

早期应用替罗非班对高危非 ST 段抬高 急性冠脉综合征患者介入治疗术后 心肌灌注和心肌损伤的影响

李 勇 张 韬

摘 要 **目的** 探讨早期应用替罗非班对高危非 ST 段抬高急性冠脉综合征 (NSTEMI - ACS) 介入治疗术后心肌灌注和心肌损伤的影响。**方法** 96 例高危 NSTEMI - ACS 患者,随机分为早期组和常规组各 48 例,早期组于入院后即刻使用替罗非班;常规组于冠脉造影结束后开始使用替罗非班,两组均于入院 48h 内完成经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)。比较两组 PCI 术前术后心肌灌注分级 (TMPG);PCI 术前和术后 6h、12h 心肌标志物肌钙蛋白 I (cTnI) 比例及水平;住院期间及术后 30 天主要不良事件、出血及血小板减少症发生率。**结果** 两组患者的临床资料无统计学差异 ($P > 0.05$);冠脉造影结果示罪犯血管部位、狭窄程度、血流达 TMPG II、III 级比例无差异 ($P > 0.05$);两组 PCI 术均获成功,早期组 PCI 术后 TMPG II、III 级比例明显高于常规组 ($P < 0.05$);早期组术后 6h、12h cTnI 升高比例及水平低于常规组 ($P < 0.05$);两组在住院期间及术后 30 天的主要事件发生率、出血及血小板减少症发生率无差异 ($P > 0.05$)。**结论** 在早期介入治疗的高危 NSTEMI - ACS 患者中早期应用替罗非班,明显改善心肌灌注,减少心肌损伤,不增加出血及血小板减少症并发症发生率。

关键词 替罗非班 急性冠状动脉综合征 经皮冠状动脉介入治疗 心肌灌注 心肌损伤

The Effect of Tirofiban Early Used on Myocardial Perfusion and Injury in the Patients Diagnosed High Risk NSTEMI - ACS Who Accepted Percutaneous Coronary Intervention. Li Yong, Zhang Tao. Department of Cardiology, Suzhou Kowloon Hospital, Shanghai Jiaotong University Medical School, Jiangsu 215000, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of tirofiban early used on myocardial perfusion and myocardial injury in the patients diagnosed as high risk non - ST - elevation myocardial infarction (NSTEMI - ACS), who had accepted percutaneous coronary intervention. **Methods** Ninety - six patients diagnosed as non - ST - elevation acute myocardial infarction were divided randomly into two groups: the early group and the regularly group. Patients in the early group were given the tirofiban immediately after the admission, and the patients in the regular group were given the tirofiban after the coronary angiography. All of the patients were accepted percutaneous coronary intervention (PCI) in forty - eight hours after the admission. The myocardial perfusion grading (TMPG) of preoperative and postoperative between the two groups was compared. At the same time, we compared the level and upgrade ratio of troponin I (cTnI), analyzed at different times, as the preoperative, six hours after operation and twelve hours after operation. At last, we compared the adverse events hemorrhage, and thrombocytopenia in thirty days after onste in different groups. **Results** There was no statistical significance on the clinical data between the two group ($P > 0.05$). The results of the coronary angiography showed no statistical significance between the two groups on the criminal vascular position, degree of stenosis and the ratio of bloodstream reached TMPG II or TMPG ($P > 0.05$). Patients in both group had accepted PCI successfully. The ratio of patients achieved TMPG II or TMPG III after PCI was significant higher that in the early group ($P < 0.05$). The level and upgrade ratios of cTnI analyzed at the preoperative, six hours after operation and twelve hours after operation was decreased obviously in the early group ($P < 0.05$). The adverse - events, hemorrhage, and thrombocytopenia in thirty days after onste in different groups were without predominance distinction. **Conclusion** Tirofiban in the high - risk NSTEMI - ACS patients who accepted PCI earlier can improve myocardial perfusion significantly. The tirofiban can decrease the myocardial injury at the same time, but the complications such as hemorrhage and thrombocytopenia didn't increase obviously.

Key words Tirofiban; Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Myocardial perfusion; Myocardial injury

作者单位:215000 上海交通大学医学院苏州九龙医院心内科
通讯作者:李勇,电子邮箱:liyong5189@sohu.com

国内外大量研究证实对高危 NSTEMI - ACS 患者最佳治疗方案是早期介入治疗和强化抗血小板治疗,研究发现,血小板糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 受体拮抗剂可提

供最有效的抗血小板作用,提高 PCI 术后心肌灌注水平,减少心肌损伤。国内在 PCI 术中应用替罗非班的研究报道较多,但在 PCI 术前早期应用的研究尚鲜有报道,本研究通过随机化对比分析,探讨在早期介入治疗的高危 NSTEMI-ACS 患者中早期应用替罗非班对心肌灌注和心肌损伤的影响。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2006 年 1 月~2009 年 6 月收治我科,在 48h 内完成 PCI 治疗的非 ST 段抬高 ACS 患者 96 例,其中男性 56 例,女性 40 例,平均年龄 60.6 ± 10.4 岁;不稳定心绞痛患者早期组 16 例(33.3%),常规组 17 例(35.4%)。(1)入选标准:依据病史、心电图诊断为 NSTEMI-ACS 并符合欧洲心脏病学会(ESC)指南高危标准中任意一条^[1]:①复发静息心绞痛;②动态 ST 段改变;ST 段压低 ≥ 0.1 mV 或短暂(< 30 min)ST 段抬高 ≥ 0.1 mV;③肌钙蛋白 I(cTnI)、肌钙蛋白 T(cTnT)或肌酸激酶 MB(CK-MB)水平增高;④观察期间血流动力学不稳定;⑤严重心律失常(室性心动过速、室性纤颤);⑥早期心肌梗死后不稳定型心绞痛;⑦糖尿病。(2)排除标准:①ST 段抬高的心肌梗死;②合并重度感染及严重肝肾功能障碍;③近 6 个月内有脑梗死、脑出血或蛛网膜下腔出血史;④6 周内重要部位手术史;⑤年龄超过 75 周岁;⑥严重贫血和血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$;⑦活动性出血或出血倾向;⑧止血凝血功能障碍;⑨PCI 禁忌证;⑩未签知情同意书。

2. 方法:(1)用药:①两组患者入院后均给予负荷剂量阿司匹林 300mg、氯吡格雷 300mg,次日阿司匹林 100mg/d、氯吡格雷 75mg/d,低分子肝素钙 100U/kg 皮下注射 12h 1 次 5~7 天,阿托伐他汀片 20mg/d,酌情予以 β 受体阻滞剂,血管紧张素转换酶抑制剂,硝酸酯,多巴胺等治疗;②盐酸替罗非班(欣维宁,武汉远大制药厂生产)使用,静脉负荷量 $10\mu g/kg$ 在 3min 内推注,并继以 $0.15\mu g/(kg \cdot min)$ 微量泵持续泵入至 PCI 后 48h;早期组入院后即刻用药,常规组于冠状动脉造影结束后用药。(2)血清肌钙蛋白(cTnI)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)测定:所有患者于入院即刻、6h、12h、PCI 术前即刻,PCI 术后 6h、12h 抽取肘静脉血 4ml 送检 cTnI、CK-MB。(3)PCI 方法及心肌灌注分级(TMPG):①PCI 方法:经股动脉路径应用 Judkins 方法常规进行冠状动脉造影,取 2 个以上投照体位明确病变,然后行经皮冠状动脉腔内成形术及支架置入术,均置入 Medtronic, Inc. ENDEAVOR 支架,术后无明显残余狭窄($< 20\%$)及夹层为 PCI 成功;②心肌灌注分级(TMPG):根据 Gibson 等^[2]的方法将心肌灌注分为 4 级。(4)不良事件及出血并发症:①不良事件:随访和记录住院期间及术后 30 天主要心脏不良事件,包括死亡、再次心肌梗死、心绞痛复发、严重心力衰竭(NYHA 分级,心功能 III 或 IV 级);②出血并发症:根据参考文献 TIMI 标准^[3]。

3. 统计学分析:所有数据均采用 SPSS13.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

结 果

1. 两组患者的基本临床特征及冠脉造影结果:两组患者的基本临床特征及冠脉造影结果无统计学差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的基本临床特征及冠脉造影结果

项 目	早期组($n=48$)	常规组($n=48$)
性别(男性/女性)	27/21	29/19
年龄(岁)	59.7 ± 9.9	60.9 ± 11.3
吸烟(n)	27	28
高血压(n)	31	30
糖尿病(n)	19	17
高脂血症(n)	24	25
cTnI 阳性	20	19
罪犯血管(n)		
左前降支	27	29
左回旋支	20	21
右冠脉	17	15
侧支循环形成(n)	30	32
病变狭窄程度(%)	85 ± 15	86 ± 13
罪犯血管 TMPG		
II、III 级(n)	19	17

两组间比较,各项均无统计学差异

2. 两组患者 PCI 后心肌灌注 TMPG 结果比较:两组患者 PCI 均获得成功,术后 TMPG II、III 级新获得率早期组明显高于常规组(79.3%:32.3%),有显著统计学差异($P < 0.01$);总获得率(87.5%:56.3%),有统计学差异($P < 0.05$)。

3. 两组患者 cTnI 水平检测结果:患者术后 cTnI 升高比例早期组低于常规组(16.7%:41.7%)($P < 0.05$),术后 6h、12h 升高水平早期组较常规组低($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 cTnI 升高水平检测结果

组别	PCI 后 6h	PCI 后 12h
早期组($n=8$)	$3.89 \pm 0.23^*$	$3.6 \pm 0.28^*$
常规组($n=20$)	7.62 ± 0.45	7.16 ± 0.51

* 表示两组比较, $P < 0.05$

4. 两组不良事件发生率:住院期间两组均无死亡和再梗死病例,两组各有 3 例患者因心功能不全再次入院,常规组有 1 例心绞痛复发再次入院行再血管化介入治疗,两组术后 30 天主要心血管事件发生率无统计学差异($P > 0.05$);早期组和常规组分别有 6 例和 4 例患者达到 TIMI 轻度出血标准,两组均无重度出血和血小板减少症发生。两组患者 TIMI 轻、重度

出血事件和血小板减少症发生率无统计学差异($P > 0.05$)。

讨 论

急性冠脉综合征(ACS)发病通常与不稳定性动脉粥样硬化斑块破裂、血栓形成并导致冠状动脉(冠脉)血流受限有关^[4],最佳治疗方案是早期介入治疗和强化抗血小板治疗。替罗非班为目前国内作用最快,选择性最强的血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,可提供最有效的抗血小板作用,抑制血栓形成、改善冠脉血流、心肌组织灌注,从而改善临床预后。ISAR-REACT2研究表明,与安慰剂比较,替罗非班可显著降低患者发病后30天复合终点事件(死亡、心肌梗死或紧急靶血管血运重建)的发生率^[5];PRISM、PRISM-PLUS、NRMI等大型临床试验证实高危NSTE-ACS患者中早期使用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂可显著降低近期及远期的心脏不良事件;EVEREST研究表明,早期应用替罗非班可改善高危NSTE-ACS患者介入治疗术前、术后TIMI心肌灌注,降低术后心肌肌钙蛋白升高水平^[6];一项针对TACTIC TIMI-18研究的效价分析结果表明,早期应用替罗非班优于择期应用,对于中、高危患者效价比更高^[7];甚至有人认为可将血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂用于ACS患者院前治疗^[8],最近国内的一项研究显示在阿司匹林、氯比格雷抗血小板的基础上,高危NSTE-ACS患者PCI前早期应用替罗非班比PCI前即刻应用能及早抑制血小板功能,显著改善术前靶血管血流和术前后心肌灌注^[9]。

本研究采用心肌灌注分级(TMPG)评价心肌组织水平灌注,该方法能够反映微循环的机械开放程度及内皮的完整性,对心肌灌注评价具有较高的敏感性和特异性^[10]。本研究中两组患者的基本临床情况无统计学差异,术前造影结果显示早期组罪犯血管的血流达TMPGⅡ、Ⅲ级比例与常规组比较无差异($P > 0.05$),与EVEREST研究不一致,考虑与以下因素有关,本研究中所有患者均于入院时使用负荷量阿司匹林及氯吡格雷,患者均从强效的抗血小板治疗中获益;本组病例中患者冠脉多为严重弥漫病变,侧支循环丰富,对术前罪犯血管的TMPG判定造成一定的误差。术后早期组的罪犯血管新获血流达TMPGⅡ、Ⅲ级比例明显高于常规组($P < 0.01$),说明早期应用替罗非班可改善术后心肌灌注。本研究还发现患者术后cTnI升高比例早期组低于常规组,术后6h、12h升

高水平早期组较常规组低($P < 0.05$),表明早期应用替罗非班能改善心肌组织水平的灌注,减少心肌再灌注损伤。

本研究中两组患者住院期间及术后30天主要心血管事件发生率无统计学差异,两组的TIMI轻、重度出血事件和血小板减少症发生率无统计学差异,提示早期应用替罗非班不增加出血、血小板减少症发生率等近期风险,远期获益需进一步观察。

参考文献

- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, *et al.* Guidelines for percutaneous coronary interventions: The task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26: 804-847
- Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, *et al.* Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2002, 105(5): 1909-1913
- Razakj OA, Tan HC, Yip WL, *et al.* Predictors of bleeding complications and thrombocytopenia with the use of abciximab during percutaneous coronary intervention [J]. *J Interv Cardiol*, 2005, 18: 33-37
- Virmani R, Burke AP, Farb A, *et al.* Pathology of the vulnerable plaque [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(Suppl): C13-C18
- Hanefeld C, Sial C, Spiecker M, *et al.* Prehospital therapy with the platelet glycoprotein 2b/3a inhibitor eptifibatide in patients with suspected acute coronary syndromes: the Bochum feasibility study [J]. *Chest*, 2004, 126(3): 935-941
- Bolognese I, 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
- Glaser R, Glick H A, Hermann HC, *et al.* The role of risk stratification in the decision to provide upstream versus selective glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for acute coronary syndromes: a cost-effectiveness analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(3): 529-537
- Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, *et al.* Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial [J]. *JAMA*, 2006, 295(13): 1531-1538
- 刘弢, 谢英, 周玉杰, 等. 高危急性冠脉综合征介入治疗早期和即刻应用替罗非班改善冠状动脉血流和心肌灌注的临床疗效比较 [J]. *临床心血管病杂志*, 2009, 25(2): 92-95
- Wei FJ, Zhang FC, Mao JM, *et al.* Assessment of myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction after PCI therapy [J]. *Chin J Cardiol*, 2004, 32: 870-873

(收稿: 2009-11-17)