

经微导管注射替罗非班联合硝普钠或硝酸甘油对择期经皮冠状动脉介入治疗中无复流的作用

黄自明, 郭观华, 彭 俊

(湛江中心人民医院心内科, 广东湛江 524037)

摘要: **目的** 探讨经微导管注射替罗非班联合硝普钠或硝酸甘油对择期经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗中无复流(no-reflow, NR)的即刻疗效。**方法** 入选 2012 年 3 月至 2014 年 5 月在湛江中心人民医院行择期 PCI 治疗中发生无复流的患者 61 例, 随机数字表法随机分为替罗非班联合硝普钠组 31 例, 替罗非班联合硝酸甘油组 30 例。评价给药前、后冠状动脉血流心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)分级及校正 TIMI 帧数(corrected TIMI frame count, CTFC)并随访术后一周时的左心室射血分数。**结果** 两组基线资料一致。给药 10 min 后, 替罗非班联合硝普钠组有 26 例(83.9%)达到 TIMI 血流 3 级, 校正 CTFC 为(32.3±11.9)帧, 而替罗非班联合硝酸甘油组 18 例(60%)达到 TIMI 血流 3 级, CTFC 为(40.1±14.5)帧, 两组比较差异有统计学意义($P=0.04$; $P=0.02$)。随访一周时, 两组左心室射血分数比较, 差异无统计学意义($52.9\% \pm 7.7\%$ vs. $51.6\% \pm 9.7\%$, $P=0.56$)。**结论** 经微导管注射替罗非班联合硝普钠对择期 PCI 治疗中无复流的即刻血流改善效果优于替罗非班联合硝酸甘油。

关键词: 冠状动脉疾病; 无复流现象; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 硝普钠; 硝酸甘油; 替罗非班

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2015)04-0466-04

Effects of tirofiban combined with nitroprusside or nitroglycerin injection through microcatheter on no-reflow phenomenon during elective percutaneous coronary intervention

HUANG Zi-ming, GUO Guan-hua, PENG Jun

(Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang, Guangdong 524037, China)

Abstract: Objectives To investigate the instant effects of tirofiban combined with nitroprusside or nitroglycerin injection through microcatheter on no-reflow (NR) phenomenon during elective percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** From March 2012 to May 2014, 61 patients who received elective PCI in Central People's Hospital of Zhanjiang with NR phenomenon were randomly divided into tirofiban combined with nitroprusside group ($n=31$) and tirofiban combined with nitroglycerin group ($n=30$). Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade and corrected TIMI frame count (CTFC) of target coronary artery were detected before and 10 minutes after administration. Left ventricular ejection fraction (LVEF) at one-week follow-up was assessed. **Results** The baseline clinical data was comparable in the two groups. At 10 minutes after drug injection, there were 26 (83.9%) patients with TIMI grade 3 in tirofiban combined with nitroprusside group, and 18 (60%) patients in tirofiban combined with nitroglycerin group. The CTFC was 32.3 ± 11.9 in tirofiban combined with nitroprusside group and 40.1 ± 14.5 in tirofiban combined with nitroglycerin group. The differences in TIMI and CTFC between the two groups were significant ($P=0.04$; $P=0.02$, respectively). LVEF at one-week follow-up was $52.9\% \pm 7.7\%$ and $51.6\% \pm 9.7\%$ in the two groups, respectively, and the difference did not reach statistical significance ($P=0.56$). **Conclusions** Instant effect of tirofiban combined with nitroprusside injection through microcatheter on improvement of NR phenomenon during elective PCI is better than that of tirofiban combined with nitroglycerin.

Key words: coronary artery disease; no-reflow phenomenon; percutaneous coronary intervention; nitroprusside; nitroglycerin; tirofiban

冠状动脉无复流(no-reflow, NR)是指心外膜冠状动脉闭塞减轻或消除后,缺血组织的微循环血流仍不能完全恢复的现象,这是微血管再灌注损伤所导致的微循环功能障碍的一种表现。经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗中发生 NR 现象的患者临床预后差、病死率高,故有效地改善缺血心肌组织灌注,有利于提高 NR 患者的生存率及生活质量。目前,已有较多药物选择治疗 NR,如硝普钠、非二氢吡啶类钙拮抗剂及替罗非班等^[1-3],并在治疗途径上由经指引导管给药进展到目前的靶向用药^[4,5]。因 NR 的发生机制由多种因素参与,有研究显示联合用药的方案较单药更具优势^[6,7]。硝普钠及硝酸甘油是临床上较常用的两种治疗 NR 的药物,但目前少有两种药物的直接对比研究。本研究利用微导管靶向给药,对比经微导管靶向注射替罗非班联合硝普钠及替罗非班联合硝酸甘油对择期 PCI 治疗中 NR 的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

连续入选 2012 年 3 月至 2014 年 5 月在湛江中心人民医院行择期 PCI 治疗中发生 NR 并符合以下纳入、排除标准的患者 61 例,根据随机数字表法随机分为替罗非班联合硝普钠组及替罗非班联合硝酸甘油组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁,性别不限;(2)靶血管 PCI 治疗前血流冠状动脉心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流 3 级;(3)PCI 治疗中球囊扩张或支架植入后出现 NR 现象(NR 现象定义为 TIMI 血流 0~2 级);(4)所有患者经过双联抗血小板及他汀类药物药物治疗;(5)签署知情同意。排除标准:(1)年龄大于 80 岁;(2)ST 段抬高型心肌梗死行急诊 PCI 治疗患者;(3)桥血管病变;(4)术中严重低血压;(5)术中需要提前置入主动脉球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)支持;(6)严重肝、肾功能不全;(7)活动性出血;(8)心功能 IV 级。TIMI 血流分级标准:0 级为病变远端血管无前向血流灌注;1 级为病变远端血管有前向血流灌注,但不能充盈远端血管床;2 级为经 3 个以上的心动周期后病变远端血管才完成充盈;3 级为在 3 个心动周期内造影剂完全充盈病变远端血管。

1.2 介入治疗及用药方法

术者根据病变特点行球囊与扩张后植入支架

或行直接支架植入术,所有植入支架均为药物涂层支架。两组患者术前予负荷剂量阿司匹林肠溶片和氯吡格雷各 300 mg,常规他汀类药物,术中给予普通肝素 100 U/kg。NR 发生时经微导管(Finecross MG,泰尔茂株式会社,日本)至病变远端先注射替罗非班(欣维宁,武汉远大制药,中国)10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,3 min 内注射完毕并以 0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持 24 h,随之立即给予硝普钠 200 μg 或硝酸甘油 200 μg (用 0.9%氯化钠溶液稀释浓度均为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)经微导管“弹丸式”注射。术中手术医师根据患者情况必要时选择血管活性药物以升压或提高心率,NR 导致严重血流动力学紊乱药物干预无效的患者采用器械干预,如 IABP。

1.3 观察指标

主要观察指标:用药后靶血管 TIMI 血流分级及校正 TIMI 帧数(corrected TIMI frame count, CTFC);次要终点:PCI 治疗后一周左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。为保证患者的安全,我们只对疗效评价者设盲。观察硝普钠及硝酸甘油注射后 10 min 后的靶血管 TIMI 血流分级,校正 TIMI 帧数。影像学及心脏超声评价者均对患者用药情况不知情。所有冠状动脉造影资料均校正为 30 帧/s 的速度计数,CTFC 计数具体方法参考 Gibson 等^[8]报道的方法,心功能测定采用辛普森(Simpson)法。

1.4 统计学分析

用 SPSS 17.0 软件进行数据统计学分析。计数资料以率或百分数表示,两组间比较采用卡方检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

期间总共 68 例患者符合纳入标准,但因硝普钠组 2 例,硝酸甘油组 3 例在术中 NR 发生时产生严重血流动力学紊乱,在靶向给药前即刻行 IABP 治疗,两组分别有 1 例于术中死亡,最后纳入 61 例患者:替罗非班+硝普钠组 31 例,年龄(59.1 ± 10.6)岁;替罗非班+硝酸甘油组 30 例,年龄(56.8 ± 10.9)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P=0.40$)。两组一般临床资料相匹配,具体见表 1。

2.2 两组介入治疗术中情况比较

硝普钠组 22 例,硝酸甘油组 24 例行球囊预

表 1 两组患者 PCI 治疗前一般临床资料比较 [n(%)]

项目	替罗非班+硝普钠组	替罗非班+硝酸甘油组	P 值
n	31	30	
男性	23(74.2)	20(66.7)	0.52
原发性高血压	26(83.9)	24(80.0)	0.69
糖尿病	13(41.9)	9(30.0)	0.33
心肌梗死	7(22.6)	6(20.0)	0.81
药物使用情况			
阿司匹林	31(100)	30(100)	1.00
氯吡格雷	31(100)	30(100)	1.00
β受体阻断药	17(54.8)	14(46.7)	0.52
他汀类药物	31(100)	30(100)	1.00
ACEI/ARB	20(64.5)	22(73.3)	0.46
硝酸酯类	7(22.6)	9(30.0)	0.51

注:ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂;ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂

扩张后的支架植入;硝普钠组 9 例,硝酸甘油组 6 例为直接支架植入。两组植入支架个数及长度比较,差异无统计学意义[(1.6±0.7)枚 vs. (1.5±0.6)枚, $P=0.77$; (23.5±7.1)mm vs. (22.6±7.2)mm, $P=0.63$]。术中出现 NR 后硝普钠组有 6 例,硝酸甘油组有 9 例患者出现明显的血流动力学紊乱而即刻使用血管活性药物后改善,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);PCI 治疗中的靶血管构成比、手术方式、使用药物情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 PCI 治疗术中情况比较 [n(%)]

项目	替罗非班+硝普钠组	替罗非班+硝酸甘油组	P 值
n	31	30	
靶血管			
前降支	13(41.9)	10(33.3)	0.49
回旋支	10(32.3)	12(40.0)	0.53
右冠状动脉	8(25.8)	8(26.7)	0.94
直接支架术	9(29.0)	6(20.0)	0.41
球囊预扩+支架	22(71.0)	24(80.0)	0.41
使用血管活性药物			
阿拉明	6(19.4)	7(23.3)	0.70
多巴胺	3(9.7)	3(10)	0.97
阿托品	6(19.4)	9(30)	0.33

2.3 两组用药前、后心肌灌注及心功能情况比较

发生 NR 后使用替罗非班联合硝普钠或硝酸甘油均能明显改善 TIMI 血流及 CTFC ($P<0.01$),但硝普钠组较硝酸甘油组的作用更明显,差异有统计学意义 ($P=0.04$; $P=0.02$)。两组术后的

LVEF 值较术前均有数值上的降低,但差异无统计学意义($P=0.56$),详见表 3。

表 3 两组治疗前、后心肌灌注及心功能情况比较

项目	[n(%), $\bar{x}\pm s$]			
	替罗非班+硝普钠组		替罗非班+硝酸甘油组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
	31	31	30	30
TIMI 0~2 级	31(100)	5(16.2)** ¹⁾ *	30(100)	12(40)**
TIMI 3 级	0(0)	26(83.9)** ¹⁾ *	0(0)	18(60)**
CTFC/帧	74.6±8.5	32.3±11.9** ¹⁾ *	73.9±7.5	40.1±14.5**
LVEF/%	56.6±8.5	52.9±7.7c	55.9±7.5	51.6±9.7c

注:与同组治疗前比较,** $P<0.01$;与硝酸甘油组相同时段比较,¹⁾ $P<0.05$;c 为 NR 发生后随访一周时的 LVEF

3 讨论

临床上 NR 在急诊 PCI 治疗中发生率可高达 30%,而在择期 PCI 治疗中也可达到 2%~3%^[9]。NR 的发生机制复杂,目前研究发现其主要是由于微血管水平血流受阻和微循环功能障碍而导致。近来,药物及机械性方法治疗 NR 均获得了较多的循证医学依据,并逐渐形成包括药物治疗和器械治疗在内的综合防治策略。在一些小样本的研究中,均发现联合用药或靶向治疗优于单药及经指引导管冠状动脉内注射^[4-7]。而在联合用药方面主要以替罗非班联合硝普钠或硝酸甘油^[6,7]为主,而靶向注射主要采用经微导管或血栓抽吸导管将药物注射到靶病变远端^[4-6]。

本研究显示,经微导管靶向注射替罗非班联合硝普钠对择期 PCI 治疗中的 NR 的即刻 TIMI 血流及 CTFC 改善效果明显优于替罗非班联合硝酸甘油。血小板在心肌组织微血管灌注中起重要作用,替罗非班作为糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂可有效地阻断纤维蛋白原与血小板 II b/III a 受体的结合以及血小板与受损内皮细胞的黏附,从而很好地拮抗血小板聚集以改善心肌的微循环。作为不同的血管扩张剂,硝普钠及硝酸甘油药理机制存在一定差异。硝普钠是直接形成一氧化氮并迅速分解成缓激肽,作用较硝酸酯类强,而硝酸甘油主要扩张心外膜大血管,对微循环作用较弱。本研究结果也一致地显示了硝普钠组的心肌即刻灌注效果优于硝酸甘油组。此外,在本研究中硝普钠组术中有 6 例因低血压使用血管活性药物,而硝酸甘油组为 9 例,两组间比较差异无统计学意义

($P>0.05$)。同时因 NR 本身也可带来严重的血流动力学紊乱, 所以目前还没有充分的证据证明是因为两者本身的降压作用导致的血流动力学紊乱, 临床上也不应担心硝普钠会导致更多的低血压发生而放弃其使用。

既往已有替罗非班与硝普钠或硝酸甘油联合治疗 NR 的报道, 但尚无靶向治疗方式的两者直接对比^[6,7]。本研究为直接对比两种不同治疗 NR 的联合用药方式的随机对照试验, 尽管样本量有限, 但在术后即刻也显示出了替罗非班联合硝普钠在改善 NR 患者心肌灌注的优势。本研究中, 两组在一周时的左心室射血功能比较, 无统计学意义($P>0.05$), 我们分析可能与样本量较小及随访时间较短有关。此外, 我们也希望以后能有设立有效终点的随机对照研究来进一步探讨这种心肌灌注的即刻改善是否会带来后期的临床获益。

参考文献:

[1] ZHAO S, QI G, TIAN W, et al. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no-reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. J Interv Cardiol, 2014, 27(4): 356-364.

[2] QIN T, XIE L, CHEN M H. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of intracoronary administration of tirofiban for no-reflow phenomenon[J]. BMC

Cardiovasc Disord, 2013, 13(1): 68.

[3] SU Q, LI L, LIU Y. Short-term effect of verapamil on coronary no-reflow associated with percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Cardiol, 2013, 36(8): 11-16.

[4] 邹伟, 余泽洪, 陈小林. 冠状动脉靶病变远端经微导管注射硝普钠对冠状动脉介入治疗中无复流的作用[J]. 岭南心血管病杂志, 2012, 18(4): 398-402.

[5] 杨俊, 廖文云. 经微导管注射与经导管注射替罗非班对经皮冠状动脉介入术中无复流的疗效观察[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(6): 116-119.

[6] 张大鹏, 王乐丰, 杜锦权, 等. 经血栓抽吸导管注射替罗非班和硝普钠对重度血栓负荷前壁急性心肌梗死患者急诊介入治疗效果的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(1): 25-30.

[7] 朱新林, 杨德辉, 谭兵, 等. 硝酸甘油联合盐酸替罗非班治疗经皮冠状动脉介入术发生无复流现象时的临床疗效研究[J]. 中国现代手术学杂志, 2012, 16(2): 119-121.

[8] GIBSON C M, SCHÖMIG A. Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion[J]. Circulation, 2004, 109(25): 3096-3105.

[9] SALINAS P, JIMENEZ-VALERO S, MORENO R, et al. Update in pharmacological management of coronary no-reflow phenomenon[J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2012, 10(3): 256-264.

(收稿日期: 2014-09-25)

(上接第 465 页)

参考文献:

[1] BODEN W E, O'ROURKE R A, TEO K K, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(15): 1503-1516.

[2] The BARI 2D Study Group, FRVE R L, AUQUST P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2009, 360(24): 2503-2515.

[3] SHAW L J, BERMAN D S, MARON D J, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy[J]. Circulation, 2008, 117(10): 1283-1291.

[4] WHITE C W, WRIGHT C B, DOTY D B, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis[J]. N Engl J Med, 1984, 310(13): 819-824.

[5] TOPOL E J, NISSEN S E. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease[J]. Circulation, 1995, 92(8): 2333-2342.

[6] FISCHER J J, SAMADY H, MCPHERSON J A, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity[J]. Am J Cardiol, 2001, 90(3): 210-215.

[7] TOBIS J, AZARBAL B, SLAVIN L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(8): 839-848.

[8] DE BRUYNE B, PIJLS N H, BARTUNEK J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction[J]. Circulation, 2001, 104(2): 157-162.

[9] TONINO P A, DE BRUYNE B, PIJLS N H, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention[J]. N Engl J Med, 2009, 360(3): 213-224.

[10] DE BRUYNE B, PIJLS N H, BINDU KALESAN, et al. Fractional flow reserve guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2012, 367(11): 991-1001.

[11] IGUCHI T, HASEGAWA T, NISHIMURA S, et al. Impact of lesion length on functional significance in intermediate coronary lesions[J]. Clin Cardiol, 2013, 36(3): 172-177.

(收稿日期: 2014-12-15)