

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.08.023

❖ 临床研究 ❖

替罗非班冠状动脉给药对冠心病合并 SAS 患者 PCI 术后慢血流现象及不良心血管事件发生的影响

王冠达, 刘华长, 张凯

(廊坊市人民医院心内二科, 河北 廊坊 065000)

【摘要】目的: 探讨替罗非班冠状动脉给药对冠心病合并睡眠呼吸暂停综合征 (SAS) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后慢血流现象及不良心血管事件 (MACE) 发生的影响。**方法:** 按照治疗方式不同将 120 例冠心病合并 SAS 患者分为对照组 ($n=60$) 和观察组 ($n=60$), 两组患者均进行 PCI 治疗, 对照组、观察组分别予以替罗非班静脉与冠状动脉给药。对比两组患者 TIMI 分级、血清心肌功能指标 [乳酸脱氢酶 (LDH)、谷草转氨酶 (AST)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI)] 水平、PCI 术后慢血流现象、血小板微粒 (PMPs) 水平、出血情况及 MACE 发生情况。**结果:** 观察组术后即刻心肌梗死溶栓治疗 (TIMI) 分级优于对照组 ($P<0.05$)。给药后, 观察组 cTFC 低于对照组 ($P<0.05$)。术后 3 d, 观察组 PMPs 水平低于对照组 ($P<0.05$); 血清 LDH、AST、CK-MB、cTnI 水平均低于对照组 ($P<0.05$); 两组出血情况无统计学差异 ($P>0.05$)。观察组术后 MACE 总发生率低于对照组 ($P<0.05$)。**结论:** 替罗非班冠状动脉给药可以更好地预防冠心病合并 SAS 患者 PCI 术后慢血流现象发生, 降低 MACE 发生率。

【关键词】 冠心病; 睡眠呼吸暂停综合征; 替罗非班; 冠状动脉给药; 慢血流现象; 不良心血管事件

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Effect of coronary artery administration of tirofiban on slow blood flow and adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease complicated with SAS after PCI

WANG Guan-da, LIU Hua-chang, ZHANG Kai

(Department of Cardiology II, the People's Hospital of Langfang City, Langfang 065000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of coronary artery administration of tirofiban on postoperative slow blood flow and adverse cardiovascular events (MACE) in patients with coronary heart disease complicated with sleep apnea syndrome (SAS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** According to different treatment methods, 120 patients with coronary heart disease combined with SAS were divided into control group ($n=60$) and observation group ($n=60$). Both groups of patients underwent PCI treatment, with the control group receiving intravenous administration of tirofiban and the observation group receiving coronary administration of tirofiban. The serum myocardial function indicators [lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI)], slow blood flow phenomenon after PCI, platelet microparticle (PMPs) levels, bleeding, and occurrence of MACE were compared between the two groups of patients. **Results:** The observation group had better immediate thrombolytic therapy for myocardial infarction (TIMI) grading after surgery compared to the control group ($P<0.05$). After administration, the cTFC of the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$). 3 days after surgery, the levels of PMPs in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), the serum levels of LDH, AST, CK-MB, and cTnI in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in bleeding between the two groups ($P>0.05$). The total incidence of postoperative MACE in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Coronary administration of tirofiban can better prevent the occurrence of slow blood flow after PCI in patients with coronary heart disease complicated with SAS, and reduce the incidence of MACE.

【Key words】 Coronary heart disease; Sleep apnea syndrome; Tirofiban; Coronary artery administration; Slow blood flow phenomenon; Adverse cardiovascular events

冠心病已成为危害人们健康的主要心血管疾病, 而睡眠呼吸暂停综合征 (SAS) 属于严重睡眠呼

吸疾病,研究^[1-2]发现,SAS 与心血管疾病有关,会使冠心病患者不良结局的发生率增大。因此冠心病合并 SAS 患者需及早治疗。目前临床针对冠心病患者,在符合手术指征的条件下多采用经皮冠状动脉介入治疗(PCI),然而不少患者在术后出现了冠状动脉慢血流现象,即冠状动脉狭窄解除后,其远端血流通过缓慢,血流灌注延迟^[3]。慢血流现象可引起心肌细胞缺血缺氧,导致心绞痛、心肌梗死等发生,增加患者预后不良和死亡风险^[4]。研究^[5]显示,患者血管内皮损伤、微循环障碍所致的小血小板聚集沉积是导致 PCI 术后慢血流现象发生的主要原因。因此,可从抑制血小板聚集方面来预防 PCI 术后慢血流现象发生。替罗非班可以抑制血小板黏附反应,阻断血小板聚集,是临床防止血栓形成的常用药物之一。替罗非班给药方式包括静脉给药和冠状动脉给药,以往研究有分析这两种不同给药方式对冠心病患者的影响^[6-7],但研究对象为单纯冠心病患者,对于冠心病合并 SAS 患者,其病情相对复杂一些,替罗非班不同给药方式是否会有不同的预后效果尚不清楚。因此,本研究拟探讨替罗非班冠状动脉给药对冠心病合并 SAS 患者 PCI 术后慢血流现象及不良心血管事件(MACE)发生的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 9 月至 2023 年 10 月廊坊市人民医院收治的 120 例冠心病合并 SAS 患者作为研究对象,纳入标准:(1)符合冠心病诊断标准^[8],且经冠状动脉造影检查确诊;(2)符合 SAS 诊断标准^[9];(3)符合 PCI 治疗指征,拟行 PCI 治疗;(4)对本研究知情同意。排除标准:(1)既往接受过 PCI 治疗或有冠脉搭桥手术;(2)有肥厚型心肌病、感染性心内膜炎、先天性或风湿性心脏病;(3)存在慢性闭塞性病变或严重迂曲病变;(4)血液系统疾病,如白血病等;(5)肝肾功能异常;(6)精神系统疾病;(7)近半年内有重大手术史;(8)存在恶性肿瘤;(9)高血压无法控制;(10)对造影剂过敏。按照治疗方式不同将患者分为对照组($n=60$)和观察组($n=60$),两组患者性别、年龄、冠心病病程、吸烟史等一般资料无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	冠心病病程(年)	吸烟史(例)	高血压(例)	糖尿病(例)
观察组($n=60$)	39/21	70.22 \pm 3.85	7.51 \pm 2.29	36	31	9
对照组($n=60$)	35/25	70.89 \pm 4.02	7.87 \pm 2.43	33	34	10
χ^2 值	0.564	0.932	0.835	0.307	0.302	0.063
P 值	0.453	0.353	0.405	0.580	0.583	0.803

1.2 方法

两组患者 PCI 术前均予以阿司匹林肠溶片 300 mg 口服 + 硫酸氢氯吡格雷片 300 mg 口服。经桡动脉冠状动脉造影,行 PCI 治疗。对照组予以盐酸替罗非班静脉给药,用药剂量为 10 mg/kg,注射时间控制在 3 min,之后以 0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续静脉滴注 36 h。观察组予以替罗非班冠状动脉给药,经微导管缓慢推注替罗非班至冠状动脉,剂量 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,推注时间为 5 min,再以 0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续静脉滴注 36 h。

1.3 观察指标

(1)两组患者均于术后即刻通过心肌梗死溶栓治疗(TIMI)分级(分为 0~3 级)评估慢血流现象,TIMI 0~1 级为无复流;2 级为慢血流;3 级为血流正常。0 级:冠状动脉远端闭塞,造影剂无法通过,没有血流灌注;1 级:远端冠状动脉可通部分造影剂,但没有完全充盈;2 级:冠状动脉快速充盈造影剂,但充盈和排空速率低于正常动脉;3 级:冠状动脉内造影剂能够迅速充盈和排空,时间与正常动脉相同,并于替罗非班给药前后采用 Gibson 法进行校正 TIMI 血流帧数计数(cTFC)统计。(2)两组患者均于 PCI 术前 1 d 和术后 3 d 抽取外周静脉血,分成两部分,一部分柠檬酸钠抗凝,离心后获取血小板血浆,流式细胞仪检测血小板微粒(PMPs)水平;另一部分离心分离血清,免疫抑制法进行乳酸脱氢酶(LDH)、谷草转氨酶(AST)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)检测,化学发光法进行肌钙蛋白 I(cTnI)水平检测。(3)评估两组患者术后出血情况。(4)两组患者出院后均随访,统计其住院期间及出院后 1 个月内 MACE 发生情况,包括恶性心律失常、心肌梗死、心力衰竭等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内比较行配对样本 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验;等级资料组间比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 TIMI 分级及给药前后 cTFC 比较

术后即刻,观察组 TIMI 分级优于对照组($P<0.05$);给药后,两组 cTFC 均降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组 PMPs 水平及出血情况比较

术前 1 d,两组 PMPs 水平无统计学差异($P>$

0.05)。术后 3 d, 两组 PMPs 水平均降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。两组出血情况无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组术后即刻 TIMI 分级及给药前后 cTFC 比较
[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	0 级	1 级	2 级	3 级	cTFC	
					给药前	给药后
观察组 ($n=60$)	1(1.67)	4(6.67)	5(8.33)	50(83.33)	50.98 ± 11.74	24.47 ± 6.13 *
对照组 ($n=60$)	4(6.67)	6(6.67)	11(18.33)	39(65.00)	51.72 ± 12.03	31.28 ± 7.96 *
Z/t 值		2.270			0.341	5.250
P 值		0.023			0.734	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组给药前比较。

表 3 两组 PMPs 水平及出血情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PMPs (%)		轻度出血	中重度出血
	术前 1 d	术后 3 d		
观察组 ($n=60$)	10.45 ± 2.37	6.65 ± 1.83 *	4(6.67)	1(1.67)
对照组 ($n=60$)	11.06 ± 2.82	8.47 ± 2.01 *	2(3.33)	2(3.33)
t/χ^2 值	1.283	5.186	0.175	0.000
P 值	0.202	<0.001	0.675	1.000

* $P < 0.05$, 与同组术前 1 d 比较。

2.3 两组血清心肌功能指标比较

术前 1 d, 两组 LDH、AST、CK-MB、cTnI 水平均无统计学差异 ($P > 0.05$); 术后 3 d, 两组上述指标水平均下降, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清心肌功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LDH(U/L)	AST(U/L)	CK-MB(U/L)	cTnI($\mu\text{g/L}$)
观察组 ($n=60$)				
术前 1 d	692.27 ± 104.55	101.87 ± 16.90	80.57 ± 9.12	0.57 ± 0.11
术后 3 d	331.03 ± 42.93 *	57.63 ± 8.21 *	51.08 ± 7.57 *	0.42 ± 0.08 *
对照组 ($n=60$)				
术前 1 d	717.49 ± 108.60	98.04 ± 14.35	78.64 ± 10.33	0.56 ± 0.12
术后 3 d	398.91 ± 51.42 *	70.29 ± 10.17 *	60.92 ± 8.06 *	0.47 ± 0.10 *
t 术后 3 d 值	7.849	7.503	6.893	3.024
P 术后 3 d 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.003

* $P < 0.05$, 与同组术前 1 d 比较。

2.4 两组术后 MACE 比较

术后, 观察组 MACE 总发生率均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组术后 MACE 比较 [$n(\%)$]

组别	心肌梗死	恶性心律失常	支架内血栓形成	心绞痛	心力衰竭	合计
观察组 ($n=60$)	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	0(0.00)	4(6.67)
对照组 ($n=60$)	2(3.33)	3(5.00)	3(5.00)	4(6.67)	1(1.67)	13(21.67)
χ^2 值						4.386
P 值						0.036

3 讨论

SAS 患者有反复呼吸暂停, 会导致通气障碍而缺氧, 因此患者多伴有低氧血症, 机体处于缺氧状态, 可引起血流动力学变化, 诱导血管内皮损伤, 进一步触发动脉粥样硬化; 此外, 反复呼吸暂停对交感神经也会产生影响, 其可增强交感神经活性而使其异常兴奋, 氧化应激反应也加剧, 导致血管内皮损伤加重, 从而加快粥样硬化进程^[10-11]。因此对于冠心病合并 SAS 患者, 更需关注其 PCI 治疗情况。部分患者 PCI 术后仍无法达到心肌完全灌注, 出现慢血流或无血流情况, 继而引发心肌缺血表现, MACE 发生风险升高。故 PCI 手术需强化抗血小板治疗, 缓解血栓负荷过重引起冠状动脉循环障碍情况。

替罗非班属于血小板糖蛋白 (GP) II b/III a 高选择性受体阻滞剂, 与阿司匹林和噻吩吡啶类抗血小板药物作用机理不同, 替罗非班的直接作用对象为 II b/III a 受体, 其能够竞争性抑制 GP II b/III a 受体, 即该药物是直接影响抗血小板的最终通路来抑制血小板聚集, 抗血小板效果相对更明显^[12]。研究^[13-14]显示, 替罗非班给药方式、给药时间均会影响给药效果。本研究分析替罗非班冠状动脉给药对冠心病合并 SAS 患者慢血流现象的影响, 以替罗非班静脉给药作为对照组, 结果显示观察组患者术后即刻 TIMI 分级优于对照组 ($P < 0.05$), 给药后观察组 cTFC 低于对照组 ($P < 0.05$), TIMI 分级、cTFC 分别代表了心外膜血流灌注和冠状动脉微血管血流灌注情况, 上述结果表明与静脉给予替罗非班相比, 冠状动脉给药可以更好地改善冠状动脉血流灌注, 预防冠心病合并 SAS 患者 PCI 术后慢血流现象发生。分析原因, 可能是替罗非班冠状动脉给药更具有针对性, 可以在快速到达微循环障碍部位, 发挥抗血小板聚集作用, 抑制局部血栓形成, 减轻局部血管损伤, 改善冠状动脉远端血流。

冠状动脉微循环障碍使得血液供应受限, 可引起心肌缺血缺氧, 导致心肌功能损伤。LDH、AST、CK-MB、cTnI 水平均为常见心肌功能指标, 其水平异常升高提示心肌功能受损。PMPs 为血小板活化时所释放的超微膜性囊泡, 促凝活性均较好, 对血栓形成具有重要作用^[15]。本研究结果显示, 术后 3 d, 两组血清 LDH、AST、CK-MB、cTnI 水平及 PMPs 水平均下降 ($P < 0.05$), 且观察组血清 LDH、AST、CK-MB、cTnI 水平及 PMPs 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 表明替罗非班冠状动脉给药能够更好地抑制冠心病合并 SAS 患者血栓形成, 改善微循环, 减轻心肌损伤, 保护心肌功能。由于替罗非班可以抑

制血小板聚集,因此患者使用替罗非班后也存在出血风险。两组患者出血情况无统计学差异($P > 0.05$),提示观察组用药方法不会明显增加患者出血风险。两组患者随访结果显示,观察组术后 MACE 总发生率低于对照组($P < 0.05$),即替罗非班冠状动脉给药可以降低 MACE 发生风险,这可能是因为替罗非班冠状动脉给药使冠状动脉血流供应得到改善,血管堵塞和血运重建几率减小,患者术后心肌梗死、恶性心律失常等 MACE 发生风险也减小。

综上,对冠心病合并 SAS 患者予以替罗非班冠状动脉给药,能够更好地改善患者微循环,预防患者 PCI 术后慢血流现象发生,降低 MACE 发生率,且并未增加患者出血风险。

参考文献

- [1] 赵仲雪,张明雪.基于“大气下陷”理论探析冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合症的病机及治疗思路[J].中医杂志,2022,63(15):1431-1435.
- [2] 林文婷,曾敏,陈积雄,等.老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者冠心病发病风险的调查[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(2):153-155.
- [3] Kumar D, Ahmed I, Bardooli F, *et al.* Techniques to treat slow-flow/No-reflow during primary percutaneous coronary intervention [J]. Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions, 2023, 47: 1-4.
- [4] 刘华坤,王鹏,张磊,等.替罗非班对颅内未破裂动脉瘤支架辅助弹簧圈栓塞围手术期血栓事件发生的影响研究[J].中华神经医学杂志,2020,19(8):794-798.
- [5] Truong HL, Nguyen XD, Nguyen DH, *et al.* Autologous blood injection intracoronary artery for treating slow-flow and no-reflow in a-

cute coronary syndrome related to primary pci [J]. Clinical Case Reports, 2022, 10(2): e05328.

- [6] 刘艳,白光明.替罗非班不同给药策略辅助 PCI 术对急性前壁心肌梗死患者心肌灌注水平、心电图改善情况及炎症因子水平的影响[J].医学临床研究,2022,39(5):693-696.
- [7] 李航,刘亚娟.替罗非班冠状动脉给药对冠心病患者心肌损伤及 PCI 后预后情况的影响[J].临床和实验医学杂志,2023,22(22):2372-2376.
- [8] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [9] 黄席珍.睡眠呼吸暂停综合征(SAS)与内科疾病[C].成都:第三届全国睡眠学术会议论文汇编,2004.
- [10] 谢学刚,何芬,张苗,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对老年冠心病患者短期全因死亡的影响[J].疑难病杂志,2021,20(4):339-343.
- [11] 薛小琴,常荣.ROC 曲线评价 EDR 联合血清 apoB/apoA-I 对冠心病睡眠呼吸暂停综合征的初筛价值[J].热带医学杂志,2019,19(12):1550-1553,1563.
- [12] Liu C, Wang S, Xue Y, *et al.* Safety and efficacy of tirofiban bridging therapy during a hybrid carotid artery stenting and off-pump coronary artery bypass grafting surgery: a single-center study [J]. Clinical Therapeutics, 2023, 45(3):292-298.
- [13] 刘惠良,王学超,王立立,等.冠状动脉内注射替罗非班与静脉注射替罗非班对急诊 PCI 患者疾病转归的比较研究[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(9):1085-1088.
- [14] Zhang ZM, Lin ZH, Zhu GL. Tirofiban in the treatment of cancer-associated ischemic stroke [J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2023, 27(8):3590-3596.
- [15] Villar-Vesga J, Grajalas C, Burbano C, *et al.* Platelet-derived micro-particles generated in vitro resemble circulating vesicles of patients with rheumatoid arthritis and activate monocytes [J]. Cellular Immunology, 2019, 336:1-11.

(收稿日期:2024-01-21

修回日期:2024-03-27)