

尿激酶原联合血栓抽吸对高血栓负荷的 STEMI 患者的疗效观察

张伯亨 张亚静 岳博成 刘英英 曹丽红 张 阳 宁海珊 安雪聪 刘晓堃

摘 要 **目的** 比较重组人尿激酶原与替罗非班对高血栓负荷的 ST 段抬高型心肌梗死患者的疗效。**方法** 选取 2015 年 10 月~2017 年 4 月就诊于唐山工人医院行急诊冠状动脉造影术提示存在高血栓负荷的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 90 例患者为研究对象,随机分为 A 组(经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术中经血栓抽吸导管于病变远端注射重组尿激酶原)44 例与 B 组(在 PCI 术中经血栓抽吸后于病变近端注入替罗非班)46 例。比较两组患者的一般资料、心肌组织灌注水平、住院及随访期间不良心血管事件和出血风险等发生情况。**结果** 在符合入选标准的 90 例研究对象中,平均年龄为 61.53 ± 8.53 岁,男性 63 例(70.0%)。A、B 两组患者一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$);A、B 两组患者在 PCI 术后恢复 TIMI 血流 3 级的比例方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),校正的心肌梗死溶栓治疗试验帧数、心肌组织灌注分级、术后 2h 内 ST 段回落率比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$);术后随访 1 个月发现,A、B 两组左心室射血分数比较差异有统计学意义($P < 0.05$);A、B 两组患者再发心绞痛、再发心肌梗死、心力衰竭、死亡、出血的发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 高血栓负荷的 STEMI 患者在 PCI 时冠脉内注射重组人尿激酶原联合血栓抽吸较血栓抽吸联合冠脉内注射替罗非班,能进一步提高术后的心肌组织灌注水平,降低无复流的发生率,且不会增加心脏不良事件和出血事件的发生率。

关键词 急性 ST 段抬高型心肌梗死 血栓抽吸 重组人尿激酶原 替罗非班

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.043

Effect of rhPro - UK Combined with Thrombus Aspiration on STEMI Patients with High Thrombotic Burden. Zhang Boheng, Zhang Yajing, Yue Bocheng, et al. Department of Cardiology, Tangshan Worker's Hospital, North China University of Science and Technology, Hebei 063000, China

Abstract **Objective** To compare the curative effect of rh - prourokinase and tirofiban on patients with ST - segment elevation myocardial infarction with high thrombus load. **Methods** Ninety patients who had acute STEMI and high thromboembolic load were selected in the Tangshan worker's hospital from October 2015 to April 2017. The selected patients were randomly divided into Group A (44 patients, the application of thrombus aspiration catheter to rh - prourokinase injection at the distal end of the lesion) and Group B (46 patients, the application of thrombus aspiration catheter to tirofiban injection at the proximal end of the lesion). The two groups were routinely treated with PCI after drug treatment. The basic characteristics, myocardial perfusion, the adverse cardiovascular events, the risk of bleeding during the hospitalization and follow - up were compared between two groups. **Results** Among the included 90 patients, the average age was 61.53 ± 8.53 years old, and 63 (70%) patients were male. There were no significant differences ($P > 0.05$) in basic characteristics between two groups; There was no significant difference (42 vs 41 $P > 0.05$) in 3 levels of TIMI blood flow after PCI, while there were significant differences in the corrected TIMI frame count (cTFC) (25.73 ± 3.23 vs 27.59 ± 4.85 , $P = 0.035$), TIMI myocardial perfusion grade (TMPG) (41 vs 36, $P = 0.044$) and ST segment fall rate (36 vs 28, $P = 0.028$); Through the observation of 1 - month follow - up after PCI, there was significant difference in left ventricular ejection fraction (56.43 ± 3.38 vs 3.74 ± 6.10 , $P = 0.011$) between two groups. Patients with recurrent angina pectoris, recurrent myocardial infarction, heart failure, death and bleeding rates in Group A were 4.7%, 2.3%, 2.3%, 2.3%, 4.7%, respectively. Patients with recurrent angina pectoris, recurrent myocardial infarction, heart failure, death and bleeding rates in Group B were 7%, 0, 7% 6.5% and 7%, respectively. There were no significant differences in above indexes between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Injection of rh - prourokinase by thrombus aspiration catheter in combination with thrombus aspiration significantly improved the myocardial perfusion level after PCI, reduced the incidence of no re-

作者单位:063000 唐山市工人医院心血管内科(张伯亨、岳博成、刘英英、曹丽红、张阳、宁海珊、安雪聪、刘晓堃);063000 唐山,华北理工大学研究生院(张伯亨、张亚静、曹丽红、张阳、宁海珊、安雪聪)

通讯作者:刘晓堃,主任医师,硕士生导师,电子信箱:Lxiaokun@tom.com

flow, and decreased the incidence of cardiac adverse events and bleeding events.

Key words Acute myocardial infarction; Thrombus aspiration; Recombinant human pro-urokinase; Tirofiban

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)在急性ST段抬高型心肌梗死(acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)的治疗中应用广泛。血栓负荷过重的STEMI在PCI术中常因微栓子的栓塞、微循环血栓形成、微血管痉挛等原因发生无复流现象^[1,2]。重组人尿激酶原(recombinant human pro-urokinase, rhPro-UK)是新一代溶栓药物,具有溶栓特异性强、高效、出血少的优点^[3]。经血栓抽吸导管把重组人尿激酶原直接注入冠状动脉内血栓病变远端,重组人尿激酶原可溶解冠状动脉内血栓及远端微血管血栓,相比静脉溶栓增加了局部血药浓度,精确作用于血栓处,且联合血栓抽吸后行PCI术,应该能更加高效的清除血栓,改善冠状动脉远端微循环。本研究旨在探讨在PCI术中应用重组人尿激酶原联合血栓抽吸对高血栓负荷的疗效。

资料与方法

1. 研究对象:选取2015年10月~2017年4月就诊于唐山工人医院行急诊冠状动脉造影术提示存在高血栓负荷的STEMI患者90例为研究对象。

2. 入选标准和排除标准:(1)入选标准:①发病<12h;②经急诊冠脉造影证实为存在至少1支冠状动脉急性闭塞且管腔直径>2.5mm;③符合溶栓适应证,无溶栓绝对禁忌证;④签署知情同意书。(2)排除标准:①已行静脉溶栓的患者;②未控制的严重高血压[收缩压>180mmHg和(或)舒张压>110mmHg]者;③严重肝肾功能不全者;④对重组人尿激酶原/碘对比剂过敏者;⑤曾行冠状动脉搭桥手术者;⑥参与其他临床研究者。

3. 高血栓负荷的判定:冠脉造影显示IRA有下列特征之一即提示存在高血栓负荷^[4]:①大于参照血管内径3倍以上的长条形血栓;②闭塞近端存在漂浮的血栓;③闭塞近端有>5mm长的条形血栓;④闭塞近端血管没有逐渐变细的突然齐头闭塞;⑤IRA的参照管腔内径>4.0mm;⑥闭塞远端造影剂滞留等。

4. 治疗方法:术前给予患者嚼服阿司匹林300mg、硫酸氢氯吡格雷300mg,在A组PCI术中指引导丝通过罪犯血管(IRA)的病变处后,沿导丝送入瑞翁ZEEK血栓抽吸导管至血栓病变远端,经血栓抽吸导管注射重组人尿激酶原(商品名:普佑克,上海天

士力药业有限公司)20mg溶解于10ml生理盐水中,5min内缓慢静脉注射完毕,1min后负压吸引并逐渐反复后撤和前送抽吸导管,抽吸2~3次,撤出抽吸导管;在B组PCI术中指引导丝通过罪犯血管(IRA)的病变处并到达IRA远端,血栓抽吸导管尾端外接30ml注射器持续负压吸引,沿导丝送入血栓抽吸导管至血栓病变近端的伞病变处,缓慢后撤和前送导管,使抽吸导管头部通过血栓部位,反复抽吸2~3次,至造影提示无明显血栓影,前向血流明显改善。而后撤出抽吸导管,用肝素盐水反复冲洗,再次沿导丝送抽吸导管至IRA病变近端,经抽吸导管缓慢推注盐酸替罗非班氯化钠注射液[商品名:欣维宁,远大医药(中国)有限公司]10ml。两组在操作完毕后复查造影,依据造影结果选择合适直径的支架,经球囊预扩张后病变部位后植入合适直径的支架。术后均采用帧数30帧/秒,为充分评估TMPG以及PCI术后复查造影时给予重组的造影剂及曝光时间。术后常规给予双联抗血小板、肝素加替罗非班抗凝等治疗。

5. 观察指标:(1)心肌梗死溶栓实验TIMI血流分级^[5]:0级:IRA血管远端无前向血流灌注;1级:IRA血管远端有前向血流灌注,但不能充盈远端血管床;2级:经3个心动周期后IRA血管远端才能够完全充盈;3级:在3个心动周期内IRA血管远端完全充盈。(2)校正的TIMI帧数(cTFC)^[6]:从造影剂开始充盈冠状动脉起始段到远端造影电影的帧数,冠状动脉3主支中,左前降支(LAD)较回旋支(LCX)和右冠状动脉(RCA)长,经换算后LAD的帧数是LCX、RCA帧数的1.7倍,因此将LAD的平均帧数除以1.7。(3)TIMI心肌组织灌注分级(TMPG)^[7]:0级:造影时,IRA供血无造影剂充盈染色;1级:IRA供血心肌造影剂染色出现缓慢且色浅,未能排空超过30s;2级IRA供血心肌显影和排空均缓慢,造影剂滞留时间不超过30s;3级IRA供血心肌迅速出现造影剂染色,并能迅速排空。评价TMPG时,选择显示IRA的供血心肌的最佳投照体位,曝光电影时间应足够长直到静脉显影。观察记录两组患者PCI术后的TMPG。(4)术后2hST段回落率:相关导联抬高的ST段在术后2h内回落超过70%的比例。(5)其他:①术前及术后30天左右左室射血分数(LVEF);②术后

30 天心血管 MACE 事件(包括再发心绞痛、再发心肌梗死、心力衰竭、心源性猝死);③术后 30 天内出血事件,TIMI 出血分级评价标准^[8]:a 大量出血:包括大出血和颅内出血,明显出血使血红蛋白(Hb)降低 $\geq 50\text{g/L}$ 或红细胞比容(HCT)降低 $>15\%$;b 少量出血:包括自发血尿、呕血或咯血,可察觉出血使 Hb 降低 $\geq 30\text{g/L}$ 或 HCT 降低 $>10\%$,未察觉出血使 Hb 降低 $\geq 40\text{g/L}$ 但 $\leq 80\text{g/L}$,或 HCT 降低 $\geq 12\%$ 但 $\leq 15\%$;c 不明显出血:血液丢失未达以上标准。

6. 统计学方法:符合入选标准的研究对象随机分为 A 组(经血栓抽吸导管于血栓远端注射重组人尿激酶原后行血栓抽吸术)与 B 组(经血栓抽吸导管于病变近端注入替罗非班后行血栓抽吸术),A、B 两组均常规行球囊扩张及支架植入术。应用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用两个均数比较的 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:在 90 例纳入统计分析的研究对象中,患者平均年龄为 61.53 ± 8.53 岁,其中男性 63 例(70.0%)。研究对象随机分为 A 组(44 例,占 48.89%)与 B 组(46 例,占 51.11%)。A、B 两组患者的性别、年龄、基础疾病、病变血管、发病至手术时间、左心室射血分数、心功能分级、罪犯血管 TIMI 血流分级等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2. 手术治疗效果:A、B 两组患者在 PCI 术后恢复 TIMI 血流 3 级的比例分别为 95.5% 和 89.1%,差异无统计学意义($P>0.05$);校正的 TIMI 帧数(cTFC)分别为 25.73 ± 3.23 和 27.59 ± 4.85 ,差异有统计学意义($P<0.05$);心肌组织灌注分级(TMPG)等于 3 级的比例分别 93.2% 和 78.3%,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 2hST 段回落率分别为比较 81.8% 和 60.9%,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

表 1 观察对象的一般情况[$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

项目	A 组	B 组	t/χ^2	P
男性	32(72.7)	31(67.4)	0.305	0.581
年龄(岁)	61.16 ± 8.96	61.89 ± 8.18	0.405	0.686
高血压	27(61.4)	30(65.2)	0.144	0.705
糖尿病	14(31.8)	18(39.1)	0.525	0.469
高脂血症	15(34.1)	17(37.0)	0.081	0.776
冠心病家族史	22(50.0)	19(41.3)	0.686	0.408
吸烟	26(59.1)	27(58.7)	0.01	0.97
饮酒	13(29.5)	11(23.9)	0.365	0.546
罪犯血管				
LAD	23(52.3)	20(43.5)	0.697	0.404
LCX	9(20.5)	15(32.6)	1.699	0.192
RCA	12(27.3)	11(23.9)	0.133	0.715
发病时间 $<6\text{h}$	19(43.2)	18(39.1)	0.152	0.696
发病时间在 $6\sim 12\text{h}$	25(56.8)	28(60.9)	0.152	0.696
左心室射血分数($\%$)	47.57 ± 8.47	46.52 ± 8.14	0.598	0.551
killip 分级 ≥ 2 级	14(31.8)	17(37.0)	0.263	0.608
平均支架数量(n)	1.43 ± 0.55	1.50 ± 0.55	0.591	0.556

LAD. 前降支;LCX. 回旋支;RCA. 右冠状动脉

表 2 两组患者 PCI 术后疗效比较[$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

组别	TIMI 血流 3 级	cTFC (帧数)	TMPG=3 级	术后 ST 段回落率
A 组	42(95.5)	25.73 ± 3.23	41(93.2)	36(81.8)
B 组	41(89.1)	27.59 ± 4.85	36(78.3)	28(60.9)
t/χ^2	1.254	2.149	4.051	4.804
P	0.263	0.035	0.044	0.028

3. 复查和随访:术后 30 天复查超声心动图提示 A 组患者左心室射血分数(56.43 ± 3.38)高于 B 组患者(53.74 ± 6.10),差异有统计学意义($P<0.05$);随访术后 30 天,A 组患者再发心绞痛、再发心肌梗死、心力衰竭、死亡发生率分别为 4.7%、2.3%、2.3%、2.3%;B 组患者再发心绞痛、再发心肌梗死、心力衰竭、死亡的发生率分别为 7.0%、0、7.0%、6.5%,除心力衰竭外,A、B 两组之间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

表 3 两组患者随访结果比较[$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

组别	左心室射血分数	不良心脏事件				出血事件
		再发心绞痛	再发心肌梗死	心力衰竭	死亡	
A 组	56.43 ± 3.38	2(4.7)	1(2.3)	1(2.3)	1(2.3)	2(4.7)
B 组	53.74 ± 6.10	3(7.0)	0	3(7.0)	3(6.5)	3(7.0)
t/χ^2	2.604	0.212	1.012	1.049	0.956	0.212
P	0.011	0.645	0.314	0.036	0.328	0.645

4. 出血事件:围术期期间,所有患者均无大出血事件发生,A组2例患者出现牙龈渗血,经处理后止血,B组3例患者分别有皮肤出血点、黑便,经处理后好转,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但A组显示出出血风险小的趋势(表3)。

讨 论

急性ST段抬高型心肌梗死多是由于冠状动脉内粥样斑块破裂导致血栓形成而阻塞冠状动脉血流,导致心肌缺血。所以快速有效的清除血栓,改善心肌灌注水平,提高ST段回落率^[9]。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)在治疗急性心肌梗死的治疗中应用广泛,但STEMI患者存在过重的血栓负荷的情况下,直接PCI后无复流现象的发生率高达2.0%~15.3%^[10]。针对无复流发生,一系列的处理方法如冠状动脉内应用替罗非班、硝酸盐类、硝普钠、腺苷、非二氢吡啶类钙拮抗剂等等以及应用血栓抽吸导管处理血栓,但仍有部分病例出现无复流现象。无复流现象的发生不仅延长了手术时间,而且能导致血流动力学不稳定,严重影响患者的近远期预后。

无复流是多种因素共同造成的,结果就是阻塞梗死相关动脉远端微循环,造成微循环结构和功能障碍,但其发生机制尚未完全明确,目前比较公认的造成无复流的原因可能与血栓造成远端血管床堵塞、微血管痉挛、再灌注损伤、内皮功能障碍、心肌水肿等相关。高血栓负荷本身就为发生无复流的独立危险因素,且在CPI术中,进入的引导导丝时或者行球囊扩张时,容易造成不稳定斑块或者血栓碎屑脱落^[10]。随后随冠脉内血流进入远端阻塞微血管或者造成微循环血管床的血栓形成,导致无复流现象的发生,由此本研究的设计主要是针对梗死相关动脉远端微循环血栓形成而进行干预,不断改进介入治疗方法,或许能使患者获得更多临床获益。设计改进方法为在PCI术中,经血栓抽吸导管在冠状动脉内血栓远端注入高效新型的溶栓药物,而后行血栓抽吸术。

注射用重组人尿激酶原主要作用为于血栓部位的纤维蛋白,进入血液后与吸附在血栓纤维蛋白的纤溶酶结合,进而使血栓纤维蛋白部分溶解。血栓纤维蛋白部分溶解后,会暴露其E-片段,E-片段可使尿激酶原发生级联放大作用,迅速激活结合在该片段上的纤溶酶原,使其活性增加500倍,溶栓效率极高^[3]。经血栓抽吸导管于血栓远端注射尿激酶原,结果显示应用此种介入方法后,能进一步改善患者PCI术后的心肌组织灌注水平,可能的原因为:①在冠状动脉内

血栓远端血流缓慢或者无血流,可使药物滞留时间延长且药物浓度高;②血栓远端容积有限,注射药物时因压强原因可使药物自动充盈冠脉远端血管床,溶解远端微血管内的微血栓;③血栓抽吸后残留血栓碎屑,来不及随血流至冠脉远端即被高浓度的尿激酶原溶解。

综上所述,本介入方法显示出了较好的近期临床效果,但随访时间短,不能较好的了解患者的远期预后,本研究为单中心研究,存在一定的局限性,有待于开展大规模、更规范化的研究加以证实,期许为临床中治疗高血栓负荷的STEMI提供新的治疗思路。

参考文献

- 1 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
- 2 Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, *et al.* No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2002, 105(18): 2148-2152
- 3 宁荣霞,王瑞,崔晓迎. 新型溶栓药物重组人尿激酶原[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(5): 430-432
- 4 Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, *et al.* Myocardial no-reflow in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(4): 281-292
- 5 The TIMI Study Group. The Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings[J]. *N Engl J Med*, 1985, 312(14): 932-936
- 6 Gibson CM, Cannon CP, Daley, WL, *et al.* TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow[J]. *Circulation*, 1996, 93(5): 879-888
- 7 Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K, *et al.* Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: report of the VAMPIRE (VACuum aspiration thrombus REmoval) trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, 1(4): 424-431
- 8 The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(14): 956-961
- 9 Silva - Orrego P, Colombo P, Bigi R, *et al.* Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR - MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(8): 1552-1559
- 10 Singh M, Berger PB, Ting HH, *et al.* Influence of coronary thrombus on outcome of percutaneous coronary angioplasty in the current era (the Mayo Clinic experience) [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(10): 1091-1096

(收稿日期:2017-08-17)

(修回日期:2017-09-15)