

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.16.022

替罗非班联合瑞舒伐他汀治疗 PCI 术后急性冠脉综合征并糖尿病临床评价*

韩晓涛,董 茜,宋毓青,吴其明[△],卢利红,刘海燕

(首都医科大学附属北京地坛医院心内科,北京 100015)

摘要:目的 探讨替罗非班联合瑞舒伐他汀用于急性冠状动脉综合征(ACS)并糖尿病行经皮冠状动脉介入术(PCI)后的临床效果。方法 选取医院2016年1月至2017年6月收治的行PCI后ACS合并糖尿病患者99例,按随机数字表法分为对照组(49例)和研究组(50例)。在术前常规治疗基础上,对照组患者于PCI术后口服瑞舒伐他汀钙片(1次10mg,每天1次),在此基础上,观察组患者术前口服瑞舒伐他汀钙片20mg,术中球囊扩张时予盐酸替罗非班氯化钠注射液[静脉泵入,10μg/kg,速率为0.15μg/(kg·min),维持36h],两组均连续治疗7d。结果 研究组总有效率为98.00%,显著高于对照组的79.59%($P < 0.05$);与术前比较,对照组患者术后3d、术后7d及研究组患者术后3d肌酐(SCr)均显著升高,肾小球滤过率估算值(eGFR)均显著降低($P < 0.05$);与术后3d比较,两组患者术后7d SCr均显著降低,eGFR均显著升高($P < 0.05$);与术前比较,两组患者术后3d、术后7d的白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平均显著降低($P < 0.05$),且与术后3d比较,两组患者术后7d上述指标均显著降低($P < 0.05$)。与对照组比较,研究组上述指标改善均显著优于对照组($P < 0.05$)。研究组不良反应发生率与对照组相当(10.00%比14.29%, $\chi^2 = 0.427$, $P = 0.514 > 0.05$);随访期间研究组不良事件发生率显著低于对照组(14.00%比44.90%, $\chi^2 = 11.407$, $P = 0.001 < 0.05$)。结论 替罗非班联合瑞舒伐他汀治疗行PCI后ACS并糖尿病,可显著改善肾功能,降低炎症因子水平及术后不良事件发生率。

关键词:替罗非班;瑞舒伐他汀;急性冠状动脉综合征;糖尿病;冠状动脉介入术

中图分类号:R969.4;R972+.6;R977.1+5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)16-0067-04

Clinical Evaluation on Tirofiban Combined with Rosuvastatin in the Treatment of Acute Coronary Syndrome Complicated with Diabetes Mellitus After Percutaneous Coronary Intervention

HAN Xiaotao, DONG Qian, SONG Yuqing, WU Qiming, LU Lihong, LIU Haiyan

(Department of Cardiology, Beijing Ditan Hospital Capital Medical University, Beijing, China 100015)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of tirofiban combined with rosuvastatin in the treatment of patients with acute coronary syndrome(ACS) complicated with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** Totally 99 patients with ACS complicated with diabetes mellitus underwent PCI in our hospital from January 2016 to June 2017 were selected and divided into the control group($n=49$) and the study group($n=50$) according to the random number table method. On the basis of preoperative routine treatment, the patients in the control group were given Rosuvastatin Calcium Tablets(10 mg each time, once a day) after PCI, on this basis, the patients in the study group were given 20 mg Rosuvastatin Calcium Tablets before PCI, and given Tirofiban hydrochloride Sodium Chloride Injection[pumping intravenous, 10 μg/kg, at a rate of 0.15 μg/(kg·min) for 36 h] during balloon dilation. The two groups were treated continuously for 7 d. **Results** The total effective rate of the study group was 98.00%, which was significantly higher than 79.59% of the control group($P < 0.05$). Compared with those before operation, the level of creatinine(SCr) was significantly increased and estimated glomerular filtration rate(eGFR) was significantly decreased in the control group on the 3rd and 7th day after operation and in the study group on the 3rd day after operation. Compared with those on the 3rd day after operation, the level of SCr was significantly decreased and eGFR was significantly increased in the two groups on the 7th day after operation($P < 0.05$). Compared with those before operation, the levels of interleukin-6(IL-6), interleukin-10(IL-10) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) in the two groups on the 3rd and 7th day after operation were significantly lower($P < 0.05$), and compared with those on the 3rd day after operation, the above indexes in the two groups were significantly decreased on the 7th day after operation($P < 0.05$). The improvement of above indexes in the study group was significantly better than that in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was similar to that in the control group(10.00% vs. 14.29%, $\chi^2 = 0.427$, $P = 0.514 > 0.05$). During the follow-up period, the incidence of adverse events in the study group was significantly lower than that in the control group(14.00% vs. 44.90%, $\chi^2 = 11.407$, $P = 0.001 < 0.05$). **Conclusion** Tirofiban combined with rosuvastatin in the treatment of patients with ACS complicated with diabetes mellitus after PCI can significantly improve renal function, reduce the levels of inflammatory factors and reduce the incidence of adverse events after operation.

Key words: tirofiban; rosuvastatin; acute coronary syndrome; diabetes mellitus; percutaneous coronary intervention

*基金项目:首都卫生发展科研专项项目[首发2016-3-2035]。

第一作者:韩晓涛,女,大学本科,副主任医师,研究方向为超声心动学,(电子信箱)corocklp@163.com。

[△]通信作者:吴其明,男,大学本科,主任医师,研究方向为冠状动脉介入术,(电子信箱)rr18611@126.com。

临床治疗急性冠状动脉综合征(ACS)的常用方法为经皮冠状动脉介入术(PCI),可迅速恢复梗死冠状动脉血供,防止梗死面积增加,降低病死率^[1]。但PCI术后仍有不少患者出现靶血管无复流或供血缓慢等情况,尤其是合并糖尿病的患者更易发生心血管不良事件^[2],糖尿病是ACS患者死亡的独立预测因素^[3]。故PCI术后强化抗凝、抗血小板治疗有积极意义。瑞舒伐他汀是临床常用的调脂、抗炎、提升血管内皮细胞功能药物,可减少PCI术后血栓形成及血管再狭窄的发生概率^[4]。替罗非班作为临床常用高效血小板膜糖蛋白GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂,被誉为现今最强的抗血小板聚集药物^[5]。本研究中设置对照试验,为临床联用替罗非班及瑞舒伐他汀治疗PCI后ACS并糖尿病提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合美国心脏协会制定的ACS诊断标准^[6];有ACS相关临床症状;符合美国糖尿病学会制定的糖尿病诊断标准^[7]。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:恶性肿瘤;凝血功能异常;心、肝、肾等脏器功能障碍;造影剂过敏或术前1周使用过造影剂;对本研究拟用药物存在禁忌证;其他感染性或免疫性疾病。

病例选择与分组:选取医院2016年1月至2017年6月收治的行PCI后ACS并糖尿病患者99例,按随机数字表法分为对照组(49例)和研究组(50例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	置入支架数 ($\bar{X} \pm s$,支)	糖尿病史 ($\bar{X} \pm s$,年)
对照组($n=49$)	26/23	61.37±4.29	22.17±1.46	1.39±0.25	7.39±2.36
研究组($n=50$)	28/22	60.28±3.38	21.96±1.38	1.42±0.30	7.42±1.48
χ^2/t 值	0.086	1.406	0.736	0.540	0.076
P 值	0.769	0.163	0.464	0.590	0.940

1.2 方法

两组患者均于PCI术前口服阿司匹林肠溶片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31022424,规格为每片50mg)100mg及硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲<杭州>制药有限公司,国药准字H20056410,规格为每片75mg)600mg,术中静脉注射,低分子量肝素钠注射液(杭州九源基因工程有限公司,国药准字H19990036,规格为每支0.5mL:5000U)8000U抗凝,术后予抗凝、降压、调脂等常规治疗。在此基础上,对照组患者术后口服瑞舒伐他汀钙片(浙江京新药业股份有限公司,国药准字H20143284,规格为每片20mg)10mg,

每天1次。观察组患者术前口服瑞舒伐他汀钙片20mg,术中球囊扩张时予盐酸替罗非班氯化钠注射液(远大医药<中国>有限公司,国药准字H20041165,规格为每瓶100mL:盐酸替罗非班5mg与氯化钠0.9g),静脉泵入,剂量10μg/kg,速率0.15μg/(kg·min),维持36h,术后口服瑞舒伐他汀钙片10mg,每天1次。两组均连续治疗7d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

肾功能指标、炎症因子:分别于术前、术后3d、术后7d采集患者清晨空腹静脉血各6mL,4500r/min离心8min,取上清液。采用电化学发光法检测白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)水平,免疫透射比浊法测定超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,试剂盒均购自德国Desay公司;采用酶联免疫吸附法检测血肌酐(SCr)水平,并计算肾小球滤过率估算值(eGFR),试剂盒购自日本Sckisui公司。均严格按试剂盒说明书操作。

疗效判定^[8]:完全缓解,心电图ST段下降不小于70%;部分缓解,心电图ST段下降30%~69%;无效,心电图ST段下降低于30%。前两者合计为总有效。

不良反应/事件:以电话或门诊复查等方式随访半年,记录患者出血事件(包括颅内、口腔、皮肤、上消化道、牙龈等出血)、呼吸困难等不良反应,以及心绞痛、心律失常、心力衰竭等不良心血管事件。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。治疗期间,对照组出现齿龈出血1例,上消化道出血4例,颅内出血2例,不良反应发生率为14.29%;研究组出现齿龈出血、上消化道出血各2例,颅内出血1例,不良反应发生率为10.00%。两组不良反应发生率相当($\chi^2=0.427$, $P=0.514>0.05$)。随访期间,对照组出现呼吸衰竭4例,心绞痛、心力衰竭各5例、心律失常9例,发生率为44.90%,研究组出现

表2 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SCr(μmol/L)			eGFR[mL/(min·1.73m ²)]		
	术前	术后3d	术后7d	术前	术后3d	术后7d
对照组($n=49$)	76.16±10.19	89.64±10.82 [*]	82.08±8.72 ^{##}	94.23±18.17	72.41±13.49 [*]	83.86±11.67 ^{##}
研究组($n=50$)	76.08±11.07	83.59±9.78 [*]	76.05±7.78 [*]	95.91±14.11	83.17±15.07 [*]	93.98±10.52 [*]
t 值	0.037	2.920	3.632	0.514	3.741	4.534
P 值	0.970	0.004	0.000	0.608	0.000	0.000

注:与本组术前比较,* $P<0.05$;与本组术后3d比较,^{##} $P<0.05$ 。表3同。

表3 两组患者术前、术后炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	IL-6(pg/L)			IL-10(pg/L)			hs-CRP(mg/L)		
	术前	术后3d	术后7d	术前	术后3d	术后7d	术前	术后3d	术后7d
对照组($n=49$)	58.13 $\pm$ 7.21	41.68 $\pm$ 5.25*	33.88 $\pm$ 4.23**	9.76 $\pm$ 1.18	7.46 $\pm$ 0.93*	6.12 $\pm$ 0.71**	6.70 $\pm$ 1.49	4.52 $\pm$ 0.81*	3.84 $\pm$ 0.82**
研究组($n=50$)	59.84 $\pm$ 6.89	32.47 $\pm$ 4.17*	25.90 $\pm$ 5.25**	9.83 $\pm$ 1.05	5.39 $\pm$ 0.84*	4.31 $\pm$ 0.88**	6.58 $\pm$ 1.37	3.65 $\pm$ 0.76*	2.93 $\pm$ 0.63**
t 值	1.207	9.676	8.318	0.312	11.627	11.250	0.417	5.512	6.199
P 值	0.231	0.000	0.000	0.756	0.000	0.000	0.677	0.000	0.000

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	无效	总有效
对照组($n=49$)	32(65.31)	7(14.29)	10(20.41)	39(79.59)
研究组($n=50$)	43(86.00)	6(12.00)	1(2.00)	49(98.00)*

注:与对照组比较, $\chi^2=10.763$, $^*P<0.01$ 。

心绞痛1例,呼吸衰竭、心律失常、心力衰竭各2例,发生率为14.00%。研究组不良事件发生率显著低于对照组($\chi^2=11.407$, $P=0.001<0.05$)。

3 讨论

ACS合并糖尿病患者大多数肾血管存在病变,而PCI术中所用造影剂对肾功能有一定损害,可增加造影剂肾病的发生率^[9]。因此,PCI术后给予抗凝、抗血小板、抗炎等治疗有助于恢复冠脉血流及心功能。瑞舒伐他汀为羟甲基戊二酰辅酶A选择型还原酶抑制剂,除调脂作用较强外,还可抑制术后炎症反应、修复内皮功能损伤、防治血栓形成等^[10]。替罗非班为可逆性非肽类血小板膜糖蛋白IIb/IIIa(GP IIb/IIIa)受体拮抗剂,可竞争性抑制纤维蛋白原、血管性假血友病因子介导的血小板聚集^[11]。已有研究证实,替罗非班联合瑞舒伐他汀治疗行PCI后ACS有一定疗效^[12-13],然而其用于ACS并糖尿病的相关报道较少。

本研究结果显示,研究组总有效率显著高于对照组,提示替罗非班联合瑞舒伐他汀治疗可进一步提高临床疗效。瑞舒伐他汀具有调脂、抗炎、抗血栓作用,可较好地稳定斑块及控制平滑肌细胞增殖,最终控制动脉粥样硬化。GP IIb/IIIa蛋白参与血小板聚集,而替罗非班作为GP IIb/IIIa受体拮抗剂,可有效抑制血小板聚集,进而促进血管通畅^[14]。两种药物联用可有效改善临床症状,提高疗效。

eGFR和SCr是临床判断肾脏功能的重要指标,SCr升高或eGFR降低均提示肾脏受到损伤,研究显示,两组患者术后肾功能指标均有改善,且研究组改善效果更佳。随着慢性肾衰竭的加剧,GP IIb/IIIa受体数量显著减少,进而对血小板激活、聚集产生影响,虽然替罗非班经由肾脏排泄,但并未依赖于肾功能,其具体机制仍有待进一步验证,推测可能与替罗非班可显著改善肾灌注及肾血流有关,进而降低肾功能恶化发生率。同时,两组患

者术后炎症因子指标均有所改善,且研究组改善效果更佳。其中IL-6可促进单核细胞、巨噬细胞分泌炎症细胞因子,产生级联扩大反应,进一步加重机体炎症损伤。IL-10可通过拮抗炎性反应、抑制血栓形成等增加ACS斑块的稳定性。hs-CRP是ACS最强的预测炎症标志物,其水平的升高与炎症严重程度及动脉粥样硬化斑块的稳定性相关。瑞舒伐他汀可直接与淋巴细胞功能性抗原1结合,进而抑制淋巴细胞与细胞间黏附分子1的相互作用,发挥免疫抑制作用,进而降低炎症因子表达,而替罗非班则通过减少远端栓塞及血栓负荷,进而降低炎症因子水平。研究组不良事件发生率显著低于对照组,提示替罗非班联合瑞舒伐他汀治疗可显著降低不良事件发生率。考虑其原因主要为:有效防治血栓形成,促进冠脉复通;抑制动脉粥样硬化斑块形成,减轻动脉局部炎症反应,有效保护并改善心功能,从而减少不良反应/事件发生率^[15]。两组患者不良反应发生率相当,这可能与本研究样本量偏小有关,后续报道将增大样本量,以期获得更可靠的数据。

综上所述,替罗非班联合瑞舒伐他汀治疗行PCI后ACS合并糖尿病,可显著改善肾功能,降低炎症因子水平,降低术后不良事件发生率。

参考文献:

- [1] 段霄燕,任晓兰,余建中,等. 瑞舒伐他汀对急性冠状动脉综合征患者介入后血管内皮功能、血清炎症因子和预后的影响[J]. 重庆医学,2015,44(1):52-54.
- [2] 梁茜,王蔚,杨希立,等. 急性冠脉综合征合并糖尿病PCI患者CYP2C19基因多态性与替格瑞洛疗效的相关性[J]. 实用医学杂志,2017,33(19):3276-3280.
- [3] 郭晓碧,王芳,陈扬达. 高龄急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入治疗患者近期死亡的预测因素[J]. 中国心血管病研究,2016,14(3):237-241.
- [4] 张宏,姚威,罗平. 瑞舒伐他汀用于直接经皮冠状动脉介入治疗的疗效观察[J]. 中国药业,2013,22(5):77-78.
- [5] 李岳. 盐酸替罗非班对急性冠状动脉综合征的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(16):1572-1574.
- [6] 2014 ACC/AHA非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)管理指南解读[J]. 实用心脑血管病杂志,2014,22(11):3.
- [7] 应令雯,周健. 2017年ADA糖尿病医学诊疗标准解读[J].