

·临床研究 Clinical research·

冠状动脉内尿激酶联合替罗非班治疗急性心肌梗死的疗效分析

陆传新, 郑 兴

【摘要】 目的 观察在急性心肌梗死(AMI)患者急诊经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)中,冠状动脉(冠脉)内应用尿激酶联合替罗非班治疗富含血栓病变的安全性和疗效。**方法** 回顾性分析 85 例行急诊 PCI 术 AMI 患者住院和随访资料,7 例患者造影发现其梗死相关动脉(IRA)内血栓负荷明显,对这部分患者冠脉内联合应用尿激酶和替罗非班,术后观察患者 TIMI 血流分级和心肌灌注,住院期间药物不良反应,住院期间以及随访期主要不良心血管事件(MACE)和心脏彩色多普勒超声。**结果** 用药后患者冠脉内血栓负荷明显减轻甚至消失,前向血流恢复至 TIMI 2~3 级,支架植入后未发生“无复流”或“慢血流”现象,住院期间无 MACE 事件、严重出血事件发生,3~9 个月随访亦未发生 MACE 事件,患者心脏彩超提示左室功能良好,取得了较好的临床疗效。**结论** 对于富含血栓病变的 AMI 患者,在急诊 PCI 中冠脉内联合应用尿激酶和替罗非班安全有效。

【关键词】 冠状动脉疾病;尿激酶;替罗非班

中图分类号:R543.31 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2010)-10-0811-03

Evaluation of intracoronary administration of urokinase and tirofiban in treating acute myocardial infarction with massive thrombus LU Chuan-xin, ZHENG Xing. Department of Cardiovascular Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: ZHENG Xing, E-mail: zhengxing57530@163.com

【Abstract】 Objective To assess the safety and efficacy of intracoronary administration of both urokinase and tirofiban for the treatment of acute myocardial infarction (AMI) with massive thrombus during emergency percutaneous coronary intervention in AMI patients. **Methods** During the period of June 2008-June 2009 percutaneous coronary intervention was carried out in 85 patients with AMI, of whom seven patients showed high-burden thrombus in the infarct-related artery (IRA). Intracoronary infusion with urokinase and tirofiban was performed. During hospitalization and follow-up period the TIMI flow grade and myocardial perfusion were determined, side-effects of the drugs and major adverse cardiac events were observed, and cardiac color Doppler ultrasonography was employed for follow-up checkups. The clinical data were analyzed and therapeutic results were evaluated. **Results** After stent deployment neither “no-reflow” nor “slow flow” phenomenon was observed and the grade of IRA flow was improved to TIMI 2-3 grade. During hospitalization no major adverse cardiac events such as death, re-infarction, target vessel revascularization, etc. occurred, and severe bleeding complications didn't occur either. During the follow-up period of 3-9 months, no major adverse cardiac events developed and the cardiac color Doppler ultrasonography showed that the left ventricle had an excellent performance in all cases. **Conclusion** During emergency percutaneous coronary intervention for patients with AMI, intracoronary administration of both urokinase and tirofiban is safe and effective for AMI patients with massive thrombus. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 811-813)

【Key words】 coronary disease; urokinase; tirofiban

急诊经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)是目

前治疗急性心肌梗死(AMI)最有效的方法,能够尽快恢复梗死相关动脉(IRA)的前向血流和心肌组织灌注,挽救濒死心肌和降低病死率。急诊 PCI 术中造影发现 7 例 AMI 患者 IRA 内血栓负荷明显,支

作者单位:200433 上海 第二军医大学长海医院心血管科(陆传新现工作单位:解放军四一医院心内科)

通信作者:郑 兴 E-mail: zhengxing57530@163.com

架植入后常常发生“无复流”或“慢血流”现象。实践中我们对这部分患者行冠脉内应用尿激酶和替罗非班后,冠脉内血栓负荷明显减轻甚至消失,IRA 前向血流恢复,支架植入后未发生“无复流”或“慢血流”现象,取得了较好的临床疗效。现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2008 年 6 月—2009 年 6 月,我院对 85 例 AMI 患者行急诊 PCI。患者平均年龄 (64 ± 9) 岁;7 例 AMI 患者 IRA 内血栓负荷明显,其中男 5 例,女 2 例,既往有冠心病病史 2 例,合并高血压病 5 例,糖尿病 1 例。7 例患者在支架置入前造影发现 IRA(前降支 3 例,回旋支 1 例,右冠状动脉 3 例)内存在明显血栓。

1.2 方法

7 例患者均因明显胸闷和(或)胸痛,在我院急诊经 18 导联心电图和(或)肌钙蛋白 I(cTnI)诊断 AMI,经绿色通道直接进入导管室行急诊 PCI 术。冠脉造影证实 IRA 远端前向血流 TIMI 0~1 级,交换置入 Guiding 导管,送入导丝通过闭塞病变到达 IRA 远端,经导丝送入适当规格球囊预扩张后,造影发现 IRA 狭窄病变处和(或)其远端存在明显血栓。随即经 Guiding 导管向冠脉内应用 25 万 u 或 50 万 u 尿激酶(尿激酶溶于生理盐水稀释至 60 ml,30 min 内缓慢推注,其中 3 例 25 万 u、4 例 50 万 u),然后经 Guiding 导管继续向冠脉内应用欣维宁(按 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 计算,3 min 内缓慢推注),同时以 $0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速率静脉微量泵输注维持,持续至术后 36 h。PCI 术后患者收入 CCU 病房监护治疗。1 例患者于术后 2 h 拔除股动脉鞘管,其余 6 例患者均于手术结束前应用 Perclose 血管缝合器成功缝合股动脉穿刺处。术后按照 AMI 急诊 PCI 术后常规处理,给予肝素或低分子肝素抗凝治疗,阿司匹林、氯吡格雷抗血小板聚集,以及其他相关治疗措施。

2 结果

2.1 冠脉内推注药物完毕后,即刻复查冠脉造影发现 IRA 前向血流恢复良好,其中 6 例 TIMI 3 级,1 例 TIMI 血流 2 级;随后所有患者均于 IRA 狭窄病变处成功植入药物洗脱支架(Cypher 支架 1 枚,FireBird 支架 5 枚,爱克塞尔支架 4 枚)。支架植入后冠脉造影提示 IRA 前向血流均达到 TIMI 3 级。

2.2 与术前比较,有 4 例(4/7)患者术后 90 min 心电图 ST 段抬高总和回落百分比(sumSTR%) $\geq 30\%$,提示心肌组织水平灌注良好。

2.3 术后住院期间所有患者无明显出血事件、无血小板减少症发生;有 3 例患者发生镜下血尿,1 例患者出现股动脉穿刺处轻度血肿。

2.4 住院期间以及术后 3~9 个月随访心脏彩色多普勒超声检查结果提示患者左室功能良好(表 1);无死亡、再发心肌梗死、顽固性缺血、难治性心绞痛、心衰加重住院、靶血管重建等 MACE 事件发生。

表 1 住院期间及随访期患者左室功能情况

左室功能	住院期间	随访期	P 值
左室射血分数(%)	60.2 ± 7.2	56.1 ± 6.8	0.04
左室舒张压末期内径(cm)	4.59 ± 0.33	4.65 ± 0.41	0.85
左室收缩压末期内径(cm)	3.05 ± 0.37	3.28 ± 0.37	0.02

3 讨论

治疗 AMI 最重要的目的是迅速、充分、持久地恢复 IRA 的前向血流,挽救更多濒死的心肌,改善心功能,改善 AMI 患者的近、远期预后。恢复 IRA 前向血流的有效方法是 PCI 和溶栓,PCI 疗效优于溶栓。但对富含血栓的冠脉实施介入操作必然会增加血栓脱落和远端小血管栓塞的风险,单纯球囊扩张和支架植入,往往不能获得满意的前向血流,甚至出现无复流或慢血流。目前行之有效的方法有冠脉内切栓术、吸栓术、远端保护装置等^[1-3],但是需要专门的器械,操作复杂,对术者要求高,而且手术费用高。我们使用尿激酶冠脉内溶栓联合替罗非班治疗,同样取得了较好的效果。

尿激酶作为第一代非选择性纤溶酶原激活剂,无抗原性,不引起过敏反应,且价格便宜,产品易得,是我国临床上最常用的溶栓剂,其静脉溶栓和冠脉内溶栓效果确切。替罗非班是一种可逆性非肽类血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂,其作用于血小板聚集“共同通路”的最后环节;在不同的糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂中,替罗非班的抗血小板作用最强,能够早期达到最佳的血小板抑制作用^[4],可以更彻底地抑制血小板聚集,抑制血小板血栓的形成。Yang 等^[5]报道冠脉内应用替罗非班可有效防治 AMI 急诊 PCI 后的无复流现象。杨新春等^[6]研究指出与静脉应用比较,冠脉内应用替罗非班能够显著降低随访期内 MACE 发生率,而两者住院期间的 MACE 和出血并发症相似。上述研究提示冠脉内应用替罗非班可能是一种更有效的方法。

动脉血栓的主要成分为纤维蛋白和血小板,溶栓剂只能降解纤维蛋白,而对其中的血小板成分无作用,因此将血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂与溶栓剂联合应用,理论上可以增强溶栓效果,并且可以减少溶栓药物的用量,减轻对纤溶系统的激活。已有研究表明,与单用标准剂量溶栓剂或血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂相比,联合应用血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂和小剂量溶栓剂可获得更多的 TIMI 3 级血流和更少的联合终点事件^[7-9];同时增加总出血并发症的发生率,但没有增加颅内出血的发生率。目前研究中涉及不同溶栓剂和血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂的联合应用,包括瑞替普酶和阿昔单抗、rt-PA 和阿昔单抗、替奈普酶和依替巴肽、阿替普酶和替罗非班、替奈普酶和替罗非班等^[10-13]。我们对 7 例富含血栓病变 AMI 患者行冠脉内联合应用小剂量尿激酶和欣维宁治疗,可有效减轻血栓,支架植入后 IRA 前向血流恢复满意,住院期间没有发生 MACE 事件和明显出血并发症,获得较好的即刻、近期临床疗效;同时我们还发现,随访 3~9 个月期间没有发生 MACE 事件,心脏超声结果提示随访期心功能较住院期间下降,但仍在正常范围,与心肌梗死后心室重塑密切相关。

因此,在 AMI 急诊 PCI 治疗时,如果发现 IRA 内有大量血栓,尿激酶联合替罗非班冠脉内给药不失为一种安全可行的策略,可明显减轻血栓,有效预防支架植入术后的无复流和慢血流现象,且不增加主要出血风险。是否有更合适的剂量-效应关系、不同制剂的联合应用等问题,还需要进一步循证医学研究加以证实。

[参 考 文 献]

- [1] Napodano M, Pasquetto G, Saccà S, et al. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42: 1395 - 1402.
- [2] Svilaas T, Vlaar PJ, Van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention[J]. N Engl J Med, 2008, 358: 557 - 567.
- [3] Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 293: 1063 - 1072.
- [4] Danzi GB, Capuano C, Sesana M, et al. Variability in extent of platelet function inhibition after administration of optimal dose of glycoprotein Ⅱb/Ⅲa receptor blockers in patients undergoing a high-risk percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2006, 97: 489 - 493.
- [5] Yang TY, Chang ST, Chung CM, et al. Restoration of normal coronary flow with tirofiban by intracoronary administration for no-reflow phenomenon after stent deployment [J]. Int Heart J, 2005, 46: 139 - 145.
- [6] 杨新春, 张大鹏, 王乐丰, 等. 冠状动脉内应用国产替罗非班对急性 ST 段抬高心肌梗死急诊介入治疗后心肌灌注和临床预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35: 517 - 522.
- [7] de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial[J]. Circulation, 2000, 101: 239 - 243.
- [8] Topol EJ. GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial[J]. Lancet, 2001, 357: 1905 - 1914.
- [9] Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 1489 - 1496.
- [10] Kleiman NS, Ohman EM, Califf RM, et al. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) 8 Pilot Study[J]. J Am Coll Cardiol, 1993, 22: 381 - 389.
- [11] Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, et al. Eptifibatide and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 377 - 386.
- [12] Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, et al. Combination reperfusion therapy with eptifibatide and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 1251 - 1260.
- [13] Martínez-Ríos MA, Rosas M, González H, et al. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2004, 93: 280 - 287.

(收稿日期:2010-04-02)