论 著。

# 西洛他唑应用于心肌梗死冠状动脉介入患者治疗效果及其安全性探讨

董庆峰,赵 冬,周 维,汪 磊 (辽宁省金秋医院综合老年医学科,沈阳110016)

关键词:西洛他唑; 心肌梗死; 冠状动脉介入; 安全性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 19. 029 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017) 19-2893-04

# Study on efficacy and safety of cilostazol in treatment of patients with myocardial infarction undergoing coronary intervention DONG Qing feng, ZHAO Dong, ZHOU Wei, WANG Lei

(Department of Comprehensive Geriatric Medicine, Jinqiu Hospital, Shenyang, Liaoning 110016, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of cilostazol in the treatment of the patients with myocardial infarction(MI) undergoing coronary intervention. Methods Ninety-four cases of myocardial infarction were selected and randomly divided into the observation group and control group, 47 cases in each group. The two groups all were treated with coronary intervention operation, clopidogrel tablets and aspirin enteric-coated tablets were administered prior to surgery, and the postoperative conventional therapy such statins, vascular conversion enzyme inhibitors, nitrates and β-blockers were performed. On the basis of conventional therapy, the control group was given clopidogrel hydrogen sulfate tablets 75 mg per time, once daily and aspirin enteric-coated tablets 100 mg per time, once daily; on the basis of the control group, the observation group was added with cilostazol tablets 200 mg per time, once daily. The treatment course in the two groups lasted for 1 month. The changes of tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity troponin (hs-cTnT), creatine kinase-MB (CK-MB), platelet aggregation rate, platelets(PLT), left ventricular end diastolic diameter(LVEDD), left ventricular end systolic diameter(LVESD) and left ventricular ejection fraction(LVEF) levels were compared between the two groups. The incidence rates of main adverse cardiovascular events (MACE) were recorded in the two groups. **Results** The levels of TNF- $\alpha$ , hs-CRP, IL-6, hs-cTnT,CK-MB, platelet aggregation rate, LVEDD and LVESD after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the LVEF level was significantly higher than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P \le 0.05$ ); the occurrence rate of MACE such as vascular restenosis, revascularization, recurrent myocardial infarction, malignant arrhythmia, heart failure and death occurred in the observation group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant (P < 0.05). Conclusion Cilostazol can reduce the inflammatory symptoms in the patients with myocardial infarction undergoing coronary intervention, inhibits the platelet activation, effectively reduces the incidence rate of MACE, is also safe and reliable, and helps to improve the prognosis of patients.

Key words: cilostazol; myocardial infarction; coronary intervention; safety

急性心肌梗死(AMI)主要指由各种因素引发冠状动脉血管闭塞,血流动力学异常,造成心肌缺氧、缺血及坏死的心血管疾病。该病发病急骤,病症重、进展迅速,通常并发恶性心律失常、心力衰竭、心源性休克,为常见的急危重症[1]。随着我国老

龄化社会到来,心肌梗死发病率呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。临床资料显示<sup>[3]</sup>,我国心肌梗死发病率达 50/100 000,病死率将近 15%,严重威胁人们的生命。随着现代医疗水平的不断进步,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)能够使血运重建,恢复心肌灌注

水平,改善临床症状,有利患者转归<sup>[4]</sup>。由于 PCI 术后易出现血管再狭窄、支架内血栓、心室重构、心脏扩大及心功能水平降低等并发症,临床上通常采取抗血小板治疗以减少缺血事件发生率<sup>[5]</sup>。因此,心肌梗死患者经 PCI 后给予积极抗血小板治疗,对改善患者预后具有重要的临床意义。鉴于此,本研究探讨西洛他唑应用心肌梗死患者经 PCI 后的临床效果及安全性,旨在为冠状动脉术后选择不同抗血小板药物提供参考。临床研究证实,西洛他唑为磷酸二酯酶抑制剂(PDEs)能够抑制凝血酶原 B2,释放血小板辅助生殖因子,降低血小板活性,起到抗血栓作用,现报道如下。

#### 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采取前瞻、对照、随机、开放性试验研究,经医院伦理委员会审核批准。选取 2014 年 5 月至 2016 年 5 月本院收治的 94 例心肌梗死患者作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组各 47 例。其中观察组男 35 例,女 12 例;年龄 45~76 岁,平均(54.6±12.5)岁;合并疾病:高血压 32 例,糖尿病 25 例,高胆固醇血症 41 例;AMI 部位:前壁 16 例,下壁 18 例,下壁与后壁 10 例,其他部位 3 例;支架类型:金属裸支架 25 例,药物涂层支架 22 例。对照组男 33 例,女 14 例;年龄 43~77 岁,平均(55.2±12.6)岁;合并疾病:高血压 31 例,糖尿病 26 例,高胆固醇血症 40 例;AMI 部位:前壁 14 例,下壁 15 例,下壁与后壁 11 例,其他部位 7 例;支架类型:金属裸支架 27 例,药物涂层支架 20 例。两组患者的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

## 1.2 纳入及排除标准

- 1.2.1 纳人标准 (1)心肌梗死诊断均符合欧洲心脏病学会 (ESC)《急性 ST 段抬高性心肌梗死治疗指南(2012年)》中相 关诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)冠状闭塞状态符合 PCI 手术临床指证者;(3)术前冠状动脉造影血管狭窄数量 1 支或以上≥70%;(4)心 电图检查显示相邻导联 ST 段抬高或压低导联>2个;(5)经患者及家属知晓本研究过程,并签署知情同意书。
- 1.2.2 排除标准 (1)临床资料不全或中途退出本试验者; (2)肝肾功能不全者;(3)存在凝血功能异常、出血倾向及颅内出血者;(4)近1周内应用抗凝药物治疗者;(5)对研究药物过敏者。
- 1.3 方法 两组患者均行 PCI,术前口服硫酸氢氯吡格雷片 (深圳信立泰药业股份有限公司,生产批号 20140220)600 mg, 阿司 匹林 肠 溶片 (拜 耳 医 药 保 健 有 限 公 司,生产 批 号 20140318)300 mg。术后给予他汀类、血管转换酶抑制剂、硝酸酯类、β 受体阻滞剂等常规治疗。对照组在常规治疗基础上给予硫酸氢氯吡格雷片 75 毫克/次,1次/天;阿司匹林肠溶片100毫克/次,1次/天;观察组在对照组治疗基础上加用西洛他唑片(山东罗欣药业股份有限公司,生产批号 20140311)200毫克/次,1次/天。两组患者疗程为1个月。
- 1.4 观察指标 两组患者分别于治疗前后清晨空腹采集肘静脉血 5 mL,采用德国 HERMLE 公司生产的 Z326 离心机,以 1500 r/min速度离心 30 min,静析后取上层血清,分为 2 份,标记患者编号、组别及时间,置于一70 ℃冰箱内保存备用:(1) 1 份标本采用酶联免疫吸附试验法检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水

平;罗氏 cobash232 心肌梗死、心力衰竭检测仪检测超敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平;相关试剂由宁波亚太生物有限公司提供,所有操作均严格按照试剂盒说明书执行,样品测定在当日一次性测定完毕,不得重复使用。(2)另 1 份标本置于含枸橼酸钠抗凝试管中,采用北京赛科希德科技发展有限公司 sc-200 血小板检测仪检测血小板聚集率;采用日本 Sysmex XE-2100 血常规分析仪检测血小板形数(PLT)。(3)分别采用美国 GE 公司 Vivid E9 超声心动仪检测左心室 舒张末内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)。(4)记录两组患者血管再狭窄、再次血运重建、再发心肌梗死、恶性心律失常、心力衰竭、死亡等主要心血管事件(MACE)发生率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行处理,计量资料以 $x\pm s$ 表示,组间比较采用t检验,组内治疗前后比较采用配对t检验,计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以P<0.05 为差异有统计学意义。

#### 2 结 果

2.1 两组患者治疗前后炎性因子及 sREM-1 水平变化情况比较 治疗后两组患者  $TNF-\alpha$ , hs-CRP, IL-6 水平均明显降低,差异有统计学意义(P<0.05);组间比较,观察组  $TNF-\alpha$ , hs-CRP, IL-6 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义(t=8.033,10.052,25.117,P<0.05),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后炎性因子及  ${
m sREM}$ -1 水平 变化情况比较 $(\overline{x}\pm s)$ 

组别	n	时间	$TNF-\alpha$ $(pg/mL)$	hs-CRP (μg/mL)	IL-6 (pg/mL)
观察组	47	治疗前	122.74±12.46	12.61±1.26	8.75±1.15
		治疗后	$56.71 \pm 6.12$	2.51±0.85	1.84±0.28
对照组	47	治疗前	$121.39 \pm 12.72$	12.43±1.91	8.69±1.13
		治疗后	68.86±8.37	4.07±0.64	3.54±0.37

**2.2** 两组患者治疗前后心肌酶水平变化情况比较 治疗后两组患者 hs-cTnT、CK-MB 水平均明显降低,差异有统计学意义 (P<0.05);组间比较,观察组 hs-cTnT、CK-MB 水平明显低于对照组,差异有统计学意义(t=24.343、29.255,P<0.05),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后心肌酶水平变化情况比较( $\overline{x}\pm s$ )

组别	n	时间	hs- $cTnT(ng/L)$	CK-MB(U/L)
观察组	47	治疗前	$65.51 \pm 8.97$	$35.71 \pm 3.97$
		治疗后	$14.32 \pm 1.78$	$8.35 \pm 1.22$
对照组	47	治疗前	$66.58 \pm 8.84$	$36.60 \pm 3.84$
		治疗后	$27.26 \pm 3.18$	$17.21 \pm 1.68$

2.3 两组患者治疗前后凝血功能指标变化情况比较 治疗后观察组血小板聚集率、PLT 明显降低,差异有统计学意义(P< 0.05);组间比较,观察组血小板聚集率明显低于对照组,差异有统计学意义(t=8.857、0.666,t<0.05),而 PLT 与对照组比较,差异无统计学意义(t>0.05),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后凝血功能指标变化 情况比较( $\overline{x}\pm s$ )

组别	n	时间	血小板聚集率(%)	$PLT(\times 10^9/L)$
观察组	47	治疗前	52.51±6.56	160.77±22.16
		治疗后	$30.32 \pm 4.41$	94.21 $\pm$ 9.19
对照组	47	治疗前	$53.31 \pm 6.88$	$163.43 \pm 23.11$
		治疗后	$38.59 \pm 4.64$	95.54 $\pm$ 10.14

2.4 两组患者治疗前后心功能水平变化情况比较 治疗后两组患者 LVEDD、LVESD 明显降低,LVEF 明显升高,差异有统计学意义(P<0.05);组间比较,观察组 LVEDD、LVESD 明显低于对照组,LVEF 明显高于对照组,差异具有统计学意义

(t=5.136,2.636,7.495,P<0.05),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后心功能水平变化情况( $\overline{x}\pm s$ )

组别	n	时间	LEVDD(mm)	LVESD(mm)	LVEF(%)
观察组	47	治疗前	$54.47 \pm 5.73$	$39.87 \pm 9.05$	0.46±0.06
		治疗后	$40.52 \pm 5.61$	$30.47 \pm 5.37$	$0.59 \pm 0.05$
对照组	47	治疗前	$55.58 \pm 5.24$	$39.59 \pm 9.11$	0.48±0.03
		治疗后	$46.19 \pm 5.08$	$33.58 \pm 6.05$	$0.52 \pm 0.04$

2.5 两组患者心血管事件发生率比较 观察组血管再狭窄、再次血运重建、再发心肌梗死、恶性心律失常、心力衰竭、死亡等 MACE 发生率明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表5。

表 5 两组患者心血管事件发生率比较[n(%)]

组别	n	血管再狭窄	再次血运重建	再发心肌梗死	恶性心律失常	心力衰竭	死亡	MACE 发生率
观察组	47	1(2.1)	0(0.0)	1(2.1)	2(4.3)	1(2.1)	1(2.1)	6(12.8)
对照组	47	5(10.6)	3(6.4)	4(8.5)	9(19.1)	5(10.6)	4(8.5)	30(63.8)
$\chi^2$		6.075	6.612	4.080	10.601	6.075	4.080	55.033
P		0.013	0.010	0.043	0.001	0.014	0.043	0.000

#### 3 讨 论

PCI 是临床治疗心肌梗死的重要方法,采用心导管技术,将球囊扩张置入支架后支撑血管壁,开通阻塞、狭窄的冠状动脉血管腔,改善心肌血流灌注,恢复心肌功能;具有起效快,创伤小的特点,有利于患者的转归。但 PCI 中对血管内皮造成不同程度机械性损伤,暴露内膜下基质,刺激血管活性物质,激活炎性反应,促使大量炎性因子释放,加重血管内膜损伤;同时激活纤溶、凝血系统,促进血小板聚集,进而形成血栓。由于血栓不断增大,进一步导致管腔狭窄及内膜增殖[7]。因此,如何选择安全有效的药物对 PCI 治疗抗血小板凝聚显得格外重要。临床研究显示,PCI 后血小板高反应性是 AMI 患者预后不良的独立危险因素[8]。

西洛他唑为 5 型 PDEs,能够选择性抑制磷酸二酯酶活性,促使血管内腺苷酸环化酶升高,提高血小板活化水平,抑制血小板聚集,发挥调节血脂、扩张血管、抑制血管内膜增生的作用。近年来,PCI 术后应用西洛他唑可防治血小板聚集,提高心肌梗死 PCI 患者临床疗效<sup>[9]</sup>。王永光等<sup>[10]</sup>研究显示,心肌梗死患者 PCI 术后应用西洛他唑能改善心肌功能,降低MACE发生率。

TNF-α为重要的炎性因子,PCI 过程造成血管内皮损伤,促使 TNF-α释放,破坏血管内皮细胞结构,促进中性粒细胞聚集,致使内皮细胞增殖及血管狭窄,进而加重氧化应激反应,造成血管内皮损伤,并且导致血栓形成。hs-CRP 为炎性反应肝细胞合成急性时相蛋白,在 PCI 术后血栓形成中起重要作用。IL-6 是临床常见的炎性因子,可诱导细胞间黏附分子-1、hs-CRP 合成,提高纤维蛋白原水平,进一步加重炎性反应损伤,促进血栓的形成。陆卫红等[11] 研究表明,IL-6 水平与心肌梗死水平发生、发展密切相关。本研究结果显示,观察组 TNF-

α、hs-CRP、IL-6 水平明显低于对照组,提示西洛他唑可有效减轻炎性反应,提高患者预后,这与朱晓龙等[12]报道相一致。hs-cTnT 为肌肉调节蛋白质,可调节肌球蛋白与肌动蛋白的作用;CK-MB有利于肌肉收缩及细胞能力转换。临床研究证实,hs-CTnT、CK-MB水平可反映心肌损伤程度,心肌受损后,破坏心肌细胞,致使血清水平升高[13]。同时,观察组 hs-cTnT、CK-MB、血小板聚集率、PLT 明显低于对照组,提示西洛他唑可减轻患者心肌损伤程度,抗血小板聚集,郑祥等[14]研究亦证实。此外,观察组 LVEDD、LVESD 明显低于对照组,LVEF 明显高于对照组,提示西洛他唑可抑制左心室重构,改善心功能,改善患者预后。通过对两组患者 MACE 比较,提示西洛他唑能有效降低 PCI 术后 MACE 发生率,有利于患者预后。

综上所述,西洛他唑应用心肌梗死 PCI 患者可减轻炎性 反应症状,改善心功能,降低 MACE 发生率,有利于改善预后。

### 参考文献

- [1] Nozoe M, Sakamoto T, Taguchi E, et al. Clinical manifestation of early phase left ventricular rupture complicating acute myocardial infarction in the primary PCI era[J]. J Cardiol, 2014, 63(1):14-18.
- [2] Nakatsuma K, Shiomi H, Watanabe H, et al. Comparison of long-term mortality after acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention in patients living alone versus not living alone at the time of hospitalization[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(4):522-527.
- [3] Yuan S, Liu Y, Li N, et al. Impacts of Health Insurance Benefit Design on Percutaneous Coronary Intervention Use and Inpatient Costs among Patients with Acute Myo-

cardial Infarction in Shanghai, China[J]. Pharmaco Economics, 2014, 32(3): 265-275.

- [4] Won KB, Kim BK, Chang HJ, et al. Metabolic syndrome does not impact long-term survival in patients with acute myocardial infarction after successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 83(5):713-720.
- [5] Lee MS, Dahodwala MQ. Percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction due to unprotected left main coronary artery occlusion: Status update 2014[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2015, 85(3):416-420.
- [6] 宋莉,颜红兵. 2012 年 ESC 急性 ST 段抬高性心肌梗死治 疗指南[J]. 心血管病学进展,2012,33(6):688-690.
- [7] 孟宪刚,王莉. 氯吡格雷抵抗对老年冠心病合并糖尿病患者冠脉介入治疗预后的影响及危险因素[J]. 中国老年学杂志,2014,6(9);2321-2322.
- [8] 马守国. 冠脉介入干预前后急性心肌梗死患者 MMP-9、IL-6、P 选择素动态变化的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2014,18(9):1457-1460.
- [9] 武振林,王强,上官朝晖,等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死 急诊 PCI 后早期并发室性心律失常分析[J]. 中西医结合

心脑血管病杂志,2014,12(11):1405-1406.

- [10] 王永光, 叶向阳, 潘嘉西, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死 经皮冠脉介入术后远期疗效观察[J]. 中国基层医药, 2015, 22(17); 2681-2683.
- [11] 陆卫红,杨传高,薄小萍,等. 冠脉内乳酸水平对急性心肌 梗死患者症状改善和心功能的影响[J]. 海南医学,2015,26(21):3133-3135.
- [12] 朱晓龙,鱼龙浩,查理,等. 阿司匹林、氯吡格雷及西洛他 唑预防和治疗老年冠脉支架植人术后血小板高反应性的 临床效果观察[J]. 现代生物医学进展,2015,15(7):1281-1285.
- [13] 崔铁军. 氯吡格雷联合西洛他唑对行经皮冠状动脉介人 治疗的急性心肌梗死患者术后出血事件及血小板聚集率 的影响研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2015,23(7):61-63.
- [14] 郑祥,杨晓明. 西洛他唑对心肌梗死 PCI 术后患者 hs-CRP、心肌酶及 TNF-α 水平的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(7):62-65.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-03-28)

(上接第 2892 页)

(4):172-176.

- [2] 沈丰,吴红伟,孙少华,等. Rouviere 沟引导定位在腹腔镜 胆囊切除术中的应用价值[J]. 中国普外基础与临床杂志,2013,20(7):804-805.
- [3] 赵沨,王培斌,黄强. Rouviere 沟引导定位在腹腔镜胆囊 切除术中的应用价值[J]. 中国老年学杂志,2015,35 (13):3681-3682.
- [4] 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 胆囊良性疾病治疗决策的专家共识(2011 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2011,10(1):14-19.
- [5] Rothstein DH, Harmon CM, Gallbladder disease in children [J]. Semin Pediatr Surg, 2016, 25(4): 225-231.
- [6] 蔡华杰,叶百亮,韩宇,等. 腹腔镜胆囊切除术中 Rouviere 沟解剖定位及其应用价值研究[J]. 中国实用外科杂志, 2012,32(3);229-231.
- [7] 王大东,许勇,韩明明,等. 腹腔镜胆囊切除术中 Rouviere 沟引导定位的临床应用价值[J]. 现代生物医学进展, 2015,15(22):4303-4305.
- [8] 王守军,王跃,王庆文,等. Rouviere 沟定位在腹腔镜胆囊

切除术中的应用——附 750 例报告[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(8):776-778.

- [9] 申海军,陈广瑜,詹建兴,等.腹腔镜胆囊切除术气腹压力、手术时间对肝功能、颈肩痛及恶心呕吐的影响[J].中国现代医药杂志,2012,14(1);58-60.
- [10] 倪宏,李长江,项系青. 腹腔镜胆囊切除术对机体炎症反应、氧化应激及细胞免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(2):160-162.
- [11] 李成林. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术对患者血管内皮功能和炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(7):673-676.
- [12] 余华,刘明忠,孙建明,等.腹腔镜胆囊切除术对患者氧化应激水平的影响[J].中国医药导报,2013,10(27):37-39.
- [13] 董纪秀, 倪观太. 腹腔镜手术对机体免疫功能和氧化应激的影响[J]. 医学综述, 2012, 18(10): 1581-1583.
- [14] 艾尼瓦尔·克依木,张恩伟. 腹腔镜胆囊切除术对患者肝功能及免疫功能的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014,23(6):678-680.

(收稿日期:2017-03-05 修回日期:2017-05-14)

## 本刊开辟"学术前沿"栏目

为进一步提高刊物学术水平,深度介绍、探讨国内外检验、输血及临床医学的最新成果、技术及其融合、发展趋势,本刊现开辟"学术前沿"栏目。

"学术前沿"包含"专家述评"、"专题报道"两个子栏目。"专家述评"根据学科领域中的热点、焦点、难点问题,对其发展现状、进展,进行高水平的分析和评论。"专题报道"则遴选多篇稿件,多角度、多方面地围绕系列主题进行报道。

"学术前沿"栏目将为国家或省部级专利、国家或省部级基金资助的科研论文、有重大学术价值或创新性的科研成果开辟"绿色通道",优先刊发,择优刊发,欢迎各专业的有关专家投稿。