

二丁酰环磷腺苷联合替罗非班治疗急性冠状动脉综合症的临床研究

骆元正

天津市公安医院 心内科, 天津 300042

摘要: **目的** 探讨注射用二丁酰环磷腺苷钙联合盐酸替罗非班注射液治疗急性冠状动脉综合症的临床疗效。**方法** 选取2016年4月—2017年4月天津市公安医院心内科收治的急性冠状动脉综合症患者130例作为研究对象,按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各65例。对照组患者静脉滴注盐酸替罗非班注射液,0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,给药30 min,维持剂量按照0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,使用2~5 d。治疗组在对照组治疗的基础上静滴注射用二丁酰环磷腺苷钙,40 mg加入到5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。14 d为1个疗程,两组患者均连续治疗4周。观察两组患者的临床疗效,同时比较治疗前后两组的心功能指标、炎症因子水平和不良事件发生情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.5%、95.4%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左房舒张末期内径(LADD)和左室射血分数(LVEF)水平均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组的心功能指标显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和同型半胱氨酸(Hcy)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组的炎症因子水平均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,对照组和治疗组的不良事件发生率分别为10.8%、27.7%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 注射用二丁酰环磷腺苷钙联合盐酸替罗非班注射液治疗急性冠状动脉综合症具有较好的临床疗效,能显著改善患者心功能和炎症因子水平,减少心血管不良事件的发生,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用二丁酰环磷腺苷钙;盐酸替罗非班注射液;急性冠状动脉综合症;心功能指标;炎症因子;肿瘤坏死因子- α ;基质金属蛋白酶-9;同型半胱氨酸;不良事件

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)11-2795-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.007

Clinical study on dibutyacyladenosine cyclophosphate combined with tirofiban in treatment of acute coronary syndrome

LUO Yuan-zheng

Department of Cardiology, Tianjin Public Security Hospital, Tianjin 300042, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Calcium Dibutyacyladenosine Cyclophosphate for injection combined with Tirofiban hydrochloride Sodium Chloride Injection in treatment of acute coronary syndrome. **Methods** Patients (130 cases) with acute coronary syndrome in Tianjin Public Security Hospital from April 2016 to April 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 65 cases. Patients in the control group were iv administered with Tirofiban hydrochloride Sodium Chloride Injection, 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ administered for 30 min, the maintenance dose of 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ was used for 2—5 d. Patients in the treatment group were iv administered with Calcium Dibutyacyladenosine Cyclophosphate for injection on the basis of the control group, 40 mg was added to 5% glucose injection 250 mL, once daily. A course of treatment had 14 d, and patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the cardiac function indexes, inflammatory factors levels, and adverse event in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.5% and 95.4%, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the LVEDD, LVESD, LADD and LVEF levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). After treatment, the cardiac function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2017-12-13

作者简介: 骆元正(1975—),男,天津人,副主任医师,本科,主要从事心血管疾病研究。E-mail: jiaxu1971@126.com

TNF- α , MMP-9, and Hcy levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the inflammatory factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the adverse event rate in the control and treatment groups were 27.7% and 10.8%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Calcium Dibutyacyladenosine Cyclophosphate for injection combined with Tirofiban hydrochloride Sodium Chloride Injection has clinical curative effect in treatment of acute coronary syndrome, can significantly improve cardiac function indexes and inflammatory factors levels, reduce the occurrence of cardiovascular adverse events, which has a certain clinical application value.

Key words: Calcium Dibutyacyladenosine Cyclophosphate for injection; Tirofiban hydrochloride Sodium Chloride Injection; acute coronary syndrome; cardiac function index; inflammatory factor; TNF- α ; MMP-9; Hcy; adverse event

近年来,急性冠状动脉综合征成为严重威胁人们健康的疾病之一,其发病原因在冠状动脉的内膜形成不稳定性粥样斑块,斑块破裂出血,形成血栓,引发动脉梗塞,心肌由于缺血缺氧造成损伤,机体表现出从不稳定型心绞痛到急性心肌梗死等临床表现^[1]。因此早期治疗、积极改善患者的预后、预防急性冠状动脉综合征复发至关重要。抗血小板治疗是急性冠状动脉综合征的主要治疗方法,其中替罗非班是一种特异性血小板受体拮抗剂,作用于血小板聚集过程的最后环节,通过阻断血小板的交联过程发挥抗血小板的聚集作用^[2]。研究显示,替罗非班能有效用于急性冠状动脉综合征的治疗^[3]。二丁酰环磷腺苷钙是一种蛋白酶激活剂,能够激活蛋白质产生活性,属于环磷腺苷的衍生物,具有更强的细胞渗透力,能显著改善细胞代谢,增强心肌功能^[4]。本研究选取天津市公安医院收治的130例急性冠状动脉综合征患者为研究对象,观察注射用二丁酰环磷腺苷钙联合盐酸替罗非班注射液的临床疗效,探讨两者联合用药治疗急性冠状动脉综合征的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年4月—2017年4月天津市公安医院心内科收治的急性冠状动脉综合征患者130例作为研究对象。其中男76例,女54例,年龄53~79岁,平均 (62.6 ± 7.3) 岁;不稳定型心绞痛69例,ST段抬高型心肌梗死29例,非ST段抬高型心肌梗死32例。全部患者均经临床检查和冠脉造影检查明确诊断为急性冠状动脉综合征^[5]。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签订知情同意书。

入选标准:患者的急性冠状动脉综合征的表现均在24 h内发生,心电图结果均显示为典型的ST-T改变,无心绞痛或心肌梗死等心血管病史,年龄在80岁以下,资料齐全能判定疗效的患者。

排除标准:处于急性感染、创伤或手术期的患者;严重的控制不达标的高血压患者(收缩压大于180 mmHg和/或舒张压大于110 mmHg);合并有恶性肿瘤、免疫性疾病患者;伴严重肝、肾功能障碍的患者;有冠状动脉介入治疗既往史的患者;有脑梗死或活动性颅内疾病的患者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各65例。其中对照组男36例,女29例;年龄53~76岁,平均 (60.6 ± 6.3) 岁;不稳定型心绞痛33例,ST段抬高型心肌梗死17例,非ST段抬高型心肌梗死15例。治疗组男40例,女25例;年龄55~79岁,平均 (63.5 ± 5.8) 岁;不稳定型心绞痛36例,ST段抬高型心肌梗死12例,非ST段抬高型心肌梗死17例。两组患者在性别、年龄、病程等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注盐酸替罗非班注射液(远大医药有限公司生产,规格100 mL:盐酸替罗非班5 mg与氯化钠0.9 g,产品批号10020063),0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,给药30 min,之后维持剂量按照0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,使用2~5 d。治疗组在对照组治疗的基础上静滴注射用二丁酰环磷腺苷钙(上海上药第一生化药业有限公司生产,规格20 mg,产品批号16012208),40 mg加入到5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。14 d为1个疗程,两组患者均连续治疗4周。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

显效:心绞痛发作次数显著减少,减少幅度>90%,心电图ST段基本正常;有效:心绞痛发作次数减少幅度在50%~90%,心电图ST段回落>1 mm,尚未达到正常水平;无效:心绞痛发作次数减少幅度<50%。心电图ST段无回落,或出现T波倒置。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 心功能指标 使用全数字超声诊断仪检测治疗前后患者的左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD)、左房舒张末期内径 (LADD) 和左室射血分数 (LVEF)。

1.4.2 血清指标 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和同型半胱氨酸 (Hcy) 水平。

1.5 不良反应观察

记录所有患者在治疗期间发生的不良反应, 包括牙龈出血、皮肤瘀斑、头晕头痛、皮疹等。

1.6 心血管不良事件发生情况

将两组患者治疗后 30 d 出现的主要心血管不良事件包括死亡、心绞痛发作和再发心肌梗死作为终点指标, 评估两组患者心血管不良事件的发生率的差异。

1.7 统计学方法

全部数据均采用 SPSS 17.0 统计软件处理, 数据终值以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组计量资料组间差异分析采用 t 检验, 治疗前后的比较采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 29 例, 有效 24 例, 无效 12 例, 总有效率为 81.5%; 治疗组显效 35 例, 有效 27 例, 无效 3 例, 总有效率为 95.4%, 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 两组心功能指标比较

治疗后, 两组患者 LVEDD、LVESD、LADD 和 LVEF 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的心功能指标显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 TNF- α 、MMP-9 和 Hcy 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的炎症因子水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者均有出血不良反应和其他不良反应的发生, 其中对照组牙龈出血 2 例, 皮肤瘀斑 1 例, 头晕头痛 1 例, 不良反应发生率为 6.2%。治疗组牙龈出血 3 例, 皮肤瘀斑 2 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 9.2%。两组患者的不良反应发生率比较无显著差异, 且两组患者均无消化道出血或颅内出血等严重出血事件发生。

2.5 两组不良事件发生情况比较

全部患者在主要治疗终点时均表现出心绞痛发作、再发心肌梗死、死亡心血管不良事件的发生。对照组不良事件发生率为 27.7%, 治疗组不良事件发生率为 10.8%, 两组不良事件发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率%
对照	65	29	24	12	81.5
治疗	65	35	27	3	95.4*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVEDD/mm	LVESD/mm	LADD/mm	LVEF/%
对照	65	治疗前	31.5 $\pm$ 6.1	28.7 $\pm$ 7.2	25.6 $\pm$ 5.1	37.8 $\pm$ 7.1
		治疗后	39.8 $\pm$ 6.3*	33.7 $\pm$ 5.2*	34.7 $\pm$ 6.3*	47.6 $\pm$ 5.9*
治疗	65	治疗前	32.7 $\pm$ 7.9	27.6 $\pm$ 6.2	26.3 $\pm$ 5.3	37.2 $\pm$ 6.3
		治疗后	47.6 $\pm$ 5.8* [▲]	39.6 $\pm$ 5.8* [▲]	38.6 $\pm$ 5.9* [▲]	58.3 $\pm$ 7.6* [▲]

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

表3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on inflammatory factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	MMP-9/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	Hcy/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	65	治疗前	258.62 $\pm$ 25.37	526.51 $\pm$ 28.76	18.71 $\pm$ 4.05
		治疗后	168.27 $\pm$ 18.35*	356.07 $\pm$ 21.56*	11.35 $\pm$ 0.78*
治疗	65	治疗前	253.78 $\pm$ 22.76	535.35 $\pm$ 35.78	18.52 $\pm$ 3.75
		治疗后	107.35 $\pm$ 15.73* Δ	286.35 $\pm$ 25.39* Δ	5.76 $\pm$ 0.83* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组不良事件发生情况比较

Table 4 Comparison on adverse events between two groups

组别	n/例	心绞痛发作/例	再发心肌梗死/例	死亡/例	不良事件发生率/%
对照	65	11	5	2	27.7
治疗	65	4	2	1	10.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

冠状动脉发生堵塞时, 心肌由于供血不足和供氧不足, 从而造成损伤, 心肌的收缩、舒张功能均显著下降, 心输出量随之减少。二丁酰环磷腺苷钙是一种正性肌力药物, 主要用于心血管疾病的治疗。研究显示二丁酰环磷腺苷钙能显著改善心力衰竭患者左心室泵血功能, 其机制在于二丁酰环磷腺苷钙作为一种蛋白酶激活剂, 通过激活蛋白激酶的催化作用, 催化体内的三羧酸循环, 生成更多的 ATP, 促进机体能量代谢, 提高心肌力^[7]。替罗非班在治疗急性冠状动脉综合征方面具有较好的疗效和安全性, 其机制在于能阻断血小板激活黏附和聚集的过程, 同时降低缩血管物质和炎症因子的释放, 从而有助于改善心肌灌注^[7]。本研究使用注射用二丁酰环磷腺苷钙、盐酸替罗非班注射液联合用于治疗急性冠状动脉综合征, 旨在通过联合用药能提高对冠状动脉的舒张作用, 提高心肌力, 以达到协同增效的目的。

本研究结果显示, 二丁酰环磷腺苷钙联合替罗非班治疗急性冠状动脉综合征在主要治疗终点时, 发生不良事件的概率显著低于单用替罗非班组; 且二者联合治疗, 临床治疗效果显著优于单用替罗非班组。本研究观察两组患者治疗前后的心功能情况, 结果显示, 治疗后二丁酰环磷腺苷钙和替罗非班联合用药组患者 LVEDD、LVESD、LADD 和 LVEF 水平显著高于单用替罗非班用药组患者, 提示联合用药能更显著改善患者心功能。

TNF- α 是由单核巨噬细胞被激活后分泌的炎症因子, 在机体的炎症反应中发挥重要作用^[8]。TNF- α 水平的升高会导致急性冠状动脉综合征的恶化^[9]。如心肌梗死发生后, 机体分泌的 TNF- α 水平急剧升高, 会加重心肌组织的损伤, 降低心肌收缩功能^[10]。因此监测急性冠状动脉综合征患者的 TNF- α 水平有助于预测患者的心脏风险。MMP 是一类特异性作用于细胞外基质的蛋白质家族, 具有降解斑块基质的作用, 从而加速斑块破裂。相关研究显示, MMP-2 水平越高, 斑块不稳定性越高, 能作为不稳定性粥样斑块破裂的预测指标^[11]。相关研究显示, 血清 Hcy 水平在冠心病的进展中起重要作用, 能作为诊断不稳定型心绞痛的早期特异性指标^[12]。本研究结果显示, 治疗前两组患者的 Hcy 水平均显著高于治疗后, 提示在急性冠状动脉综合征的急性期, Hcy 水平显著升高, 与相关研究结果相似。

此外本研究观察了两组患者治疗过程中的安全性, 结果显示, 出血是常见的不良反应, 多为轻微出血, 如牙龈出血、瘀斑等, 严重出血较少出现。对照组和治疗组患者不良反应的发生率均无显著差异, 提示二丁酰环磷腺苷钙联合替罗非班治疗急性冠状动脉综合征安全性良好。

综上所述, 注射用二丁酰环磷腺苷钙联合盐酸替罗非班注射液治疗急性冠状动脉综合征具有较好的临床疗效, 能显著改善患者心功能和炎症因子水平, 减少心血管不良事件的发生, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 杜丽根, 邱 健, 陈恩平, 等. 急性冠状动脉综合征炎症反应与氧化应激相关性的临床研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(7): 701-703.
- [2] 苏少辉, 叶健烽, 何小萍, 等. 急性心肌梗死患者冠状动脉内超选择应用替罗非班的临床研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(7): 732-735.
- [3] 宋贵峰. 红花黄色素联合替罗非班治疗急性冠状动脉综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 608-612.
- [4] 孙泽刚, 冯泽瑞, 许迎春, 等. 心肌缺血再灌注致急性肺损伤的机制与二丁酰环磷腺苷钙的保护效应 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(7): 846-849.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会. 2015 中国急诊急性冠状动脉综合征临床实践指南(二)诊断篇 [J]. 中国急救医学, 2016, 36(1): 9-11.
- [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: 68-77.
- [7] 于云秀, 李 倩, 王晓波. 脉血康胶囊联合二丁酰环磷腺苷治疗不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 592-596.
- [8] 郑相慧, 武维恒, 巩 雷, 等. 急性冠状动脉综合征患者相关炎症因子水平变化及临床意义 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(3): 253-257.
- [9] Tang J N, Shen D L, Liu C L, *et al.* Plasma levels of C1q/TNF-related protein 1 and interleukin 6 in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(2): 130-136.
- [10] Choi K M, Hwang S Y, Hong H C, *et al.* Implications of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and progranulin in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13(1): 14.
- [11] Kotani T, Takeuchi T, Takai S, *et al.* Serum levels of matrix metalloproteinase (MMP) 9, a risk factor for acute coronary syndrome, are reduced independently of serum MMP-3 by anti-TNF- α antibody (infliximab) therapy in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 120(1): 50-53.
- [12] Oudi M E, Aouni Z, Mazigh C, *et al.* Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2010, 15(2): 25-28.