替罗非班联合硝普钠对急性心肌梗死介入术后患者的影响

刘定坤，谭玉文，郑 欢，李 炜，文晓雷
（株洲市二医院心血管内科，湖南株洲 412005）

摘要：目的 探讨替罗非班联合硝普钠在急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention，PCI）患者中的效果。**方法** 回顾性分析2019年6月至2022年6月本院收治的行PCI的97例AMI患者的临床资料，根据PCI术中用药方案的不同将患者分成替罗非班组（n = 48，替罗非班）和联合组（n = 49，替罗非班联合硝普钠）。比较两组术后即刻血流改善情况、术后2 h ST段回落情况、术前后血清心肌肌钙蛋白（cardiac troponin，cTn）I水平、术前后心功能指标［左心室舒张末期内径（left ventricular end diastolic diameter，LVEDD）及左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）］及术后3个月内主要不良心脏事件（major adverse cardiac event，MACE）发生率。**结果** 联合组血流改善率、ST段回落率分别为97.96%、95.92%，均明显高于替罗非班组的87.50%、83.33%（P < 0.05）；术后3 d，两组血清cTnI水平均低于术前（P < 0.05），且联合组明显较替罗非班组低（P < 0.05）；术后1个月，两组LVEDD均小于术前（P < 0.05），LVEF均大于术前（P < 0.05），且联合组上述心功能指标均明显较替罗非班组优（P < 0.05）；联合组MACE发生率4.08%，明显较替罗非班组的18.75%低（P < 0.05）。**结论** 在AMI患者PCI术中联合应用替罗非班与硝普钠，可有效促进ST段回落及冠状动脉血流恢复，明显改善心功能，显著降低血清cTnI水平和MACE发生风险。

关键词：替罗非班；硝普钠；急性心肌梗死；经皮冠状动脉介入治疗
中图分类号：R973 + .2；R972 + .4；R542.2 + 2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）12-1292-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.12.008

The effect of tirofiban combined with sodium nitroprusside on patients with acute myocardial infarction after interventional surgery

LIU Dingkun, TAN Yuwen, ZHENG Huan, LI Wei, WEN Xiaolei
（*Department of Cardiology, Zhuzhou Second Hospital, Zhuzhou 412005, Hunan Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the effect of tirofiban combined with sodium nitroprusside in patients with acute myocardial infarction（AMI）undergoing percutaneous coronary intervention（PCI）. ***Methods*** The clinical data of 97 patients with AMI who underwent PCI in our hospital from June 2019 to June 2022 were retrospectively analyzed, and the patients were divided into tirofiban group（n=48, tirofiban）and combination group（n=49, tirofiban combined with sodium nitroprusside）according to different medication regiments during PCI. Immediate postoperative blood flow improvement, ST segment regression at 2 h after surgery, serum cardiac troponin（cTn）I level before and after surgery, indexes of cardiac function before and after surgery［left ventricular end-diastolic diameter（LVEDD）and left ventricular ejection fraction（LVEF）］and the incidence of major adverse cardiac event（MACE）within 3 months after surgery were compared between the two groups. ***Results*** The blood flow improvement rate and ST segment regression rate in the combination group were 97.96% and 95.92%, respectively, which were obviously higher than those in the tirofiban group（87.50% and 83.33%）（P<0.05）. On the 3rd day after operation, the level of serum cTnI in the two groups were lower than those before operation（P<0.05）, and the combination group was obviously lower than the tirofiban group（P<0.05）. One month after operation, the LVEDD in both groups were lower than those before operation（P<0.05）, and the LVEF were higher than

收稿日期：2023-01-03
作者简介：刘定坤，副主任医师，研究方向：心血管介入治疗。

those before operation ($P<0.05$), and the above cardiac function indexes in the combination group were obviously better than those in the tirofiban group ($P<0.05$). The incidence of MACE in the combination group was obviously lower (4.08%) than that in the tirofiban group (18.75%) ($P<0.05$). ***Conclusion*** Combined application of tirofiban and sodium nitroprusside during PCI in patients with AMI can effectively promote ST segment regression and coronary blood flow recovery, obviously improve cardiac function, and significantly reduce serum cTnI level and the risk of MACE.

Key words: tirofiban; sodium nitroprusside; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention

急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）为心内科常见危重症，经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention，PCI）为其优先救治方案，可快速疏通梗死动脉，恢复再灌注，挽救患者生命[1]。但研究显示，PCI 开展过程中可能出现血栓破裂、脱落，致远端血管受阻，从而使血流减慢甚至发生无复流情况，进而影响预后[2]。

替罗非班属于血小板 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂，可通过与相应受体发生作用而发挥抗血小板聚集效应，有助于调节冠状动脉血流，减少无复流现象的发生[3]，故临床常在接受 PCI 的 AMI 患者中应用替罗非班进行治疗。此外，硝普钠在改善心肌灌注方面亦具有显著价值[4]。有学者指出，替罗非班联合硝普钠用于 AMI 患者 PCI 术有助于改善术后血流及心功能[5]。但该类研究目前仍缺乏充分的循证依据。为此，本研究系统性分析替罗非班联合硝普钠用于 PCI 术后 AMI 患者的疗效，旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

对 2019 年 6 月至 2022 年 6 月在本院行 PCI 的 97 例 AMI 患者的临床资料行回顾性分析，根据 PCI 术中用药方案的不同分成替罗非班组（$n=48$）和联合组（$n=49$）。在伦理审查通过后开展（2022 年第 318 号）。纳入标准：①符合《内科学》[6] 中 AMI 诊断标准。②胸痛持续时间≥ 0.5 h，使用硝酸酯类药物后仍未减轻。③存在 ST 段抬高情况。④发病时间＜ 12 h。⑤年龄 40 ～ 75 岁。⑥资料齐全。排除标准：①近半年内有外科手术及创伤史。②再发性 AMI 心源性休克。③其他器官严重功能损害。④入组时收缩压 / 舒张压≥ 180/110 mmHg 或收缩压＜ 90 mmHg。⑤ PCI 术前已行溶栓治疗。⑥患有血液病。⑦对受试药物过敏。

1.2 方法

所有患者入院后开展 PCI 术，术前 0.3 g 阿司匹林（0.3 g/ 片，20190418、20210926，恒诚制药集团淮南有限公司）和 0.6 g 氯吡格雷（25 mg/ 片，20190410、20210314，石药集团欧意药业有限公司）嚼服，静脉推注 100 μg/kg 肝素（2 ml ： 12 500 单位，上海上药第一生化药业有限公司）。术中替罗非班组在导丝通过梗死动脉后先实施球囊扩张，随后向冠状动脉内注入 10 μg/kg 替罗非班［100 ml ：盐酸替罗非班 5 mg 与氯化钠 0.9 g，远大医药（中国）有限公司］，3 min 内给药完成，随后持续静脉泵入，泵入速度为 0.15 μg/（kg·min），持续用药 48 h。联合组在替罗非班组基础上应用硝普钠（50 mg，华润双鹤药业股份有限公司），即在替罗非班用药后将 200 μg 硝普钠通过导管注入冠状动脉内，支架植入后再给药 1 次，用量同前。给药后注意观察患者血压、心脏情况，如有异常，及时进行对症处理。术后应用阿司匹林（一日 1 次，每次 100 mg）及氯吡格雷（一日 1 次，每次 75 mg）至少 1 年。同时结合病况长期使用他汀类及其他心内科药物。

1.3 观察指标

1.3.1 血流改善情况

术后即刻，通过血流分级（thrombolysis in myocardial infarction，TIMI）判定两组血流改善情况。TIMI 依据冠状动脉血管远端造影剂显示情况，其中无血流灌注为 0 级，少量血流灌注为Ⅰ级，部分血流灌注为Ⅱ级，完全恢复灌注为Ⅲ级[7]。Ⅱ～Ⅲ级视为血流获得有效改善，计算血流改善率。

1.3.2 ST 段回落情况

分析术前、术后 2 h 的 18 导联心电图结果，依据 ST 段抬高总和与总回落百分比（resolution of the sum of ST-segment elevation，sumSTR）判定 ST 段回落情况。SumSTR ≥ 70% 为完全回落，30% ～ 70% 为部分回落，< 30% 为无回落[8]。ST 段回落率 =（完全回落例数 + 部分回落例数）/ 总例数 ×100%。

1.3.3 心肌肌钙蛋白（cardiac troponin，cTn）I 水平

术前及术后 3 d 采集两组患者空腹静脉血 3 ml，以 1 500 *g* 离心力处理 10 min 后取上清液，采用免疫化学发光法检测血清 cTnI 水平。

1.3.4 心功能指标

术前及术后 1 个月复查，通过多普勒彩超测定两组患者左心室舒张末期内径（left ventricular end diastolic diameter，LVEDD）及左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）。

1.3.4 主要不良心脏事件（major adverse cardiac event，MACE）

统计术后 3 个月内 MACE（包括再梗死、心绞痛、心力衰竭及心因性死亡等）发生情况，计算 MACE 发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理，计量资料经 S-W 检验确认符合正态分布，采用（$\bar{x}\pm s$）描述，组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对样本 *t* 检验；计数资料用 *n*（%）描述，采用 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

两组性别、年龄、梗死相关动脉及合并症等一般资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 血流改善情况

联合组血流改善率高于替罗非班组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	联合组（*n*=49）	替罗非班组（*n*=48）	χ^2/t值	*P*值
性别/*n*（%）				
男	27（55.10）	31（64.58）	0.907	0.341
女	22（44.90）	17（35.42）		
年龄/岁	61.27±5.70	62.58±6.13	1.090	0.278
发病至PCI时间/h	7.23±2.06	7.41±2.39	0.398	0.692
梗死相关动脉/*n*（%）				
前降支	27（55.10）	29（60.42）	0.685	0.710
回旋支	5（10.20）	6（12.50）		
右冠状动脉	17（34.69）	13（27.08）		
支架长度/mm	20.51±5.36	19.78±5.04	0.691	0.491
合并症/*n*（%）				
高血压	21（42.86）	23（47.92）	0.250	0.617
糖尿病	9（18.37）	6（12.50）	0.639	0.424
血脂异常	15（30.61）	18（37.50）	0.512	0.474
生活方式/*n*（%）				
吸烟	17（34.69）	14（29.17）	0.341	0.559
饮酒	13（26.53）	15（31.25）	0.263	0.608

表 2 两组 TIMI 比较［*n*（%）］

Table 2 Comparison of TIMI between the two groups［*n*（%）］

组别	0级	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	血流改善率
联合组（*n*=49）	0（0.00）	1（2.04）	3（6.12）	45（91.84）	48（97.96）
替罗非班组（*n*=48）	0（0.00）	6（12.50）	4（8.33）	38（79.17）	42（87.50）
χ^2值					3.962
*P*值					0.047

2.3 ST 段回落率

联合组 ST 段回落率高于替罗非班组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 血清 cTnI 水平

术前两组血清 cTnI 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）。术后 3 d，两组血清 cTnI 水平均较术前降低，且联合组明显低于替罗非班组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4。

表 3 两组 ST 段回落率比较［n(%)］

Table 3 Comparison of ST segment fall rates between the two groups［n(%)］

组别	完全回落	部分回落	无回落	回落率
联合组(n=49)	41(83.67)	6(12.24)	2(4.08)	47(95.92)
替罗非班组(n=48)	29(60.42)	11(22.92)	8(16.67)	40(83.33)
χ^2值				4.153
P值				0.042

表 4 两组血清 cTnI 水平比较 ($\bar{x}\pm s$，单位：μg/L)

Table 4 Comparison of serum cTnI levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: μg/L)

组别	术前	术后3 d	t值	P值
联合组(n=49)	0.53±0.16	0.21±0.06	13.109	0.000
替罗非班组(n=48)	0.57±0.18	0.28±0.08	10.200	0.000
t值	1.157	4.868	–	–
P值	0.250	0.000	–	–

2.5 心功能指标

术前两组 LVEDD 及 LVEF 差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后 1 个月，两组 LVEDD 均较术前缩小，LVEF 均较术前升高，且联合组 LVEDD 小于替罗非班组，LVEF 高于替罗非班组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 5。

2.6 MACE 发生率

术后 3 个月内，联合组发生再梗死 1 例、心绞痛 1 例，MACE 发生率为 4.08%；替罗非班组发生再梗死 2 例、心绞痛 3 例、心力衰竭 3 例、心因性死亡 1 例，MACE 发生率为 18.75%。联合组 MACE 发生率低于替罗非班组，差异有统计学意义 ($\chi^2=5.189$，$P=0.023$)。

3 讨论

AMI 患者若未获及时救治，死亡风险较高。AMI 治疗原则是迅速恢复冠状动脉血运，挽救心肌。PCI 为一项心内科微创技术，可有效疏通梗死动脉，改善缺血区血流，但心肌的再灌注无法获得充分保证，部分患者可发生无复流现象[9]。目前，临床常在 PCI 术中应用抗血栓药物以改善冠状动脉血流，增加再灌注，降低无复流现象发生率[10]。替罗非班为常用的抗血小板药物。查爽英等[11]的研究表明，在 PCI 中辅助应用该药可促进 AMI 患者冠状动脉再灌注，明显改善心功能。但有学者发现，微血管痉挛与 AMI 患者 PCI 术中无复流有一定关系[12]。仅采取替罗非班无法实质性地改善 AMI 患者因疼痛、紧张所致的微血管痉挛，故 PCI 术中应用该抗血小板药物对恢复患者血流灌注的效果有限。近年来有研究显示，硝普钠可凭借强大的舒张血管效应而解除 AMI 患者微血管痉挛，增加心肌血供[13]。故为使 AMI 患者 PCI 术后获益更大，本研究分析上述两药在 AMI 患者 PCI 中的应用效果，旨在为日后更好地治疗 AMI 提供指导依据。

TIMI 及 ST 段回落情况可反映 AMI 患者治疗后心肌再灌注情况，ST 段回落、TIMI 达到Ⅱ～Ⅲ级表示患者心肌灌注得到有效恢复[14]。本研究结果显示，联合组术后即刻血流改善率及 ST 段回落率分别为 97.96%、95.92%，明显高于替罗非班组的 87.50%、83.33%，提示替罗非班联合硝普钠能更好地改善 AMI 患者心肌血流。究其原因，替罗非班可与血小板上的特异受体结合，影响血小板聚集的最后途径，

表 5 两组心功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of cardiac function indexes between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	LVEDD/mm		t值	P值	LVEF/%		t值	P值
	术前	术后1个月			术前	术后1个月		
联合组(n=49)	50.27±5.06	43.49±4.12	7.273	0.000	42.77±6.14	52.91±6.36	8.029	0.000
替罗非班组(n=48)	51.76±5.91	46.29±3.48	5.526	0.000	41.35±5.20	48.52±5.48	6.576	0.000
t值	1.335	3.612	–	–	1.237	3.639	–	–
P值	0.185	0.000	–	–	0.219	0.000	–	–

继而降低血小板聚集率，减少 PCI 术中微血栓的形成；同时，减少血小板活化过程中炎症物质的生成，控制炎症，从而调节血流并减少无复流情况的发生[15—16]。硝普钠是一种强效血管扩张剂，其作用机制与硝酸酯类药物一致，可诱导血管内皮细胞产生一氧化氮，并能影响鸟苷酸环化酶，使其活性增强，继而升高环磷酸鸟苷水平，促使 PCI 术中微血管舒张，利于改善无复流 AMI 患者的再灌注[17—18]。上述两药联合，较单用替罗非班对冠状动脉血流的调节作用更强，更有助于促进缺血区恢复再灌注。本研究结果显示，术后 1 个月联合组 LVEDD、LVEF 的改善效果优于替罗非班组，联合疗法可更快、更有效地恢复心肌血流，利于逆转心功能损伤。

CTnI 是一种存在于心肌内的调节蛋白，当心肌长时间缺血时血清 cTnI 水平异常升高，故血清 cTnI 水平可反映心肌损害程度[19]。本研究结果显示，术后 3 d 联合组血清 cTnI 水平的下调幅度较替罗非班组大，提示替罗非班联合硝普钠可更显著地减轻心肌损伤，下调 AMI 患者血清 cTnI 水平。在 PCI 开展期间，球囊扩张、支架植入等操作易导致脱落的栓子或斑块中脂质物质等堵塞动脉血管，并诱导血小板凝聚，引起微循环紊乱，从而增加术后 MACE 发生风险[20]。在本研究中，联合组 MACE 发生率明显低于替罗非班组，这是因为替罗非班与硝普钠能协同疏通冠状动脉血管，有效调节局部微循环。此外，梁春芳等[21]研究表明，血清 cTnI 水平和 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生风险呈正相关。故本研究疗法通过有效下调血清 cTnI 水平，有助于降低 AMI 患者术后 MACE 发生风险。

4 结论

替罗非班联合硝普钠在 AMI 患者 PCI 术中应用，可有效促进 ST 段回落，明显增加冠状动脉血流，下调血清 cTnI 水平，改善心功能，并有助于预防 MACE 的发生。本研究观察时间较短，导致远期效果尚不明确，故后期将延长观察时间，以充分了解该疗法的应用优势。

参考文献：

[1] Main A, Saw J. Percutaneous coronary intervention for the treatment of spontaneous coronary artery dissection[J]. Interv Cardiol Clin, 2019, 8(2): 199-208.

[2] Wang K, Zhang J, Zhang N, *et al*. Combined primary PCI with multiple thrombus burden reduction therapy improved cardiac function in patients with acute anterior myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2019, 60(1): 27-36.

[3] 淡增刚, 淡争国. 盐酸替罗非班对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者介入术后无复流发生率及外周血相关指标的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(8): 922-924.

[4] 刘瑾春, 魏华, 李宁, 等. 急诊PCI冠脉内应用硝普钠与替罗非班对术后无复流和远期预后的影响[J]. 中国医学工程, 2020, 28(10): 44-48.

[5] 范佛远, 黄秀玲, 刘东燊. 经抽吸导管注射替罗非班联合硝普钠对急性ST段抬高型心肌梗死患者的应用效果[J]. 中国医药科学, 2022, 12(24): 138-141.

[6] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 284-292.

[7] 孟红社. 替格瑞洛对急性心肌梗死PCI术后TIMI血流分级及血小板的影响[J]. 上海医药, 2018, 39(5): 29-31.

[8] 苏荏, 张琳, 任宇超, 等. STEMI患者NT-proBNP水平对急诊直接PCI后ST段回落的预测能力[J]. 广东医学, 2017, 38(20): 3138-3142.

[9] 周清, 段伟, 岳翠, 等. 冠状动脉内应用替罗非班或尼可地尔对急性ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后临床效果的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(8): 702-706.

[10] Velibey Y, Guvenc TS, Demir K, *et al*. Effects of bailout tirofiban on in-hospital outcomes and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention[J]. Angiology, 2019, 70(5): 431-439.

[11] 查爽英, 冯六六, 刘天华, 等. 早期应用替罗非班对急诊ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后机体状况的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(3): 89-93.

[12] 廖开历, 蓝璧高. 尼可地尔联合替罗非班对老年ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术术后即刻心肌血流灌注和预后的影响[J]. 广西医学, 2019, 41(23): 3005-3008.

[13] 陈千生, 方勇. 替罗非班和硝普钠冠状动脉内灌注联合血栓抽吸导管在急性心肌梗死介入治疗中的应用[J]. 中国医药科学, 2020, 10(20): 186-188.

[14] 汤瑜. 急性心肌梗死行PCI术患者联合血栓抽吸与替罗非班

治疗的疗效及对cTnT水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(2): 184-188.

[15] Kang SX, Meng XM, Li J. Effect of tirofiban injection on vascular endothelial function, cardiac function and inflammatory cytokines in patients with acute myocardial infarction after emergency percutaneous coronary intervention[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(1): 9-15.

[16] Karathanos A, Lin Y, Dannenberg L, *et al*. Routine glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitor therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis[J]. Can J Cardiol, 2019, 35(11): 1576-1588.

[17] 雷晓敏, 曹蕊. 冠状动脉内注射硝普钠对行经皮冠状动脉介入术急性心肌梗死患者心血管事件及左室功能的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(10): 1323-1325.

[18] 王德良, 索蒲霞, 王新华, 等. 冠脉内应用重组人尿激酶原联合硝普钠在急性心肌梗死患者介入术中的疗效观察[J]. 河北医药, 2022, 44(2): 188-191.

[19] Lee KK, Bularga A, O'Brien R, *et al*. Troponin-guided coronary computed tomographic angiography after exclusion of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(14): 1407-1417.

[20] 陈国雄, 邹金林, 袁晓旭, 等. 替罗非班、尼可地尔联合肾上腺素冠脉内给药对急性ST段抬高型心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入患者心肌灌注及短期预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(7): 826-830.

[21] 梁春芳, 陈子辉, 董艳章. 血清HMGB1、sTLT-1水平与急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后不良心血管事件的关系[J]. 中国医药导报, 2020, 17(2): 56-60.

（编辑：沈佳婕）

广 告 索 引

封二 山东罗欣药业集团股份有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插 1 赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插 2 山东齐鲁制药集团有限公司
1278页：公益广告