

## 替罗非班对 ACS 介入术后无复流的临床疗效 及血管内皮微粒、hs-CRP 的影响

汪新良<sup>1</sup> 刘映峰<sup>2</sup> 吴宏超<sup>2</sup> 缪绯<sup>2</sup> 张杰波<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨替罗非班对急性冠状动脉综合征(ACS)介入术后无复流的临床疗效及血管内皮微粒(EMPs)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的影响。**方法:**选取经皮冠状动脉介入术(PCI)后无复流 ACS 患者 70 例随机分为试验组和对照组,每组 35 例。对照组给予硝酸甘油,试验组给予替罗非班。采用冠状动脉数字减影血管造影(DSA)观察 TIMI 血流分级;心电图仪检测心电图;流式细胞仪检测 EMPs;ELISA 检测 hs-CRP;随访 6 个月观察主要心脏不良事件(MACE)。**结果:**试验组 MACE 发生率为 8.6%,对照组 MACE 发生率为 31.4%,两组比较差异显著( $P<0.05$ );试验组 TIMI 血流分级、心电图均明显优于对照组,两组比较差异显著( $P<0.05$ );试验组外周血 EMPs 及 hs-CRP 水平显著低于对照组,两组比较差异显著( $P<0.05$ )。**结论:**替罗非班治疗 ACS 介入术后无复流,可降低冠状动脉内皮细胞损伤和炎症反应,改善 PCI 术后无复流,值得临床推广使用。

**[关键词]** 急性冠状动脉综合征;无复流;经皮冠状动脉介入术;替罗非班

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.05.009

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

### The effect of tirofiban on curative effect, EMPs and hs-CRP in acute coronary syndrome patients with no reflow phenomenon after PCI

WANG Xinliang<sup>1</sup> LIU Yingfeng<sup>2</sup> WU Hongchao<sup>2</sup> MIAO Fei<sup>2</sup> ZHANG Jiebo<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>The Emergency Centre of Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan, Guangdong, 528403, China; <sup>2</sup>Cardiovascular Department, Zhujiang Hospital, Southern Medical University)

Corresponding author: LIU Yingfeng, E-mail: liuyingfengpci@hotmail.com

**Abstract Objective:** To evaluate the effect of tirofiban on curative effect, endothelial microparticles (EMPs) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in acute coronary syndrome (ACS) patients with no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention (PCI). **Method:** Seventy patients with ACS who had no-reflow phenomenon during PCI were randomly divided into control group and treatment group, 35 cases in each group. Tirofiban was used in treatment group and sodium nitroprusside was used in control group. Used coronary arterial digital subtraction angiography (DSA) to observe TIMI myocardial perfusion grade, electrocardiograph to detect electrocardiogram, flow cytometry instrument to detect blood EMPs, ELISA to detect hs-CRP and followed up for 6 months to observe the major adverse cardiac events (MACE). **Result:** The rate of MACE was 8.6% in treatment group, 31.4% in control group, showed significant differences between the two groups ( $P<0.05$ ). The TIMI myocardial perfusion grade and electrocardiogram in treatment group were significantly better than those in control group. The difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of EMPs and hs-CRP in peripheral blood in treatment group were significantly lower than those in control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The treatment with tirofiban through coronary artery can reduce coronary endothelial cell injury and inflammation and relieve no-reflow effectively after PCI.

**Key words** acute coronary syndrome; no reflow phenomenon; percutaneous coronary intervention; tirofiban

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是由急性心肌缺血引起的临床综合征,尽早开通心肌梗死相关血管(IRA),使缺血心肌再灌注是治疗 ACS 的关键<sup>[1]</sup>。随着药物洗脱支架的发展,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已成为治

疗 ACS 的首选方式,但部分患者在 PCI 术后发生无复流现象,即 IRA 所支配区域的心肌组织无灌注或灌注不良,严重影响 PCI 疗效,并成为远期心源性猝死的独立危险因素<sup>[2]</sup>。血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂可通过抑制血小板聚集,改善冠状动脉(冠脉)血流及心肌血液循环,被广泛用于 PCI 术后无复流的临床治疗。近年来研究证实,血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂除抗血小板作用外,还具有抑

<sup>1</sup> 中山市人民医院急救中心(广东中山,528403)

<sup>2</sup> 南方医科大学珠江医院心血管内科

通信作者:刘映峰, E-mail: liuyingfengpci@hotmail.com

制血管内皮炎症反应的作用,这可能也是其治疗无复流的重要机制之一,但相关临床研究尚未见报道<sup>[3]</sup>。本研究通过观察血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班对血管内皮微粒(EMPs)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平的调节作用,探讨替罗非班对 PCI 术后无复流治疗的作用机制及临床疗效,为 ACS 介入术后无复流的临床用药提供可靠依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2012-01—2013-09 我院收治的 ACS 并行 PCI 治疗后发生无复流的患者共 70 例。所有入组患者均符合 2011 年美国心脏病学会/心脏病协会(ACC/AHA)制定的 ACS 诊断标准<sup>[4]</sup>。按随机数字表法将患者分为对照组和试验组,每组各 35 例。排除标准:①有明确替罗非班过敏史;②抗凝禁忌;③有出血性血液病史;④抗血小板治疗过敏或不能耐受;⑤有脑出血或主动脉夹层;⑥全身免疫系统疾病,严重心、肝、肾功能不全;⑦左主干病变。两组患者年龄、性别、ACS 分型、合并症、血脂、血压、糖化血红蛋白及介入治疗部位等指标无统计学差异,具有可比性。见表 1。

表 1 一般临床资料比较  
Table 1 General clinical data  $\bar{x} \pm s$

项目	对照组(35 例)	试验组(35 例)
年龄/岁	60.5±10.1	59.3±9.2
男性/例(%)	25(71.4)	24(68.6)
糖尿病/例(%)	10(28.6)	8(22.9)
血脂异常/例(%)	14(40.0)	13(37.1)
高血压病/例(%)	16(45.7)	19(54.2)
STEMI/例(%)	15(42.9)	13(37.1)
NSTEMI/例(%)	20(57.1)	22(62.9)
舒张压/mmHg	79.8±5.3	80.7±6.4
收缩压/mmHg	129.4±9.7	128.8±10.4
低密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.9±1.0	3.0±0.9
三酰甘油/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.6±0.5	1.5±0.9
总胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.1±1.4	5.2±1.2
糖化血红蛋白/%	5.2±1.1	5.3±0.9
介入治疗部位/例(%)		
LAD	8(22.9)	6(17.1)
LCX	12(34.3)	13(37.1)
RCA	15(42.9)	16(45.7)

### 1.2 方法

**1.2.1 冠脉血管介入治疗** 经右侧桡动脉或股动脉穿刺置鞘,给予 3 000 U 肝素,按标准 Judkins 法行冠脉数字减影血管造影(DSA),选取血管狭窄直径 >70% 的冠脉病变部位进行介入治疗,追加肝素至总量 100 U/kg, X 光引导下沿导引钢丝将球囊导入并置于病变处,加压扩张后撤出球囊,将支架置入病

变处,支架直径为靶血管正常部位直径的 1.0~1.1 倍,支架长度依照病变血管长度进行选择。介入成功标准:血管残余狭窄直径 <20%,病变血管远端血流达 TIMI 3 级。PCI 术后,经 DSA 显示病变血管前向血流缓慢,TIMI 0~1 级,且无严重血管残余狭窄或血栓形成,即可判定为无复流。

**1.2.2 给药方法** 出现无复流后,对照组经冠脉内注射硝普钠(50 mg/支),200 μg,2 s 内弹丸式注射完毕。试验组经冠脉内注射替罗非班(5 mg/100 ml),负荷量 10 μg/kg 静脉推注,在 5 min 内推注完毕,而后以 0.15 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> 维持输注 24 h。两组患者均给予皮下注射低分子肝素钠(每次 100 Axa IU/kg,每 12 h 注射 1 次),连续使用 7 d;口服阿托伐他汀钙(20 mg/次,1 次/d)、阿司匹林(100 mg/次,1 次/d)、氯吡格雷(75 mg/次,1 次/d)等连续使用 12 个月。

**1.2.3 观察指标** ①血流分级:采用 DSA 观察用药前及用药后 0.5 h 梗死相关动脉 TIMI 血流分级;②心电图变化:采用心电图仪观察用药前及用药后 2 h、24 h ST 段抬高、压低程度及缺血损伤导联个数;③EMPs、hs-CRP 测定:流式细胞仪检测用药前及用药后 2 h、24 h 静脉血清 EMPs,ELISA 试剂盒检测用药前及用药后 2 h、24 h 静脉血 hs-CRP;④主要心脏不良事件(MACE):随访 6 个月,观察并比较两组患者再发心绞痛、急性心肌梗死及心源性猝死等 MACE 发生率。

**1.2.4 TIMI 血流分级标准** TIMI 0 级:闭塞远端血管无灌注,即无造影剂通过;TIMI 1 级:病变远端血管有微量灌注,仅少量造影剂通过,但无法使远端血管床充分显影;TIMI 2 级:病变远端血管部分灌注,远端血管可完全显影,但血管狭窄远端造影液流速慢于近端,且造影剂排空延缓;TIMI 3 级:病变远端血管完全灌注,血管狭窄段远端与近端造影液流速相同,且排空正常<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用 *t* 检验,计数资料用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 替罗非班对血流分级的影响

两组患者用药前后 TIMI 血流分级情况见表 2、3。冠脉给药前,两组患者 TIMI 血流分级比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。冠脉给药 0.5 h 后,冠脉造影显示两组患者 TIMI 血流分级均有所改善( $P < 0.01$ ),试验组 TIMI 血流分级好于对照组( $P < 0.05$ ),试验组 TIMI 血流分级升高优于对照组( $P < 0.01$ )。

### 2.2 替罗非班对心电图的影响

冠脉给药前,两组患者心电图比较差异无统计

学意义( $P>0.05$ )。冠脉给药 2 h 及 24 h 后,试验组 ST 段抬高幅度、ST 段压低幅度及缺血损伤导联数显著低于对照组( $P<0.05$ )。见表 4。

### 2.3 替罗非班对血清 EMPs 及 hs-CRP 的影响

冠脉给药前,两组患者血清 EMPs 及 hs-CRP 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。冠脉给药 2 h 及

24 h 后,试验组血清 EMPs 及 hs-CRP 显著低于对照组( $P<0.05$ )。见表 5。

### 2.4 替罗非班对 MACE 的影响

PCI 术后随访 6 个月,试验组 MACE 发生率为 8.6%,对照组为 31.4%( $P<0.05$ )。见表 6。

表 2 用药前后 TIMI 血流分级情况  
Table 2 TIMI myocardial perfusion grade

组别	例(%)							
	TIMI 0 级		TIMI 1 级		TIMI 2 级		TIMI 3 级	
	用药前	用药后 0.5 h	用药前	用药后 0.5 h	用药前	用药后 0.5 h	用药前	用药后 0.5 h
对照组(35 例)	21(60.0)	6(17.1)	14(40.0)	11(31.4)	0(0)	11(31.4)	0(0)	7(20.0)
试验组(35 例)	23(65.7)	3(8.6)	12(34.3)	5(14.3)	0(0)	15(42.9)	0(0)	12(34.3)

表 3 用药前后 TIMI 血流分级比较  
Table 3 TIMI myocardial perfusion grade

项目	对照组		试验组		治疗后 TIMI 血流分级升高	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	对照组	试验组
	$\bar{x}\pm s$					
TIMI 血流分级	0.40±0.50	1.51±1.01 <sup>1)</sup>	0.34±0.48	2.02±0.92 <sup>1)2)</sup>	1.14±0.69	1.69±0.63 <sup>3)</sup>

与同组治疗前比较,<sup>1)</sup>  $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>2)</sup>  $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>3)</sup>  $P<0.01$ 。

表 4 两组患者用药前后心电图比较  
Table 4 Electrocardiogram indicators

组别	ST 抬高/mm			ST 压低/mm			缺血损伤导联/个		
	用药前	用药后 2 h	用药后 24 h	用药前	用药后 2 h	用药后 24 h	用药前	用药后 2 h	用药后 24 h
	$\bar{x}\pm s$								
对照组(35 例)	0.17±0.07	0.14±0.04	0.11±0.05	0.28±0.07	0.19±0.04	0.12±0.03	0.17±0.07	0.14±0.04	0.11±0.05
试验组(35 例)	0.16±0.08	0.10±0.05 <sup>1)</sup>	0.06±0.03 <sup>1)</sup>	0.29±0.08	0.9±0.03 <sup>1)</sup>	0.07±0.02 <sup>1)</sup>	0.16±0.08	0.10±0.05 <sup>1)</sup>	0.06±0.03 <sup>1)</sup>

与对照组比较,<sup>1)</sup>  $P<0.05$ 。

表 5 用药前后血清 EMPs 及 hs-CRP 比较  
Table 5 Levels of EMPs and hs-CRP

组别	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )			EMPs/(个·μl <sup>-1</sup> )		
	用药前	用药后 2 h	用药后 24 h	用药前	用药后 2 h	用药后 24 h
	$\bar{x}\pm s$					
对照组(35 例)	5.34±1.27	4.96±1.04	4.03±1.35	2 532.24±467.17	2 287.54±358.25	1 896.45±389.65
试验组(35 例)	5.51±1.45	4.21±0.59 <sup>1)</sup>	3.23±0.43 <sup>1)</sup>	2 512.47±512.09	1 913.57±414.33 <sup>1)</sup>	1 514.85±212.76 <sup>1)</sup>

与对照组比较,<sup>1)</sup>  $P<0.05$ 。

表 6 PCI 术后 MACE 比较  
Table 6 MACE after PCI

组别	再发心绞痛	急性心肌梗死	心源性猝死	不良事件发生
对照组(35 例)	6(11.4)	3(14.3)	2(5.7)	11(31.4)
试验组(35 例)	2(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	4(8.6) <sup>1)</sup>

与对照组比较,<sup>1)</sup>  $P<0.05$ 。

### 3 讨论

无复流现象是指 PCI 术后,IRA 机械性梗阻被解除,“罪犯血管”再通并重新恢复血流,但缺血心肌仍无血流充分灌注,DSA 显示为造影剂排空延

缓。引发无复流的作用机制尚未明确,目前认为可能与冠脉休克、微血管痉挛、PCI 操作、氧自由基介导的内皮损伤、微血管内皮炎症反应及冠脉微血管内皮细胞肿胀等因素有关。临床统计显示,PCI 术

后无复流现象发生率为 0.6%~3.1%,无复流患者死亡率约为正常患者的 10 倍,严重影响 PCI 近、远期预后<sup>[6]</sup>。如何有效防治 PCI 术后无复流现象的发生,恢复前向血流,实现心肌最大程度再灌注,对提高 PCI 临床疗效及改善患者预后具有重要意义。

临床治疗 PCI 术后无复流尚无标准方法,既往治疗的主要药物为硝普钠、维拉帕米、尼可地尔及地尔硫卓等血管扩张剂,但临床疗效欠佳。随着研究的深入,学者们认为冠脉微血管功能障碍和结构损伤仅为无复流的基础,而冠脉微血管内皮损伤和炎症反应才是诱导 PCI 术后无复流发生及发展的核心机制<sup>[7]</sup>。冠脉微血管内皮损伤和炎症反应可诱发无复流,无复流的发生又可进一步加重冠脉微血管内皮损伤和炎症反应,因此改善冠脉微血管内皮功能状态是防治无复流的有效措施<sup>[8]</sup>。替罗非班作为高效、高选择性的可逆性非肽类 GP II b/III a 受体拮抗药,可拮抗血小板 GP II b/III a 受体与纤维蛋白原相结合,抑制血小板的活化、粘附和聚集,抑制微血栓形成,同时还可改善血管内皮损伤和炎症反应,从而改善心肌组织再灌注,预防无复流发生<sup>[9]</sup>。

EMPs 是由血管内皮细胞释放的微小囊泡状颗粒,可间接反映内皮细胞的功能状态。陆永光等<sup>[10]</sup>研究显示,EMPs 与冠脉微血管内皮损伤和炎症反应程度呈正相关,可作为评价 PCI 术后无复流内皮功能状态的有效指标。hs-CRP 作为急性时相非特异性炎症标志物,是血管内皮损伤的介导物质,可在血管粥样硬化早期与细胞膜形成复合物粘附于血管内皮,从而导致微血管内皮损伤<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,替罗非班可显著降低 PCI 术后无复流患者外周血 EMPs 和 hs-CRP 水平,与对照组比较差异显著( $P < 0.05$ ),提示替罗非班可有效改善 PCI 术后无复流患者冠脉微血管内皮功能状态。本研究结果表明,冠脉内注射替罗非班可显著改善 PCI 术后无复流现象患者 IRA TIMI 血流和心电图,并显著降低患者 PCI 术后 MACE 发生率,与国内相关研究报道结果一致<sup>[12-13]</sup>。

综上所述,采用冠脉内注射替罗非班可有效改善 PCI 术后无复流,实现缺血心肌组织再灌注,并降低 MACE 的发生。但本研究随访时间较短,研究样本量少,且未开展心肌微循环灌注的相关研究,存在一定局限性,有待进一步延长随访时间,扩大样本以进行深入研究。

#### 参考文献

[1] MEGA J L, BRAUNWALD E, WIVIOTT S D, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 9-19.

[2] BOLAD I A, KHAN B, GHUMMAN W. Contrast-induced coronary no-flow phenomenon during diagnostic coronary angiography [J]. *Tex Heart Inst J*, 2011, 38: 600-607.

[3] XU Q, YIN J, SI L. Efficacy and safety of early versus late glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for PCI [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 162: 210-219.

[4] ANDERSON J L, ADAMS C D, ANTMAN E M, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 123: 426-579.

[5] DING S, PU J, QIAO Z, et al. TIMI myocardial perfusion frame count: A new method to assess myocardial perfusion and its predictive value for short-term prognosis [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75: 722-732.

[6] BROSH D, ASSALI A R, MAGER A, et al. Effect of no-flow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99: 442-445.

[7] 张海涛, 杨跃进, 吴以岭, 等. 通心络预给药 2 小时对猪急性心肌梗死再灌注后心肌微血管内皮结构完整和无再流的保护作用[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(20): 1421-1425.

[8] 卢均坤, 王燕琴, 贺兆发. 内皮细胞损伤对于经皮冠状动脉介入术后血流的意义[J]. *心血管康复医学杂志*, 2010, 19(3): 262-264.

[9] AKTURK I F, YALCIN A A, SARIKAMIS C, et al. Treatment of coronary no-reflow with intracoronary vasodilators added to intravenous tirofiban [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 4-8.

[10] 陆永光, 文宏, 曾书焱, 等. 替罗非班对冠脉无复流患者内皮微粒和可溶性细胞间黏附分子-1 的影响[J]. *实用医学杂志*, 2010 (9): 1540-1543.

[11] SAKA K, HIBI K, MAEJIMA N, et al. Effect of microchannel and hs-CRP levels on the incidence of in-stent restenosis in patients with acute coronary syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3963-3969.

[12] 张红雨, 王佩显, 曹艳君, 等. 冠状动脉内注射替罗非班对急性心肌梗死患者介入治疗中无复流现象的疗效研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2011, 27(1): 25-29.

[13] 张玉东, 薛涛. 替罗非班在老年人急诊经皮冠状动脉介入治疗中预防无复流的临床观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(10): 880-882.