

国产替罗非班对老年急性冠脉综合征介入治疗患者近远期预后的影响

张玉霄 卢才义 周圣华 薛桥 高磊 田进文 高伟 陈瑞 翟金月 李丽君

【摘要】 目的 评价国产替罗非班对老年急性冠脉综合征(ACS)接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者近期和远期预后的影响。方法 选择接受 PCI 治疗的 325 例年龄 ≥ 60 岁的 ACS 患者,根据是否使用替罗非班分为替罗非班组(210 例)和对照组(115 例)。两组患者术中均植入药物洗脱支架,口服阿司匹林+氯吡格雷;替罗非班组在此基础上加用替罗非班。比较两组基线资料,支架植入即刻心肌梗死溶栓血流(TIMI)3 级的比例,支架内血栓发生率,轻微出血、大出血和血小板减少发生率,术后 30 d 和 12 个月的病死率、心肌梗死(心梗)和靶血管血运重建(TVR)的发生率。结果 替罗非班组 PCI 后即刻 TIMI 血流 3 级的比例高于对照组(99.05% 比 94.78%, $P < 0.05$),支架内血栓发生率明显低于对照组(0.47% 比 2.61%, $P < 0.05$);替罗非班组术后 30 d 和 12 个月病死率、心梗和 TVR 发生率明显低于对照组(30 d:0, 0.47%, 0.47% 比 2.61%、3.48%、2.61%;12 个月:0, 0.47%, 0.47% 比 2.61%、5.22%、5.22%, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);替罗非班组轻微出血发生率高于对照组,但差异无统计学意义(7.14% 比 4.35%, $P > 0.05$);两组均无大出血病例;替罗非班组血小板减少发生率较对照组有所升高(0.95% 比 0, $P > 0.05$)。结论 国产替罗非班可明显改善老年 ACS 患者 PCI 术后即刻 TIMI 血流状况,有效降低支架内血栓发生率,减少术后 30 d 和 12 个月的病死率及心梗和 TVR 发生率,且不增加大出血和血小板减少的发生,从而改善患者的近期和远期预后。

【关键词】 急性冠脉综合征; 老年; 经皮冠状动脉介入术; 替罗非班; 预后

Tirofiban improved the prognosis of scenior acute coronary syndrome patients received percutaneous coronary intervention ZHANG Yu-xiao, LU Cai-yi, ZHOU Sheng-hua, XUE Qiao, GAO Lei, TIAN Jin-wen, GAO Wei, CHEN Rui, ZHAI Jin-yue, LI Li-jun. The Institute of Geriatric Cardiology, the General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: LU Cai-yi, Email: cylu2000@sina.com

【Abstract】 **Objective** To examine if tirofiban may improve the prognosis in aged acute coronary syndrome (ACS) patients received percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Three hundred and twenty-five ACS patients (age ≥ 60 years), all received drug-eluting stents implantation, were assigned into tirofiban group ($n=210$) to receive tirofiban+aspirin and clopidogrel and control group ($n=115$) to received aspirin and clopidogrel only. The incidence of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade 3 after PCI, in-stent thrombosis, slight/severe bleeding, platelet decrease, myocardial infarction (MI) and target vessel revascularization (TVR) within 30 days and 12 months after PCI and 30 days and 12 months mortality post PCI. **Results** In comparison with the control group, the tirofiban group had significantly higher TIMI grade 3 flow after PCI (99.05% vs. 94.78%, $P < 0.05$), lower in-stent thrombosis (0.47% vs. 2.61%, $P < 0.05$), as well as lower mortality, MI, and TVR in 30 days and 12 months after PCI (30 days: 0, 0.47% and 0.47% vs. 2.61%, 3.48% and 2.61%; 12 months: 0, 0.47% and 0.47% vs. 2.61%, 5.22% and 5.22%, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). No significant difference was found (both $P > 0.05$) in slight bleeding (7.14% vs. 4.35%) and severe bleeding (0 vs. 0) between tirofiban group and control group. A slight difference in thrombocytopenia was found between tirofiban group and control group (0.95% vs. 0), but it failed to reach the level of statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusions** Tirofiban may improve the TIMI grade flow in senior ACS patients after PCI. It also decreases the incidence of in-stent thrombosis, mortality, MI, and TVR in 30 days and 12 months after PCI, without causing increase in severe bleeding and plateletpenia. Therefore, it may improve the short/long-term prognosis for these patients.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Elderly; Percutaneous coronary intervention; Tirofiban; Prognosis

急性冠脉综合征(ACS)是心内科危重症之一,文献报道我国非 ST 段抬高型 ACS(NSTEACS)患

者发病 2 年内以猝死或心律失常为第一位死因,合理的药物治疗对主要死亡有一定保护作用^[1]。缺血综合征治疗中血小板受体抑制研究(RESTORE)和不稳定体征症状缺血综合征患者治疗中血小板受体抑制研究(PRISM-PLUS)证明,替罗非班可显著降

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.12.006

作者单位,100853 北京,解放军总医院老年心血管病研究所

通信作者,卢才义,Email:cylu2000@sina.com

低 ACS 患者术后 7 d 和 6 个月的不良心血管事件发生率^[2-3]。国内小样本 30 d 观察结果显示,在阿司匹林和氯吡格雷治疗的基础上,应用国产替罗非班对接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的老年 ACS 患者是安全有效的^[4-5],但其远期效果尚不清楚,本研究对此进行了观察,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择和分组:2006 年 1 月至 2009 年 8 月接受 PCI 治疗的 325 例老年(年龄≥60 岁)ACS 患者,根据是否使用替罗非班(商品名:欣维宁,武汉远大制药厂生产)分为替罗非班组和对照组。替罗非班组 210 例中男 178 例、女 32 例,平均年龄(65.2±10.5)岁;对照组 115 例中男 96 例、女 19 例,平均年龄(64.5±9.2)岁。病例排除标准:①顽固性高血压〔收缩压>180 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压>110 mm Hg〕者;②48 h 内接受过静脉溶栓治疗者;③活动性消化道溃疡者;④活动性出血或有明显出血倾向者;⑤血小板计数(PLT)<100×10⁹/L 或血小板功能异常者;⑥3 个月内脑卒中者;⑦1 个月内行冠状动脉旁路移植术(CABG)和 6 个月内接受 PCI 治疗者;⑧严重肝、肾功能异常者;⑨心源性休克者。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属的知情同意。

1.2 PCI 操作及成功标准:采用经股动脉或桡动脉途径,由熟练的心脏介入医师完成 PCI 手术。PCI 成功标准:①靶血管心肌梗死溶栓血流(TIMI)2 级或以上;②残余狭窄<20%;③无支架近远端明显夹层、死亡和急诊 CABG 等并发症。

1.3 抗血小板和抗凝方法:①替罗非班组:PCI 术前 24 h 使用阿司匹林和氯吡格雷各 300 mg;在导丝通过靶病变前,静脉注射负荷量的替罗非班(10 μg/kg),术中和术后以 0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹持续静脉泵入至少 36 h;肌酐清除率<30 ml/min 者替罗非班剂量减半。②对照组:PCI 术前 24 h 用阿司匹林和氯吡格雷各 300 mg;对于高凝倾向、慢血流和术中植入 3 枚以上支架者,术后酌情给低分

子肝素 3~5 d 皮下注射。③所有患者术中使用普通肝素抗凝;术后阿司匹林 100 mg/d 长期口服;氯吡格雷 75 mg/d,至少 12 个月。

1.4 观察指标:观察各组基线资料、支架植入即刻 TIMI 血流 3 级比例,支架内血栓发生率,轻微出血、大出血和血小板减少发生率,术后 30 d 和 12 个月的病死率、心肌梗死(心梗)和靶血管血运重建(TVR)发生率。出院后通过电话和门诊随访事件发生情况。

1.5 相关定义:大出血和轻微出血定义同 TIMI 定义标准^[6]。血小板减少定义为 PLT<100×10⁹/L 但>50×10⁹/L;严重血小板减少定义为 PLT<50×10⁹/L。

1.6 统计学处理:计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;统计学检验用 SPSS 10.0 软件进行处理,*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较(表 1):替罗非班组高危 ACS 患者,即 NSTEMI 和 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的比例明显高于对照组(均 *P*<0.05),而相对低危的不稳定型心绞痛(UA)则明显少于对照组(*P*<0.01);在合并其他心血管病、既往心梗、合并糖尿病及心功能情况方面两组比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。

2.2 PCI 即刻靶血管前向血流(表 2):替罗非班组 PCI 即刻靶血管 TIMI 3 级血流比例明显高于对照组(*P*<0.05)。

2.3 支架内血栓发生率(表 2):替罗非班组支架内血栓发生率明显低于对照组(*P*<0.05);替罗非班组 1 例术后 6 d 发生支架内血栓;对照组 3 例分别于术后 36 h、4 d 和 7 d 发生急性心肌梗死(AMI),并经冠状动脉造影(CAG)证实为支架内血栓形成。

2.4 术后 30 d 内病死率、心梗和 TVR 发生率比较(表 2):替罗非班组无死亡,其中 1 例患者于术后 6 d 发生 AMI,经 CAG 证实支架内血栓形成,给予经导管抽栓、经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)以

表 1 325 例老年 ACS 患者的基线资料

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	基础疾病(例(%))					心功能(例(%))				
		男	女		UA	NSTEMI	STEMI	合并高血压	合并糖尿病	有 PCI 病史	OMI	I 级	II 级	III 级
替罗非班组	210	178	32	65.2±10.5	178(84.76) ^a	24(11.43) ^b	8(3.81) ^b	101(48.10)	39(18.57)	11(5.24)	12(5.71)	20(9.52)	8(3.81)	3(1.43)
对照组	115	96	19	64.5±9.2	110(95.65)	5(4.35)	0(0)	52(45.22)	21(18.26)	6(5.22)	6(5.22)	12(10.43)	4(3.48)	1(0.87)

注:ACS,急性冠脉综合征,UA,不稳定型心绞痛,NSTEMI,非 ST 段抬高型心肌梗死,STEMI,ST 段抬高型心肌梗死,PCI,经皮冠状动脉介入治疗,OMI,陈旧性心肌梗死,与对照组比较,^a*P*<0.01,^b*P*<0.05

表 2 替罗非班对老年 ACS 患者 PCI 术后近期和远期效果的影响

组别	例数	靶血管前向血流[例(%)]		支架内血栓[例(%)]		30 d 随访[例(%)]		
		TIMI 2 级	TIMI 3 级	急性、亚急性血栓	晚期血栓	死亡	心肌梗死	TVR
替罗非班组	210	2(0.95) ^a	208(99.05) ^a	1(0.47) ^a	0(0)	0(0)	1(0.47) ^a	1(0.47) ^a
对照组	115	6(5.22)	109(94.78)	3(2.61)	0(0)	3(2.61)	4(3.48)	3(2.61)

组别	例数	12 个月随访[例(%)]			出血及血小板减少并发症[例(%)]				
		死亡	心肌梗死	TVR	轻微出血	需要输血的出血	致命性出血	血小板减少	严重血小板减少
替罗非班组	210	0(0)	1(0.47) ^b	1(0.47) ^b	15(7.14)	0(0)	0(0)	2(0.95)	0(0)
对照组	115	3(2.61)	6(5.22)	6(5.22)	5(4.35)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

注:PCI,经皮冠状动脉介入治疗,TIMI,心肌梗死溶栓血流,TVR,靶血管血流重建;与对照组比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01

及强化抗血小板治疗后康复出院。对照组 1 例因 NSTEMI 行 PCI 治疗者术后 20 d 院外猝死;3 例分别于术后 36 h、4 d、7 d 发生 AMI,经急诊 CAG 证实为支架内血栓,第 1 例经 PCI 治疗康复出院,第 2 例在急诊 CAG 过程中心搏骤停,救治无效死亡,第 3 例 CAG 证实为支架内血栓形成,经 PTCA 后恢复前向血流 TIMI 3 级,但患者很快发生心源性休克死亡。

2.5 术后 12 个月病死率、心梗和 TVR 发生率(表 2):替罗非班组 190 例(90.48%)和对照组 105 例(91.30%)患者接受了电话或门诊随访。术后 30 d 至 12 个月,替罗非班组无新增死亡和心梗病例,1 例 TVR;对照组无新增死亡病例, NSTEMI 2 例, TVR 3 例(2 例 PCI、1 例 CABG)。

2.6 出血及血小板减少并发症(表 2):替罗非班组轻微出血发生率高于对照组,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。替罗非班组轻微出血表现为肉眼血尿 8 例(其中 2 例合并穿刺部位血肿),鼻腔和牙龈出血 4 例,肌肉注射部位血肿 2 例,呕血 1 例;对照组轻微出血表现为肉眼血尿 2 例,球结膜出血 1 例,穿刺部位血肿 2 例。两组均无大出血病例发生。两组血小板减少发生率无明显差异(*P*>0.05),替罗非班组 2 例术后血小板减少,但均>80×10⁹/L,经严密观察、停用替罗非班 48 h 后复查 PLT 恢复正常;对照组 1 例 PLT 由 160×10⁹/L 降至 110×10⁹/L,继续口服阿司匹林和氯吡格雷。

3 讨论

替罗非班对 NSTEMI 患者治疗的安全性和有效性已经得到证明^[3,6]。因为替罗非班存在出血甚至致命性出血的风险^[3,7],所以在老年 ACS 患者中应用的安全性成为最为关注的问题之一。目前为止,关于替罗非班在老年 ACS 患者接受 PCI 治疗的安全性和有效性的研究较少且样本量相对较小,其远期效果尚不清楚。本研究中将同期接受 PCI 治疗的

老年 ACS 患者进行了对比观察,结果发现:尽管替罗非班组心梗患者比例明显高于对照组,但 PCI 即刻靶血管 TIMI 血流 3 级的比例仍明显高于对照组,说明在老年 ACS 患者中使用替罗非班强化抗血小板治疗可以达到改善心肌灌注的目的。

经过围手术期、术后 30 d 和 12 个月的随访发现:在阿司匹林和氯吡格雷基础上,联合使用替罗非班可有效减少老年 ACS 患者 PCI 术后急性、亚急性及晚期支架内血栓发生率。冠脉内血栓形成主要与血小板激活有关,阿司匹林通过抑制血栓素 A₂ (TXA₂)诱导的血小板聚集发挥抗血小板作用;而氯吡格雷则通过抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集发挥抗血小板作用;二者分别不可逆地阻断了血小板活化的其中一条途径,而不是血小板与纤维蛋白原交联的最终途径。因此,阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板不能完全避免血栓事件的发生,而且因为其作用的不可逆性,所以在血小板的生命周期中,患者都存在出血风险。而替罗非班则是通过与血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体结合,竞争性抑制纤维蛋白原和(或)血管性血友病因子(vWF)介导的血小板聚集而发挥其抗栓作用,此途径是血小板血栓形成的最后共同通路。因此,在阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板基础上加用替罗非班可以更有效、更彻底地抑制血小板聚集,防止血小板血栓的形成,从而有效预防 PCI 术后不良心脏事件的发生。替罗非班的半衰期为 1.5~4.0 h,加之其作用的可逆性,因此,在减少因血栓形成导致的心脏缺血事件发生的同时,与阿司匹林和氯吡格雷相比,可以缩短患者的出血风险持续时间。

关于替罗非班的近期和远期疗效,本结果显示:替罗非班可有效减少老年 ACS 患者 PCI 术后 30 d 病死率及心梗和 TVR 发生率,这种获益至术后 12 个月依然存在。可以认为,替罗非班组的近期获益与 PCI 术后靶血管血流改善及支架内血栓形成风险降

低密切相关;而远期事件率的减少则得益于早期更有效的抗血小板治疗对靶血管血栓形成风险的降低,达到持续改善心肌缺血的目的,减少与心肌缺血相关的不良事件发生率,从而改善患者预后。

替罗非班的主要副作用是出血和血小板减少。本研究发现:替罗非班组肉眼血尿、鼻腔和牙龈出血以及肌肉注射部位出血等轻微出血的发生率略高于对照组,但二者之间差异无统计学意义。替罗非班组亚急性支架内血栓形成而行急诊 PCI 的 1 例患者,因靶血管血栓负荷较重,术中及术后 2 周采用多种抗凝及抗血小板药物联合抗栓治疗,于术后 15 h 呕血约 30 ml,因发现及时,经给予口服凝血酶等局部止血处理后出血立即停止,没有输血或输血小板。同时在临床中我们还发现:高龄、低体重、PCI 术程较长(>120 min)及高血压病史较长者易发生出血并发症,与国外的研究发现^[7]相似。

综上,经过对两组患者的观察研究发现:国产替罗非班可明显改善老年 ACS 患者 PCI 术后即刻 TIMI 血流状况,有效降低急性、亚急性和晚期支架内血栓的发生率,显著减少术后 30 d 和 12 个月的病死率及心梗和 TVR 的发生率,且不增加大出血和血小板减少的发生,从而改善了患者的近期和远期预后,其中高危患者获益更多。因此,老年 ACS 患者 PCI 术中及术后使用替罗非班是安全有效的。但对于高龄、体重偏低、PCI 术程较长、既往有高血压以及术中和术后强化抗凝和抗血小板治疗的患者,建议加强 PLT、血小板聚集功能、血红蛋白及临床

出血情况监测,对有严重出血倾向者建议备血小板,以防致命性出血事件的发生。

参考文献

- [1] 梁岩,谭慧琼,朱俊,等.我国非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者猝死或心律失常死亡事件危险因素分析.中国危重病急救医学,2005,17,142-145.
- [2] The RESTORE investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Randomized efficacy study of tirofiban for outcomes and restenosis. Circulation, 1997, 96, 1445-1453.
- [3] Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med, 1998, 338, 1488-1497.
- [4] 彭志松,叶飞,陈绍良,等.血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂治疗老年 ACS 的研究.实用老年医学,2006,20,331-332.
- [5] 陈忠,马根山,冯毅,等.国产替罗非班在高龄急性冠状动脉综合征患者介入治疗中的应用.中国介入心脏病学杂志,2006,14,365-368.
- [6] Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management (PRISM) study investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. N Engl J Med, 1998, 338, 1498-1505.
- [7] Huynh T, Piazza N, DiBattiste PM, et al. Analysis of bleeding complications associated with glycoprotein IIb/IIIa receptors blockade in patients with high-risk acute coronary syndromes, insights from the PRISM-PLUS study. Int J Cardiol, 2005, 100, 73-78.

(收稿日期:2011-08-20)

(本文编辑:李银平)

• 消息 •

中国科技论文统计结果:2001—2010 年国际论文累计被引用篇数较多的前 20 位医院排名

单位	被引用篇数	被引用次数	排名	单位	被引用篇数	被引用次数	排名
四川大学华西医院	1 298	7 205	1	山东大学齐鲁医院	499	2 550	11
第四军医大学西京医院	857	5 976	2	中国医学科学院阜外心血管病医院	493	4 056	12
浙江大学医学院第一附属医院	737	4 616	3	浙江大学医学院第二附属医院	490	3 136	13
上海交通大学医学院附属瑞金医院	725	6 417	4	北京协和医院	466	3 284	14
华中科技大学附属同济医院	636	3 703	5	中南大学湘雅二医院	439	3 444	15
北京大学第一医院	623	5 588	6	南京军区南京总医院	438	3 027	16
解放军总医院	616	3 692	7	复旦大学附属中山医院	407	3 596	17
华中科技大学附属协和医院	601	3 034	8	北京大学第三医院	398	2 554	18
中山大学第一附属医院	523	3 669	9	复旦大学附属华山医院	386	2 619	19
南京医科大学第一附属医院	508	3 134	10	上海市第六人民医院	385	2 059	20

2010 年度中国百种杰出学术期刊

日前科技部中国科技信息研究所公布了 2010 年中国科技论文统计结果。根据《中国科学技术期刊综合评价指标体系》,采用分层分析法,由专家打分确定了重要指标的权重,对各学科的每种期刊进行了综合评定,评出了 2010 年度“中国百种杰出学术期刊”,其中医药卫生类期刊有 30 种,分别为:CHINESE MEDICAL JOURNAL、中华医学杂志、中华外科杂志、中华儿科杂志、中华结核和呼吸杂志、中华神经科杂志、中华流行病学杂志、中华口腔医学杂志、中华骨科杂志、中华耳鼻咽喉头颈外科杂志、中华护理杂志、中华医院感染学杂志、中国危重病急救医学、中国病理生理杂志、中国药理学通报、中国中西医结合杂志、中国感染与化疗杂志、中国心理卫生杂志、中国中药杂志、中国公共卫生、中国实用外科杂志、中国医学影像技术、中国疫苗和免疫、生理学报、药学报、中草药、癌症、WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY、第二军医大学学报、第三军医大学学报。