

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.013

依替巴肽联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死临床研究*

赵玉君¹, 孙宏超¹, 王翠平¹, 邢一鸣¹, 崔万申¹, 姚苗苗^{2,△}

(1. 河北省任丘市人民医院心内科, 河北 沧州 062552; 2. 西安高新医院药物临床试验机构, 陕西 西安 710075)
摘要:目的 探讨依替巴肽联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死的临床疗效, 以及对血清心肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌营养素 1(CT-1)水平的影响。方法 选取河北省任丘市人民医院 2018 年 3 月至 2020 年 3 月收治的急性心肌梗死患者 93 例, 随机分为研究组(48 例)和对照组(45 例)。两组均给予瑞舒伐他汀治疗, 研究组加用依替巴肽。两组均连续治疗 4 周。结果 研究组总有效率为 87.50%, 显著高于对照组的 68.89% ($P < 0.05$); 研究组患者的左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)均显著高于对照组, 左室舒张末期腔内径(LVEDd)显著短于对照组 ($P < 0.05$); 研究组患者的 cTnT 和 CK-MB 水平均显著低于对照组, CT-1 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$); 研究组患者的血管内皮素 1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)水平均显著低于对照组, 血管内皮生长因子(VEGF)水平显著高于对照组 ($P < 0.05$); 研究组和对照组不良反应发生率相当 (16.67% 比 8.89%, $P > 0.05$)。结论 依替巴肽联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死疗效良好, 可改善患者的心功能和 cTnT, CK-MB, CT-1 等水平, 调节血管内皮功能, 促进血管新生, 且安全性良好。

关键词:急性心肌梗死; 依替巴肽; 瑞舒伐他汀; 临床疗效; 心功能; 血管内皮功能

中图分类号: R969.4; R972+.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)07-0049-03

Clinical Study of Etibatide Combined with Rosuvastatin in the Treatment of Patients with Acute Myocardial Infarction

ZHAO Yujun¹, SUN Hongchao¹, WANG Cuiping¹, XING Yiming¹, CUI Wanshen¹, YAO Miaomiao²

(1. Department of Cardiology, Renqiu People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China 062552; 2. Xi'an Hi-Tech Hospital Drug Clinical Trial Institution, Xi'an, Shaanxi, China 710075)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of etibatide combined with rosuvastatin in the treatment of patients with acute myocardial infarction(AMI) and the effect on serum cardiac troponin T(cTnT), creatine kinase isoenzyme(CK-MB) and cardiac nutrient-1(CT-1). **Methods** A total of 93 patients with AMI admitted to the Renqiu People's Hospital from March 2018 to March 2020 were selected and randomly divided into the study group(48 cases) and the control group(45 cases). The patients in the two groups were treated with rosuvastatin, on this basis, the patients in the study group were treated with etibatide. Both groups were continuously treated for four weeks. **Results** The total effective rate of the study group was 87.50%, which was higher than 68.89% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the left ventricular ejection fraction(LVEF) and stroke volume(SV) in the study group were significantly higher than those in the control group, while the left ventricular end-diastolic diameter(LVEDd) in the study group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of cTnT and CK-MB in the study group were significantly shorter than those in the control group, while the level of CT-1 in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of endothelin-1(ET-1) and von-Willebrand factor(vWF) in the study group were significantly lower than those in the control group, while the level of vascular endothelial growth factor(VEGF) in the study group was significantly higher 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 (16.67% vs. 8.89%, $P > 0.05$). **Conclusion** Etibatide combined with rosuvastatin is effective and safe in the treatment of patients with AMI, which can improve the cardiac function and the levels of cTnT, CK-MB and CT-1, regulate the endothelial function and promote angiogenesis.

Key words: acute myocardial infarction; etibatide; rosuvastatin; clinical efficacy; cardiac function; vascular endothelial function

目前,急性心肌梗死的常规治疗手段以溶栓、抗血小板、抗凝、调血脂等药物治疗为主,有一定疗效,但仅作为基础手段^[1]。瑞舒伐他汀可降低患者的低密度脂蛋白、胆固醇、三酰甘油水平,对于急性心肌梗死患者粥样硬化斑块有调节作用,但症状缓解不佳。依替巴肽是一种新型血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂,是糖蛋白

IIb/IIIa 抑制剂类抗血小板药物,能结合血小板,具有良好的溶栓作用^[2]。本研究中探讨了依替巴肽联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为急性心肌梗死,符合《急性冠脉综

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目[20181541]。

第一作者:赵玉君,男,博士研究生,副主任医师,研究方向为心血管内科学,(电子信箱)qjthnm@163.com。

△通信作者:姚苗苗,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药理学和心血管内科学,(电子信箱)ylr75@163.com。

合征急诊快速诊治指南(2019)》中相关诊断标准^[3];年龄 18~75 岁;对本研究中所用药物无过敏反应。患者家属对本研究内容知情同意,本研究方案获得医院医学伦理委员会批准。

排除标准:其他类型冠脉综合征;入组前已接受其他药物治疗;基础资料和临床检测数据缺失或不完整。

脱落/剔除标准:未严格按本研究治疗方案治疗;中途因各种原因退出本研究。

病例选择与分组:选择河北省任丘市人民医院 2018 年 3 月至 2020 年 3 月收治的急性心肌梗死患者 93 例,随机分为研究组(48 例)和对照组(45 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

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	心功能分级(例)	
				Ⅲ级	Ⅳ级
研究组($n=48$)	29/19	56.23 $\pm$ 9.97	23.78 $\pm$ 2.97	28	20
对照组($n=45$)	22/23	57.28 $\pm$ 9.89	23.24 $\pm$ 2.89	23	22
χ^2/t 值	1.246	0.510	0.888	0.489	
P 值	0.264	0.612	0.377	0.484	

1.2 方法

两组患者均予基础治疗,包括镇静、止痛、溶栓、抗凝、补充水电解质、调整血容量等。对照组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 H20080483,规格为每片按 C₂₂H₂₈FN₃O₆S 计 10 mg),每次 10 mg,每日 1 次。研究组在对照组基础上加用依替巴肽注射液(深圳翰宇药业股份有限公司,国药准字 H20140142,规格为每支 5 mL:10 mg)20 mg+250 mL 0.9% 氯化钠注射液,静脉滴注,每日 1 次。两组患者均以 4 周为 1 个疗程,1 个疗程后评定疗效。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前、后采用 JH-970 型彩色多普勒超声诊断仪(江苏佳华电子设备有限公司)检测患者的心功能指标[左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、左室舒张末期内径(LVEDd)]。分别采集患者治疗前、治疗结束后的空腹静脉血各 5 mL,加入含有抗凝剂的抗凝管中,经 PSD1250 型台式高速离心机(德国索福公司),以转速为 5 000 r/min,离心半径为 5 cm 处理 10 min,分离得血清,以酶联免疫吸附法检测患者的心肌损伤指标[心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌营养素 1(CT-1)]和血管内皮功能指标[血管内皮素 1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)、血管内皮生长因子(VEGF)]水平。检测仪器为 Bio-Tek800TS 型多功能全波段酶标仪(美国伯腾公司),检

测试剂盒均购于美国 Abcam 公司,操作方法严格按说明书进行。比较两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

疗效判定^[4]:显效,治疗后,各项表观症状均显著好转,心电图指标正常,心功能分级提升 ≥ 2 级;有效,表观症状有一定好转,心电图指标有改善,心功能分级提升 1 级;无效,表观症状、心电图指标、心功能分级均无改善。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用 Statistics 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups(case(%))

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组($n=48$)	25(52.08)	17(35.42)	6(12.50)	42(87.50)
对照组($n=45$)	18(40.00)	13(28.89)	14(31.11)	31(68.89)
χ^2 值	4.766			
P 值	0.029			

表 3 两组患者心功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of cardiac function indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	LVEF(%)		SV(mL)		LVEDd(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=48$)	43.27 $\pm$ 6.31	60.29 $\pm$ 7.19*	49.89 $\pm$ 5.82	76.28 $\pm$ 7.98*	62.39 $\pm$ 6.17	48.32 $\pm$ 5.67*
对照组($n=45$)	42.38 $\pm$ 6.18	56.09 $\pm$ 7.06*	50.79 $\pm$ 5.83	71.93 $\pm$ 7.88*	63.36 $\pm$ 6.37	52.97 $\pm$ 5.89*
t 值	0.686	2.840	0.745	2.643	0.746	3.879
P 值	0.494	0.006	0.458	0.009	0.458	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 和表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表 4 两组患者心肌损伤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of myocardial injury markers between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	cTnT(μ g/L)		CK-MB(U/L)		CT-1(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=48$)	143.23 $\pm$ 16.72	62.22 $\pm$ 8.23*	79.22 $\pm$ 8.03	26.48 $\pm$ 5.28*	71.78 $\pm$ 8.37	158.14 $\pm$ 17.86*
对照组($n=45$)	144.98 $\pm$ 17.09	71.39 $\pm$ 8.19*	80.79 $\pm$ 8.35	31.73 $\pm$ 5.89*	73.16 $\pm$ 8.19	147.92 $\pm$ 16.19*
t 值	0.499	5.382	0.924	4.532	0.803	2.889
P 值	0.619	0.000	0.358	0.000	0.424	0.005

3 讨论

急性心肌梗死的发生主要是由于机体血脂水平异常,引起血液中各种微栓子形成,从而导致动脉粥样硬化斑块形成。随着病情的进展,硬化斑块破裂,在血管中形成血栓和各种栓塞性物质,对心肌血管内的血流供应

表 5 两组患者血管内皮功能指标比较 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of vascular endothelial function between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	ET-1($\mu\text{g/L}$)		vWF(ng/L)		VEGF(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 ($n=48$)	13.42 $\pm$ 3.72	6.29 $\pm$ 2.63 [*]	182.67 $\pm$ 19.82	126.23 $\pm$ 15.29 [*]	61.45 $\pm$ 7.28	119.26 $\pm$ 14.11 [*]
对照组 ($n=45$)	14.16 $\pm$ 3.89	8.74 $\pm$ 2.98 [*]	180.91 $\pm$ 18.79	137.01 $\pm$ 16.76 [*]	63.09 $\pm$ 8.19	110.23 $\pm$ 13.49 [*]
t 值	0.938	4.217	0.439	3.243	1.022	3.150
P 值	0.351	0.000	0.662	0.001	0.309	0.002

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	恶心呕吐	腹泻腹痛	肌肉酸痛	舌头麻木	合计
研究组 ($n=48$)	2(4.17)	2(4.17)	2(4.17)	2(4.17)	8(16.67)
对照组 ($n=45$)	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	0(0)	4(8.89)
χ^2 值	1.250				
P 值	0.264				

产生影响,造成心肌缺血缺氧,引发心肌梗死。瑞舒伐他汀是羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)抑制剂,本身无活性,口服吸收后的水解产物在体内竞争性抑制胆固醇合成过程中的限速酶 HMG-CoA,减少胆固醇的合成,增加低密度脂蛋白受体合成,主要作用于肝脏,降低血胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,中等程度降低血清三酰甘油水平和增高血高密度脂蛋白水平,治疗动脉粥样硬化和急性心肌梗死效果良好^[5-6]。本研究中,对照组单用瑞舒伐他汀治疗,总有效率接近 70%,表明瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死有一定疗效。

依替巴肽为糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗药,通过选择性、可逆性抑制血小板聚集的最终共同通路(凝血因子 I 与糖蛋白 IIb/IIIa 结合),可逆转因血栓形成而导致的缺血状态。静脉给药后,依替巴肽呈浓度和剂量依赖性抑制体外血小板聚集;停止输注依替巴肽后,血小板聚集抑制变为可逆。可认为是由于依替巴肽从血小板中分离所致,从而对急性心肌梗死发挥良好的治疗效果^[7-8]。本研究中研究组患者治疗后的 LVEF,SV, LVEDd 相比于对照组有显著改善,表明依替巴肽能改善急性心肌梗死患者的心功能。

cTnT 是调节机体心肌肌肉组织收缩的蛋白,是心肌损伤坏死的标志物,其水平升高提示心肌组织和心功能有损伤,可用于急性心肌梗死的诊断和病情评估^[9]。CK-MB 是存在于心肌细胞上的一种肌酸激酶,在心肌细胞的活动中发挥重要作用。在急性心肌梗死发病过程中,CK-MB 水平急剧升高并在 24 h 内达到顶峰,是急性心肌梗死的重要诊断指标。CT-1 为心肌营养素中的一个亚型,具有促进心肌细胞生长的作

用。本研究中,研究组患者治疗后的 cTnT,CK-MB,CT-1 水平均显著优于对照组,表明依替巴肽能改善患者心肌损伤标志物水平,恢复患者损伤的心肌结构功能。研究组患者的血管内皮功能指标 ET-1, vWF, VEGF 水平均显著优于对照组,表明依替巴肽能改善患者血管内皮功能。依替巴肽通过改善心肌细胞的间质重构,调整心肌血管张力,增加心肌血供,促进心肌微血管生成,升高 VEGF 水平,改善内皮功能,恢复心肌血供和心肌收缩力^[10]。研究组不良反应未显著增加,提示联合治疗安全性良好。

综上所述,依替巴肽联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死疗效良好,能改善患者的心功能和 cTnT,CK-MB,CT-1 等指标水平,调节血管内皮功能,促进血管新生,且安全性良好。

参考文献

- [1] BENETOU DR, VARLAMOS C, MPAHARA A, et al. Double or Triple Antithrombotic Treatment in Atrial Fibrillation Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention[J]. American Journal of Cardiovascular Drugs, 2020, 21(1):1-10.
- [2] 张小红,郭江宏,谢仁兵. 依替巴肽对急性心肌梗死患者血清可溶性致癌抑制因子 2 及血清五聚素 3 水平的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(2):147-150.
- [3] 中国医师协会急诊医师分会. 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, 29(4):421-428.
- [4] 国家心血管病医疗质量管理与控制中心冠心病专家工作组. 成人急性 ST 段抬高型心肌梗死医疗质量评价指标体系的专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(11):849-856.
- [5] GIUSTINO G, COLANTONIO LD, BROWN TM, et al. Titration to High-Intensity Statin Therapy Following Acute Myocardial Infarction in Patients With and Without Diabetes Mellitus[J]. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2018, 32(25 Pt B):289-294.
- [6] 高 刻, 杨 君. 瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死临床评价[J]. 中国药业, 2018, 27(A2):50-51.
- [7] 薛 玲, 吴伟利, 贾小倩, 等. 冠状动脉内应用依替巴肽对急性心肌梗死患者冠状动脉无复流和心肌灌注的影响[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(9):862-865.
- [8] 张海良, 王西辉, 贺鹏辉, 等. 冠状动脉内应用依替巴肽在急性心肌梗死患者急诊 PCI 中的效果观察[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(8):1216-1218.
- [9] FENOIL R, WEISZ G, ALFIERI R. Reference values for CK-MB isoenzyme compared with acute myocardial infarction[J]. Clinical Chemistry, 1986, 32(6):1238.
- [10] LEBEDEVA AM, MARIUKHNICH EV, GRIEVEL ZS, et al. Cytomegalovirus Infection and Endothelial Function in Patients With Acute Myocardial Infarction[J]. Kardiologia, 2018, 58(7):41-52.

(收稿日期:2020-09-03)