

## 替罗非班联合替格瑞洛和阿司匹林在老年急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗中的临床疗效

王丽娟<sup>1</sup>, 高建凯<sup>1</sup>, 韩志领<sup>1</sup>, 毛婷<sup>2\*</sup>, 李晶晶<sup>3</sup>

1. 郑州市第一人民医院急诊科, 河南 郑州 450000

2. 长江职业学院生物医药学院, 湖北 武汉 430000

3. 湖北中医药大学中药教研室, 湖北 武汉 430000

**摘要:** **目的** 观察对于老年急性心肌梗死(AMI)患者采取急诊经皮冠状动脉介入(PCI)治疗中采用替罗非班联合替格瑞洛和阿司匹林治疗的临床疗效分析。**方法** 选取2016年1月—2017年12月在郑州市第一人民医院急诊科确诊为急性心肌梗死行急诊PCI治疗的老年患者138例,根据PCI围术期治疗药物不同将患者分为观察组69例和对照组69例,对照组患者术前均给予负荷量阿司匹林300 mg及替格瑞洛180 mg嚼服,观察组在此基础上加用替罗非班术前以0.4 U/(kg·min)速度静脉泵入30 min,术后以0.1 U/(kg·min)的速度持续泵入24~36 h,术后两组均常规口服阿司匹林和替格瑞洛,至术后12个月。对比两组患者临床治疗效果、安全性及心肌酶标志物与超声检查。**结果** 观察组患者无复流、慢血流、主要不良心脏事件(MACE)发生率明显少于对照组, TIMI3及ST段回落几率高于对照组,观察组心肌酶标志物酸激酶同工酶(CK-MB)浓度峰值时间、左室射血分数(LVEF)及左室舒张末内径(LVEDd)结果明显优于对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.001$ )。治疗后两组血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)和白介素-6(IL-6)水平均显著降低( $P < 0.05$ );且治疗后观察组hs-CRP、IL-6均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。两组均未出现严重出血,两组出血发生率比较差异无统计学意义;两组非心源性呼吸困难发生率比较差异无统计学意义,入组患者均未因上述不良反应而停用抗血小板药物。**结论** 对于老年AMI患者采取急诊PCI术时,应用替罗非班联合替格瑞洛和阿司匹林治疗,可有效减少无复流或慢血流的发生几率,改善心肌灌注功能,不增加出血风险,减少主要不良心脏事件发生。

**关键词:** 替格瑞洛; 替罗非班; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入; 疗效分析

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)04-0734-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.028

## Comparison of clinical efficacy between tigeroro and tirofiban in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing emergency percutaneous coronary intervention

WANG Lijuan<sup>1</sup>, GAO Jiankai<sup>1</sup>, HAN Zhiling<sup>1</sup>, MAO Ting<sup>2</sup>, LI Jingjing<sup>3</sup>

1. Department of Emergency, The First People Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450000, China

2. School of Biology and Medicine, Changjiang Professional College, Wuhan 430000, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy of tigililo and tirofiban in elderly patients with acute myocardial infarction (AMI) treated by emergency percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 138 elderly patients with acute myocardial infarction diagnosed as acute myocardial infarction in emergency department of Zhengzhou First People's Hospital from January 2016 to December 2017 were selected and divided into experimental group (69 cases) and control group (69 cases) according to the different drugs used during the perioperative period of PCI. All patients were given 300 mg aspirin and 180 mg tegrilo chewing before admission, and the observation group was given replacement on this basis. Rofiban was pumped intravenously at a speed of

收稿日期: 2018-12-19

基金项目: 郑州市科技惠民计划项目(172PKJHM347)

第一作者: 王丽娟(1970—),女,河南洛阳人,副主任医师,研究方向为心血管急症。Tel:13633839750 E-mail:13838375516@139.com

\*通信作者: 毛婷,女,汉,湖北省荆州市人,讲师,研究方向为药理、微生物、医学基础等。E-mail:42085123@qq.com

0.4 U/(kg·min) for 30 minutes before operation and continuously at a speed of 0.1 U/(kg·min) for 24-36 hours after operation. The patients in the two groups were followed up for 3 months. The clinical efficacy, safety, myocardial enzyme markers and ultrasonography were compared between the two groups. **Results** The incidence of no-reflux, slow blood flow and MACE in the experimental group was significantly less than that in the control group. The probability of TIMI3 and ST segment falling was higher than that in the control group. The peak time of CK-MB concentration and the results of LVEF and LVEDd in the experimental group were significantly better than those in the control group, with statistical significance ( $P < 0.001$ ). There was no significant difference in serum hs-CRP and IL-6 levels between the two groups before treatment. After treatment, the levels of hs-CRP and IL-6 in the experimental group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tigliro combined with tirofiban can effectively reduce the incidence of no-reflow or slow blood flow, improve myocardial perfusion function, increase the risk of bleeding and reduce the occurrence of major adverse cardiac events in elderly patients with AMI undergoing emergency PCI.

**Key words:** For Grillo; tirofiban; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; curative effect analysis

急性心肌梗死(AIM)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀,继发完全或不完全闭塞性血栓形成病理基础的一组综合征,是高致死率的心血管急症之一,通过经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous Coronary intervention, PCI)快速疏通梗死相关的冠脉血管,恢复冠脉血流,可显著提高临床疗效,改善患者预后,降低致死率,是目前治疗急性心肌梗死最有效的手段之一。血小板激活聚集与黏附在 AIM 患者急性血栓形成中扮演重要角色。如何有效地抗血小板治疗是提高 AIM 患者预后的关键,可减少术后冠状动脉发生“无复流”或“慢血流”,提高 PCI 成功率。急诊 PCI 术前给予负荷剂量双联抗血小板治疗,即阿司匹林联合 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂(氯吡格雷或替格瑞洛),可有效抑制血小板聚集与黏附。2017 年欧洲心脏学会(ESC)关于抗血小板治疗的指南更新中已将这种双联抗血小板治疗方案由原来的 IIa 类升为 I 类推荐<sup>[1]</sup>,而早在 2015 年 ACC/AHA/SCAI 指南中已将替格瑞洛代替氯吡格雷作为急诊 PCI 抗血小板治疗 I 类推荐<sup>[2]</sup>。替格瑞洛是新型选择性 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂,对二磷酸腺苷诱导的血小板聚集有非竞争性拮抗作用<sup>[3]</sup>,替罗非班作为常规的血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂之一,在急诊 PCI 治疗的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者显示良好的临床效果,能改善冠脉血流,增加心肌再灌注,有助于提高疗效<sup>[4]</sup>。为此,将郑州市第一人民医院在急诊科确诊并行急诊 PCI 治疗的老年患者 138 例作为研究对象,探讨替罗非班联合替格瑞洛和阿司匹林在 STEMI 患者行 PCI 治疗的临床疗效、用药安全性及主要不良心脏事件(MACE)发生情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2016 年 1 月—2017 年 12 月在郑州市第一人民医院急诊科确诊为 STEMI 并行 PCI 治疗的老年患

者 138 例作为研究对象,纳入标准:(1)符合 STEMI 诊断标准并有急诊 PCI 指征<sup>[5]</sup>;(2)年龄 65~80 岁;(3)临床资料完整,可配合 PCI 及术后回访。排除标准:(1)入院时有行急诊 PCI 禁忌症;(2)心源性休克或严重的血流动力学不稳定;(3)既往有脑出血病史,3 个月内有缺血性脑卒中、活动性出血及重大手术病史;(4)有凝血功能障碍,血小板功能异常及血小板减少病史;(5)严重肝、肾功能不全病史;(6)对本组研究药物过敏;(7)既往冠状动脉旁路移植术;(8)存在严重感染患者;(9)严重的高血压,收缩压 $\geq 180$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和或舒张压 $\geq 110$  mmHg;(10)急诊 PCI 术前已行溶栓或发病前应用华法林者。所有入选者随机分为两组,每组 69 例,观察组男 38 例,女 31 例,年龄 65~79 岁,平均年龄(74.9 $\pm$ 3.1)岁,吸烟史 29 例,高血压病史 41 例,糖尿病史 32 例,高脂血症 31 例,病发至就诊时间(138 $\pm$ 36)min,首次医疗接触到球囊扩张时间(D-to-B)(68 $\pm$ 11)min;对照组男 39 例,女 30 例,年龄 65~78 岁,平均(74.2 $\pm$ 2.9)岁,吸烟史 32 例,高血压病史 38 例,糖尿病史 29 例,高脂血症 35 例,病发至就诊时间(126 $\pm$ 30)min,首次医疗接触到球囊扩张时间(D-to-B)(71 $\pm$ 12)min。对照两组一般资料差异无统计学意义,具有可比性,本研究通过院伦理委员会批准,患者及家属均知情且同意。

### 1.2 方法

对照组患者急诊 PCI 术前均给予负荷量阿司匹林(北京拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130078,规格 100 mg)300 mg 嚼服及替格瑞洛(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20130020,规格 90 mg)180 mg 嚼服,普通肝素 100 U/kg 静脉推注;观察组患者在此基础上加用替罗非班注射液(远大医药中国有限公司,国药准字,国药准字 H20041165,规格 100 mL:5 mg),起始以 0.4 U/(kg·

min)速度静脉泵入30 min,完成溶栓后实施PCI,术后以0.1 U/(kg·min)速度持续静脉泵入24~36 h。术后两组患者均常规口服阿司匹林100 mg,1次/d,替格瑞洛90 mg,2次/d,至术后12月。其余治疗如低分子肝素钙、他汀、 $\beta$ 受体阻滞剂治疗相同。合并高血压者降压治疗,合并糖尿病患者降糖治疗,有消化道出血风险者给予质子泵抑制剂。

### 1.3 评价标准

**1.3.1 心肌梗死溶栓治疗(TIMI)分级标准** 0级,无再灌注或闭塞血管无复流;1级,部分灌注,造影剂部分通过闭塞血管,但不能充盈远端血管;2级,部分再灌注或造影剂能完全充盈冠状动脉远端,但造影剂充盈及清除的速度较正常冠状动脉缓慢;3级,完全再灌注,造影剂在冠状动脉内能迅速充盈并迅速清除。TIMI0-1级为无复流,TIMI2级为慢血流,TIMI3为血流正常。

**1.3.2 出血事件评估标准<sup>[6]</sup>** ①主要出血 致命性颅内出血;血红蛋白 $\geq 50$  g/L,或输血4 U;需要升压药物或手术治疗的低血压;伴心脏压塞的心包内出血;低血容量休克;②其他主要出血 显著的功能丧失,如眼内出血伴永久性失明;需输血2~3 U或血红蛋白下降30~50 g/L;③次要出血 需要药物干预或治疗;④轻微出血 不需要干预的其他出血,如牙龈出血,注射部位渗血、擦伤等。

### 1.4 观察指标

(1)记录术后虽冠状动脉狭窄解除,但远端前向血流明显减缓(慢血流TIMI 2级)或完全丧失(无复流TIMI 0~1级)的发生率、冠状动脉TIMI3级血流率、ST段在术后2 h回落 $>50\%$ 的百分比;(2)记录住院期间及出院3个月内的MACE,包括再发心肌梗死、心源性死亡、恶性心律失常、心功能不全加重、脑卒中、再次靶血管重建等。(3)记录患者心肌酶标志物肌酸激酶同工酶(CK-MB)浓度峰值时间,手术后3个月复查超声心动图,了解患者左室射血分数(LVEF)及左室舒张末内径(LVEDd);(4)比较两组治疗前后血清炎症因子超敏C-反应蛋白(hs-CRP)和白介素-6(IL-6)水平;(5)随访3个月记录出血事件和不良反应发生率,一般不良事件排除心源性因素的呼吸困难、药物过敏反应等。

### 1.5 统计学方法

应用SPSS 17.0软件进行分析,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数采用百分比表示,数据相比采取 $\chi^2$ 校验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

所有患者数据均完整,中途无脱落。观察组患者无复流、慢血流、MACE发生率及出血发生率明显少于对照组,TIMI3及ST段回落几率高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表1。

### 2.2 两组患者治疗后心肌酶标志物与超声检查结果比较

观察组心肌酶标志物CK-MB浓度峰值时间、LVEF及LVEDd结果明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表2。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	无复流/%	慢血流/%	TIMI3/%	MACE/%	ST段回落/%
对照	69	7.25	15.49	76.81	27.54	53.62
观察	69	1.45***	2.89***	95.65***	11.59***	88.41***

与对照组比较:\*\*\* $P < 0.001$

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group

表2 两组患者治疗后心肌酶标志物与超声检查结果比较

Table 2 Comparison on myocardial enzyme markers and echocardiographic findings between two groups after treatment

组别	n/例	CK-MB浓度峰值时间/h	LVEF/%	LVEDd/mm
对照	69	11.23 $\pm$ 2.13	43.62 $\pm$ 4.77	54.37 $\pm$ 4.37
观察	69	7.84 $\pm$ 1.05***	57.51 $\pm$ 2.39***	41.85 $\pm$ 3.63***

与对照组比较:\*\*\* $P < 0.001$

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group

### 2.3 两组血清hs-CRP、IL-6比较

治疗前两组血清hs-CRP及IL-6水平对比差异无统计学意义;治疗后两组hs-CRP、IL-6均显著降低( $P < 0.05$ );且治疗后观察组hs-CRP、IL-6均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 出血事件及不良反应发生率比较

两组均未出现严重出血,表现为轻微出血共16例(11.59%),观察组轻微出血9例(11.27%),对照组轻微出血7例(10.14%),主要为痰中带血、牙龈出血、血尿、注射部位渗血或皮下瘀斑,两组出血发生率比较差异无统计学意义。两组共出现非心源性呼吸困难8例(5.79%),观察组3例(4.34%),对照组5例(5.25%),两组非心源性呼吸困难发生率比较差



表3 治疗前后两组血清hs-CRP、IL-6比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison on serum hs-CRP and IL-6 between two groups before and after treatment

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )		IL-6/(pg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	69	8.79±1.73	6.45±1.44 <sup>*</sup>	2.67±0.49	1.99±0.36 <sup>*</sup>
观察	69	8.77±1.54	4.13±1.06 <sup>*#</sup>	2.66±0.46	1.58±0.24 <sup>*#</sup>

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

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

异无统计学意义。入组患者均未因上述不良反应而停用抗血小板药物。

### 3 讨论

老年心肌梗死是严重威胁患者生命的急危重症之一,冠状动脉粥样斑块破裂、血小板黏附聚集及血栓形成是急性心肌梗死的主要发病机制<sup>[7]</sup>,从而导致冠脉闭塞引起相应部位心肌缺血坏死,极易出现心律失常、休克、心力衰竭,甚至猝死。如果不及时治疗,很可能导致严重后果<sup>[8]</sup>,时间窗内及时开通梗死相关冠脉及抗血小板聚集是改善患者预后的关键。对急性心肌梗死的老年患者,目前治疗手段以急诊PCI为主。由于机体处于高凝状态,在完成手术过程中,血栓未给予完全清理或溶解,血栓会变成破碎状态并流向冠状动脉远端,导致远端血管栓塞或痉挛、微循环栓塞,发展成无复流或慢血流现象,影响手术结果<sup>[9]</sup>。因此在PCI术前完成溶栓过程能有效再通阻塞冠脉,促进心肌血流灌注恢复,降低术后再次心肌梗死等不良心血管事件发生<sup>[10]</sup>。而强化抗血小板治疗尤为重要,由于急诊PCI术前准备时间相对较短,且PCI术尽量在短时间内结束,这就要求抗血小板药物一定要在短时间内及时起效,不仅可以减少支架血栓形成的风险,也可减少MACE发生率。替格瑞洛为不经肝脏代谢、抗血小板聚集能力强的新型血小板P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂之一,不受肝脏CYP2C19基因多态性影响,个体差异小,口服30 min起效,最大药效时间2 h,持续2~8 h,可进一步抑制由于血小板聚集造成的血管内皮及心肌细胞损伤<sup>[11]</sup>,具有起效迅速,相对抑制,停药后血小板功能恢复较快,进而降低出血并发症。替罗非班为阻断血小板聚集最后通路,抑制血栓形成的新型血小板GPIIb/IIIa受体拮抗剂,起效快,半衰期较短,停药后3~5 h作用消失,能使已聚集的血小板解离,血小板功能恢复较快,一旦出血事件发生,非常利于药物调整,防止出血事件加重。同时可改善机体内皮功能,利于心肌灌注,替罗非班还能抑制血管收缩而起到舒张血管的作

用,抑制炎症因子释放,并抑制血小板释放氧自由基<sup>[12]</sup>。2007年美国心脏学会/美国心脏协会(ACC/AHA)针对STEMI患者,推荐在双联抗血小板基础上联合替罗非班进行抗血小板治疗,可见显著提高患者的临床疗效与预后水平<sup>[13]</sup>。替格瑞洛与替罗非班联用,有很好的协同性,从不同的位点抑制血小板聚集,可缩短有效抑制血小板聚集时间,同时抑制因血小板聚集引发的血管内皮损伤及心肌细胞损伤,减少慢血流,提高再灌注水平。有研究显示二者联用,可改善患者PCI术后的预后,不增加出血发生率,具有良好的临床效果和安全性<sup>[14]</sup>。本研究中,观察组患者无复流、慢血流、MACE发生率明显少于对照组,TIMI3及ST段回落几率高于对照组,观察组心肌酶标志物CK-MB浓度峰值时间,LVEF及LVEDd结果明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。可见两药联合使用,可发挥协同作用,提高临床溶栓效果,通过治疗机制不同获得最大的临床疗效<sup>[12]</sup>。此外,观察组轻微出血9例(11.27%),对照组轻微出血7例(10.14%),两组出血发生率比较差异无统计学意义。表明联合用药出血发生率稍有增加,但差别不大,安全性较好,但本研究仅针对术后3个月进行有效随访,仅为短期疗效,尚无长期治疗数据支持。

综上所述,对于老年AMI患者采取急诊PCI术时,应用替罗非班联合替格瑞洛和阿司匹林治疗,可有效减少无复流或慢血流的发生几率,改善心肌灌注功能,效果理想。希望临床增加研究样本数量,延长随访时间,获得更好的临床效果。

### 参考文献

- [1] Scafer A, Bauersachs J. Focused update on dual antiplatelet treatment: ESC guidelines 2017 [J]. Herz, 2017, 42(8): 739-745.
- [2] Levine G N, Bates E R, Blankenship J C, et al. 2015 ACC / AHA / SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011

- ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA/SCAI Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction [J]. *Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10): 1235-1250.
- [3] Storey R. Pharmacology and clinical trials of reversibly-binding P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitors [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(S 06): S75-S81.
- [4] Wang K, Zuo G X, Zheng L Y, et al. Effects of tirofiban on platelet activation and endothelial function in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 135-142.
- [5] 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 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-393.
- [6] James S, Åkerblom A, Cannon C P, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4): 599-605.
- [7] 魏雪梅, 朱庆华, 谷世奎, 等. 替格瑞洛在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者PCI术后抗血小板治疗中的应用效果 [J]. *山东医药*, 2015, 55(15): 46-47,48.
- [8] Zanatta A, Rocha A M, Carvalho F M, et al. The role of the Hoxa10 / HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2010, 27(12): 701-710.
- [9] Alysson Z, Pereira R M A, Rocha A M D, et al. The relationship among HOXA10, estrogen receptor  $\alpha$ , progesterone receptor, and progesterone receptor B proteins in rectosigmoid endometriosis: a tissue microarray study [J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(1): 31-37.
- [10] Zhu L H, Sun L H, Hu Y L, et al. PCAF impairs endometrial receptivity and embryo implantation by down-regulating  $\beta$ 3-integrin expression via HOXA10 acetylation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): 4417-4428.
- [11] Steg P G, James S, Harrington R A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Circulation*, 2010, 122(21): 2131-2141.
- [12] Chalouhi N, Jabbour P, Daou B, et al. A new protocol for anticoagulation with tirofiban during flow diversion [J]. *Neurosurgery*, 2016, 78(5): 670-674.
- [13] Cohen M. Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: A critical review of the 2007 AHA/ACC/SCAI guidelines and beyond [J]. *Cathet Cardiovasc Intervent*, 2009, 74(4): 579-597..
- [14] 张健发, 于雁飞, 黄定, 等. 替格瑞洛联合替罗非班在ST段抬高型心肌梗死糖尿病患者急诊PCI术中的应用和安全性 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(5): 1098-1101.