

早期应用替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后冠脉血流及并发症影响的Meta-分析

崔小霞¹, 褚莉茗¹, 林尤直¹, 杨 柳¹, 吴小娟¹, 莫占端^{2*}

1. 海南省司法医院 内科, 海南 海口 570100

2. 海口市人民医院 心血管内科, 海南 海口 570100

摘要: **目的** 系统评价早期应用替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)经皮冠状动脉介入(PCI)术后冠脉血流及并发症影响。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库关于STEMI患者急诊行PCI并早期应用替罗非班的临床对照研究(RCT),检索年限均为建库起至2020年4月30日。试验组为PCI术前开始应用替罗非班,对照组为PCI术中或术后应用替罗非班,数据提取和质量评价,应用RevMan 5.3软件进行Meta-分析。**结果** 共纳入15项RCT,共计2 214例患者。Meta-分析结果显示,术前应用替罗非班组较术中或术后用药组,PCI术后TIMI血流分级为3级($RR=1.10$, $95\%CI=1.06\sim 1.15$, $P<0.01$)和($RR=1.10$, $95\%CI=1.03\sim 1.17$, $P<0.01$)、ST段下落幅度($SMD=0.44$, $95\%CI=0.17\sim 0.70$, $P=0.001$)和($SMD=1.85$, $95\%CI=1.53\sim 2.17$, $P<0.01$)、ST段回落率($RR=1.51$, $95\%CI=1.20\sim 1.89$, $P<0.01$)和($RR=1.20$, $95\%CI=1.05\sim 1.39$, $P=0.01$)均显著优于术中或术后用药;术前应用组提高左心室射血分数(LVEF%)($SMD=0.46$, $95\%CI=0.13\sim 0.79$, $P=0.007$)和降低主要心血管不良事件(MACE)发生率($RR=0.53$, $95\%CI=0.39\sim 0.73$, $P<0.01$)均优于术中用药组。术前应用组与术后应用组的LVEF%和MACE发生率比较均无显著性差异。术前应用组出血及并发症发生率与术中及术后应用组比较均无显著性差异。**结论** 与PCI术中及术后应用替罗非班相比,术前应用更能显著改善STEMI患者微循环障碍、增加心肌组织有效的再灌注、减少心肌梗死范围。

关键词: 替罗非班; 用药时机; 急性ST段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入; Meta-分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)12-2542-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.036

Effects of early using tirofiban on blood flow and complications in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a Meta-analysis

CUI Xiaoxia¹, CHU Liming¹, LIN Youzhi¹, YANG Liu¹, WU Xiaojuan¹, MO Zhanduan²

1. Department of Internal Medicine, Hainan Provincial Judicial Hospital, Haikou 570100, China

2. Department of Cardiology, Haikou People's Hospital, Haikou 570100, China

Abstract: Objective To investigate the effect of early using tirofiban on blood flow and complications in patients with Acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after Percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Randomized controlled clinical trials (RCTs) of early using tirofiban in STEMI patients with emergency PCI from database establishment to 30th April of 2020 were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database. The test group was given tirofiban before PCI, and the control group was given tirofiban during or after PCI. Meta-analysis were performed with RevMan 5.3 software. **Results** A total of 15 RCTs studies were finally included and involving 2 214 patients. Meta-analysis showed that, compared with the intra-operative application groups and post-operative application groups, the pre-operative application groups significantly improved the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) classification to 3 after PCI ($RR = 1.10$, $95\%CI = 1.06$ to 1.15 , $P < 0.01$) and ($RR = 1.10$, $95\%CI = 1.03$ to 1.17 , $P < 0.01$), significantly increased the drop amplitude of ST-segment ($SMD = 0.44$, $95\%CI = 0.17$ to 0.70 , $P = 0.001$) and ($SMD = 1.85$, $95\%CI = 1.53$ to 2.17 , $P < 0.01$), significantly increased the drop rate of

收稿日期: 2020-06-05

基金项目: 海南省医药卫生科研项目(1901320714A2001)

第一作者: 崔小霞,女,本科,主治医师,研究方向为内科常见病治疗。Tel: 13700484655 E-mail: wangfang668@126.com

*通信作者: 莫占端,女,本科,副主任护师,研究方向为心内科临床、循证医学。Tel: (0898)66189802 E-mail: jianguanke8802@126.com

ST-segment ($RR = 1.51$, $95\%CI = 1.20$ to 1.89 , $P < 0.01$) and ($RR = 1.20$, $95\%CI = 1.05$ to 1.39 , $P = 0.01$); compared with the intra-operative application groups, the pre-operative application groups significantly increased level of the left ventricular ejection fraction (LVEF%) ($SMD = 0.46$, $95\%CI = 0.13$ to 0.79 , $P = 0.007$) and decreased the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) ($RR = 0.53$, $95\%CI = 0.39$ to 0.73 , $P < 0.01$), but there were no significant difference in LVEF% and MACE between pre-operative application groups and post-operative application groups. There were no significant difference in the incidence of bleeding and complications between the pre-operative application group and intra-operative application group and post-operative application group. **Conclusion** Compared with tirofiban using during and after PCI, using before PCI can significantly improve microcirculation disturbance, increase myocardial tissue effective reperfusion, and reduce myocardial infarct size in STEMI patients.

Key words: tirofiban; timing of administration; acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI); percutaneous coronary intervention (PCI); Meta-analysis

经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)是急性ST段抬高型心肌梗死(acute st-segment elevation myocardial infarction, STEMI)的主要治疗方案,单独PCI术会增加血栓脱落,延缓冠脉再通,增加血栓量,提高心肌细胞死亡率,PCI术联合替罗非班有助于减少慢血流或无复流,改善心肌微循环灌注^[1]。目前关于替罗非班应用时机在临床实践中存在一定争议,国内相关治疗指南或专家共识推荐在PCI术中或术后应用替罗非班^[1-2]。而临床研究结果显示,STEMI患者在行PCI术前使用替罗非班也能明显提高冠脉血流灌注,改善心功能,且安全性好^[3-4]。循证研究显示中国急性心肌梗死患者PCI术后予以半剂量替罗非班的临床疗效与标准剂量 $[0.15 \mu g/(kg \cdot min)]$ 相当,但安全性优于标准剂量^[5]。由于目前发表的STEMI患者行PCI术不同时机应用替罗非班对PCI术后冠脉血流及并发症影响的随机对照研究普遍存在纳入样本量较小等不足,尚未检索到相关高质量循证医学研究,临床指导意义有限,目前尚未被相关治疗指南或专家共识所推荐。鉴于此,本研究采用Meta-分析法,对STEMI患者在行PCI术前对比术中或术后应用替罗非班对PCI术后冠脉血流及并发症是随机对照研究进行系统评价,旨在为临床治疗提供参考,为补充完善相关治疗指南或专家共识提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的急性ST段抬高型心肌梗死患者在急诊行PCI术前对比术中或术后应用替罗非班的随机对照研究(RCT),语种限定于中文和英文。

1.1.2 研究对象 行PCI术的急性ST段抬高型心肌梗死患者^[1]。

1.1.3 干预措施 试验组在PCI术前应用替罗非

班,对照组在PCI术中或术后应用替罗非班。

1.1.4 结局指标 PCI术后冠脉血流(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)分级、ST段回落率、左心室射血分数(LVEF%)、主要不良心脏事件(MACE)发生率(包括PCI术后患者复发心绞痛、急性心肌梗死、严重心律失常、心力衰竭、冠心病死亡等)、出血及并发症发生率(包括颅内出血、消化道出血、腹膜后血肿、牙龈出血、穿刺部位血肿、血尿及咯血等)。

1.2 文献排除标准

重复发表文献,综述或会议征文,动物实验,择期行PCI术的文献,PCI术前、术中(术后)替罗非班用法用量不一致的文献,无有效数据或数据存在明显错误而无法取得作者确认的文献。

1.3 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆,英文检索词为tirofiban、medication timing、different time、acute ST-segment elevation myocardial infarction、percutaneous coronary intervention (PCI);检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,中文检索词为替罗非班、给药时间、给药时机、急性ST段抬高型心肌梗死、经皮冠状动脉介入术。检索时限均为建库—2020年4月30日,并追溯纳入研究中的参考文献。

1.4 有效数据提取和质量评价

由2名研究者交叉独立对纳入文献全文进行独立评价,逐篇阅读初步纳入文献,填写单个文献信息采集表。遇到分歧时相互协商决定,必要时请教第3位研究者。提取的文献信息包括原文题目、发表年份、第一作者、研究对象、研究方法、替罗非班用法用量及给药途径、结局指标数据与文献质量评价、随机方法、是否采用盲法、有无失访等。根据改良的Jadad评分标准^[6],纳入文献的方法学质量通过

随机序列的产生、分配隐藏、盲法、撤出与退出等4个方面进行评价,满分7分,低质量1~3分为低质量文献,4~7分为高质量。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件,计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)、计量资料采用校对平均差(standard mean difference, SMD),并应用95%置信区间(95%CI)表示, $P \leq 0.05$ 示差异有统计学意义。各纳入研究结果的异质性采用 χ^2 检验,并用 I^2 衡量异质性大小。当各研究间显示异质性小($I^2 < 50\%$)时,采用固定效应模型进行Meta-分析;如各研究在统计学上显示异质性大($I^2 \geq 50\%$)时,采用随机效应模型进行分析。Meta-分析结果以森林图表示,发表偏倚风险以漏斗图表示。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索到338篇文献,其中中文数据库检索到223篇(其中CNKI 93篇、万方数据库68篇、CMB 35篇和VIP 27篇),外文数据库共检索到相关文献115篇(PubMed 91篇、Embase 16篇、Cochrane图书馆8篇),阅读题目和摘要后剔除241篇文献,阅读全文剔除无有效数据提取的82篇,经层层筛选最终纳入15篇RCTs,其中英文文献2篇、中文文献13篇。

2.2 纳入文献基本特征

纳入15篇文献^[7-21],共涉及2 214例患者,4篇文献^[8-9,19,21]对照组为PCI术后开始使用替罗非班,其余均为术中使用时。13篇文献^[7-17,20-21]替罗非班用法用量为以10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 为负荷剂量iv给药,之后0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注;1篇文献^[18]为以15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 为负荷剂量iv,之后0.10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注;1篇文献^[19]为以5 mg为负荷剂量iv,之后0.10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注。纳入文献基本特征见表1。

2.3 纳入文献质量评价结果

15项RCTs研究^[7-21]中,仅1项^[8]为多中心研究;纳入研究均进行了随机方案的产生,其中8项研究^[11-12,14,16-19,21]采用随机数字表法,2项研究^[7-8]采用计算机随机抽取;1项研究^[7]明确进行分配隐藏;仅2项研究^[7-8]实施盲法,为在进行数据分析时对分析人员采用了盲法;所有研究均有随访。所有文献结果数据报告完整;所有研究的其他偏倚来源不清楚。纳入文献基本信息齐全,年龄、性别、心功能分级、梗死部位、既往病史、合并用药等基线均衡,差异无统计学意义,具有可比性。Jadad评分1项研究^[8]为7分,1项研究^[7]为5分,5项研究^[11,14,16,19,21]为4分,3

项研究^[12,17-18]为3分,其余均为2分。

2.4 Meta-分析结果

2.4.1 TIMI血流分级为3级 (1)PCI术前给药vs术中给药:纳入10项研究^[7,10,12-18,20],各研究间为同质性($I^2=32\%$),采用固定模型进行Meta-分析,见图1。结果显示PCI术前给药组的TIMI血流分级为3级率显著优于术中给药组[RR=1.10, 95%CI=1.06~1.15, $P < 0.001$]。(2)PCI术前给药vs术后给药:纳入4项研究^[8-9,19,21],各研究间为同质性($I^2=33\%$),采用固定模型进行Meta-分析,见图1。结果显示PCI术前给药组的TIMI血流分级为3级率显著优于术后给药组[RR=1.10, 95%CI=1.03~1.17, $P < 0.001$]。

2.4.2 ST段完全回落率 (1)PCI术前给药vs术中给药:纳入2项研究^[18,20],各研究间为同质性($I^2=0\%$),采用固定模型进行Meta-分析,见图2。结果显示PCI术前给药组的ST-完全回落率显著优于术中给药组[RR=1.51, 95%CI=1.20~1.89, $P < 0.001$]。(2)PCI术前给药vs术后给药:纳入3项研究^[8,19,21],各研究间为同质性($I^2=0\%$),采用固定模型进行Meta-分析,见图2。结果显示PCI术前给药组的ST-段完全回落率显著优于与术后给药组[RR=1.20, 95%CI=1.05~1.39, $P=0.01$]。

2.4.3 LVEF% (1)PCI术前给药vs术中给药:纳入8项研究^[10-11-13,15,17-18,20],各研究间为异质性($I^2=84\%$),采用随机模型进行Meta-分析,见图3。结果显示PCI术前给药组LVEF%显著大于术中给药组[SMD=0.46, 95%CI=0.13~0.79, $P=0.007$]。(2)PCI术前给药vs术后给药:纳入2项研究^[19,21],各研究间为同质性($I^2=0\%$),采用固定模型进行Meta-分析,见图3。结果显示PCI术前给药组LVEF%与术后给药组无显著性差异[SMD=0.21, 95%CI=-0.06~0.48, $P=0.13$]。

2.4.4 MACE (1)PCI术前给药vs术中给药:纳入9项研究^[7,10,12-14,16-18,20],各研究间为同质性($I^2=0\%$),采用固定模型进行Meta-分析,见图4。结果显示PCI术前给药组MACE发生率显著小于术中给药组[RR=0.53, 95%CI=0.39~0.73, $P < 0.001$]。(2)PCI术前给药vs术后给药:纳入4项研究^[8-9,19,21],各研究间为同质性($I^2=0\%$),采用固定模型进行Meta-分析,见图4。结果显示PCI术前给药组MACE发生率与术后给药组无显著性差异[RR=0.77, 95%CI=0.56~1.06, $P=0.11$]。

2.4.5 出血及并发症 (1)PCI术前给药vs术中给药:纳入11项研究^[7,10-18,20],各研究间为同质性($I^2=$

表1 纳入文献基本特征
Table 1 Data characteristics of included literature

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	性别 男/女	患病时间/h	替罗非班用法用量	结局指标
van 't Hof ^[7]	对照	50	51.4±17.4	32/18	7.12±2.74	PCI术中开始应用,持续泵注36 h	①④⑤
2003	试验	50	52.5±18.3	30/20	7.37±3.21	PCI术前开始应用,持续泵注36 h	
Lee ^[8]	对照	247	59.6±21.3	141/106	5.73±2.11	PCI术后即刻应用,持续泵注36 h	①②④⑤
2004	试验	260	60.5±22.4	152/108	5.91±2.67	PCI术前开始应用,持续泵注36 h	
何伟平 ^[9]	对照	98	57.5±10.9	39/59	7.9±3.5	PCI术后即刻应用,持续泵注24~36 h	①④⑤
2015	试验	116	59.9±17.1	90/26	8.2±3.1	PCI术前1~2 h应用,持续泵注24~36 h	
刘强 ^[10]	对照	69	66.2±2.2	42/27	7.24±1.26	PCI术中开始应用,持续泵注36 h	①③④⑤
2018	试验	69	67.5±3.3	40/29	7.30±1.43	PCI术前开始应用,持续泵注36 h	
周勇 ^[11]	对照	30	61.7±12.9	20/10	—	PCI术中开始应用,持续泵注36 h	③④⑤
2015	试验	30	59.3±11.8	21/9	—	PCI术前开始应用,持续泵注36 h	
孙国强 ^[12]	对照	46	38.6±14.1	23/23	—	PCI术中开始应用,持续泵注36 h	①③④⑤
2015	试验	46	38.5±14.6	26/20	—	PCI术前3 h开始应用,持续泵注36 h	
张楠 ^[13]	对照	56	59.1±9.9	44/12	—	PCI术中开始应用,持续泵注36 h	①③④⑤
2018	试验	95	59.1±9.9	68/27	—	PCI术前开始应用,持续泵注36 h	
王宇航 ^[14]	对照	40	—	—	—	PCI术中开始应用,持续泵注36 h	①④⑤
2012	试验	98	—	—	—	PCI术前开始应用,持续泵注36 h	
秦黎明 ^[15]	对照	56	55.2±8.1	30/26	—	PCI术中开始应用,持续泵注48 h	①③④⑤
2014	试验	56	54.3±8.0	30/26	—	PCI术前开始应用,持续泵注48 h	
贾兴泽 ^[16]	对照	40	58.6±8.6	27/13	—	PCI术中开始应用,持续泵注36 h	①④⑤
2016	试验	50	58.9±8.4	29/21	—	PCI术前4~6 h开始应用,持续静滴36 h	
邹行斌 ^[17]	对照	56	—	—	—	PCI术中开始应用,持续泵注36 h	①③④⑤
2016	试验	95	—	—	—	PCI术前开始应用,持续泵注36 h	
郑扣龙 ^[18]	对照	48	63.9±9.5	41/7	6.4±2.0	PCI术中开始应用,持续泵注48 h	①②③④⑤
2015	试验	50	61.6±10.3	39/11	6.3±2.2	PCI术前开始应用,持续泵注48 h	
郭晓平 ^[19]	对照	76	56.9±15.1	41/35	5.7±2.7	PCI术后即刻使用,持续泵注24 h	①②③④⑤
2020	试验	71	58.1±13.7	39/32	5.3±2.8	PCI术前开始使用,持续泵注24 h	
陈剑锋 ^[20]	对照	74	—	—	—	PCI术中开始使用,持续泵注36 h	①②③④⑤
2011	试验	78	—	—	—	PCI术前开始应用,持续泵注36 h	
靳文军 ^[21]	对照	30	—	—	—	PCI术后即刻使用,持续泵注24 h	①②③④⑤
2014	试验	34	—	—	—	PCI术前开始使用,持续泵注24 h	

①-TIMI血流分级,②-ST段完全回落率,③-LVEF%,④-主要心血管不良事件,⑤-出血及并发症发生率

①-TIMI blood flow classification; ②-ST segment complete decrease; ③-LVEF%; ④-MACE; ⑤-bleeding and complication

0%),采用固定模型进行Meta-分析,见图5。结果显示PCI术前给药组出血及并发症发生率与术中给药组无显著性差异[RR=1.09,95%CI=0.82~1.44,P=0.55]。(2)PCI术前给药vs术后给药:纳入4项研究^[8-9,19,21],各研究间为同质性($I^2=10\%$),采用固定模型进行Meta-分析,见图5。结果显示PCI术前给药组出血及并发症发生率与术后给药组无显著性差异[RR=1.00,95%CI=0.65~1.55,P=1.00]。

2.5 发表偏倚分析

分别对主要评价指标TIMI血流分级和MACE

发生率绘制倒漏斗图(图6、7),由图可知所有数据点集中于漏斗图中线附近,数据点基本均匀分布于对称轴两侧,且主要分布于漏斗图的中上部,提示纳入文献总体发表偏倚性较小,MACE指标极个别数据点分布较为分散,不排除存在发表偏倚性可能。

3 讨论

3.1 目前替罗非班在行PCI术患者用药时机现状

STEMI直接PCI时易发生慢血流或无复流,冠状动脉内注射替罗非班有助于减少慢血流或无复

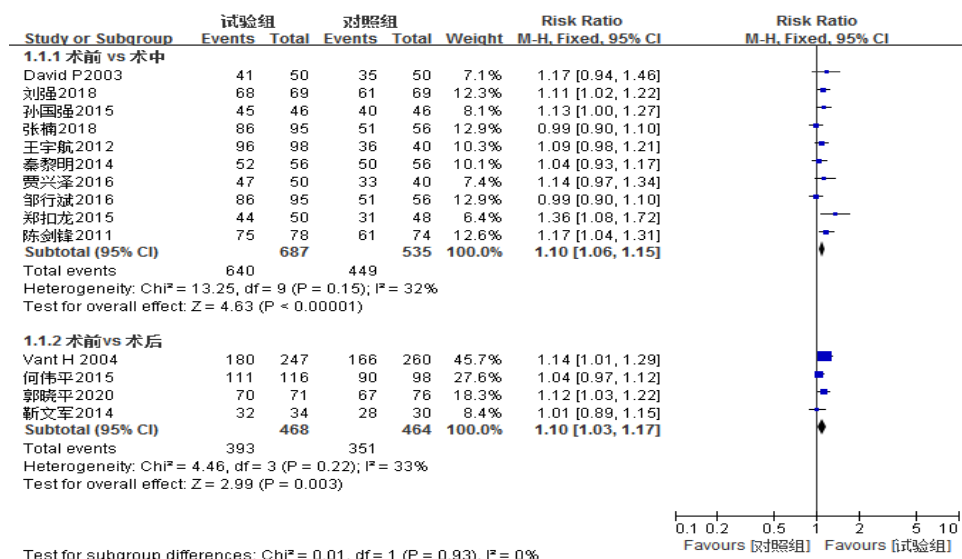


图1 两组TIMI血流分级为3级的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in TIMI blood flow classification to 3 between two groups

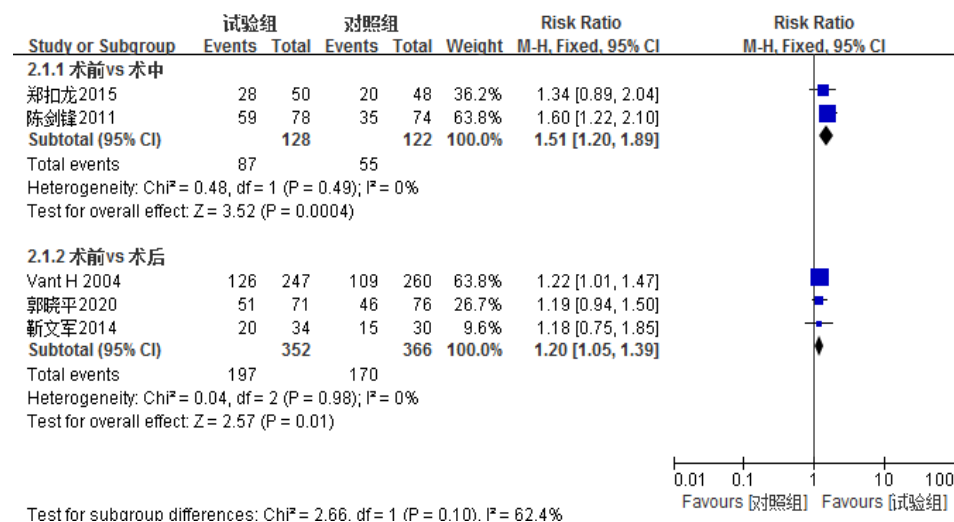


图2 两组ST段完全回落率的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in ST segment complete decrease between two groups

流,改善心肌微循环灌注。由于替罗非班在iv后5 min内即可达到抑制血小板聚集的作用,达峰时间 < 30 min,1 h内即可达到稳态血浆浓度,因此国内大部分临床医生选择术中或术后临时应用替罗非班^[2,21]。近年来研究发现由于血栓负荷、PCI过程中的操作刺激及球囊、支架对斑块的挤压等多种因素,会增加血栓脱落的机会,造成无复流及微循环栓塞,导致心肌组织无效灌注,对临床预后产生严重影响^[10,22]。因此,临床医生尝试在PCI术前开始使用替罗非班,以迅速有效开通闭塞血管、减少PCI术后慢血流发生,恢复有效的心肌再灌注。

循证医学研究显示PCI术前早期应用替罗非班对比术中(术后)应用能显著减少患者院外远期死

亡率、30 d内再次住院率及1年内血管再次阻塞^[23-24]。但是,目前对于PCI术前应用替罗非班对比术中(术后)治疗TIMI患者PCI术后血流灌注及安全性尚无高级别的证据支持。因此本研究采用Meta-分析法,对其进行循证医学研究,以期为该用药方案的临床实践提供有效证据。

3.2 PCI术前使用替罗非班对比术中(术后)用药有效性的循证医学研究

本研究共纳入15项RCTs,2 214例患者。结果显示对于急诊行PCI的STEMI患者,术前应用替罗非班较术中和术后应用能显著提高PCI术后TIMI血流分级为3级率、ST段回落率,较术中应用能显著提高LVEF%和减小MACE发生率;但与术后应

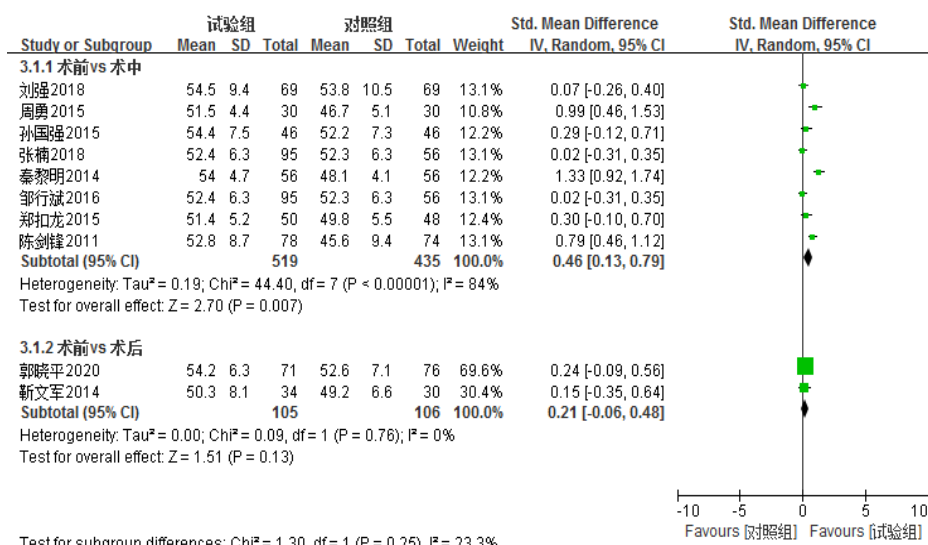


图3 两组LVEF%的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in LVEF% between two groups

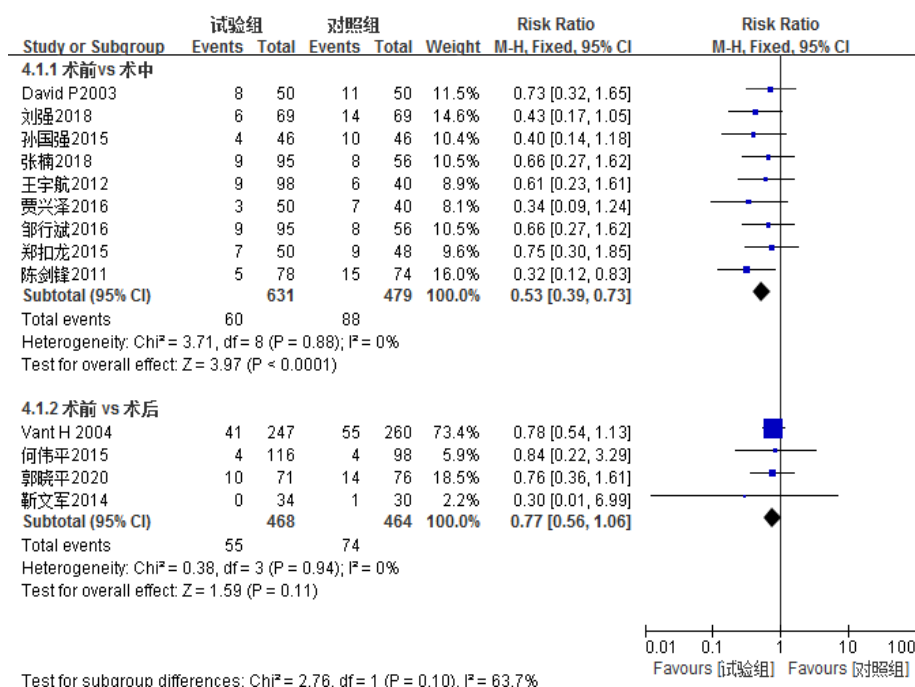


图4 两组MACE发生率的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in incidence of MACE between two groups

用相比,无显著差异。

TIMI 血流分级是评价急性心肌梗死时再灌注的程度和速度与病死率的主要评价指标之一,TIMI 分级为3级时说明造影剂完全、迅速充盈远端血管并迅速清除。根据文献报道,溶栓开始后90 min冠状动脉造影显示血流呈TIMI 0或1级者,其30 d病死率为8.9%,TIMI 2级者病死率7.4%,TIMI 3级者病死率4.4%;TIMI 3级血流者病死率显著低于TIMI 0或1级者,且TIMI 3级者左室射血分数亦明显高于TIMI 0或1级患者;溶栓药达到TIMI 3级血流者越

多,其降低病死率效果就越好^[25]。术前应用替罗非班的MACE发生率(11.75%, 55/468)大于术后应用(15.95%, 74/464),差异性比较无统计学意义,考虑与纳入研究样本量较少有关。因此,本研究结果提示PCI术前应用替罗非班能显著改善STEMI患者血流灌注,减少心绞痛、心律失常等心血管事件发生率等。

原涛等^[26]报道术前尽早使用替罗非班减轻冠状动脉血栓负荷以及减少继发的远端微循环栓塞,增加心肌灌注,避免更多心肌细胞永久性坏死,有

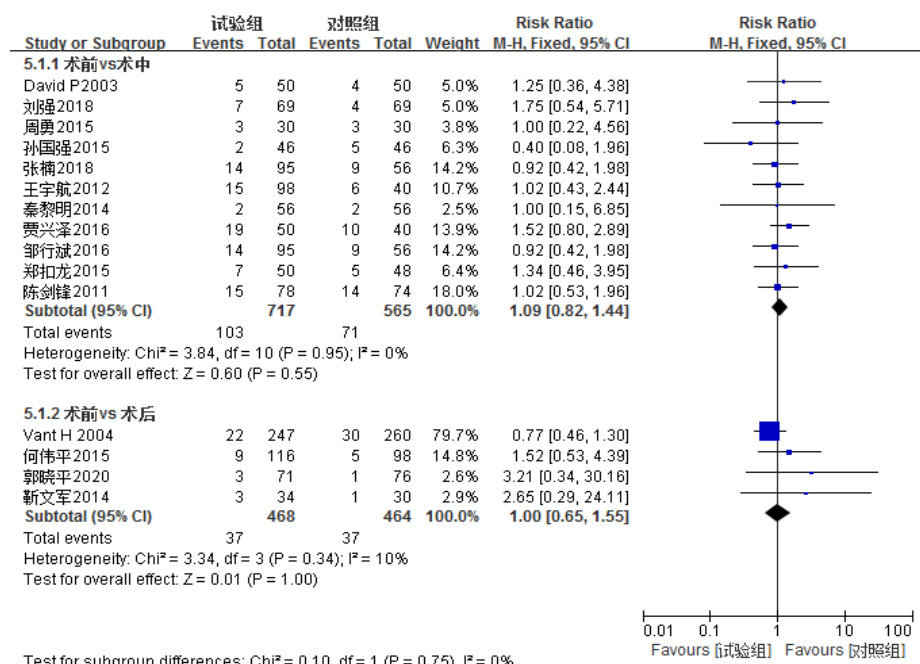


图5 两组出血及并发症发生率的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in bleeding and complication between two groups

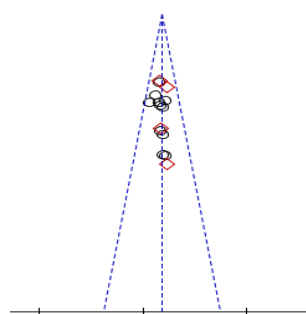


图6 TIMI血流分级的倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel of TIMI blood flow classification

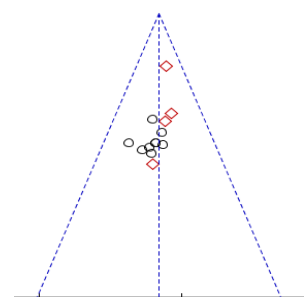


图7 MACE发生率的倒漏斗图

Fig. 7 Inverted funnel of MACE incidence

助于介入术后心肌微循环恢复,弥补了介入治疗的不足,有助于提高血流灌注、减少MACE发生风险。

3.3 PCI术前使用替罗非班对比术后(术中)用药安全性的循证医学研究

出血及血小板减少等是替罗非班常见的不良反应。有文献报道替罗非班致出血及并发症的发

生率约为0.5%~5.6%,其中轻、重度血小板减少症分别为2.3%和0.3%^[27]。国内多中心前瞻性研究显示使用替罗非班的STEMI患者住院期间大出血率为0.4%,小出血率为1.2%,其他出血(鼻出血、皮下瘀斑、穿刺点血肿等)为6.0%^[2]。

本研究显示PCI术前使用替罗非班致出血及血小板减少等并发症的发生率与术中和术后应用均无显著性差异,且所有文献报道均以局部轻微出血为主,未见颅内出血、腹膜后出血及心包积血等严重出血。文献也报道替罗非班用药时机的选择,是否采用规范剂量均没有对出血事件造成影响^[28]。

3.4 本研究的局限

尽管研究开始前进行了比较充分的准备,但是本研究仍存在以下5点局限:(1)纳入15项研究中除2项英文文献外,其他均为中文文献,可能存在文献漏检情况;(2)纳入15项RCTs研究中,只有4篇文献为PCI术前应用替罗非班对比术后应用,这可能是导致MACE发生率无显著性差异的原因;(3)除2项研究的样本量大于100外,其余纳入研究样本量较小;(4)纳入研究文献质量不高,除2篇外文文献外,中文文献均未实施盲法,故存在阴性结果被剔除风险,可能导致结果偏倚;(5)各研究的异质性可能由于各临床中心医疗资源、研究者主观因素及观察疗程等存在差异所致。因此,期待更多高质量的RCTs研究对本研究结果进一步验证补充。

综上,对于急诊行PCI的STEMI患者,PCI术前

应用替罗非班较术中或术后应用更能显著改善微循环障碍、增加心肌组织有效的再灌注、减少心肌梗死范围,从而提高TIMI血流分级、降低ST段回落、改善左心室收缩与舒张功能,减少MACE发生。

参考文献

- [1] 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, 47(10): 766-783.
- [2] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识 [J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(10): 1034-1044.
- [3] Zhu J B, Zhang T T, Xie Q Q, et al. Effects of upstream administration of tirofiban before percutaneous coronary intervention on spontaneous reperfusion and clinical outcomes in acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Angiology, 2015, 66(1): 70-78.
- [4] 任磊, 马震, 宁彬, 等. 早期应用替罗非班对STEMI合并糖尿病患者PCI治疗的临床疗效及心肌保护作用分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(8): 986-989.
- [5] 王晓乾, 陈美龄, 陈奕文, 等. 半剂量替罗非班用于中国急性心肌梗死患者PCI术后疗效与安全性的Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 532-538.
- [6] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 183-185.
- [7] van 't Hof A W, Ernst N, de Boer M J, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial [J]. Eur Heart J, 2004, 25(10): 837-846.
- [8] Lee D P, Herity N A, Hiatt B L, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the tirofiban given in the emergency room before primary angioplasty (TIGER-PA) pilot trial [J]. Circulation, 2003, 107(11): 1497-1501.
- [9] 何伟平. 不同时机给予替罗非班对急性心肌梗死患者介入术后冠脉血流及并发症的影响 [J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4551-4553.
- [10] 刘强, 刘磊, 安庆文. 替罗非班不同应用时机在急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术中的效果差异 [J]. 中国老年保健医学杂志, 2018, 16(4): 45-49.
- [11] 周勇, 徐飞. 早期应用替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死行PCI术患者心功能的影响及安全性研究 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(9): 907-910.
- [12] 孙国强, 李玉波, 孙明莉. 替罗非班不同应用时机在STEMI行PCI手术患者中的应用效果比较 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(1): 113-115.
- [13] 张楠. 替罗非班在急性ST段抬高型心肌梗死行PCI术患者中应用的最佳时机 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(8): 124-128.
- [14] 王宇航, 杨蕾, 董淑娟. 急性ST段抬高型心肌梗死患者行急诊PCI时替罗非班的使用时机及安全性 [J]. 山东医药, 2012, 52(9): 75-76.
- [15] 秦黎明, 左红, 王阿莉, 等. 替罗非班在急性ST段抬高型心肌梗死急诊PCI术前、术中的应用 [J]. 皖南医学院学报, 2014, 33(6): 511-515.
- [16] 贾兴泽, 林荣, 赵婷丽, 等. 不同时机给予替罗非班对急性心肌梗死患者介入术后冠脉血流以及并发症的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(15): 1402-1404.
- [17] 邹行斌, 黄鹤. 急性STEMI病人在PCI术不同时间应用替罗非班对即刻靶血管造影和心肌损伤的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 22(14): 2603-2606.
- [18] 郑扣龙, 卢辉和, 盛臻强, 等. 不同时间使用替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死行急诊冠脉介入治疗患者的疗效比较 [J]. 南通大学学报: 医学版, 2015, 33(5): 374-377.
- [19] 郭晓平, 陈维, 刘倩倩, 等. 替罗非班用药时机对不同类型心肌梗死患者PCI疗效的影响 [J]. 中国药师, 2020, 29(8): 121-123.
- [20] 陈剑峰, 薛书峰, 张守彦, 等. 急性心肌梗死直接PCI术前早期应用替罗非班的有效性和安全性研究 [J]. 中国心血管病研究, 2011, 9(8): 596-599.
- [21] 靳文军, 王献忠, 刘素梅, 等. 不同时机应用替罗非班对急性心肌梗死患者PCI治疗的临床疗效与安全性评价 [J]. 海南医学, 2014, 25(20): 2978-2980.
- [22] 张优, 高传玉, 李牧蔚, 等. 早期应用替罗非班在急性ST段抬高型心肌梗死择期经皮冠状动脉介入治疗患者中的疗效 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(4): 273-277.
- [23] Goldstein J A, Grines C, Fischell T, et al. Coronary embolization following balloon dilation of lipid-core plaques [J]. JACC Cardiovasc Imag, 2009, 2(12): 1420-1424.
- [24] Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a Meta-analysis [J]. JAMA, 2004, 292(3): 362-366.
- [25] 夏勇, 李东野, 徐晤, 等. 冠脉造影血流TIMI分级及帧值与多普勒血流速度的相关性 [J]. 心血管康复杂志, 2002, 11(6): 499-502.
- [26] 原涛. 替罗非班在急性心肌梗死急诊介入治疗不同使用时机对冠脉血流及近期预后疗效的对比分析 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [27] Hamm C W, Bassand J P, Agewall S, et al. The Task Force for the management of acute coronary syndrome (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). [J]. Eur Heart J, 2011, 32(23): 2999-3054.
- [28] 董蔚, 陈韵岱, 钱庚, 等. 国产替罗非班在急性冠状动脉综合征应用注册研究 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10): 815-818.