



## 替罗非班在 PCI 患者冠脉慢血流/无复流中的作用研究进展

胡德旺<sup>1</sup>, 高山<sup>2</sup>

(1. 佳木斯大学, 黑龙江 佳木斯 154000;  
2. 佳木斯大学附属第一医院心内三科, 黑龙江 佳木斯 154000)

**摘要:** 冠状动脉慢血流/无复流现象随着直接经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的广泛应用越来越受到重视,对其确切的发生机制仍未达成共识。替罗非班配合 PCI 可以提高血小板抑制率、增加心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流水平,对预防及治疗慢血流/无复流现象、改善心功能及远期预后有一定的临床价值。

**关键词:** 慢血流/无复流现象;替罗非班;急性心肌梗死

**中图分类号:** R542.2      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1001-5817(2019)06-0695-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2019.06.025

急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是急性心肌梗死(AMI)实现血管再灌注的重要方法,但 25%~30% 的患者仍存在慢血流/无复流现象并对预后造成严重的影响<sup>[1-2]</sup>。慢血流/无复流现象是指心脏外膜的冠状动脉已经开通,在排除动脉痉挛、夹层、撕裂、血栓症状后,梗死相关动脉(IRA)支配区域心肌组织无有效灌注的现象。替罗非班是临床上常用 GP II b/III a 受体拮抗剂,可以迅速减少、阻止冠脉内血栓形成,提高急诊 PCI 手术成功率。出现慢血流/无复流现象时,冠脉内联合使用替罗非班的疗效和安全性尚不清晰,现就替罗非班在 PCI 患者冠脉慢血流/无复流现象中的作用进行综述。

### 1 慢血流/无复流现象发生机制研究

目前研究发现慢血流/无复流现象的可能机制包括:微循环功能障碍、缺血再灌注损伤<sup>[3]</sup>、红细胞及中性粒细胞蓄积引起的毛细血管堵塞、细胞内或间质水肿伴有血管壁出血等因素<sup>[4]</sup>。其中血小板黏附、聚集、活化、凝血系统激活及纤溶系统激活在慢血流/无复流中起主要作用,激活的血小板在微血管内与纤维蛋白原、白细胞黏附聚集形成微血栓,最终引起微循环功能障碍。血小板因子 4(PF4)、 $\beta$ -血小板球蛋白( $\beta$ -TG)等分子可反映血小板活化水平<sup>[5]</sup>。并通过 G 蛋白介导的信号传导通路,PF4 可在细胞间起信号传导作用,亦可参与血管壁内膜炎症反应<sup>[6]</sup>。Aurigemma C 等<sup>[7]</sup>发现约 30% 的 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者在入院和一个月随访时评估血小板活化水平,其血小板受体表达、血小板受体构象变化、纤维蛋白原结合和单核

细胞-血小板聚集体(MPA)形成均增加。AMI 患者冠脉血栓形成过程中激活纤溶酶原及纤溶系统,血浆纤维蛋白原降解产物(FDP)升高可间接反映纤溶水平,研究发现 AMI 患者 FDP 明显升高( $P < 0.01$ )<sup>[8]</sup>。Mazhar J 等<sup>[9]</sup>研究 STEMI 患者接受 PCI 期间慢血流/无复流发生率在 11%~41%,发现年龄  $> 60$  岁,血栓评分  $\geq 4$ ,症状与球囊时间  $> 360$  min 是慢血流/无复流的独立预测因子。Tang O 等<sup>[10]</sup>发现高同型半胱氨酸亦与慢血流相关,通过调节其水平、MTH-FRC677T 基因多态性、叶酸水平可能减少慢血流的发生。白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1ra)基因可变数目串联重复序列(VNTR),IL-1 $\beta$ +3954SNP 突变在慢血流患者中更为常见,可能为炎症因素所致<sup>[11]</sup>。

### 2 慢血流/无复流现象的治疗

2.1 药物治疗 临床上药物防治措施主要包括扩冠、抗缺血药物、抗血小板药物及抗凝药物等<sup>[12]</sup>。阿司匹林作为抗血小板重要手段,其降低心脏缺血事件的危险率约 35%<sup>[13]</sup>。标准治疗剂量下氯吡格雷的血小板抑制率为 50%~60%<sup>[14]</sup>,而血小板还可通过其它途径活化、聚集形成血栓。替格瑞洛选择性抑制 P2Y<sub>12</sub> 受体而减少血栓形成,且无需代谢激活,弥补了氯吡格雷治疗的个体基因差异以及起效缓慢等不足,抑制了相关远段血管微血栓的形成,改善心肌微循环<sup>[15]</sup>。GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班作用于血小板聚集的最后通路,在给药后 5 min 血小板的抑制率达 96%,通过阻碍血小板糖蛋白受体与纤维蛋白原结合,可快速达到抑制血小板的最佳状态<sup>[16-17]</sup>。

第一作者简介:胡德旺(1992-),男,在读硕士研究生,研究方向:冠心病研究,E-mail:daoru.123@163.com

通讯作者简介:高山(1963-),男,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:心血管病研究,E-mail:gaoshan1963@sina.com

2.2 非药物治疗 预防方法包括缩短 D-to-B 时间、预防性扩张冠状动脉、血栓抽吸、主动脉气囊反搏等治疗<sup>[18]</sup>,最大程度改善血流,减少心肌损伤。

### 3 替罗非班在治疗慢血流/无复流方面的临床价值

关于替罗非班在 STEMI 患者心肌再灌注中的价值仍有争论。PCI 过程中机械操作可引起血管斑块破裂,激活血小板及凝血系统,加大慢血流事件风险<sup>[19]</sup>。替罗非班可快速抑制血栓形成,恢复微循环灌注,缓解炎症与免疫反应,降低无复流现象发生率,稳定斑块,减轻支架内在狭窄发生,最大程度确保 PCI 治疗效<sup>[17]</sup>。给予替罗非班联合阿司匹林及氯吡格雷等抗血小板治疗后,血小板活化与凝血途径基本得到抑制<sup>[20]</sup>。Batchelor WB 等<sup>[21]</sup>研究发现替罗非班在用药后 15 min 内的抑制率为 83% (阿西单抗、依替巴肽为 89%)。Steinhubl SR 等<sup>[22]</sup>使用 GP II b/III a 抑制剂治疗后有 25% 患者 10 min 后血小板抑制率没有达到 95% 以上,并且出现更高的主要心血管不良事件 (MACE) 发生率 (14.4% vs 6.4%,  $P=0.006$ )。8 h 血小板功能 <70% 抑制的患者 MACE 率为 25%, 被抑制  $\geq 70\%$  的患者 MACE 率为 8.1% ( $P=0.009$ )。Kralisz P 等<sup>[23]</sup>研究注射量为 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脉推注后,以 0.4  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  静脉维持 30 min 再以 0.15  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  静脉维持剂量的使用,能够显著提高替罗非班用药后 30 min 内的血小板抑制率 (10 min/95%、30 min/94%、90 min/91%),可降低围手术期患者 MACE 发生率,但出血事件危险性相应增加。冠状动脉内注射替罗非班联合替格瑞洛组比联用氯吡格雷组表现出更高 IRA 的心肌梗死溶栓 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 3 级、心肌灌注分级 (TMP) 3 级比例和术后 7 d 的 EF% 值,以及更低的血流帧数 (CTFC),替格瑞洛组 6 个月内总 MACE 发生率低于氯吡格雷组 (3.70% vs 18.52%)。因此替格瑞洛联合冠状动脉内给予替罗非班使用安全有效<sup>[24]</sup>。冠状动脉内给予替罗非班或硝普钠,替罗非班组达到 TIMI 3 级血流比例明显高于硝普钠组 (76.5% 对比 52.9%,  $P=0.03$ )。术后 24 h BNP 水平替罗非班组明显低于硝普钠组 [(439.00  $\pm$  4.90)  $\mu\text{mol}/\text{L}$  对比 (632.00  $\pm$  3.63)  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ,  $P=0.02$ ], 术后 30 d 替罗非班组左室射血分数、左室舒张末期径、左室收缩末期径均优于硝普钠组 (均为  $P<0.05$ )<sup>[25]</sup>。Zhu TQ 等<sup>[26]</sup>在 PCI 期间冠状动脉内分别推注替罗非班与尿激酶时,测量给药前后冠状窦中 P-选择素、vWF、CD40L 水平后发现给药后因子水平显著低于尿激酶组 ( $P<0.05$ ),可能与替罗非班能充分抑制血小板活化相关。Fu XH 等<sup>[27]</sup>研究在静脉内给予替罗非班的 PCI 组术后 TFG3 病例多于安慰剂组,最终 CTFC 较

少且无复流现象的发生率较低,平均峰值 CPK-MB、PAR 明显降低,PCI 后 1 周左心室性能参数比明显改善,6 个月 MACE 发生明显降低。刘博等<sup>[28]</sup>发现早期使用替罗非班可改善 PCI 术前 TIMI 血流分级和住院期间心功能,并减少 MACE 发生率。故冠脉内给予替罗非班是更加安全有效的治疗手段。

闭塞冠脉开通时间影响了患者 PCI 术后疗效,越早干预疗效越好,急诊 PCI 每当推迟 30 min,1 年内死亡率就会增加 5.7%<sup>[29]</sup>。有研究发现尽管延迟支架术使 STEMI 患者接受 PCI 术后围手术期复合事件和异常血流发生的风险显著降低,但这些益处对 MACE 没有影响,MACE 与支架置入的时间没有显著差异<sup>[30]</sup>。而早期应用替罗非班对老年 STEMI 患者 PCI 术后心肌血流再灌注的影响与晚期给药组比较,早期给药组 90 min ST 段回落百分比明显提高、手术时间明显缩短,且并未增加 MACE 风险<sup>[31]</sup>。

### 4 替罗非班主要不良反应

4.1 出血 国内外临床研究<sup>[32]</sup>认可了替罗非班抑制血小板的治疗效果,但应用替罗非班治疗存在出血风险,严重者甚至危及患者生命。冠脉内注射替罗非班效果更安全,改善了 PCI 术后 TIMI 血流,提高心肌再灌注水平,有效控制 MACE 的发生率,且不增加出血风险,从而改善患者症状及预后<sup>[32]</sup>。替罗非班不建议联合比伐芦定,但研究发现其出血风险并未增加<sup>[33]</sup>,因此应用时应评估出血风险并密切监测出血情况。

4.2 血小板减少症 有报道<sup>[34]</sup>显示替罗非班导致血小板减少症的发生率在 0.5%~5%,仍需临床鉴别排除肝素导致。相比普通肝素,磺达肝癸钠用于急性冠脉综合征 (ACS) 经 PCI 术后并发肝素诱导的血小板减少症 II 型 (HIT-II) 患者的抗凝治疗安全有效<sup>[35]</sup>,但会增加导管内血栓风险。故术后监测血小板水平以降低不良事件风险性显得尤为重要。

### 5 小结与展望

早期、快速和完全地开通梗死相关动脉是改善 STEMI 患者预后的关键,预防及治疗慢血流/无复流现象将提高 PCI 的可靠性。根据指南意见 STEMI 患者行 PCI 术时采取血栓抽吸导管 (II a, B),避免支架置入后过度扩张,冠状动脉内注射替罗非班、钙拮抗剂等药物 (II b, B) 有助于预防或减轻无复流、改善心肌微循环灌注。在高危患者或造影提示血栓负荷重,未给予适当负荷量 P2Y12 受体抑制剂的患者可静脉使用替罗非班 (II a, B)<sup>[18]</sup>。

综上所述,替罗非班可有效抑制血小板聚集及炎症反应,改善 AMI 患者心肌灌注和冠脉术后血流水平,减少 MACE 发生率,改善心脏功能。替罗非班联合 PCI 对治疗及预防慢血流/无复流现象有重要意义,

具有一定的临床研究价值。目前缺乏对慢血流/无复流现象的发病机制、治疗方法的明确研究, 仍需在缺血再灌注损伤高危人群中开展新型药物研究及结合原有药物的大型对照随机研究, 为患者治疗提供更优的选择。

#### 参考文献:

- [1] 韩雅玲. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(12): 50-59.
- [2] Feng C, Han B, Liu Y, et al. Effect of nicorandil administration on myocardial microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. Postepy Kardiologii Interwencyjnej, 2018, 14(1): 26-31.
- [3] 韩琳, 赵祥海, 杨松. 缺血后适应在急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊介入治疗中的应用 [J]. 右江民族医学院学报, 2018, 40(4): 333-336.
- [4] Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion [J]. Basic Res Cardiol, 2006, 101(5): 359-372.
- [5] 卢亚敏, 霍丽静, 张明明, 等. 冠心病患者高胆固醇血症与血浆血小板因子 4 及  $\beta$ -血小板球蛋白的关系 [J]. 实用老年医学, 2016, 30(2): 108-110.
- [6] Aidoudi S, Bikfalvi A. Interaction of PF4 (CXCL4) with the vasculature: a role in atherosclerosis and angiogenesis [J]. Thromb Haemost, 2010, 104(5): 941-948.
- [7] Aurigemma C, Scalone G, Tomai F, et al. Persistent enhanced platelet activation in patients with acute myocardial infarction and coronary microvascular obstruction: clinical implications [J]. Thromb Haemost, 2014, 111(1): 122-130.
- [8] 林青. 心肌梗死病人血浆 D-二聚体、纤维蛋白原降原产物 (FDP) 肌钙蛋白 (TNT) 检测的临床意义 [J]. 海南医学, 2006, 17(3): 106-107.
- [9] Mazhar J, Mashicharan M, Farshid A. Predictors and outcome of no-reflow post primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction [J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2015, 10: 8-12.
- [10] Tang O, Wu J, Qin F. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and the coronary slow flow phenomenon [J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(8): 653-657.
- [11] Mutluer FO, Ural D, Güngör B, et al. Association of Interleukin-1 Gene cluster polymorphisms with coronary slow flow phenomenon [J]. Anatol J Cardiol, 2018, 19(1): 34-41.
- [12] 梁峰, 胡大一, 方全, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死的再灌注治疗 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3): 263-274.
- [13] 吉永盛. 奥扎格雷在急性冠脉综合征中的应用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(24): 3048-3049.
- [14] Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story [J]. Circulation, 2004, 109(25): 3064-3067.
- [15] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(6): 19-108.
- [16] 邱晓娜, 马洪山, 张萍. 高血栓负荷 ST 段抬高型心肌梗死患者静脉内和冠状动脉内给予替罗非班对心肌组织灌注的比较研究 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(1): 50-54.
- [17] 冯强, 李作坤, 张坡. 不同剂量盐酸替罗非班联合 PCI 对急性心肌梗死的临床疗效研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3): 349-352, 356.
- [18] 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, 2015, 5(43): 380-393.
- [19] Vdovin N, Günther SPW, de Waha S, et al. Early Risk Stratification in Patients With Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction Treated With Extracorporeal Life Support and Primary Percutaneous Coronary Intervention [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(23): 2469-2471.
- [20] 时占楼, 张湘华, 冯燕光, 等. 国产替罗非班对急性冠脉综合征患者临床症状的影响 [J]. 中国医药导刊, 2008(4): 562-563.
- [21] Batchelor WB, Tolleson TR, Huang Y, et al. Randomized COMPARISON of platelet inhibition with abciximab, tirofiban and eptifibatid during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial. Comparison Of Measurements of Platelet aggregation with Aggrastat, Reopro, and Eptifibatid [J]. Circulation, 2002, 106(12): 1470-1476.
- [22] Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study [J]. Circulation, 2001, 103(21): 2572-2578.
- [23] Kralisz P, Dobrzycki S, Nowak K, et al. Platelet inhibition by increased tirofiban dosing during primary coronary angioplasty for ST elevation myocardial infarction [J]. Kardiologia Pol, 2004, 60(5): 459-467.
- [24] 周召锋, 施亚明, 王斌, 等. 替格瑞洛联合冠状动脉内注射替罗非班对 STEMI 急诊 PCI 后心肌灌注和预后的影响 [J]. 江苏医药, 2017, 43(11): 790-793.
- [25] 段宏宇, 万喜平, 李冰. 冠状动脉内注射替罗非班对经皮冠状动脉介入术中无复流现象的疗效 [J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(2): 117-120.

(下转第 707 页)

- [17] 赵宇,祝因苏,施海彬,等.影像科数字化趋势下的医学影像 E-learning 网络教学平台研究[J].中国医学装备,2017,14(10):145-148.
- [18] 张铁亮,刘静,黄苏溪,等.精品资源共享课教学平台在影像教学中的应用[J].继续医学教育,2018,32(2):32-33.
- [19] 夏红英.基于网络环境下大学英语自主学习能力的调查及培养研究[J].右江民族医学院学报,2014,36(3):513-514.
- [20] 王敏,王建伟,刘俊.基于 PACS 的数字化影像资源库在医学影像学教学中的应用探讨[J].中国医疗设备,2015,30(10):132-133.
- [21] 刘念,黄小华,潘珂,等.医学影像技术专业建设的研究与实践[J].科教导刊,2018(19):66-67.
- [22] 杨中杰,郭爱菊,杜凤丽,等.医学影像技术专业教学模式与教学方法探究[J].中国继续医学教育,2018,10(19):22-23.
- [23] 郭秀玲,郝粉娥,赵盛,等.基于岗位胜任力的医学影像学教学改革的实践与体会[J].内蒙古医科大学学报,2017,39(S1):229-231.
- [24] 向贤宏,刘明娟,罗柏宁,等.影像医学 LBL、PBL 及 TBL 教学模式的比较[J].大学教育,2014(16):126-127,136.
- [25] 张磊.医学影像技术专业 TBL、LBL 及 PBL 教学模式的对比研究[J].课程教育研究,2015(34):236.
- [26] 陈算荣.高校混合式教学的实践意义和当前面临的问题[J].高教学刊,2016(7):15-16,19.

收稿日期:2019-07-07;修回日期:2019-09-01

(上接第 697 页)

- [26] Zhu TQ,Zhang Q,Ding FH,et al. Randomized comparison of intracoronary tirofiban versus urokinase as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: results of the ICTUS-AMI trial [J]. Chin Med J (Engl), 2013,126(16):3079-3086.
- [27] Fu XH,Hao QQ,Jia XW,et al. Effect of tirofiban plus clopidogrel and aspirin on primary percutaneous coronary intervention via transradial approach in patients with acute myocardial infarction [J]. Chin Med J (Engl), 2008,121(6):522-527.
- [28] 刘博,于学忠.不同剂量替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗早期应用的疗效评价 [J]. 临床急诊杂志,2017,18(8):583-587,591.
- [29] 张同强.盐酸替罗非班氯化钠注射液联合心血管介入治疗急性心肌梗死患者的临床效果与安全性探讨 [J]. 转化医学电子杂志,2015,2(9):44-45.
- [30] Lee JM,Rhee TM,Chang H,et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: An updated meta-analysis of 10 studies [J]. Int J Cardiol, 2017, 230: 509-517.
- [31] 宋双双,刘玲玲,司良毅.早期应用替罗非班对老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉支架植入术后心肌血流再灌注的影响 [J]. 中华老年病研究电子杂志, 2015,2(3):30-34.
- [32] 王璟,黄小洪,陈宜锋,等.替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 中的临床观察 [J]. 海峡药学, 2018,30(10):100-103.
- [33] 曾敬,张小群,温春兰,等.比伐芦定联合替罗非班用于急性心肌梗死急诊 PCI 术的疗效及出血风险评估 [J]. 中国药业,2018,27(17):40-42.
- [34] 林丽容,郭延松,林锋.替罗非班致极重度血小板减少临床分析 [J]. 创伤与急诊电子杂志,2016,4(2):92-94, 97.
- [35] 赵普宇.磺达肝癸钠用于急性冠脉综合征 PCI 术后并发 HIT-II 患者的抗凝疗效及安全性观察 [J]. 临床心血管病杂志,2015,31(3):287-291.

收稿日期:2019-05-22;修回日期:2019-06-11