

• 论著—研究报告 •

肝素早期预处理对急诊介入治疗 STEMI 患者梗死相关
血管血流及对炎症因子和远期心功能影响*肖立运¹ 李秀丽² 许胜¹

[摘要] 目的:探讨肝素早期预处理对急诊介入治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction,STEMI)患者的梗死相关血管(infarct related artery,IRA)血流及对炎症因子、远期心功能的影响。方法:选取济宁市第一人民医院急诊科 2020 年 1 月—2022 年 2 月收治的 STEMI 患者 58 例,男 38 例,女 20 例;年龄 41~72 岁,平均(55.6±13.8)岁。所选择患者按照 Doll's 临床病例随机分成两组:常规治疗组,即 A 组(29 例);早期肝素预处理组,即 B 组(29 例)。两组患者均为单绕途径,即绕行 CCU,直接通过急诊至导管室,并实施了急诊直接经皮冠状动脉介入术(primary percutaneous coronary intervention,PPCI),A 组为急诊科嚼服双抗血小板药物,完善心肌坏死标记物及炎症因子检测:肌钙蛋白 I(cTnI)、肌红蛋白(myoglobin,Myo)、肌酸激酶同工酶(creatinase isoenzyme,CK-MB)等及超敏 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)后至导管室直接实施急诊 PCI,术后继续常规治疗。B 组在 A 组基础上,急诊科用普通肝素预处理(剂量 100 U/kg+生理盐水 5 mL 静脉推注)后直达导管室。两组患者均观察治疗前后 IRA 造影剂显示情况,即冠脉远端血流(thrombolysis in myocardial infarction,TIMI)分级和评价再灌注情况;术后即测定心电图与急诊科心电图对比,观察 ST 段回落情况。术后 2 h 测定 cTnI、CK-MB、Mb、CRP。两组出院 1 个月、3 个月、6 个月的心脏超声测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、左室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume,LVESV)、左室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume,LVEDV)指标。记录住院期间及术后半年内出血事件及主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)。结果:与 A 组比较,B 组治疗前 IRA 再通比例高,两组差异有统计学意义($P<0.05$);与 A 组比较,B 组术后慢血流、无复流比例减少,TIMI 3 级慢、快血流比例增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 A 组比较,B 组术后 CK-MB、cTnI、Myo、CRP 水平较入院前明显下降,两组差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。ST 段回落比例均下降,两组对比差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组与 B 组术后 1 个月、3 个月超声指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后 6 个月 B 组较 A 组 LVESV、LVEDV 减少,LVEF 增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 MACE 比较,住院期间 A 组仅再灌注心律失常发生较 B 组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。住院期间及出院后半年内,两组出血率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。出院至半年内 MACE 发生率比较,A 组发生心衰比例高于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:STEMI 患者直接 PPCI 治疗前早期肝素预处理可以减轻心肌进一步损伤和炎症反应,大大提高了心肌存活率,从而改善了患者远期心功能,这与肝素预处理能明显改善罪犯血管早期再灌注,减轻血栓负荷有关,从而改善了患者远期心功能,且出血风险并未增加,值得临床大力推广应用。

[关键词] 预处理;急性 ST 段抬高型心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;梗死相关动脉

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.10.004

[中图分类号] R542.22 [文献标志码] A

Early heparin preconditioning on infarction related vascular blood flow and inflammatory factors and long term cardiac function in STEMI patients undergoing emergency interventional therapy

XIAO Liyun¹ LI Xiuli² XU Sheng²

(¹Department of Emergency Medicine, Jining First People's Hospital, Jining, Shandong, 272000, China; ²Department of Emergency Medicine, Jining North Lake Provincial Tourism Resort People's Hospital)

Corresponding author: XU Sheng, E-mail: xiaofengxiuli@163.com

*基金项目:济宁市重点研发基金资助项目(No.:2019MNS021,2022YXNS131)

¹济宁市第一人民医院急诊科(山东济宁,272000)

²济宁北湖省级旅游度假区人民医院急诊科

通信作者:许胜,E-mail:xiaofengxiuli@163.com

引用本文:肖立运,李秀丽,许胜.肝素早期预处理对急诊介入治疗 STEMI 患者梗死相关血管血流及对炎症因子和远期心功能影响[J].临床急诊杂志,2023,24(10):516-522. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.10.004.

Abstract Objective: To investigate the effects of early heparin pretreatment on infarct related artery(IRA) blood flow, inflammatory factors, and long-term cardiac function in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction(STEMI) undergoing emergency intervention treatment. **Methods:** Fifty-eight STEMI patients, including 38 males and 20 females, aged 41–72, with mean(55.6 ± 13.8) years, admitted to the emergency department of our hospital from January 2020 to February 2022, were selected. The selected patients were randomly divided into a conventional group based on Doll's clinical cases, namely Group A(29 cases) and an early heparin pretreatment group, namely Group B(29 cases). The two selected groups of patients underwent a single bypass pathway, which involves bypassing the CCU and directly entering the catheterization room through the emergency department and emergency direct percutaneous coronary intervention(PPCI) was performed. Group A received dual antiplatelet drugs and improved detection of myocardial necrosis markers and inflammatory factors, including troponin I (cTnI), myoglobin (Myo), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), and high sensitivity C-reactive protein (CRP), etc. Emergency PCI was directly performed in the catheter room, and routine treatment continued after the surgery. On the basis of Group A, Group B was pretreated with ordinary heparin(dosage of 100 U/kg+5 mL of physiological saline intravenously) in the emergency department and then directed to the catheter room. Both groups of patients were observed for the display of IRA contrast agent before and after treatment, including the classification of distal coronary artery flow(TIMI) and evaluation of reperfusion status. After the surgery, the electrocardiogram was measured and compared with the electrocardiogram of the emergency department to observe the ST segment regression. CTnI, CK-MB, Mb, CRP were measured 2 hours after surgery. Left ventricular ejection fraction(LVEF), left ventricular end systolic volume(LVESV), and left ventricular end diastolic volume(LVEDV) were measured by echocardiography at 1 month, 3 months, and 6 months after discharge in two groups. Record bleeding events and major adverse cardiovascular events(MACE) within six months after surgery during hospitalization. **Results:** Compared with Group A, Group B had a higher proportion of IRA recanalization before treatment, with a statistically significant difference($P < 0.05$). The proportion of slow blood flow and no reflow decreased after surgery, while the proportion of TIMI grade 3 slow and fast blood flow increased, with a statistically significant difference($P < 0.05$). Compared with Group A, the postoperative levels of CK-MB, cTnI, Myo, and CRP in Group B decreased significantly compared to before admission, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The proportion of ST segment regression decreased, and there was no statistically significant difference between the two groups($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in ultrasound indicators between Group A and Group B at 1 and 3 months after surgery($P > 0.05$). At 6 months after surgery, LVESV and LVEDV in Group B decreased compared to Group A, while LVEF increased, with a statistically significant difference($P < 0.05$). When comparing MACE, during hospitalization, only group A had a higher incidence of reperfusion arrhythmia compared to group B, with a statistically significant difference($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in bleeding rates between the two groups during hospitalization and within six months after discharge($P > 0.05$). The incidence of MACE within six months after discharge was compared, and the proportion of heart failure in Group A was higher than that in Group B, with a statistically significant difference($P < 0.05$). **Conclusion:** Early heparin pretreatment before PPCI treatment in STEMI patients can alleviate further myocardial injury and inflammatory response, greatly improve myocardial survival rate, and thus improve long-term cardiac function. This is related to the significant improvement of early reperfusion of culprit blood vessels and the reduction of thrombus burden by heparin pretreatment, thereby improving long-term cardiac function of patients, and the risk of bleeding is not increased. It is worthy of clinical promotion and application.

Key words pre processing; acute ST segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; infarction related artery

ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)是指具有典型的缺血性胸痛,持续超过 20 min,血清心肌坏死标记物浓度升高并有动态演变,心电图具有典型的 ST 段抬高的一类急性心肌梗死。冠脉斑块急性损伤后,血管内皮细胞覆盖的胶原纤维蛋白就会暴露在血流中,该蛋白可以和血流中的凝血因子接触,进而激活外源性及内源性凝血因子而诱发急性闭塞性血栓形成。再灌注策略是治疗 STEMI 最佳治疗方案,其中最为有效的是直接经皮冠状动脉介入术(primary percutaneous coronary intervention, PP-

CI),此方式及时有效地将闭塞的病变血管开通,改善心肌灌注,进而能挽救更多缺血导致的顿抑心肌细胞及冬眠细胞,从而改善心功能,PPCI 已成为 STEMI 患者梗死相关动脉(infarct related artery, IRA)重建的最主要干预方式^[1-2]。然而,此时的 STEMI 患者血栓负荷较重,极容易在 PCI 中形成血栓使 IRA 开通后形成微血栓导致无复流(no-reflow phenomno, NRP)、慢血流(slow-reflow phenomno, SRP)现象,严重影响心肌再灌注,从而影响患者预后^[3-4]。目前还未有肝素早期预处理对 STEMI 大型临床研究,仅存在个别临床研究及专

家共识理论,因此,本研究采取对 STEMI 患者在急诊科普通肝素早期预处理,观察治疗效果、IRA 血流情况、心肌复苏情况以及对患者远期心功能及生存预后的影响,为临床应用提供方法指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取济宁市第一人民医院急诊科 2020 年 1 月—2022 年 2 月收治的 STEMI 患者 58 例,其中男 38 例,女 20 例;年龄 41~72 岁,平均(55.6±13.8)岁。合并高血压患者 43 例,糖尿病 27 例,既患高血压病及患糖尿病者 23 例;IRA 为左前降支(LAD)27 例,回旋支(LCX)14 例,右冠状动脉(RCA)17 例;Killip 分级为 I 级 47 例,II 级 11 例。两组患者的一般资料:性别、年龄、吸烟、肥胖、血压水平、血脂水平、入院前心功能(killp 分级)等方面进行比较,均差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。所有患者随机分成两组:常规治疗组,即 A 组(29 例);早期肝素预处理组,即 B 组(29 例)。本研究已经济宁市第一人民医院伦理委员会审批通过;患者及其家属了解手术风险,同意参与本研究。

入选标准:①符合 STEMI 最新诊断标准,且符合 PPCI 指征;② STEMI 发病 ≤ 6 h 的患者(减少心肌受损时间影响);③接受急诊 PCI。

排除标准:①发病时间 > 6 h 患者;②有 PPCI 禁忌证(活动性消化道出血);③严重心功能不全(Killip 分级 \geq III 级);④昏迷患者;⑤严重血糖偏低(血糖 < 2.9 mmol/L)及严重高血糖(血糖 > 21.1 mmol/L)或存在糖尿病酮症酸中毒;⑥严重贫血(Hb < 60 g),血小板减少症和(或)血小板增多症;⑦恶性肿瘤患者;⑧既往存在免疫系统疾病等。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者入急诊科后均实施导联心电图检查,急查心肌坏死标记物、凝血项、血常规、生化等各项检查,经确诊后按照 STEMI 标准处理流程进行诊治。两组患者均在急诊科常规治疗基础上嚼服双抗血小板药物(阿司匹林 300 mg、替格瑞洛 180 mg 负荷量)。随后 A 组患者绕过 CCU 进入导管室进行 PCI。B 组患者在 A 组治疗基础上急诊科立即普通肝素钠(批准文号:国药准字 H12020505,规格:2 mL:1.25 万单位),用法:肝素钠 100 U/kg+生理盐水 5 mL 静脉推注后绕过 CCU 进入导管室进行 PPCI^[5]。两组患者均仅处理 IRA。术中采取其他措施,包括血栓抽吸、冠脉内注射药物治疗(硝酸甘油、硝普钠、替罗非班),由手术医师综合评估后决定。术后口服维持剂量双联抗血小板药物(阿司匹林 0.1 mg/d,替格瑞洛 90 mg bid),至少 1 年。若无禁忌证,常规应给予他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血

管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂等常规治疗,治疗期间均控制饮食,血糖明显偏高者给予短效胰岛素,血糖偏高患者维持在 6.0~7.0 mmol/L。

1.2.2 NRP 及 SRP 评价 急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)冠脉血流情况用冠脉远端血流(thrombolysis in myocardial infarction,TIMI)表示^[6-7]。TIMI 分级评价再灌注情况:0 级(IRA 无血流,完全闭塞),1 级(仅有少量血流通过 IRA,但血管远端不显影),2 级(IRA 完全显影,但与正常血管相比血流较缓慢),3 级(IRA 完全显影且血流正常)。

SRP 指 PPCI 后,开通 IRA 后远端血液灌注延迟现象,出现 TIMI 血流为 2 级;NRP 指 IRA 的 TIMI 血流 0 级和 1 级。PPCI 术后校正的 TIMI 帧数(corrected TIMI frame count,cTFC)计算:由固定的 2 个手术者及 2 个助手共同完成计帧,以每秒 30 帧计数,cTFC 取平均值,cTFC 是造影剂到 IRA 接触到冠状动脉起始部位开始计时到进入远端分支血管指定的解剖标志显影为结束,时间(s) $\times 30$ 帧=总帧数,前降支较长时 TIMI 帧数除以 1.7 得到 cTFC;cTFC > 40 帧为 TIMI 0 级或 1 级血流(纳入 NRP 标准),23 帧 \leq cTFC ≤ 40 帧为 TIMI 2 级血流(纳入 SRP 标准),cTFC ≤ 23 帧为 TIMI 3 级血流。

1.2.3 IRA 初始血流分级情况 两组患者造影后评估 IRA 初始血流情况,并进行对比。

1.2.4 心肌损伤和炎症标记物检测 所有患者均于急诊科与术后 2 h 分别再次检测心肌坏死标记物及炎症因子:肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme,CK-MB)、肌红蛋白(myoglobin,Myo)、脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)及超敏 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平进行对比分析。

1.2.5 心电图 ST 段回落 两组 AMI 患者均于急诊科、PCI 术后 2 h 内行心电图检查,将 PPCI 患者术后 2 h 心电图与急诊科首次心电图比较。

1.2.6 心脏超声检测和主要不良心血管事件 两组 PPCI 患者术后 1 个月、3 个月、6 个月心脏超声测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、左室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume,LVESV)、左室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume,LVEDV)。记录两组患者住院期间、术后 1 个月、术后 3 个月、术后 6 个月期间出血事件及主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)发生情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,计量

资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,两组间均数的比较采用 t 检验,计数资料采用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料采用 CMH 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后 TIMI 比较

与 A 组比较, B 组患者术后 IRA 的 NRP、SBP 比例明显减少, TIMI 3 级慢血流和快血流比例增加, 两组比较均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组术后 TIMI 分级出现 NRP 及 SRP 情况比较
例(%)

TIMI	A 组(29 例)	B 组(29 例)	P
NRP	17(39.5)	11(25.6)	0.017
SRP	6(14.0)	2(4.7)	0.031

2.2 IRA 初始血流与 ST 段回落比较

与 A 组比较, B 组患者 IRA 血流 TIMI 0 级比例明显减少, TIMI 1 级及以上血流比较增加, 两组

差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); A 组和 B 组患者 ST 段术后回落对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 IRA 初始血流比较 例(%)

项目	A 组(29 例)	B 组(29 例)	P
TIMI 分级			
0 级	27(93.1)	10(34.5)	< 0.001
1 级	2(6.9)	13(44.8)	< 0.001
>1 级	0	6(20.7)	0.016
ST 段回落	26(89.7)	24(82.8)	0.087

2.3 两组心肌损伤标志物、炎症因子术前、术后比较

同组术后与术前比较, CK-MB、cTnI、BNP、CRP 以及 Myo 水平均明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

与 A 组比较, B 组患者 CK-MB、cTnI 以及 Myo 水平下降程度更为显著, 两组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组心肌损伤标志物、炎症因子比较

$\bar{X} \pm S$

项目	A 组(29 例)		B 组(29 例)	
	术前	术后	术前	术后
CK-MB/(ng/mL)	27.8 ± 2.1	16.7 ± 1.8 ¹⁾	28.3 ± 2.0	10.2 ± 1.5 ¹⁾
cTnI/(ng/mL)	6.8 ± 0.8	4.4 ± 0.6 ¹⁾	7.0 ± 0.6	2.3 ± 0.5 ¹⁾
Myo/(ng/mL)	215.6 ± 15.6	147.6 ± 15.6 ¹⁾	210.8 ± 14.7	110.2 ± 10.4 ¹⁾
BNP/(pg/mL)	860.6 ± 47.8	560.1 ± 41.1 ¹⁾	857.2 ± 57.3	307.3 ± 48.5 ¹⁾
CRP/(mg/L)	34.3 ± 5.1	24.6 ± 3.7 ¹⁾	33.9 ± 4.8	15.7 ± 3.1 ¹⁾

与同组术前比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组超声指标比较

A 组与 B 组患者出院 1 个月 LVESV、LV-EDV、LVEF 差异不明显, 两组比较均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

与 A 组比较, B 组术后 6 个月 LVEF 显著增加, LVESV、LVEDV 明显减少, 两组差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 4。

2.5 住院期间及出院半年内出血事件及 MACE 发生率比较

A 组与 B 组患者住院期间及出院半年内出血事件及 MACE 发生率比较见表 5。

两组 MACE 比较, 与 A 组比较, 住院期间 B 组术后 2 h 内再灌注心律失常较低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。住院期间及出院后半年内, 两组出血率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

两组出院至术后半年内 MACE 发生率比较, A 组患者发生心衰的比例显著高于 B 组, 差异有统

计学意义($P < 0.05$)。

表 4 两组不同时间段超声指标比较 $\bar{X} \pm S$

项目	A 组	B 组
LVEF/%		
出院 1 个月	40.2 ± 4.5	43.8 ± 4.3
出院 3 个月	45.3 ± 4.2	47.2 ± 3.7
出院 6 个月	51.6 ± 2.4	61.6 ± 2.3 ¹⁾
LVESV/mL		
出院 1 个月	68.1 ± 6.7	69.2 ± 5.3
出院 3 个月	64.4 ± 3.9	62.2 ± 3.1
出院 6 个月	62.0 ± 3.1	53.1 ± 2.7 ¹⁾
LVEDV/mL		
出院 1 个月	51.3 ± 4.1	50.6 ± 4.7
出院 3 个月	47.4 ± 2.5	40.6 ± 1.4
出院 6 个月	43.4 ± 2.0	36.5 ± 2.1 ¹⁾

与 A 组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 两组住院期间及半年内出血、MACE 比较

项目	例(%)		P
	A 组 (29 例)	B 组 (29 例)	
住院期间			
术后 2 h 内再灌注心律失常	11(37.9)	2(6.9) ¹⁾	0.002
术后 24 h 内心绞痛	5(19.1)	6(22.8)	0.471
心功能恶化	3(10.3)	2(6.9)	0.365
恶性心律失常	4(13.8)	0	0.04
致死性出血	0	0	1.000
非致死性出血	4(13.8)	3(10.3)	0.454
急性支架内血栓	0	0	0.301
靶血管再次血运重建	0	0	1.000
术后半年内			
心绞痛发作	6(20.7)	5(17.2)	0.528
恶性心律失常	1(3.4)	0	0.410
出血事件	4(13.8)	3(10.3)	0.467
心衰(心功能>3 级)	5(17.2)	1(3.4) ¹⁾	0.021
慢性支架内血栓	0	0	1.00
再次住院	4(13.8)	1(3.4) ¹⁾	0.031

与 A 组比较,¹⁾P<0.05。

3 讨论

STEMI 是冠心病最为严重的一种类型疾病,因为 IRA 完全闭塞导致周边的心肌组织大面积坏死,患者由此会出现剧烈的胸痛、胸闷症状,甚至有濒死感,这是致死率较高疾病之一,如果抢救不及时,导致急性心力衰竭危及生命,严重影响患者生存预后;以及恶性心律失常,甚至猝死等严重并发症的发生。发生这种情况时需要紧急呼救 120 就诊于胸痛中心,通过绿色通道完成急诊冠状动脉造影(coronary arteriongraphy,CAG)检查,必要时需要进行支架植入,予以开通这段血管恢复血流的正常运行,此过程称之为 PPCI 治疗,PPCI 要求入院至球囊扩张时间(door to balloon time,DTBT)时间尽可能短,控制在 90 min 之内。目前 DTBT 的提法已经过时,容易引起误解。众所周知,PPCI 疗效与冠脉前向血流的恢复直接相关,尤其是 TIMI 3 级血流。DTBT 容易使人误解尽快使用球囊扩张。反复球囊扩张易使血栓破碎,加之此时血栓高负荷,尽管可以获得前向血流,但高负荷血栓栓塞远端的微循环,毫无疑问是有害的。所以尽快让心肌组织重新获得血液供应,尽早降低血栓负荷,这样才能够改善症状,降低疾病的风险^[8-9]。

目前,STEMI 发生率持续升高,如何缩短心肌组织缺血时间,促进受损心肌细胞功能恢复是临床

亟待解决的问题之一^[10]。自从胸痛中心建立及有关指南推荐后,该疾病凶险程度虽然降低,但 PPCI 过程终存在冠状动脉微循环障碍,临床上虽然降低了死亡率,但是患者临床结局及生存预后未有实质性提高,导致这种 PPCI 治疗带来的获益无法达到最大化。尽早让 IRA 有血流通过,挽救大量顿抑心肌、冬眠心肌细胞至关重要。再一个重要策略是,如何有效的防治 PPCI 治疗过程中的 NRP 及 SRP,可以有效减少 PPCI 后并发症,改善患者生存质量^[11-13]。因此,如何尽早让 IRA 开通是可以挽救更多的濒死的心肌细胞是非常重要治疗措施之一,由于 PCI 治疗需要在导管室手术室里完成,所以期间优化治疗只能集中在发病到进入导管室时间段,大量研究已证实溶栓与 PPCI 各有利弊,指南要求,同样时间内到达胸痛中心,溶栓选择只能是在无法进行 PPCI 时可以次选之^[14]。再一重要影响因素为抗凝的早期应用,专家共识建议尽早抗凝应用,但国内外目前为止,还未有大型临床循证医学研究,包括应用何种抗凝药物、安全剂量、时机选择等诸多问题^[15]。

目前国内 PPCI 围手术期常用的抗凝剂主要是普通肝素和比伐芦定,围手术期在抗凝剂的选择上在 HEAT-PPCI、ORIZONS-AMI、EURO-MAX 等大型研究证实普通肝素较其他抗凝剂有优势^[16]。普通肝素起效快、半衰期长可发挥稳定且快速的抗凝效果,可最大程度减轻血栓负荷,且使用普通肝素较其他抗凝剂将大大降低治疗成本,因此我们选择普通肝素作为研究对象,因为普通肝素具有理想的抗凝效果,但其在 STEMI 治疗中应用率高,在 STEMI 患者造影后常规应用,起效快,代谢快,安全性较高。在我们的研究中可以发现,造影后早期肝素预处理 B 组 IRA 有血流通过比例明显高于常规治疗 A 组,差异有统计学意义(P<0.05)。这与目前国外提出相关理论相符,分析原因为:首先,STEMI 患者病情进展过程中,血液高凝、多种凝血因子活化是形成血栓的关键因素,普通肝素可对凝血因子 X、II 产生抑制作用,迅速有效地改善凝血功能,避免血栓范围进一步扩大;其次,普通肝素可促使血管上皮细胞释放组织纤溶酶原激活物,可促进血栓早期溶解,所以能够解释早期肝素预处理 B 组 IRA 初始血流比例明显高于常规 A 组^[17]。

肝素早期预处理后这种抗凝、溶栓一系列作用对患者疾病带来了更多的有利的转归,发现植入支架后出现的 NRP、SRP 的现象也同样减少^[18],这种现象在我们的研究中也体现出来,早期肝素预处理 B 组较 A 组出现的 NRP、SRP 明显减少,差异有统计学意义(P<0.05)。如何有效预防支架植入后的 NRP 及 SRP 的发生亦是目前 PPCI 中亟待解决的临床难题之一,PPCI 术后发生 NRP 及

SRP 现象涉及机制较为复杂,目前主流观点认为发生机制主要包括远端微血栓栓塞、缺血性损伤、再灌注损伤、个体差异性 4 个方面,其中与远端微血栓栓塞最为相关^[19-20]。这就能解释在我们这项研究中,早期应用肝素后发生这种现象明显减少的原因。早期肝素预处理使得 IRA 有血流通过,无论是血流多少,大大减少了顿抑心肌细胞、冬眠心肌细胞发生,从而挽救了濒临死亡的大量心肌细胞,改善了患者 PPCI 后的远期心功能恢复。研究还发现 LVEF、LVESV 还是 LVEDV 在 1 个月、3 个月内差异无统计学意义($P > 0.05$),直到 6 个月差异有统计学意义($P < 0.05$),说明对心功能改善的最大作用体现在 6 个月时,考虑这与顿抑、冬眠心肌细胞逐渐恢复,减少了程序性凋亡心肌细胞有关,但这种恢复需要一定时间^[21-22]。常规组由于未早期肝素预处理,IRA 血流通过延迟,以及 PPCI 后 NRP、SRP 比例相对增多,导致了由于缺血时间长形成的冬眠、顿抑心肌细胞启动了程序化凋亡有直接关联^[23]。

我们研究还发现,无论心肌坏死标记物、炎症因子,早期肝素预处理 B 组在 PPCI 后均低于常规 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这考虑与 IRA 自溶率,PPCI 之前就有少量的再灌注,减轻心肌损伤,从而减轻了这种炎症反应有关^[24]。但两组心电图回落比例差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑 PPCI 后使得 IRA 完全开通,心电图对 PPCI 之前少量血流心肌再灌注这种细微变化体现不出来有关。在这项研究中我们还发现,住院期间 MACE 出血风险对比上,无论是 2 h 内的再灌注心律失常,还是 24 h 内再发心绞痛以及住院期间恶性心律失常发生上,早期肝素预处理 B 组均明显低于常规 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明,早期肝素预处理后 IRA 少量血流再灌注大大减少了 PPCI 后的再灌注损伤,早期的少量再灌注起到了缺血预适应有关,这与国内外相关研究理论相一致^[25-26]。但在出血风险和心绞痛发生率上两组差异无统计学意义($P > 0.05$),早期普通肝素预处理具有良好安全性。

综上所述,STEMI 患者 PPCI 治疗前及早肝素预处理可以减轻心肌进一步损伤和炎症反应,提高心肌存活率,从而改善患者远期心功能,这与肝素预处理能明显改善罪犯血管早期再灌注,促进血栓早期溶解,减轻血栓负荷有关,且具有良好安全性,值得临床大力推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Capodanno D, Baber U, Bhatt DL, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(12):829-844.

[2] Doenst T, Thiele H, Haasenritter J, et al. The Treatment of Coronary Artery Disease[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2022, 119(42):716-723.

[3] Cobas Paz R, Caneiro Queija B, íñiguez Romo A. No-reflow phenomenon in STEMI: beyond a good angiographic result[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022, 75(9):706-708.

[4] Kaul S, Methner C, Cao Z, et al. Mechanisms of the "No-Reflow" Phenomenon After Acute Myocardial Infarction: Potential Role of Pericytes[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2023, 8(2):204-220.

[5] Li C, Eikelboom JW, Zhong Z, et al. Efficacy and safety of a bolus of half-dose r-SAK prior to primary PCI in ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the OPTIMA-6 trial[J]. *Am Heart J*, 2023, 265:31-39.

[6] Rao SS, Agasthi P. Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Score[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

[7] Alexiou S, Patoulias D, Theodoropoulos KC, et al. Intracoronary Thrombolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: an Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022.

[8] 唐茜, 王玉, 程景林. 替罗非班联合呋塞米对急性心肌梗死伴心力衰竭患者行急诊 PCI 后临床预后的影响[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(7):441-444.

[9] Yang Y, Zhang Y, Ren L. Prognosis Analysis of Delayed Call Time for Chest Pain in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Direct Percutaneous Coronary Intervention[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2023, 29:10760296231186811.

[10] 万俊, 徐凤, 程景林, 等. 低氧诱导因子 1 α 在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者左心室重构及预后中的作用[J]. *临床急诊杂志*. 2022, 23(4):242-246.

[11] 范学秀, 李翠翠, 穆莉芳, 等. 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者血清 Adropin 水平对冠脉病变程度及经皮冠状动脉介入术中慢血流的预测价值[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(5):310-315.

[12] Akbar K, Dharma S, Andriantoro H, et al. Relationship between Hemoglobin Concentration at Admission with the Incidence of No-Reflow Phenomenon and In-Hospital Mortality in Acute Myocardial Infarction with Elevation of ST Segments in Patients who underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. *Int J Angiol*, 2023, 32(2):106-112.

[13] Schäfer A, König T, Bauersachs J, et al. Novel Therapeutic Strategies to Reduce Reperfusion Injury After Acute Myocardial Infarction[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(12):101398.

[14] Sethi R, Mohan L, Vishwakarma P, et al. Feasibility and efficacy of delayed pharmacoinvasive therapy for ST-elevation myocardial infarction[J]. *World J Cardi-*

- ol,2023,15(1):23-32.
- [15] Zhou S, Xiao Y, Zhou C, et al. Effect of Rivaroxaban vs Enoxaparin on Major Cardiac Adverse Events and Bleeding Risk in the Acute Phase of Acute Coronary Syndrome: The H-REPLACE Randomized Equivalence and Noninferiority Trial[J]. JAMA Netw Open, 2023,6(2):e2255709.
- [16] Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline [J]. Chest, 2022, 162 (5): e207-e243.
- [17] Kumar D, Ahmed I, Bardooli F, et al. Techniques to Treat Slow-Flow/No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2023,47:1-4.
- [18] Beijnik C, Woelders E, van Geuns R. No-Reflow After Primary PCI: Will Distal Intracoronary Medication Do the Trick? [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2023, 47: 5-7.
- [19] Cai W, Liu L, Shi X, et al. Alox15/15-HpETE Aggravates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Cardiomyocyte Ferroptosis [J]. Circulation, 2023,147(19):1444-1460.
- [20] Wang K, Li Z, Li Y, et al. Cardioprotection of Klotho against myocardial infarction-induced heart failure through inducing autophagy [J]. Mech Ageing Dev, 2022,207:111714.
- [21] Liu Y, Zhang J, Zhang D, et al. Research Progress on the Role of Pyroptosis in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury[J]. Cells, 2022,11(20):3271.
- [22] Dulf PL, Mocan M, Coadă CA, et al. Doxorubicin-induced acute cardiotoxicity is associated with increased oxidative stress, autophagy, and inflammation in a murine model[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2023,396(6):1105-1115.
- [23] Padda I, Fabian D, Sebastian SA, et al. Spontaneous atraumatic heparin-induced hemarthrosis in a patient treated for non-ST-elevation myocardial infarction [J]. Radiol Case Rep, 2023,18(4):1596-1600.
- [24] Li Y, Liang Z, Qin L, et al. Bivalirudin plus a high-dose infusion versus heparin monotherapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomised trial [J]. Lancet, 2022, 400 (10366): 1847-1857.
- [25] 王海燕, 田丽, 赵颖, 等. 早期肝素化对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗的疗效 [J]. 临床荟萃, 2020, 35(2): 134-138.
- [26] Yu XF, Chen HW, Xu J, et al. Bivalirudin vs. heparin on a background of ticagrelor and aspirin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A multicenter prospective cohort study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022,9:932054.

(收稿日期:2023-07-20)

(上接第 515 页)

- [19] 张霖, 黄斌, 杨斌, 等. C 反应蛋白、降钙素原及降钙素原乳酸比在重症急性胰腺炎继发感染的诊断价值 [J]. 肝胆外科杂志, 2018, 26(6): 29-32.
- [20] Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD [J]. N Engl J Med, 2012, 367(10): 913-921.
- [21] Serraino GF, Jiritano F, Rossi M, et al. Bedside Emergency Percutaneous Extracorporeal Membrane Oxygenator with Bicaval Dual-Lumen Cannula [J]. Heart Surg Forum, 2018, 21(4): E290-E293.
- [22] 戴丽星, 何静. 特利加压素在感染性休克中的临床应用价值 [J]. 临床急诊杂志, 2014, 15(4): 229-230.
- [23] 李敏, 郝东, 王涛, 等. 多糖包被在感染性休克中的变化及临床意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(8): 699-703.
- [24] Van Beest PA, Spronk PE. Lactate and glucose in critically ill patients: what goes around, comes around [J]. Crit Care Med, 2014, 42(6): 1545-1546.
- [25] Nalos M, Parnell G, Robergs R, et al. Transcriptional reprogramming of metabolic pathways in critically ill patients [J]. Intensive Care Med Exp, 2016, 4(1): 21.
- [26] Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health [J]. Mitochondrion, 2014, 17: 76-100.

(收稿日期:2023-03-09)