

# 小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂联合经皮冠状动脉介入术可改善急性冠脉综合征患者临床疗效\*

卢家忠 戎成振\*, 安徽阜阳 236015

阜阳市第二人民医院心血管内科

**摘要** 目的:观察小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂联合经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗急性冠脉综合征(ACS)的效果。方法:选取2016年1月-2019年1月阜阳市第二人民医院收治的 ACS 患者 300 例,随机分为阿昔单抗组、依替巴肽组及替罗非班组,每组 100 例。阿昔单抗组采用大分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂阿昔单抗联合 PCI 治疗,依替巴肽组采用小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂依替巴肽联合 PCI 治疗,替罗非班组采用小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂替罗非班联合 PCI 治疗。比较 3 组患者心绞痛发作持续时间及发作频率、心电图变化、心功能、血小板功能、血清可溶性 CD40L(sCD40L)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平、临床疗效及并发症发生率。结果:替罗非班组心绞痛发作持续时间短于依替巴肽组、阿昔单抗组,发作频率低于依替巴肽组、阿昔单抗组,且依替巴肽组 2 项指标又低于阿昔单抗组( $P$  均  $< 0.05$ )。治疗后替罗非班组 ST 段抬高、ST 段压低、缺血损伤导联数、血小板膜颗粒蛋白(GMP-140)、血小板 P 选择素(P-selectin)、血小板聚焦率(PAR)、血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 及并发症发生率低于依替巴肽组和阿昔单抗组,且依替巴肽组各项指标又低于阿昔单抗。治疗后替罗非班组左室射血分数(LVEF)及治疗总有效率高于依替巴肽组和阿昔单抗组,且依替巴肽组高于阿昔单抗组( $P$  均  $< 0.05$ )。结论:小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂联合 PCI 可显著改善 ACS 患者临床症状,促进心功能恢复,降低血小板活性。

**关键词** 小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂; 经皮冠状动脉介入; 急性冠脉综合征

**中图分类号** R541.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210614

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前临床上治疗急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的主要方法<sup>[1]</sup>。小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂一方面可通过阻断血小板聚集信号通路起到抗血小板聚集的作用,另一方面可抑制血管收缩作用,舒张血管,最终起到抑制血小板释放氧自由基的作用<sup>[2]</sup>。本研究观察小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂联合 PCI 治疗 ACS 的疗效,报道如下。

## 资料与方法

**一般资料** 选取 2016 年 1 月-2019 年 1 月阜阳市第二人民医院收治的 ACS 患者 300 例,按照随机法将所有患者分为阿昔单抗组、依替巴肽组和替罗非班组,每组 100 例。其中阿昔单抗组(男 56,女 44),平均年龄( $45.3 \pm 1.5$ )岁,疾病类型:ST 段抬高型心肌梗死 43 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 25 例,不稳定型心绞痛 32 例。依替巴肽组(男 60,女 40),平均年龄( $46.0 \pm 1.2$ )岁,疾病类型:ST 段抬高型心肌梗死 43 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 20 例,不稳

定型心绞痛 37 例。替罗非班组(男 58,女 42),平均年龄( $45.9 \pm 1.6$ )岁,疾病类型:ST 段抬高型心肌梗死 42 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 23 例,不稳定型心绞痛 35 例。3 组患者在性别、平均年龄、疾病类型等资料比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),具有可比性。

**纳入与排除标准** 纳入标准:①均符合《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》<sup>[3]</sup>中对 ACS 的诊断标准;②所有患者均伴随阵发性或者持续性心前区疼痛,心电图检查诊断为不稳定型心绞痛、抬高型心肌梗死;③初次发病;④发病 12 h 内行 PCI 治疗。排除标准:①合并慢性心力衰竭、心肌病、风湿性心脏病、先天性心脏病者;②合并肝、肾、肺功能不全者;③自身免疫系统、血液系统疾病者;④合并肿瘤者;⑤精神障碍者;⑥沟通障碍者。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属均知情并签署同意书。

## 方法

1. 治疗方法。3 组患者均行 PCI 治疗,术前均常规给予患者口服 600 mg 氯吡格雷、300 mg 阿司匹

\* 基金项目:安徽省高校自然科学基金重点项目(No:KJ2014A122)

\* 通信作者:戎成振,E-mail:736289691@qq.com,安徽省阜阳市颍河西路 1088 号

林,皮下注射 400 IU/kg 低分子肝素,并根据患者 PCI 术中情况适当补充肝素,术后常规给予患者 100 U/kg,连续使用 5 d,并长期口服氯吡格雷、阿司匹林。阿昔单抗组加用阿昔单抗 (Acizumab,豪夫迈-罗氏公司,国药准字 S20020057),起始剂量为 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,3 min 内推注,后继续以 0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  持续静脉滴注 12 h。依替巴肽组加用小分子 GP II b/III a 受体拮抗剂依替巴肽 (Eptifibatide,江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20120093),起始剂量为 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,共注射 2 次,中间间隔 10 min,后继续以 2.0  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  持续静脉滴注 18 h。替罗非班组加用小分子 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂替罗非班 (Tirofiban,南开允公药业有限公司,国药准字 H20090174),起始剂量为 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,3 min 内推注完成,后继续以 0.15  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  持续静脉滴注 36 h。

2. 心绞痛发作持续时间及发作频率统计。对 3 组患者治疗后心绞痛发作持续时间及发作频率进行统计,并作组间比较。

3. 心电图变化评价。采用日本光电 ECG-2350 型 12 导联心电图机对患者行常规 12 导联心电图描记,评价患者 ST 段抬高、ST 段压低、缺血损伤导联数。

4. 心功能、血小板功能评价。采用飞利浦 iE33 型彩色多普勒超声诊断仪检测患者左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。抽取 3 组患者清晨空腹静脉血 3 mL,以离心半径为 5 cm、以转速 3 000 转/min,离心 10 min,分离上层血清, -80℃ 保存,待用。采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测患者血小板颗粒膜蛋白-140 (GMP-140)、血小板 P-选择素 (P-selectin) 水平, GMP-140 ELISA 试剂盒、P-selectin ELISA 试剂盒均由上海恒斐生物科技有限公司提供。采用美国 Chrono-Log 公司所生产的血小板聚集仪利用比浊法检测患者血小板聚集率 (platelet aggregation rate, PAR)。

5. 血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平检测。采用 ELISA 法检测患者血清可溶性 CD40L (sCD40L)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 水平。

6. 临床疗效评价。根据《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)》<sup>[3]</sup> 中疗效评价标准对患者临床疗效进行评价,临床疗效分为显效、有效、无效。显效:临床症状均消失,心电图恢复至正常,心绞痛发作次数减少 >80%;有效:临床症状显著改善,心电图好转但未恢复至正常水平,心绞痛发作次数减少

50% ~80%;无效:临床症状、心电图检查无改善,且有加重的趋势。治疗总有效率 = 显效率 + 有效率。

7. 并发症统计。对 3 组患者治疗后进行为期 3 个月的随访,统计血小板减少、出血并发症 (轻度出血、严重出血)、心血管不良事件 (MACE 事件,如再发心绞痛、再发心肌梗死、猝死) 等并发症发生率,并作组间比较。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较采用卡方检验,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,组间比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用频数和百分数 (%) 表示,组间比较采用卡方检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

心绞痛发作持续时间及发作频率 与替罗非班组比较,阿昔单抗组和依替巴肽组心绞痛发作持续时间及发作频率更高,且阿昔单抗组心绞痛发作持续时间及发作频率高于依替巴肽组 ( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 1。

表 1 心绞痛发作持续时间及发作频率比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	发作持续时间 (min/次)	发作频率 (次/d)
阿昔单抗组 ( $n=100$ )	4.52 $\pm$ 0.98 <sup>*#</sup>	2.39 $\pm$ 0.46 <sup>*#</sup>
依替巴肽组 ( $n=100$ )	3.46 $\pm$ 0.52 <sup>*</sup>	1.76 $\pm$ 0.10 <sup>*</sup>
替罗非班组 ( $n=100$ )	2.10 $\pm$ 0.10	1.10 $\pm$ 0.08
<i>F</i> 值	36.849	41.443
<i>P</i> 值	0.001	0.001

注:与替罗非班组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与依替巴肽组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

治疗前、后心电图变化 治疗前 3 组患者心电图比较,差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ );治疗后 ST 段抬高、ST 段压低、缺血损伤导联数明显减少 ( $P$  均  $< 0.05$ );治疗后与替罗非班组比较,阿昔单抗组和依替巴肽组 ST 段抬高、ST 段压低、缺血损伤导联数更高,且阿昔单抗组明显高于依替巴肽组 ( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 2。

心功能、血小板功能 治疗前 3 组患者 LVEF、GMP-140、P-selectin、PAR 比较,差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ );治疗后 LVEF 高于治疗前, GMP-140、P-selectin、PAR 低于治疗前 ( $P$  均  $< 0.05$ )。治疗后,与替罗非班组比较,阿昔单抗组和依替巴肽组 LVEF 更低,而 GMP-140、P-selectin、PAR 更高,且阿昔单抗组 LVEF 明显低于依替巴肽组, GMP-140、P-selectin、PAR 明显高于依替巴肽组 ( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 3。

血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平 治疗前 3 组患者血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平比较,差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ); 治疗后血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平降低 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 治疗后,与替罗非班组比较,阿昔单抗组和依替巴肽组血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平更高,且阿昔单抗组均明显高于依替巴肽组 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

临床疗效 阿昔单抗组总有效率为 81%,依替巴肽组总有效率为 91%,替罗非班组总有效率为 98%,替罗非班组治疗总有效率高于依替巴肽组、阿昔单抗组 (98% vs 91%, 98% vs 81%,  $P < 0.05$ )。

3 组患者并发症发生率 与替罗非班组比较,阿昔单抗组和依替巴肽组并发症发生率更高,且阿

昔单抗组高于依替巴肽组 ( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 5。

### 讨论

ACS 的发病机制与血小板活化、血小板粘附聚集等所形成的血管阻塞冠状动脉相关,血小板活化后可刺激炎症介质释放,导致局部炎症反应加剧,而血小板粘附聚集可直接损伤心肌,且会诱发血液高凝,促进血栓形成,进而导致 ACS 病情加重,甚至可导致患者心功能障碍,引发死亡<sup>[4,5]</sup>。

ACS 发生的主要原因为冠状动脉内粥样斑块破裂和血栓形成,冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂、PCI 术均会破坏冠状动脉内皮导致血管内膜下层暴露,使得血小板发生活化、粘附、脱颗粒等现

表 2 治疗前、后心电图变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ST 段抬高 (mm)		ST 段压低 (mm)		缺血损伤导联数 (个)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿昔单抗组 ( $n = 100$ )	0.16 ± 0.05	0.13 ± 0.02 <sup>**▲</sup>	0.27 ± 0.09	0.19 ± 0.08 <sup>**▲</sup>	5.24 ± 1.00	4.25 ± 0.68 <sup>**▲</sup>
依替巴肽组 ( $n = 100$ )	0.15 ± 0.04	0.10 ± 0.05 <sup>**</sup>	0.28 ± 0.08	0.12 ± 0.05 <sup>**</sup>	5.23 ± 0.98	2.54 ± 0.35 <sup>**</sup>
替罗非班组 ( $n = 100$ )	0.17 ± 0.06	0.06 ± 0.01 <sup>*</sup>	0.29 ± 0.10	0.06 ± 0.02 <sup>*</sup>	5.25 ± 1.01	1.32 ± 0.23 <sup>*</sup>
$F$ 值	1.920	46.957	2.231	23.647	0.105	61.225
$P$ 值	0.135	0.001	0.093	0.001	0.629	0.001

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与替罗非班组比较, #  $P < 0.05$ ; 与依替巴肽组比较, ▲  $P < 0.05$

表 3 治疗前、后心功能及血小板功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LVEF (%)		GMP-140 (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿昔单抗组 ( $n = 100$ )	47.25 ± 3.46	52.14 ± 1.62 <sup>**▲</sup>	28.69 ± 5.15	20.24 ± 2.36 <sup>**▲</sup>
依替巴肽组 ( $n = 100$ )	47.26 ± 3.45	59.68 ± 4.52 <sup>**</sup>	28.67 ± 5.13	16.24 ± 1.98 <sup>**</sup>
替罗非班组 ( $n = 100$ )	47.63 ± 3.40	63.59 ± 5.45 <sup>*</sup>	28.72 ± 5.14	12.15 ± 1.01 <sup>*</sup>
$F$ 值	1.175	30.208	0.062	47.272
$P$ 值	0.289	0.001	0.645	0.001

组别	P-selectin (μg/L)		PAR (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿昔单抗组 ( $n = 100$ )	16.96 ± 2.14	13.15 ± 1.57 <sup>**▲</sup>	40.23 ± 8.46	32.49 ± 5.58 <sup>**▲</sup>
依替巴肽组 ( $n = 100$ )	16.82 ± 2.15	11.24 ± 1.10 <sup>**</sup>	40.26 ± 8.48	29.67 ± 3.02 <sup>**</sup>
替罗非班组 ( $n = 100$ )	16.86 ± 2.13	8.62 ± 0.50 <sup>*</sup>	40.20 ± 8.42	24.13 ± 1.10 <sup>*</sup>
$F$ 值	0.497	41.239	0.038	22.049
$P$ 值	0.494	0.001	0.653	0.001

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与替罗非班组比较, #  $P < 0.05$ ; 与依替巴肽组比较, ▲  $P < 0.05$

表 4 治疗前、后血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	sCD40L (ng/mL)		hs-CRP (ng/mL)		MMP-2 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿昔单抗组 ( $n = 100$ )	9.68 ± 1.15	7.89 ± 0.68 <sup>**▲</sup>	7.86 ± 1.12	5.47 ± 0.50 <sup>**▲</sup>	235.26 ± 25.98	168.59 ± 14.62 <sup>**▲</sup>
依替巴肽组 ( $n = 100$ )	9.72 ± 1.13	7.16 ± 0.28 <sup>**</sup>	7.85 ± 1.13	3.98 ± 0.31 <sup>**</sup>	236.68 ± 25.46	156.39 ± 15.47 <sup>**</sup>
替罗非班组 ( $n = 100$ )	9.69 ± 1.14	6.10 ± 0.10 <sup>*</sup>	7.88 ± 1.15	3.10 ± 0.10 <sup>*</sup>	235.67 ± 25.34	124.25 ± 10.12 <sup>*</sup>
$F$ 值	0.093	39.065	0.188	69.719	0.170	37.405
$P$ 值	0.634	0.001	0.601	0.001	0.607	0.001

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与替罗非班组比较, #  $P < 0.05$ ; 与依替巴肽组比较, ▲  $P < 0.05$

表5 2组患者并发症发生率比较

组别	血小板 减少	出血并发症(例)		MACE(例)			总并发症发生率 [例(%)]
		轻度出血	严重出血	再发心绞痛	再发心梗	猝死	
阿昔单抗组( <i>n</i> = 100)	3	4	2	4	5	2	20(20.00)*#
依替巴肽组( <i>n</i> = 100)	2	2	1	2	3	0	10(10.00)*
替罗非班组( <i>n</i> = 100)	0	1	0	1	1	0	3(6.00)
$\chi^2$ 值							14.910
<i>P</i> 值							0.001

注:与替罗非班组比较,\**P* < 0.05;与依替巴肽组比较,#*P* < 0.05

象,且血小板所释放的5-羟色胺、ADP等血管活性物质,进一步导致血小板聚集活化,血小板GP II b/III a受体构象改变,将纤维蛋白原结合位点暴露,促使出现构象改变的血小板GP II b/III a受体和纤维蛋白原相互交联,进而加剧血小板聚集,最终导致ACS并发症的发生<sup>[6]</sup>。阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽均为GP II b/III a受体拮抗剂,其中阿昔单抗经与小分子GP II b/III a受体拮抗剂不同,其结合位点在GP II b/III a受体的 $\beta_3$ 亚基,可预防微血管损伤<sup>[7]</sup>。替罗非班可通过与血小板表面受体出现特异性结合,进而阻断GP II b/III a受体和纤维蛋白原相互交联作用,最终抑制血小板聚集、粘附<sup>[8]</sup>。依替巴肽自身有一条经过修饰的赖氨酸-甘氨酸-门冬氨酸的氨基酸链,其氨基酸链可与GP II b/III a受体特异性结合,通过竞争性抑制GP II b/III a受体与凝血因子I结合,发挥其血小板聚集、活化作用<sup>[9]</sup>。本文中联合应用小分子GP II b/III a受体拮抗剂治疗的患者血小板功能改善程度较为明显,其中替罗非班改善作用优于依替巴肽,说明小分子GP II b/III a受体拮抗剂联合PCI术可显著改善ACS患者血小板功能,且替罗非班作用更强。

有报道称<sup>[10~12]</sup>,ACS使得受累的心肌可出现缺氧缺血,进而激活机体炎症、氧化应激反应,导致疾病进展、恶化。sCD40L、hs-CRP、MMP-2与ACS患者动脉粥样硬化斑块不稳定具有一定的相关性,是引发斑块破裂、脱落、形成血栓的重要影响因素。本文结果显示联合应用小分子GP II b/III a受体拮抗剂治疗的患者血清sCD40L、hs-CRP、MMP-2水平均显著改善,说明小分子GP II b/III a受体拮抗剂可通过改善血清sCD40L、hs-CRP、MMP-2异常表达,来抑制斑块破裂、脱落、血栓形成,抑制疾病进展,促进患者恢复。

本文中联合小分子GP II b/III a受体拮抗剂的患者并发症发生率较低,且应用小分子GP II b/III a受体拮抗剂依替巴肽治疗的患者并发症发生率低于

替罗非班,提示在PCI术的基础上联合小分子GP II b/III a受体拮抗剂可降低患者并发症的发生,且替罗非班优于依替巴肽。

#### 参考文献

- 1 马牧欣,符国平,朱勇德,等.血小板微粒与急性冠脉综合征危险分层及临床预后的关系[J].内科急危重症杂志,2019,25(5):391-393.
- 2 郭洪山,池琦,张玲玲.急性心肌梗死患者PCI术中血小板GP II b/III a受体拮抗剂冠脉给药的研究[J].中国实验诊断学,2018,22(10):1699-1701.
- 3 中国医师协会急诊医师分会,国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J].中华急诊医学杂志,2019,28(4):421-428.
- 4 Doukas D,Schimmer H,Zehtabchi S.Ticagrelor Compared to Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease[J].Am Fam Physician,2019,100(9):Online.
- 5 Nour MK,Fathelbab HT,Mwafy AH,et al.Angiographically Based Direct Implantation of the Bioresorbable Vascular Scaffold in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Feasibility and Outcome[J].Open Access Maced J Med Sci,2019,7(15):2419-2423.
- 6 刘刚,高伟,杨波.急诊入院急性冠脉综合征患者近期预后的危险因素分析[J].内科急危重症杂志,2019,25(6):470-474.
- 7 朱建兵,张俊峰.血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂在急性冠脉综合征应用研究的进展[J].心血管康复医学杂志,2015,24(1):88-91.
- 8 刘黎明,成照芸.外周血淋巴细胞、单核细胞计数及其比值、红细胞分布宽度对急性冠脉综合征患者预后的预测价值[J].内科急危重症杂志,2020,26(4):325-328,339.
- 9 王慧敏,刘超,储毓舜,等.经皮冠状动脉介入联合依替巴肽治疗急性ST段抬高心肌梗死患者的疗效观察[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(12):1463-1465,1470.
- 10 Fong SW,Few LL,See Too WC,et al.Systemic and coronary levels of CRP,MPO,sCD40L and PIGF in patients with coronary artery disease[J].BMC Res Notes,2015,8:679.
- 11 钟晓鸣,李彦明,李娟,等.经皮冠状动脉介入对急性冠脉综合征患者血清hs-CRP水平变化及预后的影响[J].中国实验诊断学,2018,22(7):1142-1145.
- 12 黄文军,刘俊明,高霞,等.血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和MMP-9与急性冠状动脉综合征的相关研究[J].中国循环杂志,2013,28(2):103-106.

(2019-11-27 收稿 2021-06-03 修回)