

罂粟碱联合比伐芦定对急诊PCI术中慢血流/无复流患者血清心肌损伤标志物多指标和近期预后的影响

魏法权¹, 刘学谦^{1*}, 闫变丽², 陈 波³

1. 新乡市第一人民医院 心血管二科, 河南 新乡 453000

2. 新乡市第一人民医院 全科医学科, 河南 新乡 453000

3. 黑龙江省中医药大学附属第一医院 心血管科, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 目的 探讨冠状动脉(以下简称冠脉)内联合应用罂粟碱与比伐芦定对急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术中慢血流/无复流患者血清心肌损伤标志物、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、内皮素-1(ET-1)及转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平和近期预后的影响。方法 回顾性分析新乡市第一人民医院2018年1月—2021年12月收治的90例急诊STEMI行PCI术中慢血流/无复流STEMI患者的临床资料,根据治疗方案不同分为对照组与试验组,每组各45例。两组均常规行冠脉造影与PCI治疗,经球囊预扩张后植入支架。在发生慢血流/无复流时,对照组于冠脉内注入注射用比伐芦定 $0.375\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,试验组在对照组基础上于冠脉内注射盐酸罂粟碱注射液,每次 $3\sim 5\text{ mg}$,体质量 60 kg 以下给予 3 mg ,体质量 60 kg 以上给予 5 mg ,若无复流, $3\sim 5\text{ min}$ 重复1次,重复 $2\sim 3$ 次,总剂量 $\leq 20\text{ mg}$ 。比较两组术后即刻心肌梗死溶栓实验(TIMI)血流分级3级患者占比、校正的TIMI血流帧数(cTFC)、术后24 h ST段完全回落率。分别于PCI术前和术后24 h、7 d时检测两组患者血清心肌损伤标志物[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白I(cTnI)]、HMGB1、ET-1及TGF- β 1水平。术后1个月内统计两组不良心脑血管事件及临床出血事件发生情况。结果 试验组术后即刻TIMI 3级患者占比、术后24 h ST段完全回落率均显著高于对照组($P<0.05$);术后即刻cTFC显著低于对照组($P<0.05$)。两组术后24 h血清CK-MB、cTnI水平均较术前显著升高($P<0.05$),术后7 d较术后24 h均显著降低($P<0.05$);且试验组术后24 h、7 d时血清CK-MB、cTnI水平均显著低于同期对照组($P<0.05$)。两组术后24 h血清HMGB1、ET-1及TGF- β 1水平均较术前显著升高($P<0.05$),术后7 d较术后24 h均显著降低($P<0.05$);且试验组术后24 h、7 d时血清HMGB1、ET-1和TGF- β 1水平均显著低于同期对照组($P<0.05$)。术后1个月内,试验组不良心脑血管事件发生率显著低于对照组(4.44% vs 17.78% , $P<0.05$);试验组与对照组临床出血事件发生率对比(15.56% vs 13.33%),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 冠脉内联合应用罂粟碱与比伐芦定治疗急诊PCI术中慢血流/无复流能有效改善患者冠脉血流情况,减轻心肌损伤与内皮损伤,缓解机体炎症反应,改善患者近期预后。

关键词: 罂粟碱; 比伐芦定; 经皮冠状动脉介入治疗; 慢血流/无复流; 心肌损伤; 高迁移率族蛋白B1; 内皮素-1; 转化生长因子- β 1

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)11-2303-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.019

Effects of papaverine combination with bivarutin on serum myocardial injury markers and short-term prognosis in patients with slow/no-reflow during emergency PCI

WEI Faquan¹, LIU Xueqian^{1*}, YAN Bianli², CHEN Bo³

1. Second Department of Cardiovascular Medicine, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang 453000, China

2. Department of General Practice, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang 453000, China

3. Department of Cardiovascular, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Haerbin 150040, China

Abstract: Objective To investigate the effects of papaverine combined with bivarutin administrated by intracoronary injection on serum myocardial injury markers, high mobility group box-1(HMGB1), endothelin-1(ET-1), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)

收稿日期: 2022-03-03

第一作者: 魏法权(1977—),男,大学本科,副主任医师,研究方向为心血管病研究。E-mail: 1051220566@qq.com

*通信作者: 刘学谦,男,硕士,主治医师,研究方向为心血管病研究。E-mail: dtwangjiang@126.com

and short-term prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing emergency percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** The clinical data of 90 patients with slow flow/no reflow STEMI during emergency PCI admitted to the Xinxiang First People's Hospital from January 2018 to December 2021 were analyzed retrospectively. They were divided into control group and experimental group according to different treatment schemes, with 45 patients in each group. Coronary angiography and PCI were performed routinely in both groups, and stents were implanted after balloon pre dilation. In case of slow blood flow/no reflow, 0.375 mg·kg⁻¹ of Bivarutin for Injection was injected into the coronary artery in the control group, and the Papaverine Hydrochloride Injection was injected into the coronary artery in the experimental group on the basis of the control group, 3—5 mg per time, 3 mg per time for body weight below 60 kg, and 5 mg per time for body weight above 60 kg. If there was no reflow, it was repeated once within 3 to 5 minutes, 2 to 3 times, and the total dose was ≤ 20 mg. The proportion of patients with TIMI blood flow grade 3, corrected TIMI blood flow frames (cTFC), and the complete ST segment fall rate 24 hours after operation were compared between the two groups. Serum myocardial injury markers [creatinine kinase isoenzyme (CK-MB), troponin I (cTnI)], HMGB1, ET-1 and TGF-β1 were detected before PCI and 24 hours and seven days after PCI. The adverse cardiovascular and cerebrovascular events and clinical bleeding events in the two groups were counted within one month after operation. **Results** The percentage of patients with TIMI grade 3 immediately after operation and the rate of complete ST segment regression 24 hours after operation in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The cTFC immediately after operation was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum CK-MB and cTnI in the two groups at 24 hours after operation were significantly higher than those before operation ($P < 0.05$), and at seven days after operation were significantly lower than those at 24 hours after operation ($P < 0.05$). The levels of serum CK-MB and cTnI in the experimental group were significantly lower than those in the control group at 24 hours and 7 days after operation ($P < 0.05$). The levels of serum HMGB1, ET-1 and TGF-β1 24 h after operation in both groups were significantly higher than that before operation ($P < 0.05$), and at seven days after operation they were significantly lower than that of 24 hours after operation ($P < 0.05$). In the experimental group, the levels of serum HMGB1, ET-1 and TGF-β1 at 24 h and 7 d after operation were significantly lower than that of the control group at the same time point ($P < 0.05$). Within one month after operation, the incidence of adverse cardiovascular and cerebrovascular events in the experimental group was significantly lower than that in the control group (4.44% vs 17.78%, $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of clinical bleeding events between the two groups (15.56% vs 13.33%, $P > 0.05$). **Conclusion** The combined use of papaverine and bivalirudin in the coronary artery for the treatment of slow/no reflow during emergency PCI can effectively improve the coronary blood flow, reduce myocardial injury and endothelial injury, alleviate the inflammatory reaction of the body, and improve the short-term prognosis of patients.

Key words: papaverine; bivarudine; percutaneous coronary intervention; slow/no-reflow; myocardial injury; high mobility group box-1; endothelin-1; transforming growth factor β1

急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)是非常严重的一种冠心病类型,其治疗关键在于及时开通梗死相关动脉,挽救濒死心肌,恢复心肌再灌注,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前最直接有效的处理方法^[1]。研究证实^[2],急诊PCI能及时开通罪犯血管,改善冠状动脉(以下简称冠脉)狭窄或闭塞,且创伤小、恢复快。然而STEMI患者的预后并不仅仅与罪犯血管是否及时开通有关,还与PCI术中有无发生慢血流/无复流与再灌注损伤等密切相关^[3]。冠脉慢血流/无复流系指通过PCI已经解除了心外膜冠脉狭窄或闭塞,但远端前向血流缓慢或丧失,未能实现有效的心肌灌注。急诊PCI术中慢血流/无复流的出现可造成微循环障碍,引起支架内急性血栓形成,成为影响PCI近期及远期心脏事件的重要危险因素。PCI术中慢血流/无复流的影响因素众多,其中血小板激活导致凝血机制亢进是其发生

的重要机制,因此抗血小板与抗凝治疗是临床干预的关键所在。比伐芦定是一种凝血酶直接抑制剂,具有抗凝效果确切且出血风险低等优点,目前被广泛应用于急诊PCI术中^[4]。罂粟碱是一种具有血管舒张作用的药物,将其与比伐芦定联合用于急诊PCI术中慢血流/无复流的治疗,在抗凝基础上扩张冠脉,可能有助于有效改善慢血流/无复流现象。本研究对STEMI急诊PCI术中慢血流/无复流患者于冠脉内联合应用罂粟碱与比伐芦定进行治疗,观察疗效,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取新乡市第一人民医院2018年1月—2021年12月收治的急诊PCI术中出现慢血流/无复流现象的90例STEMI患者为研究对象,其中男52例,女38例;年龄33~80岁,平均年龄(58.20±

5.01)岁;慢血流/无复流发生位置:左前降支31例,左回旋支23例,右冠脉36例;心肌梗死Killip分级:I级64例,II级26例;植入支架数量:1枚57例,2枚30例,3枚3例。

1.2 诊断标准

STEMI的诊断参照《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[5]中制定的标准:典型胸骨后或心前区压榨性疼痛10~20 min以上;心电图ST段弓背向上型抬高,并可伴病理性Q波、R波减低,多伴对应导联镜像性ST段压低。早期心电图多表现为超急性T波改变和/或ST段斜直型升高,发展为ST-T融合,伴对应导联镜像性ST段压低。肌酸激酶同工酶(CK-MB)和/或肌钙蛋白I(cTnI)上升达正常值上限2倍及以上。慢血流/无复流的判定标准:急诊PCI术中罪犯血管重建后冠脉造影显示心肌梗死溶栓实验(TIMI)血流分级 ≤ 2 级,并排除严重夹层、血栓形成、痉挛、远端栓塞等冠脉机械堵塞因素。TIMI血流分级共分为4级,即0级:无灌注,闭塞远端无血流;1级:渗透无灌注,即闭塞部位有部分造影剂通过,远端冠脉无充分显影;2级:部分灌注,冠脉远端造影剂能完全充盈,但造影剂充盈与清除速度较缓慢;3级:完全灌注,冠脉内造影剂充盈迅速且清除迅速^[6]。其中TIMI 0~1级为无复流,TIMI 2级为慢血流。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合STEMI诊断标准;(2)发病时间在12 h内且未经溶栓治疗;(3)自愿签署知情同意书;(4)行急诊PCI术中发生慢血流/无复流;(5)年龄18~80岁;(6)既往无心肌梗死病史。

排除标准:(1)溶栓后行补救性PCI;(2)合并严重肝、肾等其他重要器官功能障碍;(3)伴有自身凝血功能障碍;(4)既往有血小板减少病史或出血疾病史;(5)合并严重感染;(6)严重左主干或三支血管病变需行冠脉搭桥术;(7)PCI失败未能开通罪犯血管;(8)心源性休克;(9)既往对罂粟碱、比伐芦定等本研究涉及药物中任何成分有过敏史。

1.4 治疗方法

所有对象急诊PCI术前均口服负荷剂量阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字HJ20160685,规格:每片100 mg,批号2018110、201902074、20200407、20210910)0.3 g、硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字H20056410,规格:每片75 mg,批号19112510、20020608、20071015]600 mg,并给予阿托伐他汀钙

片(辉瑞制药有限公司,国药准字H20051408,规格每片20 mg,批号201710053、201903094、202008125)40 mg口服,给予低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060191,规格:每支0.5 mL:5 000 AXa单位,批号20171105、20190408、20200903)0.5 mL sc治疗。常规行冠脉造影与PCI治疗,经球囊预扩张后植入支架。在发生慢血流/无复流时,对照组于冠脉内注入注射用比伐芦定(深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H20110095,规格:每瓶0.25 g,批号20171209、20190513、20201007)0.375 mg·kg⁻¹。试验组在对照组基础上于冠脉内注射盐酸罂粟碱注射液(成都倍特药业股份有限公司,国药准字H32021764,规格1 mL:30 mg,批号1711096、1903052、2010094),每次3~5 mg,体质量60 kg以下给予3 mg,体质量60 kg以上给予5 mg,如果无复流,3~5 min重复1次,重复2~3次,总剂量 ≤ 20 mg。术后两组均sc低分子肝素钙注射液0.4 mL,每12小时注射1次,注射1周。常规口服阿司匹林肠溶片,每次100 mg,每天1次;口服硫酸氢氯吡格雷片,每次75 mg,每天1次;口服阿托伐他汀钙片,每次20 mg,每天1次。连用12个月。

1.5 观察指标

(1)术后即刻(置入支架造影后即冠脉注射药物5 min时,对于重复给予罂粟碱者于末次给药后5 min时)冠脉血流情况:于急诊PCI术后即刻进行冠脉造影检查,采用TIMI血流分级对冠脉血流情况进行评价,比较两组术后即刻TIMI 3级患者所占比例。校正的TIMI血流帧数(cTFC):冠脉造影检查时,计算完全显影所需显影帧数,因冠脉长度可影响TIMI血流分级,故将左前降支实际血流分级除以1.7进行校正。(2)ST段完全回落情况:术后24 h进行心电图检查,比较两组术后24 h ST段完全回落率,完全回落以ST段回落幅度 $> 70\%$ 为准。(3)血清心肌损伤标志物:分别于术前及术后24 h、7 d时采集受试者外周静脉血5 mL,以3 000 r·min⁻¹离心10 min(离心半径15 cm),提取血清后,置于-70 °C冰箱中保存备用。选用瑞士罗氏公司Elecsys2010型电化学发光免疫分析仪测定血清CK-MB、cTnI水平,试剂盒(化学发光法)均购自天津博奥赛斯生物科技股份有限公司,操作均按说明书进行。(4)其他血清标志物:分别于术前和术后24 h、7 d时使用酶联免疫法(试剂盒均由北京方程生物科技有限公司提供)检测血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、内皮

素-1(ET-1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平,仪器为美国BIO-RAD公司生产的iMark型酶标仪,操作均按说明书进行。(5)近期预后:术后对所有对象进行1个月的追踪随访,记录两组不良心脑血管事件发生情况,包括恶性心律失常、心力衰竭、非致死性心肌梗死、心源性死亡、卒中等。(6)临床出血事件:参照TIMI出血标准^[7]将患者临床出血事件分为主要出血、小出血和轻微出血3个等级,记录两组术后1个月内临床出血事件发生情况。

1.6 统计学分析

应用SPSS 22.0统计软件对数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内与组间两两相比分别行配对与独立样本 t 检验。计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

根据PCI术后用药方案不同将患者分为对照组和试验组,每组各45例。对照组男27例,女18例;年龄33~79岁,平均年龄(57.87 ± 5.03)岁;慢血流/无复流发生位置:左前降支15例,左回旋支13例,右冠脉17例;心肌梗死Killip分级^[5]:I级34例,II级11例;植入支架数量:1枚30例,2枚14例,3枚1例。试验组男25例,女20例;年龄35~80岁,平均年龄(58.45 ± 4.97)岁;慢血流/无复流发生位置:左前降支16例,左回旋支10例,右冠脉19例;心肌梗死Killip分级:I级30例,II级15例;植入支架数量:1枚27例,2枚16例,3枚2例。两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

见表1。

2.2 两组术后即刻TIMI 3级占比、cTFC和术后24 h ST段完全回落率比较

试验组术后即刻TIMI 3级患者占比、术后24 h ST段完全回落率均显著高于对照组($P < 0.05$);且试验组术后即刻cTFC显著低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组PCI前后血清心肌损伤标志物水平比较

两组术前血清CK-MB、cTnI水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组术后24 h血清CK-MB、cTnI水平均较本组术前显著升高($P < 0.05$),术后7 d较术后24 h均显著降低($P < 0.05$);且试验组术后24 h、7 d时血清CK-MB、cTnI水平均显著低于同期对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组PCI前后血清HMGB1、ET-1及TGF- β 1水平比较

两组术前血清HMGB1、ET-1及TGF- β 1水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组术后24 h血清HMGB1、ET-1及TGF- β 1水平均较术前显著升高($P < 0.05$),术后7 d较术后24 h均显著降低($P < 0.05$);试验组术后24 h、7 d时血清HMGB1、ET-1和TGF- β 1水平均显著低于同期对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组不良心脑血管事件发生率比较

术后1个月内,试验组不良心脑血管事件发生率显著低于对照组(4.44% vs 17.78%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.6 两组临床出血事件比较

术后1个月内,试验组与对照组临床出血事件发生率对比(15.56% vs 13.33%),差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表6。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline datas between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	慢血流/无复流发生位置/例			心肌梗死 Killip 分级/例		植入支架数量/例		
		男性	女性		左前降支	左回旋支	右冠脉	I级	II级	1枚	2枚	3枚
对照	45	27	18	57.87 ± 5.03	15	13	17	34	11	30	14	1
试验	45	25	20	58.45 ± 4.97	16	10	19	30	15	27	16	2

表2 两组术后即刻TIMI 3级、cTFC和术后24 h ST段完全回落率比较

Table 2 Comparison of TIMI level 3, cTFC immediately after operation and ST segment complete fall back rate at 24 h after operation between two groups

组别	n/例	术后即刻TIMI 3级		术后即刻cTFC/帧($\bar{x} \pm s$)	术后24 h ST段完全回落	
		例数	占比/%		例数	占比/%
对照	45	29	64.44	40.25 ± 5.31	30	66.67
试验	45	39	86.67*	$28.76 \pm 4.95^*$	38	84.44*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组PCI前后血清心肌损伤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum myocardial injury markers before and after emergency PCI between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CK-MB/(U·L ⁻¹)			cTnI/(ng·mL ⁻¹)		
		术前	术后24 h	术后7 d	术前	术后24 h	术后7 d
对照	45	24.43±2.59	36.07±5.58 [*]	19.84±3.68 [▲]	34.18±3.90	75.45±7.36 [*]	30.15±4.04 [▲]
试验	45	24.28±2.36	31.12±4.87 [#]	15.82±3.45 ^{#▲}	34.21±4.23	62.31±8.20 [#]	25.83±3.76 ^{#▲}

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组术后同时时间点比较: # $P < 0.05$; 与同组术后24 h比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before operation; # $P < 0.05$ vs control group at same time point after operation; ▲ $P < 0.05$ vs same group 24 h after operation表4 两组PCI前后血清HMGB1、ET-1和TGF-β1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum HMGB1, ET-1 and TGF-β1 levels before and after emergency PCI between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HMGB1/(μg·L ⁻¹)			ET-1/(ng·L ⁻¹)			TGF-β1/(pg·mL ⁻¹)		
		术前	术后24 h	术后7 d	术前	术后24 h	术后7 d	术前	术后24 h	术后7 d
对照	45	70.97±7.04	84.31±8.12 [*]	65.74±6.29 [▲]	97.59±6.44	115.22±8.23 [*]	65.72±7.23 [▲]	205.48±16.07	267.30±22.34 [*]	180.34±17.26 [▲]
试验	45	71.23±6.23	77.48±7.34 [#]	57.23±5.76 ^{#▲}	98.23±7.23	108.58±9.25 [#]	58.23±6.34 ^{#▲}	207.34±14.23	234.34±16.28 [#]	172.28±15.41 ^{#▲}

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组术后同时时间点比较: # $P < 0.05$; 与同组术后24 h比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before operation; # $P < 0.05$ vs control group at same time point after operation; ▲ $P < 0.05$ vs same group 24 h after operation

表5 两组不良心脑血管事件发生率比较

Table 5 Comparison of incidence rate of adverse cardiovascular and cerebrovascular events between two groups

组别	n/例	恶性心律失常/例	心力衰竭/例	非致死性心肌梗死/例	心源性死亡/例	总发生率/%
对照	45	3	2	2	1	17.78
试验	45	1	0	1	0	4.44 [*]

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表6 两组临床出血事件比较

Table 6 Comparison of clinical bleeding events between two groups

组别	n/例	主要出血/例	小出血/例	轻微出血/例	总发生率/%
对照	45	0	1	5	13.33
试验	45	0	2	5	15.56

3 讨论

随着PCI技术的成熟与普及和抗再灌注损伤药物的研发使用,使得罪犯血管的成功开通与心肌再灌注成为可能,心肌梗死患者的预后得到极大改善^[8]。然而部分患者即使通过PCI及时开通了罪犯血管,也并未能获得有效的心肌灌注,心肌微循环状态未能有效改善,即出现了慢血流/无复流,导致临床获益明显降低。冠脉慢血流/无复流的发病机制复杂,目前认为其产生可能与微血管机械性堵塞、原位血栓形成、内皮细胞损伤、微血管痉挛、炎性渗出等有关,上述因素作用下可致冠脉微血管功能障碍^[9]。对于急诊PCI患者而言,球囊扩张、支架植入可机械性挤压局部斑块,斑块、血栓碎片脱落

后可引起冠脉微循环障碍,进而引发慢血流/无复流。此外,机械挤压引起的内皮损伤可导致体内凝血系统被激活,容易引起冠脉微循环血栓形成,内皮损伤后还可诱发大量炎性因子与缩血管物质生成,造成远端微血管痉挛。冠脉慢血流/无复流现象的出现可引起胸痛症状,可伴心电图改变,血流动力学紊乱,若慢血流/无复流持续存在可导致心肌梗死面积增加,使心肌受到二次损害,并可增加室性心律失常、心室负性重构、充血性心力衰竭、心脏破裂、心源性猝死等一系列心血管并发症^[10]。因此PCI术中快速识别、积极治疗冠脉慢血流/无复流对于改善心肌梗死患者的预后具有重要意义。

比伐芦定是一种新型凝血酶直接抑制剂,为水

蛭素衍生物,可通过与凝血酶催化位点以及阴离子外结合位点发生特异性结合,进而对凝血酶活性起到直接抑制作用,而凝血酶又可通过酶解使其失去活性,故比伐芦定抑制凝血酶的作用短暂且可逆,停药后不易引起出血^[11]。既往研究证实^[12],急性心肌梗死PCI术中应用比伐芦定治疗可取得满意的抗凝效果,且出血风险低,不良心血管事件发生少,因此对于需行PCI治疗的高危出血患者,比伐芦定仍然适用。罂粟碱是一种非特异性血管扩张药,可通过抑制血管平滑肌细胞内磷酸二酯酶(PDEs)活性,阻断环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)降解,使血管平滑肌细胞中cAMP、cGMP含量增加,以减少钙离子内流,使细胞中钙离子浓度下降,起到舒张血管、缓解平滑肌痉挛、改善局部血液循环的作用^[13]。罂粟碱目前被较多地应用于支气管、胆管、胃肠道的松弛中,在心脏手术中则可起到扩张冠脉的作用,能减少脑血管和外周阻力。赵铁夫等^[14]报道显示,于冠状动脉旁路移植术中使用罂粟碱对静脉桥血管进行处理能有效增加静脉桥血管血流量,减轻围术期心肌损伤。目前关于将罂粟碱用于STEMI急诊PCI术中慢血流/无复流患者中的临床报道较少,将罂粟碱与比伐芦定联合使用尚未见相关报道。

本研究结果显示,急诊PCI术中发生慢血流/无复流后于冠脉内注射罂粟碱联合比伐芦定后,TIMI血流分级由0~2级变为3级者占比86.67%,与冠脉内单用比伐芦定(64.44%)相比显著升高,且试验组术后即刻cTFC显著低于对照组;试验组术后24 h ST段完全回落率为84.44%,对照组为66.67%,试验组显著高于对照组。究其原因主要是PCI术中慢血流/无复流现象的出现与球囊扩张、支架植入机械性挤压所致微血管痉挛密切相关,而罂粟碱能有效舒张血管、缓解血管平滑肌痉挛,从而有利于改善心肌灌注。CK-MB、cTnI是常用的心肌损伤血清学标志物,在评估STEMI的发生及病情进展中发挥着重要作用,其血清水平异常升高表明心肌出现损伤。CK-MB在心肌损伤后3~8 h上升,16~24 h可达高峰,其上升程度可反映心肌损伤的严重程度。cTnI是评价心肌损伤的敏感性与特异性指标,在心肌损伤后3~4 h上升,24 h达高峰。本研究通过对比两组急诊PCI术前和术后24 h血清CK-MB、cTnI水平得出,两组术后24 h血清CK-MB、cTnI水平均较术前显著升高。提示,两组急诊PCI术中慢血流/无复流患者术后均出现了心肌损伤,其原因与缺血再灌

注损伤、斑块碎裂引起远端微血管栓塞、PCI术中损伤血管内皮等有关。但试验组术后24 h血清CK-MB、cTnI水平均显著低于同期对照组。且两组术后7 d血清CK-MB、cTnI水平均显著低于术后24 h,表明心肌损伤在恢复,且以试验组的改善更显著。上述结果表明,冠脉内联合应用罂粟碱与比伐芦定相对于单用比伐芦定对保护急诊PCI术中慢血流/无复流患者心肌更有利。其原因主要是罂粟碱能有效扩张微血管,改善心肌灌注,进而有助于减轻急诊PCI术中慢血流/无复流患者的心肌损伤。

正常的血管内皮功能有利于维护血管稳定性,降低血栓形成风险。ET-1是一种具有收缩血管作用的多肽,能反映血管内皮损伤程度,若其水平异常升高可诱发心肌缺血,乃至引发冠脉痉挛。STEMI发病后可增加血小板活化,损伤血管内皮功能,是导致斑块破裂、血栓形成的重要原因。研究证实^[15],心肌微循环内皮损伤是急诊PCI后心肌缺血再灌注损伤的重要机制之一,PCI术中球囊扩张、支架植入可损伤血管内皮,导致血管舒张与收缩功能受到损害,增加术后支架内血栓形成风险。本研究中,两组术后24 h血清ET-1水平均较术前显著升高,但试验组术后24 h血清ET水平显著低于同期对照组。提示,冠脉内联合应用罂粟碱与比伐芦定对于急诊PCI术中慢血流/无复流患者术后血管内皮损伤具有一定的保护作用。HMGB1是一种高度保守的核蛋白,心脏、肾脏等重要器官中均有广泛分布,细胞内外均有生物活性。HMGB1可与多种细胞因子作用,参与机体炎症反应过程。研究发现^[16],HMGB1在急性心肌梗死、冠脉粥样硬化、缺血/再灌注损伤等疾病中均有异常表达,可能参与了心肌炎症损伤过程。闫小菊等^[17]研究显示,STEMI不良预后患者PCI术前血清HMGB1水平明显高于预后良好者,且术前血清HMGB1水平是影响STEMI急诊PCI患者术后生存状况的独立预测因素。TGF- β 1是一种多功能细胞因子,可参与细胞增殖、分化,还可参与心肌缺血引起的左心室重构,可引起心肌细胞损伤,促进其凋亡,导致心肌梗死后左室射血分数降低^[18]。本研究中,两组术后24 h血清HMGB1、TGF- β 1水平均有显著升高;提示,急诊PCI术后短时间内可加重患者体内炎症反应,但试验组术后24 h血清HMGB1、TGF- β 1水平均显著低于同期对照组。另外,两组术后7 d血清HMGB1、TGF- β 1水平均显著低于术前,且均以试验组的下降更显著。其原因与罂粟碱具有的抗炎、抗氧化作用

有关。此外,本研究通过比较两组术后1个月内不良心脑血管事件发生情况得出,试验组不良心脑血管事件发生率显著低于对照组。提示,冠脉内联合应用罂粟碱与比伐芦定相对于冠脉内单用比伐芦定能有效改善急诊PCI术中慢血流/无复流患者的近期预后。同时两组术后1个月内均有临床出血事件发生,但均未见主要出血事件,且两组发生率比较差异无统计学意义;提示罂粟碱的使用并不会明显增加急诊PCI术中慢血流/无复流STEMI患者出血事件的发生风险。

本研究结果表明,与冠脉内单用比伐芦定相比,冠脉内联合应用罂粟碱与比伐芦定治疗急诊PCI术中慢血流/无复流能有效改善患者冠脉血流情况,并能有效减轻心肌损伤、血管内皮损伤以及机体炎症反应,对心肌细胞可起到良好的保护作用,患者近期预后相对更好。但本研究存在样本量较小、单中心等局限性,上述结论期待更多随机对照临床试验进一步检验,更多得推广至临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Brugaletta S, Gomez-Lara J, Ortega-Paz L, et al. 10-year follow-up of patients with everolimus-eluting versus bare-metal stents after ST-segment elevation myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(9): 1165-1178.
- [2] Koc L, Ondrus T, Fila P, et al. Right ventricular myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention [J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122(10): 700-707.
- [3] Yang L, Cong H L, Lu Y L, et al. Prediction of no-reflow phenomenon in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Medicine, 2020, 99(26): e20152.
- [4] Mahmoud A M, Kataruka A, Doll J A, et al. Trends in utilization and outcomes of bivalirudin versus unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: A state-wide analysis (2012 - 2018) [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75: 174.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393. Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Cardiol, 2015, 43(5): 380-393.
- [6] «中华内科杂志»编辑部. TIMI 分级由来及意义 [J]. 中华内科杂志, 1998, 37(5): 311. Editorial Department of Chinese Journal of Internal Medicine. Origin and significance of TIMI classification [J]. Chin J Intern Med, 1998, 37(5): 311.
- [7] Bovill E G, Terrin M L, Stump D C, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial [J]. Ann Intern Med, 1991, 115(4): 256-265.
- [8] Gorog D A, Geisler T. Platelet inhibition in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: Insights from the past and present [J]. Thromb Haemost, 2020, 120(4): 565-578.
- [9] Trivedi S J, Cooper M J, Ong A T L, et al. Low incidence of ischemic stroke associated with thrombus aspiration in STEMI patients undergoing primary PCI [J]. J Invasive Cardiol, 2021, 33(10): E805-E807.
- [10] 剡冬冬, 彭瑜, 赵晶, 等. 冠状动脉慢血流现象临床危险因素及形态学研究 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29(1): 29-34. Yan D D, Peng Y, Zhao J, et al. Study on the clinical risk factors and morphology of coronary slow flow phenomenon [J]. Chin J Interv Cardiol, 2021, 29(1): 29-34.
- [11] Fabrizio C, Levito M N, Rivoecchi R, et al. Outcomes of systemic anticoagulation with bivalirudin for impella 5.0 [J]. Int J Artif Organs, 2021, 44(10): 681-686.
- [12] 白文楼, 陈涛, 孟存良, 等. 比伐芦定联合重组人尿激酶原对老年急性心肌梗死患者直接PCI术后慢血流/无复流的影响及安全性 [J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(7): 595-599. Bai W L, Chen T, Meng C L, et al. Effect and safety of bivalirudin combined with recombinant human prourokinase on slow/no-reflow after emergency PCI in elderly patients with acute myocardial infarction [J]. J Clin Cardiol, 2019, 35(7): 595-599.
- [13] 惠磊, 李祥生, 刘瑞华. 罂粟碱不同给药途径防治脑动脉瘤术后脑血管痉挛临床分析 [J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(14): 1325-1331. Hui L, Li X S, Liu R H. Effect of papaverine administered via different routes in preventing cerebral vasospasm following intracranial aneurysm surgery [J]. J Third Mil Med Univ, 2018, 40(14): 1325-1331.
- [14] 赵铁夫, 王盛宇, 张春晓, 等. 冠状动脉旁路移植术中应用罂粟碱对即时静脉桥血管影响的研究 [J]. 心肺血管

- 病杂志, 2019, 38(8): 848-850, 860.
- Zhao T F, Wang S Y, Zhang C X, et al. Effect of papaverine on instant venous graft in off-pump coronary artery bypass grafting [J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2019, 38(8): 848-850, 860.
- [15] 冯莉萍, 周桃, 刘成伟, 等. 急性冠状动脉综合征患者PCI术后应用瑞百安对血管内皮功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(12): 1196-1199, 1204.
- Feng L P, Zhou T, Liu C W, et al. Effect of Repatha on vascular endothelial function in patients with acute coronary syndrome after PCI [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2020, 19(12): 1196-1199, 1204.
- [16] 张英武, 段军仓, 陈少泽, 等. PCI术对老年急性冠状动脉综合征患者血清HMGB1与SAA水平表达的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(18): 2510-2512.
- Zhang Y W, Duan J C, Chen S Z, et al. Effect of PCI on serum HMGB1 and SAA levels in elderly patients with acute coronary syndrome [J]. Chongqing Med, 2018, 47(18): 2510-2512.
- [17] 闫小菊, 李勇, 郭丽娟, 等. 血清高迁移率族蛋白B1和氨基末端脑钠肽前体水平联合CAMI-STEMI评分对急诊经皮冠状动脉介入术后生存状况预测价值[J]. 中国心血管病研究, 2020, 18(2): 105-109.
- Yan X J, Li Y, Guo L J, et al. Predictive value of serum HMGB1 and NT-proBNP levels and CAMI-STEMI score for survival after PCI in patients with STEMI [J]. Chin J Cardiovasc Res, 2020, 18(2): 105-109.
- [18] 周亚光, 吴惠惠, 王荣花, 等. 急性ST段抬高型心肌梗死患者血清IL-37、TGF- β 的表达及其意义[J]. 中国医药导报, 2017, 14(20): 58-61.
- Zhou Y G, Wu H H, Wang R H, et al. Expression and significance of serum IL-37, TGF- β in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. China Med Her, 2017, 14(20): 58-61.

[责任编辑 刘东博]