

术前应用替罗非班对急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗疗效的分析

刘积伦 武 胜 周晓林 高爱红 田燕妮

摘 要 **目的** 探讨在急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者行急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 时, 术前静脉注射替罗非班对术后冠脉血流及近期疗效的影响。**方法** 93 例急性 STEMI 患者行急诊 PCI 治疗, 随机分为术前静脉注射替罗非班 (早期组, 46 例) 和造影后静脉注射替罗非班 (晚期组, 47 例) 两组。分析两组患者术前基础临床情况、术前梗死相关血管前向血流情况、术后冠脉 TIMI 血流分级、校正的 TIMI 血流计数帧数 (corrected TIMI frame count, CTFC)、射线照射时间及造影剂用量、左心室射血分数、术后 3 个月主要心血管事件 (major adverse cardiac events, MACE)。**结果** 两组患者基础临床情况差异无统计学意义, 早期组患者术前梗死相关动脉 (infarction related artery, IRA) 前向血流达到 TIMI2 ~ 3 级的比例高于晚期组 (分别为 30% 和 13%, $P=0.038$)。两组患者术后 IRA 前向血流达到 TIMI3 级的比例、心功能、近期 MACE 比较差异无统计学意义, 但早期组患者射线照射时间、CTFC 及造影剂用量均少于晚期组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 急性 STEMI 行急诊 PCI 时, 替罗非班注射液的不同应用时间对近期的临床预后虽然没有明显改善, 但术前静脉应用可以提高 IRA 前向血流 TIMI3 级的比例, 减少射线照射及手术时间。不同应用方法均不增加出血发生率, 临床应用安全有效。

关键词 心肌梗死 经皮冠状动脉介入治疗 替罗非班

Analysis of Preoperative Use of Tirofiban in Percutaneous Coronary Intervention for Patients with Acute ST – segment Elevation Myocardial Infarction. Liu Jilun, Wu Sheng, Zhou Xiaolin, et al. Department of Cardiology, Shanxi Province Nuclear Industry 215 Hospital, Shanxi 712000, China

Abstract **Objective** To explore the effect of preoperative use of tirofiban on coronary flow and early effect on percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute st – segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** Totally 93 patients with STEMI were randomly divided into preoperative use of tirofiban (early group, $n=46$) and post – coronary arterionography use of tirofiban (late group, $n=47$). Based clinical characteristics and blood flow of infarction related artery (IRA) data, TIMI blood flow grade after PCI, corrected TIMI frame count (CTFC), X – ray exposure time, amount of contrast agent, left ventricular ejection fraction (LVEF), major adverse cardiac events rates (MACE) within 3 months after PCI were analyzed. **Results** There was no statistical significance in the clinical data between the two groups. In early group, the rate of IRA achieved TIMI2 – 3 before operation was higher than the late group (30% vs 13%, $P=0.038$). There was no statistical significance in the rate of IRA achieved TIMI3 after operation and heart function and early MACE between the two groups. X – ray exposure time and CTFC and amount of contrast agent were less than late group ($P<0.05$). **Conclusion** Though different initiation of tirofiban in patients with acute STEMI treated by PCI can not improve early clinical outcome, high rate of IRA achieved TIMI3 and less X – ray exposure time and operation time were obtained. There was no increase in the incidence of bleeding. It was a safe and effective treatment.

Key words Myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Tirofiban

早期、充分、持续开通 IRA, 挽救濒死心肌, 提高心脏功能, 防止心室重构, 改善患者远期预后, 是急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 治疗首要目标。AMI 急性期血栓负荷较重, 往往需要联合应用血小板糖蛋白 II b/III a 拮抗剂以减轻血栓负荷, 改善

再灌注治疗的效果。ON – TIMI2 研究认为急诊 PCI 术中在导管室辅助应用 II b/III a 受体拮抗剂是合理的, 但在直接 PCI 前应用 II b/III a 受体拮抗剂的有效性尚未确定^[1]。本研究评价在急性 STEMI 患者行急诊 PCI 治疗时, 术前静脉注射替罗非班对术后冠脉血流及近期疗效的影响。

对象与方法

1. 对象: 2008 ~ 2010 年住院的 100 例急性 STEMI 患者, 均

符合急诊 PCI 的推荐指征,行急诊冠状动脉球囊扩张(PTCA)及支架置入治疗,随机分为术前静脉注射替罗非班(早期组,50 例)和造影后静脉注射替罗非班(晚期组,50 例)两组。病例入选标准:①胸痛持续 30min 以上伴相邻 2 个或 2 个以上心电图导联的 ST 段抬高 $\geq 1\text{mm}$ 或新发左束支传导阻滞;②肌钙蛋白 T 阳性,肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)高于正常值上限 2 倍(急诊 PCI 前无需等待此结果);③符合急诊介入治疗适应证,且除外禁忌证;④胸痛至入院时间 $\leq 12\text{h}$,若胸痛至入院时间在 24h 内,患者剧烈胸痛且明显 ST 段抬高,血流动力学不稳定者;⑤没有抗凝抗血小板治疗的禁忌证;⑥冠状动脉造影显示 IRA 解剖可以采用 PCI 技术处理。

2. 方法:①围术期药物治疗:早期组在确定行 PCI 后,在急诊室或冠心病监护室内按体重 $10\mu\text{g/kg}$ 静脉注射替罗非班注射液,晚期组在导管室内完成冠状动脉造影(coronary angiographic,CAG)后按体重 $10\mu\text{g/kg}$ 静脉注射替罗非班(欣维宁,武汉远大制药集团股份有限公司),之后两组置入药物洗脱支架(drug eluting stent,DES),两组病例均继之静脉滴注替罗非班以 $0.15\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持 24~36h。两组患者均常规应用阿司匹林、氯吡格雷和肝素,术后常规给予他汀类调脂药、 β 受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂(有禁忌证除外);②手术方法:所有患者均按常规方法行急诊 PCI,根据心电图及冠状动脉造影判断 IRA,支架术前常规给予硝酸甘油 $200\mu\text{g}$ 冠状动脉内注射,以解除冠状动脉痉挛和评价管腔的真实直径。对多支病变患者急诊仅对 IRA 行 PCI,IRA 在造影时前向血流按心肌梗死静脉溶栓分级(TIMI)为 0~II 级或虽达 III 级但残余狭窄 $>70\%$ 时予以 PCI 治疗,分别置入雷帕霉素药物洗脱支架。支架术后重复造影明确残余狭窄和 TIMI 血流分级;③观察指标:两组冠脉造影资料比较、PCI 术后造影结果、住院期间的心功能及术后 3 个月内 MACE(死亡、再梗死、再次血运重建)、出血并发症。

3. 统计学方法:使用 SPSS 11.0 统计软件包处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间计量资料的比较采用 t 检验,计数资料以百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基础临床特征:早期组患者中有 2 例 IRA 未开通,1 例患者为严重 3 支血管弥漫性狭窄病变,择期行冠脉“搭桥”手术,1 例 IRA 血流恢复 TIMI3 级,且狭窄程度 $<50\%$,未行 PCI 术。晚期组患者中有 2 例 IRA 未开通,1 例 IRA 血流恢复 TIMI3 级,狭窄程度 $<50\%$,未行 PCI 术。故实际纳入研究

的患者为早期组 46 例,晚期组 47 例。两组患者性别、年龄、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、IRA、心功能分级、发病至入院时间、入院至动脉穿刺时间等资料比较差异无统计学意义。两组替罗非班注射至球囊扩张时间分别为 $41.7\pm 13.0\text{min}$ 和 $20.4\pm 10.8\text{min}$,早期组较晚期组提前 21.3min 应用替罗非班($P<0.01$)。

2. 两组术中术后资料比较:CAG 显示,两组患者在 IRA 的部位、多支血管病变比例比较差异无统计学意义。早期组造影时 IRA 前向血流达到 TIMI2~3 级的比例高于晚期组(分别为 30%、13%, $P=0.038$)。两组患者闭塞血管全部开通,早期组发生无再流 3 例,TIMI3 级血流 43 例,晚期组无再流 5 例,TIMI3 级血流 42 例,早期组和晚期组 TIMI3 级血流比较差异无统计学意义。两组患者在术后左心室功能分别为(55.5 ± 10.7)%、(52.7 ± 10.4)%,两组比较差异无统计学意义。但两组 CTFC 分别为(28.7 ± 5.8)桢、(31.8 ± 5.7)桢;X 线曝光时间分别为 $15.2\pm 6.8\text{min}$ 、 $18.5\pm 8.3\text{min}$;两组造影剂用量 $126.1\pm 54.6\text{ml}$ 、 $159.4\pm 64.5\text{ml}$,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3. 住院期间出血事件比较:两组各有 1 例患者发生上消化道大出血,经停用替罗非班、阿司匹林减量至 $100\text{mg}/\text{天}$,静脉滴注奥美拉唑,输液扩充血容量后全愈。均未发生心包积血及脑出血并发症;用药后两组血小板计数较用药前有所减少,但均在正常范围内。早期组有 2 例发生牙龈出血,1 例鼻出血,2 例皮肤瘀斑;晚期组有 2 例牙龈出血,2 例皮肤瘀斑。早期组出血事件发生率(13.0%, 6/46)与对照组(10.6%, 5/47)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4. 围术期及 3 个月 MACE 比较:两组患者住院期间因泵衰竭各死亡 2 例,晚期组发生支架内亚急性血栓 1 例,再次行 PTCA 后存活,两组患者住院期间的 MACE 差异无统计学意义。两组患者住院 10~14 天时的左心功能比较差异无统计学意义($t=1.3$, $P=0.196$)。出院后 3 个月内均无死亡和再梗死病例,晚期组有 2 例患者因心力衰竭再次入院,两组术后 30 天 MACE 差异无统计学意义。

表 1 两组患者冠状动脉造影情况比较[n(%)]

组别	梗死相关血管部位			术前 TIMI 血流分级					多支病变
	前降支	回旋支	右冠	0 级	1 级	2 级	3 级	2+3 级	
早期组	31(67)	4(9)	11(24)	27(59)	5(11)	5(11)	9(19)	14(30)	22(48)
晚期组	30(64)	6(13)	11(23)	33(70)	8(17)	3(6.5)	3(6.5)	6(13)	20(43)
P	0.718	0.765	0.954	0.2466	0.392	0.688	0.058	0.039	0.609

表 2 两组患者 PCI 术后资料比较

组别	术后 TIMI 血流 3 级 (n)	平均 X 线曝光时间 (min)	平均造影剂 (ml)	术后 CTFC (祯)	术后左室室功能 (%)
早期组	43	15.2 ± 6.8 ^Δ	126.1 ± 54.6 [*]	28.7 ± 5.8 ^Δ	55.5 ± 10.7
晚期组	42	18.5 ± 8.3	159.4 ± 64.5	31.8 ± 5.7	52.7 ± 10.4
P	0.735	0.036	0.009	0.011	0.196

与晚期组比较, * $P < 0.01$, ^Δ $P < 0.05$

讨 论

冠状动脉内斑块破裂诱发血栓形成阻塞血管是引起急性 STEMI 的发病机制,急诊 PCI 是急性 STEMI 的首选治疗方法,可以迅速开通闭塞血管,恢复前向血流,挽救更多濒临坏死的心肌细胞,从而保存左室功能,减轻梗死后的左室重构。但是,对富含血栓的冠脉行介入操作会增加血栓脱落和远端微循环栓塞的可能性^[2]。血小板糖蛋白 (glycoprotein, GP) II b/III a 受体拮抗剂通过阻断纤维蛋白原受体与 GP II b/III a 复合物结合,抑制血小板聚集的最后通路,有效地抑制血小板聚集,从而发挥抗血栓作用。临床试验结果表明早期应用 II b/III a 受体拮抗剂可改善梗死相关血管 (IRA) TIMI 血流,明显改善再灌注治疗的效果和预后^[3]。Petronio 等^[4]认为,AMI 急诊 PCI 中联合应用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂不仅可以维持心外膜血管的通畅,恢复冠脉血流,还可以防治血小板聚集导致的远端栓塞和微循环障碍,防止无再流现象,从而改善心肌组织灌注。

在进行 PCI 前,早期组的 TIMI 血流分级情况明显好于对照组,说明在 PCI 前静脉给予替罗非班注射,可以提高闭塞冠脉的再通水平,有利于导丝快速进入闭塞血管的远端,缩短手术时间,减少造影剂用量,提高手术成功率。PCI 术后早期组与晚期组相比 TIMI3 级血流获得率未见明显提高,但早期组 CTFC 帧数少于晚期组,表明在 AMI 患者行急诊 PCI 术前联合应用替罗非班可改善心外膜血管的通畅,恢复冠脉血流,防治血小板聚集导致的远端栓塞和微循环障碍,改善梗死区域的心肌灌注,减少梗死面积。本研究 70% 的患者为在心内科病房内应用替罗非班,在

急诊室静注替罗非班和通过“绿色通道”进入导管室的患者比例较低,在当前双重抗血小板治疗及有效抗凝治疗的情况下,GP II b/III a 受体拮抗剂不推荐常规应用于急性 STEMI 药物治疗的患者,因此所有患者均是在同意行急诊 PCI 后才静脉滴注替罗非班,术前应用替罗非班的时间较晚期组仅提前 21min,差距较小,因此术后 TIMI3 级血流和近期临床预后差异无统计学意义。CTFC 是评价冠脉血流的定量方法,测定重复性好,可以更加客观和精确地评价冠脉血流,两组比较差异有统计学意义,提示替罗非班可以增加心肌灌注,有助于冠脉微循环的恢复。期待在确诊急性 STEMI 后立即给予替罗非班,扩大样本量的对照研究结果。

参考文献

- 1 Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, *et al.* Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST - elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On - TIME 2) : a multicentre, double - blind, randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9638) : 537 - 546
- 2 Rezkalla SH, Kloner RA. No - reflow phenomenon [J]. *Circulation*, 2002, 105 (5) : 656 - 662
- 3 Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, *et al.* Adjunctive platelet glycoprotein II b/III a receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER - PA) pilot trial [J]. *Circulation*, 2003, 107 (11) : 1497 - 1501
- 4 Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, *et al.* Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24 (1) : 67 - 76

(收稿: 2011 - 05 - 27)

(修回: 2011 - 06 - 13)