

爱通立治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的疗效分析*

李翠萍, 李名亮[△](攀钢集团总医院密地院区心血管内科, 四川攀枝花 617000)

【摘要】 目的 探讨半剂量和全剂量重组人组织型纤溶酶原激活物(rtPA)溶栓药物爱通立治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的疗效。方法 将 216 例 STEMI 患者根据给药方法不同分为半剂量组($n=118$)和全剂量组($n=98$), 观察两组患者的冠状动脉血管再通率、出血不良反应、明显心律失常发生率。结果 治疗后, 半剂量组和全剂量组血管再通率分别 78.4%(92/118)、83.3%(81/98), 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组出血不良反应及明显心律失常发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。STEMI 发病后 3 h 内、3~6 h、>6~12 h 给予 rtPA 溶栓治疗的患者血管再通率分别为 91.2%、73.9%、53.80%。结论 rtPA 治疗 STEMI 的疗效肯定, 安全可靠, 尤其适用于无条件进行介入治疗的基层医院。

【关键词】 急性心肌梗死; rtPA; 静脉溶栓; 血管再通率

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)19-2859-02

Effect analysis of ST-segment elevation acute myocardial infarction by alteplase treatment* LI Cui-ping, LI Ming-liang[△] (Department of Cardiology, Midi Branch Hospital of Pangang Group General Hospital, Panzhihua, Sichuan 617000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of half dose and full dose of alteplase as human recombinant tissue type profibrinolytic activator(rtPA) thrombolytic drug in treating ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Methods 216 cases of STEMI were divided into the half dose group($n=118$) and the full dose group($n=98$) according to the administration methods. The coronary artery recanalization rate, bleeding adverse reaction and occurrence rate of obvious arrhythmia were observed and compared between the two groups. Results The coronary artery recanalization rates after treatment in the half dose group and the full dose group were 78.4%(92/118) and 83.3%(81/98) respectively, and the difference was statistically significant($P<0.05$). But the occurrence rates of bleeding and obvious arrhythmia had no statistical difference between the two groups($P>0.05$). The rates of coronary artery recanalization in the patients treated by the rtPA thrombolytic treatment within 3, 3-6, >6-12 h after STEMI onset were 91.2%, 73.9% and 53.80% respectively. Conclusion The rtPA therapy is effective, safe and reliable for treating STEMI, especially suitable for the primary hospital without condition for conducting intervention treatment.

【Key words】 acute myocardial infarction; rtPA; venous thrombolytic; recanalization rate

急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)是最危急的心血管疾病, 致死率很高, 早期静脉溶栓治疗可使闭塞冠状动脉再通, 从而挽救濒死心肌, 进而有效缩小心肌坏死面积, 改善心功能, 降低病死率^[1]。STEMI 患者发病期, 不管采用纤溶治疗还是经皮冠状动脉介入治疗(PCI)方式, 迅速恢复阻塞动脉血流是近远期转归的决定因素^[2-3]。近年来急性期 STEMI 行直接 PCI 虽已成为首选治疗方法, 但能开展直接 PCI 的医院不多, 难以普遍应用临床。溶栓治疗具有快速、简便、易操作的特点, 特别因各种原因使血管开通时间延长致获益降低时, 静脉溶栓仍然是较好的选择。新型溶栓药物的研发有效提高了血管的开通率和安全性。应积极推进规范的溶栓治疗。对有适应证的发病 3 h 内的 STEMI 患者, 溶栓治疗的即刻疗效与直接 PCI 基本相^[4-6]。虽然介入治疗快速发展致使溶栓治疗有所减少, 但由于各种因素制约, 在我国很多没有经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)条件的基层医院, 静脉溶栓治疗心肌梗死仍是

恢复心肌再灌注首选、有效的治疗手段。本文回顾 2006 年 2 月至 2014 年 4 月本院阿替普酶静脉溶栓治疗 STEMI 患者的情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例选择依据 2010 年中华医学会心血管病学制定的《2010 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》中 ST 段抬高型急性心肌梗死诊断标准, 发病至静脉溶栓 12 h 以内, 年龄 75 岁以下, 无溶栓禁忌证者。2006 年 2 月至 2014 年 4 月共收治 STEMI 患者 216 例, 年龄 42~74 岁, 平均(58.4±2.8)岁, 其中 2006 年 2 月至 2010 年 8 月收集的患者采用半剂量给药(半剂量组, $n=118$), 男 74 例, 女 44 例; 2010 年 11 月至 2014 年 4 月收集的患者采用全剂量给药(全剂量组, $n=98$), 男 63 例, 女 35 例; 216 例患者中, 3 h 内溶栓者 132 例, 3~6 h 内溶栓 53 例, >6~12 h 内溶栓者 31 例。

1.2 给药剂量和方法 明确 STEMI 诊断后应尽早用药(就

* 基金项目: 四川省卫生厅项目(130574)。

作者简介: 李翠萍, 女, 本科, 副主任医师, 主要从事心血管内科学研究。△ 通讯作者, E-mail: mingliangli@126.com。

诊至溶栓开始时间间隔在 30 min 内),同时必须规范用药方法和剂量,获得最佳疗效。溶栓前必须检查血小板、血常规、凝血酶原时间、血型、凝血时间。常规给予他汀类、质子泵胃保护剂等药物治疗的基础上,有血压较高者积极控制血压在安全水平,所有患者(有阿司匹林过敏及上消化道溃疡者禁用阿司匹林)入院后即给予口服肠溶阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 300 mg,之后再口服肠溶阿司匹林 75 mg/d 及氯吡格雷 50 mg/d。溶栓药物应用重组人组织型纤溶酶原激活物(rtPA)溶栓药物应用德国 Boehringer Ingelheim 公司生产的爱通立。全剂量组:采用 90 min 加速给药法,首先 1~2 min 行 15 mg 静脉推注,随后在 30 min 内 0.75 mg/kg 持续静脉滴注(最大剂量不超过 50 mg),继之于 60 min 内 0.5 mg/kg 持续静脉滴注(最大剂量不超过 35 mg)。半剂量组:采用半量给药法,首先静脉推注 8 mg,之后 42 mg 于 90 min 内滴完,溶栓开始后 60~180 min 内严密监测患者临床症状、心电图、心肌酶和心律等变化,及时处理心律失常,继以 12 U/(kg·h)(最大给药速度 1 000 U/h),使活化部分凝血活酶时间(APTT)值维持在对照值的 1.5~2.0 倍(即 50~70 s),至少应用 24 h。以后给予低分子肝素 2 500 万单位 12 h 皮下注射 3~5 d。

1.3 观察指标 依据 ACC/AHA 的 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗判断血管再通:(1)胸痛自溶栓 2 h 内缓解;(2)显著抬高导联 ST 段在溶栓后 2 h 以内降超过 50%;(3)溶栓 2~3 h 内出现短暂再灌注心律失常;(4)心肌肌钙蛋白 I(cTnI)峰值提前至发病 12 h 内,肌酸激酶同工酶(CK-MB)峰值提前到发病 14 h 内。间接再通 4 项指标中 2 项或 2 项以上者考虑再通,但第 1 项与第 3 项组合不能判定再通。观察主要不良反应:(1)出血倾向(皮肤、消化道、呼吸道、黏膜、颅内及泌尿系);(2)明显心律失常。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件包进行统计学分析,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者各指标比较 半剂量组 118 例患者通过治疗后血管再通 92 例,再通率为 78.0%;13 例出现严重心律失常,发生率为 11.0%,分别为反复室性心动过速 7 例、快速房颤 5 例、室上性心动过速 1 例;出血不良反应 12 例(10.1%),分别为血尿 2 例、粪潜血 2 例、鼻出血 2 例、痰中带血 3 例、球结膜下出血 3 例。全剂量组 98 例患者治疗后血管再通 82 例,再通率为 83.6%;出血不良反应 12 例(12.2%),其中血尿 4 例、粪潜血 3 例、牙龈出血 3 例,小量脑出血 2 例(患者血压控制欠佳);12 例明显心律失常,发生率为 12.2%,分别为反复室性心动过速 7 例、快速房颤 5 例。两组均无过敏反应等其他明显不良反应发生。两组血管再通率差异有统计学意义($P < 0.05$),出血不良反应发生率及明显心律失常率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者各指标比较(%)

组别	血管再通率	不良反应发生率	明显心律失常率
半剂量组	78.0	10.1	11.0
全剂量组	83.6	12.2	12.2
<i>P</i>	<0.05	>0.05	>0.05

2.2 216 例 STEMI 患者不同溶栓时间溶栓血管再通与未通分布 见表 2。

表 2 STEMI 患者不同溶栓时间溶栓血管再通与未通分布[n(%)]

溶栓时间(h)	<i>n</i>	溶栓血管再通	溶栓血管未通
<3	132	119(91.2)	13(9.8)
3~6	53	39(73.9)	14(26.1)
>6~12	31	17(53.8)	14(46.2)
合计	216	179(82.8)	37(17.2)

3 讨 论

从表 1 结果可见,半剂量给药法和全剂量给药法血管再通率差异有统计学意义($P < 0.05$),采用全剂量给药法的患者血管再通率高于采用半剂量给药法的患者,这与近年研究结果相符。半剂量组与全剂量组相比,出血不良反应发生率及明显心律失常发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。rtPA 对纤维蛋白具有选择特性,它主要通过溶解已形成血栓的纤维蛋白,对血浆中的纤维蛋白原作用却较弱,一方面它可以迅速溶解血栓,另一方面对整个凝血系统作用轻微,而且 rtPA 半衰期极短(5~8 min),一旦停药止血机制很快恢复,出血的发生率低,不良反应小。已有研究表明,严重心律失常的发生率与给药方法及剂量无相关性^[7-9]。从表 2 可见,3 h 内、3~6 h、>6~12 h 给予 rtPA 溶栓的患者血管再通率分别为 91.2%、73.9%、53.8%,可见溶栓时间越早,血管再通率越高,患者获益越大。冠状动脉血栓栓塞是导致 STEMI 的主要原因,早期溶栓治疗的目的是使急性心肌梗死的相关冠状动脉再通,心肌再灌注,最大限度挽救缺血濒临坏死的心肌,减轻心室重构,缩小梗死面积,提高左心功能,降低患者病死率^[10]。急性心肌梗死发病 6 h 内进行溶栓治疗时间越早效果越佳,血管再通率越高。尽管多数临床观察证实急性心肌梗死患者直接 PCI 治疗效果优于溶栓治疗,但 2009 年版“心血管疾病防治指南和共识”指出,若接诊医院不具备能够 24 h 直接 PCI 的条件,或 PCI 延误超过 60~110 min,则 PCI 的优势消失^[11-12]。以下情况应首选静脉溶栓:(1)不具备 24 h 急诊 PCI 治疗条件的医院;(2)不具备 24 h 急诊 PCI 治疗条件也不具备迅速转院条件的医院;(3)具备 24 h 急诊 PCI 治疗条件,患者就诊早(症状持续 ≤ 3 h),而且直接 PCI 明显延迟;(4)具备 24 h 急诊 PCI 治疗条件,患者就诊时症状持续超过 3 h,但就诊-球囊扩张与就诊-溶栓时间相差(PCI 相关的延迟)超过 60 min 或就诊-球囊扩张时间超过 90 min^[13]。

总之,对于首选溶栓治疗 STEMI 的患者,rtPA 溶栓治疗能够迅速溶解血栓,使阻塞的血管再通,较快恢复冠状动脉灌注,其操作方法简单,不良反应少,血管再通率高,疗效肯定,安全可靠,尤其适用于无条件进行 PCI 的基层医院,如能够尽早治疗,并选择适当的剂量和给药方法,能取得更好的效果,可在临床上大力推广。

参考文献

[1] 杨宁. 尿激酶静脉溶栓治疗急性心肌梗死的临床疗效分析[J]. 中国现代医生, 2009, 47(24): 107-108.
 [2] 汪学琴. 静脉溶栓治疗 ST 段抬高型急(下转第 2862 页)

500 次测试。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行处理,以参数修改前所测结果为 X,参数修改后所测结果为 Y 进行相关性分析和回归分析, $r \geq 0.975$ 或 $r^2 \geq 0.95$ 则认为 Y 的取值范围合适,相关性较好,数据满足临床要求,则说明 Y 值是可接受的。另外采用配对 t 检验分析截距 a 与 0 是否存在统计学差异,如无统计学意义差异,且斜率 b 在 1 ± 0.05 范围内,则说明在某一浓度范围内二者是呈线性关系的。

2 结果

以参数修改前所测 DD 结果为 X,参数修改后所测结果为 Y,回归方程为: $Y = 0.9597X + 0.0465$, $r = 0.998$,见图 1。 $r > 0.975$,截距 $a = 0.0465$,经配对 t 检验,截距 a 与 0 差异无统计学意义($t = 0.149$, $P > 0.05$),斜率 $b = 0.9597$,在 1 ± 0.05 范围内。说明在线性范围 0~10 mg/L 内,修改试剂参数前后,CA-1500 血凝仪检测 DD 的结果具有可比性。

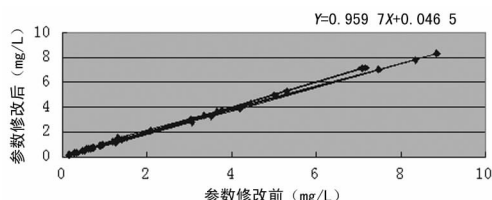


图 1 修改参数前后 DD 检测结果的相关性

3 讨论

DD 是纤维蛋白单体经活化因子Ⅱ交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异降解产物,是一个特异性的纤溶过程标记物。DD 来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,是确定体内有无血栓形成及继发性纤溶的指标,可以作为体内血栓前状态和血栓形成的分子标志物之一^[3]。本研究所用的 DD-Innovance 试剂敏感性较高,但是相对检测范围较窄,主要用于深静脉血栓和肺栓塞的排除性诊断,其阴性预期值较高,据报道其阴性预期值可达 99%,敏感性可达 98%^[4]。临床上可结合临床验前概率(PTP)来排除深静脉血栓和肺栓塞。当 PTP 评估为低、中风险时,DD 的 cut off 值为阴性,即 $DD < 0.5$ mg/L 即可排除深静脉血栓和肺栓塞,无需进一步的影像学检查,从而减少了有创检查,为患者减轻了经济负担。

(上接第 2860 页)

性心肌梗死临床疗效观察[J]. 临床医学,2011,31(2):47.

[3] Takeuchi I, Fujita H, Yanagisawa T, et al. Impact of doctor car with mobile cloud ECG in reducing door-to-balloon time of Japanese ST-elevation myocardial infarction patients[J]. Int Heart J, 2015, 56(2): 170-173.

[4] 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. 2010 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, 2010, 38(8): 675-678.

[5] Brener SJ, Oldroyd KG, Maehara A, et al. Outcomes in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with clopidogrel versus prasugrel (from the INFUSE-AMI trial)[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(9): 1457-1460.

[6] 殷禄昌. rhTINK-tPA 和 rt-PA 治疗急性心肌梗死疗效和安全性的随机对照研究[D]. 长春: 吉林大学, 2007.

早在 1972 年 Gaffney 首先提出了 DD 检测。1983 年 Ry-latt 等首先报道了用单克隆抗体 DD-386/22 检测 DD。20 世纪 90 年代,酶联免疫吸附试验、乳胶增强型免疫分析法等开始逐步应用于 DD 检测。直到 20 世纪 90 年代末,免疫比浊法在血凝仪上才实现了自动化,从而实现了快速、单样本、定量、高敏感性的 DD 检测。但目前尚无统一的 DD 检测国际标准,不同厂家生产的检测试剂所含的单克隆抗体不同,所检测的 DD 片段也不同。目前市售的 DD 检测试剂涉及 20 多种单克隆抗体,检测方法有 30 多种,尚无统一的标准品^[5]。由于不同品牌检测试剂中的单克隆抗体是针对不同相对分子质量的纤维蛋白降解片段制备的,因此不同试剂间 DD 检测结果差异显著,可比性较低。本实验室所用的试剂为 DD-Innovance 试剂,仪器为 CA-1500 血凝分析仪,本研究中的试剂参数仅限于 CA-1500 血凝分析仪上设置的 DD 线性范围内(0~10 mg/L)使用,对于超出线性范围时,两种参数下 DD 检测结果是否具有相关性,还有待进一步验证。

参考文献

[1] CLSI. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline[S]. Wayne, PA: CLSI, 2002.

[2] 彭明婷, 李臣宾. 出凝血检验卫生行业标准与质量改进[J]. 检验医学, 2015, 30(4): 308-310.

[3] 徐正良, 李德璇, 刘光彩, 等. 用 SysmexCA-7000 血凝仪测量血浆 D-二聚体全量法与减量法的比较[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(3): 344-346.

[4] Haas FJLM, Schutgens REG, Biesma DH. An age-adapted approach for the use of D-dimers in the exclusion of deep venous thrombosis[J]. Am J Hematol, 2009, 84(8): 488-491.

[5] 门剑龙, 任静. D-二聚体临床应用及标准化分析进展[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(8): 793-797.

(收稿日期:2015-03-20 修回日期:2015-06-25)

[7] 余巧燕, 孙晋民. 溶栓药物的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2009, 22(1): 30-33.

[8] 冯雷. 替罗非班联合尿激酶血管内超选择溶栓的实验及临床研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.

[9] 麻彬. 重组凝血因子Ⅶa 对心脏瓣膜替换术后早期恢复的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 2006.

[10] 巨天赋, 姬喜荣. 急性心肌梗死急诊 ICU 静脉溶栓的临床研究[J]. 中国社区医师, 2009, 11(16): 37.

[11] 董馨. 冠心病 PCI 患者血脂水平的随访调查[D]. 大连: 大连医科大学, 2013.

[12] 陈昊. 基于移动物联网的区域协同心血管病急救模式研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.

[13] Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2013, 368(15): 1379-1387.

(收稿日期:2015-03-18 修回日期:2015-04-20)