

前列地尔对改善急性心肌梗死 PCI 术后微循环及患者预后的影响

刘 洋 喻溥蛟 黄飞飞 汤 宇 许嘉鸿

【摘要】 目的:探讨前列地尔治疗急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗后微循环障碍以及改善患者预后的临床效果。 方法:将 57 例因 ST 段抬高型急性心肌梗死接受急诊 PCI 的患者随机分为 2 组,前列地尔组在术前 30 min 使用前列地尔注射液治疗,并在术后继续治疗 7 d。通过检测校正的 TIMI 帧数计数(CTFC)、心肌声学造影(MCE)等多种方法评估心肌灌注,并观察患者在住院和随访期间心功能情况及主要心脏不良事件。 结果:前列地尔组术后的 TIMI 3 级血流发生率明显高于对照组($P = 0.038$),术后 CTFC 值也较对照组明显升高($P < 0.001$);在治疗 6 个月后前列地尔组的左室射血分数(LVEF)、舒张早期充盈最大速率(E 峰)与心房收缩期最大充盈速率(A 峰)的比值(E/A)、左室舒张末期内径(LVEDD)以及左室收缩末期内径(LVESD)均较治疗 3 d 后有明显改善(P 均 < 0.05),而室间隔厚度(IVST)以及左室后壁舒张末期厚度(LVPWD)则无明显变化;两组患者 PCI 术后 48 h、术后 7 d 的 MCE 显示,前列地尔组的局部心肌血流量在术后 7 d 有显著升高($P < 0.05$)。对照组在住院和随访期间发生 6 例严重心力衰竭以及 1 例死亡病例,前列地尔组在住院期间发生严重心力衰竭 1 例,在随访期间发生严重心力衰竭 1 例,无死亡病例,两组比较无统计学差异。 结论:前列地尔可以有效地改善 PCI 术后的心脏血流灌注,减少无复流现象的发生,可能改善急性心肌梗死患者心功能及临床预后。

【关键词】 前列地尔;急性心肌梗死;微循环障碍;无复流

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.04.012

Influence of alprostadil on improving the microcirculation after direct percutaneous coronary intervention and the outcomes of patients with acute myocardial infarction LIU Yang, YU Pujiao, HUANG Feifei, TANG Yu, XU Jiahong. Department of Cardiology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China

【Abstract】 Objective: To investigate the clinic effect of alprostadil on improving the microcirculation after percutaneous coronary intervention (PCI) and the outcomes of patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** A total of 57 patients with ST segment elevation myocardial infarction received emergency PCI were selected in clinical research and divided in two groups: control group ($n = 30$) and alprostadil group ($n = 27$). Both groups were given basic treatments of coronary atherosclerotic heart disease. In alprostadil group, alprostadil was intravenously injected for $10 \mu\text{g}$ at 30 min before coronary angiography and continuously once a day for 7 d after PCI. Corrected TIMI frame count (CTFC), myocardial contrast echocardiography (MCE) were applied to evaluate the myocardial perfusion. Major adverse cardiac events and cardiac function measured by color Doppler ultrasonic cardiogram were observed during hospitalization and follow-up. **Results:** TIMI grade 3 occurred more frequently in alprostadil group compared with control group ($P = 0.038$). The CTFC after PCI also

differed in two groups ($P < 0.001$). Compared to 3rd days after treatment, left ventricular end diastolic dimension (LVEDD) and left ventricular end systolic dimension (LVESD) were found significantly improved while left ventricle ejection fraction (LVEF), ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities (E/A) were found significantly improved in alprostadil treatment group after 6 months treatment (all $P < 0.05$). However, there was no significant change in interventricular septal thickness (IVST) and left ventricular posterior wall dimension (LVPWD). $A \times \beta$ measured by MCE quantification defined as localized myocardial blood flow showed increased at 7 d after PCI compared to 48 h after PCI ($P < 0.05$). 6 cases of severe heart failure and 1 case of death was observed during hospitalization and follow-up visit in control group while adprostadil treatment group had each 1 case of severe heart failure during hospitalization and follow-up visit. Two groups had no statistical significance. **Conclusion:** Alprostadil can effectively improve the myocardial perfusion after PCI, reduce no-reflow phenomenon, and improve the cardiac function and clinical outcomes in patients with AMI.

【Key words】 Alprostadil; Acute myocardial infarction; Microcirculation dysfunction; No-reflow phenomenon

经皮冠状动脉(冠脉)介入术(PCI)是治疗 ST 段抬高型急性心肌梗死(STEMI)的重要方法,然而经 PCI 治疗的患者中仍有 25%~30% 会发生无复流现象。发生无复流现象的患者常有更高的心血管事件发生率、更频繁的梗死后心绞痛以及更差的心功能预后^[1]。无复流现象的发生与心肌微循环障碍密切相关^[2-3]。

前列地尔(alprostadil)在临床上广泛用于治疗周围动脉闭塞性疾病,其主要成分前列腺素 E1(PGE1)具有广泛的作用。前列地尔可扩张血管、减轻心脏负荷、改善心脏微循环等,从多种途径起到心血管保护作用^[4-5]。本研究旨在评价前列地尔注射液(商品名凯时,北京泰德制药股份有限公司)联合急诊 PCI 对 STEMI 患者心肌灌注、心功能和预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

同期选取 2015 年 6 月至 2016 年 12 月因 STEMI 于我院接受急诊 PCI 的患者 57 例,利用计算机随机法将患者分为前列地尔组($n = 27$)和对照组($n = 30$)。所有患者均知情同意,本研究通过本单位伦理委员会审核批准。入组标准如下:(1)诊断符合美国心脏协会/美国心脏病学会(AHA/ACC)的 STEMI 诊断标准;(2)符合直接 PCI 适应证的心肌梗死发病 12 h 以内的患者;(3)同意接受直接 PCI 治疗并同意使用前列地尔的患者;(4)年龄 < 80 岁。排除标准:(1)合并肝、肾、心、脑功能明显异常;(2)存在急性机械并发症,如管壁夹层、内膜下撕裂、血栓栓塞、急性支架腔内血栓形成;(3)既往有急、慢心力衰竭病史;(4)既往对 PGE1 类药

物过敏者。

1.2 用药方案

前列地尔组在术前 30 min 静脉注射 10 μg 前列地尔注射液,术后继续使用前列地尔注射液 7 d。两组患者均采用常规治疗,包括休息、吸氧、调脂、扩冠、双联抗血小板等对症支持治疗。

1.3 PCI 手术成功判断标准

PCI 术后血管残余狭窄 $\leq 10\%$;TIMI ≤ 2 级;无急性 PCI 机械并发症,如管壁夹层、内膜下撕裂、血栓栓塞、急性支架腔内血栓形成;冠脉注射硝酸甘油 200 μg 排除心外膜下持久性冠脉痉挛。

1.4 校正的 TIMI 帧数(CTFC)计数

由两位不知分组情况的心脏介入医师和放射科医师分别阅片,确定病变程度、TIMI 血流分级情况和病变的狭窄程度。CTFC 的计算:以 30 帧/s 计数,考虑到与回旋支、右冠脉相比,前降支较长,故参考文献^[4-5]的方法将前降支的 TIMI 帧数除以 1.7,得到 CTFC。

1.5 心肌声学造影(MCE)检测

超声医生在术后 24~48 h 及术后 7 d 进行 MCE,选择最清晰的心肌灌注图像,采用 MCE 分析软件脱机分析。由软件自动生成指数方程: $y = A(1 - e^{-\beta t})$, A 为相关心肌节段附近区域毛细血管横截面积之和, β 是血流速度, $A \times \beta$ 即为局部心肌血流量(MBF)。选择对侧非梗死区作为对照,测量 A 、 β 值,将正常区和危险区的数值相比得到校正值。

1.6 彩色多普勒超声心动图测定左心结构和功能

入院时、术后 3 d 及 6 个月后应用彩色多普勒超声心动图测定左室射血分数(LVEF)、左室收缩

末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVST)、左室后壁舒张末期厚度(LVPWD),同时测定舒张早期充盈最大速率(E峰)与心房收缩期最大充盈速率(A峰)的比值E/A。

1.7 住院期间和随访期间主要心脏不良事件(MACE)

以电话、门诊方式进行随访,术后3d为住院期间第一随访时间点,术后6个月为第二随访时间点,观察MACE,包括心因性死亡、严重心力衰竭、再发心肌梗死、恶性心律失常、靶血管再次血运重建。

1.8 统计学分析

采用统计学软件SPSS 20.0进行统计分析,计量资料以均数±标准差表示,组内和组间比较采用*t*检验。计数资料以百分比表示,组间比较采用卡方检验。以*P*<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组冠脉造影和PCI术后情况的比较

前列地尔组术后的TIMI 3级血流发生率明显高于对照组(92.6%对66.7%,*P*=0.392);前列地尔组术后CTFC值也较对照组有明显升高(*P*<0.001)。而对照组与前列地尔组患者在梗死血管数、梗死相关动脉、冠脉病变程度、置入支架长度与置入支架直径等方面均无统计学差异,见表1。

2.2 两组治疗后超声心动图指标的比较

术后3d和术后6个月时,前列地尔组的LVPWD均较对照组增加(*P*均<0.05),而LVEDD、LVESD、IVST与对照组相比无明显差异;术后6个月,对照组LVEDD、LVESD、IVST和LVPWD与术后3d时相比无明显变化,而前列地尔组LVEDD、LVESD较术后3d有改善(*P*均<0.05),IVST和LVPWD则变化不明显,见表2。

表1 两组患者冠脉造影资料和PCI术后情况

	对照组	前列地尔组	统计值
梗死血管数	1.77±0.68	1.93±0.78	<i>P</i> =0.417
梗死相关动脉			
LAD	11(36.7%)	14(51.6%)	$\chi^2=0.325$ <i>P</i> =0.568
LCX	6(20.0%)	10(37.0%)	$\chi^2=2.043$ <i>P</i> =0.153
RCA	10(33.3%)	6(22.2%)	$\chi^2=0.869$ <i>P</i> =0.351
冠脉病变程度			
单支	9(30.0%)	11(40.7%)	$\chi^2=0.720$ <i>P</i> =0.396
两支	11(36.7%)	15(55.6%)	$\chi^2=2.044$ <i>P</i> =0.153
三支	7(23.3%)	4(14.8%)	$\chi^2=0.662$ <i>P</i> =0.416
置入支架/枚	2.29±0.76	2.27±0.78	<i>P</i> =0.887
支架直径/mm	3.02±0.25	3.02±0.27	<i>P</i> =0.986
支架长度/mm	30.71±11.26	30.4±11.96	<i>P</i> =0.918
术后TIMI 3级	20(66.7%)	25(92.6%)	$\chi^2=4.293$ <i>P</i> =0.038
术后CTFC/帧	22.96±5.44	29.43±8.63	<i>P</i> <0.001

注:LAD为左前降支;LCX为左回旋支;RCA为右冠脉

表2 两组患者治疗后超声心动图指标的比较/mm

组别	LVEDD		LVESD		IVST		LVPWD	
	术后3d	术后6个月	术后3d	术后6个月	术后3d	术后6个月	术后3d	术后6个月
对照组	46.1±4.9	46.0±5.5	32.9±4.1	32.8±4.8	9.8±0.7	9.8±0.7	9.6±0.9	9.6±0.8
前列地尔组	48.6±6.4	45.1±5.0 ⁽¹⁾	35.3±6.2	32.8±4.7 ⁽¹⁾	10.3±1.3	10.2±1.2	10.3±1.4 ⁽²⁾	10.2±1.1 ⁽²⁾

注:组内比较,⁽¹⁾*P*<0.05;与对照组比较,⁽²⁾*P*<0.05

2.3 两组治疗前后E/A比值、LVEF值及MBF的比较

PCI术后6个月前列地尔组LVEF值以及E/A比值较术后3d时明显改善(*P*<0.05),治疗6个月后对照组的LVEF值较术后3d时有明显改善(*P*<0.05),而E/A比值则变化不明显。

治疗6个月后,前列地尔组的LVEF值和E/A比值较对照组均有明显改善(*P*<0.05),见表3。

MCE显示,两组MBF术后7d均较术后48h显著升高(*P*均<0.05),但前列地尔组较对照组改善更明显(*P*<0.05),见表4。

表3 两组患者治疗前后E/A、LVEF值的比较

组别	E/A		LVEF/%	
	术后3d	6个月	术后3d	6个月
对照组	1.0±0.5	1.0±0.5	58.1±4.2	61.9±5.5 ⁽¹⁾
前列地尔组	1.1±0.5	0.8±0.3 ⁽¹⁾⁽²⁾	57.1±7.2	65.6±4.3 ⁽¹⁾⁽²⁾

注:组内比较,⁽¹⁾*P*<0.05;与对照组比较,⁽²⁾*P*<0.05

2.4 两组住院与随访期间MACE比较

在住院期间,对照组发生严重心力衰竭6例,前列地尔组2例,无死亡、再次血运重建(TVR)、再发心肌梗死。在6个月的随访期间,前列地尔组发生严重心力衰竭1例,而对照组发生6例。对照组有

1 例死亡,两组 MACE 无统计学差异。

表 4 两组患者治疗后 MCE 定量 $A \times \beta$ 的比较

组别	术后 48 h	术后 7 d
对照组	2. 20 \pm 1. 05	4. 03 \pm 1. 31 ⁽¹⁾
前列地尔组	2. 04 \pm 1. 19	5. 30 \pm 1. 38 ⁽¹⁾⁽²⁾

注:组内比较,⁽¹⁾ $P < 0. 05$;与对照组比较,⁽²⁾ $P < 0. 05$

3 讨论

无复流现象的发生与心肌组织微循环障碍密切相关^[6],其病理机制还包括缺血再灌注损伤、内皮功能紊乱、远端血管栓塞等^[7]。长期的动脉粥样硬化和斑块形成导致冠脉末梢小血管栓塞,减慢了 PCI 术后的冠脉血流,也是无复流发生的机制之一^[8-9]。

研究发现,前列地尔有抑制血小板黏附聚集、抑制中性粒细胞的黏附与迁移、修复血管内皮功能、改善血液高凝状态、促进血管新生、增加溶酶体膜稳定性等作用^[10-11]。此外,前列地尔扩张血管的作用对于缺血部位的血管更为明显,它在改善循环的同时还能够增加钠钾 ATP 酶的活性,增加红细胞的变形能力,是治疗微循环障碍的理想药物^[12]。前列地尔现已用于治疗多种疾病,它通过调节腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶活性激活下游的蛋白激酶,扩张肾血管^[13];在糖尿病下肢血管病变的治疗中,前列地尔可以选择性聚集在受损血管和炎症部位,改善症状^[14];在肝脏、小肠的缺血再灌注损伤的研究中,前列地尔可以降低超氧化物歧化酶以及髓过氧化物酶活性,抑制活性氧产生,改善氧化应激损伤^[15-17]。

本研究试图通过多种评价方法,观察前列地尔能否减少 PCI 术后的无复流,促进改善心肌微循环,改善预后。CTFC 可定量分析末端冠脉的血流,还能够评估冠脉的血流储备功能^[18]。本研究发现,前列地尔组术后 CTFC 较对照组明显升高。MCE 目前已广泛用于评价心肌细胞活性,其灵敏性、特异性不亚于正电子断层显像,而后者是判断存活心肌的金标准^[19]。在再灌注治疗的早期,MCE 可以敏感地检测微循环灌注的变化^[20]。本研究发现,由 MCE 定量测得的 $A \times \beta$ (即 MBF),前列地尔组与对照组两组在术后 7 d 均有显著升高,且前列地尔组改善更明显。在治疗后 6 个月,前列地尔组的心功能较对照组有明显的改善。在住院以及随访期间,尽管两组的 MACE 无统计学差异,但前列地尔组的

短期和远期预后有所改善趋势,此结论有待在未来大样本量研究中进一步证实。

参 考 文 献

[1] Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, et al. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study[J]. Circulation, 1993, 87(6):1829-1839.

[2] Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. Nat Clin Pract Card Med, 2006, 3(9):499-506.

[3] Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. JACC, 2010, 55(21):2383-2389.

[4] Wei W, Lai SC, Xie Y, et al. The protective effect of prostaglandin E1 combined with mild hypothermia on ischemic/reperfusion injury of pulmonary micro-vascular endothelium of ROSC rat[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(2):1095-1105.

[5] Mehrabi MR, Serbecic N, Tamaddon F, et al. Clinical and experimental evidence of prostaglandin E1-induced angiogenesis in the myocardium of patients with ischemic heart disease[J]. Cardiovasc Res, 2002, 56(2):214-224.

[6] Kloner RA. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2011, 16(3-4): 244-250.

[7] Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon [J]. Circulation, 2002, 105(5):656-662.

[8] Di Carli MF, Janisse J, Ager J, et al. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(8): 1387-1393.

[9] Li XD, Yang YJ, Hao YC, et al. Effect of pre-procedural statin therapy on myocardial no-reflow following percutaneous coronary intervention: a meta analysis[J]. Chin Med J(Engl), 2013, 126(9):1755-1760.

[10] 李青山, 苏广龙. 前列地尔对急性脑梗死患者血小板活性的影响[J]. 中国血液流变学杂志, 2014, 24(2):229-230.

[11] 屈宝泽, 王化洲. 前列地尔对血管内皮保护作用的实验研究[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(13):2401-2402.

[12] 沈爱荣, 程庆璋, 时贤德, 等. 腔隙性脑梗死患者血液流变学变化及前列地尔对其的影响[J]. 中国血液流变学杂志, 2007, 17(1):68-70.

[13] 张吉吉, 于德民, 赵 伟, 等. 前列地尔对糖尿病肾病患者尿蛋白的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(5):276-279.

[14] 牛晓红, 司芹芹, 宋 祺. 甲钴胺与前列地尔联合治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(10):707-708.

参 考 文 献

- [1] 顾东风, Jiang He, 吴锡桂, 等. 中国成年人高血压患病率、知晓率、治疗和控制状况[J]. 中华预防医学杂志, 2003, 37(2):84-89.
- [2] 李鑑冲, 王丽敏, 姜 勇, 等. 2010 年中国成年人高血压患病情况[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(5):409-413.
- [3] 郭 杰, 余灿清, 吕 筠, 等. 中国 10 个地区人群高血压患病率、知晓率、治疗率和控制情况分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(4):469-474.
- [4] 翁婷雯, 张 煜, 谈中茹, 等. 上海社区老年人群高血压患病情况及其相关危险因素流行病学基线调查[J]. 老年医学与保健, 2012, 18(5):297-299.
- [5] 李 芳, 郭 燕, 王 亮, 等. 社区高血压患者血压控制现状及影响因素[J]. 公共卫生与预防医学, 2014, 25(5):100-102.
- [6] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1):S1-S266.
- [7] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2013, 34(38):2949-3003.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10):937-950.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7):579-616.
- [10] 郭艺芳. 我国高血压防控现状的最新数据与启示[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(6):504-504.
- [11] Members WG, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 133(4):e38-e360.
- [12] Giannattasio C, Cairo M, Cesana F, et al. Blood pressure control in Italian essential hypertensives treated by general practitioners [J]. Am J Hypertens, 2012, 25(11):1182-1187.
- [13] 胡大一, 刘力生, 余金明, 等. 中国门诊高血压患者治疗现状登记研究[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3):230-238.
- (收稿:2017-03-25 修回:2017-06-04)
- (本文编辑:丁媛媛)
-
- (上接第 244 页)
- [15] San Norberto García EM, Taylor JH, Cenizo N, et al. Beneficial effects of intra-arterial and intravenous prostaglandin E1 in intestinal ischaemia-reperfusion injury [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014, 18(4):466-474.
- [16] Hsieh CC, Hsieh SC, Chiu JH, et al. Protective effects of N-acetylcysteine and a prostaglandin E1 analog, alprostadil, against hepatic ischemia: reperfusion injury in rats[J]. J Tradit Complement Med, 2014, 4(1):64-71.
- [17] Mahmoud IM, Hussein Ael-A, Sarhan ME, et al. Role of combined L-arginine and prostaglandin E1 in renal ischemia-reperfusion injury [J]. Nephron Physiol, 2007, 105(4):57-65.
- [18] Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration[J]. Circulation, 1999, 99(15):1945-1950.
- [19] Shimoni S, Frangogiannis NG, Aggeli CJ, et al. Microvascular structural correlates of myocardial contrast echocardiography in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction implications for the assessment of myocardial hibernation [J]. Circulation, 2002, 106(8):950-956.
- [20] Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease [J]. Circulation, 2010, 122(6):603-613.
- (收稿:2017-03-30 修回:2017-06-01)
- (本文编辑:丁媛媛)