

# 重组人尿激酶原联合硝酸甘油对急性 ST 段抬高型心肌梗死经冠脉介入后无复流的疗效

王永, 胡晴, 邸涛, 王永军, 胡建军, 高江彦, 吕培

河北省胸科医院心内科, 河北 石家庄 050041

**摘要:** **目的** 探讨重组人尿激酶原联合硝酸甘油对急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者经冠状动脉介入 (PCI) 后无复流的疗效。**方法** 选取 2017 年 5 月至 2019 年 5 月收治的急性 STEMI 患者 82 例, 以随机数字表法分为对照组与观察组, 各 41 例。对照组于梗死动脉的远端通过靶向灌注导管注入替罗非班联合硝酸甘油, 后实施 PCI 治疗。观察组则于梗死动脉的远端通过靶向灌注导管注入硝酸甘油与重组人尿激酶原混合液, 后实施 PCI 治疗。心肌梗死溶栓实验 (TIMI) 血流  $\leq$  II 级判断为无复流, 对比两组心肌灌注情况、心功能、心脏不良事件及住院期间出血事件。**结果** 观察组 TIMI 分级优于对照组 ( $Z=2.338, P=0.019$ ), 无复流发生率低于对照组 (7.32% vs 26.83%,  $\chi^2=5.513, P=0.019$ ), ST 段回落  $>70\%$  的发生率高于对照组 (95.12% vs 78.05%,  $\chi^2=5.145, P=0.023$ )。治疗后观察组左室收缩末期容积、左室舒张末期容积均低于对照组, 左心室射血分数高于对照组 ( $P<0.01$ )。观察组心脏不良事件总发生率低于对照组 (4.88% vs 21.95%,  $\chi^2=4.770, P=0.029$ )。两组住院期间出血事件总发生率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** 相比替罗非班, 在 PCI 中于梗死动脉远端经靶向灌注导管注入重组人尿激酶联合硝酸甘油, 可增强急性 STEMI 患者的心肌灌注水平, 改善无复流情况与患者心功能, 降低心脏不良事件与出血事件发生风险。

**关键词:** 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 重组人尿激酶原; 硝酸甘油; 无复流; 心功能

**中图分类号:** R542.2<sup>+</sup>2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)02-0155-04

## Effect of recombinant human prourokinase combined with nitroglycerin on no-reflow after percutaneous coronary intervention in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction

WANG Yong, HU Qing, DI Tao, WANG Yong-jun, HU Jian-jun, GAO Jiang-yan, LYU Pei

Department of Cardiology, Hebei Provincial Chest Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050041, China

Corresponding author: LYU Pei, E-mail: 25506573@qq.com

**Abstract: Objective** To explore the effects of recombinant human prourokinase (rhPro-Uk) combined with nitroglycerin on no-reflow after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** Eighty-two patients with acute STEMI admitted to hospital from May 2017 to May 2019 were enrolled and randomly divided into control group and observation group ( $n=41$ , each). In control group, tirofiban with nitroglycerin was injected through a targeted perfusion catheter at the distal end of infarcted artery, and then PCI was performed. In observation group, nitroglycerin combined with rhPro-uk was injected through a targeted perfusion catheter at the distal end of infarcted artery, followed by PCI. No-reflow was judged as TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction Trail) blood flow  $\leq$  grade II. Myocardial perfusion, cardiac function, adverse cardiac events and bleeding events during hospitalization were compared between two groups. **Results** Compared with control group, TIMI flow grade was better ( $Z=2.338, P=0.019$ ) and the incidence of no-reflow in observation group was lower (7.32% vs 26.83%,  $\chi^2=5.513, P=0.019$ ), and the incidence of ST segment reduction  $>70\%$  was higher (95.12% vs 78.05%,  $\chi^2=5.145, P=0.023$ ) in observation group. Compared with control group, left ventricular end-systolic volume and left ventricular end-diastolic volume

decreased, and left ventricular ejection fraction increased in observation group ( $P < 0.01$ ). The total incidence of adverse cardiac events in observation group was significantly lower than that in control group (4.88% vs 21.95%,  $\chi^2 = 4.770, P = 0.029$ ). There was no statistical difference in the incidence of bleeding events during hospitalization between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Compared with tirofiban, rhPro-UK combined with nitroglycerin injected through a targeted perfusion catheter to the distal end of infarcted artery in PCI for acute STEMI patients can enhance the myocardial perfusion level, improve no-reflow condition and cardiac function, also reduce the risk of adverse cardiac events and bleeding events.

**Keywords:** Acute ST-Segment elevation myocardial infarction; Recombinant human prothrombinase; Nitroglycerin; No-reflow; Cardiac Function

**Fund program:** Medical Science Research Project Plan of Hebei Province (20191040)

ST段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI),在心电图上表现为ST段抬高,其发生的基础原因主要与动脉斑块的破裂有关<sup>[1]</sup>。斑块在破裂后可进一步导致微血栓形成,在诱导作用下最终造成血栓,使冠状动脉受阻,出现心肌梗死与心绞痛。经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)为STEMI治疗常用措施,但通过血运重建并不代表能够将完全恢复心肌再灌注<sup>[2]</sup>。一旦急性STEMI发生,人体的责任血管多会有血栓负荷,而对于血栓的清除难度大,加上部分操作存在介入性,容易造成局部发生微血栓,在血流推动下造成远端出现微血管堵塞,使心肌缺血性损伤进一步加剧<sup>[3-4]</sup>。重组人尿激酶原是一种选择性纤维蛋白溶栓剂,作为溶栓剂具有较低的出血倾向,同时又有溶栓作用强、再通率高等优点。本研究将重组人尿激酶原与硝酸甘油联合应用,观察其对急性STEMI患者PCI术后复流的影响。现总结如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2017年5月至2019年5月河北省胸科医院收治的急性STEMI患者82例。纳入标准:均符合《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2012版)》<sup>[5]</sup>中相关诊断标准,确诊为急性STEMI;存在2个及以上相邻的导联ST段抬高情况,胸导联在0.2 mV及以上,肢体导联在0.1 mV及以上;存在重度胸痛情况,且症状持续;疾病发生至拟溶栓治疗时间在6 h以内,至行PCI治疗时间在12 h以内;血清肌钙蛋白上升;入院后均行冠状动脉造影;责任血管的心肌梗死溶栓实验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级在0~I级;本研究已获医院医学伦理委员会审核批准。所有患者与家属均知情并自愿签署知情同意书。排除标准:既往有脑出血情况或近半年内出现过缺血性脑卒中;入组前1个月内接受过外科手术或存在活动性出血情况;凝血功能障碍;血小板严重减少;肝、肾功能严重不全;冠状

动脉搭桥手术患者;可疑主动脉夹层患者;既往行静脉溶栓补救PCI手术患者;对本研究所用药物过敏者。采用随机数字表法分为对照组与观察组各41例。对照组男26例,女15例;年龄38~79(57.95±5.31)岁;合并症:高血压25例,糖尿病18例,高脂血症30例。观察组男27例,女14例;年龄39~80(58.14±5.28)岁;合并症:高血压27例,糖尿病19例,高脂血症29例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** (1)两组用药、冠状动脉造影与PCI术:所有患者依据STEMI国内外诊疗指南予以低分子肝素钙(深圳赛保尔生物药业,国药准字H20060190,规格1 ml:5 000 AXa U)、氯吡格雷[赛诺菲(杭州)制药,国药准字H20056410,规格75 mg]及阿司匹林(内蒙古海天制药,国药准字H15020261,规格300 mg)常规治疗。其中术前阿司匹林负荷量为300 mg,术后维持100 mg;术前氯吡格雷负荷量为600 mg,术后维持75 mg;术中通过低分子肝素行抗凝治疗,剂量为100 U/kg。经桡动脉作冠状动脉造影,以30帧/s作帧数采集,同时依据急诊PCI术国内外相关指南进行冠状动脉的血运重建。(2)治疗:对照组于梗死动脉的远端通过靶向灌注导管注入替罗非班(石药集团恩必普药业,国药准字H20183440,100 ml)联合硝酸甘油(广州白云山明兴制药,国药准字H44020569,1 ml:5 mg),替罗非班剂量0.25 ml/kg,硝酸甘油剂量3 μg/kg,后实施PCI治疗。观察组则于梗死动脉的远端通过靶向灌注导管注入硝酸甘油与重组人尿激酶原(上海天士力药业,国药准字S20110003,5 mg)混合液,硝酸甘油剂量与对照组一致,重组人尿激酶原剂量为20 mg,后实施PCI治疗。

**1.3 评价指标** (1)心肌灌注情况:在PCI术毕即对两组心肌灌注情况作评估,其中TIMI分级为未有超过闭塞位置的前向血流为0级;有微弱越过闭塞位置的前向血流为I级;有延迟或是缓慢的前向血流,并可充盈远端血管床为II级;前向血流显示正常,远

端血管床彻底充盈为Ⅲ级。ST段回落>70%情况为PCI术毕90 min时ST段回落超过70%。TIMI血流≤Ⅱ级判断为无复流。(2)心功能:借助超声心动图记录两组术前、术后1个月时左室收缩末期容积、左室舒张末期容积以及左室射血分数等心功能指标。(3)心脏不良事件:统计两组术后30 d内发生的心脏不良事件情况,包含心绞痛、心肌梗死、心律失常、心源性休克及心力衰竭等。(4)住院期间出血事件:参考TIMI分级标准评估,其中临床可观察到出血或颅内出血,Hb降低50 g/L及以上为大出血;临床可观察到出血,Hb降低30~50 g/L为小出血;临床可观察到出血,Hb降低30 g/L为微出血。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件处理数据。计数资料以例(%)表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本t检验;等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 心肌灌注情况 观察组TIMI分级优于对照组,

表2 两组治疗前后心功能对比 ( $n=41, \bar{x} \pm s$ )

组别	左室收缩末期容积(ml)		左室舒张末期容积(ml)		左心室射血分数(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63.14 ± 6.52	49.52 ± 6.68	123.76 ± 8.75	90.31 ± 8.95	28.36 ± 2.81	57.02 ± 5.26
对照组	63.09 ± 6.49	56.14 ± 7.52	123.81 ± 8.69	104.24 ± 8.62	28.41 ± 2.76	52.16 ± 4.93
t值	0.035	4.214	0.026	7.178	0.081	4.317
P值	0.972	<0.001	0.979	<0.001	0.935	<0.001

表3 两组心脏不良事件对比 ( $n=41$ ,例)

组别	心绞痛	心肌梗死	心律失常	心源性休克	心力衰竭	总发生[例(%)]
观察组	1	0	1	0	0	2(4.88)
对照组	3	1	2	1	2	9(21.95)
$\chi^2$ 值						4.770
P值						0.029

表4 两组住院期间出血事件对比 ( $n=41$ ,例)

组别	大出血	小出血	微出血	总发生[例(%)]
观察组	1	0	4	5(12.20)
对照组	0	2	4	6(14.63)
$\chi^2$ 值				0.105
P值				0.746

## 3 讨论

心肌梗死患者行PCI治疗后无复流发生率约为24.3%,同时大部分血栓负荷严重患者均有无复流现象。无复流的病理生理形成过程均较复杂,通常是由多因素共同作用形成<sup>[6]</sup>。而在各因素作用下,机体的微循环发生改变,从而导致无复流现象发生。因无复流多预示心血管不良事件及心室重构等情况的发

生,国内外对于无复流现象的预防或慢血流/无复流现象尽早纠正的研究一直在不断进行<sup>[7-8]</sup>。

本研究对照组通过靶向灌注导管对梗死动脉远端使用替罗非班,相比以往采用的非选择性通过指引导管用,可有效防止STEMI患者发生慢血流与无复流现象<sup>[9]</sup>。同时两组所用的硝酸甘油对冠状动脉存在选择性的扩张效果,能够改善动脉痉挛症状<sup>[10]</sup>。此外,硝酸甘油对缺血心肌血供具有改善作用,可减少心肌耗氧量,降低心脏负荷<sup>[11]</sup>。而观察组使用重组人尿激酶原替代替罗非班治疗,作为尿激酶前体,重组人尿激酶原可使血栓纤维表层纤维酶原有效激活,因其对于游离纤溶酶原不具备突出活性,故不易造成出血事件,具有较高的安全性<sup>[12]</sup>。有报道称行PCI治疗后经冠状动脉予以小剂量的链激酶,能够缩小梗死区域面积,同时可改善左心室功能<sup>[13]</sup>。且对PCI术前通过尿激酶进行溶栓,当介入治疗实施时,微血栓及药物能够顺血流抵达动脉的末端,彻底实现溶栓<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,观察组TIMI分级优于对照组,ST段回落>70%的发生率高于对照组,表明通

2.2 心功能 观察组治疗后左室收缩末期容积、左室舒张末期容积低于对照组,左心室射血分数高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表2。

2.3 心脏不良事件 观察组心脏不良事件总发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

2.4 住院期间出血事件 两组住院期间出血事件总发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

表1 两组心肌灌注情况对比 ( $n=41$ )

组别	TIMI分级(例)				ST段回落>70% [例(%)]
	0级	I级	II级	III级	
观察组	0	1	2	38	39(95.12)
对照组	1	3	7	30	32(78.05)
Z/ $\chi^2$ 值					5.145
P值					0.023

过重组人尿激酶原联合硝酸甘油可有效增强急性 STEMI 患者心肌灌注效果。而本研究心功能评估结果显示,两组治疗后心功能均有明显改善,且观察组治疗后左室收缩末期容积、左室舒张末期容积均低于对照组,左心室射血分数高于对照组,表明与使用替罗非班相比,使用重组人尿激酶原对急性 STEMI 患者心功能的改善作用更突出。动物实验已证实,使用重组人尿激酶原具较高的血栓再通率,同时对于脑血管的出血与凝血机制并无明显影响,抑制凝血因子Ⅲ以及Ⅶ的时间较短,整体上对于纤溶系统的平衡影响较小,因此不易造成出血<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示,观察组心脏不良事件总发生率低于对照组,而两组住院期间出血事件均较少,表明替罗非班与重组人尿激酶原用于急性 STEMI 治疗,溶栓后出血风险均较低,同时相比替罗非班,使用重组人尿激酶原治疗能够有效减少心脏不良事件的发生,预后效果更佳。

综上所述,相比替罗非班,使用重组人尿激酶原联合硝酸甘油可增强急性 STEMI 患者的心肌灌注水平,改善无复流情况与患者心功能,降低心脏不良事件与出血事件发生率,临床应用价值较高。

#### 参考文献

- [1] 晋辉,杨长宝,曾辉,等.重组人尿激酶原在急性心肌梗死患者恢复期梗死相关动脉择期介入治疗中的应用[J].中国临床医生杂志,2018,46(9):1052-1054.
- [2] 章敏学,郑巨克,章建梁.青年 ST 段抬高型心肌梗死患者行直接经皮冠状动脉介入治疗的短期及长期结局[J].中华全科医学,2018,16(10):1600-1603.
- [3] 杨广龙,周会霞,杨波.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[J].安徽医药,2018,22(12):2453-2457.
- [4] 顾磊,李振华,王晓田,等.急性 ST 段抬高型心肌梗死尿激酶原溶栓后早期介入与直接介入疗效对比研究[J].中国心血管病研究,2017,15(5):433-436.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J].中华危重症医学杂志(电子版),2012,5(3):18-26.
- [6] 郑望,邓兵,沈琳,等.重组人尿激酶原联合替罗非班在高血栓负荷急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中的应用效果[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(5):91-93,98.
- [7] 郝清卿,王立立,安少波,等.重组尿激酶原联合替罗非班在急性心肌梗死介入治疗中的作用[J].中国临床药理学杂志,2017,33(21):2098-2100.
- [8] 刘大一,孟玲丽,李颖.急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死血栓抽吸后临界病变是否即刻植入支架预后研究[J].中国临床研究,2019,32(11):1476-1479.
- [9] 李爱琴,晋辉,杨长宝,等.急性心肌梗死恢复期患者经靶向灌注导管于梗死相关动脉远端用药后冠脉介入治疗的疗效分析[J].中国临床医生杂志,2018,46(6):662-664.
- [10] 王希任,邵静波,李树新,等.不同剂量硝酸甘油及肝素对经桡动脉冠状动脉介入治疗患者桡动脉痉挛的影响[J].山东医药,2016,56(5):46-48.
- [11] 刘文武,马宾,钱钧,等.吡那地尔联合硝酸甘油对兔缺血再灌注心肌的保护作用[J].西部医学,2018,30(3):324-329.
- [12] 李晨曦,周静,李飞,等.重组人尿激酶原对 STEAMI 患者急诊 PCI 术中无复流的影响[J].医学综述,2016,22(7):1421-1423.
- [13] 原斌.重组链激酶或尿激酶联合替罗非班治疗老年急性心肌梗死患者的临床观察[J].血栓与止血学,2019,25(1):65-66,68.
- [14] 刘志远,张金盈,刘江波,等.经靶向灌注导管冠状动脉内尿激酶原溶栓治疗 STEMI 的效果及预后观察[J].临床心血管病杂志,2019,35(4):339-343.
- [15] 张春龙,彭绪东.重组人尿激酶原治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床研究[J].心肺血管病杂志,2017,36(6):436-439.
- [16] 高海英,高小冬,黄红丽,等.重组人尿激酶原对 ST 段抬高型急性心肌梗死患者血浆纤溶因子及血管再通的影响[J].解放军医药杂志,2016,28(8):65-68.

收稿日期:2020-05-22 修回日期:2020-06-09 编辑:石嘉莹