美托洛尔联合替罗非班对急性心肌梗死的疗效及对血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、生长分化因子 -15、可溶性 ST2 蛋白的影响

高雪松[1]，刘慧慧[2]，顾行军[3*]
（1. 盐城市第三人民医院药学部，江苏盐城 224000；2. 山东省文登整骨医院药学部，山东威海 264400；
3. 盐城市第三人民医院心内科，江苏盐城 224000）

摘要：目的 探讨美托洛尔联合替罗非班治疗急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）的效果及对血清脂蛋白相关磷脂酶（lipoprotein-associated phospholipase，Lp-PL）A2、生长分化因子（growth differentiation factor，GDF）-15、可溶性 ST2 蛋白（soluble ST2 protein，sST2）的影响。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2022 年 6 月于盐城市第三人民医院心内科接受治疗的 AMI 患者 165 例，采用随机数表法分为试验组（n = 83，美托洛尔＋替罗非班）和对照组（n = 82，美托洛尔）。比较两组临床疗效、血清 Lp-PLA2、GDF-15、sST2、心输出量（cardiac output，CO）、每搏量（stroke volume，SV）、左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）水平、心血管不良事件（cardiovascular adverse events，CVAE）及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，试验组总有效率高于对照组（93.98% *vs* 82.93%），差异有统计学意义（$P < 0.05$）。两组血清 Lp-PLA2、GDF-15 及 sST2 水平均随时间推移而降低，且试验组低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。两组 CO、SV 及 LVEF 水平均随时间推移而升高，且试验组高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。试验组再发心肌梗死、心绞痛、心力衰竭及严重程度低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。两组用药不良反应发生情况差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 在 AMI 患者中应用美托洛尔联合替罗非班疗效显著，可有效改善血清 Lp-PLA2、GDF-15、sST2 水平及心功能。

关键词：美托洛尔；替罗非班；急性心肌梗死；脂蛋白相关磷脂酶 A2；生长分化因子 -15；可溶性 ST2 蛋白
中图分类号：R542.2 ＋ 2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）05-0483-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.05.013

Effect of metoprolol combined with tirofiban on acute myocardial infarction and on serum lipoprotein-associated phospholipase A2, growth differentiation factor-15 and soluble ST2 protein

GAO Xuesong[1], LIU Huihui[2], GU Xingjun[3*]
（*1. Department of Pharmacy, Yancheng Third People's Hospital, Yancheng 224000, Jiangsu Province, China;*
2.Department of Pharmacy, Wendeng Osteopathic Hospital, Weihai 264400, Shandong Province, China;
3. Department of Cardiology, Yancheng Third People's Hospital, Yancheng 224000, Jiangsu Province, China）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of metoprolol combined with tirofiban in the treatment of acute myocardial infarction（AMI）and its effects on serum lipoprotein-associated phospholipase（Lp-PL）A2, growth differentiation factor（GDF）-15 and soluble ST2 protein（sST2）. ***Methods*** A total 165 patients with AMI who received treatment in the department of cardiology of Yancheng third people's hospital from January 2020 to June 2022 were selected and divided into experimental group（n=83, metoprolol＋tirofiban）and control group（n=82, metoprolol） by random number table method. Clinical efficacy, serum Lp-PLA2, GDF-15, sST2, cardiac output（CO）, stroke volume（SV）, left ventricular ejection fraction（LVEF）, cardiovascular adverse events（CVAE）and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total effective rate of experimental group was higher than that of control group（93.98%

收稿日期：2021-12-20；**修回日期：**2022-08-14
作者简介：高雪松，主任药师，研究方向：临床药学。
通信作者：顾行军，副主任医师，研究方向：心内科疾病诊治。

vs 82.93%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum Lp-PLA2, GDF-15 and sST2 levels in two groups were decreased over time, and the experimental group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CO, SV and LVEF in both groups were increased over time, and the experimental group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The reoccurrence of MI, angina pectoris, heart failure and its severity in experimental group were lower than those in control group, and the difference were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistical significance in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Metoprolol combined with tirofiban is effective in AMI patients, which can effectively improve serum Lp-PLA2, GDF-15, sST2 and cardiac function.

Key words: metoprolol; tirofiban; acute myocardial infarction; lipoprotein-associated phospholipase A2; growth differentiation factor-15; soluble ST2 protein

急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）是冠状动脉缺血、缺氧引起心肌坏死，进而造成心力衰竭（heart failure，HF）的一种疾病，临床表现为持续性胸骨后疼痛，可并发心律失常，起病急、发展快，严重可危及生命[1]。AMI发病率较高，全球每年约有患者150万例，且呈上升趋势[2]。

脂蛋白相关磷脂酶（lipoprotein-associated phospholipase，Lp-PL）A2是一种新的炎症指标，可加速动脉粥样硬化进程，是其相关疾病的危险因素。生长分化因子（growth differentiation factor，GDF）-15属于GDF-β家族，在机体发生应激时产生活性，被证实参与了心肌梗死的发生。可溶性ST2蛋白（soluble ST2 protein，sST2）是白介素-1受体家族成员之一，当发生HF时其水平升高[3—4]。美托洛尔是一种β受体阻断剂，可改善心肌缺血状态，促使心功能恢复。替罗非班能促进血流恢复，改善心肌缺血，与纤维蛋白原结合使血小板发生交联，引起血小板聚集，被广泛应用于心脏缺血的防治[5]。现美托洛尔联合替罗非班对AMI的疗效及对血清Lp-PLA2、GDF-15、sST2的影响展开研究，旨在为临床用药提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择2020年1月至2022年6月在盐城市第三人民医院心内科接受治疗的AMI患者165例。本研究经本院医学伦理委员会批准备案（K2020-004-03），所有患者签署知情同意书。样本量根据总有效率，采用均数计算公式计算：$n=[P_1\times(1-P_1)+P_2\times(1-P_2)]/(P_2-P_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取$\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则$\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，既往研究观察组有效率为91%，对照组80%，$n=[(0.91\times0.08)+(0.82\times0.19)]\times(1.24+0.84)^2/(0.91-0.80)^2$，计算得出$n=81$例，根据1∶1分配，两组最少需要162例，实际入组165例[6]。

纳入标准：①AMI的诊断参照《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》[7]，即持续性胸痛，血清肌钙蛋白明显升高，冠状动脉造影确诊。②临床资料完整。③病情稳定，无生命危险。④发病12～24 h内具有临床和（或）心电图进行性缺血证据。⑤年龄＞18岁。⑥血流分级为0～1级，心肌灌注分级为0～1级。⑦性别不限。排除标准：①出血性疾病。②神志不清、无法言语交流、依从性较差。③合并恶性肿瘤者。④日常生活能力丧失，完全依赖。⑤严重凝血功能障碍。⑥对本次研究药物过敏。

1.2 方法

采用随机数表法分为试验组（$n=83$）及对照组（$n=82$）。对照组给予琥珀酸美托洛尔缓释片（47.5 mg/片，2001134，阿斯利康）口服，一日1次，每次1片，持续治疗4周。试验组在对照组基础上给予替罗非班（50 ml∶12.5 mg，21201103，鲁南贝特制药有限公司）10 μg/kg，3 min内推注完毕，继

以每分钟 0.15 μg/kg 的速率维持静脉滴注 24 h，直到术后 36 h。

1.3 观察指标

主要疗效指标：临床有效率。疗效评定标准[7]：显效，临床症状消失，血清酶恢复正常，心电图稳定；有效，临床症状改善，血清酶恢复正常，心电图基本稳定；无效，临床症状无改善。

次要疗效指标：采集治疗前后空腹静脉血 5 ml，采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清 Lp-PLA2、GDF-15 及 sST2 水平，试剂盒均由海源叶生物科技有限公司提供；使用超声心动图测量治疗前后心输出量（cardiac output，CO）、每搏量（stroke volume，SV）、左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）水平；记录心血管不良事件（cardiovascular adverse events，CVAE）发生情况及不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

以 SPSS24.0 软件包处理数据，符合正态分布计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组内比较采用配对样本 t 检验，组间比较使用独立样本 t 检验，不符合正态分布的采用中位数表示，采用非参数检验，计数资料以 n(%) 表示，χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

试验组 83 例，男 51 例，女 32 例，年龄 50～68 岁，平均 (59.26±3.19) 岁，梗死时间 1～7 h，平均 (4.12±1.21)h，前壁梗死 65 例，下壁梗死 18 例，体质量 53～71 kg，平均 (64.25±1.24)kg。对照组 82 例，男 55 例，女 27 例，年龄 51～70 岁，平均 (59.35±3.20) 岁，梗死时间 1～8 h，平均 (4.19±1.30)h，前壁梗死 62 例，下壁梗死 20 例，体重 51～70 kg，平均 (64.03±1.19)kg。两组一般资料比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性，详见表 1。

2.2 临床疗效评价

试验组显效 40 例 (48.19%)，有效 38 例 (45.78%)，无效 5 例 (6.02%)，总有效 78 例 (93.98%)，对照组显效 25 例 (30.12%)，有效 43 例 (52.44%)，无效 14 例 (17.07%)，总有效 68 例 (82.93%)。试验组总有效率高于对照组，差异有统计学意义 ($\chi^2=4.942$，$P=0.026$)。

2.3 Lp-PLA2、GDF-15、sST2 比较

治疗前，两组血清 Lp-PLA2、GDF-15 及 sST2 水平比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后，两组血清 Lp-PLA2、GDF-15、sST2 水平均随时间推移而降低，且试验组低于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 2。

2.4 心功能比较

治疗前，两组心功能检查结果水平比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后，两组 CO、SV 及 LVEF 水平均随时间推移而升高，且试验组高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 3。

2.5 心血管 CVAE 及不良反应比较

试验组再发心肌梗死 2 例 (2.41%)，心绞痛 1 例 (1.20%)，心律失常 3 例 (3.61%)；对照组再发心肌梗死 8 例 (9.76%)，心绞痛 7 例 (8.54%)，HF5 例 (6.10%)，心律失常 11 例 (13.41%)，差异有统计学

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别(男/女)/n(%)	年龄/岁	梗死时间/h	梗死部位/n(%)	
				前壁梗死	下壁梗死
试验组(n=83)	51(61.45)/32(38.55)	59.26±3.19	4.12±1.21	49(59.04)	34(40.96)
对照组(n=82)	55(67.07)/27(32.93)	59.35±3.20	4.19±1.30	50(60.98)	32(39.02)
χ^2/t值	0.569	0.181	0.358	0.065	
P值	0.451	0.857	0.721	0.799	

表 2 两组血清 Lp-PLA2、GDF-15、sST2 水平比较

Table 2 Comparison of serum Lp-PLA2, GDF-15 and sST2 levels between the two groups

组别	Lp-PLA2/pg·L^{-1}		GDF-15/g·L^{-1}		sST2/μg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=83）	183.21±30.72	131.31±15.23	3.03±1.11	1.21±0.56	22.61±1.15	13.15±2.31
对照组（n=82）	183.56±31.05	158.36±16.23	3.05±1.02	1.95±0.83	22.81±1.32	17.26±3.41
t值	0.073	11.041	0.120	6.721	1.038	9.074
P值	0.942	0.000	0.904	0.000	0.301	0.000

表 3 两组心功能检查结果比较

Table 3 Comparison of cardiac function test results between the two groups

组别	CO/L·min^{-1}		SV/ml		LVEF/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=83）	3.24±0.31	5.31±0.41	44.02±5.51	59.32±6.87	36.41±2.41	50.19±3.61
对照组（n=82）	3.28±0.33	4.71±0.38	44.10±5.59	53.32±6.71	36.38±2.55	45.25±3.31
t值	0.803	9.746	0.093	5.674	0.078	9.159
P值	0.423	0.000	0.926	0.000	0.938	0.000

意义（χ^2 = 22.168，P = 0.000）。试验组用药恶心呕吐等不良反应共 6 例（7.23%），对照组用药不良反应共 9 例（10.98%），两组发生情况比较，差异无统计学意义（χ^2 = 0.701，P = 0.403）。

3 讨论

AMI 是一种临床常见疾病，患者冠状动脉斑块因不稳定而破裂，若未及时治疗则可并发心律失常或 HF，危及生命[8]。AMI 患者血液处于高凝状态，可激活血小板，释放大量趋化因子，促进凝血酶生成，同时血小板可释放活血因子，通过纤维蛋白聚集，形成血栓，进一步导致病情恶化[9]。

由于 AMI 的复杂性，单独用药往往效果不佳，故较多学者提出联合用药[10]。美托洛尔可降低收缩压、心率及血液内游离脂肪酸含量，减少心肌耗氧量，改善患者心功能。替罗非班是一种具有高度选择性的抗血小板药物，可减少血小板聚集，改善血液循环，解除冠状动脉阻塞状态，促使冠状动脉复流，缓解心肌损伤[11]。

本研究结果显示，联合治疗的患者总有效率高于应用单药者，且 CO、SV 及 LVEF 水平高于对照组，再发心肌梗死、心绞痛等发生率低于对照组，提示联合治疗可有效改善患者心功能，降低 CVAE 发生率。张艳霞等[12]研究显示，美托洛尔主要用于心肌梗死后的预防和心律失常的治疗，而替罗非班可阻止血小板聚集，改善血管微循环，降低患者心脏负担，两药联合可改善心率、血压等，较好地促进患者心功能恢复[13]。分析原因可能是因美托洛尔促进心脏迷走神经兴奋，改善心律失常，提升血管收缩能力，但对患者心功能的影响较小；而替罗非班可抑制血小板形成最后通路，防止血栓栓塞，从而改善血管微循环障碍，缓解心血管内皮细胞损伤，促进心脏功能改善，两种药物联用可帮助改善心功能，提高临床疗效。本研究两组治疗期间未发生明显不良反应，提示联合治疗的方式不会增加不良反应的发生率，安全性较佳。国外研究显示，替罗非班能作用于血小板聚集，抑制纤维蛋白原和血小板结合，改善血流循环，缓解心肌损伤，从而提高 AMI 临床治疗效果[14]，与前述一致。

研究显示，多种细胞因子在 AMI 中表达异常，可能参与疾病发生发展[15]。血清 Lp-PLA2 是一种参与脂蛋白代谢的磷脂酶，可促进动脉粥样硬化的氧化和酶解，可作为冠状动脉粥样硬化性心脏病

的预测因子[16]。GDF-15 是一种应激反应蛋白，可调节心肌损伤，党璋等[17]研究显示，AMI 患者血清 GDF-15 较健康人群高，与心肌损伤标志物相关。sST2 是一种心肌蛋白，可反映心室功能紊乱程度，可减轻心肌保护，加重心功能障碍[18—19]。国外研究显示，当心肌细胞受到机械牵张时，可诱导表达 sST2，导致其水平升高[20]。

本研究结果显示，联合治疗者血清 Lp-PLA2、GDF-15 及 sST2 水平低于对照组，分析原因可能是美托洛尔抑制炎症反应、改善氧化应激反应，替罗非班提高心肌缺血组织再灌注量，协助美托洛尔改善心功能及炎症因子水平，达到降低血清 Lp-PLA2、GDF-15、sST2 水平的目的。然而本研究时间较短，样本量不足，今后应加大样本量进一步深入研究。

4 结论

综上所述，在 AMI 患者中应用美托洛尔联合替罗非班疗效显著，可有效改善血清 Lp-PLA2、GDF-15、sST2 水平及患者心功能。

参考文献：

[1] 常国栋, 陈英伟. 替格瑞洛在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者PCI术后抗血小板治疗中的应用效果[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(4): 466-468.

[2] 张洁, 王峰. 丹参川芎嗪注射液联合尿激酶治疗急性心肌梗死的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 487-491.

[3] 刘少云, 崔松, 于娜, 等. 瑞舒伐他汀联合环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死对血清VEGF-B和GDF-15水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(12): 1195-1199.

[4] Zaid S, Malik A, Goldberg J, *et al*. TCT CONNECT-104 incidence and predictors of 6-month readmission for acute myocardial infarction after transcatheter aortic valve replacement in the United States[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(17): B46.

[5] 陈军军, 张领, 李新峰. 替罗非班不同给药途径对经皮冠状动脉介入治疗急性心肌梗死病人的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(7): 1113-1116.

[6] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.

[7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8): 675-690.

[8] 熊巍, 叶华, 佘姝娅, 等. 麝香保心丸联合阿托伐他汀治疗急性心肌梗死的疗效观察[J]. 世界中医药, 2018, 13(5): 174-177.

[9] 陈庆梅, 朱成振, 时军, 等. 冠状动脉内弹丸式注射水化肝素钠治疗急性心肌梗死病人PCI术中无复流的疗效及安全性观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(5): 4.

[10] 尚双建, 孙美兰, 赵鑫. 美托洛尔联合依折麦布对老年心肌梗死患者功能康复及血清CyPA、PTX3水平的干预作用[J]. 中国临床研究, 2020, 33(8): 1041-1045.

[11] 滕继伟, 张辉, 冯达云, 等. 经血栓抽吸导管注射替罗非班治疗急性ST段抬高型心肌梗死的效果[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(1): 81-83.

[12] 张艳霞, 张一平. 替罗非班联合美托洛尔治疗急性心肌梗死的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(2): 331-334.

[13] Liu WC, Qi Q, Geng W, *et al*. Percutaneous coronary intervention for congenital absence of the right coronary artery with acute myocardial infarction: a case report and literature review[J]. Medicine, 2020, 99(5): e18981.

[14] Liblik K, Mulvagh SL, Hindmarch CCT, *et al*. Depression and anxiety following acute myocardial infarction in women[J]. Trends Cardiovasc Med, 2022, 32(6): 341-347.

[15] 李泉, 陈国宁, 李高俊. 艾司洛尔联合曲美他嗪治疗急性心肌梗死的疗效及对血清NT-proBNP、sST2、PTX3水平的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8): 975-977.

[16] 余航, 陈慧, 曹丽菲, 等. 急性心肌梗死患者血清脂蛋白相关磷脂酶A2的表达及其与冠状动脉病变程度和预后的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(5): 433-437.

[17] 党璋, 吴琼, 王娟, 等. GDF-15、sST2及cTnI在急性心肌梗死患者中的表达及其对预后的预测价值研究[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(2): 49-53.

[18] Vallabhajosyula S, Bell MR, Sandhu GS, *et al*. Complications in patients with acute myocardial infarction supported with extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 839.

[19] 王丽娟, 关晓燕, 张峰波. 急性心肌梗死患者外周血miR-208 sST2 CLU与左室重构的相关性[J]. 河北医学, 2021, 27(11): 1796-1801.

[20] Frampton J, Ortengren AR, Zeitler EP. Arrhythmias after acute myocardial infarction[J]. Yale J Biol Med, 2023, 96(1): 83-94.

（编辑：虞 瑛）