

替奈普酶静脉溶栓治疗在急性 ST 段抬高型心肌梗死中的临床应用效果

黄运锡, 梁利, 黄祖倩, 黄睿, 黄玉娇

(钦州市钦北区人民医院内二科, 广西 钦州 535000)

【摘要】目的 探讨替奈普酶静脉内溶栓治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 的临床效果, 以及对患者心肌损伤的影响。**方法** 选取 2020 年 5 月至 2022 年 10 月于钦州市钦北区人民医院就诊的 STEMI 患者 90 例, 按随机数字表法将其分为参照组 (45 例) 和研究组 (45 例), 两组患者入院后均接受常规抗血小板聚集、抗凝等治疗, 同时给予参照组患者阿替普酶静脉内溶栓治疗, 给予研究组患者替奈普酶静脉内溶栓。比较两组患者溶栓后 30、60、90 min 冠状动脉再通情况, 心肌损伤标志物峰值水平和达峰时间, 溶栓后 24 h 血流等级及冠状动脉再通情况, 溶栓后 24 h 出血事件及住院期间并发症发生情况。**结果** 溶栓后 30、60 min, 研究组患者冠脉再通率显著高于参照组, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、超敏-C 反应蛋白 (hs-CRP) 的峰值均显著低于参照组, 溶栓后 24 h, 研究组患者的心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 血流等级优于参照组, 3 级的患者占比显著高于参照组, 溶栓后 24 h 出血事件总发生率显著低于参照组 (均 $P < 0.05$); 两组患者溶栓后 90 min、24 h 冠脉再通率, CK-MB、cTnT、hs-CRP 峰值时间, 溶栓后住院期间并发症总发生率 (40.00% vs 33.33%) 比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 在 STEMI 溶栓治疗中, 替奈普酶和阿替普酶在血管再通率和住院期间并发症发生上表现相当, 但替奈普酶溶栓起效更快, 在减少心肌损伤和出血事件上更具优势。

【关键词】 替奈普酶; 阿替普酶; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 静脉溶栓

【中图分类号】 R542.2+2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.07.0142.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.07.046

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 主要是由于冠状动脉中的粥样斑块破裂, 释放促凝血物质, 导致血液中的血小板凝集和纤维蛋白形成, 从而生成血栓, 容易引起心律失常、心力衰竭, 甚至死亡等事件的发生。尽早开通梗死相关动脉, 恢复缺血心肌的再灌注, 减少心肌坏死面积, 挽救将要坏死的心肌细胞是治疗 STEMI 的根本和改善患者预后的关键。现阶段, 临床常采用经皮冠状动脉介入 (PCI) 和溶栓治疗 STEMI, 但由于技术、设备、人才等医疗条件的限制, 国内一些基层医院并不具备开展 PCI 的资质, 主要以药物静脉溶栓治疗为主^[1]。阿替普酶通过赖氨酸残基与纤维蛋白结合, 并激活纤维蛋白结合的纤溶酶原转变为纤溶酶, 起到溶栓作用, 替奈普酶经阿替普酶生物改造, 是阿替普酶的 TNK 位点修饰体, 是新一代特异性溶栓药物^[2]。本研究进一步探讨替奈普酶与阿替普酶静脉内溶栓对 STEMI 的临床疗效和可行性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 5 月至 2022 年 10 月于钦州市钦北区人民医院就诊的 STEMI 患者 90 例, 按随机

数字表法将患者分为参照组 (45 例) 和研究组 (45 例)。参照组患者中男性 24 例, 女性 21 例; 年龄 34~58 岁, 平均 (46.24 ± 5.79) 岁; 发病至入院时间 1~10 h, 平均 (5.47 ± 1.70) h。研究组患者中男性 25 例, 女性 20 例; 年龄 36~58 岁, 平均 (47.33 ± 5.39) 岁; 发病至入院时间 1~10 h, 平均 (5.24 ± 1.89) h。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)》^[3] 中的相关诊断标准者; 年龄 ≤ 75 岁者; 心电图存在 2 个及以上胸导联或肢体导联抬高超过 0.1 mV 者; 入院时存在缺血性胸痛时间持续 > 30 min, 符合溶栓指征者等。排除标准: 存在相对或绝对的溶栓禁忌证, 如合并出血性疾病或有出血倾向、半年内有缺血性脑血管意外、可疑或确诊主动脉夹层等; 合并全身重大器质性疾病者; 合并精神障碍疾病、依从性差者等。本研究经院内医学伦理委员会批准, 患者家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者进行溶栓前均先接受院内常规治疗, 阿司匹林肠溶片 300 mg+替格瑞洛 180 mg+阿托伐他汀钙片 40 mg, 嚼碎后口服, 存在阿司匹林和替

作者简介: 黄运锡, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 心血管内科疾病诊断与治疗。

格瑞洛不耐受或耐药反应的患者,可以给予呋喃美辛 200 mg,氯吡格雷负荷量 300 mg,口服,在上述治疗的基础上,参照组患者接受注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG,注册证号 SJ20160054,规格:20 mg/支)治疗,首先静脉注射 15 mg 阿替普酶,再以 0.75 mg/kg 体质量的剂量持续静脉滴注,30 min 内滴注完,继而以 0.5 mg/kg 体质量的剂量在 60 min 内持续滴注,阿替普酶的总剂量不能超过 100 mg。研究组患者接受注射用重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂[石药集团明复乐药业(广州)有限公司,国药准字 S20150001,规格:1.0×10⁷ IU/16 mg]治疗,将 16 mg 药物溶解于 3 mL 无菌注射用水,于 10 s 内完成静脉注射。静脉溶栓的同时均进行肝素化抗凝治疗,先按照 50~70 U/kg 体质量静脉注射普通肝素钠注射液,再按照 12 U/(kg·h)静脉滴注 48 h。

1.3 观察指标 ①冠状动脉再通情况:分别于溶栓后 30、60、90 min 评估,溶栓成功标准:a.抬高的 ST 段回落不低于 50%;b.胸痛症状缓解或消失;c.出现加速性室性自主心律、房室传导阻滞、室性心动过速等再灌注心律失常;d.心肌坏死标志物峰值提前,心肌肌钙蛋白 T(cTnT)峰值提前至发病后的 12 h;肌酸激酶同工酶(CK-MB)峰值提前至发病后的 14 h,具备上述 2 项或 2 项以上指标可评定为再通,单独具备 b、c 项不可评定为再通^[3]。②溶栓后心肌损伤标志物峰值和峰值时间:溶栓后 4 h 起每隔 2 h 抽取静脉血进行 CK-MB、cTnT、超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)检测,直至出现峰值,并记录峰值出现的时间;取患者静脉血 2 mL,以 3 000 r/min 转速离心 10 min 取血清,应用全自动免疫荧光酶标仪进行检测。③冠状动脉造影血流等级及 24 h 再通情况:溶栓后 24 h 行冠状动脉造影,比较血流等级及冠状动脉再通情况;心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级标准,0 级表示血管完全处于闭塞状态,1 级表示血流可以通过侧支循环,但不能到达血管的远端,存在血管闭塞;2 级表示血流延迟后才能达到血管的远端,存在血管狭窄;3 级表示血流正常,可以快速达到血管的远端,TIMI 血流分级 2、3 级为冠状动脉再通^[4]。④溶栓后 24 h 出血事件(颅内出血、泌尿系

统出血、消化道出血等)发生情况。⑤溶栓后住院期间并发症(心力衰竭、心律失常、心源性休克等)的发生情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,行 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;计量资料经检验均符合正态分布且方差齐,以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者冠状动脉再通情况比较 溶栓后 30、60 min,研究组患者冠脉再通率显著高于参照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),溶栓后 90 min,两组患者冠脉再通率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者冠状动脉再通情况比较[例(%)]

组别	例数	溶栓后 30 min	溶栓后 60 min	溶栓后 90 min
参照组	45	1(2.22)	15(33.33)	35(77.78)
研究组	45	8(17.78)	28(62.22)	39(86.67)
χ^2 值		4.444	7.526	1.216
P 值		<0.05	<0.05	>0.05

2.2 两组患者心肌损伤标志物峰值和峰值时间比较 研究组患者 CK-MB、cTnT、hs-CRP 的峰值均显著低于参照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),两组患者各指标的峰值时间比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者 TIMI 血流等级及 24 h 再通情况比较 溶栓后 24 h,研究组患者的 TIMI 血流等级优于参照组,3 级的患者占比显著高于参照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);但两组患者 24 h 总再通率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者 TIMI 血流等级及 24 h 再通情况比较[例(%)]

组别	例数	0 级	1 级	2 级	3 级	总再通
参照组	45	0(0.00)	7(15.56)	35(77.78)	3(6.67)	38(84.44)
研究组	45	0(0.00)	3(6.67) [#]	32(71.11) [#]	10(22.22) [*]	42(93.33)
$Z\chi^2$ 值				-2.293		1.800
P 值				<0.05		>0.05

注:与参照组比,^{*} $P < 0.05$,[#] $P > 0.05$ 。TIMI:心肌梗死溶栓试验。

表 2 两组患者心肌损伤标志物峰值和峰值时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CK-MB		cTnT		hs-CRP	
		峰值 (ng/mL)	峰值时间 (h)	峰值 (ng/mL)	峰值时间 (h)	峰值 (mg/L)	峰值时间 (h)
参照组	45	129.63±32.85	9.54±2.46	23.68±5.37	11.58±2.44	16.57±2.55	16.35±4.27
研究组	45	114.33±28.16	9.26±2.34	19.46±4.42	11.47±2.36	14.28±2.17	16.43±3.68
t 值		2.372	0.553	4.070	0.217	4.588	0.095
P 值		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

注:CK-MB:肌酸激酶同工酶;cTnT:心肌肌钙蛋白 T;hs-CRP:超敏-C 反应蛋白。

2.4 两组患者出血事件发生情况比较 溶栓后 24 h，研究组患者出血事件总发生率显著低于参照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者出血事件发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	静脉穿刺位出血	颅内出血	上消化道出血	泌尿系统出血	皮下出血	总发生
参照组	45	7(15.56)	3(6.67)	2(4.44)	5(11.11)	2(4.44)	19(42.22)
研究组	45	3(6.67)	3(6.67)	0(0.00)	1(2.22)	1(2.22)	8(17.78)
χ^2 值							6.402
P 值							<0.05

2.5 两组患者并发症发生情况比较 参照组患者发生心力衰竭 5 例、心源性休克 3 例、心律失常 8 例、心包积液 1 例、心脏破裂 1 例，研究组患者发生心力衰竭 3 例、心源性休克 4 例、心律失常 6 例、心包积液 2 例，两组患者并发症总发生率 (40.00% vs 33.33%) 比较，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.431$, $P>0.05$)。

3 讨论

阿替普酶属于第二代溶栓药物，含 526 个氨基酸，能够与纤维蛋白特异性结合，将血凝块中的纤溶酶原转化为纤溶酶，具有较强的局部溶栓作用，且对机体循环纤维酶原的影响小，因而对全身性纤溶活性影响不大，但阿替普酶本身对纤溶酶原的激活作用较弱，需要消耗纤维蛋白才能增强药物激活纤维酶原的作用^[5]。替奈普酶属于第三代溶栓药物，是一种组织性纤溶酶原激活剂的多点变异性，替奈普酶是阿替普酶类似物，通过阿替普酶基因多位点定点诱变而成，其半衰期明显延长，对纤维蛋白的特异性和抗纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 的拮抗作用也显著增强，因此其药效也大幅度提升^[6]。

本研究中，研究组患者溶栓后 30、60 min 冠状动脉再通率显著高于参照组，CK-MB、cTnI、hs-CRP 峰值均显著低于参照组，溶栓后 24 hTIMI 血流等级 3 级的患者占比显著高于参照组，提示替奈普酶溶栓作用起效迅速，能够快速恢复患者血运，溶栓效果较好，且有效减少心肌损伤，与李慧英^[7]的研究结果较为一致。STEMI 患者以红色血栓为主，其内富含纤维蛋白，对药物反应较为敏感，替奈普酶对纤维蛋白的特异性较阿替普酶提高了 10~14 倍，能更迅速精准地作用在血栓部位，且替奈普酶抗 PAI-1 的拮抗作用较阿替普酶增加了 80 倍，使纤溶活性升高，加快血栓溶解，促进血管再通，使得心脏泵血功能加快运转和恢复，对心脏具有良好的调节作用，减少心肌损害^[8]。本研究结果显示，研究组患者溶栓后 24 h 出血事件总发生率显著低于参照组，提示相对阿替普酶，替奈普酶能减少出血风险。分析其原因，阿替普酶半衰期较短，仅为 3~5 min，

而血浆清除率较替奈普酶快 2~4 倍，故临床上使用阿替普酶需要持续静脉给药，药物使用剂量大，替奈普酶半衰期较长，为 11~20 min，可在 5~10 s 实现单次静脉推注给药，且能维持一定的血药浓度，另外阿替普酶在溶栓过程中需要消耗纤维蛋白，增加了患者出血的风险，而替奈普酶较少消耗纤维蛋白^[9-10]。本研究中，两组患者在溶栓后 90 min、24 h 的冠状动脉再通率及溶栓后并发症总发生率比较，差异均无统计学意义，这表明阿替普酶和替奈普酶都表现出了不错的溶栓血管再通率和安全性，均可应用于临床上 STEMI 的溶栓治疗。

综上，在 STEMI 溶栓治疗中，替奈普酶和阿替普酶在血管再通率和住院期间并发症发生率上表现相当，但替奈普酶溶栓起效更快，在减少心肌损伤和出血事件上更具优势。

参考文献

- [1] 王赞,徐昌武,刘根,等. 经皮冠状动脉介入治疗急性冠脉综合征围手术期的抗凝现况与进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(1): 121-123.
- [2] 李宏建. 替奈普酶与阿替普酶治疗急性缺血性卒中的比较: 挪威替奈普酶卒中试验 [J]. 国际脑血管病杂志, 2022, 30(7): 534.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [4] 崔冬,黄亚华,刘智坚,等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术中采用球囊缓慢撤压方法预防无复流和慢血流现象的作用研究 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(6): 435-439.
- [5] 韦芳,张欢,路延丽. 阿替普酶联合替罗非班对老年急性心肌梗死患者凝血功能指标的影响分析 [J]. 贵州医药, 2022, 46(10): 1539-1540.
- [6] 伍树潜. 替奈普酶静脉溶栓对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌损伤标志物及心功能的影响 [J]. 按摩与康复医学, 2020, 11(22): 54-57, 53.
- [7] 李慧英. 阿替普酶与瑞替普酶溶栓治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的效果 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(7): 1121-1122.
- [8] 孙翔. 阿替普酶溶栓治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死 30 例临床研究 [J]. 世界临床医学, 2015, 9(9): 157, 161.
- [9] 马小茹,闫春芳,史清涛,等. 替奈普酶对急性心肌梗死患者溶栓临床疗效及心功能的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(8): 82-86.
- [10] 王剑远,李如成,陈宏杰. 急性 st 段抬高型心肌梗死患者替奈普酶溶栓疗效和安全性评价 [J]. 北方药学, 2021, 18(6): 164-165.