

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.07.018

文章编号: 1005-8982 (2019) 07-0092-05

提前肝素化和超选择冠状动脉内注入替罗非班 对 STEMI 患者 PCI 的影响 *

吴方辉¹, 张江武¹, 刘金来², 许云耀¹, 侯冬子¹, 林凯平¹, 黄世安¹, 孔伟龙³

(1. 中山大学附属第三医院粤东医院 心血管内科, 广东 梅州 514700; 2. 中山大学附属第三医院
心血管内科, 广东 广州 510630; 3. 华城人民医院 内科, 广东 梅州 514471)

摘要: **目的** 评价提前肝素化和超选择冠状动脉内注入替罗非班对急性 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 患者经皮冠脉介入术 (PCI) 的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月中山市附属第三医院粤东医院 STEMI 患者行急诊 PCI 共 120 例, 随机将其分为对照组和观察组各 60 例。对照组采用常规 PCI 程序, 观察组采用提前肝素化、直接用指引导管造影和超选择冠状动脉内注入替罗非班。比较两组靶血管 TIMI 血流 3 级的校正帧数, 术后 90 min 的心电图 ST 段回落率, 入院后 30 min、6、12、24、36 和 48 h 的心肌型酸酶同工酶 (CK-MB) 和血清心肌钙蛋白 I (cTn I) 值和到达峰值时间, 住院期间主要心脏不良事件 (MACE) 和严重出血事件。**结果** 观察组与对照组比较, TIMI 校正帧数减小, ST 段回落率增加, CK-MB 和 cTn I 的峰值降低, 峰值时间提前, MACE 发生率降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组严重出血事件比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 提前肝素化和超选择冠状动脉内注入替罗非班对 STEMI 患者急诊 PCI 可缩短缺血心肌再灌注时间, 增加心肌存活, 改善近期预后。

关键词: ST 段抬高心肌梗死 / 心肌梗塞; 肝素; 冠状动脉; 替罗非班 / 纤维蛋白溶解药; 经皮冠脉介入术 / 心血管外科手术

中图分类号: R542.22

文献标识码: A

Effect of earlier heparinize and intracoronary infusion of Tirofiban on PCI in patients with acute ST segment elevated myocardial infarction*

Fang-hui Wu¹, Jiang-wu Zhang¹, Jin-lai Liu², Yun-yao Xu¹, Dong-zi Hou¹,
Kai-ping Lin¹, Shi-an Huang¹, Wei-long Kong³

(1. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Yuedong Hospital, Meizhou, Guangdong 514700, China; 2. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China; 3. Department of Internal Medicine, Huacheng People's Hospital, Meizhou, Guangdong 514471, China)

Abstract: Objective To study effect of early heparinize and intracoronary infusion of Tirofiban on PCI treatment in patients with acute ST segment elevated myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 120 cases with acute STEMI received PCI in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University-Yuedong Hospital during January 2016 to December 2018. Patients were enrolled in this study and were divided randomly into control group and observation group ($n = 60$). Patients in control group received routine PCI procedure. Patients in observation group received early heparinize and intracoronary infusion of tirofiban. Corrected frames to TIMI blood flow of

收稿日期: 2018-09-29

* 基金项目: 广东省梅州市市级医研类科技计划项目 (No: 2016B118)

level 3 in target vessel, ST segment recovery rate in electrocardiogram after operation 90-min, peak value and time of CK-MB and cTnI at various timepoint (30 min, 6 h, 12 h, 24 h, 36 h and 48 h), major adverse cardiac events were recorded. **Results** Patients in observation group experienced significant decrease in the TIMI corrected frames, peak value and time of CK-M and cTnI ($P < 0.05$) while ST segment recovery rate was increased obviously compared with those in control group ($P < 0.05$). No obvious difference in severe bleeding events rate was identified in the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Early heparinize and intracoronary infusion of Tirofiban shorten reperfusion time of ischemic myocardium, improving outcome of patients with acute STEMI.

Keywords: ST segment elevated myocardial infarction/myocardial infarction; heparin; coronary artery; Tirofiban/fibrin dissolving drug; percutaneous coronary intervention/cardiovascular surgery

急性心肌梗死能否及时血运重建,受制于客观条件和患者的认知水平;心肌灌注好坏直接影响远期预后^[1]。中华医学会心血管病分会制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 诊断和治疗指南》均推荐常规急诊经皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 程序为术前的阿司匹林和氯吡格雷, 尽快手术缩短血管再通时间; 术中先肝素, 造影后再介入治疗, 补充肝素至肝素化; 血栓抽吸后经指引导管注入替罗非班等。也有许多研究围绕如何尽快开通罪犯血管, 尽快血运重建或改善心肌灌注, 如开通绿色通道, 建立胸痛中心等改良运送方式, 缩短患病至开通罪犯血管的时间^[2]; 也有研究重点探讨药物和手术方式对改善心肌灌注的影响, 如超选冠状动脉内注入替罗非班、低分子肝素联合替罗非班、血栓抽吸联合超选冠状动脉内注入替罗非班等安全性和有效性^[3]。针对患者主观、客观因素需要分秒必争的缩短血运重建时间, 本研究针对常规 PCI 程序进行

再优化处理, 即评价提前肝素化和超选择冠状动脉内注入替罗非班对急性 ST 段抬高心肌梗死 (ST segment elevated myocardial infarction, STEMI) 患者 PCI 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月中山大学附属第三医院粤东医院 STEMI 患者行急诊 PCI 共 120 例。纳入标准: ①符合 STEMI 诊断标准, 发病时间 ≤ 12 h; ②造影证实冠状动脉内有血栓负荷; ③病变血管长度 ≥ 2.5 mm; ④有急诊 PCI 适应证; ⑤临床资料完善, 取得知情同意权。排除标准: ①难以控制的高血压、糖尿病等; ②合并严重肝、肾、肺、脑等脏器功能障碍, 凝血异常; ③近期出血史、脑卒中史, 严重消化道疾病。采用随机数字法将其分为对照组和观察组各 60 例, 两组患者的基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者的基线资料比较 ($n=60$)

组别	男/女/年龄/(岁, 例)	发病时间/ $\bar{x} \pm s$ (h, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)	靶血管/例					手术时间/(min, $\bar{x} \pm s$)	支架直径/(mm, $\bar{x} \pm s$)	支架长度/(mm, $\bar{x} \pm s$)	
				LAD	LCx	RCA	LM	2个				
对照组	38/22	55.6 \pm 7.4	6.8 \pm 1.2	65.5 \pm 4.2	20	8	22	5	5	35.6 \pm 4.2	26.7 \pm 5.5	22.3 \pm 3.4
观察组	36/24	54.7 \pm 7.2	7.0 \pm 1.5	67.2 \pm 4.8	22	6	23	4	5	33.4 \pm 4.3	25.4 \pm 4.7	23.4 \pm 3.6
χ^2/t 值	0.141	0.256	0.323	0.421			0.516			0.326	0.289	0.175
P 值	0.707	0.764	0.645	0.556			0.972			0.648	0.775	0.866

注: LAD, 左前降支; LCx, 左旋支; RCA, 右冠状动脉; LM, 左主干

1.2 研究方法

由同一手术和护理团队完成, 对照组采用常规 PCI 程序, 即手术时按公斤体重肝素化、常规造影导管造影后更换指引 PCI 及冠状动脉内注入替罗非班; 观察组入院即刻按公斤体重进行肝素化, 根据心电图分析罪犯冠状动脉, 术中造影时直接用指引导管行罪

犯血管造影并即刻血运重建; 血栓抽吸后, 抽吸导管置于血栓远端 2 cm 处, 超选择注入替罗非班。两组均在术前口服阿司匹林 300 mg + 氢氯吡格雷 300 mg, 术后阿司匹林肠溶片 100 mg/d 及氢氯吡格雷 75 mg/d, 最少服用 1 年。

1.3 观察指标和评价方法

比较两组靶血管 TIMI 血流 3 级的校正帧数, 术后 90 min 的心电图 ST 段回落率, 入院后 30 min, 以及 6、12、24、36 和 48 h 的心肌型肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和血清心肌肌钙蛋白 I (cTn I) 值和到达峰值时间, 住院期间 (术后 15 d 内) 主要心脏不良事件 (major adverse cardiac events, MACE) 和严重出血事件。

PCI 术后即刻记录校正的 TIMI 帧数, 具体方法^[4]: 计数造影剂到达标准远端冠状动脉标志所需的电影帧数, 即从前向运动的造影剂全部达到动脉起始端的宽度或接触动脉起始端的两个边开始计数第一帧, 造影剂到达标准远端冠状动脉标志时为最后一帧。远端冠状动脉的解剖标志: LAD 以到达最远端分支“鲸尾”为准, LCx 以包括病变血管的最远端分支为准, RCA 以后降支发出后侧支的第 1 个分支为准。因受冠状动脉长度的影响, 将 LAD 的实际 TIMI 帧数除以 1.7 (正常 LAD 的 TIMI 帧数值除以 RCA 和 LCx 的 TIMI 帧数平均值的比值) 进行校正, 得到校正的 TIMI 帧数。

ST 段回落 $\geq 70\%$ 为完全回落。MACE 定义为反复胸闷、胸痛再发和心力衰竭 (NYHA 分级 III、IV 级), 严重出血事件定义为血红蛋白 <60 g/L。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本

t 检验, 不同时间点 CK-MB 和 cTn I 值比较采用重复测量设计的方差分析; 计数资料以例数或例 (%) 表示, 组间比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 TIMI 校正帧数和 ST 段回落率的比较

观察组与对照组比较, TIMI 校正帧数减小, ST 段回落率增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组血清 CK-MB 和 cTn I 值和到达峰值时间的比较

两组血清 CK-MB 和 cTn I 值的比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: 不同时间点的 CK-MB 和 cTn I 值有差异 (CK-MB: $F = 8.625$, $P = 0.000$; cTn I: $F = 8.213$, $P = 0.000$), 两组 CK-MB 和 cTn I 值有差异 (CK-MB: $F = 12.625$, $P = 0.000$; cTn I: $F = 11.524$, $P = 0.000$), 两组 CK-MB 和 cTn I 值的变化趋势有差异 (CK-MB: $F = 7.524$, $P = 0.000$; cTn I: $F = 6.958$, $P = 0.000$)。观察组 CK-MB 和 cTn I 的到达峰值时间提前, 峰值降低。见表 3、4。

2.3 两组 MACE 和严重出血事件的比较

观察组 MACE 发生率较对照组降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组严重出血事件比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 2 两组 TIMI 校正帧数和 ST 段回落率的比较 ($n = 60$)

组别	TIMI 校正帧数 / ($\bar{x} \pm s$)			ST 段回落 例 (%)		
	LAD	RCA	平均值	完全	部分	无
对照组	16.4 \pm 4.6	18.7 \pm 4.9	17.9 \pm 4.8	30 (50.0)	20 (33.3)	10 (16.7)
观察组	10.5 \pm 3.4	13.3 \pm 3.6	12.4 \pm 3.5	42 (70.0)	15 (25.0)	3 (5.0)
t / χ^2 值	5.124	5.263	5.427		5.000	
P 值	0.022	0.016	0.009		0.025	

表 3 两组血清 CK-MB 值的比较 ($n = 60$, u/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	30 min	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h
对照组	40.4 \pm 3.3	72.4 \pm 6.5	112.7 \pm 7.6	164.4 \pm 12.1	125.9 \pm 11.2	90.5 \pm 8.7
观察组	41.2 \pm 3.2	80.2 \pm 5.4	140.5 \pm 10.4	132.5 \pm 11.5	119.3 \pm 10.4	85.4 \pm 7.2

表 4 两组血清 cTn I 值的比较 ($n = 60$, ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	30 min	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h
对照组	1.5 \pm 0.5	3.1 \pm 0.5	5.2 \pm 0.9	8.4 \pm 1.5	5.9 \pm 1.1	5.1 \pm 0.6
观察组	1.6 \pm 0.4	3.5 \pm 0.6	6.9 \pm 1.0	6.2 \pm 1.1	5.4 \pm 1.1	4.2 \pm 0.8

表5 两组MACE和严重出血事件的比较 [n=60,例(%)]

组别	反复胸闷	胸痛再发	心力衰竭	MACE	严重出血
对照组	5 (8.3)	2 (3.3)	3 (5.0)	10 (16.7)	2 (3.3)
观察组	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.0)	1 (1.7)
χ^2 值	2.807	0.342	1.034	4.227	0.000
P 值	0.094	0.559	0.309	0.040	1.000

3 讨论

占德进等^[5]研究指出,提早应用普通肝素有助于梗死相关动脉发生自溶现象,减少支架植入时间,减少并发症。早期应用肝素可以阻断凝血瀑布样反应和血栓形成,诱发自溶现象;降低血栓负荷,增加罪犯血管远端显影率,明确定位导丝,减少进入边支及夹层发生率,PCI相关的无复流发生率也明显下降^[6];此外,自溶现象可缩短梗死心肌再灌注时间,降低并发症,改善心功能和远期预后^[7]。沈剑耀等^[8]研究表明,应用单根IL指引导管直接经桡动脉行急诊冠状动脉造影和PCI安全易行,明显减少就诊至球囊扩张时间和透视时间,减少对比剂用量。与股动脉径路比较,经桡动脉频繁更换造影或指引导管、进出导丝等容易诱发血管痉挛,增加桡动脉损伤和手术时间^[9]。CHOW等^[10]和ROBERTS等^[11]研究也证实,单根IL指引导管可同时完成造影和PCI,安全性较好。

唐良秋等^[12]研究发现,左冠状动脉病变时经血栓抽吸导管超选择至病变闭塞处前给药对预防慢血流/无复流及减少短期MACE发生率获益较大,而右冠状动脉分叉前闭塞时,经血栓抽吸导管或指引导管给药效果相当。针对高血栓负荷临床中多采用血栓抽吸、机械血栓切除、远端血栓保护等以及药物替罗非班、腺苷等^[13],其中盐酸替罗非班为血小板糖蛋白II b/III a抑制剂,是目前作用最强的抗血小板药物之一,已广泛应用于冠心病介入治疗围术期^[14]。联合器械和药物方法可能在降低血栓负荷,缩短梗死心肌再灌注时间,减少慢血流发生率等方面有重要应用价值^[15]。但是给药种类、方式、途径、时机等尚未达成统一认识。张在勇等^[16]研究也认为,血栓抽吸结合血栓部位注射替罗非班可显著改善心肌再灌注及近期预后。血栓抽吸导管为超选择性灌注药物提供了可能,增加了替罗非班局部抗血栓的效果。娄唯鸣^[17]研究还发现,血栓抽吸前替罗非班冠状动脉内注射较血栓抽吸后对STEMI患者改善心肌再灌注及射血分数更

加有利。因此,该研究采用经抽吸导管于冠状动脉闭塞病变前注射替罗非班后行血栓抽吸,然后完成PCI。局部应用替罗非班可抑制肝素诱导的血小板聚集,降低炎性介质浓度,提高冠状动脉内皮细胞对一氧化氮的摄取,增加梗死区域的血流再灌注^[18]。

本研究得出,观察组TIMI校正帧数减小,ST段回落率增加,CK-MB和cTnI的到达峰值时间提前,峰值降低,MACE发生率降低。两组严重出血事件比较差异无统计学意义。因此,笔者认为提前肝素化和超选择冠状动脉内注入替罗非班对STEMI患者急诊PCI可缩短缺血心肌再灌注时间,增加心肌存活,改善近期预后。研究不足是样本量较小,观察时间较短,因此,还需要进一步研究进行验证。

参 考 文 献:

- [1] KIRMA C, ERKOL A, PALA S, et al. Intracoronary bolus-only compared with intravenous bolus plus infusion of tirofiban application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 79(1): 59-67.
- [2] O'GARAP T, KUSHNER F G, ASCHEIM D D, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): e78-e140.
- [3] YAN H B, LI S Y, SONG L, et al. Thrombus aspiration plus intrainfarct-related artery administration of tirofiban improves myocardial perfusion during primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. Chin Med J(Engl), 2010, 123(8): 877-883.
- [4] de LUCA G, VERDOIA M, SURYAPRANATA H. Benefits from intracoronary as compared to intravenous abciximab administration for STEMI patients undergoing primary angioplasty: a meta analysis of 8 randomized trials[J]. Atherosclerosis, 2012, 222(15): 426-433.
- [5] 占德进,朱绍亨,罗瑞英,等.急性ST段抬高型心肌梗死急诊PCI前应用普通肝素对梗死相关动脉发生自溶现象的影响观察[J].实用中西医结合临床,2015,15(7):15-16.
- [6] 董淑娟,楚英杰,余海佳,等.替罗非班对急性心肌梗死早期自溶的影响[J].实用医学杂志,2017,19(33):3330-3331.
- [7] 张源波,苏锡明,林月,等.D-二聚体在急性心肌梗死时冠状动脉血栓自溶再通的演变及意义[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(9):938-941.
- [8] 沈剑耀,王超权,王黎,等.急诊经皮IL指引导管直接PCI与常规造影后更换指引导管行PCI治疗的对比研究[J].心电与循环,2017,36(2):81-84.
- [9] 郭金成,王国忠,朱芙丽,等.经桡动脉应用MAC指引导管行急诊冠状动脉造影和介入治疗的可行性[J].首都医科大学学报,2015,36(1):78-83.

- [10] CHOW J, TAN C H, TIN A S, et al. Feasibility of transradial coronary angiography and intervention using a single Ikari left guiding catheter for ST elevation myocardial infarction[J]. *Interv Cardiol*, 2012, 25(3): 235-244.
- [11] ROBERTS E B, WOOD A. Use of a single Q guide catheter for complete assessment and treatment of both coronary arteries via radial access during acute st elevation myocardial infarction: a review of 40 consecutive cases[J]. *Interv Cardiol*, 2011, 24(5): 389-396.
- [12] 唐良秋, 张晓静, 陈云宪, 等. 超选择冠脉内注射替罗非班联合血栓抽吸对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌灌注的影响 [J]. *中国心血管病研究*, 2015, 13(12): 1123-1126.
- [13] 夏菲, 王曼萍, 张林, 等. 冠脉注射替罗非班对 ST 段抬高型心肌梗死患者再灌注疗效研究 [J]. *中南药学*, 2015, 13(12): 1331-1335.
- [14] CHEN Y, ZHOU P, YAH H, et al. Impact of selective infarct-related artery infusion of tirofiban on myocardial reperfusion and bleeding complications in patients with acute myocardial infarction: the SUIT-AMI trial[J]. *Invasive Cardiol*, 2013, 25(4): 376-382.
- [15] KOUZ R, KOUZ S, SCHAMPAERT E, et al. Effectiveness and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of observational studies[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 153(3): 249-255.
- [16] 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.
- [17] 娄唯鸣. 血栓抽吸前替罗非班冠状动脉内注射在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的应用 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2012, 47(6): 870-873.
- [18] CANDEMIR B, KILICKAP M, OZCAN O U, et al. Intracoronary versus intravenous high-dose bolus plus maintenance administration of tirofiban in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction[J]. *Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(1): 65-72.

(张蕾 编辑)