

· 临床研究 ·

急诊经皮冠状动脉介入治疗前冠状动脉内注射盐酸替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者术中 TIMI 血流的影响

王智 唐强 唐群中 史振涛 陈学珠 王征

【摘要】 目的 探讨急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)前冠状动脉内注射血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂盐酸替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者术中TIMI血流的影响。**方法** 入选北京大学首钢医院2005年4月至2007年8月急性STEMI冠状动脉造影(CAG)显示梗死相关血管(IRA)有血栓征象的患者67例,其中男性48例,女性19例,平均年龄 57.4 ± 8.1 岁,随机分成试验组(PCI前冠状动脉内注射盐酸替罗非班+PCI, $n=35$)与对照组(直接PCI, $n=32$)。收集所有病例的临床和CAG资料,对比两组患者PCI术中IRA的TIMI血流情况。**结果** 试验组PCI术中无复流的发生率明显低于对照组(2.86%比18.75%, $P<0.05$),IRA远端栓塞发生率试验组明显低于对照组(0%比15.63%, $P<0.05$)。**结论** 急诊PCI前冠状动脉内缓慢注射盐酸替罗非班可以明显改善急性STEMI患者急诊PCI术中IRA远端的前向血流,降低无复流现象的发生率。

【关键词】 心肌梗死; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 替罗非班

doi: 10.3969/j.issn.1004-8812.2009.01.004

TIMI flow influence of intracoronary Tirofiban injection in patients with STEMI before primary PCI

WANG Zhi, TANG Qiang, TANG Qunzhong, et al. Department of Cardiology, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100041, China

Email: docwz6328@sina.com

【Abstract】 Objective To study TIMI flow influence of intracoronary injection of GP Ⅱ b/Ⅲ a receptor antagonists (tirofiban) in patients with STEMI before primary PCI. **Methods** Sixty-seven STEMI patients (48 male, mean age 57.4 ± 8.1 years old) admitted during April, 2005 to August, 2007 were included in the study and in all of them, IRA thrombus was found during CAG. The patients were divided into the primary PCI group ($n=32$) and primary PCI plus intracoronary tirofiban injection group ($n=35$). Changes in TIMI flow were observed during the operation. **Results** The incidence of slow-flow and no-reflow of the intracoronary tirofiban injection + PCI group was lower than that of the primary PCI group (2.86% vs 18.75%, $P<0.05$); and embolism of distal IRA was all lower than that of the primary PCI group during operation (0% vs 15.63%, $P<0.05$). **Conclusion** Intracoronary tirofiban injection before primary PCI in patients with STEMI is feasible and can reduce the rate of no-reflow during operation.

【Key words】 Myocardial infarction; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Tirofiban

急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是造成心源性死亡最重要的原因。急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)能尽早、充分、持续地开放梗死相关动脉(infarct-related artery, IRA),增加心肌细胞的有效灌注,提高患者的存活率及改善预后,目前是急性STEMI最有

效的再灌注治疗手段。然而对富含血栓的冠状动脉病变行急诊PCI时可能会增加血栓脱落及IRA远端“无复流”现象(no-reflow phenomenon)发生率,导致严重后果。如何减少此类不良事件的发生,是介入医生亟待解决的问题。本研究旨在探讨PCI前冠状动脉内注射血小板膜糖蛋白(glycoprotein, GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂盐酸替罗非班(tirofiban)对急性STEMI患者急诊PCI治疗中TIMI(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流的影响。

作者单位:100041 北京市,北京大学首钢医院心内科

Email: docwz6328@sina.com

资料与方法

1. 研究对象:自 2005 年 4 月至 2007 年 8 月我院急性 STEMI 患者 CAG 显示 IRA 内有血栓影征象(突起血管壁椭圆形充盈缺损),发生在 6 h 内符合急诊 PCI 条件的患者共 67 例,男 48 例,女 19 例,年龄 34~82 岁,平均 57.4 ± 8.1 岁;其中左前降支(LAD)48 例,右冠状动脉(RCA)15 例,左回旋支(LCX)4 例。除外既往有重大手术史、外伤史、出血性疾病史、脑血管意外史、药物过敏史及抗凝禁忌证者。患者签署相关知情同意书。按照随机数字表将其分为试验组(冠状动脉内注射盐酸替罗非班+PCI,35 例)和对照组(直接 PCI,32 例),然后根据其临床和 CAG 资料进行对比分析。

2. 方法:两组于急诊 PCI 前均嚼服肠溶阿司匹林 300 mg 及氯吡格雷 300 mg,肝素钠按 100 u/kg 经动脉鞘管注入。试验组 35 例在行急诊 PCI 前向冠状动脉内先缓慢注射盐酸替罗非班(欣维宁,由武汉远大制药集团生产,批号 H20041165)。按 5 u/kg 剂量,在 3 min 内注射完,继而以 0.15 u/(kg·min)微量泵持续静脉泵入 24~36 h(年龄大于 70 岁或肾功能不全者剂量减半)。对照组 32 例直接行 PCI。两组患者术后予低分子肝素钠(克赛, AVENTIS Pharma Specialites 生产,批号 H20030602)0.6 mL(6 000 Axaiu)皮下注射,每 12 小时一次,共 3 d。

3. 观察指标:(1)两组患者急诊 PCI 术前、术中、术后 IRA 的 TIMI 血流及远端栓塞情况,TIMI 血流判断依据 TIMI 试验^[1],0 级:无灌注,IRA 完全闭塞,无造影剂通过;1 级:少量造影剂穿过狭窄部位,但远端动脉血管床不能充分显影;2 级:造影剂能通过狭窄部位并使远端血管段显影,但造影剂流经狭窄部位的速度较近端血管段缓慢,或与非严重狭窄部位比,狭窄部位远端造影剂排空迟缓;3 级:造影剂迅速充盈远端血管床,前向血流到达病变远端血管床的速度与到达病变近端血管床的速度相当。(2)住院期间的主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE):包括任何原因的死亡、复发性心肌梗死、靶病变血管再次血运重建(target artery remodel, TAR)、频繁心绞痛发作;(3)住院期间出血情况,根据 TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) 出血分级标准^[2]:大量出血,包括大出血和颅内出血;明显出血,使血红蛋白(Hb)降低 ≥ 50 g/L

或血细胞比容(HCT)降低 $\geq 15\%$;少量出血,自发血尿、呕血;可察觉出血,Hb 降低 ≥ 30 g/L 或 HCT $\geq 10\%$;未察觉出血,Hb 降低 ≥ 40 g/L 但 ≤ 50 g/L,或 HCT 降低 $\geq 12\%$ 但 $\leq 15\%$;不明显出血,血液丢失未达以上标准。

4. 统计学处理:应用统计学软件 SPSS 11.5 数据分析系统对所有数据进行统计学分析,组间对比应用 *t* 检验,计数资料应用 χ^2 检验,计量资料采用均值 $\pm$ 标准差表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者间性别、平均年龄、危险因素、IRA 分布、病变支数差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者的一般临床资料

	试验组	对照组
例数	35	32
男/女	25/10	23/9
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.82 ± 8.30	56.98 ± 7.90
高血压(%)	41.6	40.3
糖尿病(%)	19.6	20.6
高脂血症(%)	30.9	29.8
吸烟(%)	58.4	59.5
梗死相关血管(例)		
左前降支	25	22
右冠状动脉	7	8
左回旋支	3	2
病变血管支数(例)		
单支	16	15
双支	12	11
三支	7	6

试验组与对照组患者 PCI 术前 TIMI 血流各分级对比差异无统计学意义。试验组术中出現慢血流 1 例(2.86%);对照组出現无复流 2 例,慢血流 4 例,经相应处理后 CAG 显示 IRA 远端血流改善。试验组术中无复流的发生率明显低于对照组(2.86% 比 18.75%, $P < 0.05$),试验组 IRA 远端栓塞率明显低于对照组(0% 比 15.63%, $P < 0.05$)。术后 TIMI 3 级血流两组(97.14% 比 93.75%)差异无统计学意义(表 2)。

住院期间试验组 MACE 的发生率较对照组低(2.86% 比 9.38%),两组差异虽无统计学意义,但提示对急性 STEMI 患者行急诊 PCI 前冠状动脉内注射盐酸替罗非班可能会降低患者住院期间 MACE

的发生率。两组均未发生大量出血、心包积血及脑出血现象。试验组出血 4 例(2 例口腔黏膜出血,2 例穿刺点血肿)。对照组出血 2 例,均系导尿时致尿道损伤出血。出血事件发生率试验组较对照组高(11.42 比 6.25%),差异虽无统计学意义,但提示盐酸替罗非班与肝素、阿司匹林、氯吡格雷等药合用,使出血危险性增加,此结果与 PRISM-PLUS^[3]基本一致(表 3)。

表 2 两组患者 PCI 术前、术中、术后 TIMI 血流

	试验组 (n=35)	对照组 (n=32)	χ^2 值	P 值
PCI 前梗死相关血管 TIMI(例)				
3 级	7	6	0.017	>0.05
2 级	9	8	0.005	>0.05
1 级	11	10	<0.001	>0.05
0 级	8	8	0.042	>0.05
术中无复流、慢血流(例)	1	6	4.513	<0.05
梗死相关血管远端栓塞(例)	0	5	5.91	<0.05
PCI 后梗死相关血管 TIMI(例)				
3 级	34	29	1.265	>0.05
2 级	1	3	1.265	>0.05
1 级	0	0		

表 3 两组患者住院期间 MACE 及出血情况

	试验组(n=35)	对照组(n=32)
干预时间(h)	4.62	4.43
住院期间 MACE(例)		
死亡	0	1
靶病变血管再次血运重建	0	0
再梗死	0	1
心绞痛	1	1
心包积血(例)	0	0
脑出血(例)	0	0
其他出血(例)	4	2

讨 论

急诊 PCI 已成为急性 STEMI 重要再灌注治疗方法。有研究表明大约 30% 的 AMI 患者再灌注治疗后存在无复流现象^[4]。无复流现象是 AMI 溶栓或介入治疗后的一种并发症,是指 PCI 后冠状动脉原狭窄病变处无夹层、血栓、痉挛和明显的残余狭窄,但血流明显减慢(TIMI 0~2 级)的现象;若血流减慢为 TIMI 2 级时又称为慢血流(slow-flow)。无复流现象使死亡率、再梗死率和恶性心律失常率增加 10 倍左右,而且心功能障碍者多见^[5]。其发生机制目前尚不清楚,可能与血小板的聚集和血栓形成有关,强化抗凝和抗血小板治疗可能会有助于减少

血栓栓塞和无复流现象的发生^[6]。

GP II b/III a 受体拮抗剂通过作用于血小板聚集的最后途径,抑制血小板聚集和血栓的形成,在血小板的黏附聚集集中起决定作用,可有效阻断纤维蛋白原与血小板 GP II b/III a 受体的结合及血小板与受损内皮细胞的黏附,从而达到最大程度的抗血小板作用。与阿昔单抗不同,盐酸替罗非班是一种可逆性非肽类、短效、高选择性的静脉血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂,半衰期为 2 h,经尿液和胆汁排泄,起效快,给药后 5 min 对血小板的抑制作用可以达到 96%^[7],因此可能更适合 AMI 急诊 PCI 治疗。Montalescot^[8]等对近 10 年发表的有关文章进行荟萃性分析(ON-TIME, TIGER-PA, Cutlip et al, Zorman et al, REOMOBILE, ERAMI),6 项试验 931 例行急诊 PCI 的急性 STEMI 患者,应用替罗非班治疗,结果发现尽早应用 GP II b/III a 受体抑制剂对急性 STEMI 急诊 PCI 有异化作用。

国内有关急诊 PCI 前冠状动脉内注射 GP II b/III a 受体拮抗剂盐酸替罗非班防治急性 STEMI 急诊 PCI 时无复流现象的研究较少。本研究提示,急性 STEMI 尤其是 IRA 有血栓征象的患者在行急诊 PCI 前冠状动脉内缓慢注射一定量的盐酸替罗非班,可以明显改善 IRA 远端的前向血流,减少急诊 PCI 时无复流现象的发生。

参 考 文 献

[1] The TIMI study group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. Engl J Med, 1985, 312:932-936.

[2] James C. Bleeding complications of glycoprotein II b/III a receptor inhibitors. Am Heart J, 1999, 138: s287.

[3] The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein II b/III a receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med, 1998, 338: 1488-1497.

[4] Ito H, Okamura A, Lwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grade after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. Circulation, 1996, 93: 1933-1999.

[5] Lepper W, Sieswerda GT, Vanoverschelde JL, et al. Predictive value of markers of myocardial reperfusion in acute myocardial infarction for follow-up left ventricular function. Am J Cardiol, 2001, 88: 1358-1363.

[6] Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. Circulation, 2002, 105: 656-662.

[7] The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein II b/III a blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Circulation, 1997, 96: 1445-1453.

[8] Montalescot C, Borentain M, Payot L, et al. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA, 2004, 292: 362-366.

(收稿日期:2007-12-06)