

rhpro-UK 冠状动脉内注射用于急性心肌梗死 PCI 治疗患者的临床效果

王久凯, 齐杰, 张树江

(北大荒集团建三江医院心血管内科, 黑龙江 佳木斯 156300)

【摘要】目的: 探讨重组人尿激酶原 (rhpro-UK) 冠状动脉内注射对急性心肌梗死 (AMI) 经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗患者的影响。**方法:** 将 158 例接受 PCI 治疗的 AMI 患者按照治疗方式不同分为观察组和对照组, 每组各 79 例。对照组给予 PCI 治疗; 观察组在对照组的基础上联合 rhpro-UK 冠状动脉内注射。比较两组患者治疗前后的心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 血流分级、心功能、心肌酶谱、血清炎症因子、胱抑素 C (Cys-C) 及术后不良事件发生情况。**结果:** 术毕即刻, 观察组的 TIMI 血流分级为 3 级占比高于对照组 ($P < 0.05$)。术后 1 个月、3 个月, 观察组左心室射血分数 (LVEF) 均高于对照组, 左心室舒张末期前径 (LVDD) 均低于对照组。术后 1 d, 观察组患者的心肌酶谱、炎症因子、Cys-C 均低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良心血管事件发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** rhpro-UK 冠状动脉内注射可改善经 PCI 治疗 AMI 患者心脏血流和心功能, 降低心肌酶、炎症因子和 Cys-C 水平, 且可降低术后不良心血管事件的发生。

【关键词】 急性心肌梗死; 重组人尿激酶原; 经皮冠状动脉介入治疗; 心肌酶谱; 炎症因子; 胱抑素 C

【中图分类号】 R542.2+2; R972 **【文献标志码】** A

Clinical effect of coronary injection of rhpro-UK in patients with acute myocardial infarction after PCI

WANG Jiu-kai, QI Jie, ZHANG Shu-jiang

(Department of Cardiovascular Medicine, Jiansanjiang Hospital of Beidahuang Group, Jiamusi 156300, Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective: To explore the effects of coronary injection of human recombinant prourokinase (rhpro-UK) in patients with acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** A total of 158 patients with AMI undergoing PCI were enrolled and divided into observation group and control group according to different treatment methods, 79 cases in each group. After PCI, observation group was given coronary injection of rhpro-UK. The blood flow grading in Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), cardiac function, myocardial enzymes, serum inflammatory factors, Cys-C and incidence of postoperative adverse events were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** Immediately after surgery, TIMI blood flow grade 3 in observation group was higher than that in control group ($P < 0.05$). At 1 and 3 months after surgery, left ventricular ejection fractions (LVEF) in observation group was higher than that in control group, while left ventricular end diastolic dimension (LVDD) was lower than that in control group. At 1 d after surgery, levels of myocardial enzymes, inflammatory factors and Cys-C in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse cardiovascular events in observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Coronary injection of rhpro-UK can improve cardiac blood flow and function, decrease levels of myocardial enzymes, inflammatory factors and Cys-C, and reduce the incidence of postoperative adverse cardiovascular events in patients with AMI after PCI.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Human recombinant prourokinase; Percutaneous coronary intervention; Myocardial enzyme; Inflammatory factor; Cystatin C

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由于心肌缺血缺氧而造成的永久性损伤, AMI 可损害心肌舒张和收缩功能, 导致各种严重并发症, 及时再灌注和恢复流向心脏的血液至关重要^[1-2]。目前对于 AMI 的再灌注治疗主要是采取

经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI)^[3]。PCI 创伤小, 恢复心脏血管血流的效果较显著, 但 PCI 治疗后冠脉内无再流患者早期梗死后并发症、不良左心室重构、住院时间延长、心源性休克发生率和总死亡率更高^[4-5]。重组人尿激

酶原 (human recombinant prourokinase, rhpro-UK) 作为一种特异性激活血栓表面纤溶酶原的激活剂,在血液循环中以非活性形式存在,对机体内在的纤溶系统影响小,但发生血栓时可被激肽酶或纤溶酶激活,活性增加 500 倍,产生大量纤溶酶,促使血栓溶解^[6-7]。目前国内外研究多集中于 rhpro-UK 治疗缺血性脑卒中患者的疗效,对于其应用于急性心肌梗死行 PCI 治疗的效果研究较少。因此,本研究拟探讨 rhpro-UK 冠状动脉内注射对行 PCI 治疗的 AMI 患者心肌酶谱、血清炎症因子、胱抑素 C (cystatin C, Cys-C) 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 个月至 2023 年 6 月北大荒集团建三江医院收治的 158 例 AMI 患者做为研究对象,按照治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各 79 例。两组一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合 AMI 诊断标准^[8];(2)年龄 18~70 岁;(3)患者及家属知情同意并签字;(4)本研究已经医院医学伦理会批准。排除标准:(1)既往出血性脑卒中病史;(2)近 4 周有活动性出血或创伤史;(3)主动脉夹层可疑或已确诊;(4)合并严重高血压病史;(5)正在使用抗凝药或已有鼻出血、口腔出血及皮下瘀点瘀斑等出血倾向;(6)合并严重的肝肾功能不全;(7)对造影剂及 rhpro-UK 过敏者。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	观察组 (n=79)	对照组 (n=79)	χ^2/t 值	P 值
性别			1.301	0.253
男	45 (56.96)	52 (65.82)		
女	34 (43.04)	27 (34.18)		
年龄 (岁)	54.51 ± 8.16	56.42 ± 8.54	1.437	0.153
合并基础疾病			1.100	0.577
高血压	20 (25.32)	16 (20.25)		
糖尿病	11 (13.92)	14 (17.72)		
高血脂	19 (24.05)	23 (29.11)		
冠脉病变数目			2.870	0.238
1 支	58 (73.42)	48 (60.76)		
2 支	17 (21.52)	25 (31.65)		
3 支	4 (5.06)	6 (7.59)		
Killip 分级 ≥ 2 级	9 (11.39)	12 (15.19)	0.494	0.482
靶血管的分布			0.550	0.908
左主干	10 (12.66)	8 (10.13)		
左前降支	39 (49.37)	43 (54.43)		
左回旋支	16 (20.25)	14 (17.72)		
右冠状动脉	14 (17.72)	14 (17.72)		

1.2 治疗方法

术前:所有患者均行血常规、心肌酶谱、肾功、床

旁超声心动图等检查。给予阿司匹林肠溶片 (金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂) 300 mg、硫酸氢氯吡格雷片 (扬子江药业集团广州海润药业有限公司) 300 mg、瑞舒伐他汀钙片 (广东东阳药业股份有限公司) 20 mg、泮托拉唑钠肠溶胶囊 (山东绿叶制药有限公司) 40 mg 嚼服,给予低分子量肝素钠注射液 (杭州九源基因工程有限公司) 100 U/Kg,静脉注射。术中:穿刺部位选择桡动脉或股动脉,冠状动脉造影检查找到狭窄血管,记录狭窄血管部位、狭窄程度、心肌梗死溶栓试验 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 血流情况。对照组:行球囊预扩张,根据病变血管情况行冠脉支架植入。观察组:冠脉内予以 rhpro-UK 10 mg 注入后再次造影,行球囊预扩张,根据病变血管情况行冠脉支架植入。所有患者在植入支架后再次造影,评估 TIMI 血流情况。术后:完善血常规、心肌酶谱、肾功、超声心动图等检查。

1.3 观察指标

(1)TIMI 血流分级:回看造影手术资料,比较两组患者术前、术毕即刻 TIMI 血流分级^[9]:0 级 (无灌注)、1 级 (渗透而无灌注)、2 级 (部分灌注)、3 级 (完全灌注)。(2)心功能:分别于术前及术后 1 周、1 个月、3 个月行超声心动图检查,比较两组左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期径 (LVDD)。(3)心肌酶谱:于术前、术后 1 d 抽取空腹静脉血,分离血清,采用全自动生化分析仪 (长春市高新技术产业开发区检测肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH))。(4)炎症因子:于术前、术后 1 d 抽取空腹静脉血,分离血清,采用酶联免疫分析仪 (山东省德州市齐河县齐鲁高新技术产业开发区) 检测高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、 α 肿瘤坏死因子 (TNF- α)。(5)Cys-C:术前、术后 1 d 抽取空腹静脉血,分离血清,采用全自动生化分析仪 (珠海森龙生物科技有限公司) 检测 Cys-C。(6)术后不良事件:记录术后 3 个月内不良心血管事件发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;等级资料以频数表示,组间比较行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 TIMI 血流分级比较

术毕即刻,观察组的 TIMI 血流分级为 3 级的比例高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者术前、术毕即刻 TIMI 血流分级比较 [n(%)]

TIMI 血流分级	观察组 (n=79)	对照组 (n=79)	Z 值	P 值
术前			0.000	0.998
0 级	23 (29.11)	26 (32.91)		
1 级	52 (65.82)	45 (56.96)		
2 级	4 (5.07)	8 (10.13)		
3 级	0 (0.00)	0 (0.00)		
术毕即刻			4.190	0.041
0 级	0 (0.00)	0 (0.00)		
1 级	0 (0.00)	0 (0.00)		
2 级	19 (24.05)	31 (39.24)		
3 级	60 (75.95)	48 (60.76)		

表 3 两组患者 LVEF、LVDD 比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

时间	观察组 (n=79)	对照组 (n=79)	t 值	P 值
术前				
LVEF (%)	46.51 ± 5.23	47.84 ± 5.75	1.521	0.130
LVDD (mm)	50.46 ± 7.13	52.25 ± 7.36	1.553	0.123
术后 1 周				
LVEF (%)	51.24 ± 6.25 *	50.11 ± 6.73 *	1.094	0.276
LVDD (mm)	47.76 ± 7.64 *	49.74 ± 8.25 *	1.565	0.120
术后 1 个月				
LVEF (%)	54.41 ± 5.87 *#	52.23 ± 5.96 *#	2.316	0.022
LVDD (mm)	44.17 ± 6.11 *#	47.35 ± 5.84 *#	3.344	0.001
术后 3 个月				
LVEF (%)	57.43 ± 6.89 *#Δ	54.65 ± 7.13 *#Δ	2.492	0.014
LVDD (mm)	42.58 ± 6.54 *#	45.37 ± 6.21 *#Δ	2.750	0.007

* P < 0.05, 与同组术前比较; # P < 0.05, 与同组术后 1 周比较; Δ P < 0.05, 与同组术后 1 个月比较。

2.2 两组患者心功能比较

两组术后 1 周、1 个月、3 个月的 LVEF 均高于术前, 而 LVDD 均低于术前, 差异均有统计学意义 (P < 0.05)。且术后 1 个月、3 个月, 观察组 LVEF 均高于对照组, LVDD 均低于对照组, 差异均有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

2.3 两组患者心肌酶谱比较

术后 1 d, 两组 CK、CK-MB、LDH 均降低, 且观察组低于对照组 (P < 0.05)。见表 4。

2.4 两组患者炎症因子、Cys-C 水平比较

术后 1 d, 两组 hs-CRP、TNF-α、Cys-C 均低于术前, 且观察组低于对照组 (P < 0.05)。见表 5。

表 4 两组患者心肌酶比较 [$\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$]

时间	观察组 (n=79)	对照组 (n=79)	t 值	P 值
术前				
CK	304.46 ± 56.53	306.72 ± 54.42	0.256	0.798
CK-MB	276.54 ± 34.21	279.82 ± 35.41	0.592	0.555
LDH	624.49 ± 75.64	619.24 ± 73.85	0.441	0.660
术后 1 d				
CK	83.29 ± 8.56 *	176.54 ± 25.21 *	31.131	< 0.001
CK-MB	17.54 ± 2.49 *	32.55 ± 5.58 *	21.833	< 0.001
LDH	125.28 ± 18.96 *	184.83 ± 23.41 *	17.570	< 0.001

* P < 0.05, 与同组术前比较。

表 5 两组患者炎症因子、Cys-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP (mg/L)		TNF-α (ng/L)		Cys-C (mg/L)	
	术前	术后 1 d	术前	术后 1 d	术前	术后 1 d
观察组 (n=79)	7.08 ± 1.02	3.46 ± 0.57 *	95.28 ± 13.54	53.26 ± 7.69 *	1.41 ± 0.17	0.71 ± 0.11 *
对照组 (n=79)	7.12 ± 1.15	5.29 ± 0.76 *	97.12 ± 14.33	65.48 ± 8.23 *	1.36 ± 0.23	0.86 ± 0.13 *
t 值	0.231	17.121	0.830	9.643	1.554	7.829
P 值	0.817	< 0.001	0.408	< 0.001	0.122	< 0.001

* P < 0.05, 与同组术前比较。

2.5 两组患者术后不良事件发生情况比较

观察组术后不良心血管事件发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.227, P = 0.040$)。见表 6。

表 6 两组患者术后不良心血管事件发生情况比较 [n(%)]

组别	心源性死亡	再发心梗	支架内血栓	血运重建	合计
观察组 (n=79)	1	0	0	1	2 (2.53)
对照组 (n=79)	1	0	3	2	6 (7.59)

3 讨论

AMI 主要表现为胸部剧烈疼痛, 发生突然, 再灌注治疗首选 PCI, 但冠状动脉无再流仍是 AMI 患者再灌注治疗后的常见现象^[10-11]。

AMI 患者易继发左心室重构, LVDD 增大, LVEF 减低^[12]。本研究表明术后观察组的 TIMI 血

流分级、LVEF 均高于对照组, LVDD 低于对照组, 提示 rhpro-UK 冠状动脉内注射可改善经 PCI 治疗的 AMI 患者的血流及心功能, 与高景芳等^[13]研究结果基本一致。这可能是因为 rhpro-UK 具有纤维蛋白选择性和酶活性, 溶解血栓的特异性较高^[14]。

CK-MB 对于 AMI 具有特异性, 其水平升高是心肌损害的特异性指标, 并与心肌梗死范围成正比。LDH 是一种糖酵解酶, 增高见于 AMI、恶性肿瘤等。本研究中, 术后观察组的 CK、CK-MB、LDH 均低于对照组, 提示 rhpro-UK 冠状动脉内注射能更好地降低经 PCI 治疗 AMI 患者的心肌酶, 原因可能是观察组加用了 rhpro-UK, 相比于对照组, 更早的恢复心脏血流供应, 降低心肌的损伤程度, 进而降低心肌酶。

AMI 是冠心病患者的终末期表现, 其本质是冠状动脉粥样硬化^[15]。CRP 表达水平与血管内皮细

胞损伤密切相关,异常表达可阻断细胞的自我修复、增殖,与心血管疾病的发生与发展相关,是炎症敏感指标。hs-CRP 与 CRP 相比,其灵敏度更高,且 AMI 患者 hs-CRP 与冠脉病变程度正相关^[16]。TNF- α 是巨噬细胞对感染和其他免疫产生的细胞因子,由巨噬细胞分泌,其值越高,心肌炎症越重,心功能越差。高 CRP 和 TNF- α 与动脉粥样硬化的发生发展和风险直接相关^[17]。本研究显示术后观察组的 hs-CRP、TNF- α 低于对照组,其原因可能是 PCI 治疗会损伤血管,导致血栓形成,诱发二次炎症反应并加剧,而 rhpro-UK 可修复血管内皮细胞,抑制血栓的形成从而抑制炎症反应^[18]。

Cys-C 是一种蛋白酶抑制剂,其通过调节蛋白酶活性调节血管炎症^[19]。AMI 心肌细胞缺血,Cys-C 水平升高,梗死面积与 Cys-C 水平有关^[20]。本研究发现,术后观察组的 Cys-C 低于对照组,提示 rhpro-UK 冠状动脉内注射可降低经 PCI 治疗 AMI 患者的 Cys-C 水平,可能是由于加用了 rhpro-UK 可抑制微血栓,加快心脏血供的恢复,修复内皮细胞,降低心肌梗死面积。本研究发现,与对照组相比,观察组的术后不良心血管事件发生率更低,提示 rhpro-UK 冠状动脉内注射可降低经 PCI 治疗的 AMI 患者的不良心血管事件的发生,可能是因为 rhpro-UK 可溶解血栓,且对内源性纤溶系统影响小。

综上,rhpro-UK 冠状动脉内注射可改善经 PCI 治疗 AMI 患者的心脏血流和心功能,降低心肌酶、炎症因子和 Cys-C 水平,且可降低术后不良心血管事件的发生。

参考文献

- [1] Kapur NK, Reyelt L, Swain L, *et al.* Mechanical left ventricular unloading to reduce infarct size during acute myocardial infarction: insight from preclinical and clinical studies[J]. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2019, 12(2): 87-94.
- [2] Thiele H, Zahn R. Acute myocardial infarction-actual issues[J]. *Herz*, 2020, 45(6): 507-508.
- [3] Kumar J, O'Connor CT, Kumar R, *et al.* Coronary no-reflow in the modern era: a review of advances in diagnostic techniques and contemporary management[J]. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2019, 17(8): 605-623.
- [4] Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, *et al.* Pathophysiology, diagnosis, and management of coronary No-reflow phenomenon[J]. *The International Journal of Angiology: Official Publication of the International College of Angiology, Inc*, 2021, 30(1): 15-21.
- [5] 胡云科,周鹏. 总胆红素联合 GRACE 评分对急性 ST 段抬高型

心肌梗死患者院内不良心血管事件的预测价值[J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(4): 441-446.

- [6] Jiang C, Gao J, Bai Y, *et al.* Effect of pharmaco-invasive strategy with half-dose recombinant human prourokinase on cardiac arrhythmias within 30 Days after percutaneous coronary intervention[J]. *Asian Journal of Surgery*, 2023, 46(6): 2540-2541.
- [7] 王博,梁嘉斌,高麦仓. 重组人尿激酶原溶栓联合早期 PCI 在 STEMI 患者中的应用价值[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(7): 919-922.
- [8] 高润霖. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中国循环杂志*, 2001, 16(6): 407-422.
- [9] Giugliano RP, Sabatine MS, Gibson CM, *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]. *The American Journal of Cardiology*, 2004, 93(11): 1362-1367, A5-6.
- [10] 陈小丽,施林生,张清,等. 胺碘酮治疗老年急性心肌梗死室性心律失常的疗效及短期预后的危险因素分析[J]. *药物生物技术*, 2020, 27(6): 539-542.
- [11] 徐孟成,曾华魁,范例,等. ST 段抬高型心肌梗死直接 PCI 术中支架后扩张对冠脉血流及 MACE 的影响[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(11): 828-834, 841.
- [12] 罗川湘,胡建波. 盐皮质激素受体拮抗剂治疗心力衰竭 ST 段抬高型心肌梗死患者的疗效和安全性研究[J]. *药物生物技术*, 2020, 27(5): 424-428.
- [13] 高景芳,李莉. 经导管注射重组人尿激酶原应用于 ST 段抬高型心肌梗死病人 PCI 术的疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(3): 495-497.
- [14] 刘冉,王宗方,杨洋,等. 冠状动脉内注射重组人尿激酶原治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的疗效[J]. *西北药学杂志*, 2023, 38(4): 174-178.
- [15] Barrett TJ. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020, 40(1): 20-33.
- [16] 王子宽,杨竞肖,白宝宝,等. 急性心肌梗死患者血清 hs-CRP 及 CK-MB 水平与患者 Gensini 评分相关性研究[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(1): 121-122.
- [17] Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circulation Research*, 2019, 124(2): 315-327.
- [18] 何丽,李雪花,谢金洲. 重组人尿激酶原联合瑞舒伐他汀对行经皮冠状动脉治疗的急性心肌梗死患者血清炎症因子和短期心功能的影响[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(7): 464-467.
- [19] Ma L, Dai W, Lin Y, *et al.* Leukocyte Rho kinase activity and serum cystatin C affect cardiovascular events in acute coronary syndrome[J]. *Medicine*, 2020, 99(28): e20060.
- [20] Alhousseiny AH, Al-Nimer MSM, Al-Neamy SIA. Assessment of serum cystatin C levels in newly diagnosed acute myocardial infarction at the onset and at the time of hospital discharge[J]. *Cardiology Research*, 2015, 6(1): 226-231.

(收稿日期:2024-01-02

修回日期:2024-02-26)