

## 替罗非班联合氯吡格雷治疗急性心肌梗死的临床研究

范丽勇, 杨 洁

南阳市第二人民医院, 河南 南阳 473000

**摘要:** **目的** 探讨替罗非班联合氯吡格雷治疗急性心肌梗死的临床疗效和安全性。**方法** 选自南阳市第二人民医院于2018年3月—2019年6月收治的86例急性心肌梗死患者,按照治疗方式的不同分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片,首次用量为300 mg/次,之后缩减至75 mg/次,1次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注盐酸替罗非班注射液0.4  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,30 min后,调整为0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。两组患者均以7 d为1个疗程,连续治疗2个疗程。观察两组的临床疗效,比较两组心功能指标、血清炎症因子水平的变化情况。**结果** 治疗后,治疗组总有效率是95.3%,显著高于对照组的83.7% ( $P<0.05$ )。治疗后,两组心功能与治疗前相比均有所降低 ( $P<0.05$ ),治疗组低于对照组 ( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者血清炎症因子水平均有所下降 ( $P<0.05$ ),且治疗组下降情况优于对照组 ( $P<0.05$ )。治疗组不良反应发生率是9.3%,显著低于对照组的28.0% ( $P<0.05$ )。**结论** 替罗非班联合氯吡格雷治疗急性心肌梗死临床效果显著,可改善炎症因子水平及心功能状况,不良反应发生率低,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 盐酸替罗非班注射液;硫酸氢氯吡格雷片;急性心肌梗死;心功能;不良反应

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)12-2420-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.027

## Clinical study on tirofiban combined with clopidogrel in treatment of acute myocardial infarction

FAN Li-yong, YANG Jie

Nanyang Second People's Hospital, Nanyang 473000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical effect and safety of tirofiban combined with clopidogrel in the treatment of acute myocardial infarction. **Methods** A total of 86 patients with acute myocardial infarction admitted to Nanyang Second People's Hospital from March 2018 to June 2019 were selected and divided into control group and treatment group according to different treatment methods, with 43 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets, the first dosage was 300 mg/time, and then the dosage was reduced to 75 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Tirofiban Hydrochloride Injection, 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$  on the basis of the control group, which was adjusted to 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$  after 30 min. Patients in both groups were treated for 7 days as one course of treatment, and they were treated for 2 courses consecutively. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of cardiac function indicators and serum inflammatory factors were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.3%, significantly higher than that of the control group (83.7%,  $P<0.05$ ). After treatment, cardiac function of both groups was improved compared with that before treatment ( $P<0.05$ ), and the treatment group was better than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the level of serum inflammatory factors decreased in both groups ( $P<0.05$ ), and the reduction in the treatment group was better than that in the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the treatment group was 9.3%, significantly lower than that in the control group (28.0%,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Tirofiban combined with clopidogrel has a significant clinical effect in the treatment of acute myocardial infarction, and can improve the level of inflammatory factors and cardiac function, with low incidence of adverse reactions, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Tirofiban Hydrochloride Injection; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; acute myocardial infarction; cardiac function; adverse reactions

收稿日期: 2020-07-30

作者简介: 范丽勇, 工作于南阳市第二人民医院。E-mail: xiandaiyaowu6@163.com

心肌梗死是由于冠状动脉出现急性闭塞阻断了心肌血氧灌注导致心肌持久缺血,属于严重的急性缺血性坏死疾病<sup>[1]</sup>。随着近几年我国经济水平不断提升,该病发病率随着人们生活习惯的改变呈逐年上升趋势。心肌梗死发病急,病情发展速度快,死亡率较高。患者发病后,其心肌细胞会因持续缺血超过1 h而出现肿胀及间质水肿,使膨出或延展的室壁瘤在梗死处出现,对患者正常心脏功能造成影响;当心肌梗死患者出现心力衰竭、顽固性心率失常及心源性休克等并发症时,将大大增加患者死亡风险<sup>[2]</sup>。所以对心肌梗死患者及时采取合理有效的治疗措施,改善临床症状,提高治愈率有十分重要的意义。氯吡格雷是一种血小板抑制剂,是临床用于抗血小板治疗的主要药物<sup>[3]</sup>。替罗非班属于新型抗血小板药物,对急性血栓的抑制作用比较理想<sup>[4]</sup>。本研究应用氯吡格雷联合替罗非班治疗急性心肌梗死患者,探究联合治疗对临床效果及不良反应发生情况的影响。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

研究对象选自南阳市第二人民医院于2018年3月—2019年6月收治的86例急性心肌梗死患者,其中,年龄31~73岁,男25例,女61例,平均年龄 $(51.4 \pm 6.2)$ 岁。

纳入标准:患者与急性心肌梗死临床诊断标准相符<sup>[5]</sup>;自发病至入院时间不超过12 h;无其他严重心脑血管疾病;自愿参与研究并签订知情同意书。

排除标准:严重高血压或全身感染性疾病者;患有恶性肿瘤者;药物过敏者;凝血功能障碍者;依从性较差者;临床资料不完整者。

### 1.2 药物

硫酸氢氯吡格雷片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格75 mg/片,产品批号170306;盐酸替罗非班注射液由鲁南贝特制药有限公司生产,规格50 mL:12.5 mg,产品批号1705011。

### 1.3 分组和治疗方法

所有患者依据不同的治疗方案分成对照组(43例)和治疗组(43例)。其中,对照组男性11例,女性32例;年龄32~73岁,平均年龄 $(52.1 \pm 6.1)$ 岁。治疗组男性14例,女性29例;年龄31~67岁,平均年龄 $(48.2 \pm 4.9)$ 岁。两组患者基本资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

两组患者入院后均给予相关常规检查,对心电图

及心肌梗死的血清标记物进行密切监测。对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片,首次用药量为300 mg/次,之后缩减至75 mg/次,1次/d。治疗组患者在对照组患者的治疗基础上静脉滴注盐酸替罗非班注射液 $0.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,30 min后,调整为 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。两组患者均以7 d为1疗程,连续治疗2个疗程。

### 1.4 临床疗效判断标准<sup>[6]</sup>

显效:患者临床症状消失,心电图结果显示正常,运动耐量提高至2级以上;有效:患者经治疗后临床症状得到改善,心电图结果显示基本正常,运动耐量提高程度小于2级;无效:患者病情无好转甚至加重,所有指标无改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 心功能指标** 应用迈瑞DC-N2S彩色多普勒超声仪分别对两组患者的心功能变化情况进行检测,指标主要包括左室收缩末期容积指数(LVESVI)及左室舒张末期容积指数(LVEDVI)。

**1.5.2 血清炎症因子** 分别在治疗前后抽取两组患者6 mL静脉血,将血液进行离心分离出血清后应用酶联免疫吸附测定法对白细胞介素-6(IL-6)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )进行检测。贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪与配套试剂均按照说明书严格操作。

### 1.6 不良反应观察

观察两组患者治疗过程中不良反应发生情况,主要有头痛、鼻黏膜出血、皮下瘀斑及呼吸困难等,计算不良反应发生率并进行两组间比较。

### 1.7 统计学处理

数据采用SPSS 23.0软件进行处理,所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料用频数和百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验进行组间比较。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是95.3%,显著高于对照组的83.7%( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组心功能比较

治疗后,两组心功能与治疗前相比均有所降低( $P < 0.05$ ),治疗组低于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组血清炎症因子比较

治疗后,两组患者血清炎症因子水平均有所下降( $P < 0.05$ ),且治疗组患者下降情况优于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

## 2.4 两组不良反应发生比较

治疗组不良反应发生率是9.3%，显著低于对照

组的28.0%，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 43  | 22   | 14   | 7    | 83.7   |
| 治疗 | 43  | 30   | 11   | 2    | 95.3*  |

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组心功能比较（ $\bar{x} \pm s$ ）Table 2 Comparison on cardiac function between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

| 组别 | n/例 | LVESVI/(mL·m <sup>-2</sup> ) |                          | LVEDVI/(mL·m <sup>-2</sup> ) |                           |
|----|-----|------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|
|    |     | 治疗前                          | 治疗后                      | 治疗前                          | 治疗后                       |
| 对照 | 43  | 46.1 ± 5.1                   | 36.5 ± 5.2*              | 81.2 ± 6.3                   | 69.3 ± 12.7*              |
| 治疗 | 43  | 46.0 ± 5.2                   | 31.1 ± 5.5* <sup>▲</sup> | 81.0 ± 5.7                   | 61.2 ± 11.4* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组血清炎症因子比较（ $\bar{x} \pm s$ ）Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

| 组别 | n/例 | IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> ) |                         | hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> ) |                         | TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> ) |                          |
|----|-----|----------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
|    |     | 治疗前                        | 治疗后                     | 治疗前                          | 治疗后                     | 治疗前                                  | 治疗后                      |
| 对照 | 43  | 12.9 ± 1.9                 | 7.8 ± 1.6*              | 9.9 ± 1.4                    | 4.2 ± 1.2*              | 21.1 ± 2.6                           | 16.8 ± 2.1*              |
| 治疗 | 43  | 13.0 ± 1.8                 | 5.3 ± 1.2* <sup>▲</sup> | 10.0 ± 1.2                   | 2.5 ± 0.8* <sup>▲</sup> | 20.9 ± 2.7                           | 13.6 ± 1.9* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 头痛/例 | 鼻黏膜出血/例 | 呼吸困难/例 | 皮下瘀斑/例 | 发生率/% |
|----|-----|------|---------|--------|--------|-------|
| 对照 | 43  | 4    | 3       | 2      | 3      | 28.0  |
| 治疗 | 43  | 2    | 1       | 0      | 1      | 9.3*  |

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 3 讨论

心肌梗死属于临床常见的心血管疾病，患者发病时往往感到胸骨后侧具有强烈的压榨性疼痛及濒死感，病情进一步发展会使患者心脏骤停，威胁其生命。相关统计数据显示，心肌梗死近年来呈年轻化趋势，该病死亡率在心脑血管疾病中约占50%<sup>[7]</sup>。

到目前为止，临床认为心肌梗死的发病原因与冠状动脉斑块破裂有密切联系<sup>[8]</sup>。受冠状动脉斑块破裂的影响，血管内皮处发生损伤，导致血小板在损伤表面发生黏附、聚集与释放，使机体凝血系统

与纤维蛋白原被激活，纤维蛋白原受到纤维蛋白酶的影响转化为纤维蛋白，与血小板相互结合、缠绕形成血栓<sup>[9]</sup>。因此，疏通梗死血管、使梗死病灶处血液再灌注是降低梗死面积，促进心肌恢复，恢复患者正常心功能的关键所在。临床往往采用急诊冠状动脉旁路移植术（CABG）、急诊经皮冠状动脉介入治疗（PCI）或静脉溶栓治疗心肌梗死，CABG与PCI能有效改善心肌梗死情况，但因其高昂的治疗费用、较大的手术风险与复杂的专业操作，往往不被患者接受；静脉溶栓虽然是临床常用的治疗手

段,可以重建血运或溶栓疏通梗死血管,但其无法改善患者血管损伤情况及血液高凝状态,所以合理的抗栓治疗对改善患者临床疗效十分重要<sup>[10]</sup>。

氯吡格雷属于二磷酸腺苷(ADP)受体阻滞剂,可以通过对血小板受体与ADP的结合进行选择抑制,降低糖蛋白GP IIb/IIIa复合物的活性水平,对血小板聚集进行有效抑制;除此之外,氯吡格雷也可很好阻拦由ADP导致的血小板活化扩增作用,降低其他激动剂诱导血小板聚集,减少炎症介质的释放。临床证明,该药具有显著抗血小板、抗炎症作用<sup>[11]</sup>。替罗非班作为可逆性非肽类血小板膜IIb/IIIa受体拮抗剂的一种,能有效抑制血小板膜IIb/IIIa受体与凝血因子I相互结合,降低血小板在血管内皮损伤处的黏附与聚集作用,最大限度地抑制血小板聚集,抗血小板作用显著,使梗死处血管的血栓负荷减轻,避免患者在手术过程中出现微栓塞,避免患者为血栓脱落的情况,明显改善微循环的灌注过程,同时具有一定抗炎效果<sup>[12]</sup>。替罗非班与氯吡格雷联合应用,能显著缓解患者心肌缺血的情况,促进恢复正常心功能。本次研究结果显示,对照组有效率83.7%低于治疗组95.3% ( $P<0.05$ ),可见二者联合应用与使用单一药物相比,治疗效果更明显,患者临床效果得到明显提升。

心肌梗死与冠状动脉斑块破裂有关,由于血小板在损伤处聚集,且与纤维蛋白相互缠绕形成血栓,在引发相应心肌区域缺氧缺血的同时,机体应激反应也会随之出现,致使大量炎症介质出现,进一步加重患者病情<sup>[13]</sup>。相关研究表明,导致血小板活化的关键因素之一即为应激反应与炎症反应,患者体内的血液高凝状态与血小板活化程度呈正相关<sup>[14]</sup>。IL-6是炎症反应中的重要介质,主要由单核细胞及心肌细胞产生,可进一步损害心肌组织,对血栓的产生具有促进作用,心肌梗死患者预后效果即通过血清水平中的IL-6评估。TNF- $\alpha$ 由单核细胞及巨噬细胞分泌产生,属于诱发患者心肌损伤的关键性促炎细胞因子。hs-CRP受IL-6控制,属于非特异性炎症标志物,与动脉粥样硬化斑块的产生与发展息息相关,hs-CRP水平越高,证明患者发生病变的风险越高,是判定心肌梗死患者预后情况的关键指标<sup>[15]</sup>。由此可见,血小板是心肌梗死发生及发展过程中的关键因素,炎症反应在此过程中发挥不可忽视的作用。本次研究结果显示,两组患者经治疗后血清炎症因子水平均有所下降 ( $P<0.05$ ),治疗组下降程

度高于对照组 ( $P<0.05$ );氯吡格雷能有效降低血小板活化作用,抑制炎症介质释放,与替罗非班联合应用,抗炎作用得到进一步增强。

通过对缺血性心肌进行再开通灌注,能有效改善患者缺血心肌组织的血液循环,使梗死心肌的面积减少。在本次研究中,两组患者治疗后心功能与治疗前相比均有所改善 ( $P<0.05$ ),治疗组优于对照组 ( $P<0.05$ ),证明替罗非班与氯吡格雷联合应用可明显改善心肌梗死患者梗死处血管的血流情况,梗死部位血液再灌注量上升,心肌梗死面积缩小,心功能得到改善。除此之外,本次研究结果表明,治疗组不良反应发生率是9.3%,显著低于对照组28.0% ( $P<0.05$ ),从中可以看出,与单一用药相比,联合用药的不良反应情况发生风险低,具有较高安全性。

综上所述,替罗非班联合氯吡格雷治疗急性心肌梗死临床效果显著,可改善炎症因子水平及心功能状况,不良反应发生率低,具有一定的临床应用价值。

#### 参考文献

- [1] Lee C C, Huang S S, Yeo Y H, et al. High-sensitivity- cardiac troponin for accelerated diagnosis of acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis [J]. *Amer J Emerg Med*, 2020, 38(7): 1402-1407.
- [2] 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(2019) [J]. *中华心血管病杂志*, 2019(10): 766-776.
- [3] 侯晓玲, 李雅. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性心肌梗死对临床疗效心功能及预后观察 [J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(10): 47-49.
- [4] 闫杰松, 李志勇. 替罗非班用于治疗急性心肌梗塞PCI术后发生冠脉无复流的效果研究 [J]. *四川医学*, 2019, 4(4): 394-397.
- [5] 心血管网. 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(3): 272-284.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [7] 廖 琳. 急性心肌梗死患者发病的临床流行病学特点分析 [J]. *中外医疗*, 2019(4): 84-86.
- [8] 张曾平. 探讨超声对冠心病颈动脉粥样斑块的诊断价值 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016(9): 56-57.
- [9] Niazi A, Almalki M S, Khaled S, et al. Prevalence and risk factors for left ventricular thrombus formation in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Saudi Heart Associa*, 2019, 31(4): 287-288.

- [10] 朱 峰, 成联超, 叶 滔, 等. 成都地区老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者临床特征和治疗现状调查 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020(11): 1144-1148.
- [11] 金朝霞, 万里鹏, 覃艳琼. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性心肌梗死的临床效果 [J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(5): 554-557.
- [12] Gupta M D, Gupta P, Girish M P, *et al.* Risk factors for myocardial infarction in very young South Asians [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes and Obesity*, 2020, 27(2): 1.
- [13] 崔艳丽, 余 杨. 炎症、氧化应激与急性心肌梗死的关系及临床意义 [J]. 中国现代医生, 2011(31)31: 157-158.
- [14] 李 剑. 急性心肌梗死患者斑块破裂的生物钟特点 [J]. 国外医学. 心血管疾病分册, 2004(2): 128.
- [15] 梁 瀛, 王新宇, 牛 杰, 等. 急性心肌梗死患者血清炎症因子的动态变化及相互关系 [J]. 中华医学杂志, 2011(12): 819-823.