

重组人尿激酶原与替罗非班联用病灶内或冠脉内给药对ST段抬高型心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗患者术后心肌微循环、血管内皮功能和血清心肌酶指标的影响

孙震¹, 陈天宇², 乐扬¹, 王雁¹

1. 合肥市第八人民医院 心内科, 安徽 合肥 238000

2. 合肥职业技术学院医学院, 安徽 合肥 238000

摘要: **目的** 探讨重组人尿激酶原与替罗非班联用病灶内或冠脉内对ST段抬高型心肌梗死(STEMI)急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者术后心肌微循环、血管内皮功能和血清心肌酶、白细胞介素-18(IL-18)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、丙二醛(MDA)水平的影响。**方法** 回顾性选择2018年7月—2021年10月于合肥市第八人民医院接受急诊PCI治疗的120例STEMI患者作为研究对象,根据治疗方案不同分为对照组($n=60$)和试验组($n=60$)。其中试验组于病灶内联用重组人尿激酶原与替罗非班治疗,对照组则于冠脉内联用重组人尿激酶原与替罗非班治疗。分别于急诊PCI前后比较两组患者的心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级、TIMI心肌灌注分级(TMPG)以及校正TIMI血流帧数计数(cTFC)。记录术后24 h内两组心肌酶[肌酸激酶及其同工酶(CK、CK-MB)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)]峰值。分别于急诊PCI术前和术后24 h、7 d时检测两组患者的血管内皮功能指标[内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)]以及血清IL-18、MMP-9、MDA水平。统计两组急诊PCI术后6个月随访期间主要不良心脑血管事件(MACCE)发生情况,以及住院期间出血事件发生率。**结果** 试验组急诊PCI术后即刻TIMI 3级、TMPG 3级患者占比(96.67%、95.00%)均显著高于对照组(86.67%、83.33%, $P<0.05$)。两组急诊PCI术后即刻cTFC均较术前显著降低($P<0.05$),且以试验组下降更显著($P<0.05$)。两组术后24 h内各项心肌酶指标(LDH、CK、CK-MB)的峰值均较术前显著升高($P<0.05$),且试验组术后24 h内各项心肌酶指标(LDH、CK、CK-MB)的峰值均显著低于对照组($P<0.05$)。与术前相比,两组术后24 h血清ET-1、IL-18、MMP-9、MDA水平均显著升高($P<0.05$),术后7 d以上指标则均显著降低($P<0.05$)。两组术后24 h血清NO浓度均较术前显著下降($P<0.05$),而术后7 d均较术前显著升高($P<0.05$)。且术后24 h、7 d,试验组血清ET-1、IL-18、MMP-9、MDA水平均显著低于同期对照组($P<0.05$),血清NO浓度则均显著高于同期对照组($P<0.05$)。6个月随访期间,试验组MACCE发生率(5.00%)比对照组(16.67%)显著降低($P<0.05$)。住院期间,试验组出血事件发生率(6.67%)与对照组(10.00%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 病灶内或冠脉内联用重组人尿激酶原与替罗非班均能改善STEMI急诊PCI患者术后心肌微循环,减轻血管内皮损伤及心肌损伤,降低机体炎症及氧化应激水平,但病灶内给药的效果更为明显。

关键词: 重组人尿激酶原; 替罗非班; 病灶内给药; 冠脉内给药; ST段抬高型心肌梗死; 急诊经皮冠状动脉介入治疗; 心肌微循环; 血管内皮功能; 炎症反应; 丙二醛

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)04-0835-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.018

Effects of intracoronary administration and intrafocal administration of recombinant prourokinase combined with tirofiban on myocardial microcirculation, vascular endothelial function and serum levels of myocardial enzymes, IL-18, MMP-9 and MDA in patients with STEMI after emergency PCI

SUN Zhen¹, CHEN Tianyu², LE Yang¹, WANG Yan¹

1. Department of Cardiology, The Eighth People's Hospital, Hefei 238000, China

2. Hefei Vocational and Technical College School of Medicine, Hefei 238000, China

Abstract: **Objective** Human recombinant urokinase original and for class had combination of different dosage of ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) emergency percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with postoperative

收稿日期: 2022-11-27

基金项目: 合肥职业技术学院重点项目(2023FSYYKJA01)

第一作者: 孙震(1977—),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为冠心病介入治疗。E-mail: lz645211@163.com

myocardial microcirculation, endothelial function and serum myocardial enzymes, interleukin (IL) - 18, matrix metalloproteinases 9 (MMP-9), malondialdehyde (MDA). **Methods** 120 STEMI patients who received emergency PCI in The Eighth People's Hospital from July 2018 to October 2021 were selected as the research objects and divided into observation group ($n=60$) and control group ($n=60$) according to the random number table method. The observation group was treated with recombinant prourokinase and tirofiban in the lesion, while the control group was treated with recombinant prourokinase and tirofiban in the coronary artery. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow grade, TIMI myocardial perfusion grade (TMPG) and corrected TIMI blood flow frame count (cTFC) were compared between the two groups before and after emergency PCI. The peak values of myocardial enzymes [creatinine kinase and its isoenzyme (CK and CK-MB), cardiac troponin T (cTnT)] in the two groups were recorded within 24 hours after operation. The vascular endothelial function indexes [endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO)] and serum levels of IL-18, MMP-9 and MDA were detected before and 24 h and 7 d after emergency PCI. The incidence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) and the incidence of bleeding events in the two groups during the six-month follow-up after emergency PCI were analyzed. **Results** The proportion of TIMI grade three and TMPG grade three in the observation group after emergency PCI (96.67%, 95.00%) were significantly higher than those in the control group (86.67%, 83.33%, $P < 0.05$). The cTFC of the two groups immediately after PCI was significantly lower than that before PCI ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group ($P < 0.05$). Within 24 h after operation, the peak values of various myocardial enzyme indexes (CK, CK-MB, cTnT) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with before operation, the serum levels of ET-1, IL-18, MMP-9 and MDA in the two groups were significantly increased at 24 h after operation ($P < 0.05$), and the indexes above 7 d after operation were significantly decreased ($P < 0.05$). The serum NO concentration of the two groups at 24 h after operation was significantly decreased compared with that before operation ($P < 0.05$), and the serum NO concentration at 7 d after operation was significantly increased compared with that before operation ($P < 0.05$). At 24 h and 7 d after operation, the serum levels of ET-1, IL-18, MMP-9 and MDA in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the serum concentration of NO in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). During the 6-month follow-up, the incidence of MACCE in the observation group was significantly lower than that in the control group (5.00% vs 16.67%, $P < 0.05$). During hospitalization, the incidence of bleeding events in the observation group was 6.67% vs 10.00% in the control group, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions** Intralesional or intracoronary administration of recombinant prourokinase and tirofiban can improve myocardial microcirculation, reduce vascular endothelial injury and myocardial injury, and reduce the level of inflammation and oxidative stress in patients with STEMI after emergency PCI, but intralesional administration is more effective.

Key words: recombinant human prourokinase; tirofiban; intrafocal administration; intracoronary administration; ST-segment elevation myocardial infarction; emergency percutaneous coronary intervention; myocardial microcirculation; vascular endothelial function; inflammatory response; malondialdehyde

近年来,随着人们饮食生活习惯的改变,高血压、糖尿病、高脂血症及动脉粥样硬化人群持续增多,且发病人群逐渐年轻化,使得ST段抬高型心肌梗死(STEMI)发病率呈明显升高趋势,严重威胁患者的生命健康。STEMI起病急、进展快、治疗时间窗短,因此尽早开通梗死相关血管(IRA),恢复心肌血流灌注,挽救濒死心肌,是治疗的关键^[1]。急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前治疗STEMI最直接有效的再灌注治疗手段,该方法能及早开通IRA,恢复心肌灌注,降低病死率^[2]。急诊PCI是目前治疗STEMI的首选方法,通过将带球囊导管送至冠状动脉狭窄处,再加压充盈球囊扩大动脉管腔并放置支架,实现血管扩张,预防二次狭窄^[3]。该方法可及时有效地开通闭塞的IRA,重建心肌灌注,挽救濒死心肌细胞,但PCI为机械取栓,取栓过程中可能会引

起斑块和血栓破裂或脱落,导致微循环障碍^[4]。同时急诊PCI术后仍有部分患者的心肌得不到有效灌注,出现“无复流”或“慢血流”现象,因此给予相关药物辅助治疗具有重要意义。替罗非班是一种高效可逆的血小板糖蛋白(GP)IIb/IIIa受体拮抗剂,可抑制血小板激活,预防血栓形成,减少PCI术后“无复流”等现象的发生^[5]。重组人尿激酶原为尿激酶前体,可在机体内被代谢成尿激酶,进而发挥溶栓作用,在急诊PCI术中有利于降低血栓负荷^[6]。目前重组人尿激酶原与替罗非班已经被广泛应用于STEMI急诊PCI的治疗中,主要的给药方式是静脉或冠脉内给药,病灶内直接给药尚未见相关报道。为进一步探讨STEMI急诊PCI患者更佳的治疗方案,本研究对合肥市第八人民医院近年来收治的STEMI急诊PCI患者于病灶内联合使用重组人尿激

酶原与替罗非班进行治疗,并与冠脉内给药进行对照研究,为临床STEMI急诊PCI患者的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选择2018年7月—2021年10月于合肥市第八人民医院接受急诊PCI治疗的120例STEMI患者作为研究对象,其中男77例,女43例;年龄34~80岁,平均年龄(61.82±17.04)岁;发病至入院时间4~12 h,平均时间(8.20±1.79)h;Killip分级:I级80例、II级40例;IRA:左前降支(LAD)61例、左回旋支(LCX)22例、右冠脉(RCA)37例;合并危险因素:高血压53例、糖尿病21例、高脂血症34例、吸烟史51例、饮酒史60例、冠心病家族史19例。根据治疗方案不同分为试验组($n=60$)和对照组($n=60$)。研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》要求,经合肥市第八人民医院医学伦理委员会批准(编号20190108)。

1.2 诊断标准

参照《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》^[7]中制定的诊断标准:(1)症状:缺血性胸痛时间一般超过10~20 min,多伴呼吸困难、恶心呕吐等;(2)心电图:ST段弓背向上型抬高,伴或不伴病理性Q波和R波减低,常伴对应导联镜像性ST段压低,该特征性改变多不出现于STEMI早期;(3)心肌酶上升至正常上限2倍及以上。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合STEMI的诊断标准,并经心电图等检查确诊;(2)年龄18~80岁;(3)发病时间≤12 h,术前未接受过静脉溶栓;(4)接受急诊PCI治疗;(5)Killip分级I~II级;(6)对研究目的和内容知情,签署知情同意书。排除标准:(1)不能控制的高血压,即治疗后收缩压>180 mm Hg(1 mm Hg=133 Pa)和(或)舒张压>110 mm Hg;(2)严重肝肾功能障碍;(3)对试验药物过敏;(4)近3个月内接受过心脏或其他重大手术;(5)近6个月内有消化道出血、颅内出血或缺血性脑卒中史;(6)可疑主动脉夹层;(7)既往有冠脉旁路移植术(CABG)史;(8)合并严重感染性疾病、免疫系统疾病或血液系统疾病;(9)存在左主干急性闭塞。

1.4 方法

两组患者术前给予替格瑞洛片180 mg+阿司匹林肠溶片300 mg嚼服。采用Seldinger法穿刺桡动脉,置入鞘管,造影前经鞘管注入肝素(100 U·kg⁻¹),再行冠脉造影检查,确定IRA,送指引导丝通过闭塞段到达血

管远端,若血栓负荷较大给予血栓抽吸,建立前向血流后,对照组于冠脉内缓慢推注盐酸替罗非班注射用浓溶液[鲁南贝特制药有限公司,规格50 mL:12.5 mg,国药准字H20090328,生产批号1804152601、1905234158、2006091024、2105070983]10 μg·kg⁻¹,3 min内注射完毕,再推注注射用重组人尿激酶原[天士力生物医药股份有限公司,规格每支5 mg(50万IU),国药准字S20110003,生产批号20180504、20190412、20200209、20210108]20 mg,3 min内推注完毕。试验组用药同对照组,直接于血栓病灶内给药。所有患者复查冠脉造影,根据冠脉血流与病变情况置入合适的支架。术后口服替格瑞洛片每次90 mg,每天2次,阿司匹林肠溶片每次100 mg,每天1次,维持治疗。

1.5 观察指标

1.5.1 心肌微循环指标 分别于急诊PCI术前和术后即刻比较两组患者心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级、TIMI心肌灌注分级(TMPG)以及校正TIMI血流帧数计数(cTFC)。^①TIMI血流分级:0级为无灌注,IRA完全闭塞,远端无前向血流;I级为渗透而无灌注,IRA部分闭塞,部分造影剂流向远端血管,但不能充盈远端血管;II级为部分灌注,IRA无明显闭塞,造影剂能完全充盈远端血管,但充盈及清除速度延迟或缓慢;III级为完全灌注,IRA完全通畅,造影剂能迅速完全充盈远端血管且迅速清除。^②TMPG:0级为IRA分布的心肌区域无血管充盈及排空显影;I级为有缓慢血管充盈及排空显影,造影剂清除时间超过30 s;II级为有血管充盈及排空显影,并有造影剂余量留存,时间超过3个心动周期;III级为血管充盈及排空显影正常。^③cTFC:利用造影剂使冠脉着色并将其记作第1帧,按30帧·s⁻¹速度计数,但须符合以下2个条件:造影剂完全显现出冠脉;造影剂在血管内获得着色面积超过70%。由于LAD测得帧数约为LCX、RCA的1.7倍,需校正,故将LAD的帧数除以1.7得到其cTFC,即cTFC=LAD帧数/1.7。

1.5.2 心肌酶指标 术前及术后24 h内每隔6 h(共连续送检4次)测定1次心肌酶[肌酸激酶及其同工酶(CK和CK-MB)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)]水平,并记录各项心肌酶指标峰值;采用连续监测法(试剂盒购自上海荣盛生物药业有限公司)检测CK、CK-MB水平,采用化学发光法(试剂盒由深圳爱康试剂有限公司提供)测定cTnT水平。

1.5.3 血清学指标 分别于术前和术后24 h、7 d收

集每位患者 5 mL 静脉血,离心(3 000 rmin^{-1} ,半径 13.5 cm)15 min,分离血清,分装后 -40°C 冻存待检;均按酶联免疫法试剂盒(由上海康朗生物科技有限公司提供)说明书要求测定血清内皮素-1(ET-1)、白细胞介素-18(IL-18)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,仪器为深圳雷杜公司生产的 RT6100 型酶标仪;使用上海能共实业有限公司生产的 V-5000 型可见分光光度计检测血清一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)水平,测定方法分别为硝酸还原酶法、硫代巴比妥酸法,操作均按试剂盒(购自上海烜雅生物科技有限公司)说明书进行。

1.5.4 主要不良心脑血管事件(MACCE)发生率 统计两组患者术后 6 个月内 MACCE 发生情况,包括恶性心律失常、心力衰竭、心源性死亡、卒中等。

1.5.5 出血事件发生率 参照 TIMI 出血分级标准(即微出血、小出血、大出血)统计两组患者住院期间出血事件发生情况。

1.6 统计学分析

运用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间两两比较行独立样本 t 检验,对重复测量数据比较采用重复测量方差分析,计数资料以例或百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据治疗方案不同分为对照组($n=60$)和试验组($n=60$)。对照组男 37 例,女 23 例;年龄 34~80 岁,平均年龄(62.38 ± 16.54)岁;发病至入院时间

4~12 h,平均时间(7.97 ± 1.85)h;Killip 分级:I 级 41 例、II 级 19 例;IRA:LAD 29 例、LCX 13 例、RCA 18 例;合并危险因素:高血压 25 例、糖尿病 11 例、高脂血症 16 例、吸烟史 24 例、饮酒史 29 例、冠心病家族史 10 例。试验组男 40 例、女 20 例;年龄 36~80 岁,平均年龄(61.25 ± 15.86)岁;发病至入院时间 4~12 h,平均时间(8.42 ± 1.94)h;Killip 分级:I 级 39 例、II 级 21 例;IRA:LAD 32 例、LCX 9 例、RCA 19 例;合并危险因素:高血压 28 例、糖尿病 10 例、高脂血症 18 例、吸烟史 27 例、饮酒史 31 例、冠心病家族史 9 例。两组患者性别、年龄、发病时间、Killip 分级等基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组心肌微循环情况比较

两组急诊 PCI 术前均无 TIMI 3 级和 TMPG 3 级患者,术前 cTFC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组急诊 PCI 术后即刻 TIMI 3 级、TMPG 3 级患者占比均较术前显著提高($P < 0.05$),均以试验组更高($P < 0.05$);两组急诊 PCI 术后即刻 cTFC 均较术前显著降低($P < 0.05$),且以试验组下降更显著($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 两组术后心肌酶峰值比较

两组术前各项心肌酶指标(LDH、CK、CK-MB)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 24 h 内两组各项心肌酶指标(LDH、CK、CK-MB)的峰值均较本组术前显著升高($P < 0.05$),且试验组各项心肌酶指标(CK、CK-MB、cTnT)的峰值均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组心肌微循环情况比较

Table 1 Comparison of myocardial microcirculation between two groups

组别	n/例	TIMI 3 级/例(占比/%)		TMPG 3 级/例(占比/%)		cTFC/帧($\bar{x} \pm s$)	
		PCI 术前	PCI 术后即刻	PCI 术前	PCI 术后即刻	PCI 术前	PCI 术后即刻
对照	60	0	52(86.67)*	0	50(83.33)*	64.15 $\pm$ 7.29	25.75 $\pm$ 2.82*
试验	60	0	58(96.67)*#	0	57(95.00)*#	63.97 $\pm$ 6.34	23.06 $\pm$ 2.41*#

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组术后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; # $P < 0.05$ vs control group after operation

表 2 两组心肌酶比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of myocardial enzyme between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CK/(U·L ⁻¹)		CK-MB/(U·L ⁻¹)		cTnT/(ng·mL ⁻¹)	
		术前	术后峰值	术前	术后峰值	术前	术后峰值
对照	60	903.45 $\pm$ 240.56	1 374.86 $\pm$ 409.82	88.76 $\pm$ 30.21	173.59 $\pm$ 44.07	50.42 $\pm$ 14.34	85.20 $\pm$ 23.56
试验	60	896.76 $\pm$ 228.35	1 005.37 $\pm$ 331.38*	92.34 $\pm$ 26.45	114.85 $\pm$ 35.79*	52.23 $\pm$ 13.66	61.67 $\pm$ 18.85*

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组术后峰值比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; # $P < 0.05$ vs peak value of control group after operation

2.4 两组血清 ET-1、NO、IL-18、MMP-9、MDA 水平比较

两组术前血清 ET-1、NO、IL-18、MMP-9、MDA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与术前相比,两组术后 24 h 血清 ET-1、IL-18、MMP-9、MDA 水平均显著升高($P<0.05$),术后 7 d 以上指标则均显著降低($P<0.05$)。两组术后 24 h 血清 NO 浓度均较术前显著下降($P<0.05$),而术后 7 d 均较术前显著升高($P<0.05$)。且术后 24 h、7 d,试验组血清

ET-1、IL-18、MMP-9、MDA 水平均显著低于同期对照组($P<0.05$),血清 NO 浓度则均显著高于同期对照组($P<0.05$)。见表 3、4。

2.5 两组 MACCE 发生率比较

6 个月随访期间,试验组 MACCE 发生率较对照组显著降低($P<0.05$)。见表 5。

2.6 两组出血事件发生率比较

住院期间,试验组出血事件发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

表3 两组血清 ET-1、NO 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum ET-1 and NO levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	ET-1/(pg·mL ⁻¹)			NO/(μmol·L ⁻¹)		
		术前	术后 24 h	术后 7 d	术前	术后 24 h	术后 7 d
对照	60	73.68±15.34	88.47±16.46*	67.89±13.08*	44.97±8.86	35.31±9.28*	52.36±13.44*
试验	60	75.29±14.73	81.72±13.58*#	59.47±11.23*#	43.20±9.58	39.47±8.35*#	61.69±12.53*#

与同组术前比较: * $P<0.05$; 与对照组术后同时间点比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before operation; # $P<0.05$ vs control group after operation at same time point

表4 两组血清 IL-18、MMP-9、MDA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum IL-18, MMP-9, and MDA levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	IL-18/(pg·mL ⁻¹)			MMP-9/(pg·mL ⁻¹)			MDA/(nmol·L ⁻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	60	179.68±	247.56±	135.22±	301.89±	395.10±	192.48±	7.89±	9.76±	5.68±
		34.84	41.30	28.49*	56.36	79.42*	41.72*	2.30	2.54*	1.53*
试验	60	186.35±	216.91±	109.73±	295.63±	357.02±	153.68±	7.48±	8.82±	4.14±
		36.58	38.76*#	21.73*#	54.82	65.78*#	32.54*#	2.16	1.97*#	1.06*#

与同组术前比较: * $P<0.05$; 与对照组术后同时间点比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before operation; # $P<0.05$ vs control group after operation at same time point

表5 两组 MACCE 发生率比较

Table 5 Comparison of MACCE incidence between two groups

组别	n/例	恶性心律失常/例	心力衰竭/例	非致命性心肌梗死/例	心源性死亡/例	MACCE 发生率/%
对照	60	5	3	1	1	16.67
试验	60	2	1	0	0	5.00*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表6 两组出血事件发生率比较

Table 6 Comparison of incidence of bleeding events between two groups

组别	n/例	微出血/例	小出血/例	大出血/例	总发生率/%
对照	60	5	1	0	10.00
试验	60	4	0	0	6.67

3 讨论

STEMI 是在冠状动脉粥样硬化基础上,由于斑

块破裂、血栓形成进而导致的冠状动脉血管闭塞,心肌细胞缺血坏死,典型表现为胸骨后压榨性、憋闷性疼痛等^[8]。STEMI 的病理机制主要是冠状动脉粥样硬化斑块破裂、侵蚀斑块增多、斑块内出血,导致血栓形成,冠状动脉部分或完全闭塞,血流中断,进而引起心肌缺血缺氧、局部坏死。故治疗 STEMI 的关键在于及时开通 IRA,减少梗死面积,挽救濒死心肌,重塑心脏结构,降低急性期死亡率^[9]。

替罗非班作为一种 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂,可选

择性结合血小板膜 GPIIb/IIIa 受体,阻断其与凝血因子 I 结合,抑制血小板聚集,减少缩血管物质释放,抑制血栓形成,进而抑制血小板激活过程中的炎症反应,促进心肌微循环与血管内皮功能的改善^[10]。汪红军^[11]的报道显示,于急诊 PCI 术中使用替罗非班能有效缓解氧化应激程度,促进心功能恢复,减少不良心血管事件的发生。重组人尿激酶原是一种新型纤溶酶原激活剂,属于尿激酶前体,具有较强的纤维蛋白溶解作用,可通过激活纤溶酶原,溶解血栓,抑制冠状动脉局部血栓形成,改善局部血流灌注,增加心肌供血^[12]。由于重组人尿激酶原极少消耗血液游离纤维蛋白原,因此对全身纤溶系统无影响,且抑制凝血因子时间短,半衰期短,治疗剂量不会引起血小板激活凝集,出血风险较小。本研究中,较之术前,两组急诊 PCI 术后即刻 TIMI 3 级、TMPG 3 级占比均显著升高,急诊 PCI 术后即刻 cTFC 均显著下降,以试验组更为显著。可见,重组人尿激酶原联合替罗非班冠脉内或病灶内给药均能有效改善急诊 PCI 术后心肌微循环,但病灶内给药的改善效果更显著。

血管内皮功能障碍是造成心肌梗死病理改变的始动因素,而急诊 PCI 术后仍然存在内皮功能障碍,急诊 PCI 可刺激动脉血管,一定程度上可造成血管内膜损伤^[13]。加之机体对于植入支架的免疫排斥反应,可加重局部炎症反应、血小板活化,从而可能导致支架内再狭窄。正常的血管内皮细胞结构和功能对于冠状动脉血管可起到保护作用。因此,采取有效的措施抑制炎症反应、保护血管内皮功能,有利于改善行急诊 PCI 治疗者的预后^[14]。ET-1、NO 是目前常用的反映血管内皮功能的指标,其中 NO 是一种重要的内源性舒血管因子,具有复杂的生物学效应,可促进局部炎症因子释放,抑制低密度脂蛋白胆固醇的氧化作用,清除自由基,抑制动脉硬化;ET-1 是一种血管收缩性多肽,是最强烈的缩血管因子,其生物学作用和 NO 相反。当血管内皮细胞受到损伤时,外周血 ET-1 水平可迅速升高,NO 水平迅速降低,ET-1 与 NO 比例失衡,造成血管舒缩异常^[15]。本研究通过检测两组患者急诊 PCI 前后不同时点血清 ET-1、NO 水平得出,两组急诊 PCI 术后 24 h 血清 ET-1 水平均较术前有显著升高;提示,急诊 PCI 治疗的短时间内可进一步加重 STEMI 患者内皮功能损伤,但随着术后时间的延长而逐渐恢复,术后 7 d 时两组血清 ET-1 水平均显著降低,血清 NO 浓度均显著升高,且试验组术后 7 d 时各项血

管内皮功能指标均较对照组改善更显著。可见,于病灶内直接给药的方式,相对于冠脉内给药,能更有效地促进急诊 PCI 术后血管内皮功能的恢复。

心肌酶谱 CK、CK-MB、cTnT 等是反映心肌细胞损伤的重要标志物,对于 STEMI 的急诊 PCI 治疗具有指导意义。STEMI 可造成心肌缺血缺氧甚至坏死,心肌细胞胞质与血液中 CK、CK-MB、cTnT 等心肌酶水平可明显升高。心肌酶不仅与心肌梗死患者的心肌损伤程度有关,也与其预后密切相关。肖四海等^[16]研究表明,心肌梗死生存患者的 CK、CK-MB、cTnT 等心肌酶水平明显低于死亡患者,且其水平与 APACHE II 评分呈正相关。本研究中,急诊 PCI 术后 24 h 内,试验组各项心肌酶指标(CK、CK-MB、cTnT)的峰值均显著低于对照组。提示,病灶内联合使用重组人尿激酶原与替罗非班较冠脉内给药更能有效地缓解 STEMI 急诊 PCI 患者的心肌损伤程度,对心肌细胞起到保护作用,减轻心肌再灌注损伤。

研究证实^[17],在急性心肌梗死的发生发展过程中,炎症反应参与其中。PCI 操作过程中出现的机械损伤与缺血再灌注损伤也可诱发炎症反应,短时间内可造成心肌应激损伤。IL-18 是一种前炎症因子,在新生内膜生成、血管内皮细胞凋亡、冠脉平滑肌细胞增殖和迁移等过程中发挥着重要作用。MMP-9 是重要的基质金属蛋白酶家族成员,也是一种重要的炎症标志物,可降解细胞外基质,诱导冠脉不稳定斑块形成。研究表明^[18],氧化应激反应是导致 PCI 术后心肌再灌注不良的重要机制。急诊 PCI 过程中,在还原型辅酶 II 氧化酶、脂氧化酶、线粒体呼吸链等作用下可生成大量氧自由基,从而导致内皮细胞损伤,血小板激活,可能会引起斑块脱落,造成 PCI 术后无复流或慢血流,严重者甚至会造成再狭窄。MDA 是脂质过氧化的最终产物,通过检测其血清水平可反映机体脂质过氧化程度以及机体细胞遭受自由基损害的程度。缺血再灌注过程中有大量的氧自由基生成,并可生成大量的 MDA 等脂质过氧化物,进而损伤血管内皮功能,导致血小板活化,使 PCI 术后无复流、慢血流或再狭窄的风险增加。本研究通过检测两组患者急诊 PCI 前后不同时点血清 IL-18、MMP-9、MDA 水平得出,两组术后 24 h 血清 IL-18、MMP-9、MDA 水平均有明显升高,但术后 7 d 时显著降低,且术后各时点观察组水平均显著低于对照组。提示,急诊 PCI 术后短时间内可引起 STEMI 患者机体炎症反应和氧化应激反

应,但随着术后时间的延长,各项氧化应激指标和炎症因子水平均显著降低,其中病灶内给药方式的炎症应激反应的抑制作用更明显。此外,本研究显示,6个月随访期间,观察组MACCE发生率比对照组(5.00%比16.67%)显著降低;该结果提示,病灶内联合使用重组人尿激酶原与替罗非班能有效减少STEMI急诊PCI患者MACCE的发生,其原因可能是病灶内给药能进一步改善术后心肌微循环、促进血管内皮功能的恢复、抑制炎症及氧化应激反应、减轻心肌再灌注损伤等密切相关。同时两组住院期间均有出血事件发生,但均未见大出血事件,且观察组出血事件发生率比对照组(6.67% vs 10.00%)差异无统计学意义;提示,病灶内给药并不会明显增加STEMI急诊PCI患者出血事件的发生风险,反而可能有利于减少出血事件的发生。

综上所述,与冠脉内联用重组人尿激酶原与替罗非班相比,病灶内给药能进一步改善STEMI急诊PCI患者术后心肌微循环,保护血管内皮功能,降低血清心肌酶和IL-18、MMP-9、MDA水平,减轻机体炎症及氧化应激损伤,减少MACCE的发生,值得临床进一步推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Neumann F J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization [J]. Eur Heart J, 2019, 40(2): 87-165.
- [2] 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.
- [3] Pelliccia F, Greco C, Tanzilli G, et al. Long-term outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with low-dose intracoronary thrombolysis during primary percutaneous coronary intervention: The 5-year results of the DISSOLUTION Trial [J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51(1): 212-216.
- [4] Wu Y Q, Fu X H, Feng Q, et al. Efficacy and safety of intracoronary prourokinase during percutaneous coronary intervention in treating ST-segment elevation myocardial infarction patients: A randomized, controlled study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 308.
- [5] Basuoni A, El-Naggar W, Mahdy M, et al. Effect of intracoronary tirofiban following aspiration thrombectomy on infarct size, in patients with large anterior ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(3): 255-259.
- [6] 李坤鹏, 赵翰文, 龚敏. 注射用重组人尿激酶原冠状动脉内注射在急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗中应用价值研究 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48(3): 290-292.
- [7] Li K P, Zhao H W, Gong M. Value of recombinant human urokinase for injection in emergency percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction [J]. Clin J Med Off, 2020, 48(3): 290-292.
- [7] 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(2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [8] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. 2019 Chinese Society of Cardiology (CSC) guidelines for the diagnosis and management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Cardiol, 2019, 47(10): 766-783.
- [8] 梁峰, 胡大一, 方全, 等. ST段抬高型心肌梗死患者相关风险评估与治疗 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(2): 240-249.
- [9] Liang F, Hu D Y, Fang Q, et al. Review on relevant risks and treatment of ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2020, 12(2): 240-249.
- [9] 易涛, 沈健, 罗素新, 等. 溶栓后PCI与直接PCI治疗急性ST段抬高型心肌梗死的疗效对比研究 [J]. 重庆医学, 2020, 49(23): 3958-3961.
- [10] Yi T, Shen J, Luo S X, et al. Comparison on effects of PCI after thrombolysis and direct PCI for the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chongqing Med, 2020, 49(23): 3958-3961.
- [10] 沈彬, 赵勇, 马军力, 等. 缺血后适应联合替罗非班干预急性ST段抬高型心肌梗死再灌注损伤的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(9): 1432-1435.
- [11] Shen B, Zhao Y, Ma J L, et al. Clinical study of ischemic postconditioning combined with tirofiban on reperfusion injury in acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2020, 18(9): 1432-1435.
- [11] 汪红军. 急诊PCI术中冠脉内应用替罗非班对急性心肌梗死患者心肌灌注水平及氧化应激的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 30(2): 86-90.
- [12] Wang H J. Effect of tirofiban on myocardial perfusion and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction during percutaneous coronary intervention [J]. Chin J Clin Pharm, 2021, 30(2): 86-90.
- [12] 薄晓红, 范吉利, 岳景坤. 重组人尿激酶原治疗ST段抬高型心肌梗塞患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 358-361.

- Bo X H, Fan J L, Yue J K. Recombinant human urokinase in the treatment of ST segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(4): 358-361.
- [13] 王晓英, 郭璐, 杜婵, 等. 肾上腺素治疗对AMI介入手术患者灌注水平及血管内皮功能损伤的改善作用研究 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15(5): 515-518.
- Wang X Y, Guo L, Du C, et al. Effect of adrenaline on the perfusion level and vascular endothelial injury in patients undergoing AMI intervention [J]. China J Emerg Resusc Disaster Med, 2020, 15(5): 515-518.
- [14] 游正林, 杨启才, 任凌, 等. 替格瑞洛和氯吡格雷对非氯吡格雷抵抗者行PCI术后炎性介质及内皮细胞功能的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(10): 1195-1200.
- You Z L, Yang Q C, Ren L, et al. Effects of ticagrelor and clopidogrel on inflammatory mediators and endothelial cell function in nonclopidogrel-resistant patients after PCI [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2020, 12(10): 1195-1200.
- [15] Zhito A V, Iusupova A O, Privalova E V, et al. Markers of endothelial dysfunction: E-selectin, endothelin-1 and von willebrand factor in patients with coronary heart disease, including in combination with type 2 diabetes mellitus [J]. Ration Pharmacother Cardiol, 2007, 15(6): 892-899.
- [16] 肖四海, 宋巧凤, 王晓玲, 等. 心肌梗死患者心肌酶谱、急性生理和慢性健康评分与预后的相关性分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(12): 1438-1440.
- Xiao S H, Song Q F, Wang X L, et al. Correlation analysis of myocardial zymogram, acute physiological and chronic health scores and prognosis in patients with myocardial infarction [J]. Chin J Clin, 2019, 47(12): 1438-1440.
- [17] 张静敏, 高永莉, 叶磊, 等. 炎症标志物在急性心肌梗死中的预测作用 [J]. 医学综述, 2020, 26(18): 3566-3571.
- Zhang J M, Gao Y L, Ye L, et al. Predictive roles of inflammation biomarkers in acute myocardial infarction [J]. Med Recapitul, 2020, 26(18): 3566-3571.
- [18] 李思源, 刘振兵. 氧化应激在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展 [J]. 山东医药, 2021, 61(22): 92-95.
- Li S Y, Liu Z B. Research progress of oxidative stress in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Shandong Med J, 2021, 61(22): 92-95.

[责任编辑 刘东博]