

急性 ST 段抬高型心肌梗死直接 PCI 时冠脉内应用 GP II b/III a 受体抑制剂研究

雷海芳 邱建平综述 沈卫峰审校

【摘要】 急性 ST 段抬高型心肌梗死直接经皮冠脉介入治疗时辅助应用血小板糖蛋白(GP) II b/III a 受体抑制剂有助于改善梗塞相关动脉开通和心肌微循环灌注以及患者的近期及远期临床预后。不同的给药时机、剂量和途径将影响 GP II b/III a 受体抑制剂的临床疗效。冠脉内应用 GP II b/III a 受体抑制剂因提高局部血药浓度,从而更好地发挥其抗血小板聚集的作用,有望进一步改善患者临床预后。该文就冠脉内应用 GP II b/III a 受体抑制剂(尤其是替罗非班)的研究作一综述。

【关键词】 心肌梗死;血栓形成;冠状动脉介入治疗;支架术;抗血小板

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.04.013

急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)时,冠状动脉(冠脉)粥样硬化斑块在神经体液或血流剪切力等因素的综合作用下发生破裂,引起血小板及凝血系统激活,导致管腔血栓性完全阻塞。再灌注治疗[包括静脉内溶栓和经皮冠脉介入治疗(PCI)]有效挽救濒死心肌,改善患者的临床预后,且直接 PCI 疗效明显优于静脉内溶栓治疗^[1,2]。以往的研究表明,约 4%~12.8% STEMI 患者存在明显的冠脉内血栓负荷状态,后者使 PCI 时增加以血小板为主要成分的微循环栓塞。此外,内皮功能损伤和血管收缩,引起无复流或慢血流并发症,影响近期和远期临床预后。有研究指出,PCI 术中即使支架植入后梗塞相关动脉(IRA)TIMI 3 级血流时,25% 以上心肌组织仍未恢复正常血流灌注^[3]。许多临床研究表明,急诊室(上游)或导管室(下游)静脉内辅助应用血小板糖蛋白(GP) II b/III a 受体抑制剂能显著改善 IRA 开通率、心肌血流灌注和左心室功能,但其因局部药物浓度较低而作用有限^[4]。近年研究显示,冠脉内应用 GP II b/III a 受体抑制剂有望增加冠脉血流和微循环心肌再灌注,进一步提高 PCI 疗效。

1 GP II b/III a 受体及其抑制剂

研究发现,血小板 GP II b/III a 受体活化、与纤维蛋白原交联是血小板聚集的最后共同通路^[5]。血小板与损伤内皮结合,其表面信号传导途径被局部一种或多种因素激活(血流高剪切力、凝血酶、胶原

纤维及二磷酸腺苷等),最终导致 GP II b/III a 受体活化。在有 Ca^{2+} 的情况下,与血浆中多种粘附蛋白(例如,纤维蛋白原、vWF、玻连蛋白、纤连蛋白等)结合,并通过这种桥接作用使相邻血小板聚集在一起,最终形成血小板血栓。

目前,临床上常用的 GP II b/III a 受体抑制剂有阿昔单抗、依替巴肽及替罗非班。GP II b/III a 受体抑制剂除抑制血小板聚集和血栓形成外,尚具有抗炎和保护内皮功能的特性。研究发现与安慰剂相比,替罗非班可明显降低 PCI 术后 72 h 及 5 d 内丙二醛、白细胞介素-6、可溶性细胞黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 水平,认为替罗非班可能通过降低氧化应激反应从而逆转急性冠脉综合征患者内皮细胞的异常激活^[6]。GP II b/III a 受体抑制剂不仅可以与 GP II b/III a 受体结合,还可以与非血小板受体如 AVb3、CD11b/18 受体结合^[7],从而调节白细胞黏附、白细胞与血小板的相互作用以及抑制 PCI 损伤引起的炎症反应,抑制炎症因子的释放,进而发挥抗炎作用。

2 直接 PCI 时冠脉内应用 GP II b/III a 受体抑制剂

2.1 阿昔单抗

至今对冠脉内或静脉内应用阿昔单抗的疗效仍有争议。Wöhrle 等^[8]将 633 例行直接 PCI 的 STEMI 患者随机于支架置入前应用冠脉内或静脉内推注阿昔单抗,评价 30 d 内严重心脏事件(MACE)发生率。结果显示,冠脉内给药途径其 30 d MACE 发生率明显降低。在 PCI 术中冠脉内与静脉应用阿昔单抗的疗效比较,发现前者明显减少微循环栓塞程度,并增加 PCI 前微循环再灌注血流

作者单位:750004 宁夏医科大学临床医学系(雷海芳);250013 上海市浦东新区公利医院心内科(邱建平);200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科(沈卫峰)

程度。尽管两组的 PCI 后 TIMI 血流无差别,但冠脉内给药有增高再灌注 TIMI 血流分级和降低 30 d 心血管事件发生率的趋势^[9]。冠脉内给药使血清可溶性 CD40 配体较静脉更加显著降低^[10]。然而,从 EASY 研究中随机抽取 1 005 例需植入支架的患者(冠脉内治疗 208 例,静脉内治疗 797 例)发现,与静脉内治疗组比较,冠脉内给药并不减少心肌坏死标志物的释放,且两组 30 d、6 个月及 1 年预后也无统计学差异^[11]。

2.2 依替巴肽

Hassan 等^[12]将 376 例行直接 PCI 的 STEMI 患者随机分成两组,分别接受冠脉内或静脉内依替巴肽治疗,结果发现冠脉内治疗组较静脉内给药组 6、12 及 24 个月复合死亡终点事件、再入院及靶血管重建的发生率明显减少。与上游的静脉内应用依替巴肽相比,在下游当导丝通过阻塞病变时迅速冠脉内注射依替巴肽,使靶血管内径明显大于静脉给药组,且血管内径每增加 1%,即可提高 9% 心肌微循环再灌注^[13]。冠脉内给药明显缩小心肌梗死面积,提高 PCI 术后 1 个月左心室射血分数^[14]。

2.3 替罗非班

大量的研究已证实,STEMI 直接 PCI 时静脉内替罗非班治疗可改善临床预后,且这些获益呈剂量依赖性。有关替罗非班的给药时机。多数学者认为,STEMI 确诊后早期上游给药增加闭塞血管开通率和 PCI 术后 ST 段回落,改善微循环再灌注水平,减少 PCI 术中无复流并发症,降低 48 h 内心肌肌钙蛋白水平,提示其有效抑制心肌缺血性损伤^[15]。应用 CE-MRI 技术观察发现,早期上游应用替罗非班可减少心肌梗死面积^[4]。

PCI 术中冠脉内应用替罗非班的研究相对较少。Yang 等^[16]报告 1 例 STEMI 患者行急诊 PCI 时发生无复流,并在支架术后出现休克。立即于冠脉内注射替罗非班 750 μg (3~5 min 推完),再次造影发现末梢血流恢复到 TIMI 3 级。随后研究将 60 例行直接 PCI 的 STEMI 患者随机分为冠脉内或静脉内治疗组。两组在导引导丝通过血管闭塞部位后,立即冠脉内或静脉内一次性注射替罗非班 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (3 min 内推完),随后以 0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉滴注维持 36 h。结果发现,两组住院期间 MACE 及出血事件发生率相似,冠脉内治疗组的 PCI 术后即刻 TIMI 心肌再灌注分级(MPG)、ST 段回落、末梢微循环栓塞及术后 5~7 d 内左心室射血分数和终点事件明显优于静脉内给药组。长期随

访结果显示,冠脉内治疗组 MACE 发生率明显减低(7.1%对 30.8%, $P=0.02$)^[17]。最近,Yan 等^[2]对 108 例 STEMI 患者于直接 PCI 和冠脉内血栓抽吸后,自抽吸导管向 IRA 内注射替罗非班(500 μg),并与另 108 例年龄匹配、接受常规治疗的 STEMI 患者比较。两组 PCI 术后静脉滴注替罗非班 12 h(0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。结果显示,冠脉内替罗非班治疗组 TIMI 3 级血流增加(97.22%对 87.04%, $P=0.049$),肌酸激酶同工酶和心肌肌钙蛋白峰值减低,左心室射血分数增高,PCI 术后 9 个月心血管事件有降低趋势。

3 冠脉内 GP II b/III a 抑制剂的可能机制

PCI 术中冠脉内应用 GP II b/III a 受体抑制剂使局部血药浓度在短时间内急剧增高,从而充分占据活化血小板表面 GP II b/III a 受体结合位点,抑制血小板与纤维蛋白及 vWF 结合,抑制血小板血栓形成^[18]。STEMI 时,由于血小板与中性粒细胞、内皮细胞的相互作用,使新的小血小板不断被激活,在行 PCI 时血小板活化达到峰值,随后逐渐下降^[19]。因此,PCI 时冠脉内高浓度 GP II b/III a 受体抑制剂可更有效地抑制血小板功能。同时,STEMI 直接 PCI 时冠脉内大多存在新鲜血栓,且处于血栓形成和消退的动态变化中,冠脉内注射 GP II b/III a 受体抑制剂,增加闭塞血管局部血药浓度,促进血小板抗体在新鲜血栓内扩散以及血小板与胶原纤维之间解离,并抑制血小板诱导的凝血酶的产生^[20],从而提高溶栓作用,改善微循环再灌注^[9],其即时溶栓和远期临床预后获益均优于静脉内用药^[9,11,18]。

4 冠脉内 GP II b/III a 安全性评价

GP II b/III a 受体抑制剂的主要不良反应是出血和血小板减少。与安慰剂组或静脉组比较,冠脉内组药并不增加患者 PCI 后出血和血小板减少风险^[9,10,18]。相反,冠脉内直接注射 GP II b/III a 受体抑制剂能避免肝脏的首通清除作用,又不增加全身性高血药浓度。冠脉内给药方式与高出血率、心律失常及疗效延迟无相关性^[15]。替罗非班和依替巴肽大多经肾脏清除,合并肾功能不全时可能会增加出血风险,冠脉内给药是否会降低这些患者出血事件的发生率尚值得进一步研究。

5 结语

直接 PCI 是当前 STEMI 患者最常用和有效的治疗方法。直接 PCI 时辅助应用 GP II b/III a 受体抑制剂有助于改善 IRA 开通和心肌微循环灌注,这

些对提高患者近期和远期临床预后具有积极作用。不同的给药时机、剂量和途径将影响 GP II b/III a 受体抑制剂的临床疗效,冠脉内应用 GP II b/III a 受体抑制剂因提高局部血药浓度,从而更好地发挥其抗血小板聚集的作用,进一步改善患者临床预后。有关冠脉内应用替罗非班的疗效和安全性值得进一步临床研究证实。

参 考 文 献

- [1] 陆传新,郑兴.替罗非班在急性心肌梗死急诊介入治疗中的应用[J].国际心血管病杂志,2008,35(4):208-211.
- [2] Yan HB, Li SY, Song L, et al. Thrombus aspiration plus intra-infarct-related artery administration of tirofiban improves myocardial perfusion during primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. Chin Med J (Engl), 2010,123(7): 877-883.
- [3] Heusch G, Kleinbongard P, Bose D, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside[J]. Circulation, 2009,120(18):1822-1836.
- [4] Azar RR, Badaou G, Sarkis A, et al. Effect of high bolus dose tirofiban on the inflammatory response following percutaneous coronary intervention[J]. Clin Cardiol, 2010,33(1): E14-E19.
- [5] Mukherjee D, Roffi M. Glycoprotein II b/III a receptor inhibitors in 2008; do they still have a role? [J]. Interv Cardiol, 2008,21(2):118-1121.
- [6] Iliodromitis EK, Andreadou I, Markantonis-kyoudiss, et al. The effects of tirofiban on peripheral markers of oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes[J]. Thromb Res, 2007,119(2):167-174.
- [7] Kereiakes DJ. Effects of GP II b/III a inhibitors on vascular inflammation, coronary microcirculation, and platelet function[J]. Rev Cardiovasc Med, 2006,7(Suppl 4):S3-S11.
- [8] Wöhrle J, Nusser T, Mayer C, et al. Intracoronary application of abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. EuroIntervention, 2008,3(4):465-469.
- [9] Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial [J]. Circulation, 2008,118(1):49-57.
- [10] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzasc P, et al. Intracoronary versus intravenous abciximab administration in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention-Effects on soluble CD40 ligand concentrations[J]. Atherosclerosis, 2009,206(2):523-527.
- [11] Bertrand OF, Rodés-Cabau J, Larose E, et al. Effects of intracoronary compared to intravenous abciximab administration in patients undergoing transradial percutaneous coronary intervention: A sub-analysis of the EASY trial[J]. Int J Cardiol, 2009,136(2):165-170.
- [12] Hassan W, Al-Sergani H, Al-Buraiki K, et al. Immediate and intermediate results of intracoronary stand-alone bolus administration of eptifibatide during coronary intervention (ICE) study[J]. Am Heart J, 2007,154(2):345-351.
- [13] Gibson CM, Buros J, Ciaglo JN, et al. Impact of iodinated contrast injections on percent diameter coronary arterial stenosis and implications for trials of intracoronary pharmacotherapies in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2007,100(1):13-17.
- [14] Pinto DS, Kirtane AJ, Ruocco NA, et al. Administration of intracoronary eptifibatide during ST-elevation myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2005,96(11):1494-1497.
- [15] Liu T, Xie Y, Zhou YJ, et al. Effects of upstream tirofiban versus downstream tirofiban on myocardial damage and 180-day clinical outcomes in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing percutaneous coronary interventions[J]. Chin Med J, 2009,122(15):1732-1737.
- [16] 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.
- [17] Yang XC, Zhang DP, Wang LF, et al. Effects of intracoronary or intravenous tirofiban administration in patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2007,35(6):517-522.
- [18] Deibele AJ, Jennings LK, Tchong JE, et al. Intracoronary eptifibatide bolus administration during percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein II b/III a receptor occupancy and platelet function: the Intracoronary Eptifibatide (ICE) Trial[J]. Circulation, 2010,121(6):784-791.
- [19] van Werkum JW, Gerritsen WB, Kelder JC, et al. Inhibition of platelet function by abciximab or high-dose tirofiban in patients with STEMI undergoing primary PCI: a randomised trial[J]. Neth Heart, 2007,15(11):375-381.
- [20] Gu YL, Fokkema ML, Kampinga MA, et al. Intracoronary versus intravenous abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the CICERO trial in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration[J]. Trials, 2009,10:90.

(收稿:2010-06-13)

(本文编辑:金谷英)