

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.20.012

冠状动脉内多靶点联合用药对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接 PCI 疗效的观察

刘 镇¹, 丁 辉¹, 李妮妮^{2△}

1. 陕西省西安市第三医院心内科, 陕西西安 710016; 2. 延安大学附属咸阳医院心内科, 陕西咸阳 712000

摘 要:目的 观察冠状动脉内联合硝普钠、替罗非班、尼可地尔多靶点注射用药对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者直接经皮冠状动脉介入治疗(PPCI)微循环和心功能的影响。方法 选取 2017 年 9 月至 2018 年 9 月于西安市第三医院心内科就诊, 确诊为 STEMI 并行 PPCI 的 80 例患者作为研究对象, 将患者随机分为研究组(39 例)和对照组(41 例)。PCI 术中仔细操控导丝通过病变, 经球囊扩张冒烟发现有前向血流后, 使用刺破的预扩球囊于冠状动脉靶病变远端 2 cm 给药, 研究组给药顺序: 硝普钠(200 μg)、替罗非班(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、尼可地尔(2 mg), 同时静脉泵入替罗非班 0.10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 至术后 48 h, 泵入尼可地尔 2 mg/h 至术后 24 h; 对照组按照同样方法仅给予硝普钠和替罗非班, 其余手术步骤同常规。观察两组患者 PPCI 前后心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级、校正 TIMI 血流计帧数(cTFC)、TIMI 心肌灌注分级(TMPG)、术后 90 min 心电图 ST 段回落率(STR)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白 I(cTnI)水平, 以及术前、术后 7 d、术后 3 个月 N 末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)水平, 术后 1 d、7 d、术后 3 个月超声左心室射血分数(LVEF)情况, 并记录围术期出血、术中严重低血压、再灌注心律失常情况, 同时记录术后 3 个月内主要心血管不良事件(MACEs)发生率。**结果** 两组患者术后 TIMI 血流分级比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 研究组患者术后 cTFC 和 TMPG 均有一定程度改善, 两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者术后 90 min STR 有明显改善, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后 CK-MB 和 cTnI 峰值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 但研究组有下降趋势。研究组患者术中再灌注心律失常发生率更低, 两组间严重低血压发生率、围术期出血情况比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访至术后 3 个月, 研究组患者 NT-pro BNP 和 LVEF 明显改善, 两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), 两组 MACEs 发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在 PPCI 中, 冠状动脉内联合硝普钠、替罗非班、尼可地尔多靶点注射用药, 可有效改善 STEMI 患者微循环, 降低无复流发生率, 减少再灌注心律失常发生, 并且能保护心功能, 对 MACEs 发生率无明显影响。

关键词:急性 ST 段抬高型心肌梗死; 直接经皮冠状动脉介入治疗; 冠状动脉内; 多靶点; 联合用药
中图法分类号:R542.2+2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)20-2956-07

Effect of multi-target combination therapy of intracoronary on primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction

LIU Zhen¹, DING Hui¹, LI Nini^{2△}

1. Department of Cardiology Third Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi 710016, China;

2. Department of Cardiology, Xianyang Hospital Affiliated to Yan'an University, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To observe the treatment effects of intracoronary combined injection of nitroprusside, tirofiban and nicorandil on microcirculation and cardiac function in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI). **Methods** A total of 80 patients who was clearly identified as acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) for the first time, admitted to Department of Cardiology, Third Hospital of Xi'an during September 2017 and September 2018 were selected into this investigation. The patients were randomly divided into experimental group ($n=39$) and control group ($n=41$). During PCI, Careful manipulation of guide wire through lesions was conducted, and after balloon dilatation revealed forward and backward blood flow, punctured pre-dilated balloon was acted at distal 2 cm of coronary artery target lesion, sodium nitroprusside (200 μg), tirofiban (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), and nicorandil (2 mg) were given sequentially in the experimental group, followed by tirofiban 0.10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ intravenous pumped for 48 h, nicorandil 2 mg/h pumped for 24 h after PCI. The control group was given only sodium nitroprusside and tirofiban using the same method. The rest of

the surgical procedure was performed routinely. Observation indexes including Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) blood flow grading, corrected TIMI Frame Count (cTFC), TIMI Myocardial Perfusion Grading (TMPG), ST-segment resolution (STR) 90 min after surgery, Creatine Kinase isoenzyme-MB (CK-MB), Cardiac Troponin I (cTnI) level before and postoperative peak were compared. Reperfusion arrhythmia, severe hypotension, perioperative bleeding, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) and left ventricular ejection fraction (LVEF) before and 7 days, 3 months after the operation were recorded. Major cardiovascular adverse events within 3 months after surgery were also included in these indexes. Perioperative blood loss, severe intraoperative hypotension and reperfusion arrhythmia were recoded. **Results** There was no significant difference between the two groups in the proportion of patients with TIMI blood flow grading ($P > 0.05$). Compared with the control group, the ratio of TMPG and cTFC in the experimental group were improved and there was a statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). The STR of the experimental group was significantly improved 90 minutes after operation ($P < 0.05$). There was no significant difference in the peaks of CK-MB and cTnI between the two groups ($P > 0.05$), but the experimental group showed a trend of downward. The incidence of reperfusion arrhythmia was lower in the experimental group ($P < 0.05$), and severe hypotension and perioperative bleeding were not statistically difference between the two groups ($P > 0.05$). During the follow-up to 3 months, NT-pro BNP and LVEF were significantly improved in the experimental group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference in the incidence of MACEs between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** In the course of PPCI in STEMI patients, intracoronary injection of sodium nitroprusside, tirofiban and nicorandil for multi-targets intervention can reduce the incidence of no-reflow, effectively improve microcirculation, reduce reperfusion arrhythmia and protect the cardiac function, but have no significant effect on the incidence of MACEs events.

Key words: acute ST-segment elevation myocardial infarction; primary percutaneous coronary intervention; intracoronary; multi-targets; combination medication

直接经皮冠状动脉介入治疗(PPCI)是急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的首选治疗措施,成功率超过 95%,然而仍有 10%~20% 的患者发生“无复流”^[1],表现为排除心外膜冠状动脉夹层、痉挛、严重残余狭窄、急性血栓形成等机械性梗阻因素外,冠状动脉内血流达不到心肌梗死溶栓试验(TIMI)3 级,或是达到了 TIMI 3 级而 TIMI 心肌灌注分级(TMPG)处于 0~1 级^[2],意味着心肌微循环达不到有效再灌注。无复流一旦发生,难以逆转,发生机制涉及再灌注损伤、远端栓塞、缺血性损伤等多步骤、多方面,导致术后出现心源性休克、急慢性心力衰竭、恶性心律失常、梗死面积扩大等并发症,病死率高达 12%~40%^[3-4]。目前,治疗无复流的药物主要有:硝普钠、地尔硫卓、替罗非班、尼可地尔、腺苷、肾上腺素等,这些药物可在不同程度上发挥治疗无复流的作用,然而无复流发生涉及多因素、多步骤,一种药物只能作用于某个环节,冠状动脉内联合应用多种药物,针对无复流进行多靶点干预可能会有更好的效果。本研究通过冠状动脉内联合注射硝普钠、替罗非班、尼可地尔 3 种药物,观察 STEMI 患者 PPCI 后微循环和心功能的改善情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 9 月至 2018 年 9 月于西安市第三医院心内科就诊,确诊为 STEMI 并行

PPCI 的 80 例患者作为研究对象,其中男 47 例,女 33 例,年龄 39~74 岁,平均(59.2±6.7)岁。根据就诊先后顺序将患者随机分为研究组(39 例)和对照组(41 例)。两组患者年龄、性别、吸烟史、高血压、高脂血症、糖尿病、梗死相关动脉、症状发作至球囊扩张时间(SOTBT)、支架数量、直径、长度、血栓抽吸应用等基础资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究方案征得西安市第三医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 参照我国 2015 版《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》,确认为 I 型心肌梗死,并在 12 h 内接受 PPCI 的患者。

1.2.2 排除标准 (1)已行静脉溶栓者;(2)年龄≥75 岁或≤18 岁者;(3)妊娠或哺乳期女性;(4)合并风湿性心脏病、扩张型心肌病、瓣膜性心脏病等其他严重心脏疾病者;(5)血压>180/110 mm Hg 或<90/60 mm Hg 者;(6)对术中相关药物过敏者;(7)心源性休克患者;(8)严重肝肾功能不全患者;(9)合并主动脉夹层、严重创伤感染及肺栓塞等重大疾病患者;(10)既往有严重出血病史、存在抗栓治疗禁忌证的患者。

1.3 研究方法

1.3.1 基本用药 注射用硝普钠(规格 50 mg/支, 华润双鹤药业股份有限公司, 国药准字 H11020635)、盐酸替罗非班(规格 5 mg, 100 mL/瓶, 远大医药中国有限公司, 国药准字 H20041165)、尼可地尔(规格 12

mg/支, 远大医药中国有限公司, 国药准字 H20120069)。实验用药物及剂量均参照 2016 版中国经皮冠状动脉介入治疗指南, 其他用药则根据患者病情进行相应的冠心病Ⅱ级预防治疗。

表 1 两组患者一般基础资料比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	男[n(%)]	糖尿病[n(%)]	高脂血症[n(%)]	吸烟[n(%)]	SOTBT($\bar{x}\pm s$, h)
对照组	41	60.1±6.9	23(56.1)	15(36.6)	17(41.5)	19(46.3)	6.6±2.2
研究组	39	58.2±6.7	24(61.5)	17(43.6)	16(41.0)	19(48.7)	6.9±2.3
t/ χ^2		-1.263	0.534	0.409	0.002	0.045	0.697
P		0.210	0.465	0.523	0.968	0.832	0.488

组别	n	梗死相关动脉[n(%)]			置入支架数量[n(%)]			血栓抽吸 [n(%)]	支架直径 ($\bar{x}\pm s$, mm)	支架长度 ($\bar{x}\pm s$, mm)
		LAD	LCX	RCA	1 枚	2 枚	3 枚			
对照组	41	20(48.8)	8(19.5)	13(31.7)	36(87.8)	4(9.8)	1(2.4)	9(22.0)	3.19±0.37	23.83±6.83
研究组	39	21(53.8)	7(17.9)	11(28.2)	35(89.7)	4(10.3)	0(0.0)	8(20.5)	3.22±0.38	22.56±6.85
t/ χ^2			0.208			0.965		0.025	0.344	-0.827
P			0.901			0.617		0.875	0.731	0.411

注:LAD 为前降支;LCX 为回旋支;RCA 为右冠状动脉

1.3.2 手术方式 常规行冠状动脉造影确认梗死相关动脉,术中仔细操作导丝通过闭塞部位,然后使用预扩张球囊扩张病变,冒烟发现有前向血流后,撤出预扩球囊,利用 7 号针头刺破球囊,然后把刺破的球囊置于靶病变远端 2 cm 注射给药。研究组顺序给予硝普钠 200 μ g、替罗非班 10 μ g/kg、尼可地尔 2 mg,每种药物间隔时间为 2 min,同时静脉持续泵入替罗非班 0.10 μ g/(kg·min)至术后 48 h,尼可地尔 2 mg/h 至术后 24 h;对照组仅给予硝普钠和替罗非班。给药过程中注意观察患者血压、心率,若患者出现以下情况:(1)血压下降至 $\leq 90/60$ mm Hg,并持续不上升;(2)胸痛、胸闷症状加重,立即暂停推注,等待观察,若不能自行缓解或症状进行性加重,临时给予去甲肾上腺素、多巴胺等药物,待生命体征平稳后继续完成给药步骤,然后于靶血管植入支架并常规行球囊后扩张,手术结束时造影观察冠状动脉血流情况。

1.4 观察指标

1.4.1 记录两组患者 PPCI 术前及手术完成时梗死相关血管 TIMI 血流分级、校正 TIMI 血流计帧数(cTFC)、TMPG。 TIMI 血流分级:0 级无灌注,表现为闭塞部位无造影剂充盈;1 级微灌注,表现为造影剂可部分通过闭塞部位,但在 3 个心动周期内不能到达血管末端;2 级部分再灌注,表现为造影剂在 3 个心动周期内到达冠状动脉末端,但进入和排空的速率均比较慢;3 级完全再灌注,表现为造影剂迅速充盈排空。TMPG:0 级表现为无造影剂进入心肌组织;1 级表现为造影剂缓慢进入心肌组织后持续不消失,心肌染色呈“毛玻璃”样;2 级表现为造影剂在 3 个心动周期内不能充分进入心肌组织,排空延迟超过 3 个心动周

期;3 级表现为造影剂进入心肌组织和排空均正常。cTFC:计算造影剂从前降支(LAD)血管开端完全显影至到达远端标志所需的计算机帧数,然后除以 1.7 后即为 cTFC。

1.4.2 术后 90 min 心电图 ST 段回落率(STR) 术后 90 minSTR=(术前 ST 段抬高幅度-术后 90 min 同导联 ST 段抬高幅度)/术前 ST 段抬高幅度 $\times 100\%$ 。术后 90 minSTR $\leq 70\%$ 表示灌注不足,术后 90 minSTR $\geq 70\%$ 认为回落良好,表示心肌组织灌注良好。ST 段抬高幅度以 J 点后 60 ms 计算。

1.4.3 实验室检查 PCI 术前及术后每 4 h 检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白 I(cTnI)水平并记录其峰值水平。分别记录术前、术后 7 d 及术后 3 个月时 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。每次采 2 mL 肘正中静脉血,置入含 EDTA 抗凝剂真空试管中混匀,采用荧光免疫法测定。

1.4.4 心脏超声检查 所有患者在 PCI 术后 1 d、术后 7 d 及术后 3 个月随访时行超声检查测量左心室射血分数(LVEF)。

1.4.5 围术期出血及术中严重低血压 围术期出血采用 GUSTO 标准:(1)轻度出血,不符合严重和中度出血标准的出血;(2)中度出血需要输血,但不是导致血流动力学不稳定的出血;(3)严重或威胁生命的出血,包括颅内出血,血流动力学不稳定的出血。严重低血压:血压 $\leq 90/60$ mm Hg 或较基础血压下降 30 mm Hg 以上,持续不缓解且需要药物干预。

1.4.6 主要心血管不良事件(MACEs) 包括梗死后心绞痛、再发心肌梗死、靶病变再次血运重建、急性心力衰竭或因心力衰竭再入院、心源性死亡等。统

计术后 3 个月内两组患者 MACEs 发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析处理,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 TIMI 血流分级、TMPG、cTFC、术后 90 min STR 比较 见表 2。术前两组患者 TIMI 血流分级、TMPG 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),研究组患者术后 TIMI 血流分级相对于对照组有 好转趋势,但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究组患者术后 cTFC 和 TMPG 均有一定程度的改

善,两组患者比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组患者术后 90 min STR 相对于对照组有所改善,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 两组患者 CK-MB、cTnI、NT-proBNP 和 LVEF 比较 见表 3。两组患者术前及术后 CK-MB、cTnI 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),但研究组患者术后峰值有下降趋势。两组患者术前 NT-proBNP、术后 1 d LVEF 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),术后 7 d NT-proBNP 和 LVEF 比较,研究组患者有改善趋势,至术后 3 个月,研究组患者 NT-proBNP 和 LVEF 与对照组比较有明显改善,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组患者 TIMI 血流分级、TMPG、cTFC 及术后 90 min STR 比较

组别	n	术前 TIMI 血流分级[n(%)]				术后 TIMI 血流分级[n(%)]				cTFC ($\bar{x} \pm s$, 帧)
		0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	
对照组	41	37(90.2)	3(7.3)	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	2(4.9)	4(9.8)	34(82.9)	25.47±5.50
研究组	39	35(89.7)	2(5.1)	1(2.6)	1(2.6)	0(0.0)	1(2.6)	1(2.6)	37(94.9)	22.12±7.03
t/χ^2			0.014					2.810		-2.378
P			0.904					0.094		0.020

组别	n	术前 TMPG 分级[n(%)]				术后 TMPG 分级[n(%)]				术后 90 min STR[n(%)]
		0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	
对照组	41	38(92.7)	2(4.9)	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	3(7.3)	7(17.1)	30(73.2)	26(63.4)
研究组	39	36(92.3)	2(5.1)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.1)	1(2.6)	36(92.3)	33(84.6)
χ^2			0.004					4.704		4.641
P			0.950					0.030		0.031

表 3 两组患者 CK-MB、cTnI、NT-proBNP、LVEF 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK-MB(U/L)		cTnI(μ g/L)	
		术前	术后峰值	术前	术后峰值
对照组	41	189.77±47.86	322.62±81.37	1.61±0.85	3.01±1.32
研究组	39	180.21±56.41	288.34±90.26	1.50±0.90	2.49±1.42
t		-0.819	-1.786	-0.579	-1.687
P		0.415	0.078	0.564	0.096

组别	n	NT-proBNP(ng/L)			LVEF(%)		
		术前	术后 7 d	术后 3 个月	术后 1 d	术后 7 d	术后 3 个月
对照组	41	1 447.76±324.43	1 010.66±225.92	616.78±182.86	44.66±3.07	47.56±3.49	50.51±3.61
研究组	39	1 416.08±300.58	929.64±189.55	537.56±147.58	44.41±2.95	48.90±3.19	52.67±3.30
t		-0.451	-1.733	-2.126	-0.368	1.783	2.782
P		0.653	0.087	0.037	0.714	0.078	0.007

2.3 两组患者 MACEs 比较 见表 4。两组患者围术期出血及严重低血压情况比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究组患者再灌注心律失常发生率更低,与对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后对照组有 2 例,研究组有 1 例患者发生梗死后心绞痛,

经药物保守治疗后症状缓解。对照组有 1 例患者再发心肌梗死,为非靶血管血运重建。对照组有 1 例患者住院期间发生心力衰竭,对照组和研究组各有 1 例因心力衰竭再入院,经药物治疗后均好转。两组患者术后 3 个月 MACEs 发生率比较,差异无统计学意义

($P>0.05$)。

表 4 两组患者 MACEs 比较[n(%)]

组别	n	再灌注 心律失常	严重 低血压	出血情况		MACEs
				轻度出血	中度出血	
对照组	41	13(31.7)	3(7.3)	2(4.9)	0(0.0)	5(12.2)
研究组	39	5(12.8)	4(10.3)	3(7.7)	1(2.6)	2(5.1)
χ^2		4.089	0.005	0.003	—	0.522
P		0.043	0.945	0.954	0.488	0.470

注：—表示无数据

3 讨 论

PPCI 是急性心肌梗死的首选治疗措施,其血管开通率超过 95%^[1],即使成功开通心外膜阻塞血管,仍有 10%~20%^[2]的患者出现无复流,导致术后心源性休克、急慢性心力衰竭、恶性心律失常、梗死面积扩大等并发症,严重影响急性心肌梗死患者的救治效果。在排除夹层、痉挛、严重残余狭窄、急性血栓形成等机械性梗阻因素外,冠状动脉血流越来越引起介入术者的关注。

无复流发生涉及多因素、多步骤,包括再灌注损伤、缺血性损伤、远端栓塞、个体易感性等多方面。(1)再灌注损伤:缺血再灌注时导致组织炎症暴发,产生大量中性粒细胞和血小板,可以直接浸润到微循环中机械性阻塞毛细血管,同时释放大量的氧自由基、各种炎症因子、蛋白水解酶等损伤血管内皮细胞和局部组织。另外,微循环在各种缩血管因子刺激下可产生强烈持久收缩。(2)缺血性损伤:在动物模型中,KLONER 等^[5]发现毛细血管网由于长时间缺血可发生严重损伤,内皮细胞肿胀向管腔内突出,导致管壁完整性丧失,同时内皮细胞间隙积聚大量红细胞,在局部形成血栓,进而导致无复流。(3)远端栓塞:PCI 术中在球囊扩张或支架挤压作用下形成的血栓碎片和斑块内容物(胆固醇结晶等),随血流进入血管下游可直接机械性阻塞微循环。直接 PCI 由于血栓和斑块负荷较重,相对于溶栓更容易出现远端栓塞^[6],是导致无复流的另一重要机制。(4)个体易感性:个体易感性也对无复流有影响,有胰岛素抵抗和高脂血症患者更容易出现微循环损伤,也有研究表明缺血预适应可以降低梗死范围^[7]。上述多因素共同参与,使微循环结构和功能发生暂时或永久性损伤,最终导致微循环阻塞发生无复流,产生不良预后^[8]。

无复流的防治包括非药物治疗和药物治疗。PCI 术中非药物治疗包括血栓抽吸、延迟支架、远端保护装置、主动脉内球囊反搏术、准分子激光斑块消融术等,主要是为了降低无复流的发生率和严重程度。然而,无复流一旦发生,药物是最后的补救治疗方式,可部分逆转无复流,改善微循环灌注。目前,治疗无复流的药物主要有:硝普钠、地尔硫卓、替罗非班、尼可

地尔、腺苷、肾上腺素等,这些药物可在不同程度上发挥治疗无复流的作用,然而无复流发生涉及多因素、多步骤,一种药物只能作用于某个环节,而冠状动脉内联合应用多种药物,针对无复流进行多靶点、多环节干预可能会有更好的效果。本研究通过冠状动脉内联合注射硝普钠、替罗非班、尼可地尔 3 种药物,与常规应用的硝普钠、替罗非班比较,可进一步改善 PCI 术后微循环,保护心功能。

硝普钠是一氧化氮的直接供体,不依赖于血管内皮代谢,可直接作用于冠状动脉中的阻力微小动脉,发挥强大的扩血管作用,改善心肌组织水平灌注,恢复冠状动脉血流;同时硝普钠还能抑制中性粒细胞和血小板在内皮细胞间的黏附与聚集,减轻炎症反应,保护内皮细胞。硝普钠经多项研究证实,可增加微循环灌注,明显改善无复流患者的 TIMI 血流^[9-11]。一项纳入 781 例患者的荟萃分析显示,硝普钠在降低无复流发生率的同时^[12],可进一步降低 MACEs(RR:0.43,95%CI:0.27~0.70, $P=0.001$)。因此,硝普钠在无复流的防治中具有重要作用。

替罗非班为糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂(GPI):替罗非班可以竞争性抑制纤维蛋白原和血小板 GP II b/III a 受体的结合,通过抑制血小板聚集的最终共同通路而发挥强大的抗栓作用,在减少原位血栓形成、改善冠状动脉血流的同时,可进一步降低远端栓塞发生率。一项纳入 751 例患者的荟萃分析显示,替罗非班于靶病变给药,可明显改善冠状动脉血流、降低 cTFC、改善术后 90 min STR,降低 MACEs 而不增加主要出血风险^[13]。替罗非班在 2016 版《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》中为防治无复流的 II a 类推荐^[14]。

尼可地尔化学名为硝酸乙氧烟酰胺,是一种烟酰胺衍生物,兼有类硝酸酯作用,是最先在临床上开始应用的三磷酸腺苷敏感的钾离子通道开放剂。作用机制如下:(1)尼可地尔可产生类似硝酸盐的作用,扩张心外膜冠状动脉;(2)激活血管平滑肌上三磷酸腺苷敏感性钾通道的开放,扩张阻力微动脉,增加微循环供血,降低缺血性损伤;(3)激活线粒体膜上的三磷酸腺苷敏感性钾通道,降低线粒体和心肌细胞的损耗,模拟缺血预适应,降低再灌注损伤,保护心功能。另外,尼可地尔还可通过缩短 QT 间期稳定膜电位水平,抑制急性心肌梗死患者 PCI 期间和 PCI 后室性心律失常发生^[15]。有研究表明,于冠状动脉内注射尼可地尔可降低急性心肌梗死患者 PCI 术中再灌注损伤,改善 cTFC 和 STR^[16]。在一项荟萃分析中显示,尼可地尔可有效减少急性心肌梗死患者无复流发生率(RR:0.63;95%CI:0.44~0.91),同时改善 LVEF 和左室舒张末期容积^[17]。

本研究结果显示,对照组术后达到 TIMI 血流 3 级患者的比例为 82.9%,研究组为 94.9%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组达到 TMPG 3 级的比例均有一定程度改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。TMPG 和 cTFC 相对于 TIMI 分级可更加精确地判断冠状动脉血流改善情况,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),说明 3 种药物联合应用可进一步改善心肌微循环灌注,具有协同作用。术后 90 minSTR 可反映术后损伤心肌的恢复情况,间接判断心肌再灌注水平,研究组相对于对照组有明显改善,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),也进一步验证了 3 种药联合应用可改善心肌灌注水平。术后 CK-MB 和 cTnI 峰值反映了心肌损伤程度,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但研究组略优于对照组,提示可能与尼可地尔模拟缺血预适应保护心肌,以及改善微循环降低缺血性损伤有关。术后 1 周,NT-proBNP 和 LVEF 比较,研究组有轻微改善趋势,至术后 3 个月,与对照组比较,研究组 NT-proBNP 和 LVEF 明显改善,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示可能与应用尼可地尔后额外的心肌保护作用有关。尼可地尔通过激活线粒体膜上的三磷酸腺苷敏感性钾通道,降低线粒体和心肌细胞的能量消耗,减少心肌细胞凋亡,减轻心室重构,进一步减少功能改变^[18]。另外,本研究结果显示,研究组相对于对照组再灌注心律失常发生率更低,差异有统计学意义($P<0.05$),可能与尼可地尔的抗心律失常作用有关。尼可地尔通过调节心脏交感神经活性,抑制动作电位诱发的早期后除极,减少 PCI 术中室性早搏及室速发生。因硝普钠与尼可地尔均可扩张血管导致血压下降,两组严重低血压情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明药物联合应用并不会增加严重低血压的风险。术后 3 个月随访,两组患者 MACEs 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可能与随访时间较短有关。经验证,针对无复流发生机制的不同靶点,联合应用硝普钠、替罗非班、尼可地尔 3 种药物,可进一步改善冠状动脉微循环灌注,保护心功能。

由于无复流发生时微循环阻塞,冠状动脉远端压力增加,经指引导管给药难以到达病变部位,本研究采用刺破球囊于靶病变给药,可克服上述困难,同时还具有所需药物剂量小,局部药物浓度高,不良反应少等优点。在一项 Meta 分析中发现,冠状动脉内靶病变局部给药并不会增加远端栓塞的发生率,而且有降低心肌梗死面积,提高 LVEF 的趋势^[19]。无复流发生机制复杂,不同患者其主导机制可能不同,针对不同患者应采用个体化治疗方案,术中不同的给药方式、给药顺序也有待探讨。总之,最优的药物联合方案仍有待进一步探索,以获得最佳的治疗效果。

综上所述,在 PPCI 术中,冠状动脉内联合硝普钠、替罗非班、尼可地尔多靶点注射用药,可有效改善 STEMI 患者微循环灌注,降低无复流发生率,减少再灌注心律失常发生,并且能够保护心功能。

参考文献

- [1] LIM S Y. No-Reflow Phenomenon by intracoronary thrombus in acute myocardial infarction[J]. Chonnam Med J, 2016, 52 (1):38-44.
- [2] GIBSON C M, CANNON C P, MURPHY S A, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs[J]. Circulation, 2000, 101(2):125-130.
- [3] PATEL T N, BAVRY A A, KUMBHANI D J, et al. A meta-analysis of randomized trials of rescue percutaneous coronary intervention after failed fibrinolysis[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(12):1685-1690.
- [4] SUTTON A G, CAMPBELL P G, PRICE D J, et al. Failure of thrombolysis by streptokinase: detection with a simple electrocardiographic method[J]. Heart, 2000, 84(2):149-156.
- [5] KLONER R A, GANOTE C E, JENNINGS R B. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog[J]. J Clin Invest, 1974, 54(6):1496-1508.
- [6] MOTOYAMA S, KONDO T, ANNO H, et al. Relationship between thrombolytic therapy and perfusion defect detected by Gd-DTPA-enhanced fast magnetic resonance imaging in acute myocardial infarction[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2001, 3(3):237-245.
- [7] NICCOLI G, BURZOTTA F, GALIUTO L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(4):281-292.
- [8] DE WAHA S, PATEL M R, GRANGER C B, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials[J]. Eur Heart J, 2017, 38(47):3502-3510.
- [9] PASCERI V, PRISTIPINO C, PELLICCIA F, et al. Effects of the nitric oxide donor nitroprusside on no-reflow phenomenon during coronary interventions for acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(11):1358-1361.
- [10] PAN W, WANG L F, YU J H, et al. Intracoronary nitroprusside in the prevention of the no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction[J]. Chin Med J, 2009, 122 (22):2718-2723.
- [11] WANG H J, LO P H, LIN J J, et al. Treatment of slow/no-reflow phenomenon with intracoronary nitroprusside injection in primary coronary intervention for acute myocardial infarction[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 63 (2):171-176.

ALT、GGT、LDH、 α -HBDH、LDL-C、non-HDL-C、CRP 水平均明显升高,提示非 CAD 体检人员可以关注以上辅助诊断指标的变化,如有若干指标升高应结合临床症状及其他检查结果考虑进一步检查以排除或确诊 CAD。与轻度病变组比较,中、重度病变组 Gensini 积分、AST、ALT、LDH、 α -HBDH、CK、CRP 水平均明显升高,且重度病变组 TC、HDL-C、LDL-C、non-HDL-C 水平也明显升高,与中度病变组比较,重度病变组 LDH、 α -HBDH、TC、HDL-C、LDL-C、non-HDL-C 水平均明显升高,提示对于 CAD 患者,可以根据以上辅助诊断指标的变化初步评估冠状动脉狭窄程度的进展,为进一步检查或治疗提供辅助参考。本研究相关性分析显示,CAD 患者 AST、LDH、 α -HBDH、CK 与 Gensini 积分呈正相关,HDL-C 与 Gensini 积分呈负相关,GGT、UA、TG、VLDL-C 与 Gensini 积分无相关性。进一步逐步多元线性回归分析显示,LDH 和 non-HDL-C 共同决定了 Gensini 积分 24.1% 的变化,提示这 2 项指标对评估 CAD 患者冠状动脉狭窄程度具有重要参考意义,与张宁等^[6]的研究结论基本一致。

综上所述,体检常用的生化项目联合应用可作为辅助指标初步鉴别有无 CAD 发生,以及评估 CAD 患者冠状动脉的狭窄程度^[7-8]。本研究提炼相关应用指标及分析其与冠状动脉狭窄程度的相关性,为 CAD 患者的病情监测提供参考。

参考文献

- [1] 张震,惠汝太. 高密度脂蛋白(HDL)和甘油三酯作为治疗的靶点[J]. 中国分子心脏病学杂志,2003,3(5):296-304.
- [12] 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(4):356-364.
- [13] SUN B, LIU Z, YIN H, et al. Intralesional versus intracoronary administration of glycoprotein II b/III a inhibitors during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(40):e8223.
- [14] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(5):382-400.
- [15] 黄艳群,何燕. 尼可地尔与心律失常研究进展[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(5):490-493.
- [16] OTA S, NISHIKAWA H, TAKEUCHI M, et al. Impact of nicorandil to prevent reperfusion injury in patients with

- [2] ZHANG H S, WANG S Q. Notoginsenoside R1 inhibits TNF-alpha-induced fibronectin production in smooth muscle cells via the ROS/ ERK pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(9):1664-1674.
- [3] SAELY C H, DREXEL H, SOURIJ H, et al. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study[J]. Atherosclerosis, 2008, 199(2):317-322.
- [4] BRAUNWALD E, ANTMAN E M, BEASLEY J W, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines(Committee on the Management of Patients With Unstable Angina)[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(7):1366-1374.
- [5] CHEN J, CHEN M H, LI S, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a gensini score assessment[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(12):1271-1282.
- [6] 张宁,刘文娟. 不稳定型心绞痛患者血浆乳酸脱氢酶水平与冠状动脉病变程度的关系研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(7):787-791.
- [7] 卫娜,李俊男,任俊峰,等. 冠心病患者血浆 TNF- α 与 CK-MB、LDH、cTnI 水平及冠脉病变的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4):396-398.
- [8] ZHANG Y, WU N Q, LI S. Non-HDL-C is a Better Predictor for the Severity of Coronary Atherosclerosis Compared with LDL-C[J]. Heart Lung Circ, 2016, 25(10):975-981.

(收稿日期:2019-02-12 修回日期:2019-05-14)

(上接第 2961 页)

- acute myocardial infarction: Sigmart Multicenter Angioplasty Revascularization Trial (SMART) [J]. Circ J, 2006, 70(9):1099-1104.
- [17] IWAKURA K, ITO H, OKAMURA A, et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis[J]. Circ J, 2009, 73(5):925-931.
- [18] PANG Z, ZHAO W, YAO Z. Cardioprotective Effects of nicorandil on coronary heart disease patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. Med Sci Monit, 2017, 15(23):2924-2930.
- [19] RATHOD K S, HAMSHERE S, KHAMBATA R S, et al. Combined analysis of the safety of intra-coronary drug delivery during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a study of three clinical trials[J]. JRSM Cardiovasc Dis, 2017, 6:2048004017725988.

(收稿日期:2019-03-16 修回日期:2019-06-19)