

• 研究报告 •

单用替罗非班与联用地尔硫草对经皮冠状动脉介入治疗后 逆转无复流现象的疗效比较

高丽华, 何洪月, 胡亚力

(河北省沧州市人民医院心内科, 河北 沧州 061000)

【摘要】 目的 探讨血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(替罗非班)联合地尔硫草在治疗冠心病经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中无复流现象的临床疗效。**方法** 选择2004年5月—2008年11月本院行急诊PCI中发生无复流的患者98例。按随机原则分为单用组和联用组。单用组于PCI后应用替罗非班5 ml/h, 联用组则在单用组基础上冠脉内推注地尔硫草0.2 mg, 持续用药48 h。于用药前及用药后10 min观察心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流变化。**结果** 两组用药后均能明显改善TIMI血流及TIMI血流计数帧数, 且联用组效果更显著(P 均 <0.05)。无一例发生严重并发症, 亦无一例死亡。**结论** 替罗非班是治疗冠心病PCI中无复流的有效药物。冠状动脉内联合应用替罗非班和地尔硫草可显著改善急性心肌梗死(AMI)后无复流现象。

【关键词】 替罗非班; 地尔硫草; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 无复流

中图分类号: R969 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.018

无复流现象(NRP)指在急性心肌梗死(AMI)血运重建后, 梗死相关血管(IRA)恢复再通, 管腔内也无机械性阻塞(明显残留狭窄、大血栓、血管壁夹层及痉挛等)存在, 但其供应的心肌组织仍未能获得有效灌注[心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级0~2级]的现象^[1]。目前还没有一种机制能完全解释这一现象, 研究证实是多种因素共同作用, 包括冠状动脉(冠脉)微血管内皮细胞肿胀、白细胞阻塞及渗透、红细胞停滞、血管外心肌细胞水肿坏死、毛细血管和内皮细胞完整性破坏及血小板激活、微栓塞等, 造成微血管损伤和微循环障碍, 从而导致无复流的发生^[2]。经皮冠脉介入治疗(PCI)是AMI患者IRA重建的首选方法。然而, NRP却使患者从PCI中的收益大为降低, 不能实现心肌组织水平的有效再灌注, 往往预示着临床预后不良, 表现为心功能下降、心室扩大、左室重构明显、病死率增加等。研究证实血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GpⅡb/Ⅲa)受体拮抗剂可明显改善NRP, 并降低患者病死率^[3]。本研究中拟观察冠脉内联合应用地尔硫草与替罗非班(商品名欣维宁)是否能更好地逆转NRP, 报告如下。

1 临床资料

1.1 对象: 2004年5月—2008年11月

作者简介: 高丽华(1973-), 女(汉族), 河北省人, 主治医师, Email: chinacz-tina@163.com。

本院356例AMI患者中98例接受PCI时有NRP。其中男66例, 女32例, 年龄33~81岁, 平均(54±27)岁。AMI诊断均符合世界卫生组织(WHO)标准。入选标准: 术后残余狭窄率 $\leq 10\%$; TIMI ≤ 2 级; 无急性PCI机械并发症, 如管壁夹层、内膜下撕裂、血栓栓塞、急性支架腔内血栓形成; 无心外膜下持久性冠脉痉挛。按随机原则将患者分为单用组和联用组, 两组患者一般情况比较差异无统计学意义, 有可比性(表1)。

1.2 治疗方法: 患者入院后常规给予抗血小板、抗凝、 β -受体拮抗剂、他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等药物治疗; 均经右侧股动脉行选择性冠脉造影。以残余狭窄率 $\leq 10\%$ 为血管开通标准, 对管腔开通后仍有冠脉前向血流障碍(TIMI ≤ 2 级)者, 予硝酸甘油200 μ g

冠脉内“弹丸”式注射, 3 min后行冠脉造影观察血流变化, 确认NRP为非冠脉痉挛因素所致, 并除外撕裂、夹层及其他PCI机械并发症。5 min后, 单用组应用替罗非班5 ml/h(250 μ g), 术后持续用药48 h。联用组在单用组基础上冠脉内推注地尔硫草0.2 mg。

1.3 观察指标及方法: 于用药前及用药后10 min观察患者TIMI血流变化。

1.4 统计学方法: 采用SPSS 10.0统计软件进行数据处理, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 结果(表2): 两组用药前TIMI血流变化比较差异无统计学意义; 用药后10 min TIMI血流分级和TIMI血流计数帧数均较治疗前改善, 且联用组改善程

表1 两组患者的一般情况比较

组别	例数	IRA(例)			TIMI血流0级/1级(例/例)	
		前降支	回旋支	右冠脉	用药前	用药后
单用组	50	14	17	19	5/21	0/0
联用组	48	16	15	17	3/18	0/0

表2 两组患者用药前后TIMI血流变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TIMI血流分级(级)		TIMI血流计数帧数(帧)	
		用药前	用药后10 min	用药前	用药后10 min
单用组	50	1.15±0.24	2.32±0.32 ^a	84.23±13.25	39.06±6.35 ^a
联用组	48	1.23±0.30	2.96±0.27 ^{ab}	88.68±14.58	30.26±5.23 ^{ab}

注: 与本组用药前比较, ^a $P < 0.05$; 与单用组比较, ^b $P < 0.05$

度较单用组显著(P 均 <0.05)。

2 讨论

应用 PCI 进行血运重建开通 IRA 是目前 AMI 治疗中恢复血流再灌注的直接有效方法。但临床工作中发现,成功的血管开通并不都意味着冠脉达到 TIMI 3 级前向血流和恢复有效的心肌组织再灌注,NRP 使患者从 PCI 中的收益大为降低,不能实现心肌组织水平的有效再灌注。NRP 常与广泛而严重的心肌损害、进行性左室扩张以及充血性心力衰竭的增加相关,是心源性猝死和心脏恶性事件的独立危险因素。因此,探寻切实有效的药物治疗 PCI 后出现的 NRP 是必要的。

目前 NRP 发生的确切机制尚不明,国内外研究证实,缺血/再灌注致内皮损伤和微血管损害、血小板活化和微栓子形成、微血管痉挛以及氧自由基形成等是 NRP 的重要病理基础,在 PCI 时发生的机制还包括粥样斑块碎屑的远端血管堵塞,导致微循环阻力增加,因此,微循环障碍是发生 NRP 的关键环节。改善微循环、减少微循环阻力、使心肌组织得到组织水平的有效再灌注,应成为预防和逆转 NRP 的主要措施^[4]。

研究表明血小板在心肌组织微血管灌注中可能起重要作用^[5-6],血小板一旦黏附于内皮可释放多种物质调节内皮功能,特别是白细胞黏附和浸润,从而加重 NRP^[7]。抗血小板治疗对 PCI 后 NRP 有重要作用。常用的抗血小板制剂阿司匹林、氯吡格雷仅作用于血小板聚集的初始环节,而血小板 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂可作用于血小板聚集的最终共同通路,拮抗纤维蛋白原与血小板 GP IIb/IIIa 受体结合,抑制血小板活化、黏附和聚集,从而阻止动脉血栓形成,减轻病变部位的血栓负荷^[8]。替罗非班是一种高效、高选择性血小板 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂,除拮抗 GP IIb/IIIa 受体外,还有改善血管内皮功能的作用^[9-10],其治疗无复流作用不仅能改善内皮细胞介导的舒张血管功能,还与其稳定粥样斑块处内皮和平滑肌细胞功能有关^[11]。国外临床试验结果表明,早期应用 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂可改善 IRA、TIMI 血流,明显改善再灌注治疗效果和预后^[12-13]。

欣维宁(盐酸替罗非班)为血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂之一,可明显改善 PCI 后的 NRP,在国内上市不

久,应用经验有限,尤其在冠脉内直接注射少有报道。最近,本院在 AMI 急诊 PCI 中探索应用欣维宁冠脉内直接注射取得了一定的经验。

还有研究证实冠脉内应用钙拮抗剂对逆转 NRP 有明显作用^[14];钙拮抗剂具有防治冠脉痉挛、改善冠脉微循环障碍的作用,可预防 AMI 患者 PCI 中冠脉无复流;钙通道阻滞剂有扩张大动脉和远端血管,减少毛细血管和毛细血管后静脉中白细胞黏附,降低细胞内钙离子超负荷等作用;钙拮抗剂通过解除冠脉痉挛而减少无复流的发生,常用维拉帕米和地尔硫草可明显改善冠脉血流,患者能很好耐受。地尔硫草主要作用是抑制心肌或血管平滑肌膜除极时 Ca^{2+} 内流,对心膜下大冠脉和心内膜下微动脉均有较强的扩张作用,可解除微血管痉挛,增加 AMI 再灌注后冠脉血流。

我们以前的研究证实了急性冠脉综合征行介入治疗患者应用替罗非班是安全、有效的^[15]。本研究结果显示,冠脉内联合应用地尔硫草和替罗非班治疗 AMI 后 NRP 安全可行且效果较单用替罗非班更为显著,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog [J]. J Clin Invest, 1974, 54(6): 1496-1508.
- [2] 杨跃进. 经皮冠状动脉介入治疗中无再流的诊断、治疗和预防[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(7): 662-664.
- [3] 关伟, 李广平, 焦占全, 等. 替罗非班对急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者介入治疗无复流的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(6): 379.
- [4] Johnson WB, Malone SA, Pantely GA, et al. No reflow and extent of infarction during maximal vasodilation in the porcine heart [J]. Circulation, 1988, 78(2): 462-472.
- [5] Anderson KM, Califf RM, Stone GW, et al. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(8): 2059-2065.
- [6] Saitonh S, Onogi F, Aikawa K, et al. Multiple endothelial injury in epicardial coronary artery induces downstream microvascular spasm as well as remodeling partly via thromboxane A_2 [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(1): 308-315.
- [7] Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GP IIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), α v β 3 integrin, and GP I b α [J]. J Exp Med, 1998, 187(3): 329-339.
- [8] Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine [J]. N Engl J Med, 1995, 332(23): 1553-1559.
- [9] Warnholtz A, Ostad MA, Heitzer T, et al. Effect of tirofiban on percutaneous coronary intervention-induced endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 2005, 95(1): 20-23.
- [10] Gawaz MP, Loftus JC, Bajt ML, et al. Ligand bridging mediates integrin α IIb β 3 (platelet GP IIb/IIIa) dependent homotypic and heterotypic cell-cell interactions [J]. J Clin Invest, 1991, 88(4): 1128-1134.
- [11] Yang YJ, Zhao JL, You SJ, et al. Different effects of tirofiban and aspirin plus clopidogrel on myocardial no-reflow in a mini-swine model of acute myocardial infarction and reperfusion [J]. Heart, 2006, 92(8): 1131-1137.
- [12] Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2001, 344(25): 1895-1903.
- [13] Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the tirofiban given in the emergency room before primary angioplasty (TIGER-PA) pilot trial [J]. Circulation, 2003, 107(11): 1497-1501.
- [14] Weyrens FJ, Mooney J, Lesser J, et al. Intracoronary diltiazem for microvascular spasm after interventional therapy [J]. Am J Cardiol, 1995, 75(12): 849-850.
- [15] 何洪月, 高丽华, 付静霖, 等. 289 例急性冠脉综合征介入治疗患者应用替罗非班的不良反应分析[J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(12): 763.

(收稿日期: 2009-04-13)

修回日期: 2009-05-15)

(本文编辑: 李银平)