

冠状动脉内注射替罗非班治疗 急性冠状动脉综合征介入术中无复流的有效性和安全性

户学敏, 徐 建

[摘要] **目的:**评价冠状动脉内注射国产盐酸替罗非班对急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)介入术后无复流患者冠状动脉 TIMI 血流的影响及安全性。**方法:**将 ACS 患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后判定无复流者 48 例,随机分为替罗非班组(冠状动脉内注射维拉帕米及盐酸替罗非班 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)25 例和维拉帕米组(冠状动脉内注射维拉帕米 200 μg)23 例。观察给药后 30 min TIMI 血流分级及校正的 TIMI 帧数(CTFC),7 天后左心室射血分数,出血并发症及 30 天内主要不良心血管事件(MACE)发生率。**结果:**替罗非班组介入术后无复流患者 TIMI III 级血流获得率(64.0%)高于维拉帕米组(34.8%)($P < 0.05$);CTFC 显示替罗非班组血流快于维拉帕米组($P < 0.01$);替罗非班组 7 天后左心室射血分数高于维拉帕米组($P < 0.01$);出血并发症发生率和 30 天内 MACE 发生率与维拉帕米组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**冠状动脉内注射国产盐酸替罗非班治疗 ACS 介入术后无复流患者是有效和安全的。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;心肌缺血;替罗非班;无复流;介入治疗

[中国图书资料分类法分类号] R 541 **[文献标识码]** A

Efficacy and safety of intracoronary administration of tirofiban in treatment of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome

HU Xue-min, XU Jian

(Department of Cardiology, Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui 230001, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy of tirofiban by intracoronary administration on TIMI flow in acute coronary syndrome (ACS) with no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** Forty-eight ACS patients with no-reflow phenomenon after PCI were randomized to tirofiban group (intracoronary verapamil and tirofiban, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $n = 25$) and verapamil group (intracoronary verapamil, 200 μg , $n = 23$). The TIMI flow at 30 min post-medication, corrected TIMI frame count (CTFC), left ventricular ejection fraction after PCI for 7 days, hemorrhage complication and incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) within 30 days after PCI were observed in both groups. **Results:** The TIMI 3 ratio in tirofiban group (64.0%) was markedly higher than that in verapamil group (34.8%) ($P < 0.05$); CTFC showed that the coronary blood flow in tirofiban group was faster than that in verapamil group ($P < 0.01$); the left ventricular ejection fraction after PCI for 7 days was higher in tirofiban group than in verapamil group ($P < 0.01$); the difference between the hemorrhage complication and the incidence of MACE within 30 days after PCI was not significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** Intracoronary administration of tirofiban is effective and safe for ACS patients with no-reflow phenomenon after PCI.

[Key words] acute coronary syndrome; myocardial ischemia; tirofiban; no-reflow; percutaneous coronary intervention

随着冠心病介入治疗的逐渐增多,冠状动脉无复流、慢血流的发生率也随之增加,急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后无复流、慢血流现象的出现使患者死亡、再梗死及心力衰竭的发生率大幅上升。国外大量临床试验^[1-2]结果表明,早期应用血小板膜糖蛋白(GP

II b/III a 受体拮抗剂可改善梗死相关血管(IRA) TIMI 血流,明显改善再灌注治疗的效果和预后,国内试验^[3]结果显示血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班可改善急性心肌梗死(STEMI)患者 IRA 的 TIMI 血流,增加其开通率,其联合 PCI 可能成为更安全和有效的再灌注手段。本研究旨在观察冠状动脉内注射替罗非班(国产血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂)在 ACS 介入术后无复流患者中应用的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 5 月至 2008 年 6 月,ACS 行 PCI 治疗且术中出现无复流现象的患者 23 例为维拉帕米组,无排除标准;2008 年 7 月至 2009 年

[收稿日期] 2009-12-11

[作者单位] 安徽医科大学附属安徽省立医院 心内科,安徽 合肥 230001

[作者简介] 户学敏(1975-),男,硕士研究生,主治医师。(皖北煤电集团总医院 心内科,安徽 宿州 234000)

[通讯作者] 徐 建,研究生导师。

9月,我院ACS患者PCI术后判定无复流者25例为替罗非班组,排除标准为置入微导管前使用血小板GP II b/III a受体拮抗剂或经导引导管注射血管活性

药物者。2组患者临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。

表1 2组患者冠状动脉介入术前临床资料的比较

分组	n	年龄(岁)	吸烟	高血压	糖尿病	高脂血症	不稳定型 心绞痛	非ST段抬高型 心肌梗死	ST段抬高型 心肌梗死
维拉帕米组	23	72.3 ± 4.2	14	14	5	12	5	8	10
替罗非班组	25	73.1 ± 4.5	16	14	6	13	4	8	13
合计	48	—	30	28	11	25	9	16	23
χ^2	—	0.64 [△]	0.05	0.12	0.03	0.00	0.02	0.04	0.35
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

△示t值

1.2 给药方法 替罗非班组:经导引导管冠状动脉内直接给予维拉帕米200 μg及国产替罗非班注射液(武汉远大制药集团生产)10 μg/kg,5 min内缓慢推注,30 min后再次行冠状动脉造影(CAG)检查,观察TIMI血流分级并计算校正的TIMI计帧数(CTFC),给药后及回病房后继续给予替罗非班0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹持续静脉泵入36~48 h。维拉帕米组:经导引导管冠状动脉内直接注射维拉帕米200 μg,3 min内缓慢推注,30 min后再次行校正的TIMI计中质数CAG检查,观察TIMI血流分级并计算CTFC,回病房后给予常规抗凝、抗血小板治疗。2组均给予阿司匹林300 mg,1次/天,口服;氯吡格雷300 mg,首剂口服,继之75 mg,1次/天,口服;低分子肝素5 000 u,2次/天,皮下注射5~7天等常规治疗。术前2组均未给予替罗非班治疗。

1.3 PCI术中无复流的判定标准 在介入治疗时血管造影显示靶血管前向血流TIMI ≤ 2级,排除冠状动脉及其远端明显残余狭窄、冠状动脉夹层、栓塞、血栓形成或冠状动脉痉挛等,即为无复流。血管造影显示靶血管前向血流TIMI 3级为正常血流。

1.4 观察指标 TIMI血流分级,CTFC,7天后左心室射血分数,出血并发症,30天内的主要不良心血管事件(MACE)发生率。

1.5 统计学方法 采用t(或t')检验、 χ^2 检验和秩和检验。

2 结果

2.1 2组CAG结果 替罗非班组冠状动脉内给药后TIMI 3级者16例,获得率为64.0%;维拉帕米组冠状动脉内给药后TIMI 3级者8例,获得率为34.8%。替罗非班组高于维拉帕米组($P < 0.05$)。替罗非班组冠状动脉内给药后CTFC数值显著低于维拉帕米组($P < 0.01$)(见表2)。

表2 2组冠状动脉内用药前后TIMI血流及CTFC改变比较

分组	n	给药前			给药后			CTFC (帧数)
		0级	1~2级	3级	0级	1~2级	3级	
维拉帕米组	23	10	13	2	13	8	30.8 ± 3.2	
替罗非班组	25	13	12	1	8	16	19.8 ± 8.6	
合计	48	23	25	3	21	24	—	
χ^2	—	0.35	1.97 [△]	5.96 ^{△△}				
P	—	>0.05	<0.05	<0.01				

△示 u_c 值,△△示t'值

2.2 2组术后7天左心室射血分数、出血并发症及30天内MACE发生率比较 替罗非班组术后7天左心室射血分数高于维拉帕米组($P < 0.01$),替罗非班组与维拉帕米组出血并发症和30天内MACE的发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。替罗非班组出现3例牙龈出血,替罗非班减量后症状好转,2组均未发生大量出血和脑出血现象(见表3)。

表3 2组患者术后7天左心室射血分数、出血并发症及30天内MACE比较

分组	n	左心室射血分数	出血并发症	30天内MACE
维拉帕米组	23	51.1 ± 7.8	2	6
替罗非班组	25	57.4 ± 7.6	4	2
合计	48	—	6	8
t	—	2.83	0.11 [△]	1.67 [△]
P	—	<0.01	>0.05	>0.05

△示 χ^2 值

3 讨论

目前,随着介入治疗ACS广泛应用于临床,其术后无复流现象对患者预后影响很大,越来越受到重视。在导管室,ACS患者接受短期介入治疗时,无复流现象常突然发生,而且显著,包括冠状动脉造影剂滞留、患者主诉胸痛、血流动力学迅速下降。存在无复流现象的患者住院期间病死率增加,且与AMI

后的左心室重构、充血性心力衰竭、心律失常和心脏猝死有关,是 AMI 患者不利长期预后的独立预测因子^[4]。

无复流现象是指冠状动脉闭塞、血流中断后,重新开通血管,却无心肌组织的有效灌注,冠状动脉造影显示治疗血管前向血流明显减慢, TIMI ≤ 2 级,而无严重的残余狭窄、夹层、痉挛或血栓形成。在无影响血流的血栓、栓塞、夹层、痉挛情况下,冠状动脉造影前向血流 \leq TIMI 2 级为无复流。无复流现象发生的危险因素包括:再灌注时间延长;治疗前前向血流 TIMI ≤ 2 级;游离血栓的存在,阻塞远端持续造影剂滞留;梗死相关血管较粗大等^[5]。国外研究^[6]认为,无复流现象与微血管再灌注损伤、堵塞及痉挛,导致微血管功能障碍有关。研究^[7]证实无复流现象是多种因素的共同作用,包括冠状动脉微血管内皮细胞肿胀,白细胞阻塞及渗透、红细胞停滞、血管外心肌细胞水肿坏死、毛细血管和内皮细胞完整性破坏及血小板激活、微栓塞等,导致微血管损伤和微循环障碍,从而导致无复流的发生。其治疗的关键是抑制微血栓形成,使心肌组织得到真正的再灌注。

目前临床上处理无复流的药物和方法很多,如腺苷、维拉帕米、尼可地尔、罂粟碱、硝普钠、血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂,主动脉球囊反搏,远端保护装置等,均有一定的疗效,其中血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂是近年来研究的热点。有研究^[8]显示冠状动脉内注射替罗非班可有效防治急诊 PCI 后的无复流现象,提示冠状动脉内血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂的应用可能是一种更为有效的方法。血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂通过阻断纤维蛋白原受体 GP II b/III a 受体拮抗剂复合物结合,抑制血小板聚集的最后通路,有效地抑制血小板聚集,而发挥抗血栓作用,还可抑制活化血小板分泌释放 5-羟色胺(5-HT),从而缓解微循环痉挛,减少无复流的发生^[9]。替罗非班是一种高效、高选择性血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂,除拮抗血小板 GP II b/III a 受体外,还有改善血管内皮功能的作用。替罗非班能通过其强有效的抗血小板作用,减少病变部位血栓负荷,抑制血小板激活过程中微血栓脱落和微栓塞的发生,同时增加内皮细胞介导的扩血管作用,从而提高心肌水平的再灌注^[10]。因此,该药可明显改善介入术后的无复流现象,改善缺血或梗死相关区域的循环状态,增加血液供应,缩小梗死和缺血的范围,从而减少缺血终点事件的发生率。

本研究发现,在 PCI 术中出现无复流后,单独冠状动脉内注射维拉帕米可以使 34.8% 的患者 TIMI

血流明显改善,冠状动脉内联合注射维拉帕米 + 替罗非班可以使 64.0% 的患者无复流达到改善,同时提高左心室射血分数。提示冠状动脉内应用替罗非班可以增加患者心肌水平的有效灌注,减少术后冠状动脉微血管的栓塞及明显改善左心功能。其机制:(1)抑制血小板激活和聚集,减轻病变部位血栓负荷;(2)改善 IRA TIMI 血流分级;(3)改善内皮细胞功能紊乱,显著改善 PCI 术后 IRA 的血流;(4)减少 PCI 过程中微血栓脱落引起的血管远端栓塞的发生率。其中冠状动脉内给药机制为能够提供迅速的和局部高血药浓度,从而能有效地裂解血栓^[11]。Boersma 等^[12]荟萃分析 1990 年以来在 41 个国家进行的 6 个随机临床试验,共观察 31 402 例无 ST 段持续抬高的 ACS 患者,结果表明在随机分组后 30 天内,GP II b/III a 受体拮抗剂组发生心肌梗死或死亡的人数较安慰剂组或其他对照组明显减少,且高危患者所获绝对治疗效益最大。杨新春等^[13]研究结果表明,冠状动脉内应用替罗非班能够显著改善 STEMI 患者急诊 PCI 术后冠状动脉血流、心肌组织灌注和左心室功能,明显减少随访 30 ~ 90 天 MACE 的发生率,而住院期间 MACE 发生率无差异。本研究显示,出现无复流后冠状动脉内注射替罗非班 30 天内的 MACE 发生率与维拉帕米组无差异。由于冠状动脉内应用替罗非班在国内时间较短,对于冠状动脉内给药剂量及静脉维持用药时间研究较少,确切的疗效有待于大规模的临床试验结果。

[参 考 文 献]

- [1] Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty[J]. Eur Heart, 2003, 24(1): 67 - 76.
- [2] Uyarel H, Uzunlar B, Unal DS, et al. Effect of tirofiban therapy on ST segment resolution and clinical outcomes in patients with ST segment elevated acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty[J]. Cardiology, 2006, 105(3): 168 - 175.
- [3] 唐强, 霍勇, 陈明, 等. 盐酸替罗非班对急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗中 TIMI 血流影响的临床研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2006, 14(2): 97 - 99.
- [4] 刘玲梅, 张梅. 冠状动脉无复流现象的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2007, 12(1): 64 - 67.
- [5] Yip HK, Chen MC, Chang HW, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon[J]. Chest, 2002, 122(4): 1322 - 1332.
- [6] Kotani J, Nanto S, Mintz GS, et al. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome[J]. Circulation, 2002, 106(13): 1672 - 1677.

- [7] 杨跃进. 经皮冠状动脉介入治疗中无复流的诊断、治疗和预防[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(7): 662-664.
- [8] Yang TY, Chang ST, Chung CM, *et al.* Restoration of normal coronary flow with tirofiban by intracoronary administration for no reflow phenomenon after stent deployment[J]. *Int Heart J*, 2005, 46(1): 139-145.
- [9] 杨伟, 王爽. 冠状动脉无复流现象的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(1): 126-130.
- [10] Januzzi JL, Hahn SS, Chae CU, *et al.* Effects of tirofiban plus heparin versus heparin alone on troponin I levels in patients with acute coronary syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(7): 713-717.
- [11] 卫丽, 李学奇, 金恩泽, 等. 冠脉内注射替罗非班治疗急性冠脉综合征介入术后无复流的有效性和安全性[J]. 心脏杂志, 2009(1): 66-68.
- [12] Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, *et al.* Platelet glycoprotein II b/III a inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials[J]. *Lancet*, 2002, 359(9302): 189-198.
- [13] 杨新春, 张大鹏, 王乐丰, 等. 冠状动脉内应用国产替罗非班对急性 ST 段抬高心肌梗死急诊介入治疗后心肌灌注和临床预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(6): 517-522.

[文章编号] 1000-2200(2010)08-0808-02

· 临床医学 ·

吻合器法食管空肠吻合术中输入口闭塞原因分析及处理方法

吴 斌, 费维国, 徐 皓

[摘要] 目的: 探讨吻合器法食管空肠吻合术中输入口闭塞原因及解决方法。方法: 对 12 例全胃切除并行食管空肠 Roux-en-Y 端侧吻合术中出现空肠输入口闭塞的情况进行分析。结果: 空肠相对较细, 吻合器推进时将系膜缘黏膜挤入钉合面是造成这种现象的主要原因之一, 将吻合口旁的空肠残端下拉, 在吻合口的下方行空肠空肠端侧 P 型空肠袢吻合, 可有效地解决输入口闭塞问题。结论: 只要认识到此问题发生的可能性并在具体操作时加以注意, 就能避免出现此类问题。

[关键词] 吻合术, Roux-en-Y; 吻合器; 输入口闭塞

[中国图书资料分类法分类号] R 61 [文献标识码] A

胃癌是消化道常见肿瘤之一, 手术是治疗胃癌的主要方法。对于贲门癌及较晚期胃癌, 多行根治性全胃切除术, 使用吻合器行食管空肠 Roux-en-Y 端侧吻合是消化道重建方法之一^[1]。我们在临床实践中, 偶尔会出现食管空肠吻合后空肠输入口闭塞的情况, 给手术者带来许多困惑和麻烦, 本文就此进行原因分析, 并探讨解决的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 6 月至 2008 年 6 月, 我科在行根治性全胃切除术中, 消化道重建使用吻合器行食管空肠 Roux-en-Y 端侧吻合术, 共出现 12 例空肠输入口闭塞, 其中男 7 例, 女 5 例; 年龄 45 ~ 73 岁。

1.2 吻合器类型 使用国产弯轴型消化道管型吻合器, 其中 9 例使用常州新能源吻合器总厂有限公司生产的 WGWB-26 型弯管型消化道吻合器, 3 例使用常州康迪医用吻合器有限公司生产的 KYGW-25.5 型弯管型消化道吻合器, 均为一次性使用。

1.3 处理方法 按胃癌根治术的要求行全胃切除

术, 吻合器完成食管空肠 Roux-en-Y 吻合消化道重建。12 例在吻合器完成食管空肠吻合后, 插胃管及营养管的过程中发现胃管不能正常自吻合口进入空肠输入口, 用右手食指从空肠残端进入探查食管空肠吻合口通畅, 但探查空肠输入口发现闭塞。3 例为不完全闭塞, 用食指探查发现尚存间隙, 只是系膜侧黏膜部分被钉在吻合口上, 在吻合口外面将钉合系膜侧黏膜的吻合钉小心拆除直至输入口完全通畅, 然后用小圆针 1 号丝线缝合被拆开的吻合口后常规插入胃管和鼻肠营养管, 再用直线型闭合器关闭空肠残端。其余 9 例为完全闭塞, 即整个的系膜侧黏膜被钉合在吻合口上, 其中 3 例因吻合口较低, 腹段食管较长, 故将原吻合口拆除, 重新在食管上制备荷包, 并切除吻合口残端段空肠, 再次使用吻合器吻合成功, 胃管及残端处理同上; 另外 6 例的吻合口旁空肠残端保留较长, 在 10 cm 以上, 将其下拉在吻合口下方手法缝合行空肠空肠端侧“P”型空肠袢吻合作为通道, 将胃管及营养管沿此通道插入远端空肠才得以解决。

2 结果

12 例术后均未发生吻合口出血、吻合口闭塞、吻合口瘘等并发症, 待可进食后顺利出院。随访 1 年, 除 1 例复发病死外, 其余 11 例一般情况尚可,

[收稿日期] 2009-12-01

[作者单位] 安徽省六安市人民医院 普外科, 237005

[作者简介] 吴 斌(1969-), 男, 硕士, 副主任医师。