

别嘌醇预处理对经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤的影响

刘永荣¹ 王丹¹ 邱春光¹ 韩战营¹ 张菲斐¹

[摘要] **目的:**探讨别嘌醇预处理对经皮冠状动脉介入(PCI)治疗患者围手术期心肌损伤的保护作用。**方法:**选取246例拟择期行PCI的患者,随机分为试验组(124例)和对照组(122例),两组患者均予以冠心病标准化药物治疗,试验组在标准化药物治疗基础上给予别嘌醇顿服300 mg/d(术前至少连续口服3 d),术后100 mg/d维持。术后8~24 h测定肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白T(cTnT)、C反应蛋白(CRP)、肝功能、肾功能、血常规。**结果:**试验组PCI术后CK-MB和cTnT超过正常上限的发生率分别为6.5%和10.5%,显著低于对照组的发生率21.3%和38.5%(均 $P<0.05$)。试验组PCI术后CRP超过正常上限的发生率为11.3%,低于对照组的发生率23.0%($P<0.05$)。试验组别嘌醇治疗期间有1例患者因皮疹而退出,余治疗结束时肝功能、肾功能、血细胞情况等均无明显改变,未发现明显严重不良反应。**结论:**300 mg/d常规剂量别嘌醇预处理可显著减少择期PCI患者围手术期心肌损伤。

[关键词] 经皮冠状动脉介入治疗术;别嘌醇;围手术期心肌损伤

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.02.013

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Peri-procedural myocardial injury impact of allopurinol pretreatment in patients with undergoing PCI

LIU Yongrong WANG Dan QIU Chunguang HAN Zhanying ZHANG Feifei

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: ZHANG Feifei, E-mail: zhangfeifei2@sina.com

Abstract Objective: To investigate potential protective effects of allopurinol pretreatment in patients with undergoing elective percutaneous coronary intervention (PCI). **Method:** A total of 246 patients with undergoing elective PCI were randomized to pretreatment with allopurinol (300 mg/d at least 3 days before the procedure, $n=124$, with a maintenance dosage 100 mg/d after PCI), or placebo ($n=122$). All patients without contraindications were pretreated standard medical therapy. Creatine kinase-MB (CK-MB), troponin T (cTnT), C-reactive protein (CRP) levels, and liver function, renal function and routine blood test were measured at baseline and at 8 to 24 hours after the procedure. **Result:** The primary end point occurred in the proportion of patients of postoperative CK-MB over upper limits of normal, and cTnT positive in experimental group were 6.5% and 10.5%, lower than that in control group 21.3% and 38.5% (both $P<0.05$). The secondary end points of the rise of postoperative CRP levels in experimental group was 11.3%, lower than that in control group 23.0% ($P<0.05$). There were no cytopenia, dermatitis, abnormal liver function or renal dysfunction in experimental group, but only one drop out because of rash reaction until the end of treatment. **Conclusion:** Taking allopurinol (300 mg/d) pretreatment in patients with undergoing elective PCI is effective, and may reduce incidence of postoperative myocardial damage.

Key words percutaneous coronary intervention; allopurinol; postoperative myocardial infarction

经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)已经成为冠状动脉(冠脉)疾病血运重建的主要方法^[1]。虽然PCI术可显著改善冠心病患者的临床症状,但并不改善临床预后,大约有30%的择期PCI患者在术后会出现围手术期心肌损伤^[2]。尽管大部分患者无明显症状,但围手术期心肌损伤的发生率与患者术后因主要心脏不良事件导致的死亡率呈正相关^[3]。因此,

如何进一步减少围手术期心肌损伤将成为未来心脏保护的重要目标。本研究旨在探讨别嘌醇预处理对PCI治疗围手术期心肌损伤的保护作用。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2012-08-2013-07在郑州大学第一附属医院住院,拟择期行PCI治疗的患者246例,采用随机数字表将患者随机分为试验组(124例)和对照组(122例)。纳入标准:年龄35~75岁;存在心绞痛病史,或心电图、ECT及心脏超声心动图异常,需

¹ 郑州大学第一附属医院心内科(郑州,450052)
通信作者:张菲斐, E-mail: zhangfeifei2@sina.com

行冠脉造影了解冠脉病变情况;患者知情同意。排除标准:3个月内急性心肌梗死;已知有对别嘌醇药物过敏史;PCI术前任何原因导致的肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 T(cTnT)高于正常上限;任何原因导致的肝功能异常、血液系统疾病;左室射血分数(LVEF) $<30\%$;肾功能不全;既往长期服用别嘌醇。此研究方案经郑州大学医学院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗

两组患者均予以冠心病标准化药物治疗,包括阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素、硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、他汀类药物。试验组在标准化药物治疗基础上顿服别嘌醇 300 mg/d(术前连续口服 3 d),术后 100 mg/d 维持 1 个月。所有患者在无禁忌的情况下阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷术前累计量 600 mg。在 3 d 的术前药物准备情况下,所有患者均选择药物洗脱支架,并继续氯吡格雷 75 mg/d 至少 1 年。造影设备为 Philips H3000 血管造影仪。病变分类按美国心脏病学院/美国心脏学会(ACC/AHA)改良标准分为 A、B1、B2、C4 型。手术操作成功定义为:术后残余狭窄 $<10\%$ 。PCI 术后给予 II b/III a 抑制剂的标准为:合并有糖尿病,支架数量多(≥ 3 个),病变部位扭曲,分叉病变和长支架的患者。

1.2.2 血清学指标

所有患者于术后 8~24 h 由专人操作,采空腹静脉血测定 CK-MB、cTnT、C 反应蛋白(CRP)、肝功能、肾功能、血常规,cTnT 试剂盒由德国宝丽曼公司提供。CK-MB 试剂盒由北京中生生物技术有限公司提供,均采用意大利 780 生化分析仪进行酶免疫法测定。CK-MB 在 30℃ 温度下测酶,正常值 CK-MB <25 U/L,cTnT <0.1 $\mu\text{g/L}$ 。CRP 为酶联免疫荧光法测定,正常值 <25 mg/L。根据 2007 年全球心肌梗死统一定义,基线 cTnT 水平正常者接受 PCI,心肌标志物升高超过正常参考值上限,提示围手术期心肌损伤^[4]。若患者术后出现胸闷或端坐呼吸等症状,可能还会测定其他指标如脑钠肽(BNP)以便指导进一步治疗。

1.2.3 参数比较

比较两组患者术后 CK-MB、cTnT 及 CRP 高于正常上限的发生率。观察试验组别嘌醇治疗期间药物相关的不良反应发生率(如任何一系的血细胞减少、皮疹、肝功能异常等)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用 Logistic 回归分析方法评价心肌损伤与各变量之间的关系,其中纳入的协变量包括:性别、年龄(>65 岁)、高血压病、糖尿病、血脂异常、陈旧心肌梗死病史、

冠心病家族史、吸烟、ACEI 或 ARB 的应用、 β 受体阻滞剂的应用、血小板 II b/III a 受体拮抗剂的应用、多血管干预、支架的长度等因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

两组患者一般临床资料见表 1,冠脉造影及介入治疗结果见表 2。

表 1 一般临床资料

Table 1 General data 例(%), $\bar{x} \pm s$

项目	试验组 (124 例)	对照组 (122 例)	P
男性	68(54.8)	72(59.0)	0.239
年龄/岁	60.3 \pm 7.2	60.6 \pm 8.5	0.860
糖尿病	56(45.2)	62(50.8)	0.673
高血压	74(59.7)	72(59.0)	0.729
血肌酐/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	75.96 \pm 11.93	77.96 \pm 11.89	0.399
血脂异常	52(41.9)	48(39.3)	0.514
吸烟史	45(36.3)	40(32.8)	0.703
家族史	14(11.3)	12(9.8)	0.548
既往心肌梗死病史	9(7.3)	11(9.0)	0.681
既往冠脉搭桥手术史	0(0)	1(0.8)	0.305
既往冠脉介入手术史	6(4.8)	4(3.3)	0.615
LVEF/%	58.7 \pm 4.2	57.6 \pm 4.6	0.248
多支病变	47(37.9)	45(36.9)	0.712
阿司匹林	124(100.0)	122(100.0)	—
氯吡格雷	124(100.0)	122(100.0)	—
他汀类药物	124(100.0)	122(100.0)	—
硝酸酯类药物	112(90.3)	108(88.5)	0.428
β 受体阻滞剂	75(60.5)	78(63.9)	0.472
ACEI 或 ARB	53(42.7)	54(44.3)	0.673

表 2 术中血管病变及术中情况

Table 2 Intraoperative vascular lesions

例(%), $\bar{x} \pm s$

病变特点	实验组 (124 例)	对照组 (122 例)	P
分叉病变	47(37.9)	42(34.4)	0.484
支架平均长度/mm	24.85 \pm 4.25	24.55 \pm 4.03	0.348
左前降支病变	58(46.8)	62(50.8)	0.404
左旋支病变	38(30.6)	36(29.5)	0.546
右冠脉病变	24(19.4)	27(22.1)	0.551
TIMI 血流 $<$ III 级	8(6.5)	9(7.4)	0.373
慢性完全闭塞 $>$ 3 个月	12(9.7)	10(8.2)	0.774
多个支架	54(43.5)	47(38.5)	0.827
支架数目	2.42 \pm 1.11	2.30 \pm 1.02	0.560
支架总长度/mm	36.98 \pm 7.92	37.00 \pm 7.61	0.990
药物洗脱支架	124(100.0)	122(100.0)	—
预扩张次数	2.62 \pm 1.42	2.50 \pm 1.05	0.643
支架释放最大 压力/atm	14.62 \pm 3.45	14.70 \pm 3.32	0.900
总缺血时间 $>$ 120 s	24(19.4)	26(21.3)	0.558
替罗非班应用	36(29.0)	34(27.9)	0.444

2.2 CK-MB、cTnT 和 CRP 异常的发生率

试验组 PCI 术后 CK-MB、cTnT 和 CRP 超过正常上限的发生率分别为 6.5%、10.5% 和 11.3%，显著低于对照组的 21.3%、38.5% 和 23.0% (均 $P < 0.05$)。

2.3 不良反应

试验组别嘌醇治疗期间有 1 例因皮疹反应而退出,最终病例数为 124 例,治疗结束时肝功能、肾功能、血细胞情况等均无明显改变,未发现严重不良反应。

2.4 Logistic 回归分析结果

Logistic 回归分析结果表明,PCI 术前别嘌醇预处理可减少围手术期心肌损伤 ($OR = 0.52, 95\% CI: 0.16 \sim 0.82, P = 0.02$)。年龄 > 65 岁是围手术期心肌损伤的重要预测因素 ($OR = 2.4; 95\% CI: 1.1 \sim 5.23, P = 0.03$)。

3 讨论

关于别嘌醇对围手术期心肌损伤保护作用的相关剂量、服药时间目前尚无定论。临床研究表明,400 mg 别嘌醇单次顿服预处理对急性 ST 段抬高心肌梗死患者急诊 PCI 术后心肌损伤具有潜在的保护作用,但目前尚无随机、对照研究报道别嘌醇预处理是否对择期 PCI 患者术后心肌损伤具有同样作用^[5]。本研究结合国内情况,给予常规推荐剂量 300 mg/d 单次顿服的用法,采用随机、前瞻、双盲、对照研究探讨别嘌醇预处理对择期行 PCI 患者围手术期心肌损伤的影响。

2007 年全球心肌梗死统一定义,将心肌生化标志物升高超过正常参考值上限定义为围手术期心肌损伤,并且规定心肌损伤标志物首选 cTnT,CK-MB 次之^[4]。本研究根据这一定义并结合既往研究报道的 PCI 术可能加重炎症反应情况,对 PCI 术后 cTnT、CK-MB、CRP 的升高超过正常上限的发生率均做了分析。本研究结果表明,实验组 PCI 术后 cTnT、CK-MB、CRP 超过正常上限的发生率明显低于对照组,对照组围手术期心肌损伤的发生率与既往类似研究报道结果基本一致^[6]。在不良反应上,我们发现 300 mg/d 剂量的别嘌醇应用较为安全,除个别患者出现皮疹反应外,剥脱性皮炎、肝肾功能损害、血细胞减少等均没有发现,这可能也与本研究样本量偏小有关。

PCI 术后心肌损伤的原因是多方面的,据阻塞部位的不同,术后心肌损伤分两类: I 型(近端型)多表现为分支闭塞,可能发生在球囊扩张及支架植入期间^[7]。若支架被放置在重要的分支血管 (> 1 mm),其侧支发生闭塞率为 12.5%~19%,然而大部分分支闭塞则发生在支架植入后的球囊扩张过程中^[8]。其他影响因素包括分支血管的大小、与母血管病变的关系以及球囊扩张的次数。其机制

包括雪橇效应、血栓形成、分支痉挛、斑块栓塞。II 型(远端型)主要由解剖或功能上的微循环阻塞所致。50%~70%的围手术期心肌损伤与后者有关。目前学者一致认为 II 型心肌损伤的可能机制为:动脉粥样硬化斑块碎屑或血栓脱落堵塞远端血管;血小板活化及血栓形成导致微血管堵塞;神经激素激活导致血管内皮依赖性舒张功能障碍;氧化应激及炎症反应。

别嘌醇对围手术期心肌损伤的保护作用机制尚不十分明确。这种保护作用可能与其抗缺血再灌注损伤作用有关。在不同物种和人类的研究过程中,别嘌醇已被证实对再灌注损伤具有一定的保护作用,表现为减少心肌梗死面积,改善左室的功能,减少心律失常的发生以及肌酸激酶的释放。

参考文献

- [1] BODEN W E, O'ROURKE R A, TEO K K, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1503-1516.
- [2] TESTA L, VAN GAAL W J, ZOCCAI G G L B, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition[J]. *QJM*, 2009, 102:369-378.
- [3] BABU G G, WALKER J M, YELLON D M, et al. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32:23-31.
- [4] THYGESEN K, ALPERT J S, WHITE H D, et al. Universal definition of myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2007, 116:2634-2653.
- [5] RENTOUKAS E, TSAROUHAS K, TSITSIMPIKOU C, et al. The prognostic impact of allopurinol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 145:257-258.
- [6] PASCERI V, PATTI G, NUSCA A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study[J]. *Circulation*, 2004, 110:674-678.
- [7] PRASAD A, SINGH M, LERMAN A, et al. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48:1765-1770.
- [8] KRALEV S, POERNER T C, BASORTH D, et al. Side branch occlusion after coronary stent implantation in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: clinical impact and angiographic predictors[J]. *Am Heart J*, 2006, 151:153-157.

(收稿日期:2013-11-24)