

注射用重组人尿激酶原溶栓后早期 PCI 与延迟 PCI 治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的对比研究

王晓宇 范西真 王喆 岳萃涛

作者单位: 230001 安徽合肥, 中国科学技术大学第一附属医院(安徽省立医院)全科医学科

通信作者: 范西真, Email: fanxizhen@medmail.com.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.04.007

【摘要】目的 对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者给予注射用重组人尿激酶原(rhPro-uk)进行溶栓治疗,比较溶栓后联合早期经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)与延迟 PCI 对 STEMI 患者的安全性和有效性。**方法** 选择 2020 年 12 月—2023 年 12 月安徽省多医学中心的 146 例 STEMI 患者作为研究对象,给予注射用 rhPro-uk 进行溶栓治疗,将溶栓后 24 h 内行 PCI 治疗的 88 例患者作为研究组,超过 24 h 行 PCI 治疗的 58 例患者作为对照组。比较两组 ST 段回落 > 50%、胸痛完全缓解、PCI 术支架植入的占比以及出院前和出院后 1 个月的心脏彩超指标[左心房内径(LAD)、左室舒张期末内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)],记录并分析在院期间全部出血事件发生率和主要不良心血管事件(MACCE)、净临床不良事件(NACE)发生情况。**结果** 研究组胸痛完全缓解占比显著高于对照组(80.7%比 51.7%, $P < 0.05$), PCI 术支架植入占比显著低于对照组(64.8%比 98.3%, $P < 0.05$),研究组和对照组 ST 段回落 > 50% 占比差异无统计学意义(87.5%比 86.2%, $P > 0.05$)。研究组出院前 LVEF 水平显著高于对照组[54.50%(44.00%, 55.50%)比 52.50%(42.00%, 55.00%), $P < 0.05$];两组出院前 LAD、LVEDD 差异均无统计学意义。研究组出院后 1 个月 LAD、LVEDD 均显著低于对照组, LVEF 显著高于对照组[LAD(mm): 37.45(35.00, 39.45)比 38.80(36.75, 41.00); LVEDD(mm): 46.55(43.25, 52.85)比 51.00(46.15, 55.50); LVEF: 56.00%(53.00%, 59.75%)比 50.50%(46.00%, 55.50%); 均 $P < 0.05$]。两组院内均未出现心源性猝死和再发心肌梗死事件,所有出血发生率差异无统计学意义;研究组 MACCE、NACE、充血性心力衰竭及严重心律失常发生率均显著低于对照组(MACCE: 9.1%比 24.1%; NACE: 9.1%比 27.6%; 充血性心力衰竭: 3.4%比 13.8%; 严重心律失常: 3.4%比 13.8%; 均 $P < 0.05$)。**结论** STEMI 患者给予注射用 rhPro-uk 溶栓后 24 h 内行 PCI 治疗能显著改善患者心肌重构,减少支架植入数量,不良事件发生率更低,且出血风险无显著增加。注射用 rhPro-uk 溶栓联合早期 PCI 治疗 STEMI 患者比延迟 PCI 治疗具有更好的疗效和更高的安全性。

【关键词】 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 重组人尿激酶原; 溶栓治疗; 经皮冠状动脉介入治疗

Comparative study on early PCI and delayed PCI in treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction after thrombolysis with recombinant human prourokinase for injection

Wang Xiaoyu, Fan Xizhen, Wang Zhe, Yue Cuitao. Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, Anhui, China

Corresponding author: Fan Xizhen, Email: fanxizhen@medmail.com.cn

【Abstract】Objective To compare the safety and efficacy of early percutaneous coronary intervention (PCI) and delayed PCI after thrombolysis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) by giving recombinant human prourokinase (rhPro-uk) for injection. **Methods** A total of 146 patients with STEMI in multiple medical centers in Anhui Province from December 2020 to December 2023 were selected as study subjects, and rhPro-uk for injection was given for thrombolysis. The 88 patients who underwent PCI treatment within 24 hours after thrombolysis were selected as research group, and 58 patients who underwent PCI treatment after 24 hours were selected as control group. The proportions of ST segment regression > 50%, complete relief of chest pain and PCI stent implantation were compared between the two groups, as well as cardiac color ultrasound indicators [left atrial diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF)] before and after 1 month of discharge between two groups were compared. The incidences of all bleeding events in hospital, major adverse cardiovascular events (MACCE) and net clinical adverse events (NACE) were recorded and analyzed. **Results** The proportion of complete relief of chest pain in research group was higher than that in control group (80.7% vs. 51.7%, $P < 0.05$), the proportion of PCI stent implantation in research group was lower than that in control group

(64.8% vs. 98.3%, $P < 0.05$), and the proportion of ST segment regression $> 50\%$ was not significantly different between two groups (87.5% vs. 86.2%, $P > 0.05$). The level of LVEF before discharge in research group was significantly higher than that in control group [54.50% (44.00%, 55.50%) vs. 52.50% (42.00%, 55.00%), $P < 0.05$]. There was no significant difference in LAD and LVEDD between two groups before discharge. One month after discharge, the LAD and LVEDD in research group were lower than those in control group, and LVEF was higher than that of control group [LAD (mm): 37.45 (35.00, 39.45) vs. 38.80 (36.75, 41.00); LVEDD (mm): 46.55 (43.25, 52.85) vs. 51.00 (46.15, 55.50); LVEF: 56.00% (53.00%, 59.75%) vs. 50.50% (46.00%, 55.50%); all $P < 0.05$]. There were no sudden cardiac death or recurrent myocardial infarction events in both groups in the hospital. There was no statistically significant difference in the incidence of bleeding between two groups. The incidences of MACCE, NACE, congestive heart failure and severe arrhythmia in research group were lower than those in control group (MACCE: 9.1% vs. 24.1%; NACE: 9.1% vs. 27.6%; congestive heart failure: 3.4% vs. 13.8%; severe arrhythmia: 3.4% vs. 13.8%; all $P < 0.05$).

Conclusions PCI treatment within 24 hours after thrombolysis by rhPro-uk for injection in patients with STEMI could significantly improve myocardial remodeling, reduce the number of stents implanted, lower the incidence of adverse events, without significant increase of risk of bleeding. The combination of thrombolysis by rhPro-uk for injection and early PCI treatment for patients with STEMI has better efficacy and higher safety than delayed PCI treatment.

[Key words] Acute ST-segment elevation myocardial infarction; Recombinant human prourokinase; Thrombolytic therapy; Percutaneous coronary intervention

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是临床常见的心血管急危重症,也是冠心病患者致死致残的主要原因^[1]。及时、有效地开通梗死相关动脉是改善 STEMI 患者预后的重要救治手段,目前实施再灌注治疗的方法有直接经皮冠状动脉 (冠脉) 介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 和静脉溶栓治疗。静脉溶栓治疗方便、快捷,在无直接进行 PCI 条件的医院或急救车上均可实施^[2],但随着 STEMI 发病时间的延长,溶栓治疗的血流再通率低,由于残余狭窄严重,导致血管再闭塞率较高^[3]。急诊 PCI 治疗梗死相关动脉的再通率较高,在实现血运重建的同时可以完成管腔重建,但受设施条件和医疗技术限制,存在转运 PCI 患者时的再灌注时间延误以及 PCI 术中由于血栓负荷重而导致的无复流和慢血流发生率高,影响微循环再灌注以及患者的远期预后。有研究显示,溶栓后早期行 PCI 能显著改善 STEMI 患者预后,且不增加致命性出血风险^[4-5]。

本研究通过对符合溶栓适应证的急性 STEMI 患者给予注射用重组人尿激酶原 (recombinant human prourokinase, rhPro-uk) 进行溶栓治疗,并按照指南在溶栓后 24 h 内进行冠脉造影 (coronary angiography, CAG) 检查及 PCI 治疗,比较 rhPro-uk 溶栓后不同时间联合 PCI 对急性 STEMI 患者的疗效与安全性,为临床应用提供研究证据,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象与分组 采用回顾性研究方法,选择

2020 年 12 月—2023 年 12 月安徽省多医学中心的 146 例 STEMI 患者作为研究对象,根据治疗方法不同进行分组,所有患者均符合溶栓适应证,并给予注射用 rhPro-uk 进行溶栓治疗。溶栓后 24 h 内行 CAG 及 PCI 治疗的 88 例患者纳入研究组,溶栓后超过 24 h 行 CAG 及 PCI 治疗的 58 例患者纳入对照组。两组一般资料比较差异均无统计学意义。

1.1.1 纳入标准 ① 持续性缺血胸痛发作 ≥ 30 min, 含服硝酸甘油症状不能缓解;② 在 2 个或以上肢体导联心电图 ST 段抬高 ≥ 0.1 mV, 或 2 个或以上相邻的胸前导联 ST 段抬高 ≥ 0.2 mV;③ 持续性缺血胸痛发作 6 h 内,预计不能在首次医疗接触 (first medical contact, FMC) 120 min 内行直接 PCI 开通梗死血管,或患者不愿行 PCI;④ 年龄 19 ~ 75 岁;⑤ 预计入院溶栓后可接受 PCI 治疗。

1.1.2 排除标准 按照 2001 年《中华心血管病杂志》编委会制定的 AMI 诊断和治疗指南中的溶栓禁忌证执行^[1]。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学研究伦理委员会审批 (审批号: 2020KY111), 患者或家属签署知情同意书。

1.2 研究方法 确诊 STEMI 后嘱患者绝对卧床休息,吸氧,心电监护监测生命体征,立即给予替格瑞洛 180 mg,阿司匹林 300 mg 嚼服,以及负荷量阿托伐他汀或瑞舒伐他汀口服。入院后即启动溶栓药物治疗:① 肝素 60 U/kg 静脉注射;② rhPro-uk 20 mg 溶于生理盐水 10 mL, 3 min 内静脉注射;③ rhPro-uk

30 mg 溶于生理盐水 90 mL, 30 min 内静脉输液完毕; ④ 术后给予肝素 12 U/kg, 持续静脉泵入 48 h, 维持活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 50 ~ 70 s。溶栓开始后 90 min 评估血管是否再通, 如考虑溶栓未成功, 则立即行 CAG 检查明确冠脉情况, 行补救性 PCI; 如考虑溶栓成功, 将溶栓后 24 h 内行 CAG 及 PCI 治疗的纳入研究组, 溶栓后超过 24 h 行 CAG 及 PCI 治疗的纳入对照组。

1.3 观察指标 ① 收集患者术后 ST 段回落 > 50%、胸痛完全缓解以及 PCI 术中支架植入占比; ② 观察并记录患者心功能指标, 包括出院前及出院 1 个月左心房内径 (left atrial diameter, LAD)、左室舒张期末内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 的变化情况; ③ 比较两组患者院内所有出血发生率、净临床不良事件 (net clinical adverse event, NACE) 和主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACCE) 发生情况, 包括心源性猝死、充血性心力衰竭、再发心肌梗死以及严重心律失常。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 采用秩和检验; 计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组患者治疗情况比较 研究组和对照组的 ST 段回落 > 50% 占比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 研究组的胸痛完全缓解占比显著高于对照组, PCI 术支架植入占比显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 研究组与对照组治疗情况比较

组别	例数 (例)	ST 段回落 > 50% 占比 [% (例)]	胸痛完全缓解 占比 [% (例)]	PCI 术支架植入 占比 [% (例)]
研究组	88	87.5 (77)	80.7 (71)	64.8 (57)
对照组	58	86.2 (50)	51.7 (30)	98.3 (57)
χ^2 值		1.185	3.589	5.281
P 值		0.819	0.002	0.001

注: PCI 为经皮冠状动脉介入治疗

2.2 研究组与对照组患者出院前及出院后 1 个月心脏彩超指标水平变化比较 出院前两组 LAD、LVEDD 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 研究组 LVEF 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。出院 1 个月后研究组 LAD、LVEDD 均显著低于对照组, LVEF 显著高于对照组 (均 $P < 0.05$)。见表 2 ~ 3。

表 2 研究组与对照组出院前心脏彩超指标水平比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	LAD (mm)	LVEDD (mm)	LVEF (%)
研究组	88	39.00 (37.75, 42.00)	48.00 (45.00, 54.25)	54.50 (44.00, 55.50)
对照组	58	39.00 (37.75, 42.50)	48.50 (46.50, 55.00)	52.50 (42.00, 55.00)
Z 值		-1.074	-0.194	2.338
P 值		0.085	0.075	0.026

注: LAD 为左心房内径, LVEDD 为左室舒张期末内径, LVEF 为左室射血分数

表 3 研究组与对照组出院后 1 个月心脏彩超指标水平比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	LAD (mm)	LVEDD (mm)	LVEF (%)
研究组	88	37.45 (35.00, 39.45)	46.55 (43.25, 52.85)	56.00 (53.00, 59.75)
对照组	58	38.80 (36.75, 41.00)	51.00 (46.15, 55.50)	50.50 (46.00, 55.50)
Z 值		3.354	4.228	-5.328
P 值		0.026	0.019	0.008

注: LAD 为左心房内径, LVEDD 为左室舒张期末内径, LVEF 为左室射血分数

2.3 研究组与对照组院内出血事件发生率及不良心血管事件发生情况比较 两组院内均未出现心源性猝死和再发心肌梗死事件, 所有出血发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究组 MACCE、NACE、充血性心力衰竭及严重心律失常发生率均显著低于对照组 (均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 研究组与对照组院内出血事件发生率及不良心血管事件发生情况比较

组别	例数 (例)	所有出血 〔例(%)〕	心血管不良事件〔例(%)〕	
			MACCE	NACE
研究组	88	3(3.4)	8(9.1)	8(9.1)
对照组	58	2(3.4)	14(24.1)	16(27.6)
χ ² 值		0.084	7.377	10.187
P 值		0.988	0.007	0.001

组别	例数 (例)	心血管不良事件〔例(%)〕			
		心源性 猝死	充血性 心力衰竭	再发 心肌梗死	严重 心律失常
研究组	88	0(0)	3(3.4)	0(0)	3(3.4)
对照组	58	0(0)	8(13.8)	0(0)	8(13.8)
χ ² 值			5.410		5.410
P 值			0.002		0.002

注: MACCE 为主要不良心血管事件, NACE 为净临床不良事件; 空白代表无此项

3 讨论

STEMI 是临床常见的心血管急症, 其发病率和病死率均呈逐年上升趋势, 近年来农村发病率和病死率均持续高于城市, 且患者发病年龄呈年轻化趋势, 是目前心血管疾病导致死亡的首要原因。及时开通梗死相关动脉, 有效恢复心肌供血对改善患者预后、降低致残率和病死率具有重要意义^[6]。目前,

STEMI 再灌注治疗的措施主要有急诊 PCI 和静脉溶栓。有研究显示,急诊 PCI 开通梗死相关血管成功率高达 98% 以上^[7],而即使用第 3 代基因重组纤溶酶原激活物进行静脉溶栓治疗,血管再通率也仅为 70%~80%,且由于梗死相关血管(infarct-related artery, IRA)多数存在严重残余狭窄,血流再通后仍有部分患者会发生再次闭塞^[8],直接 PCI 在血流再通和管腔重建方面效果更加显著,在恢复血流的同时可以实现病变血管的管腔重建。但是,直接 PCI 在国内受硬件设施和技术条件等限制,尤其是在三级医疗网络中发挥重要作用且数量庞大的县级医院能够独立开展直接 PCI 的全国不足 400 家,仅占县级医院总数的 2.9%^[9]。目前我国各地区胸痛中心的建设数量尚未能满足需求,医疗资源分布不均衡,医疗技术及诊疗水平参差不齐。目前新一代溶栓药物开通 IRA 的效果已有明显提升,在发病早期进行溶栓治疗甚至优于直接 PCI 治疗。另外就诊及转运时间长也是患者不能接受早期再灌注治疗的关键问题,目前许多地区已实现在急救现场和救护车上开展溶栓治疗,药物溶栓治疗早已不是 STEMI 患者治疗的终止,而作为心肌梗死治疗的“中转站”,为接下来的 PCI 赢得了宝贵的时间^[10-11]。

本研究中 rhPro-uk 溶栓联合早期 PCI 治疗(24 h 内)的患者胸痛缓解程度及术中植入支架占比均显著优于延迟 PCI 治疗(24 h 后)的患者,表明溶栓后早期行 PCI 治疗能更有效地开通 IRA,并减少支架置入的数量。心脏彩超检查结果显示,在出院前对照组 LVEF 比研究组患者显著降低。1 个月后随访心脏彩超指标,研究组和对照组的 LAD、LVEDD、LVEF 差异均有统计学意义,溶栓后早期 PCI 治疗的患者上述指标均显著优于行延迟 PCI 的患者。上述结果表明, rhPro-uk 溶栓联合早期 PCI 治疗可以显著改善患者房室间压力阶差以及早期心肌纤维化和心肌重构,对患者早期心功能的恢复产生积极作用^[12]。在安全性上,各组患者院内均未出现心源性猝死和再发心肌梗死事件;各组患者所有出血发生率差异无统计学意义。研究组 MACCE、NACE、充血性心力衰竭及严重心律失常发生率均显著低于对照组。考虑随访时长较短,样本量较少,需进一步跟进随访及扩大样本量加以证实。

早期接受溶栓药物治疗为患者行早期 PCI 赢得了时间,避免了患者为等待直接 PCI 错失早期再灌注治疗的时机而被迫选择延迟 PCI 治疗方案。错失

心肌再灌注的“黄金时间”可引起心肌进一步坏死,影响远期预后。本研究显示 STEMI 患者在 rhPro-uk 溶栓后早期行 PCI 治疗(24 h 内)能显著改善患者心肌重构,减少支架植入数量,同时不良事件发生率更低,且出血风险无显著增加,有效性和安全性均较高,给就诊于基层医院或转运时间较长的 STEMI 患者多提供一个选择,使其在基层医院便能获得早期再灌注治疗的机会,为患者增加一份保障,也进一步提示在选择溶栓治疗后仍需早期行介入治疗,以期获得更优的治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.
- 2 张亮,李海林,袁玉霞,等.22 例疑似急性心肌梗死猝死患者心肺复苏中 r-PA 溶栓治疗分析[J].中国中西医结合急救杂志,2022,29(4):417-420. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.007.
- 3 CANNON C P, GIBSON C M, LAMBREW C T, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction [J]. JAMA, 2000, 283 (22): 2941-2947. DOI: 10.1001/jama.283.22.2941.
- 4 张步春,周志文,侯磊,等.静脉溶栓联合早期经皮冠状动脉介入治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的荟萃分析[J].中华医学杂志,2011,91(28):1961-1965. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.28.006.
- 5 万方,何奔.急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓后早期介入治疗效果未必亚于直接介入治疗[J].中华心血管病杂志,2015,43(3):274-276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.03.020.
- 6 彭楠,肖浩,董艳玲,等.急性 ST 段抬高心肌梗死患者早期再灌注策略的选择及预后分析[J].中华危重病急救医学,2021,33(5):578-581. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210207-00228.
- 7 郭永芳,许文亮,王旭,等.接受直接经皮冠状动脉介入治疗 ST 段抬高性心肌梗死患者平均血小板体积、白细胞计数和中性粒细胞计数的变化及其与冠状动脉血流的关系[J].临床心血管病杂志,2013,29(5):356-360. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2013.05.013.
- 8 GONZÁLEZ A, SAGARDIA J, REDONDO A, et al. Alveolar hemorrhage as a complication of thrombolytic therapy [J]. Medicina (B Aires), 2011, 71 (6): 547-549.
- 9 LASSEN J F, BTKER H E, TERKELSEN C J. Timely and optimal treatment of patients with STEMI [J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10 (1): 41. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.156.
- 10 王天琪,肖浩,孟娜,等.河北省二三级医院急性 ST 段抬高型心肌梗死患者早期再灌注治疗现状及预后[J].中国急救医学,2021,41(2):122-126. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.02.006.
- 11 向定成.中国冠心病介入治疗发展现状:ST 段抬高心肌梗死救治及胸痛中心建设[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(3):1-5. DOI: 10.12037/YXQY.2021.03-01.
- 12 MOUTON A J, MA Y, RIVERA G O, et al. Fibroblast polarization over the myocardial infarction time continuum shifts roles from inflammation to angiogenesis [J]. Basic Res Cardiol, 2019, 114 (2): 6. DOI: 10.1007/s00395-019-0715-4.

(收稿日期:2024-05-26)

(本文编辑:邵文)