

冠状动脉微血管功能障碍对STEMI患者PPCI术后恢复的影响及其治疗学进展

莫雁飞^{1,2}, 于宗良^{2*}

1. 郎溪县人民医院 心血管内科, 安徽 宣城 242100

2. 江苏大学附属昆山医院(昆山市第一人民医院)心血管内科, 江苏 苏州 215300

摘要: 随着我国人口老龄化进程加速及居民生活方式的转变, 冠心病的发病率逐年升高。其中, ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)是冠心病的严重类型, 严重危害人们生命健康。直接经皮冠状动脉介入治疗(PPCI)是急性心肌梗死患者的首选治疗方式, 在国内外已广泛应用。然而, 尽管该疗法可有效地开通心外膜大血管恢复血供, 但仍有部分患者因发生冠状动脉微循环功能障碍导致远期不良心血管事件的发生。因此预防和治疗冠状动脉微循环功能障碍是诊治急性心肌梗死不可回避且亟待解决的关键科学问题, 具有重要的临床应用价值。现就冠状动脉微循环障碍对急性STEMI的影响及其治疗学研究进展做一综述, 为STEMI中冠状动脉微循环障碍的诊疗新策略提供理论依据和有益的思路。

关键词: ST 段抬高型心肌梗死; 直接经皮冠状动脉介入治疗; 冠状动脉微血管功能障碍; 治疗学

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)08-1533-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.030

Effect of coronary microvascular dysfunction on postoperative recovery of PPCI in patients with STEMI and its therapeutics progress

MO Yanfei^{1,2}, YU Zongliang²

1. Department of Cardiovascular Medicine, people's Hospital of Langxi County, Xuancheng 242100, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, Kunshan Hospital affiliated to Jiangsu University (The First People's Hospital of Kunshan City), Suzhou 215300, China

Abstract: With the acceleration of population aging and the change of the lifestyle of the residents, the incidence of coronary heart disease is rising gradually. ST-segment elevation myocardial infarction is a serious type of coronary heart disease, which seriously endangers people's life. Primary percutaneous coronary intervention is the first choice for acute myocardial infarction and has been effectively opened. The epicardial large vessel, but there are still some patients with coronary microcirculation dysfunction leading to long-term adverse cardiovascular events. Therefore, the prevention and treatment of coronary microcirculation dysfunction is an unavoidable problem in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. The acute ST-segment of the coronary artery microcirculation disorder is now on the acute segment of the coronary artery. The effect and treatment of elevation myocardial infarction were reviewed to provide evidence for the diagnosis and treatment of coronary microcirculation obstruction.

Key words: St-segment elevation myocardial infarction; direct percutaneous coronary intervention; coronary artery microvascular dysfunction; therapeutics

急性心肌梗死(AMI)发生率高、致死率高、危害性大, 严重危害人们生命健康, 造成巨大的经济社会负担。《中国心血管病报告 2017》显示, 自 2002 年—2015 年我国社会 AMI 的发病率和死亡

率呈逐年双上升趋势^[1]。ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)是因斑块破裂、侵蚀诱发血栓形成而引起冠状动脉闭塞, 诱发相应的心肌持续缺血缺氧而导致心肌细胞坏死的一组综合征^[2], 再灌注治疗是

收稿日期: 2018-05-16

基金项目: 江苏大学临床医学科技发展基金(编号 JLY20140059)

第一作者: 莫雁飞(1983—), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为冠心病基础与临床。Tel:13329295780 E-mail:37284877@qq.com

*通信作者: 于宗良, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病基础与临床。E-mail:zl-yu@sohu.com

STEMI 患者的临床首选治疗方案。自从 1984 年我国完成了第一例经皮腔内冠状动脉成形术 (PTCA), 随后冠心病介入治疗逐步增多并广泛应用。随着社会经济水平的逐步提高, 对 STEMI 发病机制的深入研究以及介入治疗技术、器械的进步, 更多的 STEMI 患者接受直接经皮冠状动脉介入治疗 (PPCI)。诊疗技术的飞速发展使得血供重建成功率大幅度提升, STEMI 的救治成功率也稳步提高。近年倡导的胸痛中心建设被更多的临床医师和医院行政管理者充分认可, 胸痛中心在 STEMI 患者的治疗中发挥着越来越重要的作用, 使得 PPCI 的数量直线上升。但值得注意的是, 尽管接受 PPCI 的患者数量在提升, 但 STEMI 患者的院内死亡率^[3]及 AMI 患者总体死亡率却未有显著的下降^[1], 2015 年发表在《柳叶刀》杂志的一项回顾性研究 CHINA-PEACE 结果显示近 10 年我国 AMI 患者住院死亡率持续在 10% 以上, 远高于同期西方发达国家 5%~6% 的水平^[4]。有研究表明, 即便 STEMI 患者 PPCI 术后达到 TIMI 3 级的冠脉血流, 仍有 30% 的患者出现冠状动脉微血管功能障碍 (CMD)^[5], 影响患者心功能并导致远期不良心血管事件的发生。因此, 预防和治疗冠状动脉微循环功能障碍是诊治急性心肌梗死的关键科学问题, 具有重要的临床意义。

1 CDM 对 STEMI 患者预后的影响

STEMI 患者最终的心肌损伤程度与缺血面积、时间以及心肌层面的血流恢复密切相关。心肌层面的血流恢复被定义为微循环的再灌注, 微循环的成功再灌注是决定 STEMI 患者 PPCI 实际疗效及预后的重要因素之一^[6]。冠状动脉微循环由前小动脉 (直径 100~500 μm) 和微小动脉 (直径 < 100 μm)、毛细血管 (直径 < 8 μm) 共同构成, 当微循环结构或功能发生异常时心肌灌注减少引起心肌缺血、缺氧称作 CMD, 与不良心血管事件 (MACEs) 的发生密切相关^[7]。取决于不同的检测手段和患者因素, CMD 的发生率约 5%~50%, 发生 CMD 的 PPCI 患者预后较差, 导致住院率、死亡率的升高^[8]。一方面, 心肌梗死冠状动脉阻塞后缺血本身会导致微循环毛细血管内皮损伤, 无氧糖酵解导致内皮细胞酸中毒和钙超载, 合成大量过氧化物及炎症介质。当缺血时间大于 20 min, 内皮细胞开始肿胀变形, 冠脉微血管舒缩反应能力丧失^[9]。在冠脉血流恢复后, 再灌注效应在改善心肌缺血的同时会在局部形

成大量的超氧化物及炎症介质, 细胞内的氧自由基迅速增加、钙超载, 引起不可避免的细胞损伤^[10], 从而使微循环的有效灌注面积显著下降, 称之为缺血再灌注损伤。另一方面, 在 PPCI 过程中因为球囊及支架挤压动脉粥样硬化斑块会导致医源性的斑块破裂, 斑块破裂后微栓子及微血栓可引起毛细血管机械性阻塞和痉挛加重 CMD, 值得注意的是导致 CMD 的机制不仅包括栓塞物导致的机械阻塞, 还包括大量炎性递质的参与^[11]。因此, 当 STEMI 发生时, 不仅要及时开通梗死相关动脉, 更需要在 PPCI 术中注意保护、改善微循环功能、防止 CMD 发生, 发生 CMD 后给予及时的治疗也是 STEMI 救治的重点。

2 冠状动脉微血管功能评价方法

随着影像诊断学及冠脉内多普勒导丝技术的发展, STEMI 患者 PPCI 术后冠状动脉微循环障碍的评价方法已经有了长足的进步, 主要有以下两大类。

2.1 有创评价方法

2.1.1 冠状动脉血流储备 (CFR) 与微循环阻力指数 (IMR) 有多普勒导丝法及热稀释法两种, 临床多采用多普勒导丝法。多普勒导丝带有压力、热敏感器, 能被送至冠状动脉远端。不过 CFR 易受到冠状动脉狭窄程度的影响, 在没有大血管阻塞的情况下, CFR 降低可以反映微循环功能异常, 因此在临床上更适用于鉴别心脏 X 综合征而不适用于 PPCI 术后的微循环评价。IMR 不受血管狭窄及血流动力学影响, 能够很好的反应冠脉微循环阻力 (CMVR)^[12], 与 CFR 比较可以较为精确的测量 CMVR^[13], IMR 还能矫正冠脉严重狭窄导致的试验误差^[14]。一般认为其正常值小于 25, 大于 25 可以判断冠状动脉微血管功能受损^[15]。IMR 能真实的反应微循环功能, 是侵入性检查微循环功能的“金标准”, 重复性好、可靠性高, 可以指导临床工作。

2.1.2 校正的 TIMI 血流帧数计数 (CTFC) 由 TIMI 分级发展而来, 常被用于半定量评价心外膜血管的前向血流速度^[16]。TIMI 心肌灌注分级 (TMPG) 着眼于冠脉造影时对比剂能否达到并通过微循环区域以及其显影开始到消失的速度, 可将心肌灌注分为 0~3 级^[17], 对于 PPCI 术后的 STEMI 患者, TMPG 与左心室功能相一致, 可反应心肌是否存活, 与预后有明显相关性^[18]。心肌呈色分级 (MBG) 与 TMPG 类似, 也能反映 PPCI 患者的预后^[19]。TIMI 心肌灌注帧数计算 (TMPFC), TMPFC 是 2010 年上海交

大附属仁济医院心内科团队提出的,是目前唯一、定量、直接的通过造影剂微循环显影来评价微循环的办法。具体方法为:通过计算帧数客观量化造影剂进出心肌的染色时间^[20],通过临床试验证实TMPFC评价冠状动脉微循环功能与CMR有良好的 consistency^[21-24],并且证实TMPFC比TMPG有更好的敏感性(敏感性85.3%,特异性相似75%),已经在临床推广应用^[25-26]。

2.2 无创检测方法

2.2.1 心电图 抬高的ST段回落(ST-segment resolution, STR)也可以作为一个指标用来评价再灌注的成功。STEMI患者PPCI术后如果心肌再灌注良好,ST段会迅速下降;而再灌注不良的患者ST段则不能下降,甚至比原来更加抬高。有研究建议将STR < 50%或STR < 70%定义为再灌注不良^[27],即便PPCI术后造影MBG达到2~3级或者TIMI3级,仍然有近1/3的患者无法达到完全STR^[28]。

2.2.2 心肌声学造影(MCE) MCE通过注射声学对比剂,当对比剂到达冠脉循环后在超声心动图上可见到心肌内云雾状影像增强,反映心肌微血管功能正常及心肌存活。MCE的临床应用主要是对AMI后再灌注治疗的评价,包含测定心肌危险面积及梗死面积^[29]。Rocchi等^[30]发现MCE与单光子发射计算机断层成像术(SPECT)评价微循环的结果对照具有良好的相关性。此外,MCE具有实时、无创床边检测、可重复性等优点。但是其也存在不足和局限性,如微气泡造影剂的影响、影响后壁心肌灌注的评价等。所以,尽管已经有与AMI相关的临床试验,但MCE的临床应用仍然受到诸多限制。

2.2.3 SPECT、正电子发射型计算机断层显像(PET)和心血管磁共振(CMR) SPECT诊断心肌缺血有很高的特异性和敏感性,局限是由于空间分辨率较差以及无法解决组织衰减产生的伪影,导致定量检测不准确。PET已经被证明是测定心肌血流量(MBF)的可靠方法^[31-32],还能够同时对心肌整体和局部的冠状动脉微循环做出评估。SPECT和PET常被用来测定心肌灌注储备^[33-34],然而由于心脏及呼吸运动产生伪影,使得PET用于心脏检测具有挑战性。CMR被认为是目前评估心肌微循环灌注最为特异的方法,通过外周静脉注射磁性对比剂可以鉴别AMI心肌灌注的缺失。有研究证实CMR评估的CMD与左室射血分数、梗死面积比较能更好

地预测AMI患者的MACEs发生率^[35]。SPECT、PET和CMR检测耗时较长,人工及经济成本高,不适用于AMI术后的实时检查。只能在高度专业化的中心来进行,技术不容易获得,因此不适用于PPCI术后常规的CMD评价。

3 治疗方法

心外膜大血管血运重建并非再灌注治疗的终点。冠脉微循环是心肌细胞物质代谢的重要场所,其功能障碍及结构受损是导致PPCI术后预后欠佳的独立危险因素^[36-37]。因此预防及改善PPCI术后CMD受到越来越多的临床医师重视。

3.1 药物治疗

3.1.1 他汀类药物 他汀类药物在动脉粥样硬化性心血管防治中已经显示了巨大益处,从最初的单纯调脂、稳定斑块到近年发现其具有抗炎症、抗氧化、抗血小板聚集、保护内皮作用,已被众多研究证实^[38-40]。有研究发现术前服用高剂量他汀(阿托伐他汀80 mg)或较低剂量他汀(阿托伐他汀10 mg)能够改善CMD^[41]。顾海波^[42]也发现早期给予大剂量应用阿托伐他汀能显著改善AMI患者的CMD及心室重塑。

3.1.2 β 受体阻滞剂 β 受体阻滞剂在应激状态下能降低心肌耗氧量,可以通过增加左室舒张期时间来改善冠脉动脉灌注。有研究及荟萃分析显示 β 受体阻滞剂能改善冠脉微循环的内皮功能,减少微血管性心绞痛的发作次数^[43-44]。王锦纹等^[45]发现长期服用 β 受体阻滞剂可改善AMI患者PPCI术后无复流情况。近年还有研究表明术前静脉注射 β 受体阻滞剂可以改善心功能、增加左室射血分数并降低术后ICD需求^[46]。

3.1.3 抗血小板治疗 抗血小板药物的使用是基于微血管阻塞(Microvascular occlusion, MVO)时血小板活化发挥核心作用。糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂(GPI)的应用,特别是阿昔单抗,在早期的动物^[47]和人类^[48]的研究中已经证明再灌注治疗前给药可以改善心肌灌注,减少梗死面积,证实可通过此作用改善MVO。Marzilli等^[49]在2003年发现阿昔单抗可迅速改善ACS患者的冠状动脉血流(CBF),主要是因为冠状动脉微循环功能得以改善。On-Time-2试验证实术前静脉注射替罗非班也可改善PPCI术中的无复流现象^[51-50]。PLATO研究显示替格瑞洛与氯吡格雷相比能够更有效地抑制AMI患者血小板聚集率,改善预后^[52]。付冰等^[53]也证实

AMI 患者术前选用替格瑞洛抗血小板可以显著改善 PPCI 术后的心肌微循环, 究其原因可能与替格瑞洛能延迟腺苷清除及增强腺苷作用有关^[54]。

3.1.4 腺苷 腺苷是内源性嘌呤核苷, 因其潜在的多种药理作用已经被用于预防 MVO, 包括心肌调节、小动脉扩张、抑制中性粒细胞黏附和迁移、抑制血小板激活与氧自由基生成^[55]。AMISTAD 试验表明, 溶栓前静脉注射腺苷可以减少前壁 STEMI 的心肌梗死面积。AMISTAD-II 试验也表明在溶栓及急诊 PCI 治疗前静脉注射腺苷能有效减少 AMI 患者 PPCI 术后 6 月的 MACE。另有研究表明在 STEMI 早期 (<3~4 小时) 患者冠脉内大剂量注射腺苷可以改善 CMD, 但近期有荟萃分析认为与安慰剂比较腺苷未能降低患者远期死亡风险^[56]。因此尚需进一步研究验证其疗效。

3.1.5 钙通道拮抗剂 钙通道拮抗剂可能通过松弛平滑肌细胞和内皮细胞介导血管扩张而改善 CBF, 也可能通过负性肌力及频率降低心肌耗氧, 并可减少再灌注时的氧自由基损害, 进而降低 CMD^[57]。但早期有不同观点认为在已经存在 CMD 的患者冠脉内注射地尔硫卓不能有效地改善冠脉血流^[58]。而近期的研究表明钙通道阻滞剂与他汀类联用可以改善冠脉微循环的内皮功能^[59]。因此, 需要更多的循证医学研究进一步证实。

3.1.6 尼可地尔 于波等^[60]发现 K^+ -ATP 通道是否开放与 PCI 术后的无复流密切相关。尼可地尔是一种类硝酸酯的 ATP 依赖的钾通道开放剂, 能够直接扩张冠脉微血管, 对介入治疗过程中心肌损伤患者具有保护作用^[61]。Kostic 等^[62]发现 PPCI 术中应用尼可地尔可以显著改善 CMD。也有研究认为 PPCI 术中早期冠脉内注射尼可地尔, 可以减少急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死术中无复流的发生, 并改善患者 6 个月后的左室重构^[63]。

3.1.7 硝普钠和硝酸酯 硝普钠是 NO 直接供体, 有强大的小动脉扩张作用。冠脉内直接注射可以改善心肌微循环^[64]。关于硝酸酯与微循环的研究较少, 发现其改善微循环效果不显著^[65]。

3.1.8 山莨菪碱与天然药物 Fu 等^[66-67]研究发现山莨菪碱用于冠脉内直接注射可增加冠脉血流、改善心肌灌注、扭转无复流现象。我国学者近期的临床试验也证实在冠脉内直接注射山莨菪碱有效, 如果联合应用地尔硫卓可进一步改善心肌灌注^[68]。还有研究表明, 针对 STEMI 患者, PPCI 术前给予大

剂量他汀、术中给予血栓抽吸、冠脉内注射 GPI 及腺苷等综合手段可显著改善心肌层面的灌注及减低 6 个月 MACEs^[69]。另有学者发现术前服用负荷剂量的中药通心络, 可以显著降低 PPCI 术中无复流现象及术后心肌梗死面积, 但对 MACEs 无影响^[70]。

3.2 非药物手段

PCI 术中微栓子导致微栓塞是诱发 CMD 加重的原因之一, 血栓抽吸是减少冠脉血栓负荷、减低 PCI 手术相关性微栓塞的常用手段。TAPAS 研究入选了 1071 例患者, 结果显示血栓抽吸组能改善 1 年预后^[71]。Svilaas 等^[72]发现血栓抽吸能够降低 CMD, 改善心肌水平灌注。不过 INFUSE-AMI、TASTE 试验否定了在 PCI 术中常规进行血栓抽吸^[73-74], 现行指南同样不支持常规血栓抽吸, 但对于血栓风险亚组的部分患者是否有益尚需进一步研究证实。缺血后适应 (IpostC) 现象由 Zhao 等^[75]于 2003 年在动物试验中首次发现。Staat 等^[76]在 2005 年第一次将 IPostC 应用于 PPCI 术中, 共入选了 30 例患者, 其中 IPostC 组 14 例, 结果显示: 与常规治疗组相比, IPostC 组的梗死面积显著减少。IpostC 是近年来 AMI 患者 PPCI 术中再灌注保护的研究热点之一, 近期有研究表明 AMI 患者 PPCI 术中应用 IpostC 能够改善冠状动脉再灌注, 减轻缺血-再灌注损伤, 改善心功能及远期预后^[77]。IpostC 在 STEMI 患者 PPCI 术中应用还可以保护内皮细胞功能从而改善冠脉微循环状态, 是其改善心肌灌注的可能机制^[78]。但由于样本量较小, 入选患者可能存在偏倚, IpostC 是否值得在临床推广需要更多的临床试验结果支持。

4 小结与展望

PPCI 术后合并有 CMD 常常提示患者预后欠佳^[79-80]。大量研究显示 CMD 发病率较高, 导致远期心血管不良事件增加。在 PPCI 术中应注意保护微循环功能、术后规范评价微循环功能是临床需要高度关注的问题。目前有众多方法可以针对微循环功能进行客观的评价, 但唯有介入手段在评价微循环功能发现其存在障碍后可直接给予冠脉注射药物进行治疗。TPMFC 技术可以在 PPCI 术后即刻完成, 与 IMR 相比不需要在冠脉内置入多普勒导丝。该方法安全性高、操作简易、方便, 不增加患者经济负担, 发现问题后可及时干预, 可以作为 PPCI 术后即刻评价冠脉微循环功能的重要选择。IpostC 作为一种新兴的预防、改善微循环功能的手术步骤, 尚

需要更大规模的随机对照试验证实。此外,在未来的临床实践中,冠心病的二级预防需要强调他汀、 β 受体阻滞剂、抗血小板药物的规范使用。综上,关注冠状动脉微血管功能障碍对 STEMI 治疗的影响,不仅需要标准化 PPCI 术中评价 CMD 的方法,提高检出率,还要重点考虑药物的实际疗效,更要重视机械手段的综合运用,降低 CMD 的发生率,以利于改善 STEMI 患者的远期预后。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Fuster V, Badimon J J, Chesebro J H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes(2) [J]. N Engl J Med, 326: 310-316.
- [3] Radovanovic D, Erne P. AMIS Plus: Swiss registry of acute coronary syndrome [J]. Heart, 2010, 96 (12): 917-921.
- [4] Li J, Li X, Wang Q, 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 date [J]. Lancet, 2015, 385(9966): 441-451.
- [5] Bonello L, Mokhtar O, Lemesle G, et al. Incidence and predictors of microvascular dysfunction assessed by the index of microcirculatory resistance following primary PCI for ST-elevation myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2011, 146(3): 465-467.
- [6] Hamm C W, Bassand J P, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation :the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(23): 2999-3054.
- [7] Dean J, Cruz S D, Mehta P K, et al. Coronary microvascular dysfunction: sex-spe-cific risk, diagnosis, and therapy [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(7): 406-414.
- [8] Brosh D, Assali A R, Mager A, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality [J]. Am J Cardiol, 2007, 99: 442-445.
- [9] Ito H. Etiology and clinical implications of microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction [J]. Int Heart J, 2014, 55: 185-189.
- [10] Bekkers S C, Yazdani S K, Virmam R, et al. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(16): 1649-1660.
- [11] Marinescu M, Loffler A I, Ouellette M, et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies [J]. JACC Cardiovas Imaging, 2015, 8: 210-220.
- [12] Aarnoudse W, Van den berg P, Van de Vosse F, et al. Myocardial resistance assessed by guidewire-based pressure-temperature measurement: *in vitro* validation [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 62: 56-63.
- [13] Ng M K, Yeung A C, Fearon W F. Invasive assessment of the coronary microcirculation:superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve [J]. Circulation, 2006, 113: 2054-2061.
- [14] Joerg H, Juan C K. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting:from mystery to reality [J]. Eur Heart J, 2012, 33: 2771-2781.
- [15] Martinez G J, Yong A S, Fearon W F, et al. The index of microcirculatory resistance in the physiologic assessment of the coronary microcirculation [J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(Suppl 1): e15-e26.
- [16] Gibson C M, Cannon C P, Daley W L, et al. TIMI frame count:a quantitative method of assessing coronary artery flow [J]. Circulation, 1996, 93 (5): 879-888.
- [17] Choi S Y, Tahk S J, Lian Z X, et al. Comparison of TIMI myocardial perfusion grade with coronary flow reserve for prediction of recovery of LV function and LV remodeling in acute myocardial infarction [J]. Am Coll Cardiol, 2002, 39: 301.
- [18] Wang D, Das T, Leung M, et al. TIMI myocardial perfusion grade predicts myocardial salvage index: insights from a cardiac MRI study [J]. Heart Lung Circ, 2011, 20: S151-S152.
- [19] Goto K, Takagi A, Arai K, et al. Noninvasive assessment of myocardial damage after acute anterior myocatlial infarction: myocardial blush grade in conjunction with analysis of coronary flow pattern [J]. Heart Vessels, 2010, 25: 299-305.
- [20] Ding S, Pu J, Qiao Z Q, et al. TIMI myocardial perfusion frame count: a new method to assess myocardial perfusion and its predictive value for short-term prognosis [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 75: 722-732.
- [21] Shen L H, Wan F, Shen L, et al. Pharmacoinvasive therapy for ST elevation myocardial infarction in China: a pilot study [J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33: 101-108.

- [22] Pu J, Ding S, Shan P, et al. Comparison of epicardial and myocardial perfusions after primary coronary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction in patients under and over 75 years of age [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2010, 22: 295-302.
- [23] Pu J, Shan P, Ding S, et al. Gender differences in epicardial and tissue-level reperfusion in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215: 203-208.
- [24] Ge H, Pu J, Ding S, et al. Value of TIMI myocardial perfusion frame count for prediction of microvascular dysfunction in reperfused STEMI patients, view of cardiac magnetic resonance early after reperfusion [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111: 40B-B.
- [25] He B, Ding S, Qiao Z, et al. Influence of microvascular dysfunction on regional myocardial deformation post-acute myocardial infarction: insights from a novel angiographic index for assessing myocardial tissue-level reperfusion [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32: 711-719.
- [26] Ge H, Ding S, An D, et al. Frame counting improves the assessment of post-reperfusion microvascular patency by TIMI myocardial perfusion grade: Evidence from cardiac magnetic resonance imaging [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 360-366.
- [27] Giugliano R P, Sabatine M S, Gibson C M, et al. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 1362-1367.
- [28] Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2004, 110: e506-510.
- [29] Abdelmomeim S S, Dhoble A, Bernier M, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2009, 10: 813-825.
- [30] Rocchi G, Kasprzak J D, Galema T W, et al. Usefulness of power Doppler contrast echocardiography to identify reperfusion after acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87: 278-282.
- [31] Kaufmann B A, Camici P G. Myocardial blood flow by PET: technical aspects and clinical applications [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46: 75-88.
- [32] Camici P G, Rimoldi O E. The clinical value of myocardial blood flow measurement [J]. *J Nucl Med*, 2009, 50: 1076-1087.
- [33] Buechel R R, Kaufmann B A, Tobler D, et al. Non-invasive nuclear myocardial perfusion imaging improves the diagnostic yield of invasive coronary angiography [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 70: 576-584.
- [34] Qayyum A A, Kastrup J. Measuring myocardial perfusion: the role of PET, MRI and CT [J]. *Clin Radio*, 2015, 70: 576-584.
- [35] Wu K C. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14: 68.
- [36] Lerman A, Holmes D R, Herrmann J, et al. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(7): 788-797.
- [37] Machaalany J, Bertrand O F, O'connor K, et al. Predictors and prognosis of early ischemic mitral regurgitation in the era of primary percutaneous coronary revascularization [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2014, 12(1): 14-23.
- [38] 杨慎先, 杜长春, 李蒙, 等. 瑞舒伐他汀强化降脂治疗对冠状动脉临界病变斑块结构的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(6): 594-598.
- [39] Crea F, Camici P G, Bairey Merz C N. Coronary microvascular dysfunction: an update [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17): 1101-1111.
- [40] 徐健强, 赵国军, 王燕, 等. 阿托伐他汀的抗炎作用及其机制的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(4): 419-423.
- [41] 曾秋棠, 彭显东. 急性心肌梗死与冠状动脉微循环障碍 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(5): 404-406.
- [42] 顾海波. 急性心肌梗死早期大剂量阿托伐他汀干预对冠状动脉微循环障碍及心室重塑的疗效评价 [J]. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2014, 22(2): 367-370.
- [43] Majidinia M, Rasmi Y, Khadem Ansari M H, et al. Metoprolol improves endothelial function in patients with cardiac syndrome X [J]. *Iran J Pharm Res*, 2016, 15(3): 561-566.
- [44] Peller M, Ozierański K, Balsam P, et al. Influence of beta-blockers on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Cardiol J*, 2015, 22(6): 708-716.
- [45] 王锦纹, 陈韵岱, 王长华, 等. β 受体阻滞剂服用史与急性心肌梗死直接经皮冠状动脉介入治疗后无复流的想关性 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(10): 822-826.
- [46] Reinstadler S J, Stiermaier T, Fuernau G, et al. The challenges and impact of microvascular injury in

- ST-elevation myocardial infarction [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14: 432-443.
- [47] Kunichika H, Ben-Yehuda O, Lafitte S, et al. Effects of glycoprotein II b/IIIa inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion: a quantitative myocardial contrast echocardiography study [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 276-283.
- [48] Neumann F J, Blasini R, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein II b/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction [J]. Circulation, 1998, 98: 2695-2701.
- [49] Marzilli M, Sambuceti G, Testa R, et al. Platelet glycoprotein II b/IIIa receptor blockade and coronary resistance in unstable angina [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40: 2102-2109.
- [50] Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2016, 37: 1024-1033.
- [51] Reinstadler S J, Stiermaier T, Fuernau G, et al. The challenges and impact of microvascular injury in ST-elevation myocardial infarction [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14: 432-443.
- [52] Aadell P, James S K, Cannon C P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic obstructive pulmonary disease: An analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4: e002490.
- [53] 付冰, 谷新顺, 汪雁博, 等. 替格瑞洛对非急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后心肌微循环的影响 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(4): 353-357.
- [54] Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wogensen G, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 723-727.
- [55] Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, et al. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2000, 101: 2154-2159.
- [56] Bulluck H, Sirker A, Loke Y K, et al. Clinical benefit of adenosine as an adjunct to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Int J Cardiol, 2015, 202: 228-237.
- [57] Jaffe R, Charron T, Puley G, et al. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention [J]. Circulation, 2008, 117: 3152-3156.
- [58] Sutsch G, Oechslin E, Mayer I, et al. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina [J]. Int J Cardiol, 1995, 52(2): 135-143.
- [59] Zhang X, Li Q, Zhao J, et al. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X [J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(1): 40-44.
- [60] 于波, 贾海波. 急性心肌梗死的心肌保护研究进展 [J]. 心脏病学实践, 2016: 177-181.
- [61] 裴伟娜, 谢瑞芹, 崔炜, 等. 曲美他嗪与尼可地尔对经皮冠状动脉介入治疗相关心肌损伤干预作用的比较 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29: 256-258.
- [62] Kostic J, Djordjevic-Dikic A, Dobric M, et al. The effects of nicorandil on microvascular function in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary PCI [J]. Cardiovasc Ultrasound, 2015, 13: 26.
- [63] 冯春光, 韩冰, 刘奕, 等. 早期冠状动脉内应用尼可地尔对急性前壁心肌梗死患者再灌注无复流和左室重构的影响 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2017, 11: 6-11.
- [64] Zhao S, Qi G, Tian W, et al. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis [J]. J Interv Cardiol, 2014, 27: 356-364.
- [65] Russo G, di Franco A, Lamendola P, et al. Lack of effect of nitrates on exercise tress test results in patients with microvascular angina [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2013, 27(3): 229-234.
- [66] Fu X H, Fan W Z, Gu X S, et al. Effect of intracoronary administration of anisodamine on slow reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120: 1226-1231.
- [67] 蔚永运, 傅向华, 刘君, 等. 冠状动脉内注射山莨菪碱对急性心肌梗死经皮冠脉介入术后缓再血流现象的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28: 295-299.
- [68] Peng Y, Fu X, Li W, et al. Effect of intracoronary anisodamine and diltiazem administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction [J]. Coron Artery Dis, 2014, 25: 645-652.
- [69] Zhou S S, Tian F, Chen Y D, et al. Combination therapy reduces the incidence of no-reflow after primary per-cutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. Geriatr Cardiol, 2015, 12: 135-142.
- [70] Zhang H T, Jia Z H, Zhang J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction

- with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial) [J]. *Chin Med J*, 2010, 123: 2858-2864.
- [71] Vlaar P J, Svilaas T, van der Horst I C, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the thrombus aspiration during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction study (TAPAS): a 1-year follow-up study [J]. *Lancet*, 2008, 371(9628): 1915-1920.
- [72] Svilaas T, Vlaar P J, van der Horst I C, et al. Thrombus aspiration during percutaneous coronary intervention [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 557-567.
- [73] Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona G K, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(17): 1587-1597.
- [74] Stone G W, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial [J]. *JAMA*, 2012, 307(17): 1817-1826.
- [75] Zhao Z Q, Corvera J S, Halkos M E, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(9): 579-588.
- [76] Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart [J]. *Circulation*, 2005, 112(14): 2143-2148.
- [77] 钱国权, 程震峰, 俞海峰, 等. 缺血后适应对急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗患者心肌灌注及预后的影响 [J]. *心电与循环*, 2017, 36(6): 380-383.
- [78] 贾敏, 刘震, 罗义, 等. 缺血后适应对急诊介入治疗急性心肌梗死患者心肌灌注及预后的影响 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2016, 10(12): 1732-1736.
- [79] Baek Y S, Park S D, Kim S H, et al. Clinical and angiographic predictors of microvascular dysfunction in ST-Segment elevation myocardial infarction [J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56(5): 1235-1243.
- [80] Uchida Y, Ichimya S, Ishii H, et al. Impact of admission anemia on coronary microcirculation and clinical outcomes in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Int Heart J*, 2015, 56(4): 381-388.