

• 临床研究 •

替罗非班对复杂冠脉病变植入药物洗脱
支架后亚急性血栓的影响

周圣华 卢才义 张玉霄 颜伟 薛桥 高伟 高磊 翟金月

【摘要】 目的 评价替罗非班对冠脉复杂病变介入治疗的安全性及对药物洗脱支架内亚急性血栓的影响。**方法** 回顾性分析自 2005 年 1 月至 2008 年 12 月连续在解放军总医院老年心血管病研究所住院并行冠脉介入治疗的复杂冠脉病变患者 289 例,根据围手术期替罗非班使用率的多少分为第一阶段(即使用率较少组)171 例和第二阶段(即使用率较多组)118 例,分别记录两个不同阶段患者的临床特征、冠脉病变情况、支架植入情况、替罗非班使用率、出血并发症及亚急性血栓发生情况,观察并分析替罗非班对复杂冠脉病变介入治疗的安全性及对支架内亚急性血栓形成的影响情况。**结果** 两个阶段的冠心病患者的临床资料无统计学差异,两个阶段冠脉病变为 B2 和 C 型病变的患者分别为 108、63 例比 78、40 例,无统计学差异,两个阶段平均植入支架的数量分别为 (3.1 ± 1.3) 枚和 (2.9 ± 1.2) 枚,平均植入支架的总长度分别为 (34.4 ± 14.3) mm 和 (36.5 ± 16.3) mm,均无统计学差异。两个阶段替罗非班使用率分别为 15.2% 比 62.7%,有显著性差异。两个阶段出血并发症的发生率分别为 4.67% 和 4.23%,无统计学差异。两个阶段支架内亚急性血栓的发生率分别为 1.75% 和 0%,无统计学差异,但有减少的趋势。**结论** 复杂冠脉病变植入药物洗脱支架的围手术期使用替罗非班是安全的,且降低了支架内亚急性血栓发生的趋势。

【关键词】 血小板膜糖蛋白;替罗非班;冠状动脉疾病;介入治疗;血栓形成

Impact of tirofiban on subacute thrombosis after drug-eluting stents
implantation in complex coronary lesions

ZHOU Shenghua, LU Caiyi, ZHANG Yuxiao, et al

Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To evaluate the security of tirofiban and its effects on subacute thrombosis after implantation of drug-eluting stents (DES) in complex coronary lesions. **Methods** A cohort of consecutive complex coronary heart disease (CHD) patients, who received implantation of DES from Jan, 2005 to Dec, 2008, were analyzed retrospectively. Totally 289 patients were divided into two different stages according to frequency of tirofiban use. There were 171 patients with less frequency of tirofiban use during the first stage, and 118 patients with more frequency of tirofiban use during the second stage. The clinical features, coronary artery lesions, DES implantation, frequency of tirofiban use, bleeding complication, and occurrence of subacute thrombosis in patients at two stages were recorded respectively. The security of tirofiban and its effects on subacute thrombosis after DES implantation were analyzed. **Results** There was no statistical difference in patients' clinical data between two stages. Patients with coronary lesions of type B2 and type C were 108 and 63 in first stage and 78 and 40 in second stage respectively ($P > 0.05$). There was no statistical difference in total length and number of implanted stents between two stages [(34.4 ± 14.3) mm vs (36.5 ± 16.3) mm, (3.1 ± 1.3) vs (2.9 ± 1.2) , $P > 0.05$]. Compared with the first stage, there were more patients who used tirofiban in the second stage (15.2% vs 62.7%, $P < 0.01$). The occurrence of bleeding complication between two stages was not statistically different (4.67% vs 4.23%, $P > 0.05$). There was no statistical difference in the occurrence of subacute thrombosis between two stages, which was 0% and 1.75% respectively, but there was a decreasing tendency with more frequent use of tirofiban. **Conclusion** It is safe to use tirofiban after the implantation of drug-eluting stents in complex coronary lesions. It may also have the tendency to reduce the occurrence

收稿日期:2009-04-03

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

通讯作者:卢才义, Tel:010-66937934, E-mail:cyly2000@sina.com

of subacute thrombosis.

【Key words】 platelet membrane glycoprotein; tirofiban; coronary artery disease; interventional technique; thrombosis

药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)较金属裸支架明显降低了支架内再狭窄率并减少了靶病变重建率,然而 DES 植入后支架内血栓形成虽然发生率较低(0.5%~3.1%)^[1,2],但可能带来严重后果。如何有效防治支架内血栓是 DES 时代经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)亟待解决的重要问题之一。替罗非班是一种特异性很高的小分子非肽类血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂,其作用环节在血小板聚集和激活的最后共同通路。目前研究表明,替罗非班在急性冠脉综合征中的应用能有效抑制血小板聚集^[3~5],改善冠脉血流,增加心肌灌注,减少主要心血管事件的发生。该文回顾性分析国产替罗非班(商品名欣维宁,武汉远大制药集团)在复杂冠脉病变介入治疗中的安全性及对支架内亚急性血栓的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2005 年 1 月至 2008 年 12 月连续在解放军总医院老年心血管病研究所住院并行 PCI 治疗的复杂冠脉病变患者 289 例,根据替罗非班使用率的多少分为两个阶段,第一阶段(2005 年 1 月至 2007 年 5 月)即使用率较少阶段(171 例);第二阶段(2007 年 6 月至 2008 年 12 月)即使用率较多阶段(118 例)。

1.2 复杂冠脉定义 1998 年美国心脏病学院和美国心脏协会(ACC/AHA)专家组将冠脉病变根据复杂程度分为 A、B1、B2、C 型,其中 B2 和 C 型属于复杂病变。本研究中所有患者的冠脉病变均属于 B2 或 C 型病变。

1.3 手术过程及抗血小板治疗 所有患者 PCI 治疗前氯吡格雷累积用量均达 300mg 以上,所有介入操作均按照标准指南进行,在同一个导管室由同一个介入小组医师完成 PCI 术,不同时期术者手术的熟练程度对支架内血栓形成无影响。未使用替罗非班患者其普通肝素的用量为 70~100U/kg,使用替罗非班患者,给予半量普通肝素。替罗非班的具体用法是:先以 10 μ g/kg 静脉注射(3~5min),而后以 0.15 μ g/(kg·min)持续静脉泵入 36h。所有介入治疗的患者均同时积极控制冠心病的高危因素,包括

指导患者戒烟、限酒,改变不良生活习惯,强化降脂,积极调整血压、血糖等。

1.4 围手术期主要并发症 根据 TIMI 分级标准将出血分为 3 级,大出血指颅内出血或临床可见出血(包括影像学)伴血红蛋白浓度下降 ≥ 50 g/L;小出血为临床可见出血(包括影像学)伴血红蛋白浓度下降 30~50g/L;轻微出血是指出血临床可见(包括影像学)伴血红蛋白浓度下降(< 30 g/L)。亚急性支架内血栓的定义采用美国学术研究联合会(academic research consortium)对支架血栓形成的定义,指支架植入后 24h~30d 支架内形成的血栓。

1.5 统计学方法 计量资料以 $\bar{x} \pm s$,计数资料用例数、百分数表示。计量资料用 t 检验或方差分析,计数资料用 χ^2 检验,采用 SPSS10.0 软件完成,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况的比较 第一和第二阶段行 PCI 治疗的复杂冠脉病变患者的年龄、性别、吸烟状况均无统计学差异($P > 0.05$),两者合并高血压病、高脂血症亦均无统计学差异($P > 0.05$),合并糖尿病两者有显著性差异($P < 0.05$),两个阶段临床诊断为急性心肌梗死、不稳定型心绞痛及稳定型心绞痛患者的比例均无统计学差异($P > 0.05$;表 1)。上述情况表明,2005 年 1 月至 2008 年 12 月在解放军总医院老年心血管病研究所植入 DES 治疗的冠心病患者虽然分为两个不同阶段,但这两个阶段患者的基本情况及临床特点是对等的,有可比性。

2.2 冠脉病变情况及 PCI 治疗情况的比较 第一、二阶段冠脉病变中 B2、C 型病变分别为 108 例、63 例和 78 例、40 例,无统计学差异($P > 0.05$),说明两个阶段患者的冠脉病变的复杂程度无差异(表 2)。两个阶段平均每例患者植入 (3.1 ± 1.3) 枚和 (2.9 ± 1.2) 枚,平均每例患者植入支架的总长度分别为 (34.4 ± 14.3) mm 和 (36.5 ± 16.3) mm,支架平均释放压力及术后最小管腔内径均无统计学差异,说明术中支架释放情况是一致的。第一、二阶段分别使用替罗非班为 26 例(15.2%)和 74 例(62.7%),有显著的统计学差异($P < 0.01$;表 2)。

表 1 患者的基本情况及临床诊断[n(%)]

组别	一般情况						临床诊断		
	平均年龄 (岁)	男性	吸烟	高血压病	糖尿病	高脂血症	急性心肌梗死	不稳定型心绞痛	稳定型心绞痛及其他
第一阶段 DES 植入组(n=171)	60.6±11.3	126(73.7)	87(50.9)	116(67.8)	38(22.2)	52(30.4)	31(18.1)	100(58.5)	40(23.4)
第二阶段 DES 植入组(n=118)	60.4±10.7	90(76.3)	63(53.4)	68(57.6)	41(34.7)	42(35.6)	22(18.6)	77(65.2)	19(16.1)
P 值	0.848	0.747	0.674	0.076	0.019	0.355	0.911	0.245	0.131

表 2 患者介入情况及围手术期主要并发症

组别	冠脉病变情况(ACC/AHA 分型)		支架植入情况			
	B2 n(%)	C n(%)	支架枚数	支架长度 (mm)	释放压力 (atm)	术后最小管腔内径(mm)
第一阶段 DES 植入组(n=171)	108(63.2%)	63(36.8)	3.1±1.3	34.4±14.3	16.1±1.7	2.7±1.1
第二阶段 DES 植入组(n=118)	78(66.1%)	40(33.9)	2.9±1.2	36.5±16.3	15.8±2.6	2.6±1.0
P 值	0.608	0.608	0.186	0.248	0.237	0.431

组别	替罗非班使用 n(%)	术后亚急性血栓发生率 n(%)	出血并发症		
			大出血 n(%)	小出血 n(%)	轻微出血 n(%)
第一阶段 DES 植入组(n=171)	26(15.2)	3(1.75)	0(0)	3(1.75)	5(2.92)
第二阶段 DES 植入组(n=118)	74(62.7)	0(0)	0(0)	2(1.69)	3(2.54)
P 值	0.000	0.392	NS	0.969	0.846

2.3 围手术期并发症发生情况 两个阶段均无大出血,其中第一阶段共有 3 例患者发生小出血,均为上消化道出血,5 例轻微出血,分别为 4 例穿刺部位出血,1 例牙龈出血。第二阶段共 2 例发生小出血,均为上消化道出血,3 例轻微出血,均为穿刺部位出血,两阶段出血并发症无统计学差异($P>0.05$;表 2)。第一阶段共有 3 例患者发生亚急性血栓形成,病例 1 在支架植入术后 6d 出现典型心绞痛症状,心电图提示 V_2 - V_4 导联 T 波高尖,并发顽固性室速、室颤,冠脉造影见前降支及回旋支支架内血栓形成,经积极抢救无效死亡。病例 2 在支架植入术后 3d 突然出现心源性休克,心电图检查提示Ⅲ度房室传导阻滞,冠脉造影见左主干、前降支及回旋支支架内均有大量的血栓,经积极抢救无效死亡。病例 3 在支架植入后 6d 突然出现急性肺水肿,冠脉造影见前降支近中段支架内血栓形成,管腔闭塞,未见侧支循环。经积极抢救后康复出院。第二阶段患者在住院期间没有患者发生支架内血栓形成,第一阶段与第

二阶段相比亚急性血栓形成有增加的趋势,但并无统计学差异($P>0.05$;表 2)。

3 讨论

DES 的使用是冠脉病变介入治疗的第三个里程碑,与金属裸支架相比明显降低了支架内再狭窄率和靶病变重建率,然而 DES 内血栓形成可能造成严重后果。研究表明 DES 支架内亚急性血栓的形成除与机械操作有关外^[6],主要与抗血小板治疗有关。替罗非班能有效抑制血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体,降低血小板聚集率,减少血栓的形成。已有大量文献报道,替罗非班在急性心肌梗死等危重疾病患者中的应用^[7],可显著改善冠脉血流,减少慢血流或无血流。

本研究回顾性分析了在同一个导管室由同一组介入医师完成的连续冠脉复杂病变患者,两个阶段患者的临床资料、冠脉病变情况、支架使用情况均无差异。第二阶段糖尿病患者多于第一阶段,可能与

糖尿病在冠心病患者中的发病率增加有关。两个阶段的患者在 DES 植入的围手术期使用替罗非班的比率分别为 15.2% 和 62.7%，两者有统计学差异，说明临床上对替罗非班的使用有个逐步认识的过程。替罗非班的主要副作用是出血，第二阶段较第一阶段明显增加了替罗非班的使用，但出血并发症并没有明显增加，笔者认为只要严格遵循替罗非班的使用剂量，密切观察术后病情变化，是安全可靠的。第二阶段冠心病患者在 PCI 术后没有支架内亚急性血栓形成，较第一阶段相比有下降的趋势，可能与围手术期替罗非班的使用有密切关系，但统计学上并没有差异，分析其原因可能与研究中样本量较小及亚急性血栓发生率低有关。

总之，本研究的初步结果表明，冠脉复杂病变植入 DES 的围手术期使用替罗非班是安全的，且可减少支架内亚急性血栓形成。但该临床经验来源于小样本的回顾性分析，其结果有待进一步大样本、随机、双盲对照临床试验进行验证。

参考文献

- [1] Tsimikas S. Drug-eluting stents and late adverse clinical outcomes lessons learned, lessons awaited. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 2112-2115.
- [2] Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 205-207.
- [3] Ronner E, Boersma E, Akkerhuis KM, et al. Patients with acute coronary syndromes without persistent ST elevation undergoing percutaneous coronary intervention benefit most from early intervention with protection by a glycoprotein II b/III a receptor blocker. *Eur Heart J*, 2002, 23: 239-246.
- [4] Januzzi JL Jr, Snapinn SM, DiBattiste PM, et al. Benefits and safety of tirofiban among acute coronary syndrome patients with mild to moderate renal insufficiency: results from the platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) trial. *Circulation*, 2002, 105: 2361-2366.
- [5] Bolognese L, Falsini G, Liistro F, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. The EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 538-540.
- [6] Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 2007, 356: 998-1008.
- [7] Talarico GP, Brancati M, Burzotta F, et al. Glycoprotein II B/III A inhibitor to reduce postpercutaneous coronary intervention myonecrosis and improve coronary flow in diabetics: the "OPTIMIZE-IT" pilot randomized study. *J Cardiovasc Med*, 2009, 10: 245-251.
- [8] Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care*, 2001, 24: 1403-1410.
- [9] Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, et al. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2004, 24: 2414-2419.
- [10] 雷娟, 周淑娟, 张玉玲, 等. 非糖尿病的冠心病患者尿微量白蛋白与冠脉病变程度的关系. *中国心血管病研究*, 2007, 5: 644-646.
- [11] 梁秀文, 吴刚. 尿微量白蛋白与冠状动脉病变的关系研究. *中国心血管杂志*, 2006, 11: 480-481.
- [12] Sukhija R, Aronow WS, Kakar P, et al. Relation of microalbuminuria and coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 279-281.
- [13] Ruggerenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int*, 2006, 70: 1214-1222.
- [14] Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, et al. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction-the Hoom Study. *Kidney Int Suppl*, 2004, 92: S42-S44.

(上接第 516 页)