

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.05.012
文章编号: 1005-8982 (2022) 05-0070-05

临床研究·论著

半剂量替罗非班辅助经皮冠状动脉介入术治疗老年急性ST段抬高心肌梗死患者的临床研究*

王琰¹, 李永星¹, 郭华², 张浩然¹, 赵泽林³

(1.沧州市中心医院 心血管内六科, 河北 沧州 061001; 2.河北省沧州中西医结合医院 心血管内二科, 河北 沧州 061000; 3.孟村县医院 内科, 河北 沧州 061400)

摘要: 目的 探讨半剂量替罗非班辅助急诊经皮冠状动脉介入术(PCI)对老年急性ST段抬高心肌梗死(STEMI)患者的影响。**方法** 选取2020年5月—2021年5月在沧州市中心医院行急诊PCI治疗的STEMI老年患者98例, 随机分为两组, 每组49例。其中, A组给予标准剂量替罗非班治疗, B组给予半剂量替罗非班治疗。观察两组TIMI血流分级及校正的TIMI计帧数(CTFC)、左室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、心肌肌钙蛋白(cTn I)、N端前脑钠肽(NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平, 记录两组治疗期间主要心血管不良事件(MACE)及出血并发症的情况。**结果** 两组术后TIMI血流分级、CTFC、LVEF、LVESD、LVEDD比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组术后LVEF高于术前, LVEDD及LVESD小于术前($P < 0.05$); B组术后血清cTn I、CK-MB及NT-proBNP水平比A组低($P < 0.05$); B组MACE总发生率(2.04%)与A组(8.16%)比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); B组出血总发生率(2.04%)低于A组(16.33%)($P < 0.05$)。**结论** 半剂量替罗非班辅助PCI治疗老年急性STEMI患者的临床疗效较好, 可有效改善患者心肌灌注水平、降低心肌损伤、降低出血并发症, 且不增加MACE发生率, 安全性较高。

关键词: ST段抬高心肌梗死; 替罗非班; 经皮冠状动脉介入术

中图分类号: R542.22

文献标识码: A

Clinical research on effect of half dose tirofiban assisted PCI on myocardial perfusion and safety in elderly patients with acute STEMI*

Yan Wang¹, Yong-xing Li¹, Hua Guo², Hao-ran Zhang¹, Ze-lin Zhao³

(1. The Sixth Departments of Cardiovascular Medicine, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China; 2. The Second Department of Cardiovascular Medicine, Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM, Cangzhou, Hebei 061000, China; 3. Department of Internal Medicine, Mengcun People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061400, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of half dose tirofiban assisted percutaneous coronary intervention (PCI) on myocardial perfusion and safety in elderly patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** This study was a randomized-controlled trial, and 98 elderly patients who underwent emergency PCI in STEMI in Cangzhou Central Hospital from May 2020 to May 2021 were randomly divided into two groups. 49 cases in group A were treated with standard dose tirofiban and half dose tirofiban in group B. The levels of myocardial perfusion TIMI grade and TIMI count frame, cardiac function index [left ventricular ejection fraction (LVEF), LV end systolic internal diameter (LVESD), LV terminal diastolic internal diameter (LVEDD)],

收稿日期: 2021-12-21

* 基金项目: 沧州市重点研发计划指导项目(No: 183302022)

serum myocardial injury markers [myocardial troponin (cTnI), N terminal forebrain sodium peptide (NT-proBNP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB)], and the occurrence of cardiovascular adverse events (MACE), and bleeding complications were recorded in both groups. **Results** There was no significant difference in TIMI grade, cTFC, and cardiac function between the two groups ($P > 0.05$); LVEF increased, and LVEDD and LVESD decreased in the two groups after treatment compared with before treatment ($P < 0.05$); LVEF after treatment was higher than that before treatment, LVEDD and LVESD were lower than those before treatment ($P < 0.05$); The levels of serum CTN I, CK-MB, and NT proBNP in group B were lower than those in group A ($P < 0.05$); The total incidence of mace in group B (2.04%) was not significantly different from that in group A (8.16%) ($P > 0.05$); The total incidence of bleeding in group B (2.04%) was lower than that in group A (16.33%) ($P < 0.05$). **Conclusion** Half dose tirofiban assisted PCI is effective in the treatment of senile acute STEMI. It can effectively improve the level of myocardial perfusion, reduce the incidence of bleeding complications, and does not increase the incidence of mace.

Keywords: ST elevation myocardial infarction; tirofiban; percutaneous coronary intervention

急性ST段抬高心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)的病理基础主要是冠状动脉斑块受损诱发急性闭塞性血栓。大部分急性心肌梗死患者的冠状动脉内可见粥样斑块且伴有血栓形成,致使管腔闭塞^[1-2]。目前,针对STEMI的治疗多以经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)为主。PCI采用经皮穿刺技术送入球囊导管或其他相关器械,不仅可解除冠状动脉狭窄或梗阻,重建冠状动脉血流,还可恢复心肌组织再灌注,改善患者的预后^[3]。但目前仍有多项研究显示^[4-6],直接行PCI的患者仍会出现心肌微循环不良,导致心肌代谢功能障碍,引发心室重构及心功能不全,使主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率升高,从而影响患者的预后。因此,高效安全的辅助治疗方案对于减少MACE和改善心功能尤为关键。作为一种可逆性非肽类血小板膜糖蛋白(GP) II b/III a受体拮抗剂,替罗非班可有效延迟或抑制血栓的形成,持续静脉滴注时可使血栓不易阻塞血管,并能够促进再灌注的形成^[7-8]。但目前临床针对替罗非班剂量的选择仍存在争议。鉴于此,本研究探讨半剂量替罗非班辅助PCI治疗老年急性STEMI,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性研究。选取2020年5月—2021年5月在沧州市中心医院行PCI治疗急性STEMI的老年患者98例,随机分为A、B两组,每组49例。纳入标准:符合STEMI诊治标准^[9];年龄 ≥ 65 岁;

发病时间 < 12 h;均接受PCI治疗且符合手术适应证;急性期患者;患者及家属自愿并签署知情同意书。排除标准:严重血流动力学障碍;伴有心肝肾等脏器功能障碍;合并其他癌症;对本次研究药物过敏;以往已接受过PCI治疗。A组男性28例,女性21例;年龄65~78岁,平均 (72.36 ± 5.73) 岁;发病至行PCI时间3~6 h,平均 (4.24 ± 1.22) h;合并疾病:糖尿病11例,高血压12例,高脂血症7例,糖尿病与高血压8例,糖尿病与高血脂4例,高血压与高血脂3例,兼有4例。B组男性30例,女性19例;年龄65~79岁,平均 (73.76 ± 5.58) 岁;发病至行PCI时间3~6 h,平均 (4.58 ± 1.36) h;合并疾病:糖尿病10例,高血压13例,高脂血症6例,糖尿病与高血压7例,糖尿病与高血脂3例,高血压与高血脂5例,兼有5例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器、试剂与药物

Philips EPIQ CVx 超声系统(美国 Philips Ultrasound公司,国械注进20203060322),迈瑞BS-850全自动生化分析仪(深圳迈瑞医疗电子股份有限公司,粤械注准20172401214)。心肌肌钙蛋白I(cTn I)试剂盒[西门子医学诊断产品(上海)有限公司,国食药监械(进)字2012第2403746号],肌酸激酶同工酶(CK-MB)试剂盒(河南沃迈生物科技有限公司,豫械注准20212401916),N端前脑钠肽(NT-proBNP)试剂盒(上海凯创生物技术有限公司,沪械注准20172400391)。阿司匹林肠溶片(德国 Bayer S.p.A.公司,国药准字HJ20160684,规格:100 mg),替格瑞洛片(瑞典 Astra Zeneca AB公司,国药准字J20130020,规格:90 mg),硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲

(杭州)制药有限公司,国药准字J20180029,规格:75 mg],低分子量肝素钙注射液(河北常山生化药业股份有限公司,国药准字H20063910,规格:0.4 mL:4 100 AXaIU),盐酸替罗非班注射液(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20173032,规格:50 mL:12.5 mg)。

1.3 方法

1.3.1 治疗方案 术前,两组患者均口服阿司匹林肠溶片300 mg、替格瑞洛片180 mg,皮下注射低分子量肝素钠注射液5 000 IU,同时根据每位患者的不同病情给予他汀类及硝酸脂类药物。术中,两组患者在导丝通过病变处球囊预扩后,于冠状动脉内注射盐酸替罗非班注射液10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,A组持续静脉泵注盐酸替罗非班注射液0.10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 、B组持续静脉泵注盐酸替罗非班注射液0.05 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,均至术后36 h。术后,两组患者口服阿司匹林肠溶片(100 mg,1次/d)、替格瑞洛片(90 mg,2次/d)或硫酸氢氯吡格雷片(75 mg,1次/d),皮下注射低分子量肝素钠注射液5 000 IU,12 h/次,持续5~7 d。

1.3.2 TIMI血流分级 梗死相关血管支架植入后采用冠状动脉造影对其进行TIMI血流分级评价。TIMI血流分级评价标准:0级(无灌注),血管闭塞远端无前向血流;1级(渗透而无灌注),造影剂部分通过闭塞部位,但不能充盈远端血管;2级(部分灌注),造影剂可完全充盈冠状动脉远端,但造影剂充盈及清除的速度较正常冠状动脉延缓;3级(完全灌注),造影剂完全、迅速充盈远端血管并迅速清除。TIMI血流分级 ≥ 2 级表示冠状动脉再灌注;采用Gem图像分析采集系统对造影实时图像实测帧数进行转换,以评估校正的TIMI计帧数(CTFC),数值越高表示冠状动脉血流速度越慢。

1.3.3 超声检测 于术前及术后1周采用Philips EPIQ CVx超声系统检测左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)。

1.3.4 电化学发光免疫分析 于术前及术后24 h抽取两组患者的空腹静脉血4 mL,3 000 r/min离心10 min,取上清液,-70 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存待检。采用迈瑞BS-850全自动生化分析仪检测cTn I、CK-MB及NT-proBNP水平。

1.3.5 MACE及出血并发症 MACE包括心源性死亡、心肌再梗死、靶血管重建等;出血并发症主要分为轻微出血、小出血及大出血。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;等级资料以等级表示,比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组TIMI血流分级比较

两组TIMI血流分级及CTFC比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组TIMI血流分级和CTFC比较 ($n=49$)

组别	TIMI分级 例(%)				CTFC/(帧, $\bar{x}\pm s$)
	0级	1级	2级	3级	
A组	1(2.04)	3(10.20)	3(16.33)	42(73.47)	22.68 \pm 3.24
B组	0(0.00)	1(2.04)	3(6.12)	45(91.84)	23.32 \pm 3.58
Z/t值			1.018		0.928
P值			0.309		0.356

2.2 两组LVEF、LVEDD、LVESD比较

两组术前及术后1周的LVEF、LVEDD及LVESD组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组术前与术后1周的LVEF、LVEDD及LVESD组内比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组治疗后LVEF升高,LVEDD及LVESD缩小。见表2。

表2 两组LVEF、LVEDD、LVESD比较 ($n=49, \bar{x}\pm s$)

组别	LVEF/%				LVEDD/mm				LVESD/mm			
	术前	术后1周	t值	P值	术前	术后1周	t值	P值	术前	术后1周	t值	P值
A组	49.25 \pm 6.15	52.42 \pm 6.18	2.545	0.013	63.15 \pm 4.86	49.32 \pm 3.44	16.259	0.000	41.72 \pm 8.24	37.28 \pm 3.05	3.537	0.001
B组	50.24 \pm 2.83	54.37 \pm 5.26	4.840	0.000	62.74 \pm 4.36	50.35 \pm 3.26	15.931	0.000	42.20 \pm 8.35	38.08 \pm 3.26	3.217	0.002
t值	1.024	1.682			0.440	1.521			0.286	1.254		
P值	0.308	0.096			0.661	0.132			0.775	0.213		

2.3 两组cTn I、CK-MB及NT-proBNP水平比较

两组术前血清cTn I、CK-MB及NT-proBNP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组术后24 h血清cTn I、CK-MB及NT-proBNP水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),B组低于A组。见表3。

表3 两组cTn I、CK-MB及NT-proBNP水平比较 ($n=49, \bar{x} \pm s$)

组别	cTn I/(ng/mL)				CK-MB/(u/L)				NT-proBNP/(ng/L)			
	术前	术后24 h	t值	P值	术前	术后24 h	t值	P值	术前	术后24 h	t值	P值
A组	5.18 ± 1.25	1.85 ± 0.14	18.532	0.000	111.68 ± 10.46	68.18 ± 5.42	25.847	0.000	2 376.6 ± 431.7	11 385.3 ± 812.4	68.550	0.000
B组	5.12 ± 1.18	1.70 ± 0.43	19.062	0.000	112.85 ± 9.74	62.17 ± 7.62	18.687	0.000	2 410.7 ± 521.7	9 173.3 ± 688.7	54.791	0.000
t值	0.244	2.322			0.573	4.499			0.353	14.539		
P值	0.808	0.024			0.568	0.000			0.725	0.000		

表4 两组MACE及出血情况比较 [$n=49$,例(%)]

组别	MACE				出血			
	心源性死亡	心肌再梗死	靶血管重建	总发生	轻微出血	小出血	大出血	总发生
A组	0(0.00)	2(4.08)	2(4.08)	4(8.16)	5(10.20)	3(6.12)	0(0.00)	8(16.33)
B组	0(0.00)	1(2.04)	0(0.00)	1(2.04)	1(2.04)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.04)

3 讨论

PCI是目前治疗STEMI的首选方案,但急诊PCI的术前准备相对不及时,患者口服抗血小板药物无法达到令人满意的效果,加之患者的冠状动脉血栓负荷较重,术中无复流的发生率较高,严重影响PCI的治疗效果^[10-11]。因此,寻找PCI治疗时可有效辅助抗血小板治疗的药物对改善患者的预后、提高治疗效果具有重要意义。

替罗非班通过阻断纤维蛋白原受体与Ⅱb/Ⅲa复合物结合,阻碍机体中血小板聚集通路,有效抑制血小板的聚集,从而发挥抗血栓的作用^[12-13]。国内外已有研究证实^[14-15],替罗非班可辅助PCI治疗急性STEMI,并可降低患者治疗后心脏不良反应及慢血流现象的发生率。但仍有研究表明,高龄患者的耐受性相对较差且易发生出血等不良反应,故在给药时需密切监测患者的相关指标。本研究发现,两组TIMI血流分级、CTFC、MACE总发生率比较,差异无统计学意义,而B组出血总发生率(2.04%)低于A组(16.33%),提示半剂量替罗非班相对标准剂量的疗效相近,但并未提高MACE的发生率,出血的发生率相对较低。王玉红等^[13]给予老

2.4 两组MACE及出血情况比较

MACE总发生率A组为8.16%,B组为2.04%,两组比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.897, P=0.362$);出血总发生率A组为16.33%,B组为2.04%,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.995, P=0.031$)。见表4。

年女性急性STEMI患者低剂量[0.05 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]替罗非班治疗,结果发现,低剂量替罗非班效果较佳,可显著减少出血并发症的发生,且MACE的发生率与常规剂量相当,与本次研究结果近似。

NT-proBNP是临床公认的心力衰竭检测指标,心室壁张力增加时由心室分泌,具有扩张血管、抑制交感神经及肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,并能够有效拮抗血管组织的增生及心肌纤维增殖,与心力衰竭患者的诊断及预后密切相关^[16]。急性心肌梗死患者早期会出现部分心肌坏死,当梗死区域与非梗死区域的心肌收缩功能丧失后,两者相邻部位的存活心肌细胞会受到心室壁张力的牵拉,激活心脑利钠肽系统,致使NT-proBNP水平升高^[17]。cTn I与CK-MB是目前临床评价心肌损伤的指标,在急性STEMI患者接受PCI期间会因血小板聚集形成新血栓和脱落的斑块,导致微循环受阻,从而出现慢血流及/或无再流,进而导致心肌损伤^[18]。本研究发现,B组术后24 h血清cTn I、CK-MB及NT-proBNP水平比A组低,提示半剂量替罗非班辅助PCI治疗老年急性STEMI可有效改善患者的心肌灌注水平,降低心肌损伤。其原因可能

是由于替罗非班具有较强的抑制血小板聚集的能力,在减半剂量后仍具有较高的选择性与可逆性,减少了 PCI 过程中的微血栓脱落与微栓塞的发生,减少心肌损伤,并提高了扩血管效果^[19]。

综上所述,半剂量替罗非班辅助 PCI 治疗老年急性 STEMI 的临床疗效较好,可有效改善患者心肌灌注水平、降低心肌损伤、降低出血并发症,且不增加 MACE 发生率,安全性较高。但是本研究病例数相对较少、随访时间较短,在接下来的研究中应扩大样本量,延长随访时间,做进一步研究。

参 考 文 献 :

- [1] DHARMA S, DAKOTA I, ANDRIANTORO H, et al. Association of gender with clinical outcomes of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction presenting with acute heart failure[J]. *Coronary Artery Disease*, 2021, 32(1): 17-24.
- [2] 刘海伟, 杨丽霞, 韩雅玲, 等. 直接经皮冠状动脉介入治疗左主干急性闭塞致 ST 段抬高型心肌梗死患者疗效观察[J]. *创伤与急危重病医学*, 2017, 5(6): 321-324.
- [3] 白起君, 黄捷, 宋昆鹏, 等. 替罗非班对 ST 段偏移 > 0.05 mV 急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉造影、心电图及心肌梗死溶栓试验评分的影响[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(1): 40-43.
- [4] 梁振洋, 刘美丽, 周鹤, 等. 比伐卢定联合冠脉内注射替罗非班预防急性 ST 段抬高型心肌梗死直接冠状动脉介入治疗患者冠脉无复流有效性研究[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(4): 338-341.
- [5] ANDERSON G L, OSBORN J L, NEI S D, et al. Comparison of in-hospital bleeding and cardiovascular events with high-dose bolus tirofiban and shortened infusion to short-duration eptifibatid as adjunctive therapy for percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(1): 44-49.
- [6] WANG H X, FENG M Q. Influences of different dose of tirofiban for acute ST elevation myocardial infarction patients underwent percutaneous coronary intervention[J]. *Medicine*, 2020, 99(23): e20402.
- [7] HE W F, CAO M L, LI Z F. Effects of different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin on elderly patients with ST-elevation acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI)[J]. *Drug Dev Res*, 2020, 81(5): 551-556.
- [8] CUI K Y, LYU S Z, SONG X T, et al. Long-term safety and efficacy of staged percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary disease[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(3): 334-342.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783.
- [10] 肖金平, 付景秋, 李小雷, 等. 替罗非班对 STEMI 病人的近期疗效及主要心脏不良事件的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(2): 287-290.
- [11] YONG H K, AE-YOUNG H, MYUNG H J, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents: comparison between STEMI and NSTEMI[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 280: 166-173.
- [12] 阿吉木·吾布力哈斯木, 阿布力孜·阿卜杜扎依尔, 齐曼古丽·亚逊. 半剂量替罗非班联合替格瑞洛用于急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊冠状动脉介入术治疗患者的临床疗效及安全性观察[J]. *中国心血管病研究*, 2019, 17(10): 899-903.
- [13] 王玉红, 石宇杰, 徐威, 等. 低剂量替罗非班对老年女性急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 治疗疗效[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(5): 615-617.
- [14] 刘丁铭, 余香, 文俊杰. 小剂量盐酸替罗非班联合 PCI 对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者生化指标、心功能指标及不良反应的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(3): 424-427.
- [15] MA Q M, MA Y, WANG X N, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus tirofiban on the microvascular obstruction in patients with STEMI undergoing PCI: a cardiac MR study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(2): 1121-1132.
- [16] 吴方辉, 张江武, 刘金来, 等. 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[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(7): 92-96.
- [17] DHARMA S, DAKOTA I, ANDRIANTORO H, et al. Trends in reperfusion therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction in an academic percutaneous coronary intervention center in the metropolitan area of a developing country: insights from the Jakarta acute coronary syndrome registry[J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(5): 466-467.
- [18] FABRIS E, BERG J, HERMANIDES R S, et al. NT-proBNP level before primary PCI and risk of poor myocardial reperfusion: insight from the on-time II trial[J]. *Am Heart J*, 2020, 233: 78-85.
- [19] 刘洋, 刘恒亮, 陈奇, 等. 不同剂量替罗非班联合替格瑞洛对糖尿病 STEMI 患者急诊 PCI 的疗效观察[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(15): 1927-1931.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 王琰, 李永星, 郭华, 等. 半剂量替罗非班辅助经皮冠状动脉介入术治疗老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(5): 70-74.

Cite this article as: WANG Y, LI Y X, GUO H, et al. Clinical research on effect of half dose tirofiban assisted PCI on myocardial perfusion and safety in elderly patients with acute STEMI[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(5): 70-74.