doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.09.040

◇临床医学◇

替罗非班不同给药途径联合血栓抽吸对急性ST段抬高型心肌梗死病人预后的影响:一项随机、对照、开放研究

孙江丽, 张晓平

作者单位: 三门峡市中心医院心脏重症监护病区, 河南 三门峡 472000

基金项目: 2014年度河南省医学科技攻关计划项目(201403247)

摘要:目的 研究替罗非班不同给药途径联合血栓抽吸对急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)病人预后的影响。方法 将2014年3月至2017年3月三门峡市中心医院高血栓负荷的247例STEMI病人采用随机数字表法分为A(静脉注射)、B(梗阻冠脉开口处注射)、C(梗阻冠脉远端注射)三组采用替罗非班联合血栓抽吸辅助经皮冠状动脉介入治疗(PCI),比较三组PCI后心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级水平、心肌灌注分级(TMPG)、校正的TIMI血流帧数计数(CTFC)、ST段回落率以及心功能状况,并随访三组PCI后1年内主要不良心血管事件(MACE)发生率。结果 PCI后三组TIMI血流分级水平差异有统计学意义($\chi^2 = 10.592, P = 0.005$),C组Ⅲ级血流比例为47例(56.63%),高于A组27例(34.78%)和B组31例(33.82%),差异有统计学意义($P < 0.05$);三组TMPG分别为(2.19±0.38)级、(2.31±0.45)级和(2.53±0.47)级,CTFC分别为(26.34±3.72)帧、(27.08±3.84)帧和(28.45±3.91)帧,ST段回落率分别为(72.53±12.64)%、(76.29±13.42)%和(83.65±14.78)%,三组TMPG、CTFC和ST段回落率比较差异有统计学意义($F = 12.918, 6.444, 14.136, P = 0.000, 0.002, 0.000$),且C组TMPG、CTFC和ST段回落率高于A、B两组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后30 d时三组左室射血分数(LVEF)明显升高,左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)明显降低($P < 0.05$),三组治疗后各指标差异有统计学意义($P < 0.05$);且C组LVEF高于A、B两组,LVEDD和LVESD低于A、B两组,差异有统计学意义($P < 0.05$);PCI术中常见不良反应包括胸痛、心律失常、VRRs及充血性心力衰竭,三组比较均差异无统计学意义($P > 0.05$);随访1年时间显示,三组MACE发生率分别为21例(25.61%)、16例(19.51%)和5例(6.02%)差异有统计学意义($\chi^2 = 11.759, P = 0.003$),且C组MACE发生率低于A、B两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PCI术中血栓抽吸后梗阻冠脉远端注射替罗非班治疗STEMI可有效改善病人TIMI血流分级水平,提高TMPG、CTFC和ST段回落率,促进病人心功能恢复,并降低治疗后MACE发生率,改善病人预后,疗效明显优于静脉注射和梗阻冠脉开口处给药。

关键词: 心肌梗死; 栓子清除术; 抽吸; 心电图记录术; 投药途径; 替罗非班; 预后

Effects of different administration routes of tirofiban combined with thrombus aspiration on prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized, controlled and open-label study

SUN Jiangli, ZHANG Xiaoping

Author Affiliation: Cardiac Intensive Care Unit, Sanmenxia Central Hospital, Sanmenxia, Henan 472000, China

Abstract: Objective To study the effects of different administration routes of tirofiban combined with thrombus aspiration on the prognosis of patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** Two hundred and forty-seven cases of STEMI patients with high thrombotic load in Sanmenxia Central Hospital from March 2014 to March 2017 were divided into group A (intravenous injection), group B (injection at the opening of obstructed coronary artery) and group C (injection at distal obstructed coronary artery) according to the random number table method, and the three groups were given tirofiban combined with thrombus aspiration assisted percutaneous coronary intervention (PCI). The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) test blood flow grade, TIMI myocardial perfusion grade (TMPG), corrected TIMI frame count (CTFC), ST-segment fall rate and cardiac function status were compared among the three groups after PCI, and the occurrence of major adverse cardiac events (MACE) within 1 year after PCI were followed up in the three groups. **Results** After PCI, there was a significant difference in TIMI blood flow grade level among the three groups ($\chi^2 = 10.592, P = 0.005$), and the proportion of grade III blood flow in group C was higher than that in group A and B [47 cases (56.63%) vs. 27 cases (34.78%) vs. 31 cases (33.82%)] ($P < 0.05$). The TMPG values in the three

groups were (2.19 ± 0.38) , (2.31 ± 0.45) and (2.53 ± 0.47) , and the CTFC values were (26.34 ± 3.72) frames, (27.08 ± 3.84) frames and (28.45 ± 3.91) frames, respectively, and the ST-segment fall rates were $(72.53 \pm 12.64)\%$, $(76.29 \pm 13.42)\%$ and $(83.65 \pm 14.78)\%$, respectively, and there were statistically significant differences in the TMPG, CTFC and ST-segment fall rate among the three groups ($F = 12.918, 6.444, 14.136, P = 0.000, 0.002, 0.000$), and the TMPG, CTFC and ST-segment fall rate in group C were higher than those in group A and B ($P < 0.05$). At 30d after treatment, left ventricular ejection fraction (LVEF) increased significantly while left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) decreased significantly in the three groups ($P < 0.05$), and the difference in each index after treatment was significant ($P < 0.05$). The LVEF in group C was higher than that in group A and B while the LVEDD and LVESD were lower than those in group A and B ($P < 0.05$). Common adverse reactions during PCI included chest pain, arrhythmia, VRRs and congestive heart failure, and there were no significant differences among the three groups ($P > 0.05$). One year of follow-up showed there was a significant difference in the incidence rate of MACE among the three groups [21 cases (25.61%) vs. 16 cases (19.51%) vs. 5 cases (6.02%)] ($\chi^2 = 11.759, P = 0.003$), and the incidence rate of MACE in group C was lower than that in group A and B ($P < 0.05$). **Conclusions** Tirofiban injection at distal obstructed coronary artery after thrombus aspiration during PCI for STEMI can effectively improve TIMI blood flow grade, increase the TMPG, CTFC and ST-segment fall rate, promote cardiac function recovery, reduce the incidence rate of MACE after treatment, and improve the prognosis of patients. And its efficacy is significantly better than that of intravenous injection and drug administration at the opening of obstructed coronary artery.

Key words: Myocardial infarction; Embolectomy; Suction; Electrocardiography; Drug administration routes; Tirofiban; Prognosis

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)首选治疗方案,对快速开通梗阻冠脉,改善病人预后具有重要意义,但大量临床数据显示13%~40%的病人梗死冠脉再通后出现无复流或慢复流现象,导致病人PCI后主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生风险和病人住院死亡风险明显增加,严重影响PCI治疗效果,相关研究表明其主要原因包括梗死相关动脉(infarct-related artery, IRA)血栓负荷过重和心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)等,临床常采用血栓抽吸及抗血小板治疗等方法进行针对性处理^[1-3]。替罗非班通过选择性拮抗糖蛋白(GP) II b/III a受体而阻断血小板聚集最终通路,是目前临床效果最强的抗血小板药物,有研究证实替罗非班可有效减少PCI后无复流现象,减少MACE发生,改善病人预后,但临床对其用药途径选择尚未形成统一意见,相关的研究和报道也比较少见^[4-5]。为明确不同用药途径差异,提高STEMI治疗效果,本研究对替罗非班静脉给药、IRA开口处给药和IRA远端给药联合血栓抽吸对STEMI疗效和预后的影响进行分析比较,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年3月至2017年3月三门峡市中心医院高血栓负荷的STEMI病人247例,采用随机数字表法分为A、B、C三组,其中A组82

例,男女52/30,年龄 (64.27 ± 10.38) 岁,范围为39~75岁;B组82例,男女54/28,年龄 (63.54 ± 10.62) 岁,范围为41~76岁;C组83例,男女54/29,年龄 (64.51 ± 9.86) 岁,范围为40~79岁;三组临床基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。纳入标准:①符合STEMI相关诊断标准^[6];②发病时间 ≤ 12 h;③年龄范围为18~80岁;④血栓积分^[7] > 2 分;⑤病人及近亲属知晓本研究及相关治疗方法并签署同意书。排除标准:①伴器质性心脏损伤或休克病人;②伴严重系统性疾病;③伴消化道溃疡或活动行出血病史;④此前4周内有外伤手术史;⑤冠脉旁路移植手术史;⑥造影结果显示复杂多支病变或其它原因无法成功实施PCI;⑦伴凝血系统功能障碍;⑧伴严重贫血或血小板减少;⑨伴替罗非班等药物过敏;⑩其它手术和治疗相关禁忌证。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 病人入院后迅速完善血、尿常规,肝肾功能,心电图及心脏彩超等相关检查,明确诊断并排除PCI相关禁忌证,经右侧桡动脉或股动脉穿刺造影,结合心电图结果判定罪犯血管,然后常规进行PCI治疗。术前口服阿司匹林(呼伦贝尔康益药业有限公司,国药准字H15020766,0.3 g,批号131027),氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H20120035,75 mg,批号AA20131204)各300 mg,然后采用Export抽吸导管自冠脉远端往回缓慢进行负压吸引,重复2~3次,根据病人病情进行球囊扩张并植入尺寸大小合适的支架。三组替

罗非班(南开允公药业有限公司, 国药准字 H20090173, 5 mg, 批号 20140219)给药方法如下: A 组 PCI 前 30 min 时静脉推注 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$; B 组经指引导管向 IRA 开口处注射 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$; C 组经血栓抽吸导管向 IRA 远端注射 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 三组均于 2 min 内注射完, 然后以 6 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的速度持续静脉滴注 24~36 h。所有病人 PCI 完成后 1 周内采用低分子肝素(杭州九源基因工程有限公司, 国药准字 H19990035, 0.3 mL: 3 000 IU, 批号 20140206)皮下注射进行抗凝治疗, 每 12 小时 1 次, 每次 4 100 U, 常规给予阿司匹林和氯吡格雷治疗, 并按照相关治疗指南结合病人病情采用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、 β -受体阻滞剂等药物进行针对性预防治疗。

1.3 观察指标 ①心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级^[8]: 根据冠脉造影结果于 PCI 后即刻进行评估, 共分为 4 级, 其中 0 级闭塞部位及远端未见充盈, 为无灌注; I 级可见造影剂充盈, 但远端未见前向血流, 为微灌注; II 级塞部位远端可见前向血流, 但速度明显较慢, 为部分灌注; III 级闭塞部位及远端前向血流基本恢复正常, 为完全灌注。②心肌灌注分级(TMPG): 根据 Gibson 灌注分级方法在 PCI 后即刻进行评估^[9], 其中 0 级为无明显灌注; 1 级为缓慢灌注, 但微血管中造影剂无法排空; 2 级为微血管中造影剂进出速度延迟; 3 级为微血管中造影剂进出进本正常。③校正的 TIMI 血流帧数计数(CTFC)^[9]: 分别于三组病人 PCI 后即刻进行评估, 采用 30 帧/秒的速度计数 TIMI 帧数, 其中第 1 帧应满足造影剂接触冠脉内壁两侧且稳定着染血管直径 70% 以上两个条件, 因左前降支相对较长, 通常将所得帧数除以 1.7 进行长度校正。④ST 段回落率: 采集三组病人治疗后 2 h 心电图, 以 TP 段为基线, 根据 ST 段抬高程度最大的导联判断其恢复程度。⑤心功能: 采用超声心动图检测三组病人治疗前和治疗后 1 个月时左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)和左室收缩末期内径(LVESD)。⑥术中不良反应: 观察三组 PCI 过程中胸痛、心律失常及血管迷走神经反射(VVRs)发生情况。⑦MACE: 随访 1 年时间, 记录三组心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、心源性猝死等不良事件发生情况。

1.4 统计学方法 数据分析采用 SPSS 19.0 软件, 计数资料以例(%)表示, 多组间对比进行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 然后经 Bonferroni 法校正检验水准后行多组间的两两比较; 等级资料分析采用秩和检验; 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 三组间比较采用单

因素方差分析或重复测量方差分析, 有统计学意义者进一步采用 LSD-*t* 检验进行分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组病人基线资料比较 三组病人年龄、性别、基础疾病、梗死部位等基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 三组急性 ST 段抬高型心肌梗死病人基线资料比较

组别	A 组 (n=82)	B 组 (n=82)	C 组 (n=83)	$\chi^2(F)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.27 $\pm$ 10.38	63.54 $\pm$ 10.62	64.51 $\pm$ 9.86	(0.198)	0.820
性别/例(%)					0.304 0.859
男	52(63.41)	54(65.85)	56(67.47)		
女	30(36.59)	28(34.15)	27(32.53)		
发病时间/ (h, $\bar{x} \pm s$)	4.97 $\pm$ 1.06	5.04 $\pm$ 1.02	4.91 $\pm$ 0.98	(0.334)	0.716
吸烟史/例(%)	36(39.13)	28(41.18)	37(42.53)	2.318	0.314
高血压/例(%)	28(30.43)	20(29.41)	23(26.44)	1.971	0.373
高血脂/例(%)	45(48.91)	36(52.94)	43(49.43)	2.104	0.349
糖尿病/例(%)	38(41.30)	29(42.65)	35(40.23)	2.077	0.354
梗死部位/例(%)					0.860 0.930
左前降支	47(51.09)	32(47.06)	44(50.57)		
左回旋支	19(20.65)	11(16.18)	16(18.39)		
右冠脉	26(28.26)	25(36.76)	27(31.03)		
血栓积分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	2.79 $\pm$ 0.64	2.85 $\pm$ 0.71	2.93 $\pm$ 0.58	(2.091)	0.082

2.2 三组 PCI 后 TIMI 血流分级比较 PCI 后三组 TIMI 血流分级水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 且 C 组 III 级血流比例高于 A、B 两组, 差异有统计学意义($P < 0.016$)。见表 2。

表 2 三组急性 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 后 TIMI 血流分级比较/例(%)

组别	例数	TIMI 血流分级				III 级血流 比例
		0 级	I 级	II 级	III 级	
A 组	82	3(3.66)	7(8.54)	45(54.88)	27(32.93)	27(32.93)
B 组	82	4(4.88)	5(6.10)	42(51.22)	31(37.80)	31(37.80)
C 组	83	1(1.20)	3(3.61)	37(38.55)	45(56.63)	45(56.63) ^{ab}
Z(χ^2)值				11.335		(10.592)
P 值				0.003		0.005

注: PCI 为经皮冠状动脉介入治疗, TIMI 为心肌梗死溶栓试验。与 A 组比较, ^a $P < 0.016$; 与 B 组比较, ^b $P < 0.016$

2.3 三组 PCI 后 TMPG、CTFC 和 ST 段回落率比较 PCI 后三组 TMPG、CTFC 和 ST 段回落率差异有统计学意义($P < 0.05$), 且 C 组 TMPG、CTFC 和 ST 段回落率高于 A、B 两组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表3 三组急性ST段抬高型心肌梗死PCI后TMPG、CTFC和ST段回落率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TMPG/级	CTFC/帧	ST段回落率/%
A组	82	2.19±0.38	26.34±3.72	72.53±12.64
B组	82	2.31±0.45	27.08±3.84	76.29±13.42
C组	83	2.53±0.47 ^{ab}	28.45±3.91 ^{ab}	83.65±14.78 ^{ab}
F值		12.918	6.444	14.136
P值		<0.001	0.002	<0.001

注:PCI为经皮冠状动脉介入治疗,TMPG为心肌灌注分级,CTFC为校正的TIMI血流帧数计数。与A组比较,^a $P < 0.05$;与B组比较,^b $P < 0.05$

2.4 三组治疗前和治疗30 d后心功能比较 治疗后30 d时三组LVEF明显升高,LVEDD、LVESD明显降低($P < 0.05$),三组治疗后各指标差异有统计学意义($P < 0.05$),且C组LVEF高于A、B两组,LVEDD和LVESD低于A、B两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 三组术中不良反应发生情况比较 PCI术中常见不良反应包括胸痛、心律失常、VRRs及充血性心力衰竭,三组比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

表5 三组替罗非班不同给药途径联合血栓抽吸治疗急性ST段抬高型心肌梗死术中不良反应发生情况比较(例/%)

组别	例数	胸痛	心律失常	VRRs	充血性心力衰竭	合计
A组	82	3(3.66)	2(2.44)	0(0)	1(1.22)	6(7.32)
B组	82	2(2.44)	1(1.22)	2(2.44)	0(0)	5(6.10)
C组	83	4(4.82)	3(3.61)	1(1.20)	2(2.41)	10(12.05)
χ^2 值		—	—	—	—	2.099
P值		0.911	0.873	0.55	0.775	0.35

注:VRRs为血管迷走神经反射。—示采用Fisher确切概率法

2.6 三组治疗后MACE发生情况比较 随访1年时间,三组均无病例脱落,三组MACE发生率差异有统计学意义($P < 0.05$),且C组MACE发生率低于A、B两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

表4 三组替罗非班不同给药途径联合血栓抽吸治疗急性ST段抬高型心肌梗死治疗前和治疗30 d后心功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEF/%		LVEDD/mm		LVESD/mm	
		治疗前	治疗30 d	治疗前	治疗30 d	治疗前	治疗30 d
A组	82	46.27±5.61	53.42±7.06 ^a	54.06±4.72	51.28±4.37 ^a	39.76±2.85	37.25±3.07 ^a
B组	83	47.03±5.48	56.14±7.35 ^a	53.84±4.91	50.13±4.05 ^a	39.42±2.76	36.82±2.54 ^a
C组	83	45.82±5.19	59.78±7.63 ^{abc}	53.27±4.38	46.92±3.84 ^{abc}	40.39±3.14	34.71±2.35 ^{abc}
组间F,P值		15.498, <0.001		25.068, <0.001		21.304, <0.001	
时间F,P值		12.673, <0.001		4.835, <0.001		3.928, <0.001	
交互F,P值		147.052, <0.001		92.714, <0.001		58.139, <0.001	

注:LVEF为左室射血分数,LVEDD为左室舒张末期内径,LVESD为左室收缩末期内径。与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与A组比较,^b $P < 0.05$;与B组比较,^c $P < 0.05$

表6 三组替罗非班不同给药途径联合血栓抽吸治疗急性ST段抬高型心肌梗死治疗后MACE发生情况比较(例/%)

组别	例数	心绞痛	心肌梗死	心律失常	心力衰竭	心源性猝死	合计
A组	82	7(8.54)	4(4.88)	5(6.10)	3(3.66)	2(2.44)	21(25.61)
B组	82	6(7.32)	3(3.66)	5(4.88)	2(2.44)	1(1.22)	16(19.51)
C组	83	3(3.61)	1(1.20)	2(2.41)	0(0)	0(0)	5(6.02) ^{ab}
χ^2 值		1.792	1.845	1.622	—	—	11.759
P值		0.408	0.398	0.445	0.211	0.328	0.003

注:MACE为主要不良心血管事件。—示采用Fisher确切概率法。与A组比较,^a $P < 0.016$;与B组比较,^b $P < 0.016$

3 讨论

STEMI是具有典型心电图ST段抬高和心肌酶谱动态演变特征的急性心肌梗死,主要由冠脉斑块破裂出血,诱发急性血栓形成并阻塞冠脉管腔所致^[10]。STEMI治疗关键为尽快开通闭塞冠脉,恢复缺血部位灌注,抢救濒死心肌细胞,防止梗死范围扩大,但10%~30%的病人存在IRA血栓负荷过重的现象,加上MIRI引起的微循环损伤,导致冠脉再通后心肌灌注无法恢复,因此充分改善心肌微循环灌注才是STEMI再通治疗的关键^[11]。血栓抽吸治疗可有效吸出部分血栓,减少微动脉阻塞发生,是目前较为有效地改善冠脉血流状态的机械治疗装置;替罗非班作为强效GP II b/III a受体抑制剂,用于STEMI治疗可快速发挥效果,但不同途径给药因药物代谢和分布的影响可造成治疗效果和药物不良反应发生情况均有所差异^[12]。

PCI是目前STEMI病人梗死冠脉重建血运最有效的方法之一,有研究显示PCI术后冠脉再通率>90%,但很多情况下仅能恢复浅表血管灌注,IRA远端微小血管床常由于微小血栓形成、粥样斑块脱落以及MIRI发生等因素造成栓塞常出现无复流或慢复流现象,微循环恢复灌注比例较低,缺血心肌无法获得有效血供,细胞能量代谢发生障碍,损伤和坏死加重,进而导致心律失常、心力衰竭等各种近

期或远期并发症发生,对心功能恢复和病人预后均造成不利影响^[13-15]。国内外大量研究结果表明,GP II b/III a受体拮抗剂替罗非班用于AMI病人PCI治疗中可有效减少冠脉再通后无复流或慢复流现象,改善缺血部位心肌细胞微循环状态,提高Ⅲ级血流比例,其机制为通过选择性占据GP II b/III a交联位点,竞争性抑制纤维蛋白原等凝血因子诱导的血小板聚集,从而减轻IRA血栓负荷,防止红、白血栓形成,同时抑制心肌恢复灌注过程中MIRI发生^[4]。替罗非班起效极快,有报道显示其5 min时对血小板抑制率可达96%,故而能快速改善心肌细胞缺血状态,减少治疗后MACE发生率^[16]。关于替罗非班用药方法目前尚无定论,刘强等^[17]研究发现PCI治疗中血栓抽吸后冠脉内注射替罗非班能有效改善AMI病人心肌灌注水平,提高左室收缩功能,改善病人长期预后。我国相关诊治指南和专家共识均推荐常规静脉注射或造影后梗死冠脉开口处注射给药,这两种方法药物达到IRA远端微循环的速度较慢且容易产生分流降低药物浓度,不符合AMI急诊PCI尽快恢复缺血心肌血流灌注的治疗原则^[18]。本研究在血栓抽吸后利用抽吸导管向IRA远端小血管床直接注射替罗非班,能快速有效地提高微循环血药浓度,从而达到减少微小血栓形成,减轻微小血管再灌注损伤,改善局部微循环的效果,结果显示3种不同给药途径病人PCI后TIMI血流分级、TMPG、CTFC和ST段回落率差异有统计学意义,且血栓抽吸后病灶远端冠脉注射给药的病人治疗后TIMIⅢ级血流比例、TMPG、CTFC和ST段回落率明显高于另外两组病人,表明这种给药方法能更加有效地提高PCI后缺血部位再灌注水平,同种药物不同给药方法治疗效果不同,其主要原因可能是药物到达病灶远端血管床的速度和药物浓度不同,血栓抽吸后IRA远端注射给药有利于替罗非班发挥药效,且短时间内血药浓度更高,作用效果更强;另外本研究中IRA开口处注射替罗非班和静脉给药PCI后各项指标均未见明显差异,提示于梗阻冠脉开口处给药虽然可减少全身循环引起的药物分流,提高局部血药浓度,但是因为部分病人经PCI治疗冠脉再通后远端血管无复流,导致替罗非班难以到达目标位置发挥作用,因而对治疗提升效果欠理想。PCI术中常见不良反应包括胸痛、心律失常、VRRs及充血性心力衰竭等,其中胸痛和心律失常发生与导管刺激或血管痉挛有关,VRRs主要由精神紧张所致,充血性心力衰竭则常见于高龄、基础健康状况较差或多支病变的病人,本研究中三组不良反应比较均差异

无统计学意义,表明替罗非班不同给药途径对PCI术中不良反应无明显影响,与刘丁铭等^[19]报道结果基本一致。

恢复病人心功能,减少MACE发生,改善病人预后是STEMI病人PCI急诊治疗的最终目标,本研究评估三组病人治疗后30 d时心功能显示,采用血栓抽吸后病灶远端冠脉注射给药的病人LVEF高于另外两组,LVEDD和LVESD低于另外两组,表明该组病人PCI后左室容量明显减小,心功能有效改善。另外本研究随访三组病人1年时间,其间均无病例脱落,结果显示血栓抽吸后IRA远端小血管床直接注射替罗非班的病人1年内MACE发生率明显低于另外两组,表明这种给药方法有利于改善病人预后。

综上所述,PCI术中血栓抽吸后病灶远端冠脉注射替罗非班治疗STEMI可有效改善病人TIMI血流分级水平,提高TMPG、CTFC和ST段回落率,促进病人心功能恢复,并降低治疗后MACE发生率,改善病人预后,疗效明显优于静脉注射和造影后冠脉开口处给药。

参考文献

- [1] 宋莉,谭晓红,赵汉军,等.急诊经皮冠状动脉介入治疗的ST段抬高型心肌梗死患者服用替格瑞洛与氯吡格雷出血风险比较[J].中国循环杂志,2019,34(6):539-544.
- [2] GUPTA RK, MANOCHA S, AKHOURY S, et al. Clinical characteristics and outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with STEMI: a single-center experience[J]. J Assoc Physicians India, 2019, 67(1): 40-43.
- [3] 吴娜,范树信,宋达琳.缺血后处理对心肌缺血再灌注损伤过程中内质网应激的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(11):1068-1070.
- [4] 罗蓉,朱新林,杨雯婷.抽吸导管联合盐酸替罗非班在PCI治疗急性心肌梗塞中的临床疗效研究[J].中国现代手术学杂志,2018,22(2):133-136.
- [5] YAO Z, LI W, CHENG L, et al. Comparison of the effect of recombinant human pro-urokinase and tirofiban on myocardial blood flow perfusion in ST elevation myocardial infarction patients receiving primary percutaneous coronary intervention: a one-center retrospective observational study [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(27): e16143. DOI: 10.1097/MD.00000000000016143.
- [6] 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[J].中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393.
- [7] 罗新林,刘强,徐彦.比伐卢定联合替罗非班在高血栓负荷急性心肌梗死患者急诊介入治疗中的应用[J].岭南心血管病杂志,2018,24(4):381-385.
- [8] BURZOTTA F, TRANI C, ROMAGNOLI E, et al. A pilot study with a new, rapid-exchange, thrombus-aspirating device in pa-

- tients with thrombus-containing lesions: the diver C.E. study [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 67(6): 887-893.
- [9] GIBSON CM, KARHA J, GIUGLIANO RP, et al. Association of the timing of ST-segment resolution with TIMI myocardial perfusion grade in acute myocardial infarction [J]. Am Heart J, 2004, 147(5): 847-852.
- [10] 伏蕊, 宋晨曦, 杨进刚, 等. 中国无典型胸痛ST段抬高型心肌梗死患者的临床特征和冠状动脉病变特征分析[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(6): 524-528.
- [11] 杨平, 赵江龙, 李焱, 等. ST段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入术后心肌灌注程度的影响因素研究[J]. 实用心肺血管病杂志, 2016, 24(4): 19-23.
- [12] 杨波, 杨树森. 血栓抽吸与替罗非班在急诊冠状动脉介入慢血流/无复流中的作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(11): 1406-1408.
- [13] 杨巧妮, 谢学建, 梁田. 血流储备分数指导下分期PCI干预非梗死相关动脉对STEMI患者短期预后的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(3): 259-263.
- [14] 陈国雄, 王红娜, 房兆飞, 等. 选择性冠脉内应用替罗非班及异搏定对急诊冠脉介入治疗术中无复流现象的临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(11): 1299-1302.
- [15] PERERA D, CRAKE T, LEE V. Angiography-guided multivessel percutaneous coronary intervention versus ischemia-guided percutaneous coronary intervention versus medical therapy in the management of significant disease in non-infarct-related arteries in ST-elevation myocardial infarction patients with multivessel coronary disease [J]. Crit Pathw Cardiol, 2018, 17(2): 77-82.
- [16] 段小春, 曾玉杰, 刘梅颜. 替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死患者血小板抑制率的影响及安全性评价[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(6): 739-741.
- [17] 刘强, 左辉华, 王丽丽, 等. 血栓抽吸后联合药物注入在急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(4): 386-390.
- [18] 王林, 王崇全. STEMI介入治疗患者急诊提前应用替罗非班的效果及安全性[J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(5): 575-578.
- [19] 刘丁铭, 余香, 文俊杰. 小剂量盐酸替罗非班联合PCI对非ST段抬高型急性冠脉综合征患者生化指标、心功能指标及不良反应的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(3): 424-427, 432.
- (收稿日期: 2019-08-24, 修回日期: 2019-10-08)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.09.041

◇ 药物与临床 ◇

三种促排卵药物在体外受精-胚胎移植/卵胞质内单精子注射中对治疗结局的影响

张若梅¹, 张晓庆²作者单位:¹上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院药剂科, 上海 200030;²上海市胚胎源性疾病重点实验室, 上海 200030

通信作者: 张晓庆, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学, E-mail: zqxkitten@163.com

基金项目: 上海交通大学医学院医院药学科研基金(JDYX2017ZD021); 2017年度上海市优秀青年临床药师培养计划(沪卫计药政[2018]1号)

摘要: **目的** 比较三种促排卵药物在体外受精-胚胎移植/卵胞质内单精子注射(IVF-ET/ICSI)中对治疗结局的影响。 **方法** 回顾性分析上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院辅助生殖中心自2016年6月至2018年4月采用拮抗剂方案行IVF-ET/ICSI治疗的病人153例,共153个周期,按促性腺激素(Gn)药物种类不同分为尿促卵泡素(u-FSH)组(50个周期)、重组人促卵泡激素 α (r-FSH α)组(53个周期)和重组人促卵泡激素 β (r-FSH β)组(50个周期)。比较三组的一般情况、总Gn药物使用量和使用天数(Gn天数)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)日激素水平及子宫内膜厚度、获卵数、可移植胚胎数、优质胚胎数、生化妊娠率、流产率、多胎妊娠率、活产率和周期取消率。 **结果** 三组的一般情况及生化妊娠率、流产率、多胎妊娠率、活产率及周期取消率差异无统计学意义($P > 0.05$)。u-FSH组的HCG日血清雌二醇水平($9\ 006.160 \pm 5\ 372.797$) pmol/L明显低于r-FSH α 组($11\ 535.113 \pm 5\ 459.132$) pmol/L和r-FSH β 组($13\ 816.340 \pm 7\ 388.485$) pmol/L($P < 0.05$)。u-FSH组的Gn费用($3\ 183.914 \pm 804.838$)元明显低于r-FSH α 组($5\ 171.643 \pm 1\ 235.640$)元和r-FSH β 组($3\ 594.875 \pm 755.633$)元($P < 0.05$)。 **结论** 在IVF-ET/ICSI治疗中,u-FSH具有与r-FSH α 和r-FSH β 等同的多胎妊娠率和活产率,且促排卵作用相对较温和,价格更便宜,经济性更高。

关键词: 排卵诱导/方法; 卵泡刺激素; 精子注射,细胞质内; 体外受精-胚胎移植

The effects of three ovulation-induction drugs on treatment outcomes in IVF-ET/ICSI

ZHANG Ruomei¹, ZHANG Xiaoqing²