

文章编号 1006-8147(2017)01-0059-04

论著

早期应用不同剂量替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的临床观察

刘杰,宋书凯

(潍坊医学院内科学教研室, 潍坊 261053)

摘要 目的:探讨早期应用不同剂量替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的临床疗效和安全性。方法:选取急诊行冠状动脉支架植入术(PCI)的 103 例 STEMI 患者,按照随机数字表法,根据给药时间分为早期给药组(67 例)和晚期给药组(36 例),早期给药组根据药物剂量又分为低剂量组(33 例)和常规剂量组(34 例)。观察 3 组患者术前、术后梗死相关血管 TIMI 血流分级,术后 90 min ST 段抬高回落百分比,心肌损伤标志物变化,术后 7 d 内出血事件及 30 d 内心血管不良事件发生率。结果:(1)3 组术后 TIMI 3 级血流患者比例均显著高于术前(均 $P<0.05$),早期给药组 TIMI 3 级血流比例显著高于晚期给药组($P<0.05$)。(2)早期给药组 90 min ST 段回落百分比明显高于晚期给药组($P<0.05$),而早期两组组间比较无差异($P>0.05$)。(3)与晚期给药组相比,早期给药组可显著降低术后血清肌酸激酶同工酶水平($P<0.05$),但 3 组术后肌钙蛋白水平无明显差异($P>0.05$)。(4)3 组主要心血管事件(MACE)发生率无明显差异($P>0.05$),低剂量组出血发生率低于常规剂量组($P<0.05$),而血小板减少发生率无明显差异($P>0.05$)。结论:早期应用替罗非班可改善急性 STEMI 患者 PCI 术后心肌血流的再灌注,且未增加临床不良事件的发生风险。低剂量与常规剂量相比,疗效相当,且出血发生率更低,安全性更高。

关键词 急性 ST 段抬高型心肌梗死;替罗非班;冠状动脉介入治疗;心肌再灌注

中图分类号 R542.2*2

文献标志码 A

Clinical observation of early application of different doses of tirofiban in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

LIU Jie, SONG Shu-kai

(Department of Internal Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical effect and safety of early application of different doses of tirofiban in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods:** One hundred and three cases of patients with STEMI receiving emergency coronary stenting were randomized into early administration of tirofiban group ($n=67$) and later administration group ($n=36$) according to the time of drug administration; The early administration group was divided into low dose group (33 cases) and conventional dose group (34 cases). The TIMI flow classification, the percentage of ST segment depression at 90 min, myocardial markers, 7-day bleeding events and 30-day adverse cardiovascular events were observed and compared among the three groups before and after operation. **Results:** (1) The TIMI 3 flow grade after operation in the three groups were significantly higher than those before operation ($P<0.05$), and the proportion of the TIMI 3 grade flow in the early administration group was significant higher than that in the later administration group ($P<0.05$). (2) The percentage of ST segment depression at 90 min in the early administration group was significantly higher than that in the later treatment group ($P<0.05$), and the former two groups had no significant difference ($P>0.05$). (3) Compared with the later administration group, the levels of CK-MB in the early treatment group decreased significantly ($P<0.05$), but the cTnI levels had no significant differences in the three groups ($P>0.05$). (4) The incidence of major cardiovascular events (MACE) in the three groups presented no significant differences ($P>0.05$). The hemorrhage incidence in low dose group was significantly lower than that in conventional dose group ($P<0.05$), but thrombocytopenia occurred rate had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Early application of tirofiban could significantly improve myocardial reperfusion and clinical outcomes in patients with STEMI undergoing PCI. Compared with the conventional dose, the bleeding incidence of low dose is lower, and the safety is higher.

Key words acute ST-segment elevation myocardial infarction; tirofiban; percutaneous coronary intervention; myocardial reperfusion

ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)主要由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂,血小板介导血栓形成,导

致冠脉急性闭塞、心肌缺血坏死。经皮冠状动脉介入术(PCI)开通梗死相关血管,使病变血管及缺血心肌快速获得再灌注是目前治疗急性 STEMI 最有效的手段^[1]。但有时,尽管闭塞的冠脉已开通,由于

作者简介 刘杰(1989-),女,硕士在读,研究方向:心血管内科学;通信作者:宋书凯, E-mail: songshukai.wf@163.com。

微栓子栓塞、心肌再灌注损伤等因素,可引起心肌慢血流或无复流,严重影响患者心功能及远期预后^[2]。有研究表明,早期应用血小板糖蛋白受体拮抗剂(GP IIb/IIIa receptor inhibitor, GPI)-替罗非班,可显著提高 STEMI 早期抗血小板治疗的效果,减少 PCI 术后血栓性并发症的发生^[3]。本研究旨在探讨不同时期、不同剂量替罗非班的有效性和安全性,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取潍坊医学院附属医院心内科 2015 年 6 月-2016 年 5 月行急诊 PCI 术的 103 例急性 STEMI 患者。纳入标准:(1)首次发病 12 h 内;(2)年龄 18~75 岁;(3)胸痛持续发作时间>30 min;(4)心电图至少 2 个相邻导联 ST 段抬高:肢体导联>0.2 mV,胸导联>0.1 mV;(5)肌钙蛋白(cTnI)阳性,血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高正常 2 倍以上。排除标准:(1)既往应用溶栓药物;(2)既往心肌梗死病史;(3)既往行 PCI 术或 CABG 术;(4)对抗血小板药物过敏或出血;(5)血小板计数<100×10⁹/L。

1.2 治疗方法 所有患者 PCI 术前均一次性给予负荷剂量的阿司匹林(300 mg)和替格瑞洛(180 mg)。根据替罗非班给药时间将患者分为早期给药组(入院 30 min 内)和晚期给药组(30 min 后);早期给药组再根据给药剂量分为低剂量组[负荷量 5 μg/kg,继而以 0.075 μg/(kg·min)静脉泵入维持 24~48 h]和常规剂量组[负荷量 10 μg/kg,继而以 0.15 μg/(kg·min)静脉泵入维持 24~48 h]。所有患者术后均给予阿司

匹林 100 mg,1 次/d,替格瑞洛 90 mg,2 次/d,并给予低分子肝素钠抗凝(4 000 U/12 h,皮下注射,3~5 d)及冠心病 2 级药物规范治疗。

1.3 观察指标 (1)观察 PCI 术前、后 TIMI 血流分级^[4];(2)术后 90 min 心电图 ST 段回落百分比;(3)CK-MB 及 cTnI 水平变化;(4)术后 7 d 内出血事件,包括穿刺部位出血、消化道出血、颅内出血、血尿、皮肤黏膜出血及血小板减少并发症;(5)术后 30 d 内主要心血管不良事件(MACE),如死亡、再发心绞痛、再发梗死和因心梗再住院等。

1.4 统计处理 采用 SPSS 19.0 进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料用频数(%)表示,组间比较 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 3 组患者年龄、性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病、高脂血症、受累血管分布及支数、血小板计数和术前 CK-MB、cTnI 等一般情况比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性,见表 1。

2.2 3 组 PCI 术前后 TIMI 血流比较 采用秩和检验,3 组患者术前 TIMI 血流分布差异无统计学意义(*P*>0.05),术后 TIMI 3 级血流比例均显著高于术前(*P*<0.05),且早期给药组高于晚期给药组(*P*<0.05),但早期低剂量和常规剂量组比较无明显差异(*P*>0.05),见表 2。

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of basic data among the three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	男性/ n(%)	吸烟史/ n(%)	冠心病 家族史/n(%)	高血压病/ n(%)	糖尿病/ n(%)	血小板计数/ (10 ⁹ /L)	CK-MB/ (ng/mL)	cTnI/ (μg/L)	侵犯血管/ n(%)		
										左前降支	回旋支	右冠状 动脉
早期低剂量组	61.2±9.3	15(45.5)	12(36.4)	6(18.2)	23(69.7)	4(12.1)	248.4±58.4	111.4±57.9	5.3±2.3	14(42.4)	8(24.2)	11(33.3)
早期常规剂量组	59.4±7.7	18(52.9)	13(38.2)	3(8.8)	19(55.9)	7(20.6)	245.8±41.9	118.7±53.5	7.2±3.4	13(38.2)	8(23.5)	13(38.2)
晚期常规剂量组	59.8±8.8	21(58.3)	14(38.9)	4(11.1)	22(61.1)	6(16.7)	237.3±64.5	107.2±53.8	6.3±2.3	17(47.2)	7(19.4)	12(33.3)
<i>P</i>	0.653	0.563	0.975	0.486	0.501	0.647	0.676	0.797	0.367	0.952		

表 2 3 组患者 PCI 术前、后 TIMI 血流变化[n(%)]

Tab 2 The TIMI flows before and after operation in the three groups[n(%)]

组别	时间	TIMI 血流变化			
		0 级	1 级	2 级	3 级
早期低剂量组	术前	17(51.5)	9(27.3)	4(12.1)	3(9.1)
	术后	0(0.0)	0(0.0)	3(9.1)	30(90.9) ^{1,2}
早期常规剂量组	术前	20(58.8)	4(11.8)	5(14.7)	5(14.7)
	术后	0(0.0)	0(0.0)	3(8.8)	31(91.2) ^{1,2}
晚期常规剂量组	术前	19(52.8)	8(22.2)	5(13.8)	4(11.2)
	术后	0(0.0)	0(0.0)	10(27.8)	26(72.2) ¹

与术前比较 ¹*P*<0.05;与晚期给药组比较:²*P*<0.05

2.3 3组术后90 min ST回落及心肌标志物变化 早期给药组90 min ST段回落百分比明显高于晚期给药组,且差异有统计学意义($P<0.05$),而早期低剂量和常规剂量组疗效无明显差异($P>0.05$)。分析3组术后心肌标志物,与晚期给药组相比,早期给药组可降低术后CK-MB水平($P<0.05$),但3组cTnI水平无明显差异($P>0.05$),见表3。

表3 3组患者术后90 min ST回落及心肌标志物变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 ST segment depression and myocardial markers in the three groups($\bar{x}\pm s$)

组别	90 min ST段回落/%	CK-MB/(ng/mL)	cTnI/(μ g/L)
早期低剂量组	82.7 \pm 7.5 ^{1,2}	39.8 \pm 20.1 ^{1,2}	2.4 \pm 1.2 ²
早期常规剂量组	83.6 \pm 7.4 ¹	37.5 \pm 18.2 ¹	3.0 \pm 2.2
晚期常规剂量组	78.4 \pm 6.1	67.7 \pm 28.2	2.9 \pm 1.8

与晚期给药组比较:¹ $P<0.05$;与早期常规剂量组比较:² $P>0.05$

2.4 3组术后发生的MACE和不良反应比较 术后30 d内,早期低剂量组发生2例再发心绞痛和1例再发心梗,早期常规量组发生3例再发心绞痛和2例心梗,晚期给药组发生4例再发心绞痛和1例心梗,3组均无猝死发生。3组MACE发生率比较无统计学差异(9.1% vs 14.7% vs 13.9%, $P>0.05$)。

术后7 d内,早期低剂量组仅有1例发生穿刺部位血肿;早期常规剂量组发生3例穿刺部位血肿,2例牙龈出血,1例血尿,1例便隐血;晚期给药组出现3例穿刺部位血肿,2例牙龈出血,2例血尿及1例颅内出血。低剂量组出血发生率低于常规剂量组(3.0% vs 20.6% vs 22.2%, $P<0.05$)。早期常规剂量组和晚期给药组各发生2例、1例血小板减少,停药后均逐渐恢复,无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

无复流现象是指急性心肌梗死通过直接或补救性PCI治疗,使闭塞的冠脉开通后,心肌组织仍得不到灌注的现象^[5]。这种现象是多种因素相互作用,有时表现为突然、不同程度的胸部疼痛,如造影剂在血管中停滞,心电图ST段不降反而抬高,甚至出现新的Q波以及血流动力学异常;有时则临床症状不明显。目前其发生机制尚不明确,可能与血小板功能异常、血栓形成有关,强化抗凝、抗血小板治疗可能会有助于减少无复流现象的发生^[6-7]。

盐酸替罗非班作为一种作用快、选择性强的血小板抑制剂,属于非肽类血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂(GPI),可竞争性阻碍纤维蛋白原和GP IIb/IIIa受体的结合,从而抑制血小板功能、延长出血时间、抑制血栓形成^[8-9]。目前替罗非班已广泛应用于急性冠脉综合征(ACS)的治疗,它可减轻病变部位

血栓负荷,更好地恢复冠脉血流和心肌灌注,减少心血管不良事件的发生^[10]。

然而关于替罗非班的最佳应用时机仍有争议。国外研究证实,PCI术前早期应用替罗非班可使急性心梗患者临床获益^[11]。本研究比较了早期和晚期给药的疗效差异,结果表明,术前早期应用可显著改善术后TIMI血流分级及90 min ST段回落情况,能更大程度挽救损伤心肌,恢复受累血管的血流灌注。另外,我们发现,早期低剂量组及常规剂量组PCT术后CK-MB的水平分别为(39.8 \pm 20.1)ng/mL、(37.5 \pm 18.2)ng/mL,与晚期给药组[(67.7 \pm 28.2)ng/mL]相比,明显降低($P<0.05$),即早期给药可能降低术后心肌损伤及坏死程度,这与Michelakis^[12]研究结果相似。

出血和血小板减少是替罗非班的主要副作用。肾功能不全,血小板表面GPIIb/IIIa受体数量减少及高龄是发生出血的主要独立危险因素^[13]。而Pels等^[14]报道,早期应用GP IIb/IIIa拮抗剂并不会增加出血风险。本研究显示,替罗非班出血主要表现为轻微出血,出血部位以穿刺部位为主,且低剂量组出血发生率显著低于常规剂量组(3.0% vs 20.6% vs 22.2%, $P<0.05$),提示小剂量组具有更好的安全性。然而Stone研究^[15]报道指出早期IIb/IIIa受体拮抗剂组增加了出血事件,本研究与上述结果不符,仍需进一步研究。3组心血管不良事件发生率比较无统计学差异($P>0.05$)。

综上,本研究显示早期应用替罗非班可改善急性STEMI患者PCI术后心肌血流的再灌注,并未增加不良事件的发生风险。与常规剂量相比,低剂量给药疗效相当,且出血发生率更低,安全性较高。但本研究为回顾性研究,样本量有限,尚需多中心、大样本的前瞻性临床试验加以证实。

参考文献:

- [1] Nienaber C A. Guidelines for percutaneous coronary interventions [J]. Eur Heart J, 2006, 27(14): 1757
- [2] Hahn J Y, Song Y B, Kim E K, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial[J]. Circulation, 2013, 128(17): 1889
- [3] 谢英,刘镡,周玉杰,等.高危急性冠状动脉综合征介入治疗早期或即刻应用替罗非班对主要不良心血管事件的影响[J].中华心血管病杂志,2009,37(1):39
- [4] Huber A H, Kampf J P, Kwan T, et al. Usefulness of serum unbound free fatty acid levels to predict death early in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] II trial)[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(2):

- 279
- [5] Kuliczowski W, Gasior M, Pres D, et al. Aspirin 'resistance': impact on no-reflow, platelet and inflammatory biomarkers in diabetics after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Cardiology*, 2015, 131(1): 41
- [6] Kurtul A, Murat S N, Yarlioglu M, et al. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts persistent coronary no-flow after wire insertion in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70(1): 34
- [7] 王洪涛, 孟庆阳, 廖序东, 等. 冠状动脉内注射替罗非班对急诊介入治疗中无复流的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(6): 822
- [8] 宋双双, 刘玲玲, 司良毅. 早期应用替罗非班对老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉支架植入术后心肌血流再灌注的影响[J]. *中华老年病研究电子杂志*, 2015, 2(3): 30
- [9] Yan H B, Li S Y, Song L, et al. Thrombus aspiration plus intra-infarct-related artery administration of tirofiban improves myocardial perfusion during primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(7): 877
- [10] 王燕庆, 朱国斌, 周学敏, 等. 替罗非班在冠心病中的应用[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2016, 10(9): 1333
- [11] Akpek M, Sahin O, Sarli B, et al. Acute effects of intracoronary tirofiban on No-Reflow phenomena in patients with ST-Segment elevated myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Angiology*, 2015, 66(6): 560
- [12] Michelakis E D, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2003, 108(17): 2066
- [13] Hermanides R S, Ottervanger J P, Ten B J, et al. Net clinical benefit of prehospital glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction and high risk of bleeding: effect of tirofiban in patients at high risk of bleeding using CRUSADE bleeding score[J]. *J Invasive Cardiol*, 2012, 24(3): 84
- [14] Pels K, Schroder J, Witzeneichler B, et al. Prehospital versus periprocedural abciximab in ST-elevation myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention[J]. *Eur J Emerg Med*, 2008, 15(6): 324
- [15] Stone G W, Bertrand M E, Moses J W, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUTY Timing trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(6): 591

(2016-07-28 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)01-0062-03

论 著

右美托咪定持续输注对结肠癌手术麻醉的影响

张婷婷, 张广华

(天津医科大学肿瘤医院麻醉科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060)

摘要 目的: 探讨右美托咪定持续输注对结肠癌患者血流动力学、七氟烷用量、苏醒时间及术后镇静-躁动评分影响。方法: 80 例择期结肠癌手术患者随机分为右美托咪定组(D 组)和对照组(C 组)。D 组予右美托咪定 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 后以 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 速度持续输注, C 组予等容量生理盐水。术中调节七氟烷吸入浓度, 维持脑电双频指数(BIS)为 50 ± 5 。记录两组患者入室后(T_0)、诱导前(T_1)、诱导后(T_2)、插管后即刻(T_3)、插管后 3 min(T_4)、手术开始(T_5)、拔管时(T_6)血压及心率变化。记录手术时间、七氟烷用量、苏醒时间及术后镇静-躁动评分。结果: 与 T_0 相比, C 组血压、心率 T_1 到 T_5 各时点先明显下降后明显升高($P < 0.05$), D 组变化不明显; 组间比较有明显差异($P < 0.05$)。与 C 组相比, D 组七氟烷用量少($P < 0.05$)。镇静-躁动评分 C 组为 (5.30 ± 0.26) 分, D 组为 (3.50 ± 0.20) 分, D 组显著低于 C 组($P < 0.05$)。两组手术时间及术后苏醒时间无明显差别。结论: 结肠癌患者术中持续输注右美托咪定, 有利于维持患者血流动力学稳定, 减少七氟烷用量, 预防术后躁动发生, 且对术后苏醒时间无影响。

关键词 右美托咪定; 七氟烷; 躁动; 结肠癌

中图分类号 R614.2

文献标志码 A

结肠癌患者常伴有消化系统紊乱, 术前禁饮食及肠道准备更是使大量的液体丢失, 且全麻药对心血管系统的抑制和气管插管的刺激引起的插管反应, 可造成血流动力学的剧烈波动, 是麻醉意外的高发阶段。研究表明右美托咪定作为麻醉中的辅助

用药具有维持患者血流动力学稳定, 减少麻醉药用量的作用。本文旨在观察右美托咪定持续输注对结肠癌患者术中血流动力学、七氟烷用量、苏醒时间及术后镇静-躁动评分的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料选取 2015 年 6-12 月在天津医科大学肿瘤医院择期行结直肠癌根治术患者 80 例,

作者简介 张婷婷(1990-), 女, 硕士在读, 研究方向: 围术期麻醉质量; 通信作者: 张广华, E-mail: zgthtyyy@hotmail.com。