

急性心肌梗死患者 PCI 术前冠状动脉内应用尿激酶原的疗效和安全性分析

杜正任¹, 张现朝², 王玉强², 郭德群², 魏远廷², 李明², 杨秀红², 魏延津²

(1. 潍坊医学院临床医学院, 山东省潍坊市 261000; 2. 临沂市人民医院心内科, 山东省临沂市 276000)

[关键词] 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 尿激酶原; Meta 分析

[摘要] **目的** 系统评价急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前冠状动脉内给予尿激酶原的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 Pubmed、Wanfang Data、CBM、CNKI 和 VIP 数据库关于急性心肌梗死 PCI 术前冠状动脉内应用尿激酶原的随机对照试验(RCT), 同时追索纳入文献的参考文献。检索时限为建库至 2020 年。采用改良 Jadad 评分方法对文献质量进行评价。统计学分析采用 RevMan 5.2.0。**结果** 共纳入 10 个 RCT, 急性心肌梗死患者 1 252 例, 其中对照组 628 例(急诊 PCI 术前行常规治疗), 试验组 624 例(在对照组的基础上加用尿激酶原)。Meta 分析结果显示, 术后 TIMI 血流分级试验组高于对照组[RR=1.26, 95% CI(1.16, 1.36), $P<0.000\ 01$]; 术后校正的 TIMI 帧数(cTFC)试验组高于对照组[MD=-7.23, 95% CI(-10.19, -4.27), $P<0.000\ 01$]; 术后住院期间及 1 周内左心室射血分数(LVEF)试验组高于对照组[MD=3.47, 95% CI(2.01, 4.93), $P<0.000\ 01$]; 术后 1 个月内 LVEF 试验组高于对照组[MD=2.92, 95% CI(0.33, 5.50), $P=0.03$]; 术后 6 个月 LVEF 试验组高于对照组[MD=3.90, 95% CI(2.74, 5.07), $P<0.000\ 01$]; 术后 1 个月内主要不良心血管事件(MACE)率试验组低于对照组[RR=0.32, 95% CI(0.22, 0.48), $P<0.000\ 01$]; 术后 1 年 MACE 事件率试验组低于对照组[RR=0.32, 95% CI(0.19, 0.53), $P<0.000\ 01$]; 术后 1 个月内出血事件率试验组与对照组差异无显著性[RR=0.93, 95% CI(0.62, 1.40), $P=0.73$]; 术后半年以上出血事件率试验组与对照组差异无显著性[RR=1.49, 95% CI(0.44, 5.12), $P=0.52$]。**结论** 对于急性心肌梗死患者行急诊 PCI 之前冠状动脉内应用尿激酶原溶栓可进一步改善患者的心肌灌注水平, 改善患者 PCI 术后左心室功能, 降低主要不良心血管事件的发生率, 且不增加出血事件的发生, 具有较好的临床疗效。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The analysis of the efficacy and safety of prourokinase administration in coronary artery of patients with acute myocardial infarction before PCI

DU Zhengren¹, ZHANG Xianzhao², WANG Yuqiang², GUO Dequn², WEI Yuanting², LI Ming³, YANG Xiuhong², WEI Yanjin²

(1. Clinical Medical College of Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261000, China; 2. Department of Cardiology of Linyi People's Hospital, Linyi, Shandong 276000, China)

[KEY WORDS] acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; prourokinase; Meta analysis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the efficacy and safety of prourokinase administration in coronary artery of patients with acute myocardial infarction before PCI. **Methods** Pubmed, Wanfang Data, CBM, CNKI and VIP databases were searched for randomized controlled trial (RCT) of prourokinase administration in coronary artery of patients with acute myocardial infarction before PCI. The retrieval time limit was from the establishment of database to 2020. The quality of literature was evaluated by the improved Jadad scoring method. RevMan 5.2.0 was used for statistical analysis. **Results** A total of 10 RCT were included, 1 252 patients with acute myocardial infarction, including 628 patients in the control group (routine treatment before PCI) and 624 patients in the experimental group (prourokinase plus the control

[收稿日期] 2020-04-06

[修回日期] 2020-12-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82000242)

[作者简介] 杜正任, 硕士研究生, 研究方向为心血管病学, E-mail 为 duzhengren2019@126.com。通信作者魏延津, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为心血管常见病、疑难病的诊治和冠状动脉介入诊疗技术, E-mail 为 weiyanjin1968@126.com。

group). The results of Meta analysis showed that TIMI blood flow grade was greater in the experimental group than that in the control group (RR=1.26, 95% CI(1.16, 1.36), $P<0.0001$), and the incidence rate of corrected TIMI frame count (cTFC) was greater in the experimental group than that in the control group (MD=-7.23, 95% CI(-10.19, -4.27), $P<0.0001$); left ventricular ejection fraction (LVEF) was higher in the experimental group than that in the control group during hospitalization and 1 week after PCI (MD=3.47, 95% CI(2.01, 4.93), $P<0.0001$); LVEF was higher in the experimental group than that in the control group within one month after PCI (MD=2.92, 95% CI(0.33, 5.50), $P=0.03$); LVEF was higher in the experimental group than that in the control group within six months after PCI (MD=3.90, 95% CI(2.74, 5.07), $P<0.0001$); The incidence rate of major adverse cardiovascular events (MACE) was lower in the experimental group than in the control group within 1 month after PCI (RR=0.32, 95% CI(0.22, 0.48), $P<0.0001$); the incidence rate of MACE was lower in the experimental group than that in the control group within 1 year after PCI (RR=0.32, 95% CI(0.19, 0.53), $P<0.0001$). There was no significant difference between the experimental group and the control group in the incidence rate of bleeding events within one month after PCI (RR=0.93, 95% CI(0.62, 1.40), $P=0.73$); there was no significant difference between the experimental group and the control group in the incidence rate of bleeding events more than half a year after PCI (RR=1.49, 95% CI(0.44, 5.12), $P=0.52$). **Conclusion** The application of prothrombinase thrombolysis in the coronary artery before PCI can further improve the myocardial perfusion level of patients with acute myocardial infarction, improve the left ventricular function of patients after PCI, reduce the incidence of MACE, and do not increase the incidence of bleeding events, which has a better clinical effect.

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAD) 是一种慢性持续性的疾病, 可不同程度引起冠状动脉管腔的狭窄甚至闭塞, 从而导致心肌细胞缺血缺氧或坏死, 是造成死亡的常见原因^[1], 在临床上表现为两种类型: 急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 和慢性冠状动脉综合征 (chronic coronary syndrome, CCS)。而 CAD 中急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 更是与患者的死亡率相关联^[2]。近几年来, 随着经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 技术的引入, AMI 的预后有了显著改善。新的药理和机械血运重建策略, 可对罪犯血管或梗死相关动脉 (infarction-related artery, IRA) 进行及时的再通治理^[3]。PCI 仍然是最快恢复心肌血流治疗 AMI 的金标准^[4]。临床研究发现, 部分患者经急诊 PCI 术后心外膜闭塞冠状动脉已得到正常开通, 但由于微循环水平血液仍不能完全恢复, 使缺血心肌组织无有效再灌注, 表现为冠状动脉血流减慢 (TIMI 血流 ≤ 2 级, 未达正常的 TIMI 血流 3 级) 或无血流 (TIMI 血流 0 级或 1 级)^[5]。国外相关文献报道显示 PCI 后无复流与较差的心功能及不良心血管事件密切相关^[6]。PCI 术后无复流及慢血流现象已成为当今冠状动脉介入治疗的重要影响因素。本研究应用循证医学的方法, 荟萃分析多个小样本研究, 旨在评价、分析并进一步验证 AMI 急诊 PCI 术前冠状动脉内应用尿激酶原的疗效与安全性。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 尿激酶原+PCI 与常规治疗+PCI 比较对于 AMI 患者心肌血流灌注、心功能改善、主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 及出血事件发生率的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 无论是否为单盲、双盲, 不限随访时间。患者种族、年龄、性别、国籍、信仰不限。

1.1.2 研究对象 经诊断符合急诊行冠状动脉介入治疗的 AMI 患者。

1.1.3 干预措施 试验组采用 PCI 术治疗结合冠状动脉内给予尿激酶原; 对照组采用常规治疗结合 PCI 术。

1.1.4 临床疗效评价指标 治疗后患者 TIMI 血流分级、校正的 TIMI 帧数 (corrected TIMI frame count, cTFC)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、MACE 事件的发生率以及出血反应的情况等。

1.1.5 排除对象 既往曾患心肌梗死、冠状动脉旁路移植术、有出血性脑卒中史或近 1 年有其他脑血管事件、有严重的活动性出血 (不包括月经)、疑有主动脉夹层、不能控制的高血压 ($>180/110$ mmHg)、2 周内有大手术史、有严重的糖尿病视网膜病变或肝肾功能受损、造影剂或尿激酶原过敏者、有可能与感染相关的不明原因的发热和尚未治愈的感染者、严重的贫血者、有严重的先天性心脏病、心脏瓣膜

病或心肌病变者。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Pubmed、Wanfang Data、CBM、CNKI 和 VIP 数据库,搜集有关 AMI 行 PCI 术前冠状动脉内给予尿激酶原的 RCT,检索时间从建库至 2020 年。此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。检索采用主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括:Acute myocardial infarction、Percutaneous coronary intervention、No reflow、Prourokinase 等;中文检索词包括:AMI、尿激酶原、无复流、经皮冠状动脉介入治疗等。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对,如遇分歧,则咨询第三方协助判断,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否被纳入。资料提取内容主要包括:①纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表杂志及时间等;②研究对象的基线特征,包括各组的样本数、患者的年龄、性别和疾病状况等;③干预措施的具体细节、随访时间等;④偏倚风险评价的关键要素;⑤所关注的结局指标和结果测量数据,如患者 TIMI 血流分级、校正的 TIMI 帧数(cTFC)、LVEF、MACE 事件的发生率以及出血反应的情况。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究的方法学质量评价由 2 名评价员使用 Jadad 量表法实行。①随机:未随机/不清楚/假随机记 0 分;提及“随机”但未描述具体的随机方法记 1 分;采用“随机”并描述了正确的随机方法记 2 分。②盲法:未实行双盲/假双盲记 0 分;提及“双盲”但未描述具体的施盲方法记 1 分;采用“双盲”并描述了正确的施盲方法记 2 分。③失访/退出:未提及记 0 分;对失访/退出的例数和理由进行了详细的描述记 1 分。低质量文献指总得分 1~2 分;高质量文献指总得分 3~5 分。

1.5 统计学处理方法

使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2.0 版软件进行统计分析。分析指标如果是二分类变量,则采用比值比(OR)或相对风险度(RR);分析指标如果是连续性变量,采用加权均数差(WMD)或标准均数差(SMD),不管采用哪种分析方法,均给出 95%可信区间(CI)。使用卡方对各试验结果的异质性加以检验,如果异质性检验提示 $P > 0.05$, $I^2 < 50%$,使用固定效应模型执行 Meta 分析,相反,如果

$P \leq 0.05$, $I^2 \geq 50%$,则使用随机效应模型进行合并分析。最后实行“漏斗图”分析判断研究是否有发表性偏倚存在。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果

初步检索得到相关文献 265 篇,剔除重复文献后剩 100 篇,经逐层筛选后,最终纳入 10 篇文献^[7-16]。其中中文文献 9 篇^[8-16],外文文献 1 篇^[7]。共纳入 AMI 患者 1 252 例,其中对照组 628 例,试验组 624 例(图 1)。

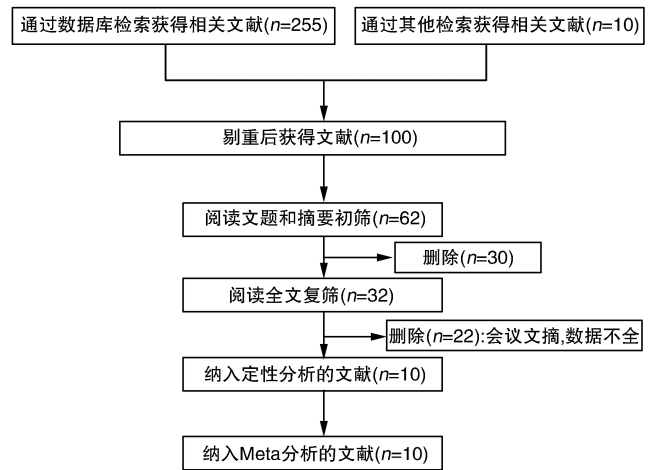


图 1. 文献筛选流程及结果

Figure 1. The flow chart of document retrieval

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

本次研究纳入的 10 篇文献中 10 篇都是临床 RCT^[7-16]。其中 8 篇报道了治疗后 TIMI 血流分级^[9-16],5 篇报道了术后校正的 TIMI 帧数(cTFC)^[9-10,13-15],6 篇报道了治疗后住院期间 1 周内心脏 LVEF^[7-8,10,14-16],3 篇报道了治疗后 1 个月内心脏 LVEF^[7-8,10],2 篇报道了治疗后 6 个月心脏 LVEF^[8,10],10 篇报道了治疗后住院期间及术后 1 个月内的 MACE 事件(支架内血栓、心源性猝死、再发心肌梗死、梗死后心绞痛、心力衰竭、心功能不全等)^[7-16],3 篇报道了治疗后 1 年内 MACE 事件(支架内血栓、心源性猝死、再发心肌梗死、梗死后心绞痛、心力衰竭、心功能不全等)^[8-9,16],8 篇报道了治疗后 1 个月内出血事件的发生(内脏大出血、颅内出血、牙龈及口腔出血等)^[7-12,14-15],2 篇报道了治疗后半年以上出血事件的发生(内脏大出血、颅内出血、牙龈及口腔出血等)^[9-10]。5 篇文章报道了文献

研究具体的随机方法^[7,11,14-16], 1 篇纳入的研究提及 盲法和分配隐藏^[7](表 1 和图 2、图 3)。

表 1. 纳入研究的基本特征表
Figure 1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	平均年龄/岁		干预措施		组间 均衡值	结局指标	Jadad 评分
	试验组	对照组	试验组	对照组			
Geng W 2018	53.52±11.41	55.17±10.39	尿激酶原+PCI	生理盐水+PCI	$P>0.05$	③④⑥⑧	5
宋婷婷 2019	54±14	59±11	尿激酶原+PCI	血栓抽吸+PCI	$P>0.05$	③④⑤⑥⑦⑧	2
雷大洲 2019	54.84±8.72	55.17±9.36	尿激酶原+PCI	PCI	$P>0.05$	①②⑥⑦⑧⑨	2
刘净敏 2016	52.33±11.22	53.70±9.95	尿激酶原+PCI	生理盐水+PCI	$P>0.05$	①②③④⑤⑥⑧⑨	2
陈存芳 2019	60.5±11.6	63.8±10.7	尿激酶原+血栓抽吸+PCI	血栓抽吸+PCI	$P>0.05$	①⑥⑧	3
康浩飞 2019	55.6±14.2	54.5±14.9	尿激酶原+PCI	替罗非班+PCI	$P>0.05$	①⑥⑧	2
付宝 2018	56.28±2.25	56.28±2.25	尿激酶原+PCI	PCI	$P>0.05$	①②⑥	2
鲁硕 2019	-	-	尿激酶原+PCI	PCI	$P>0.05$	①②③⑥⑧	3
汪贵忠 2018	61.78±14.40	58.00±15.30	尿激酶原+PCI	PCI	$P>0.05$	①②③⑥⑧	3
杨春华 2019	65.78±5.41	65.14±5.26	尿激酶原+PCI	血栓抽吸+PCI	$P>0.05$	①③⑥⑦	3

注：“-”表示数据未获取到。①术后 TIMI 血流分级；②术后 cTFC 分级；③术后住院期间及 1 周内 LVEF；④术后 1 个月 LVEF；⑤术后 6 个月 LVEF；⑥术后住院期间及术后 1 个月内 MACE 事件发生情况；⑦术后 1 年内 MACE 事件发生情况；⑧术后 1 个月内出血事件发生情况；⑨术后半年以上出血事件发生情况。

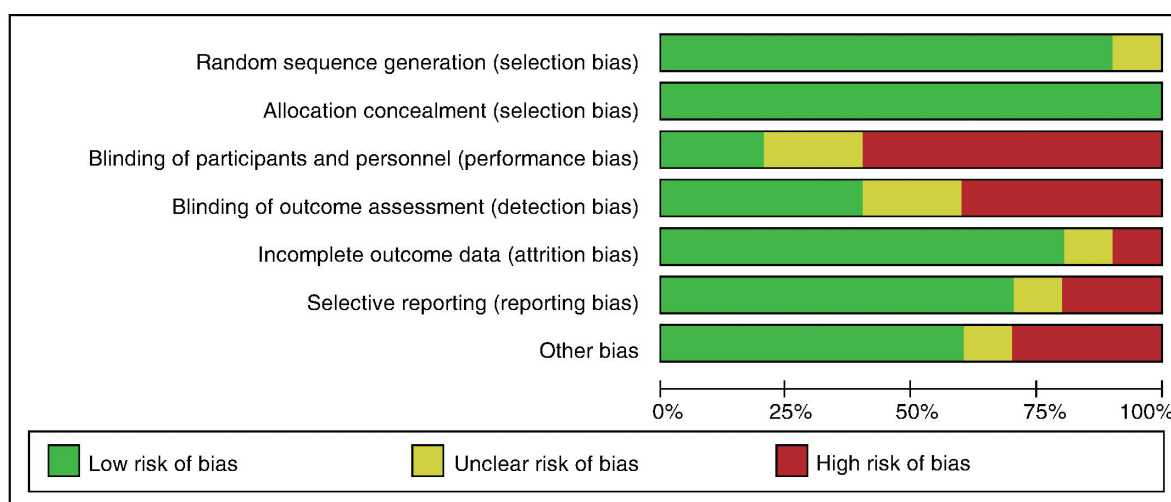


图 2. 纳入文献质量评价表

Figure 2. The quality assessment of included literatures

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 术后 TIMI 血流分级 8 个研究报道了治疗后 TIMI 血流分级指标, 共 917 例患者, 异质性检验提示各研究间无异质性 ($P = 0.07, I^2 = 46\%$), Meta 分析使用固定效应模型执行。结果显示, 试验组患者治疗后 TIMI 血流分级高于对照组 [$RR = 1.26, 95\% CI(1.16, 1.36), P < 0.000 01$], 差异具有统计学意义(图 4)。

2.3.2 术后校正的 TIMI 帧数 (cTFC) 5 个研究报道了治疗后 cTFC 指标, 共 502 例患者, 异质性检验提示各研究间有异质性 ($P = 0.008, I^2 = 71\%$), Meta 分析使用随机效应模型执行。结果显示, 试验组患者治疗后 cTFC 高于对照组 [$MD = -7.23, 95\% CI(-10.19, -4.27), P < 0.000 01$], 差异具有统计学意义(图 5)。

鲁硕 2019	雷大洲 2019	陈存芳 2019	汪贵忠 2018	杨春华 2019	康浩飞 2019	宋婷婷 2019	刘净敏 2016	付宝 2018	Geng W 2018	
+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
+	-	-	-	-	?	-	+	-	?	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	-	+	-	-	?	-	+	+	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	-	+	+	+	?	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	?	+	-	+	-	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	-	+	-	-	+	+	?	+	Other bias

图 3. 纳入研究风险偏倚评估表

Figure 3. Bias risk assessment of included studies

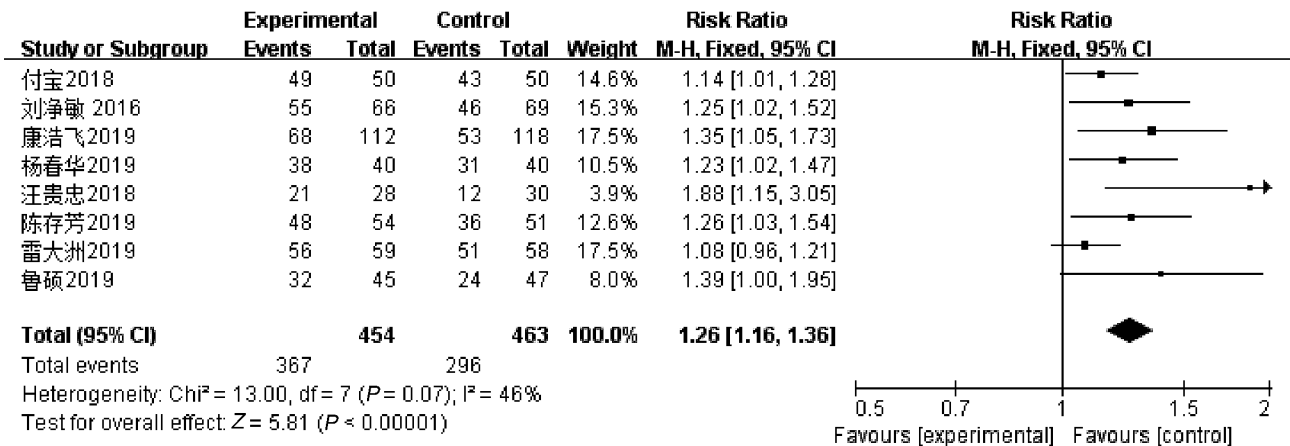


图 4. 治疗后 TIMI 血流分级

Figure 4. Thrombolysis in myocardial infarction flow grade after treatment

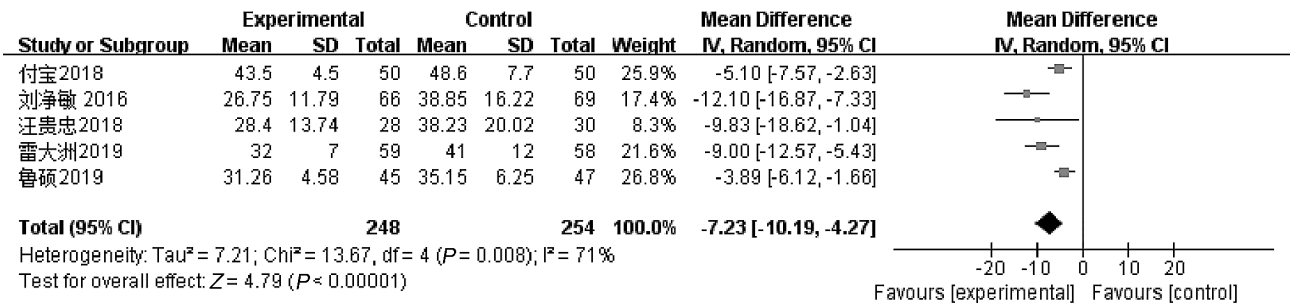


图 5. 治疗后 cTFC 分级

Figure 5. Corrected TIMI frame count grade after treatment

2.3.3 术后住院期间及 1 周内左心室射血分数

6 个研究报道了治疗后住院期间及 1 周内 LVEF 指标,共 690 例患者,异质性检验提示各研究间有异

质性(P=0.03, I² = 61%), Meta 分析使用随机效应模型执行。结果显示,试验组患者治疗后住院期间及 1 周内 LVEF 高于对照组 [MD = 3.47, 95% CI

(2.01, 4.93), $P < 0.000 01$], 差异具有统计学意义 (图 6)。

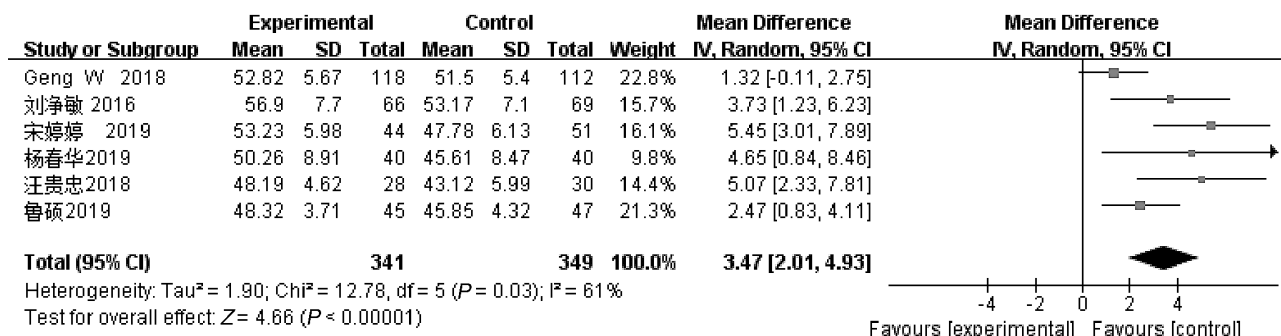


图 6. 治疗后住院期间及 1 周内 LVEF

Figure 6. LVEF during hospitalization and within one week after treatment

2.3.4 术后 1 个月内左心室射血分数 3 个研究报道了治疗后 1 个月内 LVEF, 共 460 例患者, 异质性检验提示各研究间有异质性 ($P = 0.010$, $I^2 = 78\%$), Meta 分析使用随机效应模型执行。结果显

示, 试验组患者治疗后 1 个月内 LVEF 高于对照组 [$MD = 2.92$, $95\% CI (0.33, 5.50)$, $P = 0.03$], 差异具有统计学意义 (图 7)。

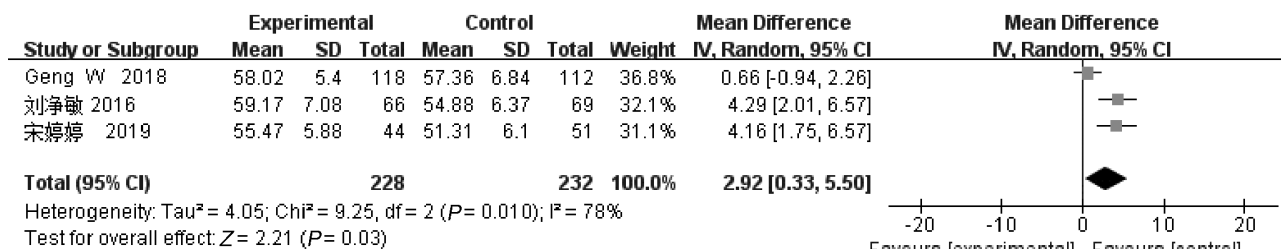


图 7. 治疗后 1 个月内 LVEF

Figure 7. LVEF within one month after treatment

2.3.5 术后 6 个月左心室射血分数 2 个研究报道了治疗后 6 个月 LVEF, 共 230 例患者, 异质性检验提示各研究间无异质性 ($P = 0.97$, $I^2 = 0\%$), Meta 分析使用固定效应模型执行。结果显示, 试验

组患者治疗后 6 个月 LVEF 高于对照组 [$MD = 3.90$, $95\% CI (2.74, 5.07)$, $P < 0.000 01$], 差异具有统计学意义 (图 8)。

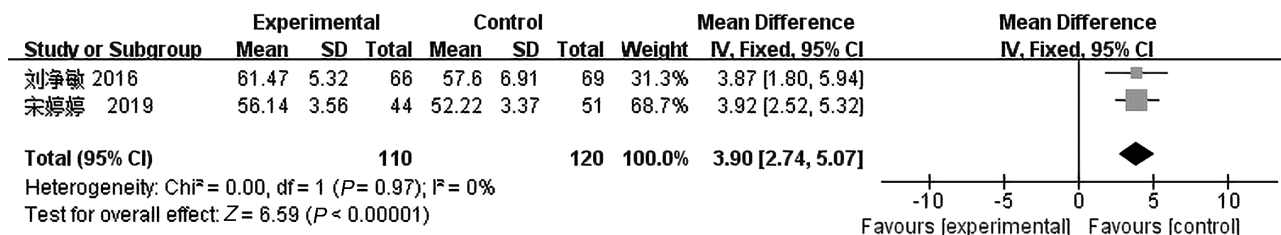


图 8. 治疗后 6 个月 LVEF

Figure 8. LVEF within six months after treatment

2.3.6 术后 1 个月内主要不良心血管事件 10 个研究报道了治疗后 1 个月内 MACE, 共 1 252 例患

者, 异质性检验提示各研究间无异质性 ($P = 0.32$, $I^2 = 14\%$), Meta 分析使用固定效应模型执行。结果

显示, 试验组患者治疗后 1 个月内 MACE 发生率低于对照组 [RR = 0.32, 95% CI (0.22, 0.48), $P <$

0.000 01], 差异具有统计学意义(图 9)。

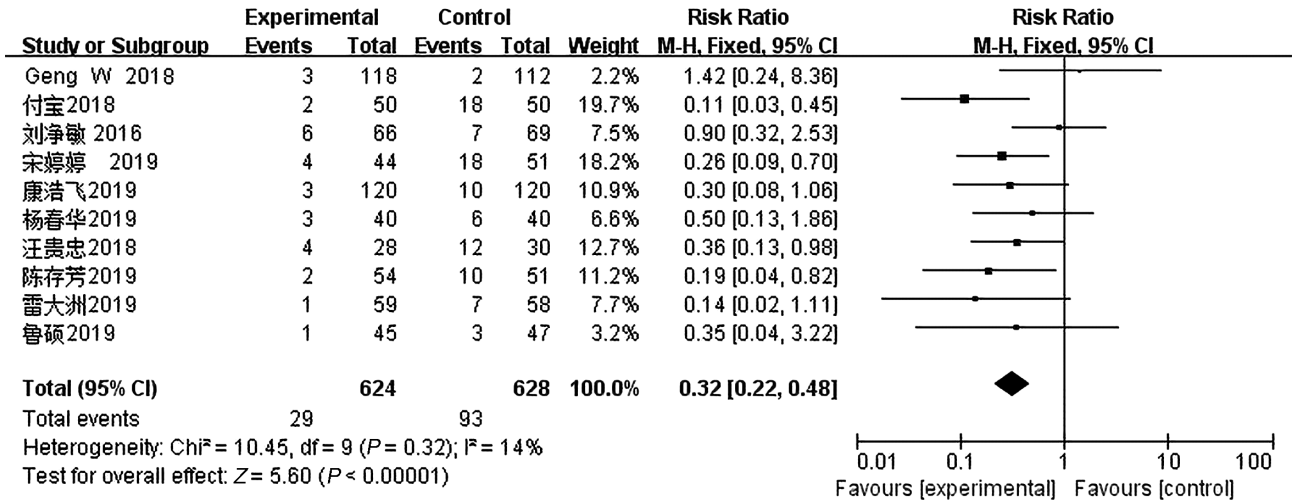


图 9. 治疗后 1 个月内 MACE 事件

Figure 9. MACE events within one month after treatment

2.3.7 术后 1 年主要不良心血管事件 3 个研究报道了治疗后 1 年 MACE 事件, 共 291 例患者, 异质性检验提示各研究间无异质性 ($P = 0.43, I^2 = 0\%$), Meta 分析使用固定效应模型执行。结果显

示, 试验组患者治疗后 1 年 MACE 事件率低于对照组 [RR = 0.32, 95% CI (0.19, 0.53), $P < 0.000 1$], 差异具有统计学意义(图 10)。

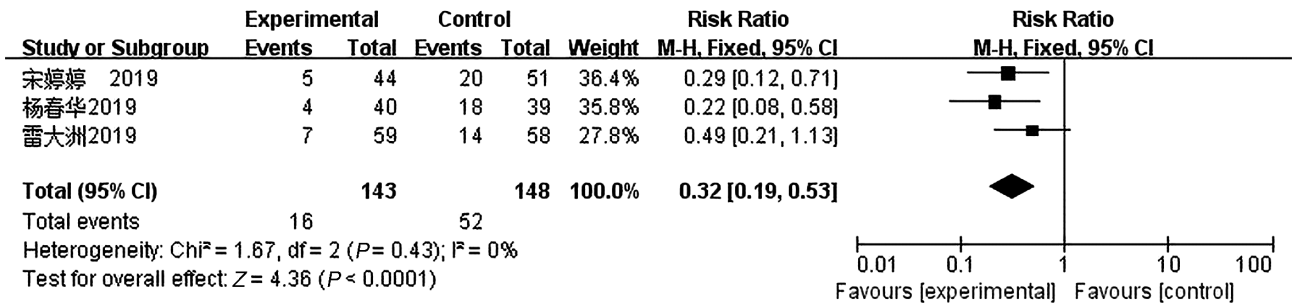


图 10. 治疗后 1 年 MACE 事件

Figure 10. MACE events within 1 year after treatment

2.3.8 术后 1 个月内出血事件 8 个研究报道了治疗后 1 个月内出血事件, 共 1 072 例患者, 异质性检验提示各研究间无异质性 ($P = 0.93, I^2 = 0\%$), Meta 分析使用固定效应模型执行。结果显示, 试验组患者治疗后 1 个月内出血事件与对照组差异无显著性 [RR = 0.93, 95% CI (0.62, 1.40), $P = 0.73$] (图 11)。

Meta 分析使用固定效应模型执行。结果显示, 试验组患者治疗后半年以上出血事件与对照组差异无显著性 [RR = 1.49, 95% CI (0.44, 5.12), $P = 0.52$] (图 12)。

2.4 敏感性分析

通过逐个去掉其中一个研究后再重新统计的方式, 对纳入研究的敏感性进行分析, 结果显示分析结果无显著性差异, 说明 Meta 分析结果具有较好的稳定性。

2.3.9 术后半年以上出血事件 2 个研究报道了治疗后半年以上出血事件, 共 252 例患者, 异质性检验提示各研究间无异质性 ($P = 0.77, I^2 = 0\%$),

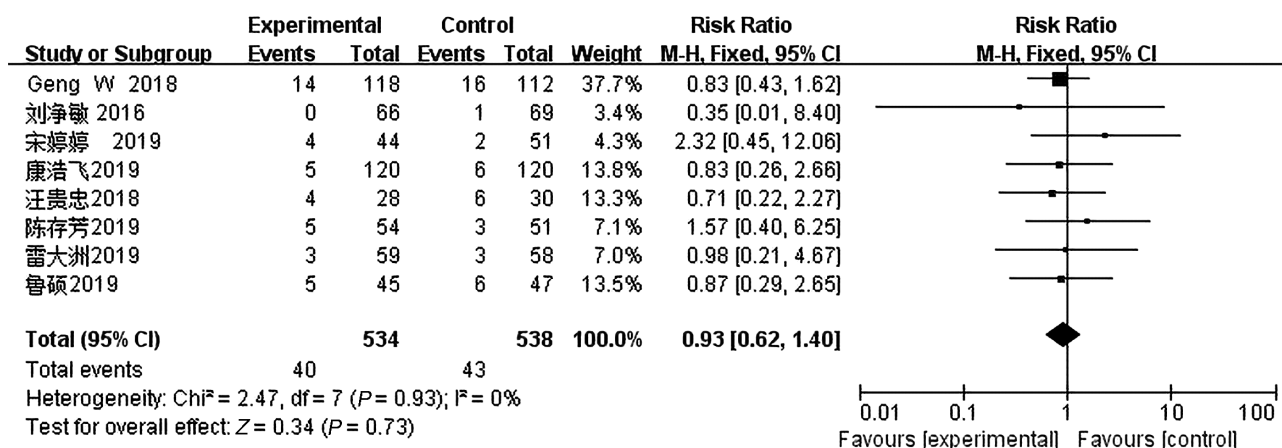


图 11. 治疗后 1 个月内出血事件

Figure 11. Bleeding events within one month after treatment

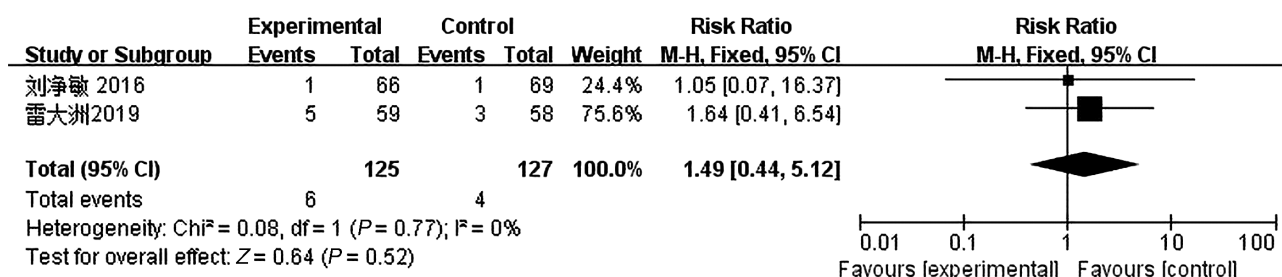


图 12. 治疗后半年以上出血事件

Figure 12. Bleeding events more than half a year after treatment

3 讨论

冠状动脉的 TIMI 血流一般是指 AMI 时梗死相关血管的血流情况,造影时将其分为 4 级:TIMI 0 级:无灌注,即在闭塞部位及远端无前向血流(造影剂)充盈;TIMI 1 级:微灌注,即造影剂通过闭塞部位,但在任一时刻都无通过闭塞段远端血管的前向血流;TIMI 2 级:部分灌注,造影剂通过闭塞段并到达远端血管,但其充盈速度与正常血管相比明显减慢;TIMI 3 级:完全灌注,前向血流充盈远端血管快速而完全。据报道,在择期 PCI 的患者中无复流的发生率一般在 0.6%~2% 之间,AMI 的患者中一般为 2.3%~10%;也有一些研究报告 AMI 组发生率更高^[17]。国外相关文献资料显示,AMI 再灌注治疗的目的是通过打开梗死相关的心外膜动脉来改善心肌灌注,但由于肉眼看不见的冠状动脉微循环功能障碍而出现心肌灌注不足的临床相关现象及症状,其发生率在 5%~50% 之间^[18]。无复流是多因素现象,确切的病理生理学知之甚少。其发生机制兼有心肌缺血再灌注后微血管结构和功能障碍与

PCI 术后斑块或血栓组织被挤压脱落致远端微血管栓塞等两方面因素^[19]。针对 PCI 术后无复流、慢复流现象,中国学者尤琪等^[20]提出丹红注射液能明显降低 AMI 患者急诊 PCI 术后无复流的发病率。也有研究显示参麦注射液、通心络胶囊、丹参多酚酸盐注射液和血塞通注射液可能有效降低 PCI 术中或术后无复流现象^[21]。Ji 等^[22]指出尼可地尔可以改善 PCI 术后 AMI 患者冠状动脉微循环和左心室功能,降低无复流的发生率。也有文献报道替罗非班可阻止纤维蛋白原与血小板 II b/III a 受体结合而抑制血小板异常聚集,对各种因素诱发的血小板聚集都有效,可较好的减轻血栓负荷,其在减少无复流现象发生方面的作用已得到临床验证^[23]。近年来,除了应用抗血小板药物外,重组人尿激酶原(recombinant human pro-urokinase, rh-proUK)的应用也逐渐被推荐用于无复流、慢血流的治疗^[24]。尿激酶原作为一种具有纤维蛋白选择性的新型溶栓药物,可转化为活性尿激酶并产生溶栓作用,是最新一代疗效强大、安全性高的溶栓药物^[25-26]。本研究结果显示,对于 AMI 患者,常规 PCI 术前冠状动脉内应用

尿激酶原对术后患者心肌血流灌注有明显改善,对冠状动脉无复流现象的预防有明显临床效果。在改善心功能方面,尿激酶原联合 PCI 可明显改善患者术后 1 周、1 个月及 6 个月后 LVEF。在 MACE 事件发生率上,尿激酶原联合 PCI 可明显降低术后 1 个月及 1 年后心源性猝死、心力衰竭、再梗死、急性支架内血栓形成等事件的发生。Gibson 等^[27]也指出心肌灌注不足是心脏猝死等事件发生的危险因素。而在术后 1 个月内及半年以上出血事件上,两组没有明显的差异,这与尿激酶原临床应用时是冠状动脉内局部用药而非全身用药有密切关联。

综上所述,对于 AMI 患者来说,PCI 联合冠状动脉内给予尿激酶原治疗,与直接 PCI 术相比可以明显降低冠状动脉无复流的发生率,改善患者术后 TIMI 血流分级、术后 cTFC,进而挽救更多梗死相关区域心肌细胞,使梗死范围降低,可有效维持术后 LVEF,进而改善心脏扩张、心室重构,最终可避免因心功能严重受损后引起的心力衰竭、恶性心律失常及心脏破裂等严重且危急并发症的发生。据统计冠状动脉无复流患者住院病死率及 30 天、1 年和 5 年死亡率均较常规者明显升高^[6]。且冠状动脉内应用尿激酶原由于是局部高浓度应用,与常规 PCI 相比并不增加出血风险。

本系统评价的局限性在于:①纳入研究的偏倚风险较高,大多数所纳入研究未报告分配隐藏及单、双盲法的实施情况。②所纳入研究中尿激酶原的使用方式和剂量存在差异,进而影响结果的准确性。③受限于目前原始文献较少,部分研究间异质性较高。分析其异质性的产生可能与随访时间点差异及手术方式不同有关。但由于纳入研究较少,无法进行亚组分析。④所纳入研究的文献质量一般,且大部分属于近期疗效观察,有待大样本的远期疗效研究。

[参考文献]

- [1] Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, et al. Coronary atherosclerosis: pathophysiologic basis for diagnosis and management[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(6): 676-692.
- [2] Chen WW, Gao RL, Liu LS, et al. China cardiovascular diseases report 2015: a summary[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14(1): 1-10.
- [3] Fox KA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006[J]. *JAMA*, 2007, 297(17): 1892-1900.
- [4] Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines

- for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(12): 1082.
- [5] Li L, Gu Y, Liu T, et al. A randomized, single-center double-blinded trial on the effects of diltiazem sustained-release capsules in patients with coronary slow flow phenomenon at 6-month follow-up [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38851.
- [6] Ezhilan J, Juneja MS, George T, et al. Prevention of no flow/slow reflow phenomenon in primary PCI by Nicorandil [J]. *Indian Heart J*, 2007, 59(3): 246-249.
- [7] Geng W, Zhang Q, Liu J, et al. A randomized study of prourokinase during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Interv Cardiol*, 2018, 31(2): 136-143.
- [8] 宋婷婷, 顾卫琴, 李格丽. 冠脉内注射尿激酶原与抽吸技术治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死疗效与安全性的对比研究[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(12): 1-3.
- [9] 雷大洲, 王岩, 周凡, 等. 冠状动脉内应用尿激酶原溶栓联合 PPCI 对 STEMI 患者的即刻及长期疗效[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(3): 238-241.
- [10] 刘净敏, 耿巍, 田祥, 等. 经球囊导管冠状动脉内注射尿激酶原对急性 STEMI 患者心肌灌注的疗效[J]. *临床荟萃*, 2016, 31(11): 1192-1196.
- [11] 陈存芳, 贾博, 徐绍辉, 等. 经血栓抽吸导管注射重组人尿激酶原对高血栓负荷 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗效果的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(1): 75-78.
- [12] 康浩飞, 房灿. 经指引导管冠脉内溶栓对急性心肌梗死直接 PCI 术中无复流的影响[J]. *广东医学*, 2019, 40(S1): 266-268.
- [13] 付宝, 苏毅, 马欣. 重组人尿激酶原对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 术中无复流的影响[J]. *临床研究*, 2018, 26(7): 107-108.
- [14] 鲁硕, 郑晓群, 侯凤霞. 重组人尿激酶原对治疗急性心肌梗死发生无复流患者 P 选择素的影响[J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(10): 942-946.
- [15] 汪贵忠, 赵胜, 许恩文, 等. 重组人尿激酶原冠状动脉内注射对行经皮冠状动脉介入术的急性心肌梗死患者的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(6): 18-23.
- [16] 杨春华. 注射用重组人尿激酶原逆向溶栓联合冠脉支架植入术治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床效果[J]. *实用临床医学*, 2019, 20(3): 13-15.
- [17] 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.
- [18] Fröhlich GM, Meier P, White SK, et al. Myocardial

- reperfusion injury: looking beyond primary PCI[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(23): 1714-1722.
- [19] Signori LU, Quadros AS, Sbruzzi G, et al. Endothelial function in patients with slow coronary flow and normal coronary angiography[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67(6): 677-680.
- [20] You Q, Wang J, Dong W, et al. Protective effect of Danhong injection in patients with acute myocardial infarction at a high risk of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Geriatr Cardio*, 2019, 16(5): 406-413.
- [21] Zhang XY, Sun Y, Yang XY, et al. Effect of Chinese medicine on no or slow reflow after percutaneous coronary intervention in myocardial infarction patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(3): 227-234.
- [22] Ji Z, Zhang R, Lu W, et al. The effect of nicorandil in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(1): 119-131.
- [23] 张丽, 丁世芳, 蒋桔泉, 等. 经桡动脉入径直接经皮冠状动脉介入治疗术联合替罗非班治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(10): 1156-1160.
- [24] Guo ZT, Liu W, Xin S, et al. Follow-up observation of one year's treatment of acute ST-elevated myocardial infarction via reverse thrombolysis combined PCI surgery[J]. *J Xinjiang Med Univ*, 2017, 40(7): 902-905.
- [25] Liu JN, Liu JX, Liu Bf BF, et al. Prourokinase mutant that induces highly effective clot lysis without interfering with hemostasis[J]. *Circ Res*, 2002, 90(7): 757-763.
- [26] Novakovic RL, Toth G, Narayanan S, et al. Retrievable stents, "stentrievors," for endovascular acute ischemic stroke therapy[J]. *Neurology*, 2012, 79(13 Suppl 1): S148-S157.
- [27] Gibson CM, Maehara A, Lansky AJ, et al. Rationale and design of the infuse-AMI study: a 2x2 factorial, randomized, multicenter, single-blind evaluation of intracoronary abciximab infusion and aspiration thrombectomy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(3): 478-486.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 128 页)

- [8] Kuipers F, Bloks VW, Groen AK. Beyond intestinal soap-bile acids in metabolic control[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(8): 488-498.
- [9] Parséus A, Sommer N, Sommer F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor[J]. *Gut*, 2017, 66(3): 429-437.
- [10] Huang F, Zheng X, Ma X, et al. Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4971.
- [11] 刘雅蓉, 邵倩, 张慧慧, 等. 丹皮酚上调小凹蛋白-1 抑制 NF-κB 通路减轻动脉粥样硬化模型大鼠主动脉血管内皮炎症的作用[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(11): 2578-2585.
- [12] 董兆旻, 谢先梅, 孙颖, 等. 丹皮酚对高脂血症大鼠肝脏脂质代谢及自噬的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2018, 37(5): 50-54.
- [13] Trabelsi MS, Lestavel S, Staels B, et al. Intestinal bile acid receptors are key regulators of glucose homeostasis[J]. *Proc Nutr Soc*, 2017, 76(3): 192-202.
- [14] Song P, Rockwell CE, Jy C, et al. Individual bile acids have differential effects on bile acid signaling in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 283(1): 57-64.
- [15] Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, et al. Risk of hypercholesterolemia for cardiovascular disease and the population attributable fraction in a 24-year Japanese cohort study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(1): 95-107.
- [16] 宋珂, 侯彦宏, 杨会, 等. ApoE 基因敲除小鼠疾病模型的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(18): 42-44.
- [17] Wu H, Song A, Hu W, et al. The anti-atherosclerotic effect of paeonol against vascular smooth muscle cell proliferation by up-regulation of autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 8: 948.
- [18] Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 225-245.
- [19] Liu J, Li Y, Sun C, et al. Geniposide reduces cholesterol accumulation and increases its excretion by regulating the FXR-mediated liver-gut crosstalk of bile acids[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104631.
- [20] Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota[J]. *Microbiology*, 2010, 156(Pt 11): 3216-3223.
- [21] Martinot E, Sèdes L, Baptissart M, et al. Bile acids and their receptors[J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 56: 2-9.
- (此文编辑 许雪梅)