

重组组织型纤溶酶原激活剂联合氯吡格雷治疗老年急性冠脉综合征的临床疗效观察

刘洪瑶¹, 闫立凤², 杨跃进³

1. 北京市朝阳区王四营社区卫生服务中心 全科, 北京 100023

2. 北京市延庆医院 神经内科, 北京 102100

3. 阜外心血管病医院, 北京 100005

摘要: **目的** 探讨重组组织型纤溶酶原激活剂(r-TPA)联合氯吡格雷治疗老年急性冠状动脉综合征(ACS)的临床疗效。**方法** 选取2012年1月—2013年12月北京市朝阳区王四营社区卫生服务中心老年ACS患者92例,随机分为治疗组和对照组,每组各46例。两组患者均在入院后立刻口服300 mg 硫酸氯吡格雷片,随后以75 mg/d的剂量维持服用。对照组同时给予注射用尿激酶 1.5×10^6 U加入100 mL生理盐水中静脉滴注30 min,2次/d。治疗组给予r-TPA注射粉剂,15 mg加生理盐水静脉推注,其后30 min内静脉滴注50 mg加生理盐水,剩余35 mg加生理盐水在60 min内静脉滴注。两组均连续治疗5 d。观察两组的临床疗效,比较两组患者治疗前后舒张期室间隔厚度(IVST)、左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVDD)、P-选择素、血管性假血友病因子(vWF)的变化。**结果** 治疗组和对照组的总有效率分别为93.48%、78.26%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者IVST、LVDD、P-选择素、vWF指标均较治疗前显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后治疗组的这些观察指标均较对照组降低更加明显,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者LVEF均较治疗前显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** r-TPA联合氯吡格雷对老年ACS患者具有较好的临床疗效,安全有效,值得临床推广应用。

关键词: 重组组织型纤溶酶原激活剂;硫酸氯吡格雷片;急性冠状动脉综合征;P-选择素

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)08-0880-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.08.012

Clinical observation of recombinant tissue-type plasminogen activator combined with clopidogrel in treatment of elderly acute coronary syndrome

LIU Hong-yao¹, YAN Li-feng², YANG Yue-jin³

1. Department of General Practice, Wangsiying Community Health Service Center of Chaoyang District in Beijing, Beijing 100023, China

2. Department of Neurology, Yanqing Hospital of Beijing City, Beijing 102100, China

3. Fuwai Cardiovascular Disease Hospital, Beijing 100005, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of recombinant tissue-type plasminogen activator (r-TPA) combined with clopidogrel in the treatment of elderly acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Elderly ACS patients (92 cases) of Wangsiying Community Health Service Center of Chaoyang District in Beijing from January 2012 to December 2013 were randomly divided into treatment and control groups, and each group had 46 cases. The patients in the two groups were *po* administered with Clopidogrel Sulfate Tablets immediately after admission, then kept taking with the dosage of 75 mg/d. Patients in the control group were given Urokinase for injection 1.5×10^6 U by adding in normal saline (100 mL) slowly dripping for 30 min, twice daily. Patients in the treatment group were given r-TPA Injection Powder, 15 mg by adding in normal saline for intravenous injection, and 50 mg by adding in normal saline within 30 min for intravenous drip, then the remaining 35 mg by adding in normal saline for intravenous drip within 60 min. The patients in the two groups were treated continuously for 5 d. The total clinical efficacy was observed, including the changes of diastolic ventricular septal thickness (IVST), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVDD),

收稿日期: 2014-05-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81070169)

作者简介: 刘洪瑶(1972—),女,工作于北京市朝阳区王四营社区卫生服务中心。

P-select element, and false von willebrand factor (vWF). **Results** The total effective rates for the patients in the treatment and control groups were 93.48% and 78.26%, respectively, with the significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After the treatment, IVST, LVDD, P-select element, and vWF were more significantly reduced than those before the treatment in the two groups, and the differences were statistically significant in the same group before and after the treatment ($P < 0.05$). These observational indexes in the treatment group were relatively lower than those in the control group, with the significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After the treatment, LVEF in the two groups was significantly elevated, and the differences were statistically significant in the same group before and after the treatment ($P < 0.05$), while was higher in the treatment group than in the control group, with the significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** r-TPA combined with clopidogrel has a good clinical efficacy in the treatment of elderly ACS, and it is safe and effective, which is worthy of clinical application.

Key words: recombinant tissue-type plasminogen activator; Clopidogrel Sulfate Tablets; acute coronary syndrome; P-selectin

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化斑块侵蚀或破裂后继发的以不完全闭塞性或完全闭塞性血栓为病理特征的临床综合征^[1], 包括急性 ST 段抬高性心肌梗死 (STEMI)、急性非 ST 段抬高性心肌梗死 (NSTEMI) 和不稳定型心绞痛 (UA)。目前 ACS 常用的治疗方法为溶栓及抗栓治疗, 但这两种方法具有较高的不良反应率, 从而影响治疗效果^[2]。氯吡格雷是临床常用的抗血小板聚集性药物, 重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue-type plasminogen activator, r-TPA) 可与纤维蛋白结合, 改善血液黏稠度, 溶解血栓^[3]。北京市朝阳区王四营社区卫生服务中心应用 r-TPA 联合氯吡格雷治疗 ACS 患者, 取得较好的临床疗效, 并探讨这一治疗方案对患者血管再通率及 P-选择素、血管性假血友病因子 (vWF) 的影响。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取北京市朝阳区王四营社区卫生服务中心 2012 年 1 月—2013 年 12 月收治的 92 例 ACS 患者为研究对象, 其中, 男 47 例, 女 45 例, 年龄 48~82 岁, 平均病程 1~3 年; 发病时间至送院时间为 2~6 h。

纳入标准: (1) 患者均符合 2011 年欧洲心脏病学会发布的新版《非 ST 段持续性抬高急性冠脉综合征的处理指南》^[4]; (2) 患者均经冠状动脉造影显示至少 1 支冠状动脉狭窄 > 50%; (3) 患者均无溶栓禁忌症; (4) 患者均签署知情同意书; (5) 所有病例均经本院医学伦理委员会审批。

排除标准: (1) 严重性肝、肾疾病患者; (2) 患有血液疾病、恶性肿瘤及糖尿病患者; (3) 使用抗菌性药物及降血脂药物的患者。

1.2 药物

硫酸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 3a257、3a584; 注射用尿激酶由丽珠集团丽珠制药厂生产, 规格 5×10^5 U/支, 产品批号 111207a、130309a; r-TPA 注射粉剂由德国勃林格翰国际公司生产, 规格为 20 mg/支, 产品批号 111008、130104。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者分为治疗组和对照组, 每组各 46 例。其中, 治疗组, 男 23 例, 女 23 例, 年龄 48~82 岁, 平均年龄 (63.98 ± 4.87) 岁, 病程 1~3 年, 平均病程 (1.45 ± 0.32) 年。ACS 类型: STEMI 23 例, NSTEMI 8 例, UA 15 例。对照组男 24 例, 女 22 例, 年龄 48~80 岁, 平均年龄为 (63.47 ± 4.56) 岁, 病程 1~3 年, 平均病程 (1.25 ± 0.28) 年。ACS 类型: STEMI 20 例, NSTEMI 10 例, UA 16 例。两组患者性别、年龄、病程、ACS 类型差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者入院治疗后 30 min 内均完成心电图、血氧饱和度、体温、无创血压、出凝血时间及生化指标等项目的检查。两组患者均在入院后立刻口服 300 mg 硫酸氯吡格雷片, 随后以 75 mg/d 的剂量维持服用。对照组同时给予注射用尿激酶 1.5×10^6 U 加入 100 mL 生理盐水中静脉滴注 30 min, 2 次/d, 连续治疗 5 d。治疗组给予 r-TPA 注射粉剂, 采取 90 min 加速给药法: 15 mg 加生理盐水静脉推注, 其后 30 min 内静脉滴注 50 mg 加生理盐水, 剩余 35 mg 加生理盐水在 60 min 内静脉滴注。

1.4 观察指标

1.4.1 心功能 两组患者治疗前后采用彩色多普勒血流仪测定其舒张期室间隔厚度 (IVST)、左心室射血分数 (LVEF)、左室舒张末内径 (LVDD) 水平。

1.4.2 P-选择素、vWF 测定 抽取患者静脉血液 3 mL, P-选择素应用美国 B-D 公司提供的 FACS Vantage 流式细胞仪测量; vWF 采用酶联免疫吸附

法测量,试剂盒由上海生物科技有限公司提供,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 疗效评价^[5]

显效:治疗后心绞痛症状得到有效控制,心电图 ST 缺血程度明显好转或大致正常;有效:心绞痛程度明显减轻,心绞痛发作次数减少,ST 段回升 ≥ 1 mm,缺血心电图得到改善;无效:心绞痛发作的次数、发作程度无好转或者恶化,缺血性心电图无变化。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无过敏反应、低血压、脑出血等不良反应发生。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用率表示,计数资料的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后,治疗组显效 18 例,有效 25 例,治疗

总有效率 93.48%;对照组显效 12 例,有效 24 例,治疗总有效率 78.26%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后心功能比较

治疗后,两组患者 IVST、LVDD、P-选择素、vWF 指标均较治疗前显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗后治疗组的这些观察指标均较对照组降低更加明显,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者 LVEF 均较治疗前显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且治疗组高于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者并发症情况分析

两组均发生过敏反应、低血压、出血等不良反应,治疗组的不良反应发生率明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

ACS 是由于冠状动脉急性闭塞引起的供血区域心肌细胞缺血性坏死,若能及时采取有效的血管

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/%
治疗	46	18	25	3	93.48*
对照	46	12	24	10	78.26

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	IVST/mm	LVEF/%	LVDD/mm	P-选择素/%	vWF/%
治疗	治疗前	14.23 $\pm$ 2.17	44.36 $\pm$ 4.21	51.24 $\pm$ 3.12	9.36 $\pm$ 2.08	9.03 $\pm$ 1.92
	治疗后	8.25 $\pm$ 3.02* [▲]	59.16 $\pm$ 5.13* [▲]	46.12 $\pm$ 4.57* [▲]	3.98 $\pm$ 1.05* [▲]	4.87 $\pm$ 1.28* [▲]
对照	治疗前	14.12 $\pm$ 2.25	43.98 $\pm$ 5.12	53.14 $\pm$ 4.65	215.69 $\pm$ 15.75	213.98 $\pm$ 16.29
	治疗后	11.65 $\pm$ 2.47*	52.32 $\pm$ 4.75*	50.25 $\pm$ 3.98*	125.25 $\pm$ 11.37*	176.98 $\pm$ 13.48*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	过敏反应/例	低血压/例	出血/例	脑出血/例	发生率/%
治疗	46	2	2	2	0	13.04*
对照	46	4	8	9	1	47.83

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

再灌注疗法则能挽救濒死的心肌细胞, 缩小坏死总面积, 从而改善患者的病情。相关研究指出, 超过50%的ACS患者在发病1h内若能得到及时的治疗可有效降低其病死率^[6]。

r-TPA 是通过基因重组技术生产的, 能结合纤维蛋白, 可将血栓局部纤溶酶原转化为纤溶酶, 并溶解血栓。尿激酶则是通过激活机体中纤溶酶原转化为纤溶酶, 水解纤维蛋白, 从而溶解冠状动脉内血栓。由于 r-TPA 半衰期较短, 作用迅速, 起效快, 静脉溶栓后血管再通时间显著缩短, 从而能为濒死的心肌提供宝贵的时间, 降低患者死亡率, 提高患者的治疗效果^[7]。治疗组低血压、轻度出血发生率较低, 而两组均无严重性出血和脑出血发生, 表明 r-TPA 联合氯吡格雷治疗 ACS 是安全的, 不会增加患者严重出血及脑出血风险。

ACS 的发生与动脉斑块的形成、破裂具有密切的关系, 斑块破裂可导致血管内皮 vWF、胶原、血小板等物质活化, 从而导致机体大量释放二磷酸腺苷 (ADP), 诱导血小板聚集, 激活血小板凝血瀑布级联反应, 导致血栓形成, 大量释放致密体及颗粒, 促进 P-选择素及 vWF 表达^[8]。P-选择素属于选择凝集素, 是细胞黏附分子家族成员中的一员, 属于跨膜糖蛋白, 可活化血小板及内皮细胞, 并参与血小板与内皮细胞的黏附作用, 使得白细胞能进入血管并参与淋巴细胞及炎症细胞循环过程中^[9]。vWF 属于糖蛋白, 可同时与血小板及胶原纤维结合, 当血管破裂时 vWF 可黏附在胶原纤维上, 并形成血栓^[10]。本研究中治疗后, 治疗组 P-选择素、vWF 水平均显著低于对照组, 研究结果与张鹏等^[11]采用 r-TPA 治疗急性心肌梗死结果一致, 表明 r-TPA 较尿激酶更能有效溶解血栓, 降低血小板聚集性; 这可能与 r-TPA 不可逆抑制 G 蛋白偶联 ADP 受体, 从而抑制血小板功能, 切断 vWF 反应链有关。此外, r-TPA 能有效降低血小板与白细胞间的反应, 抑制血小板依赖的炎症因子 P-选择素的表达, 从而抑制血栓形成。氯吡格雷是临床常用的抗血小板聚集药物, 能有效抑制 P-选择素表达, 与 r-TPA 联合应用可起到协同作用, 提高 ACS 患者的治疗效果。

综上所述, r-TPA 联合氯吡格雷对老年 ACS 患者具有较好的临床疗效, 可降低 P-选择素、vWF 水平, 且不会增加患者严重出血及脑出血风险, 安全有效, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 胡开艳, 祁光蕊. 16 排螺旋 CT 在评估冠脉粥样斑块性质及稳定性的价值 [J]. 中国医师杂志, 2012, 14(9): 1258-1260.
- [2] 许立庆, 刘 志, 李博宇, 等. 冠状动脉血栓内注射溶栓药对急性心肌梗死疗效的影响 [J]. 中华保健医学杂志, 2012, 14(4): 283-285.
- [3] Baydar O, Başkurt M, Coşkun U, *et al.* A case of renal artery embolism treated by selective intra-arterial infusion of tissue plasminogen activator [J]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2013, 41(6): 534-536.
- [4] Hamm C W, Bassand J P, Agewall S, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23): 2999-3054.
- [5] 新 春, 李延辉, 王乐丰, 等. 急性冠状动脉综合征 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 20-21.
- [6] 淡雪川, 冯大超, 王 艳, 等. 氯吡格雷对老年急性冠脉综合征患者血小板 P 选择素、血管性血友病因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(20): 4981-4983.
- [7] 刘 洁, 杨 进, 银剑斌, 等. 氯吡格雷抵抗患者的临床指标、血小板抑制率及 P 选择素的比较分析 [J]. 临床荟萃, 2013, 28(7): 818-821.
- [8] 于 路, 张剑平. 注射用重组人组织型纤溶酶原激活剂在老年脑梗死患者溶栓中的临床价值 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(8): 830-833.
- [9] Li S J, Shi R Z, Bai Y P, *et al.* Targeted introduction of tissue plasminogen activator (TPA) at the AAVS1 locus in mesenchymal stem cells (MSCs) and its stable and effective expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 437(1): 74-78.
- [10] 张 彤. 急性脑梗死动脉溶栓血管再通后重组组织型纤溶酶原激活剂用法探讨 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(18): 82-85.
- [11] 张 鹏, 高志强, 孙高慧, 等. 低剂量尿激酶与重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(24): 4-6.