

注射用重组人尿激酶原联合氯吡格雷治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床研究

张瑞亮, 周红漫

商丘市中心医院, 河南 商丘 476000

摘要: **目的** 观察注射用重组人尿激酶原联合氯吡格雷治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床疗效。**方法** 收集2016年1月—2016年12月商丘市中心医院收治的急性ST段抬高型心肌梗死患者86例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各43例。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片, 首次给予负荷量300 mg/次, 1次/d, 然后75 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用重组人尿激酶原, 50 mg/次, 先将20 mg加入生理盐水10 mL, 并且3 min内静脉推注完毕, 然后30 mg加入生理盐水90 mL, 30 min内静脉滴注完毕。两组患者均连续治疗15 d。评价治疗后两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组心电图改善情况和临床症状、炎症和心肌酶学指标水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为79.07%、93.02%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组心电图改善总有效率为76.74%, 显著低于治疗组的90.70%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肌酸激酶(CK)和肌酸激酶MB型同工酶(CKMB)指标水平均显著下降, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者hs-CRP、IL-6、CK和CKMB指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者胸痛缓解时间明显比对照组更短, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 注射用重组人尿激酶原联合氯吡格雷治疗急性ST段抬高型心肌梗死可迅速改善临床症状, 且心电图也得到显著改善, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用重组人尿激酶原; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性ST段抬高型心肌梗死; 胸痛缓解时间; 心电图; 肌酸激酶

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)07-1221-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.013

Clinical study of Recombinant Human Prourokinase for injection combined with clopidogrel in treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction

ZHANG Rui-liang, ZHOU Hong-man

Shangqiu Central Hospital, Shangqiu, 476000, China

Abstract: Objective To observe the clinical curative effect of Recombinant Human Prourokinase for injection combined with clopidogrel in treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction. **Methods** Patients (86 cases) with acute ST-segment elevation myocardial infarction in Shangqiu Central Hospital from January 2016 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets, the first load dose was 300 mg/time, once daily, then 75 mg/time, and once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Recombinant Human Prourokinase for injection on the basis of the control group, 50 mg/time, firstly, 20 mg added into normal saline 10 mL and intravenous bolus completion within 3 min, then 30 mg added into normal saline 90 mL and intravenous drip completion within 30 min. Patients in two groups were treated for 15 d. After treatment, clinical efficacy was evaluated, and the improvement of ECG and clinical symptoms, and inflammation and myocardial enzymes levels in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 79.07% and 93.02%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ECG improved efficiency in the control group was 76.74%, which was significantly lower than 90.70% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the hs-CRP, IL-6, CK and CKMB levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the hs-CRP, IL-6, CK and CKMB levels

收稿日期: 2017-02-21

作者简介: 张瑞亮(1965—), 本科, 副主任药师, 主要从事临床药学及药房管理。Tel: 13503402681 E-mail: wzm6777@163.com

in the treatment group were significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the chest pain relief time in the treatment group was significantly shorter than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant Human Prourokinase for injection combined with clopidogrel can quickly improve clinical symptoms in treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction, and ECG was also significantly improved, which has a certain clinical application value.

Key words: Recombinant Human Prourokinase for injection; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; acute ST-segment elevation myocardial infarction; chest pain relief time; ECG; CK

急性 ST 段抬高型心肌梗死是心内科临床常见的急危重症之一，主要是由于冠脉粥样硬化、斑块破裂出血及血栓形成，导致心肌坏死。急性 ST 段抬高型心肌梗死极易并发恶性心律失常导致死亡^[1]。在急性 ST 段抬高型心肌梗死治疗方面，多数学者均认为，早期药物或机械性再灌注治疗可以有效及时开通梗死部位冠状动脉，尽早重建血运，对患者近、远期预后具有决定性意义^[2]。经皮冠状动脉介入治疗虽可取得满意疗效，但时间窗常不易把握，而且对人员、材料、仪器设备、环境等要求非常严格，故其临床应用受到一定限制。相比较静脉溶栓治疗仍然是较好的选择。重组人尿激酶原是尿激酶的前体，其比尿激酶具有溶栓起效快、冠状动脉再通率高、出血少等优势^[3]。氯吡格雷具有强效的抑制血小板聚集作用，可有效预防冠状动脉狭窄和闭塞的发生^[4]。本研究采用注射用重组人尿激酶原联合氯吡格雷治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死，取得了满意疗效，且不良反应较少。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 1 月—2016 年 12 月商丘市中心医院收治的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 86 例，所选病例均符合 2001 年中华医学会心血管病分会发布的《急性心肌梗死诊断和治疗指南》中的诊断标准^[5]，其中男 52 例，女 34 例，年龄 29~73 岁，平均年龄 (54.24 ± 9.76) 岁。

1.2 纳入标准

(1) 胸痛持续 30 min 以上；(2) 相邻 2 个或 2 个以上导联 ST 段抬高，在肢体导联 ≥ 0.1 mV、胸导联 ≥ 0.2 mV；(3) 胸痛症状出现并在 12 h 内入院；(4) 进行冠状动脉造影检查者，且患者血管 100% 闭塞或次全闭塞，直径为 2.5 mm 以上；(5) 所有患者自愿参加研究，并签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1) 6 个月内有缺血性脑梗死，怀疑主动脉夹

层者；(2) 2 周内发生活动性出血，具有手术外伤史者；(3) 肝肾等重要脏器功能不全者；(4) 对本研究用药物过敏者；(5) 患者本人不愿参加本次研究者。

1.4 药物

注射用重组人尿激酶原由上海天士力药业有限公司生产，规格 5 mg/支，产品批号 20151102；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 5A757。

1.5 分组及治疗方法

将 86 例患者按照随机原则分为对照组和治疗组，每组各 43 例。其中对照组男 25 例，女 18 例，年龄 30~73 岁，平均年龄 (55.03 ± 8.78) 岁；治疗组男 27 例，女 16 例，年龄 29~72 岁，平均年龄 (53.74 ± 10.19) 岁。两组患者一般临床资料间比较差异均无统计学意义，具有可比性。

两组患者均清淡饮食、心情轻松、绝对卧床、吸氧及心电监护等治疗。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片，首次给予负荷量 300 mg/次，1 次/d，然后 75 mg/次，1 次/d；治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用重组人尿激酶原，50 mg/次，先将 20 mg 加入生理盐水 10 mL，并且 3 min 内静脉推注完毕，然后 30 mg 加入生理盐水 90 mL，30 min 内静脉滴注完毕。两组患者均连续治疗 15 d。

1.6 临床疗效判定标准^[6-7]

显效：主要症状胸痛消失，心电图 ST 段回到基线或距离基线不足 0.05 mV；有效：主要症状胸痛明显减轻，心电图 ST 段向基线回复 0.05 mV 以上；无效：主要症状胸痛无明显缓解，心电图 ST 段向基线回复不明显。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.7 观察指标

1.7.1 心电图改善情况 观察治疗前后两组患者心电图波形变化^[6-7]。显效：心电图 ST 段无移位或移位不足 0.05 mV；有效：心电图 ST 段向基线回复

0.05 mV 以上；无效：心电图与治疗前无改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.7.2 临床症状改善情况 记录治疗后胸痛缓解时间。

1.7.3 炎症情况和心肌酶学指标 所有研究对象于治疗前后空腹抽取肘静脉血 15 mL，立即送往化验室检验，采用超敏乳胶增强免疫比浊法检测高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)；采用 ELISA 法检测白细胞介素-6 (IL-6)。两组患者均于治疗前以及治疗第 3 天抽取肘静脉血 15 mL，立即送检，采用全自动生化分析仪检测患者的肌酸激酶 (CK) 与肌酸激酶 MB 型同工酶 (CKMB)。

1.8 不良反应

密切观察并记录两组患者出现脑出血、皮肤淤青、牙龈出血、恶心呕吐的情况，并于治疗前后复查丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、血清肌酐 (Cr) 等指标，并计算不良反应发生率。

1.9 统计学方法

运用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 检验，计数资

料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者显效 20 例，有效 14 例，总有效率为 79.07%；治疗组患者显效 24 例，有效 16 例，总有效率为 93.02%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组心电图改善情况比较

治疗后，对照组患者心电图改善显效 18 例，有效 15 例，无效 10 例，总有效率为 76.74%；治疗组患者心电图改善显效 22 例，有效 17 例，无效 4 例，总有效率为 90.70%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者炎症和心肌酶学指标水平比较

治疗后，两组患者 hs-CRP、IL-6、CK 和 CKMB 水平均显著下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组患者 hs-CRP、IL-6、CK 和 CKMB 指标水平显著低于对照组，治疗后两组炎症和心肌酶学指标水平比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	20	14	9	79.07
治疗	43	24	16	3	93.02*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者心电图改善情况比较

Table 2 Comparison on the improvement of ECG between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	18	15	10	76.74
治疗	43	22	17	4	90.70*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者炎症和心肌酶学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 3 Comparison on inflammation and myocardial enzymes levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	CK/(U·L ⁻¹)	CKMB/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	8.73 ± 2.61	30.96 ± 7.25	575.8 ± 218.2	70.8 ± 15.4
	治疗后	6.91 ± 1.15*	21.31 ± 5.24*	397.6 ± 105.9*	36.3 ± 11.7*
治疗	治疗前	8.67 ± 2.06	31.82 ± 6.93	571.4 ± 189.1	71.2 ± 17.9
	治疗后	4.68 ± 0.93*▲	13.56 ± 4.68*▲	203.5 ± 98.5*▲	20.1 ± 8.6*▲

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

2.4 两组临床症状改善情况比较

治疗后, 治疗组胸痛缓解时间明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者临床症状改善比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	胸痛缓解时间/h
对照	43	6.31 ± 0.73
治疗	43	2.18 ± 0.51*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组患者不良反应比较

治疗后, 对照组出现轻微出血 2 例, 恶心呕吐 1 例, 总发生率为 6.98%; 治疗组出现轻微出血 2 例, 总发生率 4.65%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

随着人们生活方式的改变, 冠心病、糖尿病、高血压等疾病的发病人数逐渐增多, 且急性 ST 段抬高型心肌梗死也随之增多。急性 ST 段抬高型心肌梗死起病急、发展快, 极易并发恶性心律失常、猝死等。该病发生机制主要为动脉血管内壁斑块破裂、血小板聚集、血栓形成等引起心肌缺血缺氧加重所导致的以持续剧烈胸痛为主要临床表现的一种临床急危重症^[8]。心肌细胞对氧的需求量较大, 且缺乏有效的无氧代谢途径, 因此及时有效的开通梗死动脉血管, 尽早恢复血运, 对抢救患者生命及预后具有决定性意义^[9]。经皮冠状动脉介入治疗由于可以快速建立血运, 使缺血部位心肌细胞代谢快速恢复, 缓解临床症状, 目前已成为本病再灌注治疗的首选方式, 但对其治疗时间窗不易把握, 加之对治疗场所、设备、人员等要求较高, 因此其临床应用受到一定限制。静脉溶栓治疗仍是目前较好的冠脉再通治疗方法, 尤其适用于错过经皮介入再通治疗的患者以及条件相对落后的基层医院。

急性 ST 段抬高型心肌梗死发生后, 由于心肌细胞供血消失, 导致细胞坏死甚至破裂, CK 与 CKMB 亦随之释放入血, 这一过程发生较快并伴随病情恢复逐渐回落, 因此 CK 与 CKMB 多作为心肌梗死的酶学标志物。心肌梗死发生的机制非常复杂, 原因多样, 斑块破裂导致机体凝血系统激活, 同时

也释放大量炎症因子入血, 这些炎症因子也能进一步损伤心肌细胞, 因此急性 ST 段抬高型心肌梗死的治疗, 不但要快速恢复血运, 还要减少炎症因子对心肌细胞的损伤。

重组人尿激酶原是尿激酶的前体, 作用机制与尿激酶不同, 主要是通过激活纤溶酶原来实现溶栓作用, 并不直接与血纤维结合, 故其具有溶栓专一性, 可以避免激活全身纤溶系统, 导致脑出血等严重不良反应^[3]。氯吡格雷属于噻吩吡啶类抗血小板药物, 主要通过抑制二磷酸腺苷与血小板的结合与激活, 从而起到抑制血小板聚集; 另一方面, 氯吡格雷还能抑制血小板的活性增强, 有效预防冠状动脉狭窄和闭塞的发生^[4]。本研究结果显示, 治疗组患者胸痛症状、心电图、化验指标改善均优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组临床疗效高于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述, 注射用重组人尿激酶原联合氯吡格雷治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死患者, 临床疗效满意, 可为此类疾病临床治疗提供借鉴。

参考文献

- [1] 钟南山, 陆再英. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 291.
- [2] 杨跃进, 华伟. 阜外心血管内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 109.
- [3] 王丽英, 王国军, 张彦玲, 等. 注射用重组人尿激酶原溶栓治疗急性心肌梗死的临床效果观察 [J]. 临床误诊误治, 2015, 28(5): 107-109.
- [4] 王彬. 氯吡格雷、阿司匹林联合溶栓治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床研究 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(11): 2916-2917, 2923.
- [5] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-725.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 6-36.
- [7] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛与非 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-303.
- [8] 王刚, 王冬梅, 丁超. 急性 ST 段抬高型心肌梗死的治疗新进展 [J]. 创伤与急危重病医学, 2014, 2(1): 26-29.
- [9] 莫殿全. 急性 ST 段抬高型心肌梗死治疗新进展 [J]. 蛇志, 2014, 26(1): 93-94.