

重组人尿激酶原溶栓联合早期 PCI 在 STEMI 患者中的应用价值

王博¹, 梁嘉斌¹, 高麦仓²

(1. 陕西中医药大学附属医院重症医学科, 陕西 咸阳 712000; 2. 扬州洪泉医院重症医学科, 江苏 扬州 225299)

【摘要】目的: 探究重组人尿激酶原溶栓联合早期经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 在急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者中的应用价值。**方法:** 选取 102 例 STEMI 患者为研究对象, 依据治疗方案不同分为对照组和观察组, 每组各 51 例。对照组患者予以 PCI 治疗; 观察组患者予以 PCI 联合重组人尿激酶原溶栓治疗。比较两组患者心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 血流分级与心肌灌注分级、左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期容积 (LVEDV)、左室收缩末期容积 (LVESV)、血清炎症因子 [肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 及细胞间黏附分子 1 (ICAM-1)] 水平、ST 段回落情况 [ST 段回落指数 (STR)] 及近期出血时间和主要心血管不良事件 (MACE) 发生情况。**结果:** 观察组患者 TIMI 心肌灌注分级高于对照组 ($P < 0.05$), 无复流率低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 LVEF 均升高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); LVEDV 及 LVESV、TNF- α 、IL-6 及 ICAM-1 水平均降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组 ST 段完全回落占比高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 重组人尿激酶原溶栓联合早期 PCI 能降低无复流率, 提高 TIMI 心肌灌注分级与心功能。

【关键词】 ST 段抬高型心肌梗死; 重组人尿激酶原; 经皮冠状动脉介入治疗; 冠脉血流水平; 心功能

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A

Application value of recombinant human prourokinase thrombolysis combined with early PCI in patients with STEMI

WANG Bo¹, LIANG Jia-bin¹, GAO Mai-cang²

(Intensive Care Unit, 1. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi; 2. Yangzhou Hongquan Hospital, Yangzhou 225299, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the application value of recombinant human prourokinase thrombolysis combined with early percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods:** Based on different treatment methods, 102 patients with STEMI were divided into the control group ($n = 51$, treated with PCI) and the observation group ($n = 51$, treated with PCI combined with recombinant human prourokinase thrombolysis). The blood grading and myocardial perfusion grading in thrombolysis in myocardial infarction (TIMI), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), serum inflammatory factors [tumor necrosis factor α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) and Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)] levels, ST segment resolution [ST segment resolution index (STR)], recent bleeding time and major adverse cardiovascular events (MACE) were compared between the two groups. **Results:** The myocardial perfusion grading of TIMI in observation group was higher than that in control group, and non-reflow rate was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, LVEF in the two groups increased, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). LVEDV, LVESV, TNF- α , IL-6 and ICAM-1 in the two groups decreased, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). Patients with complete ST segment regression in observation group were higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Recombinant human prourokinase thrombolysis combined with early PCI can reduce non-reflow rate, improve myocardial perfusion grading of TIMI and cardiac function in patients with STEMI.

【Key words】 ST-segment elevation myocardial infarction; Recombinant human prourokinase; Percutaneous coronary intervention; Coronary blood flow; Cardiac function

由于多种因素影响, 心脑血管疾病患者逐年升高, 冠心病也是城乡居民主要死亡因素之一^[1]。ST

段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)是冠心病的一种,若未及时救治,可引发心源性休克、心力衰竭等心脏不良事件,增加患者死亡率。目前早期经皮冠状动脉介入治疗(PCI)为临床治疗 STEMI 首选再灌注策略,但术后部分患者冠脉血流状态仍未符合最佳心肌再灌注,引发无复流或慢血流等现象,可能与患者梗死面积增大、射血分数降低等密切相关,不利于患者预后^[2-3]。因此,如何降低无复流或慢血流现象,实现高效心肌再灌注治疗,对 STEMI 患者预后及心肌保护存在重大意义。研究^[4-5]指出,在一定时间接受溶栓后 PCI 治疗可在避免出血并发症同时降低术后血管再闭塞风险,利于患者术后心肌再灌注。重组人尿激酶原因其具有较高的再通率及较少并发症从而受到溶栓学界广泛重视。本研究旨在探究重组人尿激酶原溶栓联合早期 PCI 在急性 STEMI 患者中的应用价值。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	发病至治疗时间(h)	基础疾病(例)			
					高血压	糖尿病	高血脂	冠心病
对照组(<i>n</i> = 51)	25/26	55.05 ± 6.29	25.08 ± 1.31	3.24 ± 0.86	13	10	12	16
观察组(<i>n</i> = 51)	22/29	56.42 ± 6.99	24.75 ± 0.95	3.35 ± 0.91	9	8	14	20
<i>t</i> / χ^2 值	0.355	1.040	1.456	0.627		1.548		
<i>P</i> 值	0.551	0.300	0.148	0.531		0.671		

1.2 方法

对照组患者接受 PCI 治疗:实施穿刺前将纱布垫于患者手腕下,常规消毒。穿刺点选择患者桡骨茎突上方 0.1 cm 处(此处脉动最明显),然后进行局麻(1%利多卡因)。接着进行穿刺,置入桡动脉鞘,将 2 500 U 肝素及 200 μ g 硝酸甘油注射。选取合适位置搭建支架,之后冠状动脉管腔是否重新供血。手术结束取出动脉鞘,压迫止血,术后减压 2 h,6 h 后改为普通包扎。观察组在 PCI 基础上联合重组人尿激酶原溶栓治疗:通顺前予以阿司匹林(河南凤凰制药股份有限公司)和氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司)各 300 mg、普通肝素 60 U/kg。重组人尿激酶原溶栓(上海天士力药物有限公司)取 20 mg 用 10 mL 生理盐水溶解后 3 min 冠脉内推完,之后再取 30 mg 用 90 mL 生理盐水溶解后 30 min 静脉滴注。溶栓后肝素以 12 U·kg⁻¹·h⁻¹ 静脉注射,将活化部分凝血活酶时间调整为 70 s,90 min 判断溶栓是否成功。

1.3 观察指标

(1)冠脉血流水平:TIMI 血流分级 0 级代表血流没有灌注,闭塞血管远处没有前向血流;1 级代表

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月陕西中医药大学附属医院收治的 102 例 STEMI 患者为研究对象,依据治疗方案不同分为对照组及观察组,每组各 51 例。本研究经院伦理委员会审核通过,患者及家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合美国心脏病学会/美国心脏病协会 STEMI 管理指南中诊断标准^[6];(2)相邻导联 ST 段抬高 ≥ 2 mV;(3)胸痛时间 ≥ 30 min,且症状不缓解;(4)发病时间至治疗时间 ≤ 6 h;(5)年龄为 18 ~ 75 岁。排除标准:(1)近期存在抗凝剂服用史;(2)伴有严重高血压疾病;(3)存在溶栓剂药物与 PCI 手术禁忌证;(4)近期有过大型外科手术或出血性疾病;(5)急性心肌梗死出现机械并发症;(6)伴有肝肾功能严重障碍。

有血流渗透但没有灌注,闭塞血管造影剂可通过但不能到达远端;2 级代表血流可部分渗透,闭塞血管造影剂可达到远端,但清除速率较正常血管低;3 级代表血流完全灌注,造影剂可达血管远端,清楚速率较高。0 级、1 级代表冠脉未开通;2 级、3 级代表冠脉再通及再灌注。无复流为 TIMI 分级不足 2 级。TIMI 心肌灌注分级 0 级代表没有(或极少量)对比剂灌注心肌;1 级代表对比剂缓慢灌注心肌,血管心肌染色为毛玻璃样,梗死区域血管心肌对比剂染色持续存在至下一序列;2 级代表对比剂长时间灌注心肌,清除时间较长,心肌对比剂呈毛玻璃样,梗死区域血管心肌对比剂为高密度;3 级代表对比剂正常灌注心肌,清除时间快,不滞留。(2)心功能比较:采用飞利浦 IE33 型超声测定左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)。(3)血清炎症因子水平:抽取患者静脉血,采用酶联免疫吸附法检测患者肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)水平。(4)ST 段回落情况:ST 段回落指数(STR) $> 70\%$ 为完全回落;30% $< ST \text{ STR} \leq 70\%$ 为部分回落;STR $\leq 30\%$ 为无回落。(5)近期出

血事件及主要不良心血管事件 (MACE) 发生情况: 包括术后 30 d 出血情况与心血管不良事件发生情况。出血依据 TIMI 出血标准分为轻度、严重与致命性出血; MACE 包含再发心肌梗死、严重心力衰竭、心律失常、心源性休克等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配

对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 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 两组患者冠脉血流水平比较

观察组患者 TIMI 心肌灌注分级高于对照组 ($P < 0.05$);无复流率低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者冠脉血流水平比较 [$n(\%)$]

组别	TIMI 血流分级				TIMI 心肌灌注分级				无复流
	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	
对照组 ($n = 51$)	0(0.00)	10(19.61)	27(52.94)	14(27.45)	0(0.00)	4(7.84)	13(25.49)	34(66.67)	10(19.61)
观察组 ($n = 51$)	0(0.00)	3(5.88)	30(58.82)	18(35.29)	0(0.00)	1(1.96)	5(9.80)	45(88.24)	3(5.88)
U/χ^2 值	1.590				2.610				4.319
P 值	0.113				0.009				0.037

2.2 两组患者心功能比较

治疗前,两组患者 LVEF、LVEDV 及 LVESV 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患

者 LVEF 均升高 ($P < 0.05$),且观察组高于对照组 ($P < 0.05$);LVEDV 及 LVESV 均降低 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF (%)		LVEDV (mm)		LVESV (mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n = 51$)	54.39 ± 15.84	60.96 ± 15.19*	66.28 ± 18.30	62.60 ± 24.41*	56.22 ± 14.21	50.52 ± 17.98*
观察组 ($n = 51$)	54.06 ± 17.85	73.42 ± 18.98*	65.96 ± 15.89	49.95 ± 12.10*	56.35 ± 2.28	41.50 ± 14.42*
t 值	0.098	3.660	0.094	3.315	0.064	2.794
P 值	0.921	<0.001	0.925	0.001	0.948	0.006

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.3 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者 TNF- α 、IL-6 及 ICAM-1 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两

组患者血清 TNF- α 、IL-6 及 ICAM-1 水平均降低 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)		IL-6 (ng/mL)		ICAM-1 (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n = 51$)	307.98 ± 52.15	217.59 ± 61.02*	20.91 ± 7.46	14.40 ± 3.46*	252.08 ± 90.75	206.59 ± 58.51*
观察组 ($n = 51$)	307.69 ± 59.02	97.35 ± 30.35*	21.20 ± 4.43	9.78 ± 2.12*	251.11 ± 50.73	161.96 ± 32.69*
t 值	0.027	12.599	0.238	8.130	0.066	4.755
P 值	0.978	<0.001	0.811	<0.001	0.947	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.4 两组患者 ST 段回落情况比较

观察组患者 ST 段完全回落占比高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者 ST 段回落情况比较 [$n(\%)$]

组别	完全回落	部分回落	无回落
对照组 ($n = 51$)	20(39.22)	18(35.29)	13(25.49)
观察组 ($n = 51$)	32(62.75)	13(25.49)	6(11.76)
χ^2 值	5.649	1.159	3.169
P 值	0.017	0.282	0.075

3 讨论

近年来我国心血管患病人数显著升高,为目前城乡居民死亡的主要原因。STEMI 具有突发性与高死亡率的特点,目前治疗以恢复梗死心肌血流再灌注为主,其中 PCI 最常见^[7]。PCI 主要可恢复心外膜血流灌注,从而降低发病率及死亡率,但在放置支架或球囊扩张时可能产生斑块或血栓脱落引发闭

塞。研究^[8]表明,PCI术后冠脉血流正常患者中约有25%患者可能发生慢血流或无复流情况。有研究^[9-10]指出,PCI患者术后冠脉血运重建再梗死动脉并不能有效关注心肌组织,冠脉内血栓符合较高,不利于患者预后。重组人尿激酶原为近年临床常用溶栓药物,是尿激酶前体一种,吸附于血栓表面后激活为尿激酶,溶解血栓,同时具有血栓位置特异性,患者治疗预后良好^[11]。

本研究结果显示,观察组无复流率低于对照组($P < 0.05$),观察组TIMI心肌灌注分级高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者LVEF均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);LVEDV及LVESV均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$),与Maznyczka等^[12]研究结果相似。TIMI血流分级差异无统计学意义($P > 0.05$),原因可能是本研究纳入样本量较少,且为单中心研究,数据统计学存在一定偏倚,后续应扩大样本量,纳入多中心病例进行对比研究。TIMI心肌灌注分级提高与心功能的改善可能是因为重组人尿激酶原可通过与纤维蛋白共同作用,利于血栓充分溶解血栓,溶解产物可增强尿激酶原级联效应,改善尿激酶活性从而利于溶栓治疗;另药物可维持对微栓子的高压刺激,加速溶栓治疗,以达到改善血管痉挛、心肌负荷、心肌循环等效果,梗死面积从而降低,利于心功能恢复^[13]。

TNF- α 是已激活单核/巨噬细胞分泌出炎症细胞,水平升高加剧心肌炎症,导致心肌功能紊乱,从而降低心肌收缩功能。IL-6具有促进平滑肌细胞增殖,促进冠状动脉粥样硬化与斑块破裂。ICAM-1为免疫球蛋白超家族成员,利于白细胞的黏附,在动脉粥样硬化活成中具有意义,可有效预测心血管疾病发生率^[14]。本研究结果显示,治疗后两组患者TNF- α 、IL-6及ICAM-1水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$),与林东升等^[15]研究结果相似,提示重组人尿激酶原溶栓联合早期PCI能改善患者炎症状态,是因为重组人尿激酶原可改善血管内皮细胞功能,抑制炎症反应。

STR为目前临床评估闭塞动脉再次血流灌注的重要指标,反应ST段抬高后回落情况。本研究结果显示,观察组患者ST段完全回落的占比高于对照组($P < 0.05$),原因可能是因为PCI术可开通已梗死冠状动脉,但并不一定伴有ST段快速回落,ST段心肌损伤严重,ST段恢复缓慢,重组人尿激酶原具有更好的血流与组织灌注,促进ST段恢复。

综上,重组人尿激酶原溶栓联合早期PCI能降低无复流率,提高TIMI心肌灌注分级与心功能,改善机体炎症状态,不会增加短期出血事件及MACE事件,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 陈晓敏,葛广豪,曹华,等.冠脉内逆向应用重组人尿激酶原溶栓联合PCI对急性ST段抬高型心肌梗死患者预后的临床研究[J].临床心血管病杂志,2022,38(6):489-494.
- [2] Yao Z, Li W, Cheng L, et al. Comparison of the effect of recombinant human pro-urokinase and tirofiban on myocardial blood flow perfusion in ST elevation myocardial infarction patients receiving primary percutaneous coronary intervention: a one-center retrospective observational study[J]. Medicine, 2019, 98(27): e16143.
- [3] 张学玉,阎佳,刘锐.重组人尿激酶原静脉溶栓治疗急性ST段抬高型心肌梗死的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2019, 35(7):725-728.
- [4] Liu Y, Yang Y, Li Y, et al. Comparison of efficacy and safety of recombinant human pro-urokinase and alteplase in the treatment of STEMI and analysis of influencing factors of efficacy[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM, 2021, 2021: 6702965.
- [5] 曹亚丽,姜志安,陈涛,等.急性ST段抬高性心肌梗死患者冠状动脉内尿激酶原不同给药方式的疗效观察[J].中国急救医学,2018,38(12):1081-1085.
- [6] 蒋世亮,季晓平,张运.美国心脏病学会和美国心脏病协会发布关于ST段抬高型急性心肌梗死治疗指南(2004年修订版)[J].中华医学杂志,2005,85(1):62-64.
- [7] Vatan MB, Çakmak AC, Ağaç S, et al. The systemic immune-inflammation index predicts impaired myocardial perfusion and short-term mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients[J]. Angiology, 2023, 74(4):365-373.
- [8] 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.
- [9] Tsai ML, Hsieh MJ, Chen CC, et al. Prognosis of patients with cardiogenic shock following acute myocardial infarction: the difference between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Medicine, 2022, 101(36): e30426.
- [10] Ullah R, Shireen F, Shiraz A, et al. In-hospital mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction with or without mitral regurgitation[J]. Cureus, 2022, 14(4): e23762.
- [11] 刘志远,张金盈,刘江波,等.冠脉内注射重组人尿激酶原溶栓联合PCI对急性心肌梗死患者冠脉血流水平、无复流发生率及预后的影响[J].重庆医科大学学报,2020,45(4):510-516.
- [12] Maznyczka AM, Carrick D, Carberry J, et al. Sex-based associations with microvascular injury and outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Open Heart, 2019, 6(1): e000979.
- [13] Jiang C, Gao J, Luo DL, et al. Treatment of intravenous thrombolysis with half-dose recombinant human pro-urokinase reduces the rate of tirofiban use during early routine catheterization period[J]. Asian Journal of Surgery, 2022, 45(7):1414-1415.
- [14] Bağel A, Aksoy F. Systemic immune-inflammation index predicts new-onset atrial fibrillation after ST elevation myocardial infarction[J]. Biomarkers in Medicine, 2021, 15(10):731-739.
- [15] 林东升,傅广,何仲春,等.冠状动脉内联合应用重组人尿激酶原和替罗非班对行急诊PCI的STEMI患者心肌血流灌注的影响[J].临床心血管病杂志,2021,37(3):215-219.

(收稿日期:2023-01-19

修回日期:2023-04-06)