

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.028

氯吡格雷联合替罗非班用于 STEMI 患者 PCI 术后的抗血小板治疗及对血清炎症因子的影响

韩娟萍, 张卫泽, 张汉平, 赵小华, 王 益

西安市国际医学中心医院心内科, 陕西西安 710100

摘要:目的 分析氯吡格雷联合替罗非班用于急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后的抗血小板治疗及对血清炎症因子的影响。方法 回顾性分析 2016 年 5 月至 2017 年 5 月在西安市国际医学中心医院心内科治疗的 127 例 STEMI 患者资料,将其中采用氯吡格雷抗凝的患者 63 例作为对照组,采用氯吡格雷联合替罗非班抗凝的 64 例作为观察组,所有患者入院后均给予常规基础治疗,对照组在上述治疗基础上术前给予氯吡格雷 300 mg,口服,术后继续维持治疗;观察组在对照组基础上给予术中静脉推注替罗非班,维持用药 36 h,术后继续口服氯吡格雷维持。观察两组患者的抗血小板治疗效果及对血清炎症因子的影响。结果 两组患者 PCI 术前心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级经比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者 PCI 术后 TIMI 血流分级明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者 PCI 术前血小板黏附率及血小板聚集率差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者 PCI 术后血小板黏附率及血小板聚集率与术前比较均明显降低($P<0.05$),且观察组明显优于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后血清中 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组降低更加明显($P<0.05$);所有患者出院 1 个月后均定期门诊随访行心脏彩超检查,观察组左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)与对照组比较均明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组住院期间及出院后 1 个月内心脑血管不良反应事件发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 氯吡格雷联合替罗非班术后可以明显抑制血小板功能,改善心肌再灌注和心功能,减少严重心脑血管不良反应事件的发生,值得推广应用。

关键词:盐酸替罗非班; 经皮冠状动脉介入; 急性 ST 段抬高型心肌梗死

中图分类号:R542.2+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)10-1410-04

Application of clopidogrel combined with tirofiban in postoperative anti-platelet treatment after PCI in STEMI patients and its effect on serum inflammatory factors

HAN Juanping, ZHANG Weize, ZHANG Hanping, ZHAO Xiaohua, WANG Yi

Department of Cardiology, Xi'an Municipal International Medical Center

Hospital, Xi'an, Shaanxi 710100, China

Abstract: **Objective** To analyze the effect of clopidogrel combined with tirofiban on antiplatelet therapy and serum inflammatory factors after percutaneous coronary intervention(PCI) in the patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** The data of 127 patients with STEMI treated in the cardiology of department of the Xi'an Municipal International Medical Center Hospital from May 2016 to May 2017 were analyzed retrospectively. Among them, 63 cases of clopidogrel anticoagulation treatment served as the control group, and 64 cases of clopidogrel combined with tirofiban anticoagulation served as the observation group. All cases were given the routine basic treatment after admission. The control group was preoperatively given oral clopidogrel 300 mg based on the above treatment, postoperative maintenance treatment; the observation group was intravenously given tirofiban on the basis of the control group, maintenance medication for 36 h, postoperative continuous oral clopidogrel maintenance. The effect of antiplatelet therapy and its influence on serum inflammatory factors were observed in the two groups. **Results** There was no statistically significant difference in TIMI blood flow classification before PCI between the two groups ($P>0.05$). The TIMI blood flow classification after PCI in the observation group was significantly superior to the control group with statistical difference ($P<0.05$). The platelet adhesion rate and platelet aggregation rate before operation had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$); the platelet adhesion rate and platelet aggregation rate after PCI in the two groups were significantly decreased compared with those before PCI ($P<0.05$), mo-

reover the observation group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). The levels of serum CRP, IL-6 and TNF- α after treatment in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), moreover the decrease in the observation group was more significant ($P < 0.05$); all cases were followed up by color Doppler echocardiography at regular intervals after one month in the out-patients department, LVEF and LVEDD in the observation group were significantly improved compared with the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the incidence rate of cardiovascular adverse events during hospitalization and within postoperative 1 month after discharge in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Clopidogrel combined with tirofiban can significantly inhibit the platelet function, improve the myocardial reperfusion and cardiac function, and reduce the occurrence of serious cardiovascular adverse events, which is worth popularizing.

Key words: tirofiban hydrochloride; PCI; acute ST segment elevation myocardial infarction

目前急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 的最有效治疗方案为经皮冠状动脉介入 (PCI) 术^[1]。STEMI 由于冠状动脉急性狭窄, 动脉内血栓形成导致血管闭塞, 从而引起心肌细胞坏死, 危及患者生命。PCI 通过植入支架可以使闭塞的血管再通, 但是手术操作、支架植入可损害冠状动脉内皮细胞, 以及术后的小血小板高聚集性及局部炎症反应可导致血管再狭窄及严重的心血管不良事件的发生^[2]。因此 PCI 术后能够有效抑制血小板的聚集及炎症反应, 将明显改善 STEMI 患者的心功能及预后。目前临床推荐 PCI 术后联合应用抗血小板方案, 2016 年 5 月至 2017 年 5 月本院心内科对收治的行 PCI 的 STEMI 患者术后采用氯吡格雷联合替罗非班抗凝效果显著, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 5 月至 2017 年 5 月在本院心内科治疗的 127 例 STEMI 患者资料, 其中男 78 例, 女 49 例; 年龄 36~79 岁, 平均 (58.63 ± 5.82) 岁; 发病至就诊时间 35~123 min, 平均 (61.23 ± 7.84) min。按治疗方式的不同将 127 例 STEMI 患者分为对照组和观察组。将其中采用氯吡格雷抗凝的 63 例患者作为对照组, 男 40 例, 女 23 例; 年龄 37~78 岁, 平均 (58.46 ± 6.42) 岁; 合并高血压 54 例, 糖尿病 10 例, 既往有心肌梗死 2 例。将采用氯吡格雷联合替罗非班抗凝的 64 例作为观察组, 其中男 41 例, 女 23 例; 年龄 36~77 岁, 平均 (57.52 ± 5.63) 岁; 合并高血压 52 例, 糖尿病 9 例, 既往有心肌梗死 1 例。所有 STEMI 患者均符合 2010 年中华医学会心血管分会制定的诊断标准, 12 h 内经过冠状动脉造影证实至少有一支冠状动脉血管狭窄并需行 PCI, 均签署治疗同意书并经医院伦理委员会同意。排除合并严重心肝肾功能不全、对抗血小板药物过敏、有出血倾向及有感染和自身免疫性疾病的患者。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者入院后均给予常规基础治疗, 包括吸氧、扩管, 口服血管紧张素转换酶抑制剂、降血脂及口服阿司匹林 (300 mg, 嚼服, 拜耳医药公司), 然后均行冠状动脉造影确定血管狭窄部位, 行球囊扩张后, 置入药物洗脱支架, 术后继续给予口服阿司匹林 100 mg/d。对照组在上述治疗基础上术前给予氯吡格雷 (300 mg, 口服, 深圳信立泰药业), 术后 75 mg/d 维持; 观察组在对照组基础上给予术中静脉推注替罗非班 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$, 3~5 min 推完), 术后 0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续静脉滴注, 维持用药 36 h, 术后继续口服氯吡格雷 75 mg/d 维持。

1.2.2 观察指标 (1) 采用心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 分级对两组患者术前及术后冠状动脉血流进行比较。TIMI 分级标准为 0 级 (无灌注): 血管闭塞远端无前向血流; 1 级 (渗透而无灌注): 造影剂部分通过闭塞部位, 但不能充盈远端血管; 2 级 (部分灌注): 造影剂可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延缓; 3 级 (完全灌注): 造影剂完全、迅速充盈远端血管并迅速清除。(2) 分别于术前、术后 72 h 抽取空腹肘静脉血, 3.8% 枸橼酸钠抗凝后于检验科采用 PL-11 血小板聚集分析仪比浊法检测血小板最大聚集率和血小板黏附率。(3) 4 mL 静脉血离心 ($2\ 500 \text{ r}/\text{min}$) 5 min 后酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测患者血清中 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。(4) 出院后定期门诊随访, 1 个月后均行心脏彩超检查, 测定所有患者的左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期内径 (LVEDD)。(5) 记录住院期间及出院后 1 个月内的主要心脑血管不良反应事件, 包括心源性猝死、心律失常、再发性心肌梗死、脑卒中、支架内血栓形成等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 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 PCI 手术前后 TIMI 分级比较 两组

患者手术前 TIMI 血流分级比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组 PCI 手术后 TIMI 血流分级明显优于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 PCI 术后血小板功能比较 两组患者术前血小板黏附率及血小板聚集率差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患者 PCI 术后血小板黏附率及血小板聚集率与术前比较, 均明显减低 ($P<0.05$), 且观察组明显优于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者 PCI 手术前后 TIMI 分级比较 [$n(\%)$]					
组别	<i>n</i>	时间	0~1 级	2 级	3 级
观察组	64	术前	41(64.06)	8(12.50)	15(23.43)
		术后	0(0.00)	27(42.19)	37(57.81)
对照组	63	术前	37(58.73)	7(11.11)	19(30.16)
		术后	16(25.40)	18(28.57)	29(46.03)

注: 观察组术后 TIMI 分级与对照组比较, $P<0.05$ 。

表 2 两组患者 PCI 术后血小板功能比较 ($\bar{x}\pm s, \%$)					
组别	<i>n</i>	血小板聚集率		血小板黏附率	
		术前	术后	术前	术后
观察组	64	32.21±2.78	18.35±2.21 [#] *	43.48±4.52	31.38±3.67 [#] *
对照组	63	31.34±2.57	26.28±1.98 [#]	42.59±3.68	36.46±2.65 [#]

注: 与组内术前比较, [#] $P<0.05$; 与对照组比较, * $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 两组患者治疗后血清中 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平均较治疗

前降低, 且观察组降低更加明显, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
观察组	64	治疗前	18.67±5.47	19.26±2.69	16.43±4.26
		治疗后	5.25±1.28 ^{*#}	4.18±1.38 ^{*#}	5.21±2.38 ^{*#}
对照组	63	治疗前	17.76±3.18	18.39±2.39	15.78±3.39
		治疗后	7.29±1.23 [*]	8.36±2.28 [*]	7.27±2.28 [*]

注: 与组内治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, [#] $P<0.05$ 。

2.4 两组患者心功能比较 所有患者出院 1 个月均定期门诊随访行心脏彩超检查, 观察组患者 LVEF、LVEDD 与对照组比较均明显改善, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者心功能比较 ($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	LVEF(%)	LVEDD(mm)
观察组	64	47.38±6.18 [*]	51.82±3.21 [*]
对照组	63	36.21±3.23	33.42±3.08

注: 与对照组比较, * $P<0.05$ 。

2.5 两组患者心脑血管不良反应事件比较 观察组患者住院期间及出院后 1 个月内心脑血管不良反应事件总发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者心脑血管不良反应事件比较 [$n(\%)$]							
组别	<i>n</i>	心源性猝死	心律失常	再次心肌梗死	脑卒中	支架内血栓形成	总发生率
观察组	64	0(0.00)	3(4.69)	2(3.13)	1(1.56)	2(3.13)	8(12.50) [*]
对照组	63	0(0.00)	5(7.94)	6(9.52)	3(4.76)	5(7.94)	19(30.16)

注: 与对照组比较, * $P<0.05$ 。

3 讨 论

急性心肌梗死是目前心内科常见的急症之一, 具有发病率高、致死率高的特点^[3]。PCI 是治疗 STEMI 的最有效手段, 可以使心肌快速恢复供血, 血管再通率可达 90% 以上。但是由于手术操作、支架植入可导致冠状动脉局部血管内皮损伤, 促进术后血小板聚集活化, 可加速引起术后冠状动脉内微小血管局部血栓形成^[4]。目前多项研究证实术后血小板高聚集性及局部炎症反应是导致冠状动脉远端血管产生无复流或者慢复流现象最主要的原因^[5], 从而引起心肌灌注失败或者效果不佳等结果, 是临床上 PCI 术后出现心源性猝死、恶性心律失常和再发心肌梗死的主要原因^[6]。因此 PCI 围术期应用抗血小板药物和抑制血清炎症反应就显得非常重要。

临床上目前推荐应用阿司匹林联合氯吡格雷进行术前及术后抑制血小板聚集及活性^[7]。但是仍存在一定的局限性, 口服药物由于存在体液稀释, 代谢

失活和肠壁吸附的特点, 因此起效较慢, 且部分患者依从性较差, 无法多方面对血小板功能进行抑制, 术后仍存在较高的局部血栓形成的风险^[8]。盐酸替罗非班是一种最新研制的静脉途径的抗血小板活化药物, 是一种高效的非肽类的血小板膜糖蛋白 II a/III b 受体拮抗剂, 具有起效快、代谢快的特点, 半衰期较短, 其静脉应用 5 min 后即可起效, 对血小板的抑制率可达 96%, 且可以特异性地作用于血小板, 抑制血小板的聚集和活化, 作用显著^[9]。另外有研究表明, 盐酸替罗非班可以通过减少血清中的 P-选择素达到抑制血清炎症反应的作用, P-选择素可以通过与中性粒细胞和单核细胞表面的 P-选择素受体激活, 从而激活一系列的炎症级联反应, 从而能够促进血小板的功能活化和聚集; 另外手术操作、支架植入导致的冠状动脉内皮损伤也可以促进 P-选择素的活化^[10-11]。联合治疗模式是目前比较流行的一种治疗模式, 在传统治疗基础上, 可局部或间断改变治疗方案, 能够增

强传统方案的效果,减少其不良反应的作用,两者相辅相成,从而起到画龙点睛的效果。因此笔者在应用口服阿司匹林联合氯吡格雷的基础上,采用术中及术后短时间内联合给予盐酸替罗非班的治疗模式,术后继续口服阿司匹林联合氯吡格雷维持,与单用阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板方案进行比较,证实观察组术后可以明显抑制血小板的聚集率和黏附率,降低血清中 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平,从而能够明显改善 PCI 术后冠状动脉灌注情况,减少冠状动脉的无复流或慢复流现象。且对所有患者进行定期随访,患者出院 1 个月后复查心脏彩超,可见观察组患者心功能较对照组明显改善,且可以明显减少心律失常、再次心肌梗死、脑卒中及支架内血栓形成等严重心脑血管不良反应事件的发生。

综上所述,虽然 PCI 是治疗急性 STEMI 的有效手段,可以显著促进冠状动脉再通,但是术后常出现冠状动脉远端血管产生无复流或者慢复流现象,术后应用抗血小板药物可以明显改善这种不良反应。单用阿司匹林联合氯吡格雷进行抗血小板治疗,效果较差,联合给予盐酸替罗非班术后可以明显抑制血小板功能,改善心肌再灌注和心功能,减少严重心脑血管不良反应事件的发生,值得推广应用。

参考文献

- [1] 潘港,徐细平,冯小坚,等.替罗非班不同给药方式对 STEMI 患者急诊 PCI 效果的影响[J].山东医药,2015,55(41):38-40.
- [2] 吴佳缝,孟娟,吴强,等.早期应用替罗非班对冠心病 PCI (上接第 1409 页)
- [7] 王金桂,过忆,王毅.血清同型半胱氨酸、超敏 C-反应蛋白与脂蛋白 A 联合检测在高血压分层诊断中的价值[J].吉林医学,2015,36(6):1133-1134.
- [8] 杨国红.单核巨噬细胞特点及其盐敏感高血压靶器官损伤机制[J].武警医学,2017,8(12):1277-1281.
- [9] LIU Z, HUANG X R, CHEN H Y, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme-2 promotes hypertensive nephropathy by targeting smad7 for ubiquitin degradation[J]. Hypertension, 2017, 70(4): 822-830.
- [10] 陈云,张媛媛,刘海亭,等.高血压患者尿微量白蛋白/肌酐比值与动态血压水平及血压变异性的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(1):75-77.
- [11] CUROVIC V R, HANSEN T W, EICKHOFF M K, et al. Urinary tubular biomarkers as predictors of kidney function decline, cardiovascular events and mortality in microalbuminuric type 2 diabetic patients[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(11): 1143-1150.
- [12] 付玉华,营建国.血尿素氮、血肌酐与血清胱抑素 C 联合检测对肾功能损害程度的诊断价值研究[J].中国疗养医学,2017,26(5):466-468.

- 术后血小板功能的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(1):107-109.
- [3] 李冀,夏碧桦,韩克跃. PCI 术中替罗非班不同给药方式对急性心肌梗死患者术后心肌灌注及预后的影响[J].临床合理用药杂志,2018,11(1A):73-75.
- [4] 龚肖丽,吕新潮,米杰,等.替罗非班对急性心肌梗死患者 PCI 术后血小板活化功能、TIMI 血流分级及心肌梗死面积的影响[J].河北医药,2016,38(9):1330-1332.
- [5] 任琳,王文广,王倩,等.半量替罗非班在老年急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗的疗效和安全性[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(1):32-35.
- [6] 马震,阳海红,张雷雨.老年急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊 PCI 术后不同途径应用替罗非班的疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(8):2023-2025.
- [7] 耿涛,宋志远,王炳勋,等.联合应用血栓抽吸及冠状动脉内注射替罗非班的安全性和有效性[J].重庆医学,2018,47(2):211-213.
- [8] 陆超灵,张小新,廖佩娟,等.尿激酶溶栓联合替罗非班或替格瑞洛抗血小板治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死效果分析[J].河北医学,2017,23(9):1444-1448.
- [9] 张健发,于雁飞,黄定.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.
- [10] 杨健,罗瑛,李淑均,等.替罗非班不同给药途径对急性心肌梗死患者临床疗效分析[J].医学临床研究,2015,32(4):718-720.
- [11] 王俊乾,车津京,李连,等.急性 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 术前应用替罗非班的疗效及安全性[J].山东医药,2015,55(5):44-46.

(收稿日期:2019-10-16 修回日期:2020-03-11)

- [13] GELDENHUYS W J, LIN L, DARVESH A S, et al. Emerging strategies of targeting lipoprotein lipase for metabolic and cardiovascular diseases[J]. Drug Discov Today, 2016, 22(2): 352-365.
- [14] 董磊,马红雨,孙立美,等.血清胱抑素 C 与 β 2-微球蛋白在诊断慢性肾病中的临床价值[J].标记免疫分析与临床,2017,24(1):8-11.
- [15] ZHANG J B, LIU L F, LI Z G, et al. Associations between biomarkers of renal function with cerebral microbleeds in hypertensive patients[J]. Am J Hypertens, 2015, 28(6): 739-745.
- [16] 迟新栋,马丽,何佳,等.同型半胱氨酸(Hcy)与血清胱抑素 C(CysC)及尿微量清蛋白(U-mALB)联合检测对高血压早期肾损伤的诊断价值[J].中国实验诊断学,2017,21(6):939-941.
- [17] 郑静,何海兰,张国英.中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白对 ICU 儿童脓毒症致急性肾损伤的预测诊断价值[J].第三军医大学学报,2017,39(2):196-200.

(收稿日期:2019-09-30 修回日期:2020-03-16)