

急性 ST 段抬高心肌梗死病人直接经皮冠状动脉介入同时给予替罗非班联合山莨菪碱治疗的疗效观察

张峰

(宿州市立医院心内科,安徽 宿州 234000)

摘要:目的 探讨冠脉内联合应用替罗非班和山莨菪碱治疗老年急性 ST 段抬高心肌梗死 (ASTEMI) 病人的可行性、安全性及临床效果。**方法** 将接受经皮冠状动脉介入 (PPCI) 治疗的 72 例老年 ASTEMI 病人采用随机数字表法均分为观察组和对照组两组,观察组行高剂量替罗非班联合山莨菪碱治疗,对照组行单纯高剂量替罗非班治疗,评价两组间出血风险差异、术后 40 d 内不良心血管事件 (MACE) 发生率以及术后 1 年内左心室射血分数 (LVEF);术后随访 24 ~ 40 个月,统计病人年再次住院次数,综合评价治疗效果。**结果** 术后两组病人均无严重出血及血小板减少症状;术后 40 d 观察组 MACE 发生率低于对照组 ($P < 0.05$);术后 12 个月两组 LVEF 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$);观察组随访期间年住院次数明显优于对照组 ($P < 0.01$)。**结论** 老年 ASTEMI 病人 PPCI 时联合使用替罗非班与山莨菪碱可有效改善术后心功能,降低年再次住院次数。

关键词: 替罗非班;山莨菪碱;心肌梗死;冠状动脉

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.08.040

Effects of application combined with tirofiban and anisodamine on primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction

ZHANG Feng

(Department of Cardiology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China)

Abstract: Objective To discuss the feasibility, safety and clinical effects of tirofiban combined anisodamine on elderly patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (ASTEMI). **Methods** 72 elderly ASTEMI patients treated with PPCI in our hospital were collected and divided into two groups by the random number table method. Study group was treated with high dose tirofiban and anisodamine. Control group was treated with high dose tirofiban only. Effects between the two groups on bleeding risk, postoperative incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) within 40 d and postoperative left ventricular ejection fraction (LVEF) within 1 year were evaluated. Rehospitalization time and therapeutic effect were observed in patients during 24-40 months follow-up. **Results** After PPCI, there were no serious hemorrhage and thrombocytopenia symptoms. Incidence of MACE in study group was lower than the control group ($P < 0.05$) on 40-day after PPCI. LVEF in study group was significantly higher than that of control group on 12-month after PPCI ($P < 0.01$). Rehospitalization time during follow-up in study group was significantly lower than that of control group ($P < 0.01$). **Conclusion** It can significantly improve postoperative cardiac function and reduce rehospitalization time by tirofiban combined with anisodamine in elderly patients with ASTEMI.

Key words: Tirofiban; Anisodamine; Myocardial infarction; Coronary artery

急性 ST 段抬高心肌梗死 (ASTEMI) 是临床常见的心血管急症之一,现阶段治疗方法主要以早期手术开通心肌梗死相关血管,同时给予积极有效的抗血小板聚集、阻止血栓形成的药物治疗为主。因此,直接经皮冠状动脉介入治疗 (PPCI) 同时联合应用三重抗血小板药物及抗凝治疗,是挽救缺血心肌、缩小梗死面积、改善心功能、降低 ASTEMI 病人病死率的最佳方案。研究^[1]表明,替罗非班能强化抗血小板作用,显著减少急性心肌梗死病人冠脉内

介入治疗后的主要不良心血管事件 (MACE)。山莨菪碱具有解除微血管痉挛和改善微循环的作用,并可增加病人对缺血缺氧的耐受性^[2]。替罗非班联合山莨菪碱能否有效改善老年 ASTEMI 病人急诊介入治疗后的 MACE 及远期预后尚有待进一步证实。本研究通过回顾性分析替罗非班联合山莨菪碱在老年 ASTEMI 病人急诊行 PPCI 治疗中的安全性、有效性,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011年1月—2016年6月期间在宿州市立医院心内科行急诊PPCI治疗的72例ASTEMI病人,其中男43例,女29例,年龄(69.3 ± 7.8)岁,采用随机数字表法将病人分为观察组和对照组,各36例,两组临床基线治疗比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。观察组为高剂量替罗非班联合山莨菪碱治疗,对照组为单纯高剂量替罗非班治疗。本研究经宿州市立医院医学伦理委员会批准,所有病人均签署知情同意书。

1.2 入选标准及排除标准 入选标准:(1)年龄 > 60 岁。(2)诊断符合ASTEMI入选标准:持续胸痛 > 30 min,含服硝酸甘油后症状无法缓解;2个以上相邻心电图胸前导联ST段抬高 ≥ 0.2 mV,或肢体导联ST段抬高 ≥ 0.1 mV;肌酸激酶同工酶(CK-MB) $> 10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,心肌肌钙蛋白I(CTnI) $> 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。(3)发病12 h内同意接受PPCI的病人。排除标准:(1)有出血性疾病或正在使用抗凝药物,出现凝血时间异常及出血倾向;(2)血小板功能和数量异常;(3)抗血小板药物过敏或者严重过敏体质病人;(4)血压持续 $> 180/100$ mmHg;(5)严重肝肾功能障碍。

1.3 研究方法

1.3.1 基础药物治疗 所有入选病人均接受如下治疗:(1)术前接受阿司匹林300 mg,继而 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服;(2)术前接受氯吡格雷300 mg,继之 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服;(3)术后4~6 h开始使用依诺肝素钠皮下注射 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,持续使用至出院;(4)同时依据病人具体情况使用 β_1 受体阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂和他汀类药物治疗。

1.3.2 置入支架种类 雷帕霉素药物涂层支架。

1.3.3 治疗方法 对照组病人在PPCI术中单纯接受高剂量替罗非班治疗,用法为 $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 冠

脉内给药,继之 $0.225 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉维持24~48 h。观察组接受替罗非班 $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 冠脉内给药,继之 $0.225 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉维持24~48 h,同时分2次、间隔2 min冠脉内注射山莨菪碱共1 000 μg 。

1.3.4 观察指标 (1)各组病人基本临床资料,包括年龄、性别、冠心病危险因素(原发性高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟)、多支病变数及心功能分级。(2)出血事件,包括严重出血、轻微出血;血小板减少症。严重出血定义为:①血红蛋白短时间内 $< 90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 或下降 $> 50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;②内脏活动性出血或者颅内出血。轻微出血定义为:①术后血红蛋白下降 $30 \sim 50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;②消化道出血、血尿、黑便。血小板减少症定义为:术前血小板计数正常,术后轻、中、重度血小板减少范围分别为 $(50 \sim 100) \times 10^9$ 、 $(30 \sim 50) \times 10^9$ 和 $(20 \sim 30) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。(3)左室射血分数(LVEF):采用PHILIPS Ie33超声诊断仪,探头频率3.5 MHz。取病人左侧卧位,显示胸骨旁左室长轴切面和心尖四腔心切面,采用二维Simpson SP法计算LVEF。(4)MACE:观察术后40 d内病人有无死亡、心肌梗死和心绞痛。

1.4 统计学方法 由SPSS 18.0统计软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间资料比较采用独立样本 t 检验分析;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验比较组间差异。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人基本临床资料比较 两组病人的年龄、性别、体质量指数、冠心病危险因素(原发性高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟)、多支病变数及心功能分级(Killip分级)等临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组病人基本临床资料比较

临床资料	对照组($n=36$)	观察组($n=36$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	70.1 ± 7.6	69.2 ± 8.9	(0.462)	0.645
男性/例(%)	30(83.3)	32(88.9)	0.465	0.496
体质量指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	25.78 ± 3.76	25.73 ± 3.95	(0.054)	0.957
原发性高血压/例(%)	31(86.1)	29(80.6)	0.400	0.527
糖尿病/例(%)	9(25.0)	12(33.3)	0.605	0.437
高脂血症/例(%)	30(83.3)	26(72.2)	1.286	0.257
吸烟/例(%)	19(52.8)	21(58.3)	0.225	0.635
多支病变/例(%)	24(66.7)	22(61.1)	0.241	0.624
Killip I级/例(%)	22(61.1)	24(66.7)	0.241	0.624
Killip II级/例(%)	8(22.2)	7(19.4)	0.084	0.772
Killip III级/例(%)	6(16.7)	5(13.9)	0.107	0.743

表2 两组病人出血事件比较/例(%)

组别	例数	少量出血	严重出血	轻度血小板减少症	中度血小板减少症	重度血小板减少症	出血性卒中
对照组	36	5(13.9)	0	3(8.3)	0	0	0
观察组	36	3(8.3)	0	1(2.8)	0	0	0
χ^2 值		0.141	—	0.265	—	—	—
<i>P</i> 值		0.708	—	0.607	—	—	—

2.2 出血事件 两组病人治疗后,活化部分凝血活酶时间(APTT)较治疗前延长,但均能稳定在基础水平的2倍以内。观察组和对照组各发生少量出血并发症3例(8.3%)和5例(13.9%),差异无统计学意义($P>0.05$);观察组血小板轻度减少1例(2.8%),对照组3例(8.3%),差异无统计学意义($P>0.05$);两组病人均未发生中、重度出血、血小板减少症及出血性卒中。见表2。

2.3 预后

2.3.1 两组病人 MACE 比较 在治疗后40 d 两组病人的回访信息中可见观察组的 MACE 低于对照组,仅有2例病人发生心绞痛,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组病人40 d MACE 比较/例(%)

组别	例数	死亡	心肌梗死	心绞痛	MACE
对照组	36	0	2(5.6)	6(16.7)	8(22.2)
观察组	36	0	0	2(5.6)	2(5.6)
χ^2 值		—	—	1.266	4.181
<i>P</i> 值		—	0.493	0.261	0.041

2.3.2 两组病人 LVEF 比较 随访期间观察两组病人 LVEF 变化。PPCI 术后4~8个月两组无差异($P>0.05$);术后12个月可见观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表4。

2.3.3 年再次住院情况比较 术后随访24~40个月,观察组年再次住院数(0.773 ± 0.589)次明显少于对照组(1.425 ± 1.112)次($t=3.109$, $P=0.003$),差异有统计学意义。

3 讨论

老年 ASTEMI 病人多伴有高血压、高血脂、糖尿病等疾病,多支病变尤为常见,病死率极高。冠脉粥样斑块破裂及继发血栓形成从而导致冠脉血管

阻塞是 ASTEMI 发病的主要原因。尽早疏通冠脉,使缺血心肌得到再灌注,是治疗的关键。PPCI 是目前开通闭塞冠状动脉最直接有效的方法^[3],可尽早恢复前向血流灌注并维持其通畅,使缺血的心肌组织得到足够的血液灌注。

部分 PPCI 手术成功的病人虽然恢复了冠脉血流,但是仍表现为心肌组织灌注不足,俗称无复流现象。此现象发生的核心环节是心肌组织微循环灌注障碍,微血栓堵塞心肌组织微循环,进而激活血小板、炎性细胞以及炎性因子等,从而激活凝血瀑布和局部炎性反应,最终引发心肌组织微循环不可逆性的损伤。其中血小板在心肌组织微血管灌注不良中扮演着重要角色。

血小板糖蛋白 II b/III a 抑制剂是阻断血小板聚集的最终共同通路,被认为是最强的血小板抑制剂。临床资料^[4-5]显示,ASTEMI 病人应用替罗非班可明显改善心肌梗死病人梗死区心肌微循环灌注和临床预后。进一步研究发现^[6],替罗非班不但可减少血栓形成和聚集,还可在高剪切力状态下将已形成的血小板血栓解聚。目前,在临床上 ASTEMI 的治疗中,替罗非班的使用剂量还没有达成统一,有学者^[7]认为高剂量替罗非班($25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)能够达到更佳的血小板抑制效果,最终改善病人的临床预后。本研究结果表明,使用高剂量替罗非班治疗可以起到良好效果,对照组 LVEF、40 d MACE 及年平均住院次数都有较好的改善,也没有出现严重出血的病人,和文献[8]报道相符。同时,本研究采用的是冠状动脉内给药的方法,较普通的静脉内推注可增加冠状动脉血栓处药物浓度,有利于药物和血小板及内皮细胞的结合,达到更佳的血小板抑制效果,从而提高临床治愈率。

表4 两组病人随访期间 LVEF 比较/(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	住院期间	术后4个月	术后8个月	术后12个月
对照组	36	52.33 ± 4.12	54.17 ± 4.09	56.14 ± 4.89	56.35 ± 5.12
观察组	36	51.98 ± 3.85	55.25 ± 4.11	57.22 ± 5.38	59.85 ± 4.74
<i>t</i> 值		0.372 4	1.117 6	0.891 3	3.010 0
<i>P</i> 值		0.710 7	0.267 6	0.375 8	0.003 6

山莨菪碱是从茄科植物唐古特莨菪中提取出来的一种生物碱,具有 M 受体阻断作用,可减轻微血管痉挛、改善和疏通微循环、增加微循环障碍病人对缺血的耐受性,其作用机制可能与山莨菪碱抑制血栓素、环氧化酶或血栓素合成酶的合成以及 Ca^{2+} 内流等因素有关。冠脉内应用山莨菪碱可以逆转 PPCI 过程中无复流现象,有效改善微循环灌注,挽救濒死心肌^[9],可能是因为山莨菪碱可增快心率,继而升高血压,尤其是舒张压和平均动脉压,血压的升高使灌注压进一步增强,有利于纠正无复流,改善微循环^[10]。虽然心率和血压的升高可能会给病人带来新的危险因素,但在本研究中,观察组并没有增加病人的治疗风险,并且总体疗效优于对照组,明显改善 ASTEMI 病人 PPCI 术后心室功能,减少 MACE 的发生和年平均住院次数,最终改善了病人的预后。

综上所述,老年 ASTEMI 病人 PPCI 术中联合应用替罗非班和山莨菪碱能有助于降低术后 40 d MACE 发生率,改善术后 12 个月的 LVEF,减少年平均住院次数,提高病人的临床预后。研究发现,两组病例都没有增加病人严重出血及血小板减少症的发生率,在临床使用上都是安全有效的,其中,观察组略优于对照组,可能与山莨菪碱减轻微血管痉挛、增加微循环障碍病人对缺血的耐受性有关。但在本实验中由于样本量较少,可能会对实验结果造成一定的影响,在下一步工作中会加大样本量来研究证明。

参考文献

- [1] DELUCA G, UCCI G, CASSETTI E, et al. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(18): 1668-1673.
- [2] XIU RJ, HAMMERSCHMIDT DE, COPPO PA, et al. Anisodamine inhibits thromboxane synthesis, granulocyte aggregation, and platelet aggregation. A possible mechanism for its efficacy in bacteremic shock[J]. JAMA, 1982, 247(10): 1458-1460.
- [3] 冯雪瑶, 刘莉, 赵京涛, 等. ST 段抬高型心肌梗死患者不同时间 PPCI 对预后的影响[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(12): 1007-1010.
- [4] WANG HL, XING SY, DONG PS, et al. Safety and efficacy of intracoronary tirofiban administration in patients with serious thrombus burden and ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(23): 3690-3695.
- [5] 陶志明, 黄斌. 替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊溶栓治疗中的作用观察[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(3): 66-69.
- [6] MANDAVA P, THIAGARAJAN P, KENT TA. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute ischaemic stroke: current status and future directions[J]. Drugs, 2008, 68(8): 1019-1028.
- [7] 张艳艳, 程景林, 周妹, 等. 冠脉内注射大剂量替罗非班对急诊经皮冠状动脉介入治疗术中无复流及慢血流现象的改善及安全性研究[J]. 安徽医药, 2015, 19(12): 2403-2405.
- [8] 王蕊, 陈步星. 高剂量盐酸替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 华南国防医学杂志, 2016, 30(1): 27-30.
- [9] BAI S, FU X, GU X, et al. Intracoronary administration of different doses of anisodamine in primary percutaneous coronary intervention: protective effect in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2016, 27(4): 302-310.
- [10] PENG Y, FU X, LI W, et al. Effect of intracoronary anisodamine and diltiazem administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(8): 645-652.

(收稿日期: 2016-08-15, 修回日期: 2016-11-03)

《安徽医药》要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应描述为对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称 (如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值 (如 $t = 2.26$, $\chi^2 = 4.48$, $F = 8.89$ 等), 应尽可能给出具体 P 值 (如 $P = 0.032$); 当涉及到总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。