

· 论著 · 胸部 ·

重组人尿激酶原联合替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死行PCI术患者NR/SF及MACE的影响*

张东江* 王会会 张晓东

黄河三门峡医院急诊科(河南 三门峡 472000)

【摘要】目的 探究经皮冠状动脉介入术(PCI)期间重组人尿激酶原+替罗非班用药对急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者无复流/慢血流(NR/SF)、主要不良心血管事件(MACE)的影响。方法 选取病例为本院2022年1月至2023年9月接受急诊PCI的92例STEMI患者;根据治疗用药不同分观察组(47例)、对照组(45例)。对照组术中冠脉内应用替罗非班,观察组应用替罗非班+重组人尿激酶原。比较两组TIMI分级与NR/SF、心功能(LVEF、LVEDD、LVESD)、心肌损伤参数(cTn-I、CK-MB)、MACE。结果 TIMI分级比较,观察组(3级91.49%,2级6.38%,1级2.13%)相较于对照组(3级71.11%,2级20.00%,1级8.89%)更优($P<0.05$)。观察组NR/SF发生率(8.51%,4/47)低于对照组(28.89%,13/45)($P<0.05$)。术后1个月,LVEF提高,LVEDD、LVESD降低;相较于对照组[(53.80±3.13)%],LVEF在观察组[(57.47±3.09)%]水平更高,LVEDD、LVESD观察组[(46.06±2.85)mm、(31.08±2.23)mm]低于对照组[(48.15±2.69)mm、(33.22±2.38)mm],均 $P<0.05$ 。术后1个月,cTn-I、CK-MB均有下降,相较于对照组[(6.93±1.71)ng/L、(31.58±4.92)U/L],cTn-I、CK-MB在观察组[(4.27±1.43)ng/L、(26.18±4.49)U/L]水平更低,均 $P<0.05$ 。MACE发生率观察组(4.26%,2/47)低于对照组(17.78%,8/45)($P<0.05$)。结论 STEMI行PCI术患者应用重组人尿激酶原+替罗非班能够改善冠脉血流与心功能,缓解心肌损伤,降低NR/SF及MACE发生率。

【关键词】急性ST段抬高型心肌梗死;重组人尿激酶原;替罗非班;无复流/慢血流

【中图分类号】R542.2+2

【文献标识码】A

【基金项目】中国水利水电第十一工程局有限公司科技项目(2021-217)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.8.027

Effects of Recombinant Human Prourokinase Combined with Tirofiban on NR/SF and MACE in Patients with STEMI Undergoing PCI*

ZHANG Dong-jiang*, WANG Hui-hui, ZHANG Xiao-dong.

Department of Emergency, Yellow River Sanmenxia Hospital, Sanmenxia 472000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the effects of recombinant human prourokinase combined with tirofiban on no-reflow/slow flow (NR/SF) and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) during percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Ninety-two patients with STEMI who underwent emergency PCI in our hospital from January 2022 to September 2023 were selected. The patients were divided into observation group (47 cases) and control group (45 cases) according to different treatment drugs. The control group was treated with tirofiban, and the observation group was treated with tirofiban + recombinant human prourokinase. TIMI grade, NR/SF, cardiac function (LVEF, LVEDD, LVESD), myocardial injury parameters (cTn-I, CK-MB) and MACE were compared between the two groups. **Results** TIMI grade in the observation group (91.49% in grade 3, 6.38% in grade 2, 2.13% in grade 1) was better than control group (71.11% in grade 3, 20.00% in grade 2, 8.89% in grade 1) ($P<0.05$). The incidence of NR/SF in the observation group (8.51%, 4/47) was lower than that in the control group (28.89%, 13/45) ($P<0.05$). One month after operation, LVEF increased, LVEDD and LVESD decreased; Compared with the control group [(53.80±3.13) %], the LVEF level was higher in the observation group [(57.47±3.09) %]. LVEDD and LVESD in the observation group [(46.06±2.85) mm, (31.08±2.23) mm] were lower than those in the control group [(48.15±2.69) mm, (33.22±2.38) mm], all $P<0.05$. The levels of cTn-I and CK-MB in the observation group [(4.27±1.43) ng/L, (26.18±4.49) U/L] were lower than those in the control group [(6.93±1.71) ng/L, (31.58±4.92) U/L] 1 month after operation. All $P<0.05$. The incidence of MACE in the observation group (4.26%, 2/47) was lower than that in the control group (17.78%, 8/45) ($P<0.05$). **Conclusion** The application of recombinant human pro-urokinase combined with tirofiban in STEMI patients undergoing PCI can improve coronary blood flow and cardiac function, alleviate myocardial injury, reduce NR/SF and the incidence of MACE.

Keywords: Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction; Recombinant Human Prourokinase; Tirofiban; No Reflow/Slow Flow

急性ST段抬高型心肌梗死(acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)是冠状动脉疾病急性的表现之一,有典型急性发作与高死亡率特征^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是最广泛使用的重新打开闭塞血管的方法。但研究表明,患者在PCI后可能会出现血流缓慢或无复流,从而降低PCI的益处,甚至导致主要不良心血管事件(MACE)^[2]。报道显

示,STEMI患者PCI术后无复流/慢血流(NR/SF)率高达30%,NR/SF是短期MACE的危险因素^[3]。因此,PCI期间进行早期充分的溶栓治疗是防治NR/SF以及MACE的关键。重组人尿激酶原是与组织纤溶酶原激活剂有相似结构的纤维蛋白特异性激活剂,但通过不同的机制发挥作用。研究表明,与常规药物相比,重组人尿激酶原表现出更少的出血并发症及更良好的血流

【第一作者】张东江,男,主治医师,主要研究方向:急诊内科学。E-mail: lyijing_1982@163.com

【通讯作者】张东江

状况、更低的MACE率^[4]。替罗非班(血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体非肽拮抗剂)早期应用可改善PCI后的心肌灌注^[5],但对两药联用的收效如何还待研究。本研究则探讨ASTEMI行PCI术患者应用重组人尿激酶原+替罗非班对NR/SF及MACE的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取病例：本院2022年1月至2023年9月接受急诊PCI的92例ASTEMI患者。

纳入标准：ASTEMI诊断符合2019年指南标准^[6]；年龄18~75岁；首次发病；病发12h内入院；有PCI指征、行急诊PCI治疗；冠脉造影提示罪犯血管急性闭塞；临床资料完整。排除标准：伴有主动脉其他疾病；凝血功能障碍；感染性疾病；自身免疫性疾病；出血性疾病史；心源性休克；心肌穿孔；恶性肿瘤；肝肾功能障碍；近期有手术史、严重外伤史；失访病例。

根据治疗用药不同分为：观察组(47例)、对照组(45例)。观察组(47例)：男27例(57.45%)，女20例(42.55%)；年龄41~75岁，平均(56.32±8.17)岁；体质量指数17.65~27.14 kg/m²，平均(22.38±2.19)kg/m²；发病时间<6h有34例(72.34%)，6~12h有13例(27.66%)；梗死部位：前壁26例(55.32%)，后下壁21例(44.68%)。对照组(45例)：男27例(60.00%)，女18例(40.00%)；年龄42~74岁，平均(55.98±8.07)岁；体质量指数17.81~27.36kg/m²，平均(22.49±2.27)kg/m²；发病时间<6h有33例(73.33%)，6~12h有12例(26.67%)；梗死部位：前壁24例(53.33%)，后下壁21例(46.67%)。两组基线数据5项对比，P>0.05(组间可比)。

1.2 治疗方法 治疗细则遵循《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》^[6]。92例ASTEMI患者均行常规急诊PCI术，术前冠脉造影，术前口服：(1)阿司匹林，(2)替格瑞洛，(3)阿托伐他汀。对照组：以冠脉内注射方式，术中用药选择替罗非班(生产企业：鲁南贝特制药；国药准字H20090328；50mL：12.5mg)10μg/kg。观察组：在替罗非班基础上，以重组人尿激酶原[普佑克；上海天士力药业；国药准字S20110003；5mg(50万IU)/支]冠脉内推注20mg，5min内推注完毕。

1.3 观察指标 (1)NR/SF：进行术后-心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级评估，统计术后NR/SF发生率。术后前向TIMI分级

≤2级则判定NR/SF。(2)心功能：超声心动图测定术前、术后1个月的心功能参数，左心室射血分数(LVEF)、舒张末期内径(LVEDD)、收缩末期内径(LVESD)。(3)心肌损伤参数：术前、术后1个月抽取静脉血2mL，常规提取上清后，心肌酶谱检测仪测定心肌肌钙蛋白I(cTn-I)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)参数。(4)MACE：统计术后1个月内MACE(心力衰竭、死亡、心梗再发、恶性心律失常等)发生率。

1.4 统计学方法 统计软件SPSS 22.0分析所录入的所有数据，计数资料如NR/SF、MACE等呈现以[n(%)]表示，行χ²检验，等级资料(TIMI分级)行Mann-Whitney U检验；计量资料(LVEF、CK-MB等)以($\bar{x} \pm s$)形式呈现，组间选择独立t、组内选择配对t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组TIMI及NR/SF比较 TIMI分级：观察组(3级91.49%，2级6.38%，1级2.13%)相较于对照组(3级71.11%，2级20.00%，1级8.89%)更优(P<0.05)。NR/SF发生率：观察组(8.51%，4/47)低于对照组(28.89%，13/45)(P<0.05)。见表1。

2.2 两组心功能比较 术前的LVEF、LVEDD、LVESD呈现在组间的比较，P>0.05。术后1个月，三项参数水平变化，其中LVEF提高，LVEDD、LVESD降低；相较于对照组，LVEF在观察组中更高，LVEDD、LVESD在观察组中更低，均P<0.05。见表2。

2.3 两组心肌损伤参数比较 术前的cTn-I、CK-MB呈现在组间的比较，P>0.05。术后1个月，两项参数水平均有下降，相较于对照组，cTn-I、CK-MB在观察组中更低，均P<0.05。见表3。

2.4 两组MACE比较 MACE发生率：观察组(4.26%，2/47)低于对照组(17.78%，8/45)，P<0.05。见表4。

表1 两组TIMI及NR/SF比较[n(%)]

组别	例数	TIMI分级			NR/SF
		1级	2级	3级	
观察组	47	1(2.13)	3(6.38)	43(91.49)	4(8.51)
对照组	45	4(8.89)	9(20.00)	32(71.11)	13(28.89)
Z/χ ² 值		2.510			6.338
P值		0.012			0.012

表2 两组心功能参数比较

组别	例数	LVEF(%)		LVEDD(mm)		LVESD(mm)	
		术前	术后1个月	术前	术后1个月	术前	术后1个月
观察组	47	49.62±2.64	57.47±3.09 ^a	51.02±3.27	46.06±2.85 ^a	35.94±2.59	31.08±2.23 ^a
对照组	45	50.15±2.67	53.80±3.13 ^a	50.87±3.17	48.15±2.69 ^a	36.07±2.52	33.22±2.38 ^a
t值		0.972	5.654	0.230	3.615	0.245	4.440
P值		0.334	<0.001	0.819	<0.001	0.807	<0.001

注：与组内术前对比，^aP<0.05。

表3 两组心肌损伤参数比较

组别	例数	cTn-I (ng/L)		CK-MB(U/L)	
		术前	术后1个月	术前	术后1个月
观察组	47	11.51±1.90	4.27±1.43 ^a	49.63±6.12	26.18±4.49 ^a
对照组	45	10.97±1.85	6.93±1.71 ^a	50.37±6.04	31.58±4.92 ^a
t值		1.371	8.109	0.583	5.502
P值		0.174	<0.001	0.561	<0.001

注：与组内术前对比，^aP<0.05。

表4 两组MACE比较[n(%)]

组别	例数	心源性死亡	心梗再发	心力衰竭	心绞痛再发	恶性心律失常	总MACE
观察组	47	0(0.00)	0(0.00)	1(2.13)	1(2.13)	0(0.00)	2(4.26)
对照组	45	1(2.22)	2(4.44)	2(4.44)	2(4.44)	1(2.22)	8(17.78)
χ^2 值		1.056	2.135	0.391	0.391	1.056	4.339
P值		0.304	0.144	0.532	0.532	0.304	0.037

3 讨论

ASTEMI治疗的主要目的是恢复心肌的有效灌注并尽量减少缺血性损伤。但PCI血流缓慢或无回流的发生通常会导致较差的预后，与血流较佳患者相比，NR/SF的ASTEMI患者MACE率更高，而血栓形成负荷高、再灌注延迟等均是NR/SF的因素^[7]。虽然血栓抽吸常用，但难以清除血栓，在急诊PCI后NR率仍然很高，还可能引起局部微血栓形成，造成SF，增加MACE风险^[8]。目前，替罗非班等药物逐步被应用在PCI降低血栓负荷中，但也有报道显示，单药应用替罗非班的NR/SF率达24.49%^[9]。探寻更优方案仍为重点。

本研究显示，TIMI分级观察组(重组人尿激酶原+替罗非班)相较于对照组(替罗非班)更优；NR/SF发生率观察组(8.51%，4/47)低于对照组(28.89%，13/45)。即联合重组人尿激酶原对改善血流、减少NR/SF明显有效。与胡永仓等^[10]报道结果有相似之处。重组人尿激酶原与激肽酶快速反应，并选择性激活血栓纤维蛋白中的纤溶酶原，但不激活游离纤溶酶原，因此可以减少血液相关不良事件^[11]。国内报道也显示，加以重组人尿激酶原应用组TIMI分级优于单用替罗非班组^[12]。NR/SF的机制与心肌细胞水肿、激活外源性凝血、炎症反应、内皮细胞功能障碍等有关^[13]，而重组人尿激酶原能够发挥局部溶栓作用，优化微循环，有效“融化”重血栓负荷，其不与血浆凝血酶原偶联，在发挥抗血栓作用之前不会刺激凝血系统产生额外的血栓^[14]，并降低出血事件的发生率，因而应用有效性与安全性并存。

本研究还显示，术后1个月，LVEF在观察组中更高，LVEDD、LVESD、cTn-I、CK-MB在观察组中更低。即联合重组人尿激酶原能降低心肌损伤参数水平、改善心功能。可能为两药联用促冠脉舒张，抑制血小板活化，减少血栓负荷，优化冠脉血流状况，减少心肌细胞坏死，进而降低cTn-I、CK-MB参数水平，正向调节心功能^[15-16]。心肌灌注不足会导致细胞坏死，扩大心梗面积，损害心功能，导致恶性心律失常，增加MACE的发生率，最终影响PCI的救治质量^[17]。而重组人尿激酶在临床研究中发现可改善心肌微循环灌注，对细胞坏死具有预防作用，同时不会增加出血的危险性^[18]。Yin等^[19]报道，PCI期间应用重组人尿激酶原，可增加TIMI等级(95%CI=0.28~0.75)、降低心肌梗死面积(95%CI=-0.62~ -0.28)、改善心功能(95%CI=0.66~1.79)，并可降低MACE的发生率(95%CI=0.33~0.81)。本研究也显示，MACE发生率观察组(4.26%，2/47)低于对照组(17.78%，8/45)。即加用重组人尿激酶原对预防MACE具有效果。PCI期间应用重组人尿激酶原+替罗非班利于血流恢复，保护心肌细胞，降低MACE率，对短期预后有利^[20]。

综上所述，ASTEMI行PCI术患者应用重组人尿激酶原+替罗非班能够改善冠脉血流与心功能，缓解心肌损伤，降低NR/SF及MACE发生率。本研究尚存局限性，样本选取存在地域性，单中心样本量不多，可能影响总体代表性，观察时间主要针对短期情况进行分析，日后将进一步拓展与长期随访研究。

参考文献

- [1] 刘金武, 荣晶晶, 刘征宇, 等. 血栓抽吸联合冠状动脉内溶栓对急性ST段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗术后冠状动脉微循环的影响[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(11): 1097-1104.
- [2] Kumar R, Ammar A, Saghir T, et al. Development and validation of a novel risk stratification model for slow-flow/no-reflow during primary percutaneous coronary intervention (the RK-SF/NR Score) [J]. Am J Cardiol, 2022, 171(1): 32-39.
- [3] 谢伟, 胡立涛, 陈海涛, 等. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后冠状动脉慢血流/无复流预测模型的构建研究[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(9): 858-864.
- [4] Jiang W, Xiong X, Du X, et al. Safety and efficacy study of prourokinase injection during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Coron Artery Dis, 2021, 32(1): 25-30.
- [5] Tian R, Liu R, Zhang J, et al. Efficacy and safety of intracoronary versus intravenous tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Heliyon, 2023, 9(5): e15842.
- [6] 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.
- [7] Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(4): 787-805.
- [8] Tang X, Li R, Zhang T. Comparison of intracoronary versus intravenous tirofiban in acute ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Coron Artery Dis, 2022, 33(7): 547-552.
- [9] 薛彬, 马伟涛, 桑更生. 重组人尿激酶原联合替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入术患者的效果观察 [J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(3): 297-300.
- [10] 胡永仓, 陈恩友, 杨世杰, 等. 重组人尿激酶原在STEMI患者PCI治疗中的应用价值 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(4): 772-775.
- [11] 刘琪, 蔡新勇, 詹宇亮, 等. 冠状动脉内应用不同剂量重组人尿激酶原的疗效及安全性 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(9): 679-687.
- [12] 胡静, 吴自勇, 黄开琴. 冠脉内靶向应用重组人尿激酶原和替罗非班治疗ST段抬高型心肌梗死的临床疗效 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(18): 1919-1923.
- [13] 马文颖, 王成华, 金海娇. 急性ST段抬高型心肌梗死PPCI术中无复流现象的治疗进展 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(2): 220-224.
- [14] 王德良, 索蒲霞, 王新华, 等. 冠脉内应用重组人尿激酶原联合硝酸甘油在急性心肌梗死患者介入术中的疗效观察 [J]. 河北医药, 2022, 44(2): 188-191.
- [15] Yao Z, Li W, Cheng L, et al. Comparison of the effect of recombinant human pro-urokinase and tirofiban on myocardial blood flow perfusion in ST elevation myocardial infarction patients receiving primary percutaneous coronary intervention: A one-center retrospective observational study [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(27): e16143.
- [16] 马艳萍, 张文华, 郭欣. 冠状动脉内注射人尿激酶原对高血栓负荷STEMI病人心肌灌注和预后的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(14): 2660-2663.
- [17] Jiang W, Xiong X, Du X, et al. Safety and efficacy study of prourokinase injection during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Coron Artery Dis, 2021, 32(1): 25-30.
- [18] 陈晓敏, 葛广豪, 曹华, 等. 冠脉内逆向应用重组人尿激酶原溶栓联合PCI对急性ST段抬高型心肌梗死患者预后的临床研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(6): 489-494.
- [19] Yin XS, Huang YW, Li ZP, et al. Efficacy and safety of intracoronary pro-urokinase injection during percutaneous coronary intervention in treating ST elevation myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(16): 5802-5813.
- [20] 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.

(收稿日期: 2024-02-21)

(校对编辑: 韩敏求、江丽华)