

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002608

经血栓抽吸导管注射尼可地尔对高血栓负荷 STEMI 患者
急诊 PCI 术后慢血流/无复流的疗效

杨树涵, 陈红伟, 刘艳宾, 王志方, 邢永生

(新乡市中心医院心血管内科, 新乡 453000)

【摘要】目的:观察经血栓抽吸导管冠脉内注射尼可地尔对急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后慢血流/无复流(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)的疗效。**方法:**采用单中心随机对照研究,将新乡市中心医院行急诊 PCI 的高血栓负荷 STEMI 患者常规进行血栓抽吸和替罗非班应用,随机数字表法分为尼可地尔组和对照组,尼可地尔组经血栓抽吸导管注射尼可地尔,对照组给予生理盐水,观察术后肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoenzyme, CK-MB)峰浓度、达峰时间、TIMI 血流分级、校正 TIMI 血流帧数、TIMI 心肌灌注分级、术后 90 min ST 段回落率(ST-segment resolution, STR)、症状性低血压和症状性心动过缓的发生率。出院后 1 个月随访主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)。**结果:**尼可地尔组 TIMI 心肌灌注分级 3 级比例、STR 比例均高于对照组($P<0.05$)。慢血流/无复流(TIMI ≤ 2 级)的发生率、校正 TIMI 血流帧数、CK-MB 峰值浓度、达峰时间均低于对照组($P<0.05$)。尼可地尔组 MACEs 发生率低于对照组($P<0.05$)。2 组患者术中症状性低血压和心动过缓发生率无明显差异($P>0.05$)。**结论:**对高血栓负荷的 STEMI 患者经血栓抽吸导管冠脉内注射尼可地尔能更好地改善组织水平灌注,降低术后 MACEs 发生率,对血流动力学无明显影响。

【关键词】尼可地尔;急性心肌梗死;急诊经皮冠状动脉介入治疗;血栓抽吸;慢血流/无复流

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-05-07

Therapeutic efficacy of intracoronary administration of nicorandil through
thrombus aspiration on slow/no-reflow during primary PCI in patients with
acute ST-segment elevation myocardial infarction

Yang Shuhan, Chen Hongwei, Liu Yanbin, Wang Zhifang, Xing Yongsheng

(Department of Cardiology, Xinxiang Central Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate therapeutic efficacy of intracoronary nicorandil injection through thrombus aspiration on slow/no-reflow during primary percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods:** This was a single-center prospective randomized trial. Consecutive 100 STEMI patients with high thrombus load underwent thrombus aspiration were randomly divided into nicorandil group and control group, followed by administration of nicorandil 4 mg or saline distal to the target lesion via thrombus aspiration. Peak level of creatine kinase isoenzyme (CK-MB), peak time, TIMI blood flow grading, corrected TIMI frame count (cTFC), TIMI myocardial perfusion grading (TMPG), and ST-segment resolution (STR) 90 min after PCI and hemodynamics parameters were recorded. Major adverse cardiovascular events (MACEs) were obtained at 1-month follow-up. **Results:** The proportion of TMPG3, STR in nicorandil group were statistically higher than those in control group (all $P<0.05$). The incidence of slow blood flow/no-reflow (TIMI $\leq$ grade 2), cTFC, peak level of CK-MB, peak time in nicorandil group were significantly lower than those in control group (all $P<0.05$). The incidence of MACEs in nicorandil group was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of symptomatic hypotension and symptomatic bradycardia between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Intracoronary administration of nicorandil through thrombus aspiration catheter in STEMI patients with high thrombus load can better improve myocardial tissue perfusion and reduce the incidence of MACEs, with

no significant effect on hemodynamics.

【Key words】 nicorandil; acute myocardial infarction; primary percutaneous coronary intervention; thrombus aspiration; slow/no-reflow

作者介绍: 杨树涵, Email: zhoukoyang@126.com,

研究方向: 冠心病。

通信作者: 邢永生, Email: xxxys@139.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200708.0908.012.html>

(2020-07-09)

急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)治疗的关键是开通梗死相关血管,挽救濒危心肌,恢复有效的心肌组织水平再灌注,急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)是最有效的治疗措施^[1],但急诊 PCI 术后慢血流/无复流发生率高,心肌组织水平再灌注并没有得到同等改善^[2],与血栓和斑块碎片引起的远端微循环阻塞有关,对高血栓负荷病变进行血栓抽吸,是降低无复流/慢血流发生的常规措施^[3]。尼可地尔是新型 ATP 敏感型钾离子通道开放剂,可改善心肌组织水平灌注,被指南推荐为治疗微血管疾病的首选药物^[4],但经血栓抽吸导管局部应用尼可地尔的研究仍然较少。本研究观察在 STEMI 患者经血栓抽吸导管局部注射尼可地尔对无复流/慢血流(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)、心肌酶学及心血管事件的影响,以探讨其对心肌组织灌注和临床结局的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 1 月至 12 月在新乡市中心医院行急诊冠脉造影高血栓负荷的 STEMI 患者为研究对象。入选标准:发病在 24 h 以内;胸痛持续时间 ≥ 30 min;相邻 2 个或 2 个以上导联 ST 段抬高,肢体导联 ≥ 0.1 mV,胸前导联 ≥ 0.2 mV;梗死相关动脉术前 TIMI ≤ 1 级;血栓负荷分级 ≥ 4 级;年龄 18~80 岁。排除标准:有抗凝或抗血小板禁忌证;合并肝肾功能衰竭;血流动力学不稳定者(收缩压 <90 mmHg,心率低于 50 次/min);既往有冠状动脉旁路移植术或心肌梗死病史;已行药物溶栓者。最终共有 100 例纳入研究,其中男 64 例,女 36 例;年龄 32~80 岁,平均年龄(53.4 ± 8.7)岁。本研究经新乡市中心医院伦理委员会批准,所有患者同意参与并签署知情同意书。

1.2 介入治疗及分组过程

术前尽早给予口服阿司匹林 300 mg 和替格瑞洛 180 mg,术后阿司匹林 100 mg/d 长期服用,替格瑞洛 90 mg/bid 服用 12 个月,并加用他汀类调脂药物,合并高血压、糖尿病患者均常规应用降压、降糖药物治疗。使用西门子心血管平板造影机,选桡动脉入路,术前经动脉鞘管注射普通肝素 100 U/kg,手术时间每超过 1 h,追加 1 000 U。应用常规方法行冠状动脉造影判断血栓负荷,如高血栓负荷(≥ 4 级),导丝通过靶病变达冠状动脉远端后用抽吸导管(Thrombuster 血栓抽吸导管,泰尔茂,日本)抽吸血栓,采用随机数字表法分为尼可地尔组(50 例)和对照组(50 例)。尼可地尔组经血栓抽吸导管至靶病变远端注射尼可地尔 4 mg(商品名:瑞科喜,北京四环科宝制药有限公司)。对照组同样方法注入等量生理盐水。

术者根据靶病变残余狭窄情况决定是否球囊扩张和支架植入。

1.3 血流动力学和心肌组织灌注指标

记录术中症状性低血压和心动过缓的发生率。由对分组不知情的医生分析介入图像,记录慢血流/无复流发生率(TIMI ≤ 2 级)、矫正 TIMI 血流帧数(corrected TIMI frame count, cTFC)、TIMI 心肌灌注分级(TIMI myocardial perfusion grade, TMPG),并通过心电图记录术后 90 min ST 段回落 $\geq 50\%$ 的比率(ST-segment revolution, STR)。术后每 2 h 检测肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB),记录其峰值水平和达峰时间。

1.4 随访

出院后 1 个月采用门诊或电话进行随访,记录主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)发生情况,包括心源性死亡、非致死性再发心肌梗死、缺血驱动的靶血管血运重建、心绞痛频繁发作、心力衰竭住院。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,若符合正态分布,2 组均数的比较用 t 检验;若不符合正态分布,2 组中位数比较用非参数秩和检验。计数资料用例数(百分比)表示,分析采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料的比较

2 组患者年龄、性别、合并高血压病/高血脂/糖尿病、冠心病家族史、吸烟史、体质指数(body mass index, BMI)、合并用药、罪犯血管部位、支架数量、总缺血时间、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、CK-MB、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin, cTn I)、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、血小板计数、肌酐比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

2.2 2 组患者冠脉微循环灌注指标比较

尼可地尔组 TMPG 3 级比例、STR 比例均高于对照组($P<0.05$),而慢血流/无复流(TIMI ≤ 2 级)的发生率、cTFC、CK-MB 峰值浓度、达峰时间均低于对照组($P<0.05$)(表 2)。

2.3 2 组患者 MACEs 事件及不良反应发生率的比较

住院及随访期间,2 组患者均无心源性死亡发生。尼可地尔组发生缺血驱动的靶血管血运重建 1 例,因心力衰竭住院 1 例、频发心绞痛 1 例,总 MACEs 发生率为 6%;对照组发生非致死性再发心肌梗死 2 例、心力衰竭住院 3 例、频发心绞痛 5 例,总 MACEs 发生率为 20%,显著高于尼可地尔组($\chi^2=4.33, P=0.037$)。尼可地尔组术中有 6 例患者(12%)发生不良反应,包括 3 例症状性低血压,3 例症状性心动过缓,对照组术中有 5 例患者(10%)发生不良反应,包括 2 例症状性低血压,3 例症状性心动过缓,2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.10, P=0.749$)。

表 1 2 组患者基线资料比较 ($n, \%; \bar{x} \pm s$)

项目	尼可地尔组 ($n=50$)	对照组 ($n=50$)	χ^2/t 值	P 值
年龄/岁	62.32 $\pm$ 8.78	63.54 $\pm$ 7.87	0.732	0.466
性别(男)	41 (82)	33 (66)	3.326	0.068
高血压病	14 (28)	12 (24)	0.208	0.648
高血脂	18 (36)	14 (28)	0.735	0.391
糖尿病	16 (32)	12 (24)	0.794	0.373
家族史	10 (20)	12 (24)	0.233	0.629
吸烟史	22 (44)	28 (56)	1.440	0.230
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	25.3 $\pm$ 5.8	25.3 $\pm$ 5.6	1.580	0.118
合并用药				
他汀	16 (32)	20 (40)	0.694	0.405
β 阻断剂	16 (32)	15 (30)	0.047	0.829
ACEI/ARB	12 (24)	10 (20)	0.233	0.629
罪犯血管				
LAD	23 (46)	30 (60)	1.967	0.161
LCX	10 (20)	7 (14)	0.638	0.425
RCA	17 (34)	13 (26)	0.762	0.383
球囊后扩张	22 (44)	21 (42)	0.041	0.840
支架数量/枚	1.12 $\pm$ 0.86	1.22 $\pm$ 0.81	0.599	0.551
总缺血时间/h	9.0 $\pm$ 5.5	10.0 $\pm$ 6.0	0.854	0.395
LVEF/%	53.34 $\pm$ 9.81	50.28 $\pm$ 8.52	1.665	0.099
CK-MB/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	235.68 $\pm$ 115.82	265.17 $\pm$ 123.09	1.234	0.220
cTn I/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.96 $\pm$ 0.48	1.15 $\pm$ 0.55	1.840	0.069
NT-proBNP/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	1 252.35 $\pm$ 328.45	1 217.65 $\pm$ 283.41	0.566	0.573
血小板计数/(10^9 个 $\cdot \text{L}^{-1}$)	128.47 $\pm$ 40.14	142.72 $\pm$ 44.18	1.688	0.095
肌酐/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	70.25 $\pm$ 24.23	64.44 $\pm$ 30.27	1.060	0.292

表 2 2 组患者冠脉组织灌注指标的比较 ($n, \%; \bar{x} \pm s$)

项目	尼可地尔组 ($n=50$)	对照组 ($n=50$)	χ^2/t 值	P 值
慢血流/无复流	4 (8)	12 (24)	4.762	0.029
CK-MB 峰值时间/h	8.82 $\pm$ 4.16	11.61 $\pm$ 3.82	3.493	0.001
CK-MB 峰浓度/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	281.92 $\pm$ 106.76	365.73 $\pm$ 132.38	3.485	0.001
cTFC	21.97 $\pm$ 4.98	24.01 $\pm$ 5.02	2.040	0.044
TMPG 3 级	39 (78)	29 (58)	4.596	0.032
STR	33 (66)	23 (46)	4.058	0.044

3 讨 论

急诊 PCI 是治疗 STEMI 的最有效措施,能早期、充分、持久地开通梗死相关血管。但梗死相关血管的开通并不总是伴随心肌组织的有效再灌注,而 STEMI 的病理基础是粥样斑块破裂基础上血栓形成、急性应激状态大量炎症介质激活、急诊 PCI 导致内皮细胞机械损伤、血小板激活和凝血因子活性增高。血管开通后仍有部分患者出现远端微循环灌

注障碍,特别是 STEMI 患者中的高血栓负荷患者。研究显示,急诊 PCI 患者无复流现象的发生率可高达 32%^[5]。专家共识推荐对高血栓负荷患者进行血栓抽吸,能减少血栓流向远端的风险^[6-7]。

基础和临床研究显示,心肌组织灌注障碍涉及微血管痉挛、碎裂斑块造成的远端微血管栓塞、远端血栓形成及内皮细胞肿胀等多种机制。虽然临床实践中应用多种药物,但由于无复流的产生机制复杂,治疗仍不尽如人意,目前主要以预防为主^[7]。尼可地尔具有硝酸酯样作用和 ATP 敏感性钾离子通道开

放剂双重作用,可激活鸟苷酸环化酶,升高细胞内环磷酸鸟苷,降低细胞内钙浓度,指南推荐为治疗微血管疾病的首选药物^[8]。本研究显示,在高血栓负荷 STEMI 患者血栓抽吸基础上,尼可地尔组急诊 PCI 术后心肌组织灌注指标较对照组明显改善,提示尼可地尔能改善心肌组织灌注水平,限制心肌梗死范围,减轻再灌注心肌损伤。其机制除扩张微循环减轻痉挛,还作用于线粒体开放钾通道,增加缺血预适应。在局部心肌缺血预处理和心脏保护作用中起主导作用的是线粒体 ATP 敏感性钾通道,用于心肌梗死治疗时兼具有减少冠状动脉慢血流/无复流的产生和缺血预适应的作用。多个小样本研究证实,急诊 PCI 术前口服^[9]、静脉内应用^[10]、靶血管冠脉内注射^[4]等多种途径应用对急诊 PCI 术中慢血流/无复流均有一定预防作用。目前,尼可地尔在 STEMI 患者急诊 PCI 中的给药时机、给药方式、给药剂量尚无定论。本研究为经过血栓抽吸导管病变远端局部注射,不增加医疗费用,安全性好,术中症状性低血压、心动过缓的发生率无明显差异。

只有心肌组织水平的充分灌注才能带来充分的心肌保护作用。与心肌充分复流的患者相比,慢血流/无复流患者在 STEMI 急性期更多发生恶性心律失常、心脏泵功能衰竭及心源性猝死,在梗死恢复期表现为进行性左心室腔扩大,射血分数降低,直接影响到 STEMI 救治的成功率。本研究显示,尼可地尔组在出院 1 个月内不良心血管事件发生率明显低于对照组。Kobatake R 等^[11]研究显示,对 STEMI 患者急诊 PCI 发生无复流现象治疗效果不同,能影响 1 年后的心血管事件。

总之,对高血栓负荷 STEMI 患者,经血栓抽吸导管病变局部注射尼可地尔对血流动力学无明显影响,能进一步改善心肌组织灌注,降低心血管事件,但是这种改善是否能对急性心肌梗死的长期预后带来影响,需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Ibanez B,James S,Agewall S,et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation;the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J,2018,39(2): 119-177.
- [2] Ndrepepa G,Tiroch K,Keta D,et al. Predictive factors and impact of no reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. Circ Cardiovasc Interv,2010,3(1):27-33.
- [3] Ndrepepa G,Tiroch K,Fusaro M,et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol,2010,55(21):2383-2389.
- [4] Feng C,Liu Y,Wang L,et al. Effects of early intracoronary administration of nicorandil during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. Heart Lung Circ,2019,28(6): 858-865.
- [5] Rezkalla SH,Dharmashankar KC,Abdallah IB,et al. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction;incidence,outcome,and effect of pharmacologic therapy[J]. J Interv Cardiol,2010,23(5):429-436.
- [6] 孙小强,李 姮,张善春,等. 替罗非班联合血栓抽吸对老年 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后心肌再灌注及无复流的影响[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(2):128-132.
- [7] 中国医师协会心血管内科医师分会冠状动脉血栓抽吸共识专家组. 冠状动脉血栓抽吸临床应用专家共识[J]. 中华医学杂志,2017,97(21):1624-1632.
- [8] Rezkalla SH,Stankowski RV,Hanna J,et al. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory[J]. JACC Cardiovasc Interv,2017,10(3):215-223.
- [9] 张 运,陈韵岱,傅向华,等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识[J]. 中国循环杂志,2017,32(5):421-430.
- [10] Pang Z,Zhao W,Yao Z. Cardioprotective effects of nicorandil on coronary heart disease patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. Med Sci Monit,2017,23:2924-2930.
- [11] Kobatake R,Sato T,Fujiwara Y,et al. Comparison of the effects of nitroprusside versus nicorandil on the slow/no-reflow phenomenon during coronary interventions for acute myocardial infarction[J]. Heart Vessels,2011,26(4):379-384.

(责任编辑:冉明会)