

冠状动脉内注射重组人尿激酶原在急诊经皮冠状动脉介入治疗中的效果分析



郑 恒¹, 甘受益¹, 付 婧², 李 宾¹

1. 咸宁市中心医院 (湖北科技学院附属第一医院) 心血管内科 (湖北咸宁 437100)

2. 咸宁市中心医院 (湖北科技学院附属第一医院) 妇科 (湖北咸宁 437100)

【摘要】目的 探讨注射用重组人尿激酶原冠状动脉内注射在急诊经皮冠状动脉介入术 (PCI) 的急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者中应用的临床价值。**方法** 采用回顾性分析方法, 收集 2019 年 1—12 月心内科行急诊 PCI 术的 STEMI 患者, 按照术中患者在支架植入前经指引导管靶向注射药物的不同, 分为替罗非班组 (70 例) 与重组人尿激酶组 (70 例), 比较 2 组患者 TIMI 血流分级、梗死相关动脉 ST 段回落值 (STR)、血浆 D-二聚体、左室射血分数 (LVEF) 及冠状动脉微循环功能障碍, 记录 2 组患者一般资料及主要不良心血管事件 (MACE) 及出血情况等。**结果** 与替罗非班组比较, 重组人尿激酶原组患者 TIMI 血流水平、LVEF、血浆 D-二聚体、STR $\geq 70\%$ 患者比例均明显升高, 而慢血流/无复流与 MACE 发生率明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。重组人尿激酶原组出血事件发生率有降低趋势, 但 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 经指引导管冠状动脉内注射重组人尿激酶原可显著改善 STEMI 患者的心肌血流灌注和预后, 降低不良心血管事件, 安全系数高, 值得临床推广。

【关键词】 重组人尿激酶原; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 急诊经皮冠状动脉介入术; 临床效果

Analysis of the clinical effect of intracoronary injection of recombinant human prourokinase on emergency percutaneous coronary intervention

ZHENG Heng¹, GAN Shouyi¹, FU Jing², LI Bin¹

1. Department of Cardiovascular Medicine, Xianning Central Hospital (First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology), Xianning 437100, Hubei Province, China

2. Department of Gynecology, Xianning Central Hospital (First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology), Xianning 437100, Hubei Province, China

Corresponding author: LI Bin, Email: 119959013@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical value of intracoronary injection of recombinant human prourokinase for injection in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing emergency percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Retrospective analysis was used to collect STEMI patients who underwent emergency PCI in department of cardiology from January to December 2019. According to the targeted injection of drugs through a guided catheter by intraoperative patients before stent

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407028

通信作者: 李宾, 硕士, 副主任医师, Email: 119959013@qq.com

implantation, the patients were divided into a tirofiban group (70 cases) and a recombinant human urokinase group (70 cases). TIMI blood flow grade, ST segment fall value (STR) of infarct-related artery, plasma D-dimer, left ventricular ejection fraction (LVEF) and coronary microcirculation dysfunction were compared between the two groups. At the same time, the general information of the patients, major adverse cardiovascular events (MACE) and bleeding were recorded. **Results** Compared with the tirofiban group, the TIMI blood flow level, LVEF, plasma D-dimer, and the proportion of the patients with $STR \geq 70\%$ in the recombinant human prourokinase group were significantly increased, while the incidence of slow flow/no reflow and MACE were significantly reduced, and the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of bleeding events in the recombinant human prourokinase group showed a downward trend, but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Intracoronary injection of recombinant human prourokinase through the guiding catheter can significantly improve myocardial perfusion and prognosis in patients with STEMI. It also reduces adverse cardiovascular events and has a high safety margin, which is worth promoting in the clinic.

【Keywords】 Acute ST segment elevation myocardial infarction; Emergency PCI; Recombinant human prourokinase; Clinical effect

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是临床常见的心血管疾病, 其中最危险的类型为急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI), 该病发病急, 致死率高, 如果不能及时治疗可能危及生命^[1], 因此针对 STEMI 患者, 迅速地开通梗死相关冠状动脉 (infarct related artery, IRA), 实现血流再通及心肌细胞灌注恢复尤其重要。随着全国二级以上医疗机构胸痛中心的建立, 冠状动脉支架植入技术的成熟, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是目前 STEMI 的首选治疗方案^[2]。然而急诊行 PCI 的 STEMI 患者中仍有 10%~30% 可能出现慢血流或无复流现象 (coronary slow flow phenomeon, CSF), 这在一定程度上增加了术后支架内血栓、心绞痛、恶性心律失常、充血性心力衰竭甚至猝死等主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的发生风险^[2-3]。

重组人尿激酶原 (recombinant human prourokinase, rhPro-UK) 是新一代纤溶酶原激活剂, 为尿激酶前体, 能直接激活血栓表面的纤溶酶原转变为纤溶酶, 具有一定的内在酶活性, 在无血栓存在时, 其激活纤溶酶原的活力极低, 遇到血栓后, rhPro-UK 能直接激活血栓纤维蛋白 E 片段上的纤溶酶原, 使其活性增加 500 倍以上, 进而产生大量

纤溶酶使血栓纤维蛋白迅速降解, 达到血栓溶解。由于这一过程均在血栓表面进行, 当这些在血栓表面形成的纤溶酶离开血栓后即被血液中的抑制剂中和, 不会导致系统性纤维蛋白原活化及纤维蛋白原降解, 因此对血栓部位纤维蛋白有特异选择性, 用药剂量小, 而且出血不良反应小^[4-5]。本研究采用回顾性分析方法, 观察 STEMI 患者行急诊 PCI 术时, 支架植入前经指引导管于梗死相关血管内注射 rhPro-UK 或替罗非班, 比较两种药物对患者心肌血液灌注、出血风险及 MACE 发生的影响。

1 资料与方法

1.1 病例来源与分组

通过医院电子病历系统, 收集我院心血管内科 2019 年 1—12 月收治的, 发病 12 h 内通过临床症状、心电图、心肌损伤标志物确认为 STEMI 并行急诊 PCI 手术的患者为研究对象。根据 PCI 术中支架植入前经指引导管于梗死相关血管内注射用药物的不同, 将患者分为替罗非班组与 rhPro-UK 组。本研究经咸宁市中心医院伦理委员会批准 (伦理批件号: 咸医伦字 -K [2024] 017 号), 并豁免患者知情同意。

1.2 病例纳入排除标准

1.2.1 纳入标准

- ① 年龄小于 80 岁;
- ② 符合《急性 ST 段抬高

型心肌梗死诊断和治疗指南》^[2]中关于 STEMI 诊断标准、而且有手术指征、发病时间均在 12 h 以内患者；③院外心脏骤停复苏成功的 STEMI 患者；④冠脉造影提示存在血栓负荷的患者，根据 Gibson 等^[6]提出的 TIMI 血栓分级（TIMI thrombus grade, TTG）标准，0 级：造影中没有血栓影；1 级：病变部位造影剂显影变淡，轮廓显影模糊，可疑存在血栓；2 级：明确存在血栓，血栓比较小，长度是血管直径的 1/2 或者以下；3 级：明确存在血栓，血栓中等大小，长度是血管直径的 1/2~2 倍；4 级：明确存在血栓，血栓比较大，长度是血管直径的 2 倍或以上；5 级：大的血栓形成导致病变处完全闭塞。TTG \geq 2 级定义为存在血栓负荷。

1.2.2 排除标准

①患者有术前未控制的高血压（收缩压 $>$ 180 mmHg 或舒张压 $>$ 110 mmHg）；②患者出现急性心肌梗死引起的机械并发症（即室间隔穿孔、乳头肌破裂）；③已进行静脉溶栓补救的 PCI 术；④近 3 个月内发生过胃肠道溃疡；⑤近期有大手术史、外伤史、出血性疾病史、脑血管意外史或血小板减少史；⑥患者既往接受过冠脉旁路移植术；⑦临床资料不完整者，如实验室检测指标、术后或出院后随访资料缺失。

1.3 样本量计算

采用 2 组总体均数假设检验，根据已发表的临床试验结果^[7]，假定 rhPro-UK 组和替罗非班组 PCI 术后 D-二聚体水平的均数分别为 2.37 和 1.80，标准差为 1.10。选取 $\alpha=0.05$ （双侧检验），把握度 $=1-\beta=0.8$ ，2 组样本量相等，利用以下公式^[8]进行样本量估计：

$$n_1=n_2=2\left[\frac{(t_\alpha+t_\beta)s}{\delta}\right]^2$$

其中 $t_\alpha=1.96$ ， $t_\beta=0.84$ ， s 为标准差， δ 为两组均数差值。

根据预先设定的参数，采用 PASS 2021 软件计算后可知，2 组均需样本 58 例，考虑到脱落率为 10%，因此 2 组均纳入 64 例，总共纳入 128 例患者。

1.4 倾向性评分匹配

为最小化组间的选择性偏倚，消除可能存在的混杂因素，使用 SPSS 27.0 软件进行 1:1 倾向性评分匹配（propensity score matching, PSM）

来控制混杂因素后进行分析，并通过 Logistic 回归计算倾向性评分（propensity score, PS），设置卡钳值（0.05）^[9]，纳入的混杂变量为年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、身体质量指数、发病到治疗的时间、收缩压、舒张压、心率、Killip 分级、血清总胆固醇（total cholesterol, TC）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）、非高密度脂蛋白胆固醇（non high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C）、超敏 C 反应蛋白（high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）、肌酸激酶同工酶 MB（creatinase isoenzyme MB, CK-MB）、中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）。采用 PSM 后数据进行后续分析。

1.5 治疗方法

冠状动脉造影前，2 组患者均顿服阿司匹林 300 mg、替格瑞洛 180 mg、瑞舒伐他汀 20 mg 负荷剂量。术中常规采取右侧桡动脉为穿刺点，必要时采取股动脉，局麻下构建血管通路，置入 6F 鞘管，鞘管内注射 3 000 U 肝素并进行冠状动脉造影确定梗死血管，PCI 术前按照 $100 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 补足肝素，放置指引导管后送入导丝通过病变处到达梗死血管远端，送入球囊于病变处进行预扩张处理，运用指引导管于闭塞冠状动脉近端内注射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，批号：20191105） $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ （替罗非班组）或重组人尿激酶原[天士力生物医药股份有限公司，规格：5 mg（50 万 IU）/支，批号：201912034] 20 mg（rhPro-UK 组），5 min 后 2 组均使用药物洗脱支架并重复造影，通过远端血管 TIMI 分级来诊断 CSF 并记录。

根据《ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 微循环保护策略中国专家共识》^[10]TIMI 分级标准，将冠脉血流分为 4 级：TIMI 0 级，血管闭塞远端无前向血流；TIMI 1 级，造影剂部分通过闭塞部位，但不能充盈远端血管；TIMI 2 级，造影剂可完全充盈冠状动脉远端，但造影剂充盈及清除的速度较正常冠状动脉延缓；TIMI 3 级，造影剂完全、迅速充盈远端血管并迅速清除。根据 TIMI 分级标准，CSF 为血管造影无狭窄、痉挛、内膜

撕裂或血栓形成，且TIMI血流0~2级。

术后2组患者规律口服阿司匹林100 mg, qd, 替格瑞洛90 mg, bid, 瑞舒伐他汀10 mg, qn, 以及血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻断剂、单硝酸异山梨酯及麝香保心丸。

1.6 观察指标

(1) 记录2组患者年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、身体质量指数、发病到治疗的时间、收缩压、舒张压、心率、Killip分级、TC、HDL-C、LDL-C、non-HDL-C、hs-CRP、AST、CK-MB、NLR。(2) 对比两组术中的IRA, 术前和术后的TIMI分级、慢血流/无复流。

(3) 对比2组患者术前及术后120 min的血浆D-二聚体水平。(4) 对比2组患者术后90 min IRA导联ST段回落值(ST segment resolution, STR)及术后1周左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。STR $\geq 70\%$ 代表心肌灌注水平完全恢复, $30\% \leq STR < 70\%$ 代表心肌灌注水平部分恢复, STR $< 30\%$ 代表心肌灌注水平无恢复^[10]。(5) 对比2组患者术后24 h出血情况, 观察患者有无皮肤、鼻黏膜、牙龈、颅内、消化道等出血。(6) 对比2组患者术后1个月MACE

发生情况, 包括支架内血栓、充血性心力衰竭、心绞痛、猝死。

1.7 统计学分析

使用SPSS 27.0软件进行统计分析, 若计量资料符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2组间比较采用独立样本 t 检验; 若不符合正态分布, 以 M (IQR)表示, 2组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以 n (%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较

2019年1—12月我院心血管内科共有243例急诊行PCI的STEMI患者接受rhPro-UK或替罗非班治疗, 符合本研究纳排标准的有210例, 其中rhPro-UK组110例, 替罗非班组100例。PSM后, rhPro-UK组和替罗非班组各纳入70例, 样本量符合要求。患者筛选流程见图1。匹配前2组患者一般资料不平衡, 舒张压、心率、CK-MB等差异有统计学意义($P < 0.05$), 匹配后2组各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。见表1。

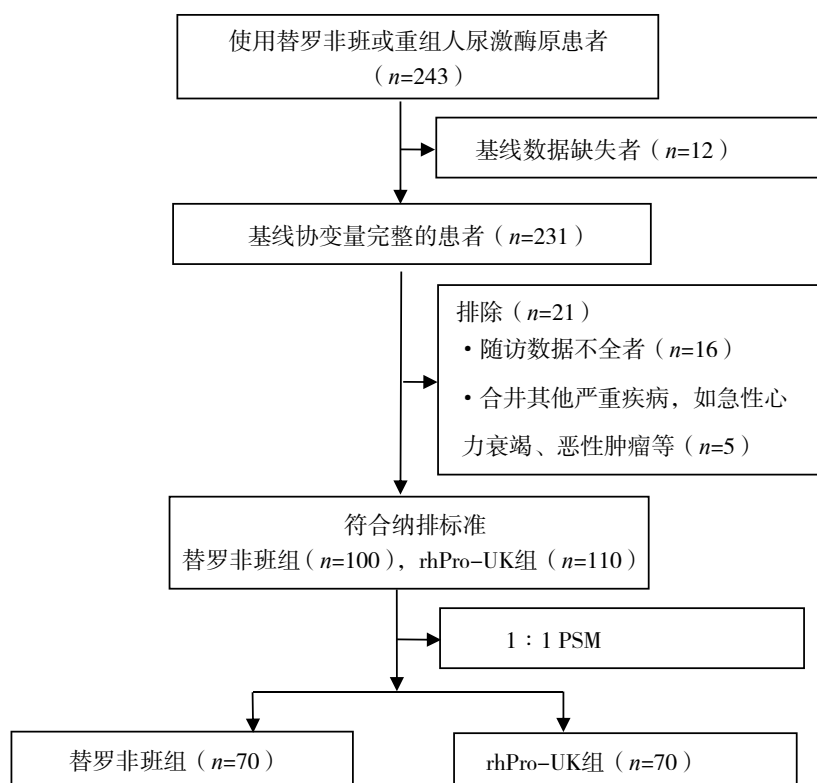


图1 病例筛选流程图

Figure 1. Case screening flow chart

表1 PSM前后2组患者一般资料比较[n(%), $\bar{x} \pm s, M(IQR)$]
Table 1. Comparison of baseline data between the two groups pre-and post-PSM [n(%), $\bar{x} \pm s, M(IQR)$]

指标	PSM前				PSM后			
	替罗非班组 (n=100)	rhPro-UK组 (n=110)	$t/\chi^2/Z$	P	替罗非班组 (n=70)	rhPro-UK组 (n=70)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄 (岁)	62.72 ± 11.02	60.39 ± 12.25	-1.450	0.149	63.79 ± 11.54	60.21 ± 10.17	1.870	0.066
性别			3.427	0.064			0.918	0.338
男性	71 (71.00)	90 (81.82)			49 (70.00)	54 (77.14)		
女性	29 (29.00)	20 (18.18)			21 (30.00)	16 (22.86)		
高血压	50 (50.00)	53 (48.18)	0.069	0.792	37 (52.86)	48 (68.57)	3.624	0.057
糖尿病	15 (15.00)	14 (12.73)	0.227	0.634	10 (14.29)	6 (8.57)	1.129	0.288
吸烟史	45 (45.00)	55 (50.00)	0.525	0.469	33 (47.14)	32 (45.71)	0.290	0.865
饮酒史	42 (42.00)	50 (45.45)	0.254	0.614	30 (42.86)	32 (45.71)	0.116	0.734
身体质量指数 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	24.01 ± 1.65	24.00 ± 2.02	-0.310	0.975	24.02 ± 1.75	24.22 ± 1.91	-0.626	0.534
发病到治疗的时间 (h)			0.563	0.453			0.036	0.850
<6	68 (68.00)	80 (72.73)			51 (72.86)	50 (71.43)		
6~12	32 (32.00)	30 (27.27)			19 (27.14)	20 (28.57)		
收缩压 (mmHg)			1.557	0.459			0.489	0.783
<90	10 (10.00)	12 (10.91)			6 (8.57)	5 (7.14)		
90~139	71 (71.00)	84 (76.36)			53 (75.71)	51 (72.86)		
≥140	19 (19.00)	14 (12.73)			11 (15.72)	14 (20.00)		
舒张压 (mmHg)			10.489	0.005			3.283	0.194
<60	14 (14.00)	16 (14.55)			10 (14.29)	7 (10.00)		
60~89	63 (63.00)	86 (78.18)			42 (60.00)	52 (74.29)		
≥90	23 (23.00)	8 (7.27)			18 (25.71)	11 (15.71)		
心率 (次/分)	70.30 ± 17.82	79.95 ± 17.42	3.967	<0.001	77.18 ± 21.37	72.84 ± 16.55	1.451	0.151
Killip分级			1.055	0.788			5.162	0.076
I	73 (73.00)	79 (71.82)			47 (67.14)	57 (81.43)		
II	13 (13.00)	11 (10.00)			12 (17.14)	4 (5.71)		

续表1

指标	PSM前			PSM后			
	替罗非班组 (n=100)	rhPro-UK组 (n=110)	t/χ ² /Z	替罗非班组 (n=70)	rhPro-UK组 (n=70)	t/χ ² /Z	P
III	1 (1.00)	1 (0.91)		0 (0.00)	0 (0.00)		
IV	13 (13.00)	19 (17.27)		11 (15.71)	9 (12.86)		
TC (mmol·L ⁻¹)	4.86 ± 0.87	5.11 ± 1.29	1.625	4.85 ± 0.84	4.93 ± 1.20	-0.512	0.610
HDL-C (mmol·L ⁻¹)	1.17 ± 0.31	1.19 ± 0.35	-0.096	1.18 ± 0.26	1.13 ± 0.38	0.961	0.340
LDL-C (mmol·L ⁻¹)	3.20 ± 0.87	3.43 ± 1.19	1.589	3.18 ± 0.74	3.31 ± 1.08	-0.870	0.387
non-HDL-C (mmol·L ⁻¹)	3.69 ± 0.84	3.93 ± 1.23	1.731	3.67 ± 0.77	3.80 ± 1.08	-0.868	0.389
CK-MB (U·L ⁻¹)	97.11 ± 31.30	85.94 ± 40.23	-2.229	94.24 ± 23.86	96.45 ± 27.06	-1.180	0.267
hs-CRP (mg·L ⁻¹)	2.09 (1.14, 4.47)	2.33 (1.20, 4.94)	-0.462	2.09 (0.89, 4.74)	2.44 (1.19, 4.42)	-0.503	0.615
AST (U·L ⁻¹)	112.00 (55.00, 249.50)	145.50 (80.25, 249.25)	-1.166	137.00 (64.00, 253.75)	140.50 (79.75, 263.75)	-0.408	0.683
NLR	9.02 (5.28, 15.28)	8.95 (6.23, 13.71)	-0.125	9.27 (5.65, 16.84)	8.95 (6.78, 12.44)	-0.219	0.827

2.2 PCI术中情况比较

2组患者的IRA、PCI术前TIMI分级比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 术后rhPro-UK组的TIMI 3级比例明显高于替罗非班组, 慢血流/无复流比例则明显低于该组 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组患者PCI术中情况比较[n(%), n=70]

Table 2. Comparison of intraoperative PCI between the two groups [n(%), n=70]

指标	替罗非班组	rhPro-UK组	χ ²	P
IRA			3.296	0.348
前降支	39 (55.71)	36 (51.43)		
右冠脉	27 (38.57)	24 (34.29)		
回旋支	3 (4.29)	9 (12.86)		
对角支	1 (1.43)	1 (1.43)		
术前TIMI分级			2.328	0.312
0级	48 (68.57)	53 (75.71)		
1级	3 (4.29)	5 (7.14)		
2级	0 (0.00)	0 (0.00)		
3级	19 (27.14)	12 (17.14)		
术后TIMI分级			7.368	0.007
2级	15 (21.43)	4 (5.71)		
3级	55 (78.57)	66 (94.29)		
慢血流/无复流	12 (17.14)	2 (2.86)	7.937	0.005

2.3 PCI术前及术后120 min血浆D-二聚体水平比较

2组患者PCI术前血浆D-二聚体水平无明显差异 ($P > 0.05$), PCI术后120 min, rhPro-UK组血浆D-二聚体水平较替罗非班组明显升高 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者PCI术前及术后120 min血浆D-二聚体情况比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}, n=70$)

Table 3. Comparison of D-dimer before and 120 min after PCI between the two groups ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}, n=70$)

时间点	替罗非班组	rhPro-UK组	t	P
术前	1.49 ± 0.47	1.36 ± 0.58	1.520	0.133
术后	1.60 ± 0.66	3.32 ± 1.03	-11.318	<0.001

2.4 PCI术后90 min STR ≥ 70%比例及术后1周LVEF比较

PCI术后90 min, rhPro-UK组STR ≥ 70%的比例, 以及术后1周LVEF均明显高于替罗非班组 ($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组患者PCI术后90 min STR及术后1周 LVEF比较[n(%)， $\bar{x} \pm s$ ，n=70]

Table 4. Comparison of STR at 90 min after PCI and LVEF at 1 week after PCI between the two groups [n(%), $\bar{x} \pm s$, n=70]

指标	替罗非班组	rhPro-UK组	t/χ^2	P
STR			15.927	0.001
≥70%	28 (40.00)	51 (72.86)		
30%~70%	37 (52.86)	18 (25.71)		
<30%	5 (7.14)	1 (1.43)		
LVEF (%)	57.39 ± 9.51	64.17 ± 6.13	-4.948	0.001

2.5 术后24 h出血情况比较

rhPro-UK 组术后 24 h 出血事件发生率为 7.14%，替罗非班组为 10.00%，但 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，且 2 组患者均未发生颅内出血和消化道出血。见表 5。

表5 2组患者术后24 h 出血情况比较 [n(%)，n=70]

Table 5. Comparison of 24 h postoperative bleeding between the two groups [n(%), n=70]

指标	替罗非班组	rhPro-UK组	χ^2	P
出血事件	7 (10.00)	5 (7.14)	0.365	0.546
皮肤出血	0 (0.00)	0 (0.00)		
黏膜出血	1 (1.43)	1 (1.43)		
牙龈出血	6 (8.57)	4 (5.71)		
颅内出血	0 (0.00)	0 (0.00)		
消化道出血	0 (0.00)	0 (0.00)		

2.6 患者术后1个月内的MACE情况比较

随访患者术后 1 个月的 MACE 情况，rhPro-UK 组发生心绞痛 2 例，替罗非班组发生心绞痛 8 例，心力衰竭 4 例，rhPro-UK 组 MACE 发生率明显低于替罗非班组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表6 2组患者术后1个月内MACE情况比较 [n(%)，n=70]

Table 6. Comparison of MACE between the two groups within 1 month after operation

指标	替罗非班组	rhPro-UK组	χ^2	P
术后MACE	12 (17.14)	2 (2.86)	7.937	0.005
猝死	0 (0.00)	0 (0.00)		
支架内血栓	0 (0.00)	0 (0.00)		
心力衰竭	4 (5.71)	0 (0.00)		
心绞痛	8 (11.43)	2 (2.86)		

3 讨论

由于 STEMI 有极高的致死率和致残率，PCI 是目前有效的治疗方法，但 PCI 术后部分患者存在慢血流 / 无复流，导致微循环水平未得到充分恢复，缺血心肌组织未有效再灌注，影响预后恢复^[11]，慢血流 / 无复流是复杂的病理生理结果，由多种因素引起，目前临床尚未明确其具体产生机制，但有研究^[12]发现，其与血栓负荷具有紧密联系。因此，慢血流 / 无复流的存在是 STEMI 患者病死率无法降低的重要原因，如何改善 STEMI 患者急诊 PCI 术的治疗效果，预防慢血流 / 无复流的发生是 STEMI 患者介入治疗的一大挑战。

rhPro-UK 是一种新型溶栓药物，是纤溶酶原激活剂，具有溶解血栓的特异性，通过基因工程方法构建的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO 细胞) 表达获得，具有纤维蛋白选择性的溶解功能。在 PCI 术中支架植入前通过指引导管在病变相关血管部位注射，增加 IRA 局部溶栓药物浓度，降低血栓负荷、血栓脱落和微循环栓塞风险，减少 CSF 现象的出现，显著改善冠脉 TIMI 分级，增加心肌有效血流灌注，降低支架内血栓、术后心绞痛、急性心力衰竭甚至猝死等心脏不良事件的发生，且出血更少，较以往经静脉溶栓药物更安全有效^[13]。

替罗非班属于新型抗血小板药物，是血小板糖蛋白 (glycoprotein, GP) IIb/IIIa 受体拮抗剂^[14-15]，能阻止 GPIIb/IIIa 受体结合纤维蛋白原，早期冠状动脉内使用能够增加局部药物浓度，高效降低血栓负荷，增加心肌血液灌注，降低心肌细胞缺血风险^[16-17]。

D- 二聚体是交联纤维蛋白的降解产物，是体内凝血和纤溶系统活化的重要标志物^[18-19]，纤维蛋白原在凝血酶的作用下，形成纤维蛋白单体，该单体以半交错、重叠的方式自发地聚合，形成不稳定的可溶性纤维蛋白多聚体，进而在 FXIIIa 催化下共价交联，形成交联纤维蛋白多聚体^[20-21]，即不可溶的纤维蛋白。交联纤维蛋白多聚体在纤溶酶的作用下降解生成大量复杂的长片段 X- 寡聚体，这些长片段继续分解生成含有由两个共价结合的 D- 结构域 (D=D，相当于 D- 二聚体) 的大小不一的片段组合，其最终末产物为 D=D/E^[22]。在心血管疾病中，D- 二聚体水平主要用于评估

血栓的形成和纤维蛋白溶解的程度^[23]。有研究^[24]显示,若患者溶栓治疗后疗效满意,则血浆D-二聚体急剧上升后在短时间内急剧下降。

由于rhPro-UK能够直接激活血栓表面的纤溶酶原转变为纤溶酶,使血栓纤维蛋白迅速降解,达到血栓溶解目的,而替罗非班是阻止血小板GPIIb/IIIa受体结合纤维蛋白原,因此在梗死相关血管内经指引导管注射rhPro-UK较替罗非班溶解血栓能力更强。本研究发现,rhPro-UK组患者术后120 min时血浆D-二聚体水平明显高于替罗非班组,提示溶栓成功。

rhPro-UK对冠脉血流状况的改善作用较替罗非班更强,经指引导管注射药物干预后,rhPro-UK组的TIMI水平、TIMI心肌灌注分级3级比例均有明显改善。再灌注后STR > 70%及TIMI等级 > 3级提示再灌注良好^[25]。本研究发现,术后rhPro-UK组TIMI 3级比例明显高于替罗非班组,而慢血流/无复流比例明显低于替罗非班组,提示原闭塞冠脉得到充分灌注;rhPro-UK组术后90 min STR ≥ 70%的比例明显高于替罗非班组,提示心肌得到有效灌注,梗死面积缩小;术后1周LVEF明显高于替罗非班组,提示心肌功能得到有效改善。

rhPro-UK对于全身的危害较小,不增加脑出血和消化道出血的风险^[26]。Hao等^[27]运用rhPro-UK对脑卒中大鼠进行溶栓实验,结果发现,rhPro-UK组大鼠的脑出血不良反应更小,提示rhPro-UK较传统溶栓药物安全系数更高。本研究结果显示,rhPro-UK组和替罗非班组均无颅内出血和消化道出血,而2组的小出血及微血管出血事件发生率无差异性,表明术中注射rhPro-UK不易出现颅内或消化系统等实质脏器的损伤,也不会增加患者总体出血风险。

本研究发现,2组患者术后均未出现支架内血栓及猝死事件,而替罗非班组术后心绞痛和心力衰竭发生率均显著高于rhPro-UK组,且有差异性。提示rhPro-UK有助于预防和治疗急性冠脉综合征患者PCI相关的CSF现象,促进心肌再灌注,改善心功能,降低PCI并发症的发生率,减少院内和术后短期MACE的发生。

本研究也存在以下局限性:①本研究为单中心的回顾性分析,样本量较小,部分数据存在缺失,部分病例未接受随访,对最终结果可能产生

一定的影响;②由于纳入样本量较小,同时在样本收集上可能存在一定的选择偏倚或混杂偏倚,限制了患者人群的多样性,可能会影响研究结果的可靠性;③本研究随访患者术后MACE发生的时间较短。有待于今后设计前瞻性、大样本、多中心研究,进一步比较并验证该两种方案对术后心肌缺血再灌注改善的影响。

综上,冠状动脉内注射rhPro-UK联合急诊PCI可以明显提高心肌再灌注效率,保护更多心肌,降低MACE发生率,有利于STEMI患者的预后,值得在介入治疗中推广。

参考文献

- 1 Sezer M, van Royen N, Umman B, et al. Coronary microvascular injury in reperfused acute myocardial infarction: a view from an integrative perspective[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(21): e9949. DOI: [10.1161/JAHA.118.009949](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009949).
- 2 中华心血管病杂志编辑委员会,中华医学会心血管病学分会.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. [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]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2019, 47(10): 766-783.] DOI: [10.3760/ema.j.issn.0253-3758.2019.10.003](https://doi.org/10.3760/ema.j.issn.0253-3758.2019.10.003).
- 3 Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: a Meta-analysis[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70 (Suppl 3): S406-S418. DOI: [10.1016/j.ihj.2018.01.032](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.032).
- 4 庄志鹤,秦芹,蔡慧雅,等.重组人尿激酶原药物利用评价标准的建立与应用[J].*药物流行病学杂志*, 2024, 33(4): 371-380. [Zhuang ZH, Qin Q, Cai HY, et al. Establishment and application of drug use evaluation criteria of recombinant human prourokinase[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(4): 371-380.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202312031](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202312031).
- 5 李子兴,毅立起,高占峰.重组人尿激酶原的临床应用研究现状[J].*国际外科学杂志*, 2024, 51(3): 212-216. [Li ZX, Yi LQ, Gao ZF. Research status of

- clinical application of recombinant human urokinase[J]. *International Journal of Surgery*, 2024, 51(3): 212–216.] DOI: [10.3760/ema.j.cn115396-20240223-00046](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn115396-20240223-00046).
- 6 Gibson CM, De Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy[J]. *Circulation*, 2001, 103(21): 2550–2554. DOI: [10.1161/01.CIR.103.21.2550](https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.21.2550).
 - 7 徐雅琴, 王陆建, 李志苓, 等. 急性心肌梗塞溶栓治疗期间血浆 D-二聚体的动态变化及其临床意义 [J]. *中国循环杂志*, 1999, 14(6): 344–345. [Xu YQ, Wang LJ, Li ZL, et al. The clinical significance and dynamic change of plasma D-dimer during thrombolysis in patients with acute myocardial infarction[J]. *Chinese Circulation Journal*, 1999, 14(6): 344–345.] DOI: [10.1016/B978-008043005-8/50012-3](https://doi.org/10.1016/B978-008043005-8/50012-3).
 - 8 吴圣贤, 王成祥, 主编. 临床研究样本含量计算 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 4–6.
 - 9 Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward[J]. *Stat Sci*, 2010, 25(1): 1–21. DOI: [10.1214/09-STS313](https://doi.org/10.1214/09-STS313).
 - 10 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. ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 微循环保护策略中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(3): 221–230. [Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese expert consensus on microvascular protection strategy during emergency PCI therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2022, 50(3): 221–230.] DOI: [10.3760/ema.j.cn112148-20211112-00987](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn112148-20211112-00987).
 - 11 孙冰, 王海昌, 王海燕. 经皮冠状动脉介入术中静脉应用盐酸艾司洛尔对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者临床疗效及安全性 [J]. *心脏杂志*, 2019, 31(6): 660–666. [Sun B, Wang HC, Wang HY. To investigate the efficacy and safety of intravenous esmolol in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) during PCI[J]. *Chinese Heart Journal*, 2019, 31(6): 660–666.] DOI: [12125/j.chj.201909015](https://doi.org/10.12125/j.chj.201909015).
 - 12 Lim SY. No-reflow phenomenon by intracoronary thrombus in acute myocardial infarction[J]. *Chonnam Med J*, 2016, 52(1): 38–44. DOI: [10.4068/cmj.2016.52.1.38](https://doi.org/10.4068/cmj.2016.52.1.38).
 - 13 Geng W, Zhang Q, Liu J, et al. A randomized study of prourokinase during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Intervl Cardiol*, 2018, 31(2): 136–143. DOI: [10.1111/joic.12461](https://doi.org/10.1111/joic.12461).
 - 14 李国彬, 习元堂, 袁丽仪, 等. 清热活血汤口服、盐酸替罗非班冠脉内注射辅助治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死临床观察 [J]. *山东医药*, 2019, 59(33): 48–52. DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2019.33.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2019.33.012).
 - 15 白艳君, 黄元哲, 刘佰学. 早期应用替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死介入治疗患者内皮功能及心血管事件的影响 [J]. *贵州医药*, 2021, 45(3): 362–364. DOI: [10.3969/j.issn.1000-744X.2021.03.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-744X.2021.03.008).
 - 16 张丽, 丁世芳, 蒋桔泉, 等. 经桡动脉入径直接经皮冠状动脉介入治疗术联合替罗非班治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床疗效研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(10): 1156–1160. [Zhang L, Ding SF, Jiang JQ, et al. Clinical effect of trans-radial primary percutaneous coronary intervention combined with tirofiban in patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *Chinese General Practice*, 2016, 19(10): 1156–1160.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-9572.2016.10.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-9572.2016.10.011).
 - 17 安乐, 康晰, 王力, 等. 短程替罗非班在高血栓负荷的老年急性心肌梗死患者围术期应用的安全性及疗效观察 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(8): 871–875. [An L, Kang X, Wang L, et al. Safety and efficacy of short-term perioperative tirofiban in elderly patients with acute STEMI undergoing primary PCI[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2024, 26(8): 871–875.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0126.2024.08.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0126.2024.08.004).
 - 18 Wada H, Matsumoto T, Hatada T. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation[J]. *Expert Rev Hematol*, 2012, 5(6): 643–652. DOI: [10.1586/ehm.12.57](https://doi.org/10.1586/ehm.12.57).
 - 19 Lippi G, Tripodi A, Simundic AM, et al. International survey on D-dimer test reporting: a call for standardization[J]. *Semin in Thromb and Hemost*, 2015, 41(3): 287–293. DOI: [10.1055/s-0035-1549092](https://doi.org/10.1055/s-0035-1549092).
 - 20 Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(19): 2411–2420. DOI: [10.1016/j.jacc.2017.09.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024).
 - 21 Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects[J]. *Blood*, 2009, 113(13): 2878–2887. DOI: [10.1182/blood-2008-06-165845](https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-165845).

- 22 Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer testing: laboratory aspects and current issues[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1646: 91-104. DOI: [10.1007/978-1-4939-7196-1_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_7).
- 23 赫松. D-二聚体在急性心肌梗死溶栓治疗中的应用分析[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(3): 41-42. DOI: [10.15912/j.cnki.gocm.2019.03.036](https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2019.03.036).
- 24 王贺. 血浆 D-二聚体及纤维蛋白降解产物检测在急诊心血管疾病诊疗中的应用价值[J]. *实用医技杂志*, 2020, 27(6): 728-730. DOI: [10.19522/j.cnki.1671-5098.2020.06.019](https://doi.org/10.19522/j.cnki.1671-5098.2020.06.019).
- 25 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. [Lin DS, Fu G, He ZC, et al. Effects of intracoronary low-dose recombinant human prourokinase and tirofiban on myocardial perfusion in STEMI patients with primary PCI[J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2021, 37(3): 215-219.] DOI: [10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.006](https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.006).
- 26 王正中, 王丽, 冉立群, 等. 重组人尿激酶原在 STEMI 溶栓治疗中的安全性和疗效分析[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(6): 170-172. [Wang ZZ, Wang L, Ran LQ, et al. Safety and efficacy of rhpro-UK in treatment of STEMI thrombolysis[J]. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*, 2016, 36(6): 170-172.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-1678.2016.06.51](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-1678.2016.06.51).
- 27 Hao CH, Ding WX, Sun Q, et al. Thrombolysis with rhPro-UK 3 to 6 hours after embolic stroke in rat[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(11): 1031-1042. DOI: [10.1080/01616412.2019.1672388](https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1672388).

收稿日期: 2024 年 07 月 11 日 修回日期: 2024 年 10 月 24 日
本文编辑: 沈静怡 杨 燕