

重组人尿激酶原联合经皮冠状动脉介入术对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者近期预后的影响

杨广龙¹, 周会霞¹, 杨波²

(1. 天门市第一人民医院心内科, 湖北 天门 431700; 2. 武汉大学人民医院心内科, 湖北 武汉 430060)

摘要:目的 探讨重组人尿激酶原(rhPro-UK)联合经皮冠状动脉介入术(PCI)对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者近期预后的影响。方法 将 90 例 STEMI 患者采用随机数字表法分为 rhPro-UK + PCI 组 45 例和 PCI 组 45 例, 两组患者均行冠状动脉造影和 PCI 术, rhPro-UK + PCI 组在 PCI 术前单次或反复多次向冠脉内注射 rhPro-UK, 然后进行血栓抽吸, rhPro-UK 用量根据动脉造影血流情况, 5~10 万 U/次, 总剂量≤50 万 U。两组患者随访 30 d, 记录两组患者心肌灌注、心功能及主要心脏不良事件(MACE), 并检测患者血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。结果 rhPro-UK + PCI 组 TIMI Ⅲ级比例和术后 90 min ST 段回落 >70% 比例显著高于 PCI 组, CTFC 显著低于 PCI 组, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。围术期两组患者 CK-MB 逐渐上升, 至术后 12 h 达峰值, 此后逐渐降低; hs-CRP 逐渐上升, 至术后 3 d 达峰值, 此后逐渐降低。术后 12、24、36、48 h rhPro-UK + PCI 组 CK-MB 水平显著低于 PCI 组, 术后 3、5 d rhPro-UK + PCI 组 hs-CRP 水平显著低于 PCI 组($P < 0.05$)。rhPro-UK + PCI 组 LVEF 显著高于 PCI 组, LVEDV、LVESV 显著低于 PCI 组($P < 0.05$); 术后 rhPro-UK + PCI 组 MACE 发生率低于 PCI 组。结论 STEMI 患者 PCI 术前冠脉内给予 rhPro-UK 能够显著改善心肌再灌注, 提高心功能, 并且具有较高的安全性。

关键词:重组人尿激酶原; 经皮冠状动脉介入术; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 预后

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.048

Effect of rhPro-UK combined with percutaneous coronary intervention on the short-term prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

YANG Guanglong¹, ZHOU Huixia¹, YANG Bo²

(1. Department of Cardiology, The First People's Hospital of Tianmen, Tianmen, Hubei 431700, China;

2. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: **Objective** To explore the short-term prognosis of rhPro-UK combined with percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 90 cases of STEMI patients according to the random number table method were divided into rhPro-UK + PCI group with 45 cases and PCI group with 45 cases. The two groups underwent coronary angiography and PCI. The rhPro-UK + PCI group were single or repeated injected of urokinase, and then thrombus aspiration was carried. The dosage of urokinase were according to angiography blood flow, 5-10 WU/times, and the total dose was less than 50 WU. Two groups of patients were followed up for 30 d, of which the myocardial perfusion, cardiac function and MACE were recorded, and the serum CK-MB and hs-CRP level were detected. **Results** The TIMI Ⅲ grade ratio and falling degree >70% of ST segment elevation at 90 min after intervention ratio in rhPro-UK + PCI group was significantly higher than PCI group. CTFC was significantly lower than the group, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). During the perioperative period, the CK-MB of the two groups increased gradually, and decreased gradually after reached the peak at 12 h. Hs-CRP gradually increased and gradually decreased after reaching the peak after 3D. After 12, 24, 36, 48 h of intervention CK-MB level was significantly lower than the PCI group, after 3, 5 d of intervention hs-CRP level was significantly lower than the PCI group ($P < 0.05$). The LVEF in rhPro-UK + PCI group was significantly higher than PCI group, LVESV and LVEDV were significantly lower than PCI group ($P < 0.05$). The incidence of MACE in rhPro-UK + PCI group was significantly lower than that in PCI group. **Conclusion** In patients with STEMI, injection of rhPro-UK in coronary artery before PCI significantly improve myocardial reperfusion, cardiac function, and with higher safety.

Key words: Recombinant human Pro urokinase; Percutaneous coronary intervention; Acute ST-segment elevation myocardial infarction; Prognosis

ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)是在心电图上以 ST 段抬高为特征的心肌疾病, 动脉斑块破裂是其发病的病理基础^[1-2]。破裂的斑块会进一步发展

成微血栓, 最终诱导形成血栓而堵塞冠状动脉, 引起心绞痛甚至心肌坏死, 给患者的健康和安全造成极大威胁。经皮冠状动脉介入术(PCI)是治疗急性

STEMI 的主要手段,但是冠状动脉血运重建并不意味着心肌再灌注能彻底恢复^[3]。急性 STEMI 患者的责任血管常存在血栓负荷,血栓抽吸也难以将所有血栓完全清除,特别是一些介入性操作能够导致局部形成微血栓,已经恢复的血流将微血栓向前移动,最终导致远端微血管堵塞,从而加重心肌组织缺血性损伤。因此有学者推荐在行 PCI 术中给予静脉溶栓治疗^[4-5]。重组人尿激酶原(rhPro-UK)属于纤维蛋白选择性溶栓剂,具有安全性高、冠状动脉再通率高等优点,受到临床的关注。本研究对急性 STEMI 患者 PCI 术前给予 rhPro-UK,观察对患者心功能及短期预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 5 月至 2015 年 9 月天门市第一人民医院心内科收治的 90 例急性 STEMI 患者作为研究对象。本研究经医院伦理委员会批准,取得患者近亲属知情同意,并签署知情同意书。纳入标准:符合美国心脏病学会基金会/美国心脏病学会^[6](ACCF/AHA)制定的 STEMI 诊断标准:患者入院时伴有持续性胸痛,STEMI 发病至入院时间 12~24 h,心电图检查显示相邻 2 个导联 ST 段抬高 ≥ 1 mV,或出现新的完全性左束支传导阻滞。入院后行冠状动脉造影,责任血管血流分级(TIMI)评分 0~I 级。排除标准:既往脑出血史或 6 个月内发生过缺血性脑卒中,近 1 个月内行外科手术或活动性出血,凝血功能异常、严重血小板减少症,肝、肾功能不全,对任何一种治疗药物过敏者。

1.2 药品与仪器 硫酸氢氯吡格雷片,每片 75 mg,乐普药业股份有限公司生产,生产批号 130917;阿司匹林片,每片 0.5 g,瑞阳制药有限公司生产,生产批号 130309;硝酸甘油,每支 5 mg,广州白云山明兴制药有限公司生产,生产批号 140113;低分子肝素钠,每支 2 500 IU,江苏万邦生化医药股份有限公司生产,生产批号 130416;注射用尿激酶,每支 5 万单位,山东北大高科华泰制药有限公司生产,生产批号 130318。Cobas8000 c701 全自动生化分析仪,罗氏诊断产品(上海)有限公司生产。

1.3 分组与治疗方法 90 例患者按照随机数字表法分为 rhPro-UK + PCI 组和 PCI 组,每组各 45 例。所有患者入院后均采用股动脉或桡动脉穿刺路径,行冠状动脉造影和 PCI 术;术前嚼服 300 mg 硫酸氢氯吡格雷片、300 mg 阿司匹林片。待穿刺成功后,由鞘管内注射 100 μ g 硝酸甘油、5 000 U 低分子肝素,PCI 术前再追加 2 500~5 000 U 低分子肝素。

冠状动脉造影参考 Judkins 法,多体位投射,观察病变血管数量、梗死相关血管,选择 25 帧/秒就冠状动脉造影图像。手术参考 PCI 标准方法,根据动脉解剖结构选择合适的导丝、导管、球囊,按照目标血管正常直径和长度选择支架尺寸。rhPro-UK + PCI 组在确认血栓存在较重负荷、且无复流现象后,即刻单次或反复多次向导管内注射尿激酶,然后进行血栓抽吸,尿激酶用量根据动脉造影血流情况,5~10 万单位/次,总剂量 ≤ 50 万 U。PCI 术后两组患者每日皮下注射低分子肝素 3 000~4 000 U,持续注射 1 周;每日口服 300 mg 阿司匹林片,1 个月后改为 100 mg $\cdot$ d⁻¹,每日注射 75 mg 氯吡格雷,持续口服 1 年。

1.4 观察指标与评价标准

1.4.1 观察指标 分别于 PCI 术后即刻(0 h)、术后 1、4、12、24、36、48 h 检测患者血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,于术后即刻(0 d)、术后 1、3、5、7 d 检查患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。所有患者术后均进行 30 d 随访,观察指标包括心电图、心脏超声,并记录两组患者 30 d 内主要心脏不良事件(MACE)。

1.4.2 心肌灌注评价标准 所有患者于 PCI 术后即刻对心肌灌注进行评价,评价指标包括三部分:①TIMI 评分^[7]:0 级:无超过闭塞处前向血流,I 级:存在微弱超过闭塞处前向血流,II 级:存在缓慢或延迟前向血流,但能将远端血管床完全充盈;III 级:前向血流正常,完全充盈远端血管床。②校正 TIMI 帧数计数(CTFC):将造影剂进行血管的第一帧作为首帧,造影剂进入目标血管末端分支的第一帧作为末帧,CTFC = 左前降支帧数/1.7。③PCI 术后 90 min,ST 段回落 $> 70\%$ 。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验,不同时间点采用重复测量方差分析,其后多组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料用率表示,一般率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 rhPro-UK + PCI 组与 PCI 组性别、年龄、病史、病变血管、病变血管支数等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者心肌灌注情况比较 rhPro-UK + PCI 组 TIMI III 级比例显著高于 PCI 组,术后 90 min ST 段回落 $> 70\%$ 比例显著高于 PCI 组,CTFC 显著低于 PCI 组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	高血压/ 例(%)	糖尿病/ 例(%)	高血脂/ 例(%)	病变血管/例(%)			病变血管支数/例(%)		
						左前降支	左回旋支	右冠状动脉	1支	2支	3支
rhPro-UK + PCI 组	45	59.1 $\pm$ 8.7	27(60.0)	17(37.8)	34(75.6)	28(62.2)	7(15.6)	10(22.2)	25(55.6)	14(31.1)	6(13.3)
PCI 组	45	59.4 $\pm$ 6.1	25(55.6)	19(42.2)	36(80.0)	25(55.6)	8(17.8)	12(26.6)	23(51.1)	15(33.3)	7(15.6)
$t(\chi^2)$ 值		0.189	(0.182)	(0.185)	(0.257)		0.418			(0.439)	
P 值		0.850	0.670	0.667	0.612		0.811			0.661	

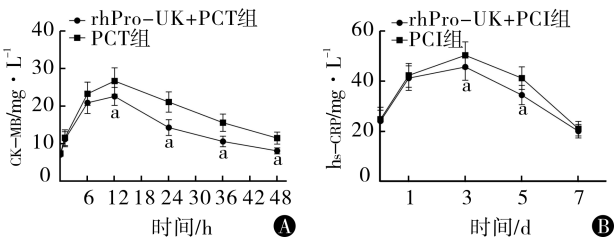
表2 两组患者心肌灌注情况比较

组别	例数	TIMI 分级/例(%)				校正 TIMI 帧数计数/ (帧, $\bar{x}\pm s$)	ST 段压低 > 70%/例(%)
		0 级	I 级	II 级	III 级		
rhPro-UK + PCI 组	45	0(0.0)	1(2.2)	3(6.7)	41(91.1) ^a	22.5 $\pm$ 4.2	42(95.6)
PCI 组	45	1(2.2)	3(6.7)	6(13.3)	35(77.8)	28.1 $\pm$ 4.8	35(77.8)
$t(\chi^2)$ 值			(1.774)			6.146	(4.405)
P 值			0.076			<0.001	0.036

注:与 PCI 组比较,^a P <0.05

2.3 两组患者围术期 CK-MB、hs-CRP 水平比较

围术期两组患者 CK-MB 逐渐上升,至术后 12 h 达峰值,此后逐渐降低,两组不同时间比较差异有统计学意义($F=10.246, P<0.001$);hs-CRP 逐渐上升,至术后 3 d 达峰值,此后逐渐降低,两组不同时间比较差异有统计学意义($F=14.017, P<0.001$)。术后 12、24、36、48 h rhPro-UK + PCI 组 CK-MB 水平显著低于 PCI 组,组间比较差异有统计学意义($F=11.094, P<0.001$),术后 3、5 d rhPro-UK + PCI 组 hs-CRP 水平显著低于 PCI 组,组间比较差异有统计学意义($F=17.136, P<0.001$)。两组 CK-MB、hs-CRP 的组间和不同时间点无交互作用($F=0.397, P=0.810; F=0.572, P=0.924$)。见图 1。



注:A 为围手术期两组患者血清 CK-MB;B 为围手术期两组患者 hs-CRP 变化,与 PCI 组比较,^a P <0.05

图1 两组患者围术期 CK-MB、hs-CRP 水平变化

2.4 两组患者心功能和 MACE 比较

术后随访显示, rhPro-UK + PCI 组 LVEF 显著高于 PCI 组, LVEDV、LVESV 显著低于 PCI 组($P<0.05$);两组术后 MACE 主要有心肌梗死、心绞痛、心源性休克、心律失常、心力衰竭等,其中 rhPro-UK + PCI 组 MACE 发生率低于 PCI 组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表3 两组患者心功能和 MACE 比较

指标	rhPro-UK + PCI 组($n=45$)	PCI 组 ($n=45$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
心功能				
左心室射血分数/ (%, $\bar{x}\pm s$)	57.1 $\pm$ 8.7	53.2 $\pm$ 6.9	2.356	0.020
左室舒张末期 容积/(mL, $\bar{x}\pm s$)	93.6 $\pm$ 10.1	105.4 $\pm$ 10.7	5.460	<0.001
左室收缩末期 容积/(mL, $\bar{x}\pm s$)	50.1 $\pm$ 7.8	55.7 $\pm$ 8.1	3.340	0.001
主要不良心血管 事件/例(%)	4(8.8)	8(17.8)	(1.538)	0.215
心肌梗死/例(%)	0(0.0)	1(2.2)	(1.011)	0.315
心绞痛/例(%)	1(2.2)	3(6.6)	(1.046)	0.306
心源性休克/ 例(%)	0(0.0)	1(2.2)	(1.011)	0.315
心律失常/例(%)	2(4.4)	1(2.2)	(0.345)	0.557
心力衰竭/例(%)	1(2.2)	2(4.4)	(0.345)	0.557

3 讨论

不稳定的冠状动脉斑块一旦破裂,会形成血栓堵塞血管引起急性心肌梗死。PCI 术是再通堵塞的冠状动脉血管、恢复前向血流的有效措施。然而临床上发现^[8]约有 30% 患者术后血流 TIMI 分级依然为 0~I 级,责任血管前向血流难以及时恢复。即使患者表现为血流 TIMI II 级,但是前向血流无法充分恢复,导致心肌微循环灌注不良。何胜虎等^[9]对 280 例行 PCI 术的心肌梗死患者临床资料进行回顾性分析,结果证实心肌不良灌注是手术失败和术后不良预后的主要危险因素。导致动脉斑块破裂的因素较多, Mills 等^[10]证实植入支架及球囊扩张会刺激原发血栓发生破裂,形成的微血栓随血流至血

管末端,堵塞微循环血管。因此有效清除微血栓,对提高 PCI 术后预后具有重要意义。

rhPro-UK 是尿激酶的前体物质,能够激活血栓纤维表面的纤溶酶原,对游离的纤溶酶原无明显活性,因此出血性风险较低,安全性高。赵蓓等^[11]对 91 例 STEMI 患者 PCI 术后静脉给予 rhPro-UK 溶栓治疗,结果显示术后 2 h 冠脉再通率为 77.0%,且 MACE 发生率低,证实了 rhPro-UK 的疗效及安全性。有国外报道称^[12] PCI 术后冠脉注射小剂量链激酶,患者梗死面积显著缩小,并能显著改善患者近期左心室功能。本研究对上述治疗方法进行了改进,在血栓抽吸前即单次或反复多次给予小剂量 rhPro-UK,延长了药物与血栓接触的时间,从而更好的起到溶栓的作用。孙万峰等^[13]报道称 PCI 术前进行尿激酶溶栓,当进行介入操作时,药物与微血栓能够随着血流流入至动脉末端,使溶栓效果更彻底。另外反复多次给予 rhPro-UK,能够使责任血管远端血栓维持于溶栓状态,避免了微血栓在动脉远端聚集而形成血栓。

本研究显示 rhPro-UK + PCI 组 TIMI Ⅲ级比例和术后 90 min ST 段回落 >70% 比例显著高于 PCI 组,CTFC 显著低于 PCI 组,说明 rhPro-UK 能够显著改善 STEMI 患者 PCI 术后心肌灌注。hs-CRP 是炎症反应急性期的标志物,也是心血管不良事件的预测因子之一^[14]。CK-MB 主要反映心肌损伤程度,发生急性心肌梗死时,CK-MB 会释放入血,因此血清 CK-MB 检测也用于心肌梗死发作后血栓溶解治疗的监控。本研究显示术后 12、24、36、48 h rhPro-UK + PCI 组 CK-MB 水平显著低于 PCI 组,术后 3、5 d rhPro-UK + PCI 组 hs-CRP 水平显著低于 PCI 组,说明 rhPro-UK 能够缓解患者术后急性炎症活动度,保护受损心肌细胞,与霍宏健和张红^[15]报道结论一致。

本研究对患者近期(30d)心功能进行观察,结果显示 rhPro-UK + PCI 组 LVEF 显著高于 PCI 组,LVEDV、LVESV 显著低于 PCI 组,提示 rhPro-UK 还能显著改善患者术后心功能。窦晓语和徐辉^[16]对心肌梗死患者 PCI 术后静脉滴注 rhPro-UK,结果显示联合组梗死相关血管再通率显著高于对照组,术后 6 个月联合组心功能显著优于对照组。在 MACE 发生率方面,rhPro-UK + PCI 组 MACE 发生率低于 PCI 组,进一步证实了 rhPro-UK 的安全性。

本研究的局限性:样本量偏少,导致结果存在偏倚;随访时间较短,其远期疗效及安全性尚待进一步证实;并未选择 PCI 术后即刻给予 rhPro-UK 进行比较,两种给药方法的优劣尚无法得出结论。

综上所述,STEMI 患者 PCI 术前冠脉内给予重组人尿激酶原能够显著提高患者心肌再灌注,改善心功能,并且具有较高的安全性。

参考文献

- [1] N DANCHIN, E PUYMIRAT, PG STEG, et al. Five-Year survival in patients with ST-Segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French registry on acute ST-elevation and non-ST-Elevation myocardial infarction (FAST-MI) 2005 cohort [J]. Circulation, 2014, 129 (16): 1629-1636.
- [2] TO THOMAS, P RAMACHANDRAN, JL JEFFERIES, et al. Prompt recognition and percutaneous coronary intervention leads to favorable myocardial recovery after ST-segment elevation myocardial infarction secondary to acute promyelocytic leukemia: Pediatric case report [J]. Pediatric cardiology, 2013, 34 (8): 2047-2051.
- [3] U ZEYMER, R HAMBRECHT, H THERES, et al. Treatment of ST-segment elevation acute myocardial infarction in hospitals with and without cardiac catheterization laboratory [J]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2013, 138 (39): 1935-1940.
- [4] 陈湾湾, 姚朱华, 马梅, 等. 溶栓后 PCI 与 pPCI 治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的效果观察 [J]. 天津医药, 2015, (12): 1428-1432.
- [5] 李雁君, 李针, 刘超, 等. 尿激酶与经皮冠状动脉介入术治疗老年急性心肌梗死的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, (3): 163-165.
- [6] WESSLER JD, STANT J, DURU S, et al. Updates to the ACCF/AHA and ESC STEMI and NSTEMI Guidelines: Putting guidelines into clinical practice [J]. American Journal of Cardiology, 2015, 115 (5 Suppl): 23-28.
- [7] GIUGLIANO RP, SABATINE MS, GIBSON CM, et al. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion [J]. American Journal of Cardiology, 2004, 93 (11): 1362-1367.
- [8] 宋炳慧, 王书清, 贾珊珊, 等. 替格瑞洛在急性心肌梗死溶栓后择期冠状动脉介入治疗的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32 (12): 1066-1068.
- [9] 何胜虎, 袁彬, 纪军, 等. 急性心肌梗死急诊 PCI 发生室性心律失常风暴危险因素及早期干预的效果 [J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23 (4): 429-432.
- [10] MILLS JS, MAHAFFEY KW, LOKHNYGINA Y, et al. Prediction of enzymatic infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Coronary Artery Disease, 2012, 23 (2): 118-125.
- [11] 赵蓓, 刘利峰, 刘瑛琪, 等. 冠状动脉内小剂量尿激酶溶栓联合支架植入对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌灌注及短期预后的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2015, 40 (8): 661-665.
- [12] NORGAZ T, GORGULU S, AKSU H, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and streptokinase for acute isolated inferior ST elevation myocardial infarction with a predicted low risk profile [J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2010, 16 (9): CR416-422.