死行直接冠状动脉介入治疗患者血浆 B 型脑钠肽及心功能的影响[J]. 中国全科医学, 2012, 15(20): 618-621.

[4] 徐 飞, 周 勇, 万元春. 早期应用替罗非班对急性 STEMI 急诊介入治疗慢血流的影响及安全性[J]. 安徽医学, 2013, 34(12): 1 810-812.

[5] Goldstein JA, Grines C, Fischell T, et al. Coronary embolization following balloon dilation of lipid-core plaques[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2009, 2(12): 1 420-424.

[6] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54 (4): 281-292.

[7] Brosh D, Assali AR, Mager A, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality [J]. Am J Cardiol, 2007, 99(4): 442-445.

[8] 郭杏花. 血浆 BNP 检测在慢性心力衰竭诊断及预后评估中的意义 [J]. 中国医药科学, 2014, 4 (21): 189-201.

[9] 张林叶, 方五旺, 柏 战, 等. 替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗前应用的 Meta 分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(07): 650-655.

[10] Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study [J]. Circulation, 2001, 103 (21): 2 572-578.

[11] Bolognese L, Falsini G, Liistro F, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(3): 522-528.

[12] 苏良猷, 邓 斌, 黄杰雄, 等. 冠状动脉内注射替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者介入治疗后无复流现象的影响 [J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17 (21): 2 643-645.

[13] Wamholtz A, Ostad MA, Heitzer T, et al. Effect of tirofiban on percutaneous coronary intervention induced endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(1): 20-23.

(此文编辑 曾学清)