

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.038

◇ 药物与临床 ◇

冠状动脉腔内注射重组人尿激酶原对急性ST段抬高心肌梗死高血栓负荷冠状动脉介入治疗效果的影响

冯俊, 余世成, 孙召金, 丁胜楷, 张亮, 黄海涛

作者单位: 安徽医科大学附属六安医院心血管内科, 安徽 六安 237000

基金项目: 安徽省公益性研究联动立项课题(1704f0804045)

摘要:目的 评价冠状动脉腔内注射重组人尿激酶原对急性ST段抬高心肌梗死(STEMI)高血栓负荷冠状动脉介入(PCI)治疗效果的影响。方法 选择2016年8月至2018年12月就诊于安徽医科大学附属六安医院诊断STEMI并接受急诊PCI的冠状动脉高血栓负荷病人126例,采用随机数字表法分为对照组与观察组,对照组65例应用抽吸导管抽吸血栓,冠状动脉腔内注射盐酸替罗非班,观察组61例应用抽吸导管抽吸血栓,冠状动脉腔内注射替罗非班及重组人尿激酶原。观察两组临床疗效及安全性。结果 观察组在靶血管TIMI3级血流[59(96.7%)例比51(78.5%)例]、术后2h ST段回落百分比[28(45.9%)例比17(26.2%)例]优于对照组($P < 0.05$),靶血管无复流/慢血流发生率低于对照组[2(3.3%)例比10(15.4%)例, $P < 0.01$]。3个月时观察组LVEF[(52±8)%比(44±9)%]、LVEDd[(46±4)mm比(59±6)mm]优于对照组(均 $P < 0.05$)。两组3个月内MACE发生率及出血例数差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 重组人尿激酶原对急性ST段抬高心肌梗死高血栓负荷病人明显改善预后,减少心血管事件的发生,疗效可靠且安全。

关键词: 心肌梗死/药物疗法; 注射,动脉内; 重组人尿激酶原; 高血栓负荷; 冠状动脉介入治疗

Effect of recombinant human urokinase on interventional therapy of acute st-segment elevation myocardial infarction with high thrombus load

FENG Jun, YU Shicheng, SUN Zhaojin, DING Shengkai, ZHANG Liang, HUANG Haitao

Author Affiliation: Department of Cardiovascular Medicine, Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Lu'an, Anhui 237000, China

Abstract: Objective To evaluate the effect of recombinant human urokinase on interventional therapy of acute st-segment elevation myocardial infarction (STEMI) with high thrombus load. **Methods** One hundred and twenty-six patients with high coronary thrombosis who were diagnosed with STEMI and emergency PCI in Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University from August 2016 to December 2018 were selected and assigned into control group and observation group by random number table. 65 cases in the control group were treated with aspiration catheter and tirofiban hydrochloride, while 61 cases in the observation group were treated with combination of aspiration catheter, tirofiban and recombinant human urokinase. Clinical efficacy and safety were observed. **Results** Timi3-grade blood flow in target vessels [59(96.7%) vs. 51(78.5%)] and the percentage of fall of ST segment at 2 h after operation [28(45.9%) vs. 17(26.2%)] in the observation group were better than those in the control group ($P < 0.05$), and the incidence of no reflow/slow blood flow in target vessels [2(3.3%) vs. 10(15.4%)] in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.01$). At 3 months, LVEF [(52±8)% vs. (44±9)%] and LVEDd [(46±4) mm vs. (59±6) mm] of the experimental group were better than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of MACE in the observation group was lower than that in the control group within 3 months, but there was no statistical significance ($P > 0.05$). The number of bleeding cases was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Recombinant human urokinase can significantly improve the prognosis and reduce the incidence of cardiovascular events in patients with acute st-segment elevation myocardial infarction and high thrombus load.

Key words: Myocardial infarction/drug therapy; Injections, intra-arterial; Recombinant human urokinase; High thrombotic load; Coronary intervention

随着心血管介入的不断发展,急诊冠状动脉介入诊疗(PCI)是急性ST段抬高性心肌梗死(STEMI)

最有效的再灌注诊疗方法,越来越多的挽救病人的生命,提高病人的生存率。但仍有部分病人未能得

到有效的最佳再灌注治疗,预后不良^[1-2]。其中原因较多,手术中的微小血栓脱落,形成慢血流或无复流,是影响血管再灌注治疗的主要因素之一。注射用重组

重组人尿激酶原(recombinant human pro-urokinase, rh-proUK)是一种新型纤溶酶原激活剂,本研究观察抽吸导管,替罗非班联合重组人尿激酶原在STEMI高血栓负荷病人急诊PCI中的应用效果和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年8月至2018年12月就诊于安徽医科大学附属六安医院心内科诊断STEMI并接受急诊PCI的冠状动脉高血栓负荷病人126例,男101例,女25例,年龄(56.38±9.45)岁,采用随机数字表法分为观察组61例,对照组65例。入选标准:(1)年龄范围为25~75岁;(2)症状<12 h,具有急诊PCI指征,无溶栓药物治疗禁忌证;(3)高血栓负荷特征^[1]:①闭塞近段血管无逐渐变细的齐头闭塞;②闭塞近段存在漂浮的血栓;③闭塞近段存在>5 mm条形血栓;④闭塞远端造影剂滞留;⑤闭塞相关血管的参考管腔直径>4 mm;⑥大于参照血管内径3倍以上的长条形血栓。(4)所有病人均签署知情同意书。排除标准:(1)3个月内缺血性脑卒中;(2)颅内出血史;(3)发生STEMI>12 h;(4)活动性出血或可疑出血;(5)可疑主动脉夹层;(6)严重或未得到控制的高血压(>180/110 mmHg);(7)存在未能控制的恶性肿瘤;(8)严重的肝肾疾病(肝硬化或肾功能不全);(9)对尿激酶原、造影剂过敏者。符合本项研究入选标准的病人临床资料见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或近亲属知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有病人于冠状动脉造影前均嚼服阿司匹林肠溶片300 mg,替格瑞洛180 mg,阿托伐他汀40 mg,雷贝拉唑钠肠溶片20 mg,PCI术前给予肝素100 U/kg。病人经桡动脉或股动脉穿刺成功后置入鞘管,应用5F多功能造影导管行冠状动脉造影检查,明确靶血管病变。造影结束后送指引导管至冠状动脉口,送指引导丝通过闭塞部位达远端,沿导丝送入Diver-CE血栓抽吸导管,连接50 mL注射器抽吸血栓,根据造影结果可多次抽吸,对照组在冠状动脉腔内注射盐酸替罗非班(商品名:鲁南恒康,山东鲁南制药集团,生产批号21160601,10 μg/kg,3 min内注射完毕)后直接PCI治疗。观察组在对照组的冠状动脉腔内注射替罗非班后再通过抽吸导管在冠状动脉腔内缓慢注射重组人尿激酶

原(商品名:普佑克,天士力生物医药股份有限公司,生产批号20160401)20 mg,溶于20 mL 0.9%氯化钠中,3 min内注射完毕,复查冠状动脉造影,根据病变情况选择球囊扩张或支架植入术。

1.3 观察指标 (1)术后1 h ST段回落比例,记录最高导联ST段50%回落情况;(2)心肌酶(肌酸激酶CK,肌酸激酶同工酶CKMB)峰值;(3)PCI术前后靶血管血流情况,通过心肌梗死溶栓试验(TIMI)分级,血流情况;(4)术后1周、3个月的左室舒张末期内径(LVEDd),左室射血分数(LVEF);(5)住院期间出血情况,包括颅内出血,严重消化道出血,穿刺部位严重血肿等;(6)术后发生主要不良心血管事件(MACE),包括支架内血栓形成、梗死后心绞痛、再发心肌梗死、心力衰竭、心源性猝死等。

1.4 统计学方法 应用SPSS 19.0软件,检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间计数资料比较采用 χ^2 检验,组间计量资料比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组年龄、性别、高血压、糖尿病、低密度脂蛋白、吸烟史、Killip分级、靶血管分布、冠状动脉病变支数、GRACE评分、胸痛时间、单纯经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)、支架应用、术中主动脉内球囊反搏(IABP)应用、临时起搏等差异无统计学意义。见表1。

2.2 两组术后冠状动脉血流情况、心功能参数及出血情况比较 观察组在术后1 h ST段回落百分比、CKMB峰值时间、靶血管的TIMI3级血流均优于对照组(均 $P < 0.05$),靶血管慢血流发生率低于对照组($P < 0.01$),两组均未出现无复流。观察组术后1周LVEF、LVEDd等指标与对照组比较,均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),3个月时观察组LVEF、LVEDd均优于对照组(均 $P < 0.05$)。见表2。

术后1周MACE发生率观察组6.6%,对照组7.7%,术后3个月MACE发生率观察组8.2%,对照组9.2%,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组穿刺部位血肿、其他部位出血情况比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

3 讨论

急性心肌梗死是心血管危重症,发病率高,严重危害人民的身体健康,而且越来越年轻化。急诊PCI手术能尽快恢复冠状动脉血流,改善心肌供血。急诊PCI治疗与溶栓比较,开通率高,发生MACE的概率较低。通常认为,手术中恢复冠状动脉TIMI 3级血流被认为是手术成功的金标准。

表1 急性ST段抬高性心肌梗死接受急诊冠状动脉介入治疗的冠状动脉高血栓负荷病人126例两组临床资料比较

临床资料	观察组 (n=61)	对照组 (n=65)	t(χ ²)值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.6±8.2	58.7±7.5	-0.331	0.741
男/例(%)	48(78.7)	53(81.5)	(0.031)	0.859
高血压/例(%)	34(55.7)	37(56.9)	(0.002)	0.964
糖尿病/例(%)	14(23.0)	16(24.6)	(0.000)	0.992
低密度脂蛋白/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.45±0.62	3.56±0.87	-0.588	0.558
吸烟史/例(%)	38(62.3)	42(64.6)	(0.007)	0.932
Killip 分级≥2/例(%)	8(13.1)	12(18.5)	(0.328)	0.564
靶血管的TIMI血流/例(%)			(1.782)	0.619
0/1级	38(62.3)	42(64.6)	(0.007)	0.932
2级	17(27.9)	16(24.6)	(0.045)	0.832
3级	6(9.8)	7(10.8)	(0.015)	0.904
靶血管的分布/例(%)				
LM	2(3.3)	3(4.6)		
LAD	30(49.2)	35(53.9)		
LCX	11(18.0)	9(13.8)		
RCA	18(29.5)	18(27.7)		
冠状动脉病变数/例(%)			(1.645)	0.439
1支	38(62.3)	36(55.4)		
2支	15(24.6)	18(27.7)		
3支	8(13.1)	11(16.9)		
GRACE 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	144.5±9.8	146.6±10.5		
胸痛至球囊扩张 时间/(h, $\bar{x} \pm s$)	4.22±1.36	4.38±1.53	-0.313	0.755
支架植入个数/例(%)			(1.885)	0.389
PTCA	7(11.5)	6(9.2)		
1	46(75.4)	50(76.9)		
2	13(13.1)	9(13.9)		
术中IABP/例(%)	6(9.8)	5(7.7)	(0.012)	0.912
术中临时起搏/例(%)	15(24.6)	12(18.5)	(0.385)	0.535

注:LM为左主干,LAD为左前降支,LCX为左回旋支,RCA为右冠状动脉,PTCA为经皮冠状动脉腔内血管成形术,IABP为主动脉内球囊反搏

表2 急性ST段抬高性心肌梗死接受急诊冠状动脉介入治疗的冠状动脉高血栓负荷病人126例两组术后血流及心功能参数比较

观察指标	观察组 (n=61)	对照组 (n=61)	t(χ ²)值	P值
靶血管的TIMI3级 血流/例(%)	59(96.7)	51(78.5)	(7.889)	0.005
ST段回落指数>50%/ 例(%)	28(45.9)	17(26.2)	(4.520)	0.034
CKMB 峰值/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	1780±85	2761±11	-2.454	0.02
CKMB 峰值时间/(h, $\bar{x} \pm s$)	12.3±5.8	14.8±7.6	-2.616	0.016
靶血管慢血流/例(%)	2(3.3)	10(15.4)	(4.039)	0.044
术后1周				
LVEF/(%, $\bar{x} \pm s$)	51±7	48±9	1.248	0.264
LVDd/(mm, $\bar{x} \pm s$)	44±6	45±5	0.026	0.872
术后3个月				
LVEF/(%, $\bar{x} \pm s$)	52±8	44±9	4.421	0.035
LVDd/(mm, $\bar{x} \pm s$)	46±4	59±6	4.695	0.030

注:CKMB为肌酸激酶同工酶,LVEDd为左室舒张末期径,LVEF为左室射血分数

表3 急性ST段抬高性心肌梗死接受急诊冠状动脉介入治疗的冠状动脉高血栓负荷病人126例两组MACE、出血情况及其他并发症比较

观察指标	观察组 (n=61)	对照组 (n=61)	χ ² 值	P值
术后1周MACE/例(%)	4(6.6)	5(7.7)	0.010	0.921
心源性死亡/例	1	2		
再发心肌梗死/例	0	0		
支架内血栓/例	1	1		
血运重建/例	2	2		
术后3月MACE/例(%)	5(8.2)	6(9.2)	0.012	0.912
心源性死亡/例	0	0		
再发心肌梗死/例	0	1		
支架内血栓/例	2	1		
血运重建/例	3	4		
出血情况/例(%)	9(14.1)	7(10.8)	0.163	0.689
牙龈出血/例(%)	4(6.6)	3(4.6)	0.007	0.931
消化道出血/例(%)	0(0.0)	0(0.0)		
脑出血/例(%)	0(0.0)	0(0.0)		
局部血肿/例(%)	5(8.2)	4(6.2)	0.010	0.921
皮疹/例(%)	0(0.0)	0(0.0)		
低血压/例(%)	3(4.9)	4(6.2)	0.007	0.931
肾功能不全/例(%)	2(3.3)	2(3.1)	0.197	0.657

注:MACE为主要不良心血管事件

但是,冠状动脉内高血栓负荷病人有时难以达到3级血流,或恢复3级血流,仍有部分病人达不到有效的心肌组织灌注,30 d内5%~6%的病人出现MACE^[3],仍有较多STEMI病人心肌因无复流的发生得不到有效再灌注^[4]。目前许多研究认为,慢血流、无复流发生是与冠状动脉微血管损伤、微血管堵塞或痉挛,导致微血管的功能障碍有关,无复流常预示着左心室重构、不良心血管事件的发生^[5],严重影响急诊PCI疗效^[4,6]。心肌组织灌注不足可能与冠状动脉内微栓子堵塞微循环有关^[7]。冠状动脉内高血栓负荷可能影响急诊PCI的心肌再灌注效果。

急诊PCI术中应用抽吸导管及盐酸替罗非班能明显提高病人术后冠状动脉内TIMI3级血流的比例,改善了病人的心功能指标,减少了心血管事件的发生,越来越被临床心血管介入医师所接受,广泛应用在急诊PCI术中^[8-10]。但有时给予抽吸导管及替罗非班应用后,冠状动脉内仍有较多微血栓,血流仍不佳,难以达到TIMI3级水平。如何进一步提高心肌组织的有效再灌注,越来越成为研究的热点议题。

Sezer等对急诊PCI的STEMI病人术后冠脉内应用低剂量链激酶,2 d后心肌微循环的功能包括冠状动脉血流储备、微循环功能指数等明显改善^[11-12]。另有研究显示,在急诊PCI术后给予小剂量尿激酶

(冠状动脉腔内应用), 心肌的微循环可得到改善^[13-14]。国外研究发现, ST段回落指数是急诊PCI术后心肌再灌注的指标, 而且是PCI术后12个月内主要心血管事件的预测因素^[15]。只有提高心肌的有效灌注, 才能降低病死率^[16]。注射用重组人尿激酶原是单链尿激酶型纤溶酶原激活剂, 无抗原性, 具有较好的血浆稳定性, 更快的纤溶酶原激活作用及更强的纤维蛋白特异性血栓溶解作用。本研究在STEMI高血栓负荷病人急诊PCI术中, 在抽吸导管抽吸血栓, 腔内注射替罗非班后, 抽吸导管内注射重组人尿激酶原20 mg(稀释后), 复查冠状动脉造影, 达到TIMI3级血流比例为96.7%, 两例接近TIMI3级血流, 观察组ST段回落指数大于对照组, 心肌酶峰值更加提前, 靶血管慢血流发生率对于对照组, 差异有统计学意义, 说明高血栓负荷的STEMI病人冠状动脉内注射尿激酶原能明显改善病人的心肌再灌注。

两组术后1周心功能指标LVEF, LVDd差异无统计学意义, 术后3月观察组优于对照组, 心功能指标明显改善。观察组与对照组MACE事件相似。观察组术后出血4例, 略多于对照组, 均为老年病人牙龈出血, 无消化道出血及脑出血等情况。说明冠状动脉内应用尿激酶原可以改善急诊PCI术后的心功能情况, 且无明显出血发生。病人无明显皮疹表现。低血压观察组3例, 对照组4例, 观察组及对照组均有肾功能不全2例, 考虑造影剂过敏, 给予抗过敏处理后症状缓解。未有其他并发症发生。

考虑注射用重组人尿激酶原有效可能的原因: 主要应用于血栓部位的纤维蛋白, 进入血液后与纤溶酶结合, 使血栓纤维蛋白部分溶解, 溶解后会促使普佑克发生级联放大作用, 使其作用增加500倍, 达到溶栓效果。本研究表明, 在STEMI高血栓负荷病人中, 应用抽吸导管, 盐酸替罗非班基础上, 冠状动脉内应用小剂量注射用重组人尿激酶原, 能够明显恢复TIMI3级血流, 改善冠脉微循环, 减少慢血流及无复流发生, 提高心肌再灌注, 改善心室重构, 能明显改善预后, 减少心血管事件的发生, 疗效可靠且安全。

在此次研究中, 样本量少, 试验时间短, 临床指标特异不高, 观察组是否明显优于对照组, 尤其是预后, 远期效果等, 需要更好的临床指标及更大的样本量进行验证。

参考文献

[1] NICCOLI G, BURZOTTA F, GALIUTO L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(4): 281-292.

- [2] DE LUCA G, UCCI G, CASSETTI E, et al. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(18): 1668-1673.
- [3] 李世强, 傅向华, 代玉涵, 等. 早期应用重组人B型利钠肽对ST段抬高型心肌梗死患者急诊冠状动脉介入术后心肌梗死面积的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(11): 954-959.
- [4] BEKLER A, ALTUN B, GAZI E, et al. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome[J]. Anadolu J Cardiol, 2015, 15(10): 801-806.
- [5] JOLLY SS, CAIRNS JA, YUSUF S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial[J]. Lancet, 2016, 387(10014): 127-135.
- [6] 简立国, 刘士超, 王鹏飞, 等. 血栓抽吸导管联合替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死恢复心肌“再灌注”的近期临床疗效观察[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(7): 501-504.
- [7] KAUL S. The “no reflow” phenomenon following acute myocardial infarction: mechanisms and treatment options[J]. J Cardiol, 2014, 64(2): 77-85.
- [8] 冯俊, 李胜友, 钱福东, 等. 血栓抽吸导管联合盐酸替罗非班在急性心肌梗死患者介入治疗中的临床应用[J]. 安徽医药, 2013, 17(2): 293-295.
- [9] 郑海军, 曾辉, 晋辉, 等. 急性心肌梗死患者经靶向灌注导管行梗死相关血管远端逆向用药球囊预扩张对冠状动脉血流的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(9): 25-27.
- [10] DANNENBERG L, WOLFF G, NAGUIB D, et al. Safety and efficacy of tirofiban in STEMI-patients[J]. Int J Cardiol 2019, 274: 35-39.
- [11] SEZER M, OFLAZ H, GÖREN T, et al. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention[J]. N Engl J Med, 2007, 356(18): 1823-1834.
- [12] SEZER M, CIMEN A, ASLANGER E, et al. Effect of intracoronary streptokinase administered immediately after primary percutaneous coronary intervention on long-term left ventricular infarct size, volumes, and function[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(12): 1065-1071.
- [13] KUNADIAN V, GIUGLIANO RP, NEWBY LK, et al. Angiographic outcomes with early eptifibatid therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (from the EARLY ACS Trial)[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(8): 1297-1305.
- [14] 胡金伦. 尿激酶联合卡托普利治疗老年急性心肌梗死的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(11): 65-67.
- [15] REINSTANDLER SJ, BAUM A, ROMMEL KP, et al. ST-segment depression resolution predicts infarct size and reperfusion injury in ST-elevation myocardial infarction[J]. Heart, 2015, 101(22): 1819-1825.
- [16] 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.

(收稿日期: 2019-07-29, 修回日期: 2019-10-15)