

• 论著-临床研究 •

替罗非班联合呋塞米对急性心肌梗死伴心力衰竭患者行急诊 PCI 后临床预后的影响

唐茜¹ 王玉² 程景林¹

[摘要] 目的:分析替罗非班联合呋塞米对急性心肌梗死(AMI)伴心力衰竭患者行急诊经皮冠状动脉介入(PCI)后临床预后的影响。方法:选取我院 2017 年 1 月—2019 年 3 月期间收治的 80 例 AMI 伴心力衰竭患者,随机分为观察组、对照组,各 40 例,均行急诊 PCI,并在对症治疗的基础上给予小剂量呋塞米静脉注射,观察组加用替罗非班。对比两组患者心功能变化及术后再灌注指标的差异,并对比其术后 6 个月内主要不良心血管事件(MACE)发生情况。结果:两组 PCI 术后 30 d LVEF、LVEDD、LVESD 与术后 7 d 检测结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组术后 7 d、术后 30 d LVEF 高于同期对照组,LVEDD、LVESD 均低于同期对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组术后即刻校正心肌梗死溶栓试验(TIMI)帧数低于对照组,其 ST 段回落 $>50\%$ 占比高于后者,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组失访 1 例,对照组失访 3 例,其他患者均获得有效随访,随访时间均 ≥ 6 个月。观察组随访期间 MACE 发生率为 2.56%,低于对照组的 21.62%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:对于 AMI 伴心力衰竭患者而言,急诊 PCI 术中及术后联合应用替罗非班能够改善左室功能、提高心肌再灌注水平,有助于降低患者术后 MACE 发生风险。

[关键词] 替罗非班;呋塞米;急性心肌梗死;心力衰竭;经皮冠状动脉介入

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.07.001

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Effect of tirofiban combined with furosemide on clinical prognosis of patients with acute myocardial infarction and heart failure after emergency PCI

TANG Qian¹ WANG Yu² CHENG Jinglin¹

(¹Department of Emergency Medicine, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230601, China; ²Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University)

Corresponding author: CHENG Jinglin, E-mail: chjl201102@163.com

Abstract Objective: To analyze the effect of tirofiban combined with furosemide on the clinical prognosis of patients with acute myocardial infarction(AMI) and heart failure after emergency percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods:** Eighty patients with AMI complicated with heart failure in our hospital from January 2017 to March 2019 were selected and randomly divided into observation group and control group, 40 cases in each group. All patients underwent emergency PCI, and on the basis of symptomatic treatment, low-dose furosemide was given intravenous injection, and tirofiban was added to the observation group. The changes of cardiac function and postoperative reperfusion indexes were compared between the two groups, and the occurrence of major adverse cardiovascular events(MACE) within 6 months after operation were compared. **Results:** The LVEF, LVEDD and LVESD of the two groups at 30 d after PCI were not significantly different from those at 7 d after PCI($P>0.05$). LVEF of the observation group was higher than that of the control group at 7 d and 30 d after PCI, while LVEDD and LVESD of the observation group were lower than those of the control group($P<0.05$). The number of TIMI frames in the observation group was lower than that in the control group, and the percentage of ST segment resolution $>50\%$ in the observation group was higher than that in the control group($P<0.05$). One case was lost in the observation group and three cases in the control group. The other patients were followed up for more than 6 months. The incidence of MACE was 2.56% in the observation group, which was lower than 21.62% in the control group($P<0.05$). **Conclusion:** For AMI patients with heart failure, tirofiban can improve left ventricular function and myocardial reperfusion level during and after PCI, which is helpful to reduce the risk of MACE.

Key words tirofiban; furosemide; acute myocardial infarction; heart failure; percutaneous coronary intervention

¹安徽医科大学第二附属医院急诊内科(合肥,230601)

²安徽医科大学第二附属医院肾脏内科

通信作者:程景林,E-mail:chjl201102@163.com

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由不稳定粥样斑块破裂所致血管损伤, 继而引发的血小板及凝血系统激活、血栓形成以及心肌缺血, 是内科疾病中致死率最高的疾病^[1]。急诊经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是当前临床治疗 AMI 的首选方式, 对于因心肌细胞缺血坏死合并心力衰竭的患者而言, 指南推荐加用以呋塞米为代表的袢利尿剂^[2]。然而, 也有研究发现, 对于 AMI 合并心力衰竭患者而言, 即便 PCI 术中置入支架后梗死相关动脉血流分级达到心肌梗死溶栓试验 (Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial, TIMI) 3 级及以上, 仍有约 25% 的心肌组织尚未恢复正常血流灌注^[3]。因此, 在 PCI 的基础上寻找进一步改善患者微循环再灌注、减少再灌注损伤的方法, 是提高患者预后的关键。替罗非班是一种血小板糖蛋白 (glycoprotein, GP) II b/III a 受体拮抗剂, 在改善心肌微循环灌注、减轻心肌细胞缺血性损伤方面具有积极作用^[4]。本研究旨在明确替罗非班联合呋塞米对

AMI 伴心力衰竭患者行 PCI 术后临床预后的影响, 从而为临床治疗方案的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将我院 2017 年 1 月—2019 年 3 月期间收治的 80 例 AMI 伴心力衰竭患者纳入此次前瞻性对照研究。受试者选取标准: ①符合 AMI 临床诊断标准, 明确合并心力衰竭^[5]; ②发病至入院时间 < 12 h, 于发病 12 h 内接受急诊 PCI 治疗; ③对此次研究知情同意且自愿参与。排除标准: ①对研究所用药物有过敏史; ②存在抗凝治疗禁忌证; ③入组前 48 h 内有血栓溶解药物使用史; ④合并陈旧性心肌梗死、冠脉支架植入史/冠脉搭桥史、难以控制的高血压。使用随机数字表法, 将患者分别纳入观察组、对照组, 两组各 40 例, 两组患者年龄、性别、发病至 PCI 时间、梗死部位、Killip 心功能分级等进行组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本临床研究已征得我院医学伦理委员会批准 (批号: UB161205)。

表 1 两组患者一般临床资料比较

例 (%)

组别	例数	年龄/岁	发病至 PCI 时间/h	性别		梗死部位			Killip 分级/例 (%)		
				男	女	前壁	下壁	其他	II 级	III 级	IV 级
观察组	40	62.21±	3.79±	25	15	21	12	7	11	11	19
		10.73	0.81	(62.50)	(37.50)	(52.50)	(30.00)	(17.50)	(27.50)	(27.50)	(47.50)
对照组	40	59.66±	3.85±	22	18	21	13	6	13	10	17
		10.25	0.90	(55.00)	(45.00)	(52.50)	(32.05)	(15.00)	(32.50)	(25.00)	(42.50)
t/χ^2		1.087	0.313	0.464	0.464		0.058	0.092	0.238	0.065	0.202
P		0.280	0.755	0.496	0.496		0.809	0.762	0.626	0.799	0.653

1.2 治疗方案

两组均接受急诊 PCI 治疗, 治疗均由同组医护人员完成。急诊入院后立即予 18 导联体表心电图检查, 完善血常规、心肌酶、电解质、肾功能、血脂、凝血等常规综合检查, 口服 300 mg 阿司匹林及 300 mg 氯吡格雷, 停用抗生素、非类固醇消炎药、环孢菌素、双胍类降糖药等可能产生肾毒性的药物, 行造影剂过敏及 Allen's 试验。参照冠脉造影介入标准及规范, 自右侧桡动脉或股动脉以 Seldinger's 法穿刺置管, 确定冠脉病变位置及血管狭窄程度, 处理梗死相关动脉, 留置药物洗脱支架。冠脉介入治疗成功标准: 梗死相关动脉远端血流达到 TIMI 3 级 (灌注良好, 3 个心动周期内造影剂完全充盈梗死相关动脉远端血管), 残余狭窄 ≤ 30%。术后给予抗血小板、抗凝、调脂、调节血压/血糖等常规内科综合治疗。

两组 PCI 术中及术后即刻均给予呋塞米 20~40 mg 静脉注射。在此基础上, 观察组加用替罗非

班; 急诊 PCI 期间给予 10 μg/kg 替罗非班冠脉内注射^[6], 1~3 min 内注射完毕, 而后以 1.5 μg/(kg·h) 持续静脉泵入, 持续 24~36 h。

1.3 观察指标

对比两组患者心功能变化及术后再灌注指标的差异, 并对比其术后 6 个月内主要不良心血管事件 (major adverse cardiac event, MACE) 发生情况。采用美国 GE 公司提供的 LOGIQ C9 多普勒彩色超声诊断仪检测心功能指标, 心功能指标包括术后 7 d 及术后 30 d 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD) 和左室收缩末期内径 (left ventricular end systolic diameter, LVESD)。采用冠状动脉造影评价术后即刻 TIMI 3 级血流占比、校正 TIMI 帧数, 采用心电图统计 ST 段回落 > 50% 占比。采用电话随访、门诊复诊等形式, 对患者进行为期 6 个月的随访, 记录两组患者随访期间 MACE 发生情况, MACE

包括再发心肌梗死、再发心力衰竭、恶性心律失常以及猝死。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计学软件分析本研究相关数据,计数资料以(例数/百分比)即($n/\%$)表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用双侧 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能变化

两组 PCI 术后 30 d LVEF、LVEDD、LVESD 与术后 7 d 检测结果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组术后 7 d、术后 30 d LVEF 高于同期对照组,LVEDD、LVESD 均低于同期对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者心功能变化比较

组别	时期	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm
观察组($n=40$)	PCI 术后 7 d	52.91±8.43 ¹⁾	42.65±3.18 ¹⁾	33.26±4.01 ¹⁾
	PCI 术后 30 d	54.26±8.35 ¹⁾	43.07±3.31 ¹⁾	32.08±4.19 ¹⁾
对照组($n=40$)	PCI 术后 7 d	49.11±9.46	49.48±4.33	37.08±4.10
	PCI 术后 30 d	50.11±9.94	49.25±4.37	37.11±4.26

与对照组同时期比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 术后再灌注情况

观察组术后即刻校正 TIMI 帧数低于对照组,其 ST 段回落 $> 50\%$ 占比高于后者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 MACE 发生情况

观察组失访 1 例,对照组失访 3 例,其他患者均获得有效随访,随访时间均 ≥ 6 个月。观察组随访期间 MACE 发生率为 2.56%,低于对照组的 21.62%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者术后再灌注情况比较

组别	例数	TIMI 3 级血流	校正 TIMI 帧数	ST 段回落 $> 50\%$
观察组	40	40(100.00)	23.11±4.25	38(95.00)
对照组	40	35(87.50)	28.06±4.70	31(77.50)
t/χ^2		3.413	4.941	5.165
P		0.065	0.000	0.023

表 4 两组患者随访期间 MACE 发生情况比较

组别	例数	再发心肌梗死	再发心力衰竭	恶性心律失常	猝死	合计
观察组	39	1(2.56)	0	0	0	1(2.56)
对照组	37	4(10.81)	3(8.11)	1(2.70)	0	8(21.62)
t/χ^2		0.973	1.501			4.906
P		0.324	0.221	0.487 ^{a)}		0.027

注:^{a)} Fisher 确切概率法检验。

3 讨论

心力衰竭和心源性休克是 AMI 患者的主要死因,研究显示,若 AMI 患者左室收缩单位损害达到 20%~30%,即出现心力衰竭体征,而损害超过 40%时,常发生心源性休克,随着患者心力衰竭的发生和发展,药物治疗的效果逐渐下降;Killip 分级 II、III 级者,药物治疗病死率为 17%、38%,而 Killip 分级 IV 级者,单纯药物治疗时,其病死率可达 81%^[7]。对于合并心力衰竭的 AMI 患者而言,急诊 PCI 有助于及时开通梗死相关血管、挽救濒死心肌,对于改善患者预后及生存质量至关重要。

呋塞米是临床常用袪利尿剂,能够抑制肾小管髓袢对氯化钠的主动重吸收作用,从而下调组织间渗透压梯度差,促进水、钠、氯的排泄,鉴于大剂量袪利尿剂可能导致或加剧患者肾功能受损^[8],本研

究采取小剂量呋塞米给药形式,以期在保证治疗安全性的前提下,尽可能改善心力衰竭所致水肿症状,并避免反复、大剂量呋塞米应用所致利尿剂抵抗现象^[9]。

替罗非班是一种 GP II b/III a 受体拮抗剂,通过 RGD 序列占据 II b/III a 的交联位点,竞争性地抑制纤维蛋白介导的血小板聚集,在应用双联抗血小板药物的基础上,联合替罗非班能够更有效地发挥抗血小板聚集作用,从而达到抑制血栓形成的目的。既往研究结果显示,早期给予替罗非班有助于改善梗死相关血管血流,提高再灌注治疗效果^[10];亦有报道指出,冠脉内给予替罗非班,对于提高冠脉灌注有着积极意义^[11]。本研究观察组在急诊 PCI、常规综合治疗及呋塞米静注的基础上加用替罗非班冠脉内注射及持续静脉泵入,结果显示,与

对照组相比,观察组术后 7 d、术后 30 d LVEF 改善更为明显,且 LVEDD、LVESD 均低于后者,说明替罗非班在改善远端微循环功能、促进心外膜下大血管开放方面发挥了积极作用,其机制考虑与替罗非班在抑制血小板聚集、减少病变部位血栓负荷以及降低炎性物质释放、改善内皮功能等方面的药理机制有关^[12]。同时,有研究发现,替罗非班不仅能够缩小梗死面积、促进心功能改善,还可提高心肌细胞水平再灌注,对于心肌无复流区坏死面积的缩小亦有着重要作用^[13]。而本研究结果显示,观察组术后即刻校正 TIMI 帧数低于对照组,其 ST 段回落 >50% 占比高于后者,进一步印证了替罗非班在促进心肌灌注恢复、降低冠脉残余狭窄方面的作用。

随着患者梗死相关区域微循环状态的改善及心肌细胞再灌注的早期恢复,患者梗死边缘血液供应显著改善,这一变化一方面有助于缩小心肌梗死范围,另一方面,对于降低患者 MACE 风险亦有着积极意义^[14]。得益于这一优势,观察组术后 6 个月 MACE 发生率显著低于对照组,该结果亦表明,替罗非班能够通过改善患者左室收缩功能、提高心肌灌注、促进心外膜下血管开放等多种机制,改善患者的预后。需要注意的是,本研究随访时间较短,未能明确替罗非班联合呋塞米对患者中远期预后的影响,将在日后的研究中进一步扩大样本量、延长随访时间,以明确患者中远期临床预后,从而为该治疗方案的推广应用夯实循证医学基础。

总体而言,对于 AMI 伴心力衰竭患者而言,急诊 PCI 术中及术后联合应用替罗非班能够改善左室功能、提高心肌再灌注水平,有助于降低患者术后 MACE 发生风险,值得进一步关注与应用。

参考文献

- [1] Ioacara S, Popescu AC, Tenenbaum J, et al. Acute Myocardial Infarction Mortality Rates and Trends in Romania between 1994 and 2017 [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 17(1): 285.
- [2] 侯清灏, 靳春荣, 白雪琦, 等. 血清 3-NT 与急性 ST 段抬高型心肌梗死的相关性及其对行急诊经皮冠状动脉介入术后 1 年预后的预测价值 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(3): 233-237.
- [3] Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258: 17-23.
- [4] 何跃辉, 王会娟, 陈狄. 替罗非班对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者心血管内皮功能与血小板活化的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(7): 656-659.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [6] 陈晴晴, 程景林, 李雪翔. 替罗非班联用硝酸甘油对 STEMI 患者 PCI 术中无复流的影响 [J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2021, 21(8): 226-227, 232.
- [7] 毛焕元, 曹林生. 心脏病学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1116-1117.
- [8] 许立荣. 冻干重组人脑利钠肽联合呋塞米治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的临床研究 [J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2021, 21(3): 157-158.
- [9] 葛振嵘, 姜述斌, 帕尔哈提·吐尔逊, 等. 新活素联合小剂量速尿治疗急性心肌梗死合并心力衰竭疗效评价 [J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(1): 100-104.
- [10] 李泽, 陈立新. 替罗非班给药时机对急性非 ST 段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗临床效果影响 [J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(1): 97-98.
- [11] 张建新, 胡大军, 杜巍, 等. 不同剂量替罗非班对行 PCI 治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的疗效 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(2): 179-185.
- [12] Giordano A, D'Angelillo A, Romano S, et al. Tirofiban induces VEGF production and stimulates migration and proliferation of endothelial cells [J]. *Vascul Pharmacol*, 2014, 61(2-3): 63-71.
- [13] Lapostolle F, Van't Hof AW, Hamm CW, et al. Morphine and Ticagrelor Interaction in Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: ATLANTIC-Morphine [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19(2): 173-183.
- [14] 杨宇, 梁梅冰, 许顶立. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入术联合应用盐酸替罗非班对心功能和血浆 B 型利钠肽的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(16): 1866-1869.

(收稿日期: 2021-03-08)