

论著·临床研究

经皮冠状动脉介入联合替罗非班治疗对 STEMI 患者 MHR 比值及血清 CK、CK-MB、cTnT 水平的影响*

魏莉娟¹, 吴琳娜¹, 曾忠义¹, 曹晓涛¹, 刘方久²

(1. 四川大学华西医院, 四川成都 610041; 2. 遂宁市中心医院输血科, 四川遂宁 629000)

摘要:目的 探究经皮冠状动脉介入(PCI)联合替罗非班治疗对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)及血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 T(cTnT)水平的影响。方法 回顾性分析四川大学华西医院行 PCI 治疗的 105 例 STEMI 患者临床资料,其中 51 例接受 PCI 的同时予以替罗非班治疗(观察组),另 54 例则未给予替罗非班治疗(对照组)。比较两组治疗前及治疗 12 h 后心肌损伤指标(CK、CK-MB、cTnT)、MHR 水平差异,记录两组梗死再灌注情况[术后 1.5 h 心肌梗死溶栓治疗(TIMI)3 级血流、心肌灌注分级(TMP)3 级、心电图 ST 段回落 $\geq 50\%$ 比例]、心室重构指标[I 型前胶原羧基端肽(P I CP)、III 型前胶原氨基端肽(P III NP)、分化生长因子 15(GDF15)]、住院期间出血事件发生率差异。结果 治疗 12 h 后,两组心肌损伤指标(CK、CK-MB、cTnT 水平)及 MHR 水平均较治疗前升高($P < 0.05$),且对照组高于观察组($P < 0.05$)。术后 1.5 h 时,观察组 TIMI 3 级、TMP 3 级发生率及心电图 ST 段回落 $\geq 50\%$ 比例均高于对照组($P < 0.05$)。治疗 4 周后,观察组心室重构指标(P I CP、P III NP、GDF15 水平)明显低于对照组($P < 0.05$)。两组住院期间出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 替罗非班联合 PCI 对 STEMI 患者治疗效果显著,可减轻患者术后炎症反应,并降低心肌损伤程度,还能促进患者梗死再灌注,且未增加术后出血风险,于减少心室重构也有积极意义。

关键词:急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 替罗非班; 肌酸激酶同工酶; 肌钙蛋白 T

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.08.019

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2019)08-0968-04

文献标识码:A

Effect of percutaneous coronary intervention combined with tirofiban on MHR ratio and serum levels of CK,CK-MB and cTnT in STEMI patients*

WEI Lijuan¹, WU Linna¹, ZENG Zhongyi¹, CAO Xiaotao¹, LIU Fangjiu², JIANG Qin³, WANG Xin⁴

(1. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;

2. Department of Blood Transfusion, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

Abstract: Objective To explore the effects of percutaneous coronary intervention (PCI) combined with tirofiban on the ratio of monocyte/high-density lipoprotein cholesterol (MHR) and serum levels of creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and troponin T (cTnT) in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** The clinical data of 105 STEMI patients who underwent PCI in West China Hospital of Sichuan University were retrospectively analyzed. Among them, 51 patients were given PCI and tirofiban (observation group), and the other 54 patients were not given tirofiban (control group). The myocardial injury indexes (CK, CK-MB, cTnT) and MHR level were compared between the two groups before treatment and after 12h of treatment, and the reperfusion [Grade 3 blood flow at 1.5 h after thrombolysis in myocardial infarction (TIMI), grade 3 TIMI myocardial perfusion (TMP), ST-segment resolution of electrocardiogram $\geq 50\%$], indexes of ventricular remodeling [type I propeptide carboxy-terminal procollagen (P I NP), procollagen III N-terminal peptide (P III NP), growth differentiation factor 15 (GDF15)] and the incidence rate of bleeding events during hospitalization were recorded in the two groups. **Results** After 12 h of treatment, the levels of myocardial injury indexes (CK, CK-MB, cTnT) and MHR in the two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels in control group were higher than those in observation group ($P < 0.05$). At 1.5 h after operation, the incidence rates of grade 3 of TIMI and grade 3 of

* 基金项目:四川省卫生计生厅科研课题(120023)。

作者简介:魏莉娟,女,护师,主要从事健康管理研究工作。

本文引用格式:魏莉娟,吴琳娜,曾忠义,等.经皮冠状动脉介入联合替罗非班治疗对 STEMI 患者 MHR 比值及血清 CK、CK-MB、cTnT 水平的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(8):968-971.

TMP, and the proportion of ST-segment resolution of electrocardiogram $\geq 50\%$ in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). After 4 weeks of treatment, the levels of ventricular remodeling indexes (P I NP, P III NP, GDF15) in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of bleeding events during hospitalization between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Tirofiban combined with PCI has a significant therapeutic effect on STEMI patients, and it can reduce the postoperative inflammatory reaction, and relieve the myocardial injury, and it can also promote the reperfusion without increasing the risk of postoperative bleeding, and it has positive significance in reducing the ventricular remodeling.

Key words: acute ST segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; tirofiban; creatine kinase isoenzyme; troponin T

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 为一种病情进展较快、病死率较高的心血管疾病,其主要发病原因为冠状动脉急性血栓性完全堵塞,故其治疗的关键为及时、完全地开通梗死相关血管 (IRA),以挽救濒死心肌^[1]。对此,美国心脏病学会基金会/美国心脏协会 (ACCF/AHA) 指南也推荐直接经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 为 STEMI 的首选治疗方法,PCI 不仅能即刻开通患者 IRA,也能缓解临床症状,且对患者心功能改善有一定作用^[2]。但 PCI 术中的器械操作可挤压病变部位,使动脉粥样硬化斑块破裂,而将斑块碎片、基质成分等释放入血,并造成内皮细胞脱落、血小板聚集,引起远端微血管堵塞,也增加 PCI 术后冠状动脉慢血流或无复流风险,严重影响患者近远期预后^[3]。因此,有学者提出,在 PCI 围术期应用替罗非班等抗栓药物,可减少 PCI 术后血栓事件发生率,进而改善患者预后^[4]。基于此,本研究回顾性分析四川

大学华西医院行 PCI 治疗的 105 例 STEMI 患者临床资料,以探讨替罗非班对其影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析四川大学华西医院行 PCI 治疗的 105 例 STEMI 患者临床资料,其中 51 例接受 PCI 的同时予以替罗非班治疗 (观察组),另 54 例则未给予替罗非班治疗 (对照组)。纳入标准:符合 ACCF/AHA 指南制定的 STEMI 诊断标准者^[5];符合 PCI 治疗指征者;发病至就诊时间 < 12 h 者;初次行 PCI 治疗者。排除标准:心功能分级为 IV 级或伴心源性休克、血流动力学不稳定者;合并肝、肾等其他重要器官功能障碍者;桡动脉搏动细弱、尺动脉试验阴性或疑似阳性者;相关治疗禁忌者。研究经四川大学华西医院学伦理委员会审核并通过。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别 (n)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	心功能分级 (n)			合并症 (n)		IRA (n)			病变血管支数 (n)		
		男	女		I	II	III	糖尿病	高脂血症	前降支	回旋支	右冠状动脉	单支	双支	三支
观察组	51	28	23	60.15 \pm 4.72	36	9	6	31	24	23	13	15	21	16	14
对照组	54	29	25	59.72 \pm 4.39	38	10	6	32	25	24	15	15	23	17	14

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均于 PCI 术前嚼服阿司匹林 (生产企业:呼伦贝尔康益药业有限公司,规格:300 mg,批准文号:H15020766) 治疗,300 mg/次;顿服氯吡格雷 (生产企业:杭州赛诺菲制药有限公司,规格:300 mg,批准文号:J20130007) 治疗,300 mg/次;并静推低分子肝素钠 (生产企业:马鞍山丰原制药有限公司,规格:5 000 单位,批准文号:H34020442) 治疗,5 000 单位/次。对照组在上述基础上行直接 PCI 干预 IRA。观察组则在术前 30 min 时静推替罗非班 (生产企业:鲁南贝特制药有限公司,规格:12.5 mg,批准文号:H20090328) 治疗,起始剂量为 10 μ g/(kg \cdot min) 静推 3 min,后使用微量注射泵以 0.15 μ g/(kg \cdot min) 剂量持续泵入 48 h。两组术后均长期 (> 1.5 年) 口服阿司匹林 (100 mg/d) 及氯吡格雷 (75 mg/d) 治疗,并根据病情服用阿托伐他汀等调脂药物

及比索洛尔等二级预防药物。

1.2.2 观察指标 (1) 治疗前及治疗 12 h 后心肌损伤指标:使用酶偶联法 (试剂由上海科华生物工程股份有限公司生产) 检测其血清肌酸激酶 (CK) 水平,采用酶联免疫吸附法 (ELISA 法) (试剂由日本积水医疗株式会社生产) 检测血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平,化学发光免疫法 (试剂由南京建成生物工程研究所生产) 检测其肌钙蛋白 T (cTnT) 水平。(2) 治疗前后单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值 (MHR) 水平:使用流式细胞仪 (美国 BD 公司生产,型号:Accuri C6) 检测单核细胞 (单位为 $\times 10^9$ /L),利用全自动生化分析仪 (株式会社日立制作所生产,型号:7060) 检测其高密度脂蛋白胆固醇水平 (单位为 mg/dL),并计算两者比值,得出 MHR。(3) 梗死再灌注情况:记录其术后 1.5 h 时心肌梗死溶栓治疗 (TIMI) 3 级血流、心肌灌注分级 (TMP) 3 级灌注发生率及心电图 ST 段回

落≥50%比例。TIMI 血流 3 级根据造影剂是否完全充盈病变远端血管判断, TMP 灌注 3 级根据心肌充盈显影及排空是否正常判断。(4)心室重构指标:治疗 4 周后,使用 ELISA 法(试剂由天津康尔克生物科技有限公司生产)检测其血清 I 型前胶原氨基端肽(P I CP)、III 型前胶原氨基端肽(P III NP)、分化生长因子 15(GDF15)水平。(5)住院期间出血事件发生情况。

1.3 统计学处理 数据分析采用 SPSS19.0 软件处

理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验;计数资料以率或百分比形式表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 CK、CK-MB、cTnT 水平比较 治疗 12 h 后,两组 CK、CK-MB、cTnT 水平均较治疗前升高,且对照组高于观察组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 CK、CK-MB、cTnT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK(U/L)		CK-MB(U/L)		cTnT(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	139.56±21.49	178.25±20.82*	171.54±26.18	257.31±22.93*	0.97±0.16	1.78±0.25*
对照组	54	137.42±21.37	189.54±20.11*	169.24±25.47	271.65±22.16*	0.92±0.15	2.01±0.28*
t		0.511	2.826	0.456	3.259	1.653	4.431
P		0.610	0.006	0.649	0.002	0.101	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后 MHR 水平比较 治疗 12 h 后,两组 MHR 水平均较治疗前升高,且对照组高于观察组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 MHR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	51	14.41±2.19	16.31±1.89*
对照组	54	14.21±2.06	17.42±1.97*
t		0.482	2.943
P		0.631	0.004

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 两组梗死再灌注情况比较 术后 1.5 h 时,观察组 TIMI 3 级、TMP 3 级发生率及心电图 ST 段回落≥50%比例均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组梗死再灌注情况比较[n(%)]

组别	n	TIMI 3 级	TMP 3 级	心电图 ST 段回落≥50%
观察组	51	47(92.16)	41(80.39)	48(94.12)
对照组	54	41(75.93)	32(59.26)	43(79.63)
χ^2		5.092	5.528	4.764
P		0.024	0.019	0.029

2.4 两组心室重构指标比较 治疗 4 周后,观察组 P I CP、P III NP、GDF15 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组住院期间出血事件发生情况比较 住院期间,观察组发生轻度出血 4 例,中度出血 3 例;对照组发生轻度出血 2 例,中度出血 1 例;观察组出血事件发生率(13.73%)与对照组(5.56%)比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.194, P = 0.274$)。

表 5 两组心室重构指标比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

组别	n	P I CP	P III NP	GDF15
观察组	51	3.96±0.62	2.67±0.52	7.96±1.42
对照组	54	4.89±0.81	3.87±0.75	10.62±1.96
t		6.578	9.712	7.924
P		0.000	0.000	0.000

3 讨论

近年来,PCI 引起的微栓塞受到学术界广泛关注,其微栓塞的发生发展与炎性反应、缺血再灌注损伤、血小板黏附等多种病理生理机制相关,且大量证据显示,有效的预防措施优于微栓塞后补救措施^[6]。目前,抗血小板治疗在 STEMI 患者 PCI 围术期中较为常见,其中替罗非班为一种强效非肽血小板纤维蛋白原受体拮抗剂,可抑制血小板聚集,以减轻病变部位的血栓负荷,使 PCI 术后血流持续畅通^[7]。但有学者认为,替罗非班也能增加患者出血事件发生率,而不能作为 PCI 围术期常规用药,应在术中或术后出现血栓事件时紧急使用,以减少术后出血风险^[8]。对此,本研究也就替罗非班对 PCI 围术期的应用效果展开分析,为后续临床治疗提供参考依据。

本研究结果显示,给予替罗非班治疗的观察组治疗后 MHR 水平升高幅度明显低于未予以替罗非班治疗的对照组。而 MHR 为 STEMI 患者 PCI 术后慢血流或无复流的独立危险因素,其中高密度脂蛋白胆固醇为一种炎症抑制剂,单核细胞也为激活促炎因子的重要细胞表型,这也使 MHR 能间接评估机体炎性反应^[9]。但高密度脂蛋白胆固醇能抑制单核细胞激活、分布,使二者水平均有一定幅度的波动;而研究发现,MHR 具有更好的稳定性,且 MHR 每升高 1 个单位量,慢血流或无复流发生风险将增加 39%;则 MHR 在预测 PCI 术后血流情况方面具有更好的效

果^[10]。则上述结果也表明,替罗非班能发挥其抑制血小板激活释放的大量炎性物质作用,使 PCI 术后炎症反应减轻,且于改善 PCI 术后梗死相关血管复流情况有利。另据文献报道,CK 与细胞内能量运转、肌肉收缩等生理过程直接相关的重要激酶,也能作为心肌梗死的重要依据;CK-MB 为心肌坏死的重要标志物,在急性心肌梗死诊断中具有重要作用;cTnT 则在心肌缺血缺氧时通过心肌细胞膜释放出细胞外,且在心肌氧耗血供失衡状态下能经受损细胞膜弥散入细胞间质;故上述指标可反应心肌坏死程度^[11]。而本研究结果也发现,观察组治疗后上述指标升高幅度低于对照组。提示替罗非班可降低 PCI 术后心肌损伤程度,并改善 PCI 治疗效果。分析此结果原因与替罗非班能减轻炎症反应对心肌的损伤,还能降低心肌血管血栓负荷,而改善心肌坏死状况有关。

另外,观察组治疗后再灌注情况(TIMI 3 级、TMP 3 级发生率及心电图 ST 段回落 $\geq 50\%$ 比例)也明显优于对照组。这也说明替罗非班可充分发挥其抗血小板作用,以促进 STEMI 患者 PCI 术后 IRA 开通,也能改善患者微循环组织灌注,于调节心肌收缩功能有利^[12]。不仅如此,观察组治疗后心室重构指标(P I CP、P III NP、GDF15 水平)也明显低于对照组。其中 P I CP、P III NP 为 I 型胶原及 III 型胶原合成的重要标志物,与心肌梗死后心脏组织内胶原合成及沉积密切相关;GDF15 则为应激反应细胞因子,能促进胶原沉积^[13]。这也说明替罗非班还能抑制 STEMI 患者病情转归过程中的心室重构,于促进患者心功能恢复有利。推测此结果由以下因素引起:替罗非班具有阻断纤维蛋白原受体与非血小板纤维蛋白原受体复合物结合作用,不仅能阻断血小板聚集,也能避免纤维蛋白原的激活,而抑制心肌组织纤维增生,使心室重构减轻^[14]。

此外,本研究还对两组治疗期间出血事件进行分析,结果发现,两组出血事件发生率相近,差异无统计学意义($P > 0.05$),与刘洋等学者^[15]研究结果不同。考虑此结果与本研究替罗非班采用术前静推及术中、术后低剂量维持的给药方式,使其血药浓度与 STEMI 患者 PCI 效果更适宜有关^[16]。

4 结 论

综上所述,替罗非班可降低 STEMI 患者 PCI 术后 MHR 水平,也能减轻心肌损伤程度,并改善梗死再灌注情况,还能减少心室重构,也不增加出血事件,于促进患者病情转归有利。

参考文献

[1] 熊春容. ST 段抬高型心肌梗死患者血清 1-磷酸鞘氨醇浓度变化研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(20): 2908-2910.

[2] CHOI S W, SHIN S D, RO Y S, et al. Effect of emergency medical service use and inter-hospital transfer on time to percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: a multicenter observational study[J]. Prehosp Emerg Care, 2016, 20(1): 66-75.

[3] 谭金习, 董梅, 任法新. 术前血小板-白细胞聚集水平与 STEMI 患者急诊 PCI 术后心肌无复流的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(5): 455-458.

[4] 王桂芳. 替罗非班对 STEMI 患者心脏动脉血流及脑钠肽的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(6): 724-726.

[5] WESSLER J D, STANT J, DURU S, et al. Updates to the ACCF/AHA and ESC STEMI and NSTEMI guidelines: putting guidelines into clinical practice[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(5 Suppl): 23A-28A.

[6] 田晋帆, 吕树铮, 戴敬, 等. 血栓抽吸对急性 ST 段抬高型心肌梗死心肌灌注及预后的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(10): 1265-1266.

[7] 马威, 黄琨, 孙淑娴, 等. 不同风险等级 STEMI 患者急诊 PCI 应用比伐卢定与肝素+替罗非班的疗效与安全性比较[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(12): 1180-1185.

[8] 杨洋, 夏豪, 刘浙波, 等. 早期应用替罗非班对急性心肌梗死冠脉多支病变经皮冠状动脉介入术后患者临床疗效观察[J]. 安徽医药, 2016, 20(11): 2139-2142.

[9] 陈洁霞, 李结华, 唐海沁, 等. 单核细胞/单核细胞/高密度脂蛋白比值与冠状动脉斑块的相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(8): 1223-1226.

[10] 何亚菲, 林文华, 卢宇杰, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血栓负荷的关系[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 46-49.

[11] LI G H, LUO B, LV Y X, et al. Dual effects of VEGF-B on activating cardiomyocytes and cardiac stem cells to protect the heart against short- and long-term ischemia-reperfusion injury[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 116.

[12] 张迎花, 华琦, 王云飞, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗术后 ST 段回落不良的相关因素分析[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(5): 363-367.

[13] 肖姗姗, 唐冰. 麝香通心滴丸联合血栓抽吸改善 STEMI 患者 PCI 术后心肌血流灌注的临床研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(4): 460-463.

[14] 林萍, 李鹏, 王琴, 等. 远期冠状动脉支架植入术后患者血清生长分化因子 15 水平变化与支架内再狭窄及再缺血性事件的关系研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(23): 2848-2851.

[15] 刘洋, 刘恒亮, 耿国英, 等. 急诊 PCI 冠状动脉内注射替罗非班用于糖尿病伴 STEMI 患者效果观察[J]. 山东医药, 2016, 56(20): 75-77.

[16] 张丽, 丁世芳, 蒋桔泉, 等. 经桡动脉入径直接经皮冠状动脉介入治疗术联合替罗非班治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(10): 1156-1160.