

血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002401

冠脉内注射重组人尿激酶原溶栓联合 PCI 对急性心肌梗死患者冠脉血流水平、无复流发生率及预后的影响

刘志远¹, 张金盈², 刘江波¹, 赵晓宁¹, 刘飞¹, 李纲¹

(1. 郑州大学附属南阳医院 南阳市中心医院心血管内科, 南阳 473009; 2. 郑州大学第一附属医院心内科, 郑州 450001)

【摘要】目的:分析冠脉内注射重组人尿激酶原溶栓联合经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)对急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者冠脉血流水平、无复流发生率及预后的影响。**方法:**将 2017 年 12 月至 2018 年 6 月郑州大学附属南阳医院收治的行急诊 PCI 治疗的 139 例 AMI 患者按再灌注治疗方式分为溶栓组($n=78$)与血栓抽吸组($n=61$),溶栓组靶血管病变部位逆向注射重组人尿激酶原,血栓抽吸组对闭塞血管行血栓抽吸,比较 2 组手术前后心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级、TIMI 心肌灌注分级、术后校正 TIMI 血流帧数(corrected TIMI frame count, CTFC)及心功能变化,统计 PCI 术后无复流发生率、90 min 内 ST 段回落率及近远期不良出血及心血管事件发生率,总结 AMI 患者 PCI 术后无复流的影响因素。**结果:**①2 组术后 TIMI 血流分级比较,差异无统计学意义($P>0.05$),溶栓组无复流率为 5.13%,低于血栓抽吸组的 16.39%($P<0.05$);②溶栓组 CTFC 低于血栓抽吸组($P<0.05$),ST 段回落率为 94.87%,高于血栓抽吸组的 78.69%($P<0.05$);③溶栓组术后 30 d 心功能指标均优于血栓抽吸组($P<0.05$);④2 组术后 30 d 及随访 1 年出血事件、主要心血管不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);⑤发病至入院时间、心肌缺血时间是 AMI PCI 术后无复流的危险因素($P<0.05$),术中溶栓是其保护因素。**结论:**冠脉内注射重组人尿激酶原溶栓联合 PCI 可改善 AMI 患者血流灌注,降低无复流发生率,可能存在预后改善作用;而发病至入院时间、心肌缺血时间为 AMI PCI 术后无复流的危险因素,术中溶栓系其保护因子。

【关键词】急性心肌梗死;尿激酶原;溶栓;经皮冠状动脉介入术;介入;灌注**【中图分类号】**R542.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-07-29

Effect of intracoronary injection of recombinant human prourokinase thrombolysis combined with percutaneous coronary intervention on coronary blood flow, no-reflow incidence and prognosis in patients with acute myocardial infarction

Liu Zhiyuan¹, Zhang Jinying², Liu Jiangbo¹, Zhao Xiaoning¹, Liu Fei¹, Li Gang¹

(1. Department of Cardiology, Nanyang Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Nanyang Central Hospital;

2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University)

【Abstract】Objective: To analyze the effect of intracoronary injection of recombinant human prourokinase thrombolysis combined with percutaneous coronary intervention (PCI) on coronary blood flow, no-reflow incidence and prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** A total of 139 patients with AMI who underwent emergency PCI in Nanyang Central Hospital from December 2017 to June 2018 were divided into the thrombolysis group ($n=78$) and the thrombus aspiration group ($n=61$) according to the reperfusion method. Recombinant human prourokinase was conversely injected into the target vascular lesion in the thrombolysis group, while the thrombus aspiration was performed in the thrombus aspiration group. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow grading and TIMI myocardial perfusion grading before and after surgery, corrected TIMI frame count (CTFC) after surgery and cardiac function changes were compared between two groups. The no-reflow incidence after PCI, ST-segment resolution rate within 90 min, and the incidence of short-term and long-term adverse bleeding and cardiovascular events were statistically analyzed. Influencing factors of no-reflow after PCI in patients with AMI were summarized. **Results:** There was no significant difference in TIMI blood flow grading between two groups after surgery ($P>0.05$). The no-reflow rate in the thrombolysis group

作者介绍: 刘志远, Email: i44661363yingtj@163.com,

研究方向: 冠心病介入诊断与治疗。

通信作者: 张金盈, Email: jyzhang@zzu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81570274)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200324.1444.034.html>

(2020-04-02)

within 90 min, and the incidence of short-term and long-term adverse bleeding and cardiovascular events were statistically analyzed. Influencing factors of no-reflow after PCI in patients with AMI were summarized. **Results:** There was no significant difference in TIMI blood flow grading between two groups after surgery ($P>0.05$). The no-reflow rate in the thrombolysis group

was lower than that in the thrombus aspiration group (5.13% vs. 16.39%) ($P<0.05$). CTFC in the thrombolysis group was lower than that in the thrombus aspiration group ($P<0.05$), and the ST-segment resolution rate was higher than that of the thrombus aspiration group (94.87% vs. 78.69%) ($P<0.05$). Cardiac function indexes in the thrombolysis group at the 30th day after surgery were better than those in the thrombus aspiration group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of bleeding events or major cardiovascular adverse events between two groups at the post-operative 30th day and during 1 year of follow-up ($P>0.05$). The time from onset to admission and myocardial ischemia time were risk factors for no-reflow after PCI in AMI ($P<0.05$). Intraoperative thrombolysis was the protective factor. **Conclusion:** Intracoronary injection of recombinant human prourokinase combined with PCI can improve the perfusion of patients with AMI, reduce the incidence of no-reflow, and may improve the prognosis. The time from onset to admission and myocardial ischemia time are risk factors for no-reflow after PCI in AMI, while intraoperative thrombolysis is a protective factor.

[Key words] acute myocardial infarction; prourokinase; thrombolysis; percutaneous coronary intervention; intervention; perfusion

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 致残率及致死率极高^[1]。经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是 AMI 血运重建的主要手段, 可重建冠脉血运, 促进闭塞血管再通^[2]。近年来有研究指出, 冠脉一旦闭塞, 相关微小动脉及毛细血管可能出现严重损伤, 血运重建后冠脉远端缺血区仍可能存在微循环血流障碍, 呈“无复流”现象^[3]。统计显示, AMI 患者 PCI 术后有 10%~30% 的患者心肌组织无法实现血流灌注, 此类患者大多预后差, 死亡率、再次心肌梗死率较高^[4]。迄今尚未完全明确 AMI PCI 术后无复流发生的机制, 多认为与微血管损伤、微血管远端闭塞、炎症反应、微血管痉挛等有关^[5-6]。急诊 PCI 过程中, 血栓受球囊扩张及支架挤压影响, 破裂后形成微栓子流向血管远端, 影响心肌灌注, 增加恶性心律失常、心源性猝死、心力衰竭等不良事件发生率^[7]。Sepehrvand 等^[8]报道, AMI 责任血管血栓负荷大, 常规血栓抽吸无法完全清除所有血栓, 且介入操作可能导致局部微血栓形成, 部分已恢复血流引起微血栓前向移动, 最终导致远端微血管闭塞, 加剧心肌缺血损伤。故目前多主张在 PCI 中予溶栓干预, 保护患者心肌功能^[9-10]。重组人尿激酶原系选择性纤维蛋白溶栓剂, 属纤溶酶原激活剂, 进入人体后可快速裂解为双链尿激酶, 促使纤溶酶原转化为纤溶酶, 作用于血栓部位纤维蛋白, 将网状纤维蛋白溶解为单体纤维蛋白, 实现溶栓目的, 降低冠脉内血栓负荷, 恢复心肌血流灌注^[11]。既往报道多为个例研究及动物试验, 缺乏临床对照研究数据及远期随访支撑。本研究对郑州大学附属南阳医院近年收治的 139 例应用冠脉内溶栓或常规血栓抽吸联合 PCI 治疗的 AMI 患者临床

资料进行回顾性分析, 旨在明确 PCI+冠脉内溶栓治疗 AMI 的价值及对远期预后的影响, 为 AMI PCI 心肌微灌注改善提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2017 年 12 月至 2018 年 6 月郑州大学附属南阳医院收治的行急诊 PCI 的 139 例 AMI 患者临床资料。入选标准: 满足美国心脏病学会/美国心脏协会 AMI 诊断标准^[12], 心电图示相邻两导联 ST 抬高超过 0.1 cm 或 T 波对称导致或动态改变或存在新出现左束支传导阻滞, 心肌酶学证实; 行急诊 PCI, 持续胸痛 >0.5 h, 发病至 PCI 手术时间 <12 h, 存在 PCI 指征; 冠脉造影提示至少存在 1 支主要冠脉急性完全闭塞, 靶血管直径 ≥ 2.5 mm; 临床及随访资料完整。排除标准: 术前心源性休克; 年龄 ≥ 80 岁; AMI 并室间隔穿孔或乳头肌断裂等机械并发症; 无法控制高血压; 近 3 个月有消化道出血史; 近期有创伤或重大手术史; 出血性疾病或凝血障碍; 院前溶栓行补救性 PCI; 合并严重肝肾功能障碍; 可疑主动脉夹层; 对造影剂或溶栓剂或任一药物过敏; 妊娠或哺乳期女性; 既往有心梗史或冠脉搭桥史; 合并心肌炎、扩张性心脏病、心肌致密化不全等影响心脏收缩、舒张功能疾病; 严重心脏瓣膜病; 住院期间死亡; 临床资料不全者。按再灌注治疗策略分为溶栓组 ($n=78$) 与血栓抽吸组 ($n=61$)。

1.2 研究方法

急诊 PCI 前嚼服 300 mg 阿司匹林肠溶片、180 mg 替格瑞洛片或 300 mg 硫酸氢氯吡格雷片, 行急诊 PCI, 桡动脉或股动脉 Seldinger 法穿刺, 全身肝素化, 静推肝素钠注射液 100 IU/kg, Judkins 法行冠脉造影 (15 帧/s), 多体位投射, 定位罪犯血管及血流分级, 根据病变血管解剖情况选择指引导管、导丝或球囊, 标准化植入支架。溶栓组经导引导丝通过梗死相关冠脉病变后, 沿导丝推动导管至闭塞端 1~2 cm, 退

导丝,经微导管缓慢分次推注重组人尿激酶原溶栓剂,确保其与血栓部位充分接触,自尾部向头端逆向溶栓,每次注射 2~3 mL,同时经引导导管正向注射造影剂,明确血栓溶解及血流灌注恢复情况,直至微导管头侧离开闭塞端近侧(图1),溶栓总时间在 10 min 内,尿激酶原剂量不超过 20 mg,若尿激酶原超过 20 mg 或溶栓时间达 10 min 前向血流仍未达或超过 TIMI 2 级,立即行球囊扩张处理。血栓抽吸组透视指导下体外连接 Diver CE 抽吸器,送入血栓病变远端,连接注射器,反复抽吸 3、4 次,根据病变特点球囊预扩张后植入支架或直接植入支架,抽吸若超过 5 次仍未恢复血流则立即行球囊扩张恢复血流。术后 2 组皮下注射依诺肝素 4 000~6 000 U,2 次/d,持续 1 周,按指南^[13]口服阿司匹林肠溶片+替格瑞洛或硫酸氢氯吡格雷片+阿托伐他汀钙,并根据血压、心率情况选择应用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂。

1.3 观察指标

1.3.1 TIMI 血流分级^[14] 手术前后均行 TIMI 血流分级。0 级:无灌注,血管闭塞远端无前向血流;1 级:渗透但无血流灌注,闭塞部位有造影剂通过,但无法充盈远端血管;2 级:部分灌注,闭塞远端血管造影剂充盈,但较正常冠脉,造影剂充盈及清除速率慢;3 级:完全心肌灌注,远端血管可快速充盈及迅速清除,完全清除造影剂。其中 TIMI 0 级与 1 级表示冠脉未开通;TIMI 2~3 级表示冠脉再通,再灌注恢复。统计 2 组无复流发生率。无复流:冠脉造影前向血流 TIMI 分级<2 级,心肌灌注不理想。

1.3.2 心肌灌注分级 参照 TIMI 心肌灌注分级标准^[15]。0 级:

无对比剂或极少有对比剂进入心肌;1 级:对比剂进入缓慢,微血管心肌染色呈毛玻璃样或梗死相关血管支配心肌对比剂染色在下一序列造影仍存在;2 级:对比剂进入及清除时间延长,心肌对比剂呈毛玻璃样,梗死相关血管支配心肌区呈高密度,持续 3 个心动周期对比剂未清除或少部分心肌密度降低;3 级:对比剂正常进入心肌,清除速率快,无滞留。

1.3.3 校正 TIMI 血流帧数(corrected TIMI frame count,CTFC) 记录 2 组支架植入即刻造影及末次造影造影剂到达冠脉远端所需胶片数目,以造影及进入血管第 1 帧为首帧,进入靶血管远端分支第 1 帧作为末帧,CTFC=左前降支帧数/1.7。

1.3.4 术后 90 min ST 段回落率 统计 2 组术后 90 min ST 段回落率,TP 为等电位线,测量 J 点后 40 ms ST 段抬高情况,统计术后 90 min 内 ST 段抬高段回落超过 50%的比例。

1.3.5 心脏功能 术后 30 d 采用飞利浦 IE33 型超声评定患者心脏功能,测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、左室舒张期末容积(left ventricular end-diastolic volume,LVVd)、左室收缩期末容积(left ventricular end-systolic volume,LVVs)。

1.3.6 短期出血事件及主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)发生率 记录 2 组术后 30 d 出血并发症及 MACE 发生率,出血程度参照 TIMI 出血分级标准^[16],分为轻度、严重及致命性出血;主要 MACE 包括非致死性再发心肌梗死、靶血管再次血运重建、严重心力衰竭、心律失常、心源性休克、全因死亡等。

1.3.7 远期预后 统计随访 1 年 2 组出血事件及 MACE 发生率。

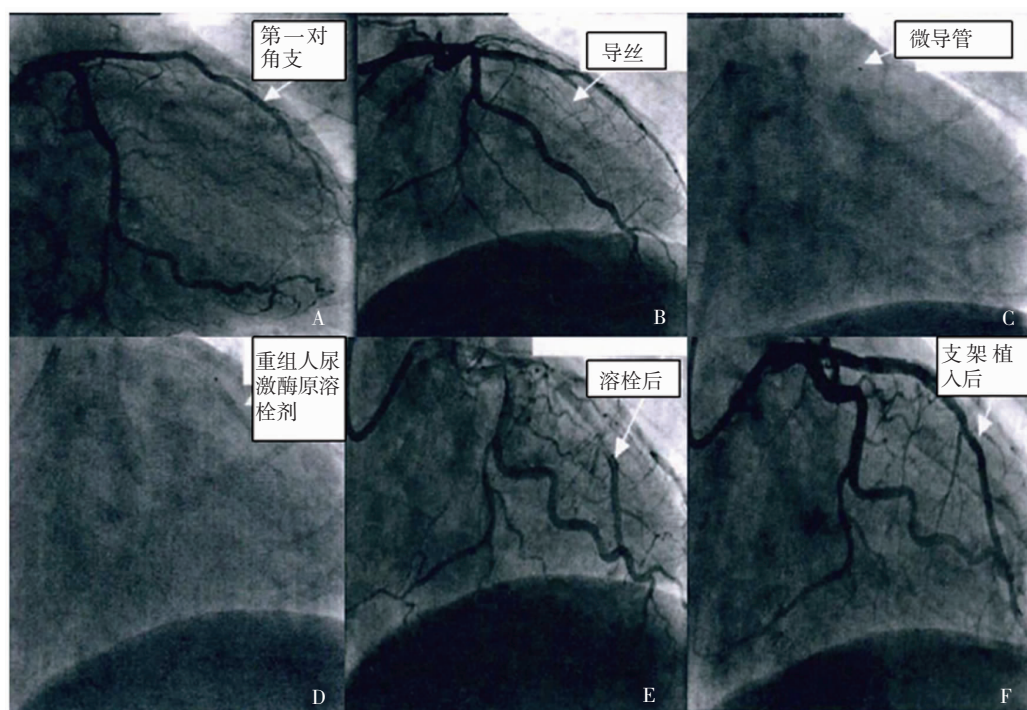


图 1 前降支冠脉内溶栓流程

1.4 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行统计处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验,计数数据以 % 表示。性别、基础疾病、梗死动脉分布、病变数目、ST 段回落率、MACE 发生率、术中溶栓率、术前抗血小板药物应用情况、心肌缺血各时间所占比例等资料组间对比进行卡方检验。TIMI 血流分级、心肌灌注分级、出血事件分级等等级资料采用秩和检验。单因素筛选无复流发生相关因素进入 logistic 回归方程,筛选 AMI PCI 术后无复流影响因素,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组基线资料对比

2 组性别、年龄、发病至入院时间、基础疾病、梗死相关动脉分布、病变数目及 TIMI 血流分级对比差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组基线资料对比

资料	溶栓组 ($n=78$)	血栓抽吸组 ($n=61$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.008	0.926
男	57 (73.08)	45 (73.77)		
女	21 (26.92)	16 (26.23)		
年龄 (岁)	58.13 $\pm$ 9.76	59.21 $\pm$ 10.01	0.640	0.523
发病至入院时间 (h)	8.14 $\pm$ 2.41	8.18 $\pm$ 2.36	0.097	0.922
基础疾病				
高血压	24 (30.77)	18 (29.51)	0.025	0.872
糖尿病	15 (19.23)	12 (19.67)	0.004	0.947
高脂血症	22 (28.21)	17 (27.87)	0.001	0.965
脑卒中	2 (2.56)	2 (3.28)	0.062	0.802
梗死相关动脉			0.793	0.672
前降支	48 (61.54)	33 (54.10)		
回旋支	5 (6.41)	5 (8.20)		
右冠脉	25 (32.05)	23 (37.70)		
病变数目			2.325	0.312
单支	6 (7.69)	8 (13.11)		
双支	15 (19.23)	7 (11.48)		
三支	57 (73.08)	46 (75.41)		
TIMI 血流分级			0.000	1.000
0 级	78 (100.00)	61 (100.00)		
1 级	0 (0.00)	0 (0.00)		
2 级	0 (0.00)	0 (0.00)		
3 级	0 (0.00)	0 (0.00)		

2.2 2 组术后 TIMI 血流分级及无复流发生率比较

2 组术后 TIMI 血流分级比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。溶栓组无复流率为 5.13%,低于血栓抽吸组的 16.39%,差异有统计学意义 ($\chi^2=4.796$, $P=0.028$)。

表 2 2 组术后 TIMI 血流分级比较 ($n, \%$)

组别	0 级	1 级	2 级	3 级
溶栓组 ($n=78$)	0 (0.0)	4 (5.13)	46 (58.97)	28 (35.90)
血栓抽吸组 ($n=61$)	0 (0.0)	10 (16.39)	35 (57.38)	16 (26.23)
U 值			1.882	
P 值			0.059	

2.3 2 组 TIMI 心肌灌注分级比较

溶栓组、血栓抽吸组 TIMI 心肌灌注分级比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 2 组 TIMI 心肌灌注分级比较 ($n, \%$)

组别	0 级	1 级	2 级	3 级
溶栓组 ($n=78$)	0 (0.0)	1 (1.28)	8 (10.26)	69 (88.46)
血栓抽吸组 ($n=61$)	0 (0.0)	5 (8.20)	16 (26.23)	40 (65.57)
U 值			3.302	
P 值			0.001	

2.4 2 组 CTFC 及术后 90 min ST 段回落率比较

溶栓组 CTFC 为 (22.56 $\pm$ 4.56) 帧,低于血栓抽吸组的 (28.41 $\pm$ 4.76) 帧,差异有统计学意义 ($P<0.05$),如图 2 所示。溶栓组 ST 段回落率为 94.87% (74/78),高于血栓抽吸组的 78.69% (48/61),差异有统计学意义 ($\chi^2=8.351$, $P=0.003$)。

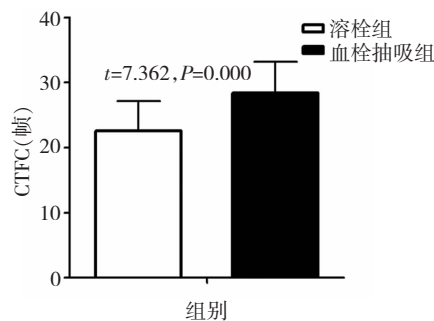


图 2 2 组 CTFC 比较

2.5 2 组术后 30 d 心脏功能指标比较

溶栓组术后 30 d LVEF、LVVd、LVVs 高于血栓抽吸组,比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

表 4 2 组手术前后心脏功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF (%)	LVVd (mL)	LVVs (mL)
溶栓组 ($n=78$)	57.12 $\pm$ 6.23	93.63 $\pm$ 10.11	50.76 $\pm$ 7.63
血栓抽吸组 ($n=61$)	54.82 $\pm$ 6.72	105.43 $\pm$ 10.36	55.76 $\pm$ 8.32
t 值	2.086	6.755	3.684
P 值	0.038	0.000	0.000

2.6 2 组短期出血事件及 MACE 发生率比较

2 组术后 30 d 出血事件、MACE 发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 5。

2.7 2 组远期预后比较

2 组随访 1 年,出血事件、MACE 发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 6。

表 5 2 组短期出血事件及 MACE 发生率比较 (n, %)

组别	出血事件			MACE			
	轻度	重度	致命性	再发心肌梗死	心源性休克	心律失常	心力衰竭
溶栓组 (n=78)	4 (5.13)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.56)	1(1.28)
血栓抽吸组 (n=61)	5 (8.20)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.64)	1(1.64)	1(1.64)	2(3.28)
χ^2 值		2.908		1.288	1.288	0.138	0.646
P 值		0.088		0.256	0.256	0.709	0.421

表 6 2 组远期预后比较 (n, %)

组别	出血事件			MACE			
	轻度	重度	致命性	心律失常	心源性死亡	靶血管血运重建	严重心力衰竭
溶栓组 (n=78)	5 (6.41)	0 (0.00)	0(0.00)	12(15.38)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.56)
血栓抽吸组 (n=61)	4 (6.56)	0(0.00)	0(0.00)	17(27.87)	1(1.64)	0(0.00)	6(9.84)
χ^2 值		0.001		3.231	1.288	—	3.337
P 值		0.972		0.072	0.256	—	0.067

2.8 AMI PCI 术后血流灌注正常与无复流患者一般情况比较

PCI 术后无复流患者发病至入院时间 6~12 h 所占比例、术中溶栓所占比例及心肌缺血时间 ≥ 320 min 所占比例高于正常组 ($P < 0.05$), 见表 7。

表 7 AMI PCI 术后血流灌注正常与无复流患者一般情况比较 (n, %)

资料	正常组 (n=125)	无复流 (n=14)	χ^2 值	P 值
性别			0.214	0.643
男	91(72.80)	11(78.57)		
女	34(27.20)	3(21.43)		
年龄(岁)			0.048	0.826
<60	84(67.20)	9(64.29)		
≥ 60	41(32.80)	5(35.71)		
发病至入院时间(h)				
<6	75(60.00)	4(28.57)		
6~12	50(40.00)	10(71.43)	5.069	0.024
基础疾病				
高血压	37(29.60)	5(35.71)	0.223	0.636
糖尿病	24(19.20)	3(21.43)	0.040	0.841
高脂血症	35(28.00)	4(28.57)	0.002	0.964
脑卒中	3(2.40)	1(7.14)	1.013	0.314
梗死相关动脉				
前降支	75(60.00)	6(42.86)		
回旋支	7(5.60)	3(21.43)		
右冠脉	43(34.40)	5(35.71)	0.821	0.411
病变数目			0.312	0.760
单支	12(9.60)	2(14.29)		
双支	20(16.00)	2(14.29)		
三支	93(74.44)	10(71.43)		
TIMI 血流分级			0.000	1.000
0 级	125(100.00)	14(100.00)		
1 级	0(0.00)	0(0.00)		
2 级	0(0.00)	0(0.00)		
3 级	0(0.00)	0(0.00)		
术中溶栓			11.061	0.000
是	76(60.80)	2(14.29)		
否	49(38.28)	12(85.71)		
术前抗血小板药			0.039	0.842
氯吡格雷	66(52.80)	7(50.00)		
替格瑞洛	59(47.20)	7(50.00)		
心肌缺血时间(min)			8.999	0.002
<320	99(79.20)	6(42.86)		
≥ 320	26(20.80)	8(57.14)		

2.9 AMI PCI 术后无复流影响因素分析

Logistic 回归分析显示,发病至入院时间、心肌缺血时间是 AMI PCI 术后无复流的危险因素 ($P < 0.05$), 术中溶栓是其保护因素, 具体见表 8。

3 讨论

急诊 PCI 术后 AMI 冠脉造影血流正常病例中有 1/4 可能出现无复流或慢血流表现^[17]。Karic 等^[18]表示, PCI 术后部分患者在冠脉血运重建后梗死相关动脉未能恢复对心肌组织有效灌注, 无法降低冠脉内血栓负荷, 出现无复流现象, 严重影响患者预后。本研究对 139 例患者术后血流灌注进行监测发现, 其中 14 例无复流, 发生率为 10.07%, 略低于上述报道结果, 可能与本研究中患者术中应用尿激酶原溶栓或血栓抽吸措施有关。目前多认为 PCI 术后无血流或慢血流的发生与心肌微循环障碍所引起心肌灌注不足有关^[19]。PCI 术中球囊扩张、支架植入挤压梗死冠脉血栓, 导致大量栓子脱落、破裂形成微血栓, 随血流堵塞微血管远端, 导致无复流, 造成冠脉远端循环障碍, 增加心肌灌注不良风险, 影响患者预后^[20]。

临床上对 AMI 急诊 PCI 无复流缺乏规范化防治手段, 早期对在支架植入前予血栓抽吸处理, 已被证实可改善心肌微灌注, 降低无复流发生风险^[21]。Timmer 等^[22]认为, 急诊 PCI 尤其血栓负荷较高的 AMI 患者, 术中血栓抽吸获益明显。但血栓抽吸无法规避操作过程中小栓子或小斑块随血流进入冠脉远端造成微血管栓塞, 且持续负压抽吸对血管内皮产

表 8 AMI PCI 术后无复流影响因素分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95%CI
发病至入院时间	1.635	0.654	6.250	0.012	5.129	1.424~18.483
术中溶栓	-1.265	0.471	7.213	0.007	0.282	0.112~0.710
心肌缺血时间	1.264	0.411	9.458	0.002	3.540	1.582~7.921

生炎性损伤,可进一步造成微血管痉挛、血管内皮功能紊乱,有其较高的再灌注损伤风险^[23]。本研究中,溶栓组术后无复流率低于血栓抽吸组,TIMI 心肌灌注分级优于血栓抽吸组,凸显了冠脉内溶栓的优势。其可能机制为:冠脉内溶栓在导丝导引通过闭塞病变后,自血栓体尾部注射溶栓剂,缓慢多次逐渐闭塞至近端,形成逆血流方向,可减少传统正向溶栓血流冲击,避免药物快速稀释,造成溶栓效果不佳,有效实现心肌再灌注。同时,冠脉内逆向溶栓在血流被阻断情况下逆向溶解血栓,可确保溶栓剂与血栓充分接触,降低溶散血栓流向血管远端造成微循环栓塞的风险,且逆向溶栓属局部精确溶栓,药物使用剂量小,安全性更高。

朱薇超等^[24]认为,AMI 再灌注治疗后血流分级及 PCI 术后 ST 段回落情况与患者 PCI 疗效及预后密切相关。本研究中,溶栓组术后 TIMI 血流分级略优于血栓抽吸组,但差异无统计学意义,可能与纳入样本数量少造成的统计学偏倚有关,后续需进一步扩充样本数量进行对比研究。但溶栓组术后 90 min ST 段回落率高于血栓抽吸组,反映微血管灌注情况的 CTFC 低于血栓抽吸组,同时术后 30 d 心功能改善情况优于血栓抽吸组,进一步证实冠脉溶栓对 AMI 急诊 PCI 心肌微血流灌注改善及心功能保护作用均优于血栓抽吸组。可能原因为:首先,经冠脉内注射重组人尿激酶原可作用于血栓部位纤维蛋白,促使血栓充分溶解,且其溶解产物可放大尿激酶原级联效应,增加其活性,强化溶栓效果;其次,经导管靶向溶栓,药物快速充盈冠脉远端,对微栓子产生持续机械高压刺激,产生溶栓作用,高效溶解血栓,解除血管痉挛,减轻心肌负荷,改善心肌微循环,缩小梗死面积,促进心功能恢复。另外,进行近远期出血事件及 MACE 监测发现,溶栓组上述不良事件发生率略低于血栓抽吸组,尚未呈现统计学差异,但较 Petroni 等^[25]报道的心律失常发生率(40%)少,此类获益可能与冠脉内重组人尿激酶原

溶栓可逐步开通闭塞血管、减轻心肌再灌注损伤有关。但 MACE 发生率无统计学差异,与 Mårtensson 等^[26]的结论存在差异,考虑可能与样本量较少有关。

早期认为,冠脉内血栓聚集随心肌缺血时间延长而增多,且心肌缺血时间影响 AMI 预后^[27]。本研究进行单因素及多因素分析发现,发病至入院时间、心肌缺血时间均为 AMI PCI 术后无复流的危险因素,与上述观点基本一致,可能机制为:随发病至入院时间的延长,患者心肌缺血加重,而内皮细胞缺血改变直接影响冠脉灌注,造成血管完整性破坏,增加血管受压,导致微血管狭窄;同时心肌细胞缺血造成内皮细胞缺血性损伤,引起血管舒张功能障碍,随缺血时间延长,远端血管内皮细胞阻塞加重,进一步造成心肌微循环障碍。此外,本研究发现术中溶栓是 PCI 术后无复流的保护因素,即术中溶栓可防治无复流发生。可能原因为:尿激酶原溶栓存在局部特异性溶栓作用,进入血液后可与吸附于血栓纤维蛋白表面的纤溶酶原结合,快速溶解血栓纤维蛋白,促进闭塞血管再通。

综上所述,本研究初步证实冠脉内重组人尿激酶原溶栓可改善 AMI PCI 术后心肌血流灌注,减少无复流发生率,保护心功能,可能存在预后改善作用。而发病至入院时间、心肌缺血时间为 AMI PCI 术后无复流的危险因素,术中溶栓为其保护因素。

参 考 文 献

- [1] Manetti M, Rosa I, Fazi M, et al. Systemic sclerosis-like histopathological features in the myocardium of uPAR-deficient mice[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(2):474-478.
- [2] 曹亚丽,姜志安,陈涛,等. 急性 ST 段抬高性心肌梗死患者冠状动脉内尿激酶原不同给药方式的疗效观察[J]. 中国急救医学, 2018, 38(12):1081-1085.
- [3] Unlu M, Ozturk C, Demirkol S, et al. Thrombolytic therapy in a patient with inferolateral myocardial infarction after carbon monoxide poisoning[J]. Hum Exp Toxicol, 2016, 35(1):101-105.

- [4] 郝清卿,王立立,安少波,等. 重组尿激酶原联合替罗非班在急性心肌梗死介入治疗中的作用[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(21):2098-2100.
- [5] Mcnamara RL,Kennedy KF,Cohen DJ,et al. Predicting in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol,2016,68(6):626-635.
- [6] Weichenthal S,Kulka R,Lavigne E,et al. Biomass burning as a source of ambient fine particulate air pollution and acute myocardial infarction[J]. Epidemiology,2017,28(3):329-337.
- [7] 雷大洲,王 岩,周 凡,等. 冠状动脉内应用尿激酶原溶栓联合 PPCI 对 STEMI 患者的即刻及长期疗效[J]. 中国急救医学,2019,39(3):238-241.
- [8] Sepehrvand N,James SK,Stub D,et al. Effects of supplemental oxygen therapy in patients with suspected acute myocardial infarction;a meta-analysis of randomised clinical trials[J]. Heart,2018,104(20):1691-1698.
- [9] 郭自同,沈 鑫,王 钊,等. 逆向溶栓联合 PCI 术对急性 ST 段抬高型心肌梗死的疗效观察[J]. 中国急救医学,2017,37(5):454-457.
- [10] Gong IY,Yan,AT,Ko DT,et al. Temporal changes in treatments and outcomes after acute myocardial infarction among cancer survivors and patients without cancer,1995 to 2013[J]. Cancer,2018,124(6):1269-1278.
- [11] 赵 辉,许学升,邱妍妍. 冠状动脉内溶栓在老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者行直接经皮冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(5):506-509.
- [12] 蒋世亮,季晓平,张 运. 美国心脏病学会和美国心脏病协会发布关于 ST 段抬高型急性心肌梗死治疗指南(2004 年修订版)[J]. 中华医学杂志,2005,85(1):62-64.
- [13] 杨跃进,赵京林. 2004 年 ACC/AHA ST 段抬高急性心肌梗死治疗指南评介[J]. 中国实用内科杂志,2007,27(12):907-910.
- [14] Maes AF, Van de Werf F, Mesotten LV, et al. Early assessment of regional myocardial blood flow and metabolism in thrombolysis in myocardial infarction flow grade 3 reperfused myocardial infarction using carbon-11-acetate[J]. J Am Coll Cardiol,2001,37(1):30-36.
- [15] Gibson CM,Kirtane AJ,Morrow DA,et al. Association between thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade, biomarkers, and clinical outcomes among patients with moderate- to high-risk acute coronary syndromes: observations from the randomized trial to evaluate the relative PROTECTion against post-PCI microvascular dysfunction and post-PCI ischemia among antiplatelet and anti-thrombotic agents-thrombolysis in myocardial infarction 30(PROTECT-TIMI 30)[J]. Am Heart J,2006,152(4):756-761.
- [16] Ito H,Okamura A,Iwakura K,et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction[J]. Circulation,1996,93(11):1993-1999.
- [17] Curry LA,Brault MA,Linnander EL,et al. Influencing organisational culture to improve hospital performance in care of patients with acute myocardial infarction;a mixed-methods intervention study[J]. BMJ Qual Saf,2018,27(3):207-217.
- [18] Karic T,Røe C,Nordenmark TH,et al. Effect of early mobilization and rehabilitation on complications in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg,2017,126(2):518-526.
- [19] 农京国,白 静,彭 亮,等. 冠状动脉内逆向溶栓在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接介入治疗术后 1 年随访[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2016,18(9):905-908.
- [20] Chen HY,Tisminetzky M,Yarzebski J,et al. Decade-long trends in the frequency of 90-day rehospitalizations after hospital discharge for acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol,2016,117(5):743-748.
- [21] Bernardi P,Di Lisa F. Cyclosporine before PCI in acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med,2016,374(1):89-90.
- [22] Timmer SAJ,Teunissen PFA,Danad I,et al. In vivo assessment of myocardial viability after acute myocardial infarction;a head-to-head comparison of the perfusable tissue index by PET and delayed contrast-enhanced CMR[J]. J Nucl Cardiol,2017,24(2):657-667.
- [23] Ismail S,Wong C,Rajan P,et al. ST-elevation acute myocardial infarction in pregnancy:2016 update[J]. Clin Cardiol,2017,40(6):399-406.
- [24] 朱薇超,齐晓勇,党 懿,等. 冠脉内溶栓对改善 ST 段抬高型心肌梗死心肌灌注的研究进展[J]. 中国新药杂志,2017,26(20):2450-2453.
- [25] Petroni T,Zaman A,Georges JL,et al. Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in nonagenarians[J]. Heart,2016,102(20):1648-1654.
- [26] Mårtensson S,Gyrd-Hansen D,Prescott E,et al. Socio-economic position and time trends in invasive management and case fatality after acute myocardial infarction in Denmark[J]. Eur J Public Health,2016,26(1):146-152.
- [27] Ali M,Lange SA,Wittlinger T,et al. In-hospital mortality after acute STEMI in patients undergoing primary PCI[J]. Herz,2018,43(8):741-745.

(责任编辑:冉明会)