

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.01.018

不同剂量替罗非班冠状动脉内注射联合双联抗血小板药物、阿托伐他汀对 PCI 术中无血流或慢血流急性 STEMI 患者的影响

何 磊

平顶山市第二人民医院心血管内科,河南平顶山 467000

摘要:目的 探讨不同剂量替罗非班冠状动脉(简称冠脉)内注射联合双联抗血小板药物、阿托伐他汀应用于经皮冠脉介入(PCI)术中无血流或慢血流急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的效果。**方法** 回顾性选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月该院 PCI 术中无血流或慢血流急性 STEMI 患者 134 例,术前给予双联抗血小板药物、阿托伐他汀负荷量处理,术中无血流或慢血流时,给予替罗非班冠脉内注射,根据用药剂量不同分为大剂量组($n=77$)、常规剂量组($n=57$),大剂量组给予 $25\text{ }\mu\text{g/kg}$,常规剂量组给予 $10\text{ }\mu\text{g/kg}$ 。比较两组术后即刻冠脉血流情况、术后 24 h ST 段完全回落情况,术前、术后 1 个月左心室射血分数(LVEF)、脑利钠肽(BNP)水平,术前、术后 12 h 的血小板指标[血小板平均体积(MPV)、血小板计数(PLT)、血小板压积(PCT)、血小板集聚率(PAR)、血小板分布宽度(PDW)]水平,并统计术后住院期间出血事件、术后 1 个月内主要不良心血管事件(MACE)发生率。**结果** 大剂量组术后即刻心肌梗死溶栓试验(TIMI) 3 级、术后 24 h ST 段完全回落多于常规剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后 1 个月,大剂量组 LVEF 高于常规剂量组,BNP 水平低于常规剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后 12 h,大剂量组 MPV、PAR、PDW 水平低于常规剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组术后住院期间均为轻微出血,大剂量组出血发生率[7.79%(6/77)]与常规剂量组[5.26%(3/57)]比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.053, P=0.819$)。术后 1 个月内大剂量组 MACE 发生率低于常规剂量组,差异有统计学意义($\chi^2=4.023, P=0.045$)。**结论** 大剂量替罗非班冠脉内注射联合双联抗血小板药物、阿托伐他汀应用于 PCI 术中无血流或慢血流急性 STEMI 患者,抑制血小板聚集疗效确切,能改善心肌灌注,增强心功能,减少 MACE 发生,且安全性高。

关键词:替罗非班; 无血流或慢血流; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 主要不良心血管事件

中图法分类号:R542.22

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)01-0068-04

Effects of different doses of tirofiban combined with dual antiplatelet drugs and atorvastatin in patients with acute STEMI with no or slow flow during PCI

HE Lei

Department of Cardiovascular Medicine, Pingdingshan Second People's Hospital, Pingdingshan, Henan 467000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of different doses of tirofiban intracoronary injection combined with dual antiplatelet drugs and atorvastatin in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) with no or slow flow during percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** From January 2019 to January 2021, 134 patients with acute STEMI who had no or slow blood flow during PCI were selected retrospectively. They were given dual antiplatelet drugs and atorvastatin loading dose before PCI, and tirofiban was given intracoronary injection when there was no or slow blood flow during PCI. The high-dose group was given $25\text{ }\mu\text{g/kg}$. The routine dose group was given $10\text{ }\mu\text{g/kg}$. The coronary blood flow immediately after operation, complete ST segment resolution 24 hours after operation, left ventricular ejection fraction (LVEF), brain natriuretic peptide (BNP) levels before and 1 month after operation, and platelet indexes [mean platelet volume (MPV), platelet count (PLT), platelet hematocrit (PCT), platelet aggregation rate (PAR), platelet distribution width (PDW)] levels before and 12 hours after operation were compared between the two groups. The incidence of bleeding events during hospitalization and major adverse cardiovascular events (MACE) within 1 month after operation were analyzed. **Results** TIMI grade 3 immediately after opera-

作者简介:何磊,男,主治医师,主要从事心血管内科相关疾病的诊断与治疗研究。

本文引用格式:何磊.不同剂量替罗非班冠状动脉内注射联合双联抗血小板药物、阿托伐他汀对 PCI 术中无血流或慢血流急性 STEMI 患者的影响[J]. 检验医学与临床,2022,19(1):68-71.

tion and complete ST segment resolution 24 h after operation in the high-dose group were more than those in the conventional dose group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). One month after operation, LVEF of high-dose group was higher than that of conventional dose group, and BNP level was lower than that of conventional dose group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). 12 hours after operation, the levels of MPV, Par and PDW in the high-dose group were lower than those in the conventional dose group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of bleeding between the high-dose group [7.79% (6/77)] and the conventional dose group [5.26% (3/57)] ($\chi^2 = 0.053, P = 0.819$). The incidence of MACE in high-dose group was lower than that in conventional dose group, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.023, P = 0.045$). **Conclusion** High dose tirofiban intracoronary injection combined with dual antiplatelet drugs and atorvastatin can effectively inhibit platelet aggregation, improve myocardial perfusion, enhance cardiac function and reduce the occurrence of mace in patients with acute STEMI with no or slow blood flow during PCI, with high safety.

Key words: tirofiban; no blood flow or slow blood flow; acute ST segment elevation myocardial infarction; major adverse cardiovascular events

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 主要是由易损斑块破裂引发的急性闭塞性血栓。目前, 经皮冠状动脉 (以下简称冠脉) 介入 (PCI) 是治疗急性 STEMI 的有效手段, 能恢复心肌灌注, 保护心肌功能, 但部分患者行 PCI 术中会出现心肌灌注不足或不良现象, 即术中无血流或慢血流, 直接影响预后, 导致心力衰竭、恶性心律失常等发生风险增加^[1-2]。有研究发现, 血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂 (替罗非班) 能够减少血栓负荷、远端微循环栓塞, 减少无复流发生^[3-4], 但 PCI 术中应用多大剂量获益最大, 临床尚处在探索阶段。本研究观察不同剂量替罗非班在急性 STEMI 患者 PCI 术中无血流或慢血流时冠脉内使用的效果及安全性, 旨在为临床治疗提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月本院 PCI 术中无血流或慢血流急性 STEMI 患者 134 例, 根据用药剂量不同分为大剂量组 ($n = 77$)、常规剂量组 ($n = 57$)。大剂量组男 50 例、女 27 例, 年龄 46~69 岁, 平均 (57.53 ± 5.12) 岁; 心肌梗死部位: 前壁 30 例, 后壁 14 例, 下壁 21 例、右室 12 例; 植入支架数量: 1 枚 43 例, 2 枚 29 例, 3 枚 5 例。常规剂量组男 38 例, 女 19 例, 年龄 48~70 岁, 平均 (58.65 ± 4.96) 岁; 心肌梗死部位: 前壁 22 例, 后壁 11 例, 下壁 19 例, 右室 5 例; 植入支架数量: 1 枚 32 例, 2 枚 22 例, 3 枚 3 例。两组基线资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1) 符合急性 STEMI 诊断标准^[5], 发病时间在 12 h 内; (2) 梗死相关血管 PCI 治疗后、在无内膜下撕裂、夹层、血栓堵塞、痉挛等情况下前向血流 ≤ 心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 血流分级 2 级; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 凝血功能障碍; (2) 心源性休克; (3) 严重感染; (4) 既

往有陈旧心肌梗死病史; (5) 严重肝肾功能不全; (6) 有出血疾病史。

1.2 方法 所有患者 PCI 前口服 300 mg 阿司匹林 (Bayer Vital GmbH, 批准文号 H20130339)、300 mg 氯吡格雷 [赛诺菲 (杭州) 制药有限公司, 国药准字 H20056410]、40 mg 阿托伐他汀 (乐普制药科技有限公司, 国药准字 H20163270), 同时给予 4 000 IU 低分子肝素 (深圳赛保尔生物药业有限公司, 国药准字 H20052319) 皮下注射。术中出现无血流或慢血流时, 大剂量组给予 25 μg/kg 替罗非班 [远大医药 (中国) 有限公司, 国药准字 H20041165] 冠脉内注射, 常规剂量组给予 10 μg/kg 替罗非班冠脉内注射。术后低分子肝素每 12 小时给药 1 次、皮下注射 1 周, 终身口服阿司匹林每次 100 mg、1 次/天, 终身口服阿托伐他汀每次 20 mg、1 次/天, 口服氯吡格雷每次 75 mg、1 次/天, 服用 1 年后停药。

1.3 观察指标 (1) 术后即刻冠脉血流情况: 采用 TIMI 血流分级标准为 0 级, 无灌注; 1 级, 血流通过但无灌注; 2 级, 部分灌注; 3 级, 完全灌注。(2) 评价 ST 段完全回落情况: 术后 24 h 心电图评价, 完全回落, 即 ST 段回落幅度 ≥ 60%, 不完全回落, 即回落幅度 < 60%。(3) 左心室射血分数 (LVEF)、脑利钠肽 (BNP) 水平: 术前、术后 1 个月取静脉血 3 mL, 置抗凝管, 分离血浆, 以化学发光免疫分析法测定 BNP, 试剂、试剂盒由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供; 超声心动图测定 LVEF。(4) 血小板指标: 术前、术后 12 h 以全自动血液分析仪 Mythic 22 测定血小板平均体积 (MPV)、血小板计数 (PLT)、血小板压积 (PCT)、血小板集聚率 (PAR)、血小板分布宽度 (PDW)。(5) 术后住院期间出血发生率: 采用全球梗死相关动脉开通策略 (GUSTO) 出血分级为严重出血, 即颅内出血、血流动力学受损且需要干预出血; 中度出血, 即需输血, 但

血流动力学未受损的出血;轻微出血,即不符合严重和中度出血标准的出血。(6)术后 1 个月内主要不良心血管事件(MACE)发生率:任何原因的死亡、再发心肌梗死、靶病变血管再次血运重建、再发心绞痛、心力衰竭。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,两组比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05, P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组术后即刻 TIMI 3 级、术后 24 hST 段完全回落情况比较 大剂量组术后即刻 TIMI 3 级、术后

24 hST 段完全回落多于常规剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组 LVEF、BNP 水平比较 术后 1 个月,大剂量组 LVEF 高于常规剂量组,BNP 水平低于常规剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组血小板指标比较 术后 12 h,大剂量组 MPV、PAR、PDW 水平低于常规剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组术后即刻 TIMI 3 级、术后 24 hST 段完全回落情况比较[n(%)]			
组别	<i>n</i>	术后即刻 TIMI 3 级	术后 24 hST 段完全回落
大剂量组	77	65(84.42)	63(81.82)
常规剂量组	57	32(56.14)	35(61.40)
χ^2		13.101	6.948
<i>P</i>		<0.001	0.008

表 2 两组 LVEF、BNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF(%)		BNP(ng/L)	
		术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月
大剂量组	77	47.25±6.32	57.36±8.97 ^a	200.52±20.36	82.56±12.31 ^a
常规剂量组	57	48.69±7.01	52.49±8.36 ^a	206.98±22.63	98.63±14.37 ^a
<i>t</i>		1.245	3.198	1.732	6.955
<i>P</i>		0.216	0.002	0.086	<0.001

注:与同组术前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组血小板指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	MPV(fL)	PLT($\times 10^9/L$)	PCT(%)	PAR(%)	PDW(%)
术前						
大剂量组	77	13.26±2.05	222.56±30.48	0.18±0.05	56.32±12.17	19.23±1.25
常规剂量组	57	13.57±2.12	219.96±28.56	0.19±0.06	54.36±11.59	18.94±1.16
<i>t</i>		0.853	0.501	1.051	0.941	1.369
<i>P</i>		0.395	0.617	0.295	0.349	0.173
术后 12 h						
大剂量组	77	10.05±1.69 ^a	216.59±29.64	0.19±0.07	30.57±8.63 ^a	16.17±1.27 ^a
常规剂量组	57	11.36±1.47 ^a	217.83±27.36	0.20±0.08	41.73±10.26 ^a	17.36±1.34 ^a
<i>t</i>		4.685	0.247	0.769	6.826	5.238
<i>P</i>		<0.001	0.805	0.443	<0.001	<0.001

注:与同组术前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组术后住院期间出血发生率比较 两组术后住院期间均为轻微出血,大剂量组出血发生率[7.79%(6/77)]与常规剂量组[5.26%(3/57)]比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.053, P=0.819$)。

2.5 两组 MACE 比较 术后 1 个月内大剂量组 MACE 发生率为 6.49%(5/77),其中再发心肌梗死 1 例,再发心绞痛 2 例,心力衰竭 2 例,常规剂量组 MACE 发生率为 17.54%(10/57),其中再发心肌梗死 2 例,再发心绞痛 4 例,心力衰竭 4 例,大剂量组

MACE 发生率低于常规剂量组,差异有统计学意义($\chi^2=4.023, P=0.045$)。

3 讨 论

PCI 是目前急性 STEMI 的主要治疗方法,但 PCI 术中存在斑块脱落、破裂风险,可导致远端血管栓塞,心肌微循环阻塞,造成微循环障碍,并进一步激活血小板,增加黏附聚集,引起心肌再灌注不良,最终引发无复流或慢血流,影响预后^[6-7]。因此,需采取积极抗血小板治疗、强化抗凝,以减少血栓栓塞和无复

流现象的发生,防止梗死面积扩大。

替罗非班通过甘氨酸、精氨酸、天冬氨酸序列占据血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa的交联位点,竞争性抑制血小板聚集,阻断血小板激活、聚集的最后共同通路,防止血栓形成,有助于减少 PCI 术中微血栓形成、脱落,预防慢血流及无复流现象出现^[8-9]。而血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂应用于急性 STEMI 患者的疗效与其使用剂量紧密相关,替罗非班早期临床模拟试验中,建议将 10 μg/kg 作为常规剂量,但是随着药物洗脱支架不断更新,血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂的临床疗效及减少心血管事件优势逐渐减弱,多数学者建议剂量增加至 25 μg/kg^[10-12]。本研究中急性 STEMI 患者 PCI 术前给予双联抗血小板药物、阿托伐他汀负荷量处理,术中冠脉内推注不同剂量替罗非班,观察疗效及安全性,发现在 PCI 术中出血慢血流及无复流时,替罗非班推注能明显改善心肌灌注,而大剂量组术后即刻 TIMI 3 级、术后 24 hST 段完全回落多于常规剂量组,其原因可能为:糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体在血小板黏附聚集中起决定作用,替罗非班剂量越大,阻断纤维蛋白原与糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体的效果就越明显。进一步观察血小板指标情况发现,术后 12 h,大剂量组 MPV、PAR、PDW 水平低于常规剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$),更加证实大剂量应用抑制血小板聚集的疗效更为确切,有助于改善微循环灌注。

此外,本研究对比术后 1 个月 LVEF、BNP 水平变化,发现大剂量组改善程度更为明显,这与大剂量应用,强化抗血小板治疗,进一步抑制微血栓形成,改善心肌灌注有关,从而有效改善心功能。本研究显示,大剂量组 MACE 发生率低于常规剂量组,差异有统计学意义($\chi^2=4.023, P=0.045$),说明大剂量替罗非班能获得更高临床效益,可能与此剂量能更好改善心脏微循环及心功能有关。

安全性方面,血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂可能会增加出血风险,本研究结果显示,两组术后住院期间均为轻微出血,大剂量组出血发生率[7.79%(6/77)]与常规剂量组[5.26%(3/57)]比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.053, P=0.819$),可见大剂量应用未增加出血事件发生,安全性良好。

综上所述,大剂量替罗非班冠脉内注射联合双联抗血小板药物、阿托伐他汀应用于 PCI 术中无血流或慢血流急性 STEMI 患者,抑制血小板聚集疗效确切,能改善心肌灌注,增强心功能,减少 MACE 发生,且

安全性高。

参考文献

- [1] 丁琦,王淑红,冯晔子,等.急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状介入治疗术中慢血流/无复流的危险因素分析[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(3):364-369.
- [2] 曹梦珠,乔增勇.急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊冠状动脉支架置入后慢血流或无复流现象的影响因素[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(3):257-260.
- [3] 程建新,李治国,李源.替罗非班不同用药方式对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌灌注及心功能的影响[J].山西医药杂志,2020,49(21):2966-2968.
- [4] 崔小霞,褚莉茗,林允直,等.早期应用替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后冠脉血流及并发症影响的 Meta-分析[J].药物评价研究,2020,43(12):2542-2549.
- [5] 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.
- [6] 金彦彦,白融,叶明,等.不同抗血小板治疗策略对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉血流及预后的影响[J].中国介入心脏病学杂志,2019,27(6):340-346.
- [7] 王丽娟,高建凯,韩志领,等.替罗非班联合替格瑞洛和阿司匹林在老年急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗中的临床疗效[J].药物评价研究,2019,42(4):734-738.
- [8] 简新闻,樊泽元,季汉华,等.冠脉内替罗非班联合硝酸甘油预处理对 NST-ACS 患者 PCI 术中无复流的预防作用[J].心血管康复医学杂志,2020,29(1):41-44.
- [9] MA Q, MA Y, WANG X, 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(6):1121-1132.
- [10] 王学忠,王岳松,汪韶君,等.冠脉内注射高剂量替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死直接 PCI 术后碎裂 QRS 波的影响[J].心脏杂志,2017,29(5):563-566.
- [11] 刘博,于学忠.不同剂量替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗早期应用的疗效评价[J].临床急诊杂志,2017,18(8):583-587.
- [12] 蔡海鹏,阮君英,林祖近,等.冠状动脉内注入大剂量替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死直接经皮冠状动脉介入治疗中的应用研究[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(2):181-184.

(收稿日期:2021-05-11 修回日期:2021-11-09)