

急性前壁心肌梗死患者急诊 PCI 时联合冠状动脉内综合血栓减负的疗效

王昆¹, 李飞², 康丽娜¹, 张静梅¹, 张宁¹, 李佩雯¹, 徐标¹

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院心内科, 江苏省南京市 210008; 2. 安徽省滁州市全椒县人民医院心内科, 安徽省滁州市 239500)

[关键词] 急性前壁心肌梗死; 高血栓负荷; 血栓抽吸; 尿激酶; 替罗非班; 硝酸甘油; 微循环阻力指数

[摘要] **目的** 通过联合使用血栓抽吸、冠状动脉内血栓部位注射尿激酶、替罗非班及硝酸甘油的综合血栓减负治疗策略, 达到改善心肌组织水平的灌注, 提高远期心脏收缩功能的作用。**方法** 选取急性前壁心肌梗死高血栓负荷患者作为研究对象, 按照 1:1 随机, 观察组给予血栓抽吸后冠状动脉内血栓部位注射固定剂量的尿激酶 10 万 U、替罗非班 5 mL 及硝酸甘油 200 μ g, 对照组给予血栓抽吸。以 TIMI 心肌灌注分级 (TMPG) 3 级、微循环阻力指数 (IMR)、术后 2 h 心电图 ST 段回落 (STR) 大于 70% 比例以及左心室射血分数 (EF) 值作为主要终点指标; 以一年主要不良心血管事件 (MACE) 事件 (心衰恶化、再发心绞痛、再发心肌梗死、心源性猝死) 作为次要终点指标, 同时以 BARC 定义的出血作为安全性指标。**结果** 22 例观察组和 24 例对照组完成一年随访。(1) 在主要终点方面: 观察组 TMPG3 级比例明显高于对照组 (68.2% 比 33.3%, $P=0.006$), 梗死相关血管左前降支的 IMR 值观察组明显低于对照组 [(31.50 \pm 13.39) U 比 (62.72 \pm 22.80) U, $P=0.002$], 术后 2 h 观察组 STR 大于 70% 比例高于对照组 (63.6% 比 25.0%, $P=0.016$); 心功能分析提示术后 3 个月 [(42.1% \pm 3.1%) 比 (40.0% \pm 3.0%), $P=0.049$] 和一年 [(41.9% \pm 2.9%) 比 (39.8% \pm 3.5%), $P=0.042$] 观察组在总体 EF 值与对照组相比差异有统计学意义。(2) 次要终点方面 MACE 事件 (再发心绞痛、再发心肌梗死、心衰恶化以及心源性猝死) 观察组与对照组比较差异无显著性。(3) 两组 BARC 定义的出血差异无统计学意义。**结论** 冠状动脉内联合使用血栓抽吸、冠状动脉内注射尿激酶、替罗非班及硝酸甘油的综合血栓减负及改善微循环的治疗策略能够减轻血栓负荷, 提高梗死心肌组织水平的灌注, 改善远期心脏功能。可安全用于急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死高血栓负荷的患者。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of combining primary PCI with multiple thrombus burden reduction in patients with acute anterior myocardial infarction

WANG Kun¹, LI Fei², KANG Lina¹, ZHANG Jingmei¹, ZHANG Ning¹, LI Peiwen¹, XU Biao¹

(1. Department of Cardiology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China; 2. Department of Cardiology, Quanjiao County People's Hospital of Anhui Province, Chuzhou, Anhui 239500, China)

[KEY WORDS] acute anterior myocardial infarction; high thrombus burden; thrombus aspiration; urokinase; tirofiban; nitroglycerin; the index of microcirculatory resistance

[ABSTRACT] **Aim** To observe whether a combined thrombus burden reduction therapy during primary percutaneous coronary intervention (PCI), could improve microcirculation and enhance cardiac function in the long-term.

Methods Anterior wall ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients with high thrombus burden were randomly assigned to receive a combined thrombus burden reduction therapy or thrombus aspiration alone. The combination of

[收稿日期] 2018-10-31

[修回日期] 2019-03-03

[基金项目] 南京市省级重点研发专项资金项目 (2016 省 907); 北京力生心血管健康基金会领航基金项目 (LHJJ201611424); 南京市杰出青年基金项目 (JQX15002)

[作者简介] 王昆, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 Kingwang726@163.com。通信作者李佩雯, 博士, 主治医师, 研究方向为心肌病的诊断和治疗, E-mail 为 muziwens@163.com。

thrombus aspiration, intracoronary injection with 100 thousand units of urokinase, 5 mL tirofiban, and 200 μ g nitroglycerin was performed in the experimental group, the control group was treated with thrombus aspiration. The primary end points included the percentage of patients with TIMI myocardial perfusion grade (TMPG) 3, ST segment resolution (STR) above 70%, the index of microcirculatory resistance (IMR) and left ventricular ejection fraction (LVEF) difference. The compound end points were heart failure, recurrent angina, recurrent myocardial infarction and sudden cardiac death as secondary end points. And it used bleeding academic research consortium (BARC) to define bleeding as the security point.

Results 22 patients in the combined interventional group and 24 in the control group completed 1-year follow-up. The percentages of patients with TMPG 3 (68.2% vs 33.3%, $P=0.006$) and STR above 70% (63.6% vs 25.0%, $P=0.016$) were significantly higher in the combined group. IMR was significantly lower in the combined interventional group ((31.50 \pm 13.39) U vs (62.72 \pm 22.80) U, $P=0.002$). At 3 months and 1 year, the overall LVEF value was better in the combined interventional group (42.1% vs 40.0%, $P=0.049$; 41.9% vs 39.8%, $P=0.042$), respectively. At secondary end points, there were no significant difference in heart failure, recurrent angina, recurrent myocardial infarction and sudden cardiac death. There was no significant difference in bleeding between the two groups defined by BARC.

Conclusion A combined thrombus burden reduction therapy during primary PCI can safely reduce thrombus burden, improve myocardial tissue perfusion, and improve cardiac function among STEMI patients with high thrombus burden.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 严重威胁人类健康, 并且发病率逐年升高, 在 CHINA-PEACE 研究中^[1], 2011 年急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST segment elevated myocardial infarction, STEMI) 发病率与 2001 年相比增加近 5 倍。斑块破裂血栓形成是 STEMI 发病的主要机制, 血栓负荷与梗死面积以及远期不良临床事件相关^[2], 血栓形成也是支架闭塞的主要原因之一^[3], 冠状动脉血栓增加了急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后慢血流和无复流的发生, 导致了梗死心肌微循环栓塞, 与 PCI 手术后心功能明显降低高度相关。基于上述的发病机制, 如何减轻血栓负荷, 恢复心肌水平的灌注, 达到改善心脏功能, 降低远期心血管事件越来越受到关注。

目前已有的减轻血栓负荷的方法均存在一定争议, 血栓抽吸相关临床研究最多, 但是目前对于血栓抽吸有效性和安全性存在一定争议。在 TASTE 研究中, 在高血栓负荷 (G4、G5) 的患者中使用血栓抽吸有降低死亡率趋势^[4]。针对急性心肌梗死急诊 PCI 术后慢或无血流, 冠状动脉内给予硝酸酯类药物^[5]、钙拮抗剂和 K^+ 通道阻断剂地尼可地尔^[6] 等的研究也有报道, 部分研究认为能改善急诊 PCI 术后的血流供应。目前经导管冠状动脉内联合血栓抽吸、溶栓、抗血小板药物和解除冠状动脉内痉挛药物的综合血栓减负荷疗法还没有报道。因此本研究选取对心脏功能影响较大的前壁心肌梗死患者作为研究对象, 明确冠状动脉内有高血栓负荷的患者在梗死血管血栓抽吸基础上, 行经导管联合灌注溶栓药物、血小板 II b/III a 受体阻滞剂和冠状动脉抗痉挛药物硝酸甘油, 旨在提高急性心肌

梗死急诊 PCI 术后患者梗死血管组织水平灌注, 为急性心肌梗死的急诊 PCI 提供更优化更有效的方法, 达到改善急性心肌梗死患者的近期和远期预后作用。

1 资料和方法

1.1 术中器械及药物

桡动脉或者股动脉鞘管 6F (美国强生公司); 造影导管: 5F/6F JL 及 JR 导管 (美国强生公司), 或者 Tig 导管 (日本 Terumo 公司); 指引导管: 6F EBU (美国美敦力公司) 或者 6F JL 导管 (美国强生公司); 指引导丝: B. M. W (Abbott 公司) 或者 Runthrough NS 导丝 (TERUMO 公司); 血栓抽吸导管: 6F EXPORT AP (Medtronic of America); 预/后扩张球囊 (Abbott 或者 Medtronic of America); FFR 仪器 (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA); 压力导丝: Certus Pressure Wire (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA); DSA 仪器: G. E 或者飞利浦; 心脏超声仪 (飞利浦公司 iE33 型彩色多普勒超声仪)。

肝素钠: 12 500 U/支 (上海第一生化药业有限公司); 盐酸替罗非班注射液: 12.5 mg/100 mL (远大医药中国有限公司); 硝酸甘油: 5 mg/支 (广州白云山明兴制药有限公司); 尿激酶: 10 万 U/支 (南京南大药业有限责任公司); 三磷酸腺苷: 20 mg/支 (芜湖康奇制药有限公司)。

1.2 研究对象

从 2015 年 6 月至 2016 年 5 月, 共入选 50 例在南京鼓楼医院行急诊 PCI 手术的急性前壁心肌梗死患者, 术前签署知情同意书, 按照 1:1 随机分为观察

组和对照组。入选标准:(1)年龄 18~75 周岁;(2)首次发作的 STEMI 患者,心电图符合前壁心肌梗死,症状发作<12 h;(3)拟行急诊 PCI 治疗并适合植入支架者;(4)术前患者本人或其监护人自愿参加并签署知情同意书,愿意按研究要求进行临床随访的患者;(5)术中造影前降支 TIMI 血流 0~1 级,高血栓负荷(参考高血栓负荷定义 \geq G3)。排除标准:(1)心肺复苏后或严重血流动力学不稳定的患者;(2)严重心功能失代偿(Killip 3~4 级)或心源性休克的患者;(3)支架内血栓患者;(4)既往有心肌梗死或冠状动脉搭桥手术史;(5)急诊冠状动脉造影前降支血栓负荷<G3 级,或者严重扭曲或钙化不适合血栓抽吸者,择期需处理非梗死相关血管的患者;(6)随机时未纠正的高血压(收缩压>180 mmHg 或舒张压>110 mmHg)或低血压(收缩压<90 mmHg);(7)随机前曾接受溶栓治疗的患者;(8)术前使用依诺肝素钠患者;(9)支气管哮喘、严重阻塞性肺病;(10)有传导阻滞患者(不适合应用三磷酸腺苷);(11)已知严重肝肾功能不全的患者,谷丙转氨酶超过正常参考值上限 3 倍者,肌酐清除率<30 mL/min 或血肌酐 \geq 200 μ mol/L 或 \geq 2.5 mg/dL 者;(12)近 3 个月内存在活动性消化性溃疡、泌尿生殖道出血或其他活动性出血;(13)有凝血障碍的患者:①已知国际标准化比值>2;②有凝血功能异常或其他有出血倾向疾病的患者(包括先天性出血性疾病,如血管性血友病或血友病;获得性出血性疾病;以及不明原因的临床显著出血性疾病);③血常规检查提示血小板计数<100 \times 10⁹/L,或血红蛋白<100 g/L 的患者;(14)预期寿命小于 1 年者;(15)已知对阿司匹林、氯吡格雷、肝素、尿激酶过敏者;(16)妊娠或哺乳期妇女,未采取可靠避孕措施的育龄期妇女;(17)正在或计划在研究期间参加其他药物临床试验的患者;(18)任何其他经研究者判断不适宜参加本临床研究的患者,包括不能或不遵守方案要求者。本研究通过南京鼓楼医院伦理审查(伦理号:2015-060-01),之后进行中国临床研究注册(注册号:ChiCTR-ICR-15006964)。

1.3 术前、术中及术后处理

所有患者术前负荷 600 mg 氯吡格雷或者 180 mg 替格瑞洛,之后以 75 mg qd 或者 90 mg Bid 继续服用一年。术中造影符合入选标准,行介入治疗前按照体质量给予负荷剂量的替罗非班,然后继续按照体质量维持至术后 6 h,术中肝素总量按照 70 U/kg 给予。两组均行血栓抽吸术,之后观察组通过血栓抽吸导管冠状动脉内血栓局部注射 10 万 U 尿激

酶,5 mL 替罗非班及 200 μ g 硝酸甘油,观察组和对照组均植入药物洗脱支架。记录支架植入后的 TIMI、TIMI 心肌灌注分级(TIMI myocardial perfusion grade, TMPG)(30 帧/秒),并通过血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)仪器测量梗死相关血管的微循环阻力指数(the index of microcirculatory resistance, IMR)值。术后药物治疗:拜阿司匹林 100 mg qd,氯吡格雷 75 mg qd 或替格瑞洛 90 mg Bid,阿托伐他汀 20 mg qn,低分子肝素(0.4 mL, Bid, 术后 3 天),根据血压情况加用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、 β 受体阻滞剂,从小剂量滴定至最大耐受剂量。

1.4 IMR 检测

在体外将 FFR 压力导丝在腔内注满生理盐水,先调零,沿指引导管将压力导丝送入冠状动脉(要求先将压力导丝前端有黑色的标记突出于冠状动脉内),用生理盐水将指引导管内造影剂排出,再次进行调零(要求 Pa 和 Pd 的压力比值接近 1.0),再将压力导丝送至靶血管远端,此时开始静滴三磷酸腺苷,直至平均动脉压(Pa)下降 15%,测得 FFR 值,并沿指引导管内快速注射生理盐水 3 次,测得 3 次的时间,取平均转运时间 T(s),以 Pd(病变远端压力) \times T(s)作为 IMR 值。

1.5 心脏三维彩超检查

由本院超声室完成术后 24 h 心脏三维彩超检查。1 个月、3 个月、1 年采用三维心脏超声测量左心室舒张期末容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩期末容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),并将心室壁分为 17 个节段,分别计算每一节段的 EF 值。

1.6 主要终点及次要终点以及安全性终点定义

(1)主要终点:以 TMPG3 级、IMR 值、术后 2 h 心电图 ST 段回落(ST segment resolution, STR)大于 70%比例、EF 值作为主要复合终点。(2)次要终点:包括心衰恶化、再发心绞痛、再发心肌梗死及心源性猝死。(3)安全性终点:出血学术组织(bleeding academic research consortium, BARC)定义的出血标准^[7]。

1.7 统计学方法

所有数值型数据采用 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,正态分布数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数(四分位数间距)表示;四格表 χ^2 检验(Fisher 精确检验)进行两组频数比较;正态性分布数据,组间比较采用独立样本 *t* 检验,非正态分布,

采用两独立样本非参数检验 Mann-Whitney U 检验方法比较;采用 Pearson 相关性检验行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 患者入组及随访情况

70 例急性前壁心肌梗死患者符合初筛标准,最终入组 50 例,按照 1:1 随机,25 例观察组最终 22 例完成一年随访,2 例回当地,电话随访存活,1 例失访,25 例对照组 24 例完成随访,1 例回当地,电话随访存活。

2.2 患者临床基线资料

观察组吸烟比例高于对照组 (77.3% 比 25.0%, $P < 0.05$), 差异有统计学意义, 其余基线资料两组均无统计学差异 ($P > 0.05$; 表 1)。

表 1. 患者基线临床资料

Table 1. Baseline clinical characteristics

临床资料	观察组 (n=22)	对照组 (n=24)	P 值
男性 [例 (%)]	21 (95.5)	22 (91.7)	1
年龄 (岁)	55.2±8.3	59.5±9.4	0.107
高血压 [例 (%)]	12 (54.5)	17 (70.8)	0.408
糖尿病 [例 (%)]	3 (13.6)	8 (33.3)	0.173
吸烟 [例 (%)]	17 (77.3)	6 (25.0)	0.005
高脂血症 [例 (%)]	4 (18.2)	6 (25)	0.727
发病-就诊时间 (min)	228.00±202.13	274.56±178.37	0.406
门-球时间 (min)	74.20±21.84	74.64±24.09	0.95
收缩压 (mmHg)	133.90±17.91	126.60±14.98	0.139
舒张压 (mmHg)	85.43±16.99	80.48±10.81	0.237
药物治疗 (%)			
阿司匹林	100	100	-
血小板 ADP 受体拮抗剂	100	100	-
他汀	100	100	-
ACEI/ARB	100	100	-
β 受体阻滞剂	100	100	-
实验室检查			
Hb (g/L)	153.71±14.22	143.63±15.59	0.055
血糖 (mmol/L)	6.15±1.83	6.48±2.17	0.627
TC (mmol/L)	5.42±1.67	4.83±1.63	0.301
LDLC (mmol/L)	2.67±0.77	2.53±0.76	0.59
HbA1c (%)	5.67±0.76	6.13±1.35	0.234
B 型钠尿肽 (ng/L)	216.44±139.52	255.52±229.13	0.568

2.3 冠状动脉造影特征

两组患者在左前降支 (left anterior descending, LAD) 闭塞部位、支架置入个数、总长度以及球囊扩张情况 (预扩张和后扩张) 无统计学差异 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 2. 冠状动脉造影及支架植入情况

Table 2. Angiographic characteristics

参数	观察组 (n=22)	对照组 (n=24)	P 值
LAD 闭塞部位 [例 (%)]			
近段	10 (44.5)	11 (45.8)	1
中段	12 (55.5)	13 (54.2)	1
支架植入 (%)	100	100	-
支架植入数 (个)	1.26±0.45	1.24±0.43	0.864
总支架长度 (mm)	30.89±13.03	31.0±15.04	0.973
球囊扩张 [例 (%)]			
预扩张	6 (27.3)	12 (50.0)	0.227
后扩张	10 (45.5)	12 (50.0)	1

2.4 有效性及安全性终点

观察组 TMPG 3 级比例及 STR>70% 比例明显高于对照组 ($P < 0.05$), IMR 值观察组明显低于对照组 [(31.50±13.39) U 比 (62.72±22.80) U, $P = 0.002$]. 在 MACE 事件方面, 随访一年期间, 两组在再发心绞痛、再发心肌梗死、心衰恶化、心源性猝死方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 3)。对照组出现 2 例心衰恶化, 需静脉使用利尿剂改善症状。

表 3. 有效性及安全性终点

Table 3. Efficacy and safety outcomes

参数	观察组 (n=22)	对照组 (n=24)	P 值
TIMI 3 级 [例 (%)]	20 (90.9)	18 (75)	0.247
TMPG 3 级 [例 (%)]	15 (68.2)	8 (33.3)	0.006
STR>70% [例 (%)]	14 (63.6)	6 (25.0)	0.016
IMR 值 (U)	31.50±13.39	62.72±22.80	0.002
再发心绞痛 [例 (%)]	0 (0)	0 (0)	-
再发心肌梗死 [例 (%)]	0 (0)	0 (0)	-
心衰恶化 [例 (%)]	0 (0)	2 (8.3)	0.49
心源性猝死 [例 (%)]	0 (0)	0 (0)	-
BARC 定义出血 [例 (%)]	0 (0)	0 (0)	-

2.5 两组心功能比较

术后 24 h 两组心脏收缩功能差异无统计学意义 ($P>0.05$; 表 4)。术后 1 个月观察组前侧壁基底、心尖部 EF 值明显高于对照组 ($P<0.05$; 表 5)。术后 3 个月观察组在前壁心尖部、侧壁心尖部、心尖部三个节段 EF 值及总体 EF 值明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 6)。术后 1 年观察组在前侧壁中部、侧壁心尖部以及总体 EF 值均高于对照组 ($P<0.05$; 表 7)。

表 4. 术后 24 h EF 值 (%)

Table 4. EF value 24 hours after operation (%)

节段	观察组 (n=22)	对照组 (n=24)	P 值
前壁基底部	40.0±7.3	40.4±7.2	0.836
前壁中部	38.7±7.5	35.6±8.9	0.240
前壁心尖部	29.1±8.3	26.0±8.6	0.249
前间隔基底部	34.4±10.3	33.9±8.7	0.864
前间隔中部	28.5±9.6	30.2±9.0	0.558
室间隔心尖部	23.9±8.88	22.6±15.5	0.463
下间隔基底部	39.5±7.6	41.9±10.4	0.397
下间隔中部	38.7±12.1	43.6±10.5	0.165
下壁基底部	47.6±7.7	46.8±9.9	0.798
下壁中部	51.4±12.0	52.6±10.9	0.724
下壁心尖部	37.4±11.1	35.9±11.4	0.673
下侧壁基底部	52.1±8.6	47.5±9.8	0.116
下侧壁中部	54.8±10.0	56.4±7.3	0.556
前侧壁基底部	49.5±7.7	48.0±8.8	0.572
前侧壁中部	49.7±9.9	47.0±9.9	0.389
侧壁心尖部	36.9±12.6	34.2±9.2	0.441
心尖部	22.2±13.3	17.4±10.5	0.111
LVEF(总体)	40.6±1.6	40.1±3.3	0.522

3 讨论

急性心肌梗死严重威胁人类健康, 急诊 PCI 手术目前已经成为急性 ST 段抬高型心肌梗死的主要治疗手段, 但同时我们也发现一部分患者, 即使术中血流显示为 TIMI3 级, 但是仍然存在术后心电图回落不理想、远期心功能差的问题, 提示可能存在心肌水平灌注效果不佳, 这可能与远段微循环栓塞、心肌微循环结构被破坏有关, 有研究显示急性心肌梗死患者再血管化后, 仍然有近 1/3 的患者不能从介入中获益, 因为出现了微循环阻塞^[8]。

表 5. 术后 1 个月 EF 值 (%)

Table 5. EF value 1 month after operation (%)

节段	观察组 (n=22)	对照组 (n=24)	P 值
前壁基底部	41.3±9.6	42.1±6.7	0.745
前壁中部	38.4±8.3	36.6±6.6	0.440
前壁心尖部	29.6±6.8	27.3±10.0	0.070
前间隔基底部	32.0±7.3	34.8±8.6	0.286
前间隔中部	31.0±8.7	33.4±8.1	0.355
室间隔心尖部	26.6±13.8	27.5±6.7	0.845
下间隔基底部	36.0±7.8	38.9±9.6	0.315
下间隔中部	40.7±12.5	42.3±9.2	0.644
下壁基底部	43.7±7.6	45.9±8.1	0.371
下壁中部	51.3±8.9	52.8±9.9	0.599
下壁心尖部	40.1±10.2	36.4±10.2	0.252
下侧壁基底部	47.3±9.6	49.0±8.7	0.568
下侧壁中部	53.9±10.1	54.1±8.2	0.941
前侧壁基底部	51.6±7.7	45.7±7.1	0.014
前侧壁中部	48.5±8.0	46.8±9.7	0.546
侧壁心尖部	40.3±12.9	33.7±9.3	0.065
心尖部	25.0±7.4	19.8±8.8	0.004
LVEF(总体)	40.8±2.3	40.3±3.6	0.554

表 6. 术后 3 个月 EF 值 (%)

Table 6. EF value 3 months after operation (%)

节段	观察组 (n=22)	对照组 (n=24)	P 值
前壁基底部	38.6±6.3	41.7±6.5	0.164
前壁中部	38.2±5.9	34.9±9.7	0.239
前壁心尖部	32.6±7.0	28.1±12.9	0.005
前间隔基底部	31.5±7.9	35.5±7.9	0.141
前间隔中部	29.0±7.0	29.4±8.7	0.903
室间隔心尖部	27.2±7.2	26.2±9.6	0.742
下间隔基底部	40.0±7.7	39.3±9.9	0.827
下间隔中部	39.8±13.1	45.3±10.9	0.185
下壁基底部	46.9±8.1	48.5±8.1	0.566
下壁中部	53.1±9.5	53.7±10.2	0.857
下壁心尖部	40.6±10.8	33.8±11.1	0.076
下侧壁基底部	49.9±7.2	51.1±3.9	0.510
下侧壁中部	55.7±11.0	53.3±7.9	0.446
前侧壁基底部	48.8±5.7	47.7±7.5	0.629
前侧壁中部	48.6±6.0	46.0±10.6	0.399
侧壁心尖部	42.2±7.2	33.5±13.4	0.001
心尖部	24.3±8.8	19.7±19.2	0.003
LVEF(总体)	42.1±3.1	40.0±3.0	0.049

表 7. 术后 1 年 EF 值 (%)

Table 7. EF value 1 year after operation (%)

节段	观察组 (n=22)	对照组 (n=24)	P 值
前壁基底部	40.0±8.9	40.8±7.8	0.770
前壁中部	39.3±8.3	34.2±9.1	0.095
前壁心尖部	30.8±14.5	24.0±18.4	0.057
前间隔基底部	36.1±9.6	33.8±9.2	0.473
前间隔中部	32.7±10.6	31.1±8.2	0.617
室间隔心尖部	24.9±14.7	30.7±11.9	0.205
下间隔基底部	39.3±10.6	40.4±10.9	0.760
下间隔中部	42.3±13.3	42.8±11.6	0.904
下壁基底部	48.4±8.8	46.4±7.7	0.487
下壁中部	50.3±11.5	50.2±12.5	0.993
下壁心尖部	37.1±12.3	39.6±9.1	0.481
下侧壁基底部	50.4±8.0	51.2±6.3	0.725
下侧壁中部	55.2±10.7	53.2±7.8	0.529
前侧壁基底部	47.5±9.1	47.0±6.5	0.836
前侧壁中部	52.7±7.7	44.1±9.1	0.005
侧壁心尖部	41.0±10.4	29.9±15.9	0.023
心尖部	23.1±17.4	16.6±10.6	0.446
LVEF (总体)	41.9±2.9	39.8±3.5	0.042

基于急性 ST 段抬高型心肌梗死独特的发病机制,即斑块破裂,血小板黏附、聚集及凝血因子参与其中,进而形成血栓堵塞血管。血栓的存在能够导致缺血持续存在,并且血栓负荷与梗死面积以及不良事件相关^[2],长期随访结果显示血栓也与再狭窄以及支架内血栓有关^[3],并且高血栓负荷同时会导致术中慢血流和无复流的发生,慢血流或者无复流与正常灌注组相比,增加近 10 倍的死亡率,严重影响了急性心肌梗死患者的预后^[9]。

目前减轻血栓负荷的方法均存在一定争议,血栓抽吸导管的临床研究最多,2005 年开始的随机对照研究^[10-11]均显示血栓抽吸可以改善 TIMI 血流以及术后心电图 ST 段回落,但是受样本量的限制,上述研究的可信性存在争议。之后开展的 TAPAS^[12]、TASTE^[13]、TOTAL^[14]研究同样在硬终点方面没有获得理想的结果,并且有增加卒中的风险^[13-14],因此导致血栓抽吸在证据级别上由 II a 降为 III 类指征^[15],但是血栓抽吸对于一些特定的临床终点事件如 STR 以及无复流的发生是获益的,在 TASTE 研究亚组中显示,在高血栓负荷 (G4、G5) 的患者中使用血栓抽吸有降低死亡率的趋势^[4]。同时也有一些小样本的临床研究,如冠状动脉内使用溶栓药物尿

激酶显示可以改善冠状动脉血流^[16]。

血小板在微循环血栓的早期形成过程中起关键作用,因此,理论上血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂可以减轻微血栓的形成及其随后对微循环的影响,提高心肌组织水平再灌注。冠状动脉造影显示罪犯病变为高血栓负荷病变、支架内血栓形成和移植桥血管病变患者急诊 PCI 时无复流发生率较高,积极应用血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂可以减少无复流或慢血流现象的发生,提高心肌组织水平再灌注效果^[17]。其它一些针对急性心肌梗死急诊 PCI 术后慢血流或无血流,冠状动脉内给予硝酸酯类药物^[5]、钙拮抗剂和 K⁺通道阻断剂尼可地尔^[6]等的研究也有报道,部分研究认为能改善急诊 PCI 术后的血流供应。我们期待能够有一种综合的清除血栓负荷的方法进一步改善心肌灌注水平、改善心脏功能,进一步降低心血管事件,而联合使用血栓抽吸、冠状动脉内注射尿激酶、替罗非班、硝酸甘油的综合治疗手段是否能够进一步改善急诊 PCI 的效果,目前尚无相关报道。

本研究选择对心脏功能影响较大的急性前壁心肌梗死患者作为研究对象罪犯血管均为前降支,排除了下壁、侧壁以及后壁心肌梗死。研究严格遵守临床试验伦理要求,经过伦理审核,并注册临床试验号,术前签署知情同意书。

在主要终点指标方面,两组支架植入后 TIMI 血流差异无显著性,提示急诊 PCI 手术的有效性,但是 TIMI 血流并不能完全反应心肌微循环以及心肌组织水平的灌注;已有研究发现 TMPG 3 级的患者远期死亡率更低,并且能够独立预测心肌水平灌注情况^[6]。在本研究中,我们用 TMPG 作为半定量指标反应心肌灌注情况,术中 TMPG 3 级定义为有效的组织水平灌注,本研究发现观察组经过综合的血栓减负后,术中即刻的 TMPG 3 级患者例数较对照组多,并且差异具有统计学意义,但是由于 TMPG 为半定量指标,我们术中通过测量支架植入后的 IMR 进一步说明观察组降低心肌微循环阻力,改善心肌水平的灌注,研究发现,观察组的 IMR 值较对照组显著降低,提示观察组发生微循环栓塞更少,并且观察组的 IMR 平均值为 31.50 U,小于 32 U,有研究发现 IMR 在 32 U 以上者其 3 个月室壁运动积分更差,并且在短期随访显示出更差的临床预后^[18-19]。术后我们采用心电图 ST 段回落的百分比进一步说明再灌注情况,我们知道评价急性 ST 段抬高型心肌梗死再灌注方面一般以术后 2 h 心电图 ST 段回落大于 50% 作为有效性指标,本研究以心电图 ST

段回落大于 70% 作为有效性指标,结果发现观察组术后 2 h 的心电图 ST 段回落大于 70% 的患者比例高于对照组,进一步说明综合血栓减负策略能够改善心肌灌注。

两组心功能方面,既往研究采用总体 EF 值作为观察指标,本研究采用三维超声将左心室壁分为 17 个节段,计算每一节段的 EF 值,并通过三维方法计算出总体 EF 值,较以往二维超声更加准确的评估梗死区左心室收缩功能。本研究显示在术后 1 个月观察组在部分梗死节段 EF 值明显高于对照组,在术后 3 个月及 1 年时总体 EF 值观察组明显高于对照组,并且差异有统计学意义,提示经过血栓减负后,心肌微循环功能及心肌水平的灌注改善,远期能够改善前壁心肌梗死患者的总体收缩功能,显示出本方法的有效性。

两组在 MACE 事件方面差异无统计学意义,主要是由于对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者,目前的急性 PCI 手术已经明显降低了 MACE 事件的发生率,据统计本心脏中心年急诊 PCI 手术在 300 例左右,急性心肌梗死年死亡率在 4% 以下。本研究入组的均为 LAD 单支病变、术前血液动力学稳定的患者,并且受样本量的限制,因此,在 MACE 事件如再发心绞痛以及心肌梗死方面均无统计学差异,但是对照组出现 2 例心衰恶化,虽然没有统计学差异,但是提示血栓减负后可能能够改善患者纽约心功能分级(New York Heart Association, NYHA)。在安全性方面,由于我们是冠状动脉内局部用药,降低了全身用药带来的出血风险,因此,观察组没有出现 BARC 定义的出血,提示冠状动脉内局部注射尿激酶、替罗非班的安全性。

当然,心肌组织水平的灌注不良除了与血栓导致微循环栓塞有关外,同时也与微循环缺血再灌注损伤、微循环结构的破坏等因素有关,因此,减轻血栓负荷是改善心肌组织水平再灌注的第一步治疗措施,进而可以减少微循环栓塞以及由于微循环栓塞带来的微循环结构的破坏,我们的这项临床研究希望提供一种进一步优化急诊 PCI 手术的治疗策略,改善心肌组织水平灌注,进而改善患者远期心脏功能,降低远期心血管事件。

本临床研究也存在一定局限性,样本量偏小,而且为单中心研究,我们期望后期能够开展多中心、大样本量的临床研究进一步肯定这一综合血栓减负策略对于远期心脏功能尤其是 MACE 事件的影响。

[参考文献]

- [1] Jing Li, Xi Li, Qing Wang, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data[J]. *Lancet*, 2015, 385(9966): 441-451.
- [2] Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(2): 178-184.
- [3] Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. Instant restenosis in the drug-eluting stent era[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(7): 1897-1907.
- [4] Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1111-1120.
- [5] Zhao YJ, Fu XH, Ma XX, et al. Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(2): 479-484.
- [6] 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*, 2018. doi: 10.1016/j.hlc.2018.05.097.
- [7] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials; a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. *Circulation*, 2011, 123(23): 2736-2747.
- [8] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(4): 281-292.
- [9] Wozakowska-Kaplon B, Niedziela J, Krzyzak P, et al. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias [J]. *Cardiol J*, 2009, 16(5): 462-468.
- [10] Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion; the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(2): 371-376.
- [11] 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.

- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2017 概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8.
- [3] 王红梅, 胡耀华, 章若涵, 等. 尿微量白蛋白在冠状动脉介入治疗术后对心肌损伤的评估作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(12): 982-984.
- [4] 陈韦任, 朱平, 刘宏伟. 年龄>75 岁老年患者冠状动脉介入治疗随访研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(8): 739-741.
- [5] 陈燕春, 殷云杰, 徐亮, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 预测稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤研究[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(12): 1073-1077.
- [6] Zeng RX, Li JJ, Liao PD, et al. Relationship of non-cardiac biomarkers with periprocedural myocardial injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 726-733.
- [7] Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(23): 2493-2519.
- [8] 贾张蓉, 赵冬, 齐玥, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性水平的性别差异及其与心血管病危险因素的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(11): 962-967.
- [9] Talmud PJ, Holmes MV. Deciphering the causal role of sPLA2s and Lp-PLA2 in coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(11): 2281-2289.
- [10] Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2 [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(9): 1767-1782.
- [11] Younus A, Humayun C, Ahmad R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relationship with markers of subclinical cardiovascular disease: A systematic review [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(2): 328-337.
- [12] 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 中国医师协会检验医师分会心脑血管病专家委员会. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(10): 843-847.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 605 页)

- [12] Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 557-567.
- [13] Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(17): 1587-1597.
- [14] Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(15): 1389-1398.
- [15] Levine GN, O' Gara PT, Bates ER, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10): 1235-1250.
- [16] Fu Y, Gu XS, Hao GZ, et al. Comparison of myocardial microcirculatory perfusion after catheter-administered intracoronary thrombolysis with anisodamine versus standard thrombus aspiration in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(S1): 839-845.
- [17] Yip HK, Chen MC, Chang HW, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon [J]. *Chest*, 2002, 122(6): 1322-1332.
- [18] Scarsini R, De Maria GL, Borlotti A, et al. Incremental value of coronary microcirculation resistive reserve ratio in predicting the extent of myocardial infarction in patients with STEMI. Insights from the Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) study [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019. doi: 10.1016/j.carrev.2019.01.022.
- [19] Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ, et al. Usefulness of the index of microcirculatory resistance for invasively assessing myocardial viability immediately after primary angioplasty for anterior myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(23): 2854-2860.
- (此文编辑 许雪梅)