

· 临床论著 ·

冠状动脉内注射血塞通对 ST 段抬高型急性心肌梗死介入术中缓再流现象的影响

甘立军^{1,2} 张春卉¹ 张 猛¹ 程云涛¹ 廖玉华²

摘要 目的 对照观察冠状动脉内注射血塞通(三七总皂甙)对 ST 段抬高型急性心肌梗死(STEMI)介入术中缓再流现象的疗效、不良反应及对患者预后的影响。方法 选取 39 例接受经皮冠状动脉腔内成形术和支架术(PTCA/STENT)后发生缓再流现象的 STEMI 患者,随机分为血塞通+替罗非班组(20 例)和替罗非班组(19 例)。血塞通+替罗非班组在发生缓再流现象的病变血管内注射替罗非班 10 mL(0.5 mg)+血塞通 400 mg,然后替罗非班 10 mL/h 持续静脉滴注 36 h,0.9%氯化钠 250 mL+血塞通 400 mg,静脉滴注,每天 1 次,用药 2 天;替罗非班组在病变血管内注射替罗非班 0.5 mg 后,继续给予替罗非班 10 mL/h 持续静脉滴注 36 h。注射 1、5、10 min 后重复冠状动脉造影,记录注药前后病变血管内心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction,TIMI)血流分级,并应用 TIMI 血流计帧法(TIMI frame count,TFC)定量测定血流速度;详细记录注药后 2 h 内 ST 段回落幅度,48 h 内各种出血发生率,随访 6 个月,观察两组患者心血管事件发生率。结果 注药前血塞通+替罗非班组和替罗非班组 TIMI 血流分级、TFC 两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。血塞通+替罗非班组在冠脉内注药后有 11 例(55%)患者获得 TIMI 3 级血流,注药后 1、5、10 min 时 TFC 分别为 57.6 ± 12.6 、 46.1 ± 9.3 、 49.8 ± 10.9 ,注药后 2 h ST 段回落幅度为 (1.85 ± 0.31) mm;替罗非班组注药后有 8 例(42%)患者获得 TIMI 3 级血流,注药后 1、5、10 min 时 TFC 分别为 69.3 ± 16.1 、 61.2 ± 15.3 、 63.7 ± 18.3 ,注药后 2 h ST 段回落幅度为 (1.40 ± 0.21) mm。两组冠状动脉内注药后血流均有明显改善($P<0.05$),血塞通+替罗非班组血流改善较替罗非班组更为显著($P<0.05$),2 h 内 ST 段回落幅度两组比较,差异亦有统计学意义($P<0.05$)。住院期间两组均无患者死亡,随访 6 个月,两组心血管事件(心绞痛、心肌梗死、心衰、心因性死亡)发生率分别为 33%(6/18)和 44%(8/18),差异无统计学意义。结论 冠脉内注射血塞通+替罗非班较单用替罗非班能更有效地改善冠状动脉血流,并不明显增加出血并发症发生率。

关键词 缓再流;冠状动脉;血塞通;替罗非班

Effect of Intracoronary Injection with Xuesaitong in Treating Post-PCI Slow-reflow Phenomenon in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction GAN Li-jun, ZHANG Chun-hui, Zhang Meng, et al
Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Shandong (272000)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effect and safety of Xuesaitong (XST, a *Panax Notoginseng* extract preparation) via intracoronary injection for treating post-PCI slow-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and its impact on patients' prognosis. **Methods** Thirty-nine STEMI patients who suffered from post-PCI slow-reflow after received percutaneous transluminal coronary angioplasty or stenting were assigned to two groups, 20 patients in the treated group and 19 in the control group. Intracoronary administering of 10 mL (0.5 mg) tirofiban and 400 mg XST were given to the treated group through guiding catheter, and followed with 36 h continuous intravenous dripping of tirofiban 10 mL/h and 400 mg XST in 250 mL of saline for dripping, while to the control group, the same intracoronary administering and intravenous dripping of tirofiban but without XST was given. The treatment was implemented for two days. Patients' coronary flow was assessed by the TIMI frame count method (TFC) at 1 min, 5 min and 10 min after injection; and the

作者单位:1. 济宁医学院附属医院心内科(山东 272000);2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科

通讯作者:甘立军,Tel:13792336453,E-mail:ganlijun72@yahoo.com.cn

changes of ST-segment in 2 h, and incidence of bleeding in 48 h after medication were recorded. All patients were followed-up for 6 months to observe the incidence of cardiovascular events. **Results** Before the medication, the TIMI flow grade and the TFC in the treated group and the control group showed insignificant statistical difference between groups ($P>0.05$). After medication, 11 patients (55%) in the treated group and 8 patients (42%) in the control group with their blood flow reaching TIMI grade 3; the TFC decreased at 1, 5 and 10 min to 57.6 ± 12.6 , 46.1 ± 9.3 , 49.8 ± 10.9 in the treated group and to 69.3 ± 16.1 , 61.2 ± 15.3 , 63.7 ± 18.3 in the control group; and the 2 h ST segment fallback in them was 1.85 ± 0.31 mm and 1.40 ± 0.21 mm respectively, showing that the coronary blood flow in both groups were improved significantly after medication but the improvement in the former was better than in the latter group ($P<0.05$). No case of death occurred in the hospitalization period. Results of 6-month follow-up study showed that the incidence of major adverse cardiac events, including angina pectoris, myocardial infarction, heart failure and cardiac death, was 33% in treated group and 44% in the control group, showing insignificant difference between groups ($P>0.05$). **Conclusion** Concomitant coronary injection with tirofiban and XST is more effective than that with tirofiban alone in improving the coronary blood flow and shows no increasing on the incidence of hemorrhagic complication.

KEYWORDS slow-reflow; coronary artery; Xuesaitong; tirofiban

缓再流现象(slow-reflow phenomenon)在 ST 段抬高型急性心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)的急诊介入治疗中较为常见,这种现象严重削弱了再灌注治疗的效果。由于发生机制复杂,目前还没有一种理想的治疗方法能够完全逆转这种现象^[1]。血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂往往作为首选药物,但仅对部分患者有效。为了寻求更为有效的治疗手段,我们试用血塞通(三七总皂甙)合用血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班治疗缓再流现象,并对其安全性和对患者预后的影响进行了观察。

资料与方法

1 诊断标准 (1)胸痛持续 ≥ 30 min; (2)相邻 2 个或以上导联 ST 段弓背向上抬高,肢导 ≥ 1 mm,胸导 ≥ 2 mm; (3)心肌酶升高。所有入选患者均由两位有经验的介入医师判断病变血管经皮介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后前向血流心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级 ≤ 2 级并符合下列条件: (1)冠状动脉内注射硝酸甘油 200 μ g,除外冠状动脉痉挛; (2)PCI 术后残余狭窄 $\leq 20\%$; (3)无冠状动脉夹层、动脉瘤、急性支架内血栓形成等急性血管并发症。

2 临床资料 39 例均为 2007 年 10 月—2009 年 2 月在山东省济宁医学院附属医院心内科接受急诊 PCI 发生缓再流现象的 STEMI 患者,分为血塞通 + 替罗非班组和替罗非班组。血塞通 + 替罗非班组 20 例,男 12 例,女 8 例;年龄 35 ~ 76 岁,平均 (57.6 ± 10.2) 岁;合并糖尿病 8 例,高血压病 8 例,吸烟 9 例;发病至球囊扩张平均时间 (6.45 ± 1.76) h, 冠状动脉造影

(coronary angiography, CAG)确定病变血管:右冠状动脉(RCA)7 例(完全闭塞 5 例,高度狭窄 2 例),左前降支(LAD)10 例(完全闭塞 9 例,高度狭窄 1 例),左回旋支(LCX)3 例(均为高度狭窄)。替罗非班组 19 例,男 11 例,女 8 例;年龄 41 ~ 73 岁,平均 (55.4 ± 9.8) 岁;合并糖尿病 6 例,高血压病 6 例,吸烟 8 例;发病至球囊扩张平均时间 (6.89 ± 1.52) h, CAG 确定病变血管:RCA 6 例(完全闭塞 5 例,高度狭窄 1 例),LAD 11 例(完全闭塞 9 例,高度狭窄 2 例),LCX 2 例(完全闭塞 1 例,高度狭窄 1 例)。两组患者一般情况比较,差异无统计学意义。

3 CAG、经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)、支架植入术和冠状动脉内给药方法 (1)所有患者术前口服阿司匹林(德国拜耳公司生产)300 mg,术后 100 mg,每天 1 次,长期口服;氯吡格雷(法国赛诺菲-安万特公司生产)术前 300 mg,术后 75 mg,每天 1 次,服用 12 个月。术中给予肝素(上海第一生化药业有限公司)100 U/kg; (2)建立床旁心电、动态有创压力监测。穿刺桡动脉或股动脉建立血管径路,常规行 CAG,多体位投照确定病变血管; (3)根据病变情况,采用 PTCA 和(或)支架植入术,球囊直径与狭窄近端管径比 $= 0.75 \sim 1.0$: 1.0 , 支架直径与狭窄近端管径比 $= 1.0 \sim 1.1$: 1.0 ; (4)两组所有患者经指引导管冠脉内注射替罗非班 10 mL(0.5 mg),3 min 注射完,然后替罗非班 10 mL/h,经静脉持续泵入 36 h。血塞通 + 替罗非班组患者于首次给予替罗非班后,经指引导管冠脉内注射血塞通(成分:三七总皂甙,10 mL:400 mg,昆明兴中制药有限公司生产)10 mL(400 mg),然后 0.9% 氯化钠

注射液 250 mL 加血塞通 400 mg, 静脉滴注, 每天 1 次, 用药 2 天。注药完毕开始计时, 于术中注药后 1、5、10 min 行与注药前相同体位 CAG, 以 TIMI 血流计帧法 (TIMI frame count, TFC) 来评价冠脉血流速度; (5) 记录注药后 2 h ST 段回落幅度和注药后 48 h 内各种出血并发症。

4 TFC 用造影机 (GE Inova 2100 心血管造影机, 512 × 512 矩阵采集图像, 电影速度 30 帧/s) 内专用冠状动脉造影图像处理系统, 按照 Gibson CM 等^[2]提出的 TFC 来计数造影剂到达标准远端冠状动脉标志所需的电影帧数。从前向运动的造影剂全部达到动脉起始端的宽度或接触动脉起始端的 2 个边开始计数第一帧, 造影剂到达标准远端冠状动脉标志时为最后一帧。远端冠状动脉的解剖标志: LAD 以到达最远端分支“鲸尾”为准; LCX 以包括病变血管的最远端分支为准; RCA 以在后降支发出后从后侧支发出的第一个分支为准。因 TFC 受冠状动脉长度的影响, 因此将 LAD 的实际 TFC 除以 1.7 (正常 LAD 的 TFC 值除以 RCA 和 LCX 的 TFC 平均值所得的比值) 进行校正, 以校正后 TFC 来评价 LAD 血流情况。

5 随访 出院后电话或门诊随访心绞痛、心肌梗死、心衰、心因性死亡等主要心脏不良事件 (major adverse cardiac events, MACE) 发生情况。

6 统计学方法 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 t 检验和 χ^2 检验进行数据分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者冠状动脉内注药前后病变血管 TIMI 血流分级比较 冠脉内注药后血塞通 + 替罗非班组有 11 例 (55%)、替罗非班组有 8 例 (42%) 患者获得 TIMI 3 级血流, 两组患者冠脉内注药后 5、10 min 病变血管 TIMI 血流分级均有明显改善, 但两组间 TIMI 血流分级差异无统计学意义。

表 1 两组患者冠状动脉内注药前后病变血管 TIMI 血流分级比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TIMI 血流分级			
		注药前	注药后 1 min	5 min	10 min
血塞通 + 替罗非班	20	1.70 ± 0.34	2.07 ± 0.36	2.64 ± 0.47*	2.56 ± 0.51*
替罗非班	19	1.65 ± 0.37	1.89 ± 0.35	2.56 ± 0.48*	2.43 ± 0.47*

注: 与本组注药前比较, * $P < 0.01$

2 两组患者冠状动脉内注药前后病变血管 TIMI 帧数比较 (表 2) 两组均能明显改善病变血管血流速度, 尤以注药后 5 min 时 TIMI 帧数变化最为明显, 注药后 10 min 时的 TIMI 帧数 > 5 min 时, 但无统计学意义; 血塞通 + 替罗非班组在注药后 5 min、10

min 时病变血管 TIMI 帧数明显少于替罗非班组, 血流改善更为显著 ($P < 0.05$)。

表 2 两组患者冠状动脉内注药前后病变血管 TIMI 帧数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TIMI 帧数 (TFC)			
		注药前	注药后 1 min	5 min	10 min
血塞通 + 替罗非班	20	85.8 ± 14.6	57.6 ± 12.6*	46.1 ± 9.3* ^Δ	49.8 ± 10.9* ^Δ
替罗非班	19	88.7 ± 19.7	69.3 ± 16.1*	61.2 ± 15.3*	63.7 ± 18.3*

注: 与本组注药前比较, * $P < 0.01$; 与替罗非班组同期比较, ^Δ $P < 0.05$

3 两组患者术前、注药后 2 h ST 段抬高幅度及回落幅度比较 (表 3) 两组患者注药后 2 h ST 段较术前均有明显回落, 血塞通 + 替罗非班组 ST 段回落幅度较替罗非班组更为明显 ($P < 0.05$)。

表 3 两组患者术前、注药后 2 h ST 段抬高幅度及回落幅度比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前 ST 段抬高幅度	注药后 2 h ST 段抬高幅度	注药后 2 h ST 段回落幅度
血塞通 + 替罗非班	20	3.52 ± 1.25	1.67 ± 0.95*	1.85 ± 0.31 ^Δ
替罗非班	19	3.29 ± 1.37	1.89 ± 0.84*	1.40 ± 0.21

注: 与本组术前比较, * $P < 0.01$; 与替罗非班组同期比较, ^Δ $P < 0.05$

4 不良反应 注药后两组均无大出血病例, 血塞通 + 替罗非班组有 3 例穿刺点血肿, 2 例静脉穿刺处皮下瘀血; 替罗非班组有 2 例穿刺点血肿, 2 例轻微皮下瘀血。

5 随访 两组患者共随访 6 个月, 血塞通 + 替罗非班组失访 2 例, 替罗非班组失访 1 例。随访结束时血塞通 + 替罗非班组心绞痛 4 例, 心肌梗死 1 例, 心衰 1 例, MACE 发生率 33% (6/18); 替罗非班组心绞痛 5 例, 心衰 2 例, 猝死 1 例, MACE 发生率 44% (8/18), 替罗非班组高于血塞通 + 替罗非班组, 但差异无统计学意义。

讨 论

急诊 PCI 是目前救治 STEMI 患者最为有效的方法, 由于 STEMI 患者特有的急性缺血的病理生理过程和病变局部富含血栓及粥样物质的病理特点, PCI 过程中 slow-reflow 现象发生率明显高于择期 PCI^[3], 有报道在急性心肌梗死 (AMI) 急诊 PCI 中 slow-reflow 现象的发生率为 11% ~ 30%, 严重影响手术成功和患者的预后^[4]。对于其发生机制现在仍不十分清楚, 一般认为有以下几方面: (1) 缺血/再灌注 (I/R) 损伤内皮细胞, 内皮细胞肿胀并释放大缩血管物质, 导致冠状动脉微血管痉挛; I/R 时大量白细胞与内皮细胞黏附, 阻塞管腔, 并释放氧自由基; 毛细血管内血小板和纤维

蛋白血栓形成。(2)介入术中病变局部的血栓和斑块破裂后产生的粥样物质引起血管远端栓塞。防治 slow-reflow 现象的措施主要有:应用介入性清除微栓子的器械防止微栓子进入冠脉微循环^[5];应用血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂^[6];应用血管扩张剂解除微小动脉痉挛^[7]。

血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂是目前作用最强的血小板黏附抑制剂,该类药常作为治疗 slow-reflow 现象的首选药^[8],我们的研究也证实国产血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班可使 42% 的发生缓再流现象的患者恢复 TIMI 3 级血流,结果不甚理想。为了获得更好的临床疗效,我们尝试替罗非班合用血塞通治疗 slow-reflow 现象。STEMI 属中医学“胸痹”范畴,急诊 PCI 术中发生的 slow-reflow 现象,中医辨证为瘀血阻滞,脉络不通,治疗应活血化瘀通络。血塞通中主要成分三七能“和营止血,通脉行瘀,行瘀血而敛新血”(《玉揪药解》),兼具活血和止血两种功效,取其通脉行瘀的同时,又避免了与阿司匹林、氯吡格雷、肝素、替罗非班等抗凝、抗血小板药物联用增加出血并发症的不良反应。我们在研究中也观察到,在应用替罗非班的基础上加用血塞通,各种出血的发生率并没有升高。现代药理研究证实三七提取物三七总皂甙对心血管的主要作用为:扩张冠脉,促进心肌梗死区侧支循环的形成,增加冠脉血流量,改善心肌血氧供应;抑制心肌收缩力,减慢心率,降低外周血管阻力,降低心肌耗氧量,提高心肌耐缺氧能力^[9];抗脂质过氧化,提高超氧化物歧化酶(SOD)活力,减少丙二醛(MDA)的生成;抑制心肌细胞的钙离子内流,具有慢钙通道阻滞作用^[10]。由其药理作用可见,三七总皂甙从增加氧供和减少氧耗两方面起到对缺血心肌的保护作用,其抗脂质过氧化和慢钙通道阻滞作用又减轻了缺血再灌注对心肌细胞的损伤^[11]。本研究中,冠脉内注射血塞通后,TFC 明显降低,心肌灌注得到改善,对缩小心肌梗死面积,改善预后具有重要意义。用药 2 h 内血塞通 + 替罗非班组的 ST 段回落幅度明显大于替罗非班组,从另一方面证实了三七总皂甙增加冠脉血流,保护心肌的作用。血塞通 + 替罗非班组患者随访 6 个月 MACE 发生率虽然较替罗非班组有改善的趋势,但差异无统计学意义,考虑可能与样本量太小、用药时间短有关。因此,我们认为血塞通合用替罗非班较单用替罗非班能更明显改善急诊 PCI 术中发生的 slow-reflow 现象,增加心肌灌注,减轻心肌损伤,并不增加出血风险,为中药辅助 PCI 获得更好的临床效果提供了一种简便、有效的方法。

参 考 文 献

- [1] Ito H. No-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction: its pathophysiology and clinical implications [J]. Acta Med Okayama, 2009, 63(4):161-168.
- [2] Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow [J]. Circulation, 1996, 93(5):879-888.
- [3] Kiernan TJ, Ruggiero NJ, Bernal JM, et al. The no-reflow phenomenon in the coronary circulation [J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2009, 7(3):181-192.
- [4] Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, et al. Predictors of no-reflow after percutaneous coronary intervention for culprit lesion with plaque rupture in infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction [J]. J Cardiol, 2009, 54(1):36-44.
- [5] Bates ER. Aspirating and filtering atherothrombotic debris during percutaneous coronary intervention [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2008, 1(3):265-267.
- [6] Ramjane K, Han L, Jin C. The diagnosis and treatment of the no-reflow phenomenon in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Exp Clin Cardiol, 2008, 13(3):121-128.
- [7] Movahed MR, Baweja G. Distal administration of very high doses of intracoronary adenosine for the treatment of resistant no-reflow [J]. Exp Clin Cardiol, 2008, 13(3):141-143.
- [8] Uyarel H, Uzunlar B, Unal Dayi S, 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.
- [9] 王楠,万建波,李铭源,等. 三七治疗动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(5):787-790.
Wang N, Wan JB, Li MY, et al. Research progress on the treatment to atherosclerosis with *Panax notoginseng* [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2008, 39(5):787-790.
- [10] 万晓青. 三七及其制剂在心血管疾病的应用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(12):776-777.
Wan XQ. Utility of *Panax notoginseng* and its preparation in cardiovascular disease [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2008, 18(12):776-777.
- [11] 高云涛,张文斌,杨利荣,等. 三七皂甙清除活性氧自由基及对 DNA 氧化损伤保护作用研究 [J]. 中药材, 2008, 31(9):1399-1402.
Gao YT, Zhang WB, Yang LR, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponins on antioxidation and preventing DNA damage caused by hydroxyl radical [J]. J Chin Med Mater, 2008, 31(9):1399-1402.

(收稿:2009-09-18 修回:2009-11-15)