

本文引用格式:罗坤锋,熊坤,魏曼.冠脉内应用替罗非班联合尿激酶原对急性心肌梗死患者冠脉血流及短期预后的影响[J].安徽医学,2024,45(5):613-616.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.016

冠脉内应用替罗非班联合尿激酶原对急性心肌梗死患者冠脉血流及短期预后的影响

罗坤锋 熊坤 魏曼

[摘要] 目的 探讨经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术中冠脉注射替罗非班联合重组人尿激酶原(rhPro-uk)对急性心肌梗死(AMI)患者冠脉血流及短期预后的影响。方法 回顾性分析2019年5月至2022年9月在鄂州市中心医院行PCI术的82例急性心肌梗死患者临床资料,根据其术中用药方案分为联合组($n=46$)和单药组($n=36$),联合组在冠脉内向病变血管注射替罗非班联合rhPro-uk,单药组仅注射替罗非班。对比两组患者术后冠脉血流情况、脑钠肽(BNP)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶心肌同工酶(CK-MB)、住院期间出血事件发生情况以及术后3月内不良心血管事件(MACE)发生情况。结果 两组患者PCI术中使用支架个数、支架长度、支架直径、血栓抽吸次数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。联合组病变血管术后2小时TIMI 3级比例均高于单药组($P<0.05$);联合组术后第3天BNP、CK-MB、cTnI水平均低于单药组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组住院期间出血事件总发生率(8.70%)与单药组(5.56%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合组术后3月总MACE发生率(4.35%)低于单药组(19.44%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 PCI术中冠脉注射替罗非班联合rhPro-uk可有效改善AMI患者冠脉及心肌血流灌注情况和短期预后。

[关键词] 急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入;替罗非班;重组人尿激酶原

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.016

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是一种由于急性冠状动脉阻塞导致心肌缺血坏死的一种高危疾病,可危及患者生命^[1],发病率呈逐年上涨趋势,且趋于年轻化^[2]。AMI的治疗常以急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)为主,具有较好的治疗效果。但是,PCI术中存在血栓负荷较重时,术后易引发冠状动脉血流减慢,严重者可能会出现无复流现象,导致患者出现不良预后^[3]。近年来,PCI术联合血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂有效改善了冠状动脉术后血流减慢和无复流现象^[4],但仍有部分患者疗效不佳。重组人尿激酶原(recombinant human pro-urokinase, rhPro-uk)是一种具有纤维蛋白选择性的药物,可有效作用于血栓部位的纤维蛋白,具有特异性溶栓的作用,但具有出血风险使其在临床使用较为受限,研究表明,其与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮

抗剂联合使用,在减少 rhPro-uk 的出血风险的同时,可通过两种药物合用,起增效作用^[5]。为进一步了解其在临床的应用效果,本研究采用回顾性研究法对鄂州市中心医院 82 例 AMI 患者进行分析,探讨冠脉注射替罗非班联合 rhPro-uk 对 AMI 患者冠脉血流及短期预后的影响,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年5月至2022年9月在鄂州市中心医院行PCI术的82例AMI患者临床资料。本次临床试验遵循赫尔辛基宣言并通过医院伦理委员会批准后实施(伦理号:S2022026)。根据患者术中用药方案分为联合组($n=46$)和单药组($n=36$)。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别 (男/女,例)	平均血管狭窄 百分比(%)	主要病变部位(例)			平均病变长度 (mm)	平均血栓负荷评 分(分)
					左前降支	左回旋支	右冠状动脉		
联合组	46	60.95±10.12	34/12	79.68±2.64	19	10	17	15.48±1.26	5.96±0.46
单药组	36	58.95±5.12	29/7	78.97±2.94	16	9	11	15.36±1.32	6.17±0.69
χ^2/t 值		0.765	0.895	0.682		0.582		0.782	0.985
P值		0.356	0.235	0.432		0.428		0.352	0.095

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合AMI诊断标准^[6]且均行急诊PCI,单药组符合替罗非班的用药指征,联合组符合替罗非班联合rhPro-uk的用药指征者;②发病至入院就诊时间在6h内且在此期间未接受静脉溶栓治疗者;③PCI术前均接受血红蛋白(hemoglobin, Hb)的测量,在70~190 U/L的正常范围内者。排除标准:①有严重肝肾功能障碍者;②有恶性肿瘤者;③有免疫性疾病或有全身感染性疾病者;④严重贫血者或有血液系统障碍者;⑤行补救PCI者;⑥造影剂过敏、心源性休克、活动性出血、重大创伤、手术者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 两组患者均于术前常规予以阿司匹林、替格瑞洛或氯吡格雷以及他汀类药物。行冠状动脉造影,经桡动脉或股动脉进行穿刺,予以常规肝素,在导丝通过病变处后,沿导丝送入抽吸导管进行血栓抽吸(最多3次),并根据患者情况予以球囊扩张。联合组在术中向病变血管注射替罗非班8~25 μg/kg(国药准字H20090328,鲁南贝特制药有限公司,50 mL:12.5 mg)联合rhPro-uk 10 mg~30 mg(国药准字S20110003,上海天士力药业有限公司,每支5 mg),单药组仅注射替罗非班(10~25 μg/kg)。

1.3.2 观察指标 ①观察两组患者PCI术中情况,包括支架数量、长度及直径、血栓抽吸次数。②收集两组术前、术后2小时的冠状造影记录,对比两组患者冠脉血流情况[心肌梗死溶栓试验(thrombolytic therapy for myocardial infarction, TIMI)血流分级^[7],TIMI分为0~3级,均由我院专业介入医师进行评估。③收集术前、术后第3天实验室相关指标,对比两组患者心脏指标[B型钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)、心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶心肌同工酶(creatine kinase MB, CK-MB)]。BNP、cTnI、CK-MB水平采用化学发光法检测,试剂盒均购自武汉益普生物

表3 两组患者冠脉血流情况比较[例(%)]

组别	例数	术前				术后2小时			
		0级	1级	2级	3级	0级	1级	2级	3级
联合组	46	0(0.00)	16(34.78)	27(52.17)	3(6.52)	0(0.00)	1(2.17)	3(6.52)	42(91.30)
单药组	36	0(0.00)	13(36.11)	19(52.78)	4(11.11)	0(0.00)	4(11.11)	6(16.67)	26(72.22)
Z值			0.024				5.285		
P值			0.987				0.022		

注:TIMI为冠脉血流分级。

2.3 两组患者心脏标志物比较 两组术前BNP、cTnI、CK-MB水平比较无差异($P>0.05$)。术后第3天,两组BNP、CK-MB水平均较术前下降,cTnI水平均较术前上升,差异有统计学意义($P<0.05$),联合组

2.4 两组患者住院期间出血事件发生情况比较 联

科技有限公司。所有检测均严格按照说明书进行操作。④记录两组术后住院期间出血事件发生情况,包括轻微出血(可见出血,Hb水平下降幅度在3 g/dL内)、小出血(可见出血,Hb水平下降幅度在3~5 g/dL)和大出血(可见出血,Hb水平下降幅度在5 g/dL及以上)^[8]。⑤记录两组术后3月内不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生情况,包括恶性心律失常、再发心肌梗死、靶向血运重建、心源性死亡等。

1.4 统计学方法 用EXCEL软件以双人核对法进行数据的整理和录入,采用SPSS 22.0进行统计分析。正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验,等级资料行Mann Whitney U 秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者PCI术中情况比较 两组患者PCI术中使用的支架个数、支架长度、支架直径、血栓抽吸次数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组患者PCI术中情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	支架个数(个)	支架长度(mm)	支架直径(mm)	血栓抽吸次数(次)
联合组	46	1.62±0.61	20.18±3.48	2.94±0.21	1.95±0.42
单药组	36	1.68±0.53	21.02±3.29	3.02±0.42	2.04±0.21
t 值		0.468	1.111	1.126	1.300
P 值		0.641	0.270	0.264	0.197

2.2 两组患者冠脉血流情况比较 两组术前TIMI分级比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后2小时,两组TIMI分级比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

BNP、CK-MB水平均低于单药组,cTnI水平低于单药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前后BNP、cTnI、CK-MB水平的差值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

联合组住院期间出血事件总发生率与单药组比,差异无

表 4 两组患者心脏标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BNP(ng/L)			cTnI(μ g/L)			CK-MB(U/L)		
		术前	术后第3天	差值	术前	术后第3天	差值	术前	术后第3天	差值
联合组	46	149.53±	106.45±	43.08±	3.72±	6.62±	2.90±	65.76±	41.27±	24.49±
		22.14	21.12 ^①	20.59	0.64	1.12 ^①	0.54	7.26	5.37 ^①	4.62
单药组	36	148.32±	121.39±	26.93±	3.78±	7.16±	3.38±	64.15±	43.69±	20.46±
		24.37	22.46 ^①	20.36	0.59	1.23 ^①	0.47	8.37	3.65 ^①	4.25
t值		0.235	3.092	4.369	0.436	2.051	2.032	0.932	2.316	2.062
P值		0.815	0.003	0.002	0.664	0.044	0.045	0.354	0.023	0.044

注:与同组术前比较,^① $P<0.05$;BNP为B型钠尿肽,cTnI为心肌肌钙蛋白I,CK-MB为肌酸激酶心肌同工酶。

统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者住院期间出血事件发生情况比较[例(%)]

组别	例数	轻微出血	小出血	大出血	总出血情况
联合组	46	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	4(8.70)
单药组	36	1(2.78)	1(2.78)	0(0.00)	2(5.56)
χ^2 值		3.021 ^①			
P值		0.014			

注:^①为校正 χ^2 检验。

2.5 两组患者术后 3 月 MACE 发生情况比较 联合组术后 3 月总 MACE 发生率为低于单药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者术后 3 月 MACE 发生情况比较[例(%)]

组别	例数	恶性心律失常	再发心肌梗死	靶向血运重建	心源性死亡	总 MACE 发生情况
联合组	46	1(2.17)	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.35)
单药组	36	3(8.33)	2(5.56)	1(2.78)	1(2.78)	7(19.44)
χ^2 值		3.261 ^①				
P值		0.012				

注:^①为校正 χ^2 检验。

3 讨论

AMI 是指急性心肌缺血而导致的心肌急性坏死。近年来,我国发病率有明显的上升趋势,既往以中老年人为主,现因生活和工作方式的改变,病发趋向年轻。随着胸痛中心在全国的推广,急诊 PCI 术在 AMI 的临床治疗的应用也越来越为广泛,可有效恢复心肌血液灌注,提高患者的生存率^[9]。但 PCI 术中冠脉慢血流或无复流现象对患者心功能影响较大,对患者预后不利。替罗非班是临床常用的血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂,在 PCI 术中使用可有效改善冠脉慢血流或无复流现象,但仍有部分患者效果不佳。rhPro-uk 是一种新型的溶栓药物,本研究对其与替罗非班联合应用的效果进行观察。

本研究结果显示,两组患者 PCI 术中使用支架个数、支架长度、支架直径等比较差异无统计学意义,提

示两种方案对术中操作无明显影响。术后两组患者的冠脉血流情况均有明显的改善,但联合组患者的改善程度更优,与罗江宾等^[10]研究部分相似,分析其原因可能与 rhPro-uk 的联合应用有关。导致 PCI 术中冠脉慢血流或无复流现象的临床机制尚不明确,临床大多认为可能与 PCI 术中的微小血栓脱落或冠脉粥样硬化斑块中的脂质成分、炎性细胞、血小板聚集对血管造成损伤有关,而血栓形成与血小板激活、黏附、聚集有关^[11-12]。替罗非班可抵抗血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体与纤维蛋白原结合,有效抑制血小板聚集,减少对血管的伤害,既往也多有研究证实替罗非班的有效性^[13-14]。但单纯的抗血小板聚集,无法完全清除血栓,尤其是脱落后挤压至远端的微小血栓,也可能是导致既往 PCI 术中冠脉单独使用替罗非班疗效不佳的原因。rhPro-uk 是一种特异性的溶栓剂,属于纤维溶酶原激活剂,在血浆中的活性较低,对正常的纤维蛋白系统影响较小,只有在血栓表面,纤维蛋白酶被激活,转化为双链尿激酶,溶解血栓纤维蛋白,而血栓表面纤维蛋白溶解后,E-2 片段暴露,可有效增强 rhPro-uk 活性,进而达到溶栓的目的^[15-16]。冠脉内 rhPro-uk 与替罗非班联合应用,结合二者药性,优势互补,可有效改善患者的冠脉血流情况及心肌灌注情况。

血清学指标是临床常用来检测的类别,具有取样方便,重复测量性高的特点,且结果较为客观。CK-MB 是最为常见的可以反映 AMI 患者心肌损伤程度的心肌酶谱指标,间接的反映患者 PCI 术后心血管功能的恢复程度^[17];cTnI 对心肌细胞有极强的敏感性,即使是少量心肌细胞坏死也可以发现,其灵敏度优于心肌酶谱的检测^[18];BNP 是一种多肽类激素,心室负荷和室壁张力的改变会导致血浆 BNP 水平显著升高^[19]。既往多有研究已证实上述指标与心血管疾病的关系,均可反映患者心肌损伤情况。结果显示,术后第 3 天,联合组 BNP、CK-MB、cTnI 水平均低于单药组,再次证实冠脉内 rhPro-uk 与替罗非班联合应用的有效性。rhPro-uk 可能通过促进纤溶系统的活化来更有效地溶解血管内的血栓,从而帮助恢复血栓,降低心肌损伤;而替罗

非班的抗血小板作用有助于维持冠脉的通畅,从而减轻了心脏负担,降低了新的血栓形成风险,降低了CK-MB和BNP水平。另外,在AMI发病后的3~6 h,cTnI升高,通常需要5~7 d的时间才能逐渐降低至正常范围,本研究在术后第3天cTnI仍然处于升高状态,但观察由于替罗非班具有较高的特异性,可有效阻断血小板聚集,控制炎症,改善心肌缺血,进而控制cTnI水平的上升。rhPro-uk具有出血风险,故而临床用药时,剂量的控制尤为重要,结果显示,术后两组出血并发症发生情况比较无差异,可能与本研究采用小剂量rhPro-uk与替罗非班有关,在改善患者短期预后的同时,不增加患者的出血风险,具有较好的安全性。林东升等^[20]研究中也指出这一观点。本研究显示,联合组术后3月总MACE发生率低于单药组,表明联合组患者的短期预后优于单药组。

综上所述,PCI术中冠脉注射替罗非班联合rhPro-uk可有效改善AMI患者冠脉及心肌血流灌注情况和短期预后,具有较好的安全性。本研究为回顾性研究,在资料采集上可能存在一定的局限,结果可能存在偏倚,仍需大量样本进行前瞻性对照研究进行进一步验证。

参考文献

- ANDERSON J L, MORROW D A. Acute Myocardial Infarction [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21):2053-2064.
- GULATI R, BEHFAR A, NARULA J, et al. Acute myocardial infarction in young individuals [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(1): 136-156.
- 娄冬梅, 关云哲, 王芳芳, 等. 大剂量他汀联合血小板糖蛋白 II b/III a受体拮抗剂干预急性心肌梗死PCI术中无复流的临床研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(10):1728-1730.
- 卢家忠, 戎成振. 小分子GP II b/III a受体拮抗剂联合经皮冠状动脉介入术可改善急性冠脉综合征患者临床疗效 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(6):501-504.
- 田彩霞, 田云霞, 薛伟珍, 等. 重组人尿激酶原联合替罗非班治疗急性ST段抬高型心肌梗死急诊PCI的疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(8):1406-1408.
- 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*, 2019, 47(10):766-783.
- 陈锦峰, 周素芸, 唐良秋, 等. 冠状动脉内注射小剂量硫酸阿托品对纠正再灌注性缓慢性心律失常的效果 [J]. *中国医药*, 2021, 16(4):508-511.
- 岳修宇, 李新峰, 胡延崇, 等. 尿激酶原对急性心肌梗死病人PCI术后血清和肽素, 缺血修饰白蛋白表达的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(6):1068-1071.
- 李馨妍, 王耿. 急性心肌梗死合并心源性休克患者危险因素分析 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(5):515-517.
- 李运伟, 李彦明, 洪岩, 等. 脂联素水平对AMI患者急诊PCI术后心脏功能及临床预后的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(3):331-334.
- 罗江宾, 冯旭霞, 陈其敬, 等. 重组人尿激酶原联合替罗非班在高血栓负荷STEMI患者PCI中的临床应用 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(26):129-132, 136.
- SU Q, LV X, SUN Y, et al. Role of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in coronary microembolization-induced myocardial injury prevented and treated with nicorandil [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:776-784.
- ASADA Y, YAMASHITA A, SATO Y, et al. thrombus formation and propagation in the onset of cardiovascular events [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(8):653-664.
- 王楚林, 吴强, 徐名伟, 等. PCI术联合冠脉内替罗非班治疗对AMI患者恶性室性心律失常发生率及临床疗效的影响 [J]. *广东医学*, 2020, 41(16):1702-1705.
- 汪红军. 急诊PCI术中冠脉内应用替罗非班对急性心肌梗死患者心肌灌注水平及氧化应激的影响 [J]. *中国临床药学杂志*, 2021, 30(2):86-90.
- HAO C, DING W, XU X, et al. Effect of recombinant human prourokinase on thrombolysis in a rabbit model of thrombotic stroke [J]. *Biomed Rep*, 2018, 8(1):77-84.
- ZHAO L, ZHAO Z, CHEN X, et al. Group of prourokinase phase IV clinical trials investigators. Safety and efficacy of prourokinase injection in patients with ST-elevation myocardial infarction: phase IV clinical trials of the prourokinase phase study [J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(5):507-512.
- FAN J, MA J, XIA N, et al. Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnI and plasma NT-proBNP in diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Clin Lab*, 2017, 63(3): 427-433.
- WELSH P, PREISS D, HAYWARD C, et al. Cardiac troponin t and troponin i in the general population [J]. *Circulation*, 2019, 139(24):2754-2764.
- CAO Z, JIA Y, ZHU B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8):1820.
- 林东升, 傅广, 何仲春, 等. 冠状动脉内联合应用重组人尿激酶原和替罗非班对行急诊PCI的STEMI患者心肌血流灌注的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(3):215-219.

(2023-09-04收稿)

(本文编校:朱岚,张迪)