

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-04-0386-05

血栓抽吸后联合药物注入在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 急诊冠状动脉介入治疗中的应用

刘 强, 左辉华, 王丽丽, 罗新林, 翁建新, 陈绮映, 曹 茜, 魏 熠

(深圳市孙逸仙心血管医院心内科, 广东省深圳市 518020)

[关键词] ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 血栓抽吸; 替罗非班; 维拉帕米

[摘 要] 目的 研究急诊冠状动脉介入治疗中血栓抽吸后联合替罗非班及维拉帕米冠状动脉内注射对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌灌注及预后的影响。方法 纳入 281 例急性 ST 段抬高型心肌梗死拟行急诊 PCI 治疗患者, 分为联合药物治疗组(即在常规对闭塞血管行血栓抽吸后即刻通过抽吸导管于闭塞处以远注入替罗非班及维拉帕米药物, 其后再行球囊扩张或支架术)及对照组(对闭塞血管行血栓抽吸及球囊扩张后置入支架), 术后进行为期 6 个月的随访, 比较两组术后即刻冠状动脉血流及心肌灌注情况, 半年内主要心脏不良事件(MACE)发生率及随访半年内左心室收缩功能。结果 两组间入选时基本临床资料比较差异无显著性; 两组间术后 TIMI3 级血流患者比例无明显差异(91.5%比 89.3%, $P=0.531$); 联合药物治疗组较对照组有更低的校正的 TIMI 血流帧数计数(CTFC)(21 ± 6 比 25 ± 8 , $P<0.001$), 心肌灌注分级(TMPG)2~3 级比例高于对照组(65.2%比 52.1%, $P<0.001$)。联合药物治疗组术后 2 h 心电图 ST 段回落 $>50\%$ 患者比例高于对照组(66.7%比 53.6%, $P=0.025$); 两组患者术后半年内 MACE 发生率无明显差异(2.1%比 3.6%, $P=0.712$)。联合药物治疗组半年后左心室射血分数(LVEF)值较对照组升高($50\%\pm 8\%$ 比 $46\%\pm 9\%$, $P<0.001$), 左心室舒张期末内径(LVEDd)值较对照组减小($47.6\%\pm 8.3\%$ 比 $52.6\%\pm 7.7\%$, $P<0.001$)。结论 急诊冠状动脉介入治疗术中血栓抽吸后于冠状动脉内注射替罗非班及维拉帕米能改善急性心肌梗死患者心肌水平的灌注, 提高了左心室收缩功能, 可能对改善患者的长期预后有一定的帮助。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Intracoronary Tirofiban and Verapamil Injection After Thrombus Aspiration During Emergency Percutaneous Coronary Intervention

LIU Qiang, ZUO Hui-Hua, WANG Li-Li, LUO Xin-Lin, WENG Jian-Xin, CHEN Qi-Ying, CAO Qian, and WEI Yi
(Department of Cardiology, Shenzhen Sun Yat-sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

[KEY WORDS] ST Elevation Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention; Thrombus Aspiration; Tirofiban; Verapamil

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the myocardial level perfusion and clinical outcomes at 6 months of the acute myocardial infarction patients after thrombus aspiration combined with tirofiban and verapamil injection via aspiration catheter compared with thrombus aspiration alone. **Methods** A total of 281 consecutive patients with acute ST elevation myocardial infarction(STEMI), who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) within 24 hours of onset, were assigned to two groups: Group A, intracoronary administration(IC) of a fixed dose of verapamil (200 μg) plus tirofiban (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) after thrombus aspiration and group B, IC administration of heparinized saline 5 mL after thrombus aspiration ($n=141$ and $n=140$, respectively). The drugs were selectively injected into the infarct-related artery (IRA) via a thrombus aspiration catheter. The primary end-point was post-procedural corrected thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) frame count (CTFC). The proportion of complete ($>50\%$) ST-segment resolution (STR), the TIMI myocardial perfusion grade (TMPG) 2-3 ratio following PCI, the TIMI flow grade, the incidence of major adverse cardiac events (MACE), the left ventricular ejection fraction (LVEF), the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) after 6

[收稿日期] 2015-10-27

[修回日期] 2016-01-28

[基金项目] 广东省科技计划项目(2012B031800021)

[作者简介] 刘强, 主任医师, 研究方向为冠心病的介入治疗, E-mail 为 13802263916@139.com。左辉华, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠心病的基础与临床。王丽丽, 硕士, 主任医师, 研究方向为心内科疾病的诊疗。

months of follow-up were observed as the secondary end-points. **Results** There were no significant differences in the baseline clinical and angiographic characteristics between the two groups. Compared with group B, group A had a lower CTFC (21 ± 6 vs 25 ± 8 , $P < 0.001$), a higher proportion of complete STR (66.7% vs 53.6% , $P = 0.025$), an enhanced TMPG 2-3 ratio (65.2% vs 52.1% , $P < 0.001$). There was no statistically significant difference in the final TIMI grade-3 flow between the two groups (91.5 vs 89.3% , $P = 0.531$). The LVEF at 6 months in group A was higher than group B ($50 \pm 8\%$ vs $46 \pm 9\%$, $P < 0.001$), and the LVEDd in group A was lower than group B ($47.6 \pm 8.3\%$ vs $52.6 \pm 7.7\%$, $P < 0.001$). However, the incidence of MACE had no statistically difference between the two groups (2.1% vs 3.6% , $P = 0.712$). **Conclusions** The selective IC administration of a fixed dose of verapamil ($200 \mu\text{g}$) plus tirofiban via a thrombus aspiration catheter advanced into the IRA after thrombus aspiration is a safe and superior treatment method compared with thrombus aspiration alone in patients with STEMI undergoing primary PCI. This novel therapeutic strategy improves the myocardial level perfusion, in addition to improving heart function. Furthermore, it may improve the postoperative clinical prognosis following PCI.

急性心肌梗死是一类危害极大的心血管疾病,如何最大限度地减少心肌坏死的面积,降低其致死率及致死率是治疗的目标。急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI)是因冠状动脉急性闭塞所致,尽早开通闭塞的冠状动脉是治疗的关键。急诊冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前开通闭塞冠状动脉的主要措施,已较广泛应用于 STEMI 患者的救治中。但是冠状动脉的开通并不等同于心肌灌注的完全恢复。研究表明,即使成功进行了 PCI 治疗仍然有高达 65% 的 STEMI 患者由于心肌微循环损伤无法重建心肌组织再灌注,从而降低了直接 PCI 的获益^[1]。这与闭塞冠状动脉内斑块性质、斑块负荷、血栓负荷、炎症反应、微血管痉挛、微血管栓塞以及介入操作等诸多因素有关,提高心肌水平的灌注能更有效地减少心肌坏死的面积。血栓抽吸能即刻减轻血栓负荷,替罗非班作为非肽类的小血小板糖蛋白 GPIIb/IIIa 受体的可逆性拮抗剂,是一种很强的静脉用抗血小板药物,可以快速、有效地抑制血小板聚集,而维拉帕米能预防及减轻微血管痉挛,从而减少微血管栓塞,综合应用可能增加心肌灌注。因此本研究纳入 281 例急性 STEMI 拟行急诊 PCI 治疗患者,其中 141 例在对闭塞血管行血栓抽吸后即刻通过抽吸导管于闭塞处以远同时注入替罗非班及维拉帕米,其后再行球囊扩张或支架术,另 140 例仅常规血栓抽吸,无冠状动脉内给药,比较两种方法对患者即刻冠状动脉血流恢复及半年内主要心脏不良事件的不同。

1 对象和方法

1.1 研究对象

纳入 2012 年 3 月至 2014 年 12 月在我院住院诊断为急性 STEMI 拟行急诊 PCI 治疗患者。纳入标准:持续性胸痛;相邻导联 ST 段抬高 $>1 \text{ mm}$ 或新

出现的左束支传导阻滞;急诊冠状动脉造影 TIMI 血流分级 ≤ 2 级。排除标准:年龄 >80 岁;心源性休克或置入 IABP 患者;既往有心肌病或存在严重威胁生命的疾病;半年内胃肠道或泌尿道大出血史;1 年内脑卒中病史;静脉溶栓后;对阿司匹林、氯吡格雷、替罗非班、维拉帕米禁忌者。患者行冠状动脉造影检查后如符合纳入标准,则根据手术时间排序,利用随机数字表分为联合药物治疗组(即在常规对闭塞血管行血栓抽吸后即刻通过抽吸导管于闭塞处以远注入替罗非班及维拉帕米药物,其后再行球囊扩张或支架术)及对照组(对闭塞血管行血栓抽吸及球囊扩张后置入支架),术后进行为期 6 个月的随访。行冠状动脉造影检查时术者对分组情况不明。该研究获得本单位伦理委员会批准,并取得受试者的知情同意。

1.2 冠状动脉介入治疗方法

全部患者经桡动脉行选择性冠状动脉造影,采用 Thrombuster II 血栓抽吸导管(日本 Kaneka Corporation)。先将 0.014 in 的 PTCA 导丝送至梗死相关血管病变远端,在 X 线透视下将抽吸导管沿导丝送至罪犯血管病变处反复多次抽吸,联合药物治疗组抽吸后即刻通过抽吸导管于闭塞处以远注入替罗非班 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 及维拉帕米 $200 \mu\text{g}$ (可重复 2~3 次,总量不超过 $600 \mu\text{g}$),使 TIMI 血流达到 3 级,对照组抽吸后即刻注入肝素盐水 5 mL 。如血栓抽吸不成功可行球囊扩张术使 TIMI 血流达到 2~3 级以上,术后两组均予以持续替罗非班 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉泵入 24 h。

1.3 药物治疗方法

所有患者术前给予口服阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg 负荷量,支架植入后继续给予长期口服阿司匹林 $100 \text{ mg}/\text{d}$,口服氯吡格雷 $75 \text{ mg}/\text{d}$ 至少 12 个月。术后使用低分子肝素 3~7 天。术后坚持服用他汀类药物(阿托伐他汀 $20 \sim 40 \text{ mg}/\text{d}$ 或瑞舒

伐他汀 10~20 mg/d),酌情使用血管紧张素转化酶抑制剂和/或β受体阻断药。对于高血压患者,年龄<70岁,尽量使血压控制在140/90 mmHg以内;对于年龄>70岁患者,血压控制在150/90 mmHg以内。尽量使低密度脂蛋白胆固醇较术前基础水平下降>50%。对于糖尿病患者,给予严格饮食控制,并口服降糖药物,必要时给予胰岛素治疗。

1.4 观察指标

术后即刻心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级,校正的TIMI血流帧数计数(corrected TIMI frame count, CTFC),心肌灌注分级(the TIMI myocardial perfusion grade, TMPG)及术后2 h心电图ST段恢复情况,术前、术后1月、术后3月及术后半年抽血检查NT-proBNP、超声心动图显示的左心室舒张期末内径(the left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)及左心室射血分数(the left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.5 临床随访

所有入选患者于入选后的第1、3、6个月给予临床随访(随访者对患者的分组情况不明),记录患者服药情况、不良事件(心肌梗死、缺血导致的靶病变再次血运重建、死亡)情况,行NT-proBNP检测及超声心动图检查。心肌梗死的诊断参照2012全球心肌梗死统一定义中对自发性心肌梗死的描述。靶病变的再次血运重建包括针对靶病变的支架置入术及冠状动脉搭桥术。死亡包括所有患者随访期间因各种原因导致的死亡。

1.6 统计学处理

应用SPSS15.0软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两样本均数比较采用独立样本 t 检验,频数资料组间比较用 χ^2 检验和Fisher's精确检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料

本文最终纳入281例急性STEMI拟行急诊PCI治疗患者,分为联合药物治疗组141例,对照组140例。两组患者基本临床情况的比较差异无显著性(表1)。

2.2 两组患者介入术后即刻冠状动脉血流及心肌灌注情况

两组患者术后达到TIMI3级血流的患者比例差异无显著性(91.5%比89.3%, $P=0.531$)。但联合药

物治疗组CTFC低于对照组(21 ± 6 比 25 ± 8 , $P<0.001$),TMPG 2~3级比例高于对照组(65.2%比52.1%, $P<0.05$)。联合药物治疗组术后2 h心电图ST段回落>50%的患者比例多于对照组(66.7%比53.6%, $P=0.025$;表2)。

表 1. 两组患者介入术前临床情况的比较

Table 1. Comparison of characteristics of the patients before intervention in the two groups

基线资料	联合药物治疗组 ($n=141$)	对照组 ($n=140$)	P 值
年龄(岁)	53 ± 18	56 ± 16	0.162
男性(例)	94	97	0.638
2型糖尿病(例)	79	67	0.170
高血压(例)	82	85	0.662
高胆固醇血症(例)	90	79	0.205
吸烟(例)	73	81	0.306
既往心绞痛史(例)	74	65	0.310
LVEDd(mm)	44.3 ± 8.1	43.1 ± 7.5	0.178
LVEF	$54\%\pm 11\%$	$55\%\pm 12\%$	0.452
NT-proBNP($\mu\text{g/L}$)	58.6 ± 16.3	55.9 ± 15.2	0.215
Killip 分级(例)			0.851
1级	75	78	
2级	47	46	
3级	19	16	
胸痛时间(h)	12 ± 7	11 ± 6	0.179
D2B 时间(min)	87 ± 23	83 ± 29	0.183
罪犯血管(例)			0.789
LAD	75	71	
LCX	24	22	
RCA	42	47	
术前TIMI 血流(例)			0.854
0级	117	115	
1~2级	24	25	

表 2. 两组患者介入术后心肌灌注情况的比较

Table 2. Comparison of myocardial level perfusion after intervention in the two groups

指 标	联合药物治疗组 ($n=141$)	对照组 ($n=140$)	P 值
TIMI3 级(例)	129	125	0.531
CTFC(帧)	21 ± 6	25 ± 8	<0.001
TMPG 2~3 级(例)	92	73	0.026
ST 段恢复率(例)	94	75	0.025

2.3 两组患者随访期间心功能的比较

两组患者术后心功能均较术前有所下降,但联合药物治疗组术后1月、3月、6月心脏超声测量的

LVEF 值均高于对照组, LVEDd 值及 NT-proBNP 值均低于对照组(表 3)。

表 3. 两组患者随访期间心功能的比较
Table 3. Comparison of heart function during follow-up period in the two groups

心功能	联合药物治疗组 (n=141)	对照组 (n=140)	P 值
术后 1 月			
LVEDd(mm)	44.3±7.3	46.7±8.2	0.016
LVEF	52%±10%	49%±11%	0.018
NT-proBNP(μg/L)	417.5±71.8	461.1±72.2	<0.001
术后 3 月			
LVEDd(mm)	46.1±8.1	51.3±8.3	<0.001
LVEF	51%±9%	47%±8%	<0.001
NT-proBNP(μg/L)	438.3±61.9	521.3±72.5	<0.001
术后 6 月			
LVEDd(mm)	47.6±8.3	52.6±7.7	<0.001
LVEF	50%±8%	46%±9%	<0.001
NT-proBNP(μg/L)	441.7±73.4	539.6±78.7	<0.001

2.4 两组患者心脏主要不良事件

联合药物治疗组无 1 例死亡, 再发心肌梗死 1 例, 靶血管重建 2 例; 对照组死亡 1 例, 再发心肌梗死 2 例, 靶血管重建 2 例, 两组 MACE 事件发生率无显著差异(2.1% 比 3.6%, $P=0.712$)。

3 讨论

尽早及完全、充分的开通闭塞的冠状动脉是急性心肌梗死急性期的主要治疗措施, 也是改善预后的关键。血栓负荷、慢血流及心肌灌注不足都是急性心肌梗死患者介入治疗术后心脏不良事件如再发心肌梗死、支架内血栓及死亡的重要预测因子。血栓抽吸能减少血栓负荷, 改善冠状动脉血流, 促进 ST 段回落, 但是对于能否改善预后, 降低死亡率存在争议^[2-6]。一些支持血栓抽吸的研究如 TAPAS 研究、EXPIRT 研究均联合使用了血栓抽吸及糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂^[2-3]。近年来 TASTE 及 TOTAL 研究结果公布均认为血栓抽吸不能降低死亡率及减少心脏不良事件, 但是 TASTE 研究中仅 15.4%~17.4% 患者使用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂, TOTAL 研究中仅四分之一的患者上游使用了糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂^[4-5]。替罗非班是一种静脉使用的非肽类的血小板糖蛋白 II b/III a 受体可逆性拮抗剂, 抗血小板作用起效快, 作用强。维拉帕

米为一种钙离子拮抗剂, 可有效降低血管内皮细胞内钙离子负荷, 减轻细胞水肿, 预防血管局部痉挛和炎症, 既往研究表明冠状动脉内给予维拉帕米能改善心肌灌注^[7-8]。

慢血流及无复流多发生于急诊冠状动脉介入术中, 其机制尚不完全清楚, 考虑由多种因素相互作用引起。因此, 其处理亦需多种措施联合才可能减少或减轻其发生发展。有效的血栓抽吸能减少斑块及血栓碎片, 而通过抽吸导管局部注射替罗非班及维拉帕米, 能减少新的血小板聚集, 减轻微循环痉挛, 因此联合应用血栓抽吸及局部使用替罗非班、维拉帕米等药物可能发挥协同作用, 进一步提高疗效。ATTEMPT 荟萃分析亚组分析及国内一些相关研究结果显示, 血栓抽吸联合使用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂可进一步改善患者的心肌灌注, 甚至减低病死率^[9-12]。

本研究首次评价了手动血栓抽吸联合经抽吸导管局部冠状动脉内给予替罗非班及维拉帕米的效果, 结果表明与单纯血栓抽吸相比, 该方法能增加心肌灌注, 促进 ST 段回落, 与 TAPAS 研究结果相符。本研究术后 1 月、3 月、6 月均行 NT-proBNP 测定及心脏超声检测, 其结果表明与对照组相比, 联合药物治疗组改善患者术后的心功能, 且其差异从术后 1 月即存在持续至术后半年, 表明血栓抽吸后联合药物治疗改善患者心肌灌注后, 可能减少心肌坏死的面积, 从而在一定程度上能改善患者的心功能。但是本研究结果表明两组半年 MACE 发生率差异无统计学意义, 可能与样本量不大有关。本研究中严重出血发生率低(2.1%), 与本研究的排除标准有关, 亦可能与术后使用中等剂量的替罗非班有关。

综上所述, 急性心肌梗死治疗及获益的关键仍在于尽早开通闭塞的冠状动脉, 球囊扩张及支架植入是主要的治疗措施, 在此基础上, 我们希望血栓抽吸联合局部冠状动脉内给药能进一步提高主要治疗措施的效果, 减少慢血流及无复流, 减少微循环堵塞, 增加心肌灌注, 减小心肌梗死面积及对心功能的影响。血栓抽吸的效果由是否能增加心肌灌注及增加程度决定, 其受到冠状动脉的闭塞时间、罪犯病变的斑块负荷、斑块性质、冠状动脉闭塞处近远端的病变情况、血栓负荷、抽吸装置的不同、术者操作水平、围术期辅助用药等诸多因素的影响。尽管 TOTAL 研究认为血栓抽吸不能带来获益, 但是该研究本身亦存在缺陷, 譬如研究终点设定不合理, 各中心使用的血栓抽吸装置不同, 术中辅助

用药不明等。对所有急性 STEMI 患者常规使用血栓抽吸可能获益不明显,但对于适合的血栓负荷患者进行有效的血栓抽吸应当能增加急诊介入治疗的益处。不断改进血栓抽吸装置的抽吸效果及可控性,增加针对不同冠状动脉、不同血栓负荷的抽吸导管种类,术中予以冠状动脉内局部用药,采取个体化治疗可能进一步改善其效果。本研究受样本量及随访时间的限制,结论有一定局限性,如能扩大样本量及延长随访时间可能得出更为有意义的结论。

[参考文献]

- [1] De Luca G, Van't Hof AW, Ottervanger JP, et al. Unsuccessful reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty [J]. *Am Heart J*, 2005, 150(3): 557-562.
- [2] Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study [J]. *Lancet*, 2008, 371: 1 915-920.
- [3] Sardella G, Mancone M, Canali E, et al. Impact of Thrombectomy with EXPort Catheter in Infarct-Related Artery During Primary Percutaneous Coronary Intervention (EXPIRA Trial) on cardiac death [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106: 624-629.
- [4] Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1 111-120.
- [5] Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(15): 1 389-398.
- [6] 邓长金, 金露萍, 成威, 等. 血栓抽吸对老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接 PCI 术的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(9): 923-926.
- [7] 赵鹏, 张铁民, 李玉明, 等. 不同方法治疗冠状动脉介入术中无复流现象疗效观察 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 23(3): 273-275.
- [8] 朱伟军, 兰燕平, 吕强. 冠状动脉内注射维拉帕米和替罗非班治疗 PCI 中无复流现象临床观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2008, 6(5): 602-603.
- [9] Burzotta F, De Vita M, Gu Y L, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction individual patient-data pooled analysis of 11 trials [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30: 2 193-203.
- [10] 陈春望, 程勇, 张荣林, 等. 替罗非班联合血栓抽吸对接受经皮冠状动脉介入治疗的急性 ST 段抬高性心肌梗死患者的梗死相关动脉血流和心功能的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2013, 8(28): 595-598.
- [11] 刘振兵, 赵文凤, 杨文霞, 等. 血栓抽吸加替罗非班对改善急性心肌梗死患者预后的疗效评价 [J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(10): 843-847.
- [12] 张在勇, 张稳柱, 宋明才, 等. 血栓抽吸结合血栓部位注射替罗非班在急诊 PCI 中的应用 [J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(5): 384-387.

(此文编辑 许雪梅)