

• 心脏介入 Cardiac intervention •

血栓抽吸联合冠状动脉内注射替罗非班 对心肌再灌注的影响

尹 达, 朱 皓, 周旭晨, 黄榕翀, 张 波, 王少鹏, 张佑生, 贾玉卿,
孙梦涵, 崔哈申

【摘要】 目的 探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死直接经皮冠状动脉介入(PCI)治疗中,血栓抽吸联合冠状动脉内注射替罗非班对心肌微循环的影响。**方法** 选择 2008 年 4 月至 2010 年 6 月诊断为急性 ST 段抬高型心肌梗死、接受直接 PCI 治疗患者 184 例,随机分为血栓抽吸联合冠状动脉内注射替罗非班组(A 组,78 例)和常规 PCI 及静脉滴注替罗非班组(B 组,106 例)。比较两组的临床特征、心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级、心肌染色分级、术后 24 h ST 回落 > 70% 的比率、大出血发生率、住院时间及随访 30 d 的主要心脏不良事件。**结果** 与 B 组比较,A 组的无复流发生率明显减少(21.14% 比 5.67%, $P = 0.011$),心肌染色分级提高(1.12 ± 0.47 比 2.03 ± 0.32 , $P = 0.021$),术后 24 h ST 回落幅度 > 70% 的比率增加(85% 比 94%, $P = 0.003$),围术期大出血发生率减少(9% 比 4%, $P = 0.03$),30 d 随访期间的严重不良心脏事件明显降低。**结论** 血栓抽吸联合冠状动脉内注射替罗非班较常规 PCI 能有效改善心肌微循环的再灌注,降低围手术期的风险。

【关键词】 急性心肌梗死;血栓抽吸;替罗非班

中图分类号:R543.31 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-07-0522-04

Thrombus aspiration combined with intra-coronary injection of Tirofiban for acute ST-segment elevation myocardial infarction: its influence on myocardial reperfusion YIN Da, ZHU Hao, ZHOU Xu-chen, HUANG Rong-chong, ZHANG Bo, WANG Shao-peng, ZHANG You-sheng, JIA Yu-qing, SUN Meng-han, CUI Ha-shen. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Corresponding author: ZHOU Xu-chen

【Abstract】 Objective To explore the influence of thrombus aspiration combined with intra-coronary administration of the glycoprotein II b/III a inhibitor, Tirofiban, on myocardial microcirculation when percutaneous coronary intervention (PCI) is employed for the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction. **Methods** During the period from April 2008 to June 2010, percutaneous coronary intervention was performed in 184 consecutive patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The patients were randomly divided into study group ($n = 78$) and control group ($n = 106$). Thrombus aspiration combined with intra-coronary administration of Tirofiban was used in patients of study group, while routine PCI together with intravenous administration of Tirofiban was adopted in patients of control group. Clinical features, TIMI grade, myocardial blush grade, ratio of ST falling > 70% at 24 hours after treatment, incidence of massive haemorrhage, hospitalization days, major adverse cardiac event within 30 days were observed, and the results were compared between two groups. **Results** The incidence of no reflow phenomenon in study group was markedly lower than that in control group (5.67% vs. 21.14%, $P = 0.011$), while the myocardial blush grade was much higher in study group than that in control group (2.03 ± 0.32 vs. 1.12 ± 0.47 , $P = 0.021$). The ratio of ST falling > 70% at 24 hours after treatment in study group was increased (94% vs. 85%, $P = 0.003$), and the occurrence of perioperative massive haemorrhage was lower (9% vs. 4%, $P = 0.03$). The incidence of major adverse cardiac event within 30 days was distinctly decreased although it was quite similar in both groups (5.5% vs. 6.1%, $P = 0.786$). **Conclusion**

作者单位:116011 大连医科大学附属第一医院心内科
通信作者:周旭晨

Thrombus aspiration combined with intra-coronary administration of Tirofiban is superior to conventional PCI in effectively improving the reperfusion of myocardial microcirculation and in reliably reducing perioperative risk. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 522-525)

【Key words】 acute myocardial infarction; thrombus aspiration; Tirofiban

直接经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary interventions, PCI)是急性 ST 抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)急诊再灌注治疗的有效手段,能迅速有效地开通梗死相关血管。然而,血管的成功开通并不意味着心肌会得到完全充分的再灌注,心肌的有效灌注取决于心肌微循环的灌注水平。文献报道即使在心外膜血流达到心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)3 级的患者中,仍有相当部分患者的心肌微循环不能得到有效的再灌注,30 d 病死率是正常者的 7 倍^[1-2]。本研究在 STEMI 的直接 PCI 中比较血栓抽吸加盐酸替罗非班冠状动脉内注射与常规 PCI 加盐酸替罗非班静脉注射两种治疗方式对心肌再灌注的影响及安全性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择 2008 年 4 月到 2010 年 6 月入住我院、诊断为急性 ST 段抬高型心肌梗死患者,均符合美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)STEMI 指南推荐的直接 PCI 的适应证^[3],同时满足以下排除标准:①年龄 > 80 岁;②有应用替罗非班的禁忌证;③血小板减少症;④血肌酐 $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ 。共入选 184 例患者,随机分为血栓抽吸联合冠状动脉内注射盐酸替罗非班组(A 组)78 例,和常规 PCI 及静脉滴注盐酸替罗非班组(B 组)106 例。两组一般资料具可比性(表 1)。

表 1 两组一般情况比较

参数	A 组(78 例)	B 组(106 例)	P 值
年龄/岁	67 ± 13	66 ± 10	0.12
男性/n	58(74.3%)	76(71.7%)	0.08
高血压/n	31(39.7%)	46(43.3%)	0.21
糖尿病/n	17(21.7%)	21(19.8%)	0.09
DTB*时间/min	98.8 ± 22.43	95.9 ± 17.39	0.78
前降支病变/n	60/76.9%	83/78.3%	0.85
回旋支病变/n	3/3.8%	13/12.2%	0.09
右冠状动脉病变/n	19/24.3%	16/15.1%	0.16
术前血红蛋白/g/L	12.86	12.73	0.88
术前血小板/ $\times 10^9$	261.01	250.69	0.29
术前肌酐/ $\mu\text{mol/L}$	98.42	94.53	0.34

注:*入院至球囊扩张(door to balloon)

1.2 方法

所有患者入院即刻口服肠溶阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg。两组均选择股动脉入路,用 6 F Judikin 导管,采用标准方法行冠状动脉造影。A 组在导丝通过靶病变后,首先以 DIVERTM 血栓抽吸导管于病变部位反复抽吸,而后以 $10 \mu\text{g/kg}$ 的剂量冠状动脉内注射盐酸替罗非班(武汉远大制药有限公司)3 min,继以 $0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速率静脉滴注至手术结束,而后行常规 PCI 植入支架。B 组术前即刻 3 min 内静脉推注 $10 \mu\text{g/kg}$,而后以 $0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速率维持滴注 24 h,行常规 PCI 植入支架。比较两组患者的临床特征、TIMI 血流分级、无复流发生率、心肌染色分级(myocardial blush grade, MBG)、术后 24 h ST 回落 > 70% 的比率、围手术期大出血发生率,住院期间及术后 30 d 内严重心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE)。

1.2.1 PCI 成功的定义 ①血管造影成功指 PCI 使冠状动脉靶部位的管腔明显扩大,在支架应用之前,血管造影显示最小官腔直径残余狭窄 < 50%,同时达到 TIMI 3 级血流。②操作成功指 PCI 已达到血管造影成功标准,同时住院期间无死亡、心肌梗死、需急诊冠状动脉旁路移植术等严重不良心血管事件。③PCI 近期临床成功是指达到解剖学和操作成功后患者心肌缺血的症状和(或)体征缓解。远期临床成功指上述有益作用持续超过 6 个月以上。

1.2.2 血栓抽吸的方法及成功的定义 在导丝通过病变后,沿导丝送入 DIVER C.E.导管,后接 50 ml 注射器,在距离病变 2 cm 左右开始持续负压吸引,逐渐缓慢通过病变,重复操作若干次,以抽吸导管与指引导管的位移判断前进的阻力,以抽吸出肉眼可见的红色血栓、白色结晶、内膜片等内容物,出现再灌注心律失常及冠脉造影显示血栓明显减少或消失、血流改善为成功。

1.2.3 再梗死定义 缺血症状持续 20 min 以上伴有 2 个以上相邻导联新发 Q 波或 ST 段较之前抬高 $\geq 0.1 \text{ mV}$,肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)升高 2 倍以上为再发心肌梗死。

1.2.4 大出血 国际血栓形成和止血学会(ISTH)出血分类^[4],其定义大出血为血红蛋白下降 2.0 g/L

或至少需输血 2 个单位或某个重要脏器(颅内、椎管内、眼内、腹膜后、关节内、心包或骨筋膜内综合征的肌肉)内出血,或致死性出血。

1.3 统计学分析

两组间计量资料以均数 \pm 标准差表示,比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验,应用 SPSS 13.0 统计软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者均获得了操作成功,且无与操作相关的并发症发生。DIVERTM 导管血栓抽吸的成功率达 96.2%。与 B 组比较, A 组无复流发生率明显减少(13.2% 比 3.8%, $P = 0.006$), 心肌染色分级提高(1.12 ± 0.47 比 2.03 ± 0.32 , $P = 0.021$), 术后 24 h ST 回落幅度 $> 70\%$ 增加(85% 比 94%, $P = 0.003$)。围术期 A 组 1 例患者术后出现穿刺部位血肿, B 组 2 例患者出现穿刺部位血肿, 1 例出现消化道出血, 1 例出现颅内出血, A 组较 B 组大出血发生率明显减少(1.2% 比 3.8%, $P = 0.03$)。两组分析有 2 例和 3 例发生轻度血小板减少, 无血小板减少导致出血, 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。30 d 随访期间, A 组死亡 2 例, 1 例于术后 7 d 死于心脏破裂, 1 例术后发生心源性休克死亡; B 组死亡 6 例, 2 例于出院后 1 周出现猝死, 3 例住院期间死于急性心力衰竭, 1 例发生再梗死死亡。A 组 1 例患者出院后 1 d 发生再梗死, 造影证实为支架内亚急性血栓形成。A 组较 B 组的 MACE 显著减少(7.7% 比 15.1%, $P = 0.001$), 其中心源性死亡的发生率为 2% 比 12% ($P = 0.001$), 再梗死发生率为 0.4% 比 1% ($P = 0.02$), 急性心力衰竭的发生率为 4% 比 12% ($P = 0.004$) (见表 2、3)。

表 2 两组患者 MACE 及围手术期大出血比较 例(%)

疾病	A组(78例)	B组(106例)	P值
心源性死亡	2(2.5)	6(5.7)	0.001
再梗死	1(1.2)	3(2.8)	0.02
急性心力衰竭	3(3.8)	7(6.6)	0.004
围术期大出血	1(1.2)	4(3.8)	0.03

表 3 两组心肌微循环改善比较

参数	A组(78例)	B组(106例)	P值
心肌染色分级	2.03 ± 0.32	1.12 ± 0.47	0.021
无复流发生率(例%)	3/3.8%	14/13.2%	0.006
术后24 hST回落 $> 70\%$ (例)	73/94%	90/85%	0.003

3 讨论

近年来, 随着冠心病介入治疗技术的普及, 直接 PCI 的数量在 STEMI 急诊再灌注治疗中的比率显著增加。目前在临床中大多以直接植入支架、血管开通达到 TIMI 3 级血流作为手术终点。然而, 心外膜下的冠状动脉开通并不意味着心肌微循环恢复有效的再灌注, 心肌微循环灌注不良导致的慢血流、无复流现象, 不仅增加手术风险, 也导致术后随访期间 MACE 显著增加, 严重影响患者近、远期预后, 故此增加心肌微循环的灌注日益受到重视^[5]。

直接 PCI 术中球囊扩张、支架植入均不可避免地出现局部血栓及斑块碎屑脱落造成远端血管床的栓塞。有鉴于此, 遂出现血栓抽吸装置, 虽然早期疗效存在争议^[6-7], 但近年来多项大型临床试验对血栓抽吸的即刻及远期疗效有了重新认识。两项大型随机临床试验 EXPIRA 研究^[8]和 TAPAS 研究^[9]均证实, 直接 PCI 术中积极应用血栓抽吸策略, 9 个月至 1 年的心源性死亡发生率显著低于常规治疗, 故建议对于急性心肌梗死接受直接 PCI 患者, 如无解剖学异常, 应该常规使用手动抽栓装置。

血栓抽吸虽可有效的抽吸出冠状动脉内的血栓物质, 但抽吸后仍有部分血栓残留, 此时血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂就成为最佳选择。盐酸替罗非班为目前国内应用最为普及的一种糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂, 它不仅通过竞争性抑制纤维蛋白原或血管假血友病相关因子介导的血小板聚集, 抑制血小板血栓, 而且具有抗炎和保护内皮功能的特性, 可通过降低氧化应激反应逆转急性冠脉综合征患者内皮细胞的异常激活^[10]。Lincoff 等^[11]的研究显示, 糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂在直接 PCI 术中, 一方面可抑制炎症因子白细胞介素-6、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 的释放, 发挥抗炎作用; 另一方面还可抑制活化血小板分泌释放 5-羟色胺, 缓解微循环痉挛, 减少无复流的发生。然而, 替罗非班在直接 PCI 术中的应用虽然减少了血栓事件, 但术后出现大出血的风险明显升高。冠状动脉内应用替罗非班有可能减少用药剂量及应用时间, 从而降低术后大出血的发生。Erdim 等^[12]比较冠状动脉内注射盐酸替罗非班与静脉注射方式同样安全有效。

本研究在 STEMI 的直接 PCI 术中, 先应用血栓抽吸导管去除心外膜下冠状动脉内血栓, 再联合冠状动脉内局部应用盐酸替罗非班, 与静脉注射替罗非班的常规直接 PCI 比较, 药物能更直接作用于血小板血栓, 促进其解聚而减少血栓栓塞对心肌微循

环的损伤,A 组术中 MBG 分级明显提高,术后 ST 回落 > 70% 的比率显著增加,近期 MACE 明显减少,得益于心肌微循环灌注的有效改善,同时由于替罗非班的剂量及应用时间的缩短,大大降低了术后大出血的风险。

综上所述,急性心肌梗死的直接 PCI 术中使用血栓抽吸联合冠状动脉内注射替罗非班不仅显著提高心肌微循环的灌注,降低近期 MACE,而且使替罗非班的剂量明显减少,降低了术后大出血的发生率,有助于减轻患者的痛苦及医疗费用,是一种安全有效的治疗方法,有临床推广价值,但最终需大规模随机临床试验进一步证实。

[参考文献]

- [1] Porto I, Burzotta F, Brancati M, et al. Relation of myocardial blush grade to microvascular perfusion and myocardial infarct size after primary or rescue percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99: 1671 - 1673.
- [2] Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients With acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 2383 - 2389.
- [3] Kushner GF, Hand M, Smith CS, et al. 2009 focused updates: ACC/aha guidelines for the management of patients With ST-elevation myocardial infarction and ACC/aha/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 2205 - 2241.
- [4] Rodeghierola F, Tosetto T, Abshire, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders [J]. *J Thromb Haemos*, 2010, 8: 2063 - 2065.
- [5] European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the european society of cardiology (ESC) and the european association for cardiothoracic surgery (eacts)[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2501 - 2555.
- [6] Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. Efficacy and recovery by aspiration of liberated debris (emerald)investigators.distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 293: 1063 - 1072.
- [7] Ali A, Cox D, Dib N, et al. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 244 - 252.
- [8] Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Cucci D, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention)prospective, randomized trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 309 - 315.
- [9] Vlaar PJ, Svilaas T, Van II, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the thrombus aspiration during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction study (tapas): a 1-year follow-up study[J]. *Lancet*, 2008, 371: 1915 - 1920.
- [10] Iliodromitis EK, Andreadou I, Markantonis SK, et al. The effects of tirofiban on peripheral markers of oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes[J]. *Thromb Res*, 2007, 119: 167 - 174.
- [11] Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, et al. Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization [J]. *Circulation*, 2001, 104: 163 - 167.
- [12] Erdim R, Erciyes D, Görmez S, et al. Comparison of intra-coronary versus intravenous administration of tirofiban in primary percutaneous coronary intervention [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2010, 10: 340 - 345.

(收稿日期:2011-03-27)