

ST 段抬高型心肌梗死患者延迟再灌注治疗的研究进展

夏炜聪 朱天奇 张瑞岩

【摘要】 对错过最佳再灌注治疗时间的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者,可通过延迟再灌注开通梗死相关血管,以改善患者心功能,延缓心肌重构,从而改善患者临床预后。相对于低危患者,高危 STEMI 患者从延迟再灌注治疗中获益明显。目前仍缺乏对 STEMI 系统、具体的危险分层方法,未明确行延迟再灌注治疗的最佳时机。该文将介绍 STEMI 患者行延迟再灌注治疗的相关研究进展。

【关键词】 心肌梗死;再灌注治疗;经皮冠状动脉介入术;延迟治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.01.007

ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的最佳灌注时间是在发病后 12 h 以内,对于在发病后 12~24 h 病情稳定但有持续性缺血表现的 STEMI 患者也可考虑行急诊经皮冠状动脉介入术(PCI)^[1-2]。但目前仍有相当一部分患者未能在最佳时间窗内到达医院进行治疗,本文介绍近年来有关 STEMI 延迟再灌注治疗的研究进展。

1 延迟再灌注与保守治疗

1.1 延迟经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)与药物保守治疗的比较

DECOPI 研究^[3]对 212 例症状发作超过 48 h 的 STEMI 患者随机行延迟 PTCA 治疗或药物保守治疗,6 个月后两组的罪犯血管(IRA)通畅率有明显差异(82.8%对 34.2%, $P<0.0001$)。同时,6 个月后两组 IRA 通畅者的左室射血分数(LVEF)较治疗前有明显升高[(58.1±12.1)%对(52.4±11.3)%, $P<0.0001$],而血管闭塞者的 LVEF 与治疗前相比则无明显变化[(51.5±13.3)%对(49.9±10.3)%, $P=0.16$]。另外,IRA 通畅者 6 个月后全因死亡率(1%对 9.1%, $P=0.032$)及心源性死亡率(0%对 6.1%, $P=0.01$)与持续闭塞者相比均明显降低。该研究表明,即使错过最佳再灌注时间,IRA 是否通畅仍是影响 STEMI 患者心功能恢复及预后

的独立预测因子,而延迟 PTCA 可明显增加患者 IRA 通畅率,显著改善患者的心功能和临床预后。

随后的前瞻性 SWISSI II 研究^[4]经过 10 年随访发现,延迟 PTCA 组的主要心脏不良事件(MACE)较药物治疗组明显减少(27 例对 67 例, $P<0.001$),进一步证明延迟 PTCA 对于长期预后有明显的改善作用。

1.2 延迟 PCI 与药物保守治疗的比较

Silva 等^[5]发现,接受延迟 PCI 治疗的患者与接受药物保守治疗的患者心肌梗死面积无统计学差异($P>0.05$),但前者 LVEF 的增加幅度较后者明显升高(20.76%对 5.00%, $P=0.012$)。近年来,国内也陆续开展了相关临床试验以验证延迟 PCI 的疗效。我国学者 Fan 等^[6]回顾性分析 1 090 例 STEMI 患者,发现与保守治疗组相比,延迟 PCI 组左室收缩末期容积指数[(33.68±18.56) mL/m²对(45.31±19.66) mL/m², $P<0.001$]及左室舒张末期容积指数[(66.58±23.70) mL/m²对(80.79±24.41) mL/m², $P<0.001$]均明显降低,LVEF 显著升高[(52.43±11.61)%对(45.35±10.49)%, $P<0.001$],提示延迟 PCI 可以延缓左室重构,提高心室收缩功能,从而改善患者预后。

总之,错过最佳再灌注时机的 STEMI 患者仍可从延迟再灌注治疗中获益。然而,相对于急诊再灌注治疗,延迟再灌注治疗已错过挽救濒死心肌的最佳时机,并没有显著减少梗死面积^[5],故推到灌注治疗改善预后的机制可能与其他因素相关。

基金项目:上海市卫生局课题(20154Y0108);上海市科委课题(15DZ1942002)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

通信作者:张瑞岩,Email:zhangruiyan@263.net

2 延迟再灌注的相关机制

“晚期动脉开放假说 (the late open artery hypothesis)”是解释延迟再灌注获益最广为接受的假说^[7]。随着近年来相关研究的开展,该假说在原有基础上获得了进一步发展。

2.1 限制梗死面积扩大,防止心律失常

延迟再灌注可恢复冠状动脉血流,维持心肌坏死区的结构完整性,促进炎症反应,引起心肌内出血、水肿及收缩带坏死,促使梗死心肌硬化,从而阻止坏死区的进一步扩大^[7]。另外,闭塞血管的再通可增加梗死区周围的血供,支持存活心肌,在限制梗死区扩大的同时,增加心肌电生理的稳定性,防止恶性心律失常的发生^[8]。

2.2 心肌活力程度

心肌梗死后由于顿抑或者冬眠心肌的存在,梗死区仍保留一定的心肌活力^[9]。Goel 等^[10]运用心肌灌注显像技术将接受延迟 PCI 治疗的 STEMI 患者按心肌活力分为轻度梗死组(存活心肌>50%)、中度梗死组(存活心肌占 20%~50%)及重度梗死组(存活心肌<20%),6 个月后发现轻、中度梗死组的 LVEF、左室收缩末期容积、左室舒张末期容积较治疗前均明显改善,而重度梗死组上述指标与治疗前相比无明显差异。该研究提示,对于存有一定心肌活力的 STEMI 患者,若能及时开通罪犯血管,则可抑制冬眠心肌凋亡发展,使其功能逐渐恢复,从而改善心功能及临床预后^[11]。

2.3 促进室壁增厚

左室重构的特征是进行性室壁变薄和室腔扩张。动物研究发现,晚期再灌注可促进肉芽组织的主要成分——心肌成纤维细胞和内皮细胞等在梗死区大量增殖^[12],也可阻断肉芽组织的 Fas-FasL 通路,抑制细胞凋亡^[13]。另外,晚期再灌注还可抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,维持细胞外基质的稳定^[14]。最终,心肌形成较厚的瘢痕组织,促使室壁增厚,抑制心室重构。

3 延迟再灌注的指征

2006 年的 OAT 试验^[15]中,延迟 PCI 组与药物治疗组的心脏不良事件发生率无统计学差异。原因可能是:(1)受当时技术水平限制。PCI 的成功率偏低(术后血流达 TIMI 3 级者仅 82%),而 1 年后再梗死率偏高(17%)。(2)患者入选标准存在偏倚。入选患者的年龄偏小(平均年龄 58 岁),无持续缺血表现及临床症状,病情稳定,且多为冠状动脉

单支病变(82%),病变程度较轻,故该试验的结果仅能代表一部分低危人群。

因此,明确能从延迟再灌注治疗中获益的人群具有重要的临床意义。从短期及长期随访结果来看,病情较轻、单支病变、无心肌梗死并发症的患者接受延迟再灌注治疗未必较接受药物保守治疗更有优势;而伴有心力衰竭,或有反复心绞痛等缺血表现的患者,延迟再灌注治疗可能会使其明显获益。有研究表明,STEMI 伴有心源性休克者接受药物保守治疗 1 年后的生存率仅为 33.6%,而心功能为 I~II 级的患者保守治疗 1 年后的生存率则高达 80%^[16]。故而美国心脏病学会基金会/美国心脏协会(ACC/AHA)指南指出,有心源性休克或者严重心力衰竭表现的 STEMI 患者可考虑行延迟再灌注治疗(IIb 类)。相对于低危患者,高危 STEMI 患者从延迟再灌注治疗中获益明显。

对错过最佳再灌注时机的 STEMI 患者进行早期危险分层及管理非常重要,有助于判断行延迟再灌注治疗的指征。年龄、心功能分级、病变血管数量、病变狭窄程度及并发症等均可影响患者的危险分层^[17-18],另有学者认为基因检测结果也可作为患者危险分层的依据^[19]。目前,临床上对高危人群的定义仍十分模糊,需要建立具体、系统的危险分层模型,以评估患者行延迟再灌注的获益程度,为临床工作提供重要的参考依据。

4 延迟再灌注的时机选择

关于延迟再灌注的最终临床效益是否与再灌注时间密切相关,延迟再灌注是否存在最佳时间窗,仍缺乏大型随机对照临床试验的循证依据。

Pfisterer 等^[20]对发病 2 周内及 3 个月后行 PTCA 的 STEMI 患者进行分析,结果显示早期组 LVEF 有明显升高,而晚期组 LVEF 则无明显改变。说明在 2 周内行延迟再灌注治疗,患者可明显获益,而 3 个月后已经较迟。另有研究发现,发病 3 d 内接受延迟 PCI 治疗的 STEMI 患者手术成功率(89.0%对 95.3%, $P<0.0001$)和远期生存率(84.9%对 96.9%, $P<0.0001$)均明显低于 3 d 后接受延迟 PCI 治疗者^[21]。急性心肌梗死发病后 72 h 内血小板仍处于高活性状态,冠状动脉内环境并不稳定,支架置入术后易发生血栓事件,导致冠状动脉远端栓塞,引起慢血流或无复流现象发生^[22-23],甚至会加重存活心肌的损伤。因此,在急性心肌梗死 3 d 后行延迟再灌注治疗,患者可能获益更多。

有学者认为延迟再灌注治疗也存在时间窗,它可能取决于梗死区冬眠心肌的存活时间及梗死区瘢痕形成的速度^[24]。Sabia 等^[9]发现 STEMI 患者梗死区的心肌活力在 2~7 d、7~14 d、2~5 周时无统计学差异($P=0.17$),提示因侧支循环的存在,冬眠心肌在大部分 STEMI 患者中至少能存活 5 周。Fishbein 等^[25]通过动物实验发现,从心肌梗死的第 1 天到第 21 天,心肌坏死区逐渐被瘢痕组织替代;第 21 天与第 1 天相比,心肌梗死范围显著缩小 $[(26.1 \pm 3.3)\% \text{ 对 } (45.9 \pm 5.9)\%, P < 0.025]$,室壁厚度明显变薄 $[(0.47 \pm 0.02) \text{ mm 对 } (1.30 \pm 0.06) \text{ mm}, P < 0.001]$,提示心肌梗死 21 d 后,再灌注治疗已较迟。结合上述研究结论,我们认为 STEMI 患者在发病 3 d 后行延迟再灌注的获益相对较大;而在 21 d 后左室壁已出现明显变薄,延迟再灌注治疗的获益已不明显。

综上所述,目前对于错过最佳再灌注时机的 STEMI 患者仍有不少问题亟待解决。延迟再灌注可使高危 STEMI 患者明显获益,但临床仍缺少系统、有效的危险分层方案,以评估患者有无行延迟再灌注治疗的具体指征。对于行延迟再灌注治疗的最佳时机,国内外相关临床试验较少,样本量不大,不具有足够的代表性,仍需大型随机对照研究的依据。

参 考 文 献

[1] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127(4): e362-e425.

[2] Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization; the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541-2619.

[3] Steg PG, Thuair C, Himbert D, et al. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(24): 2187-2194.

[4] Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after

myocardial infarction; the SWISSI II randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(18):1985-1991.

[5] Silva JC, Rochitte CE, Júnior JS, et al. Late coronary artery recanalization effects on left ventricular remodelling and contractility by magnetic resonance imaging[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(1):36-43.

[6] Fan Y, Bai X, Chen Y, et al. Late percutaneous coronary intervention prevents left ventricular remodeling and improves clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(2):82-91.

[7] Centurión OA. The open artery hypothesis: beneficial effects and long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery[J]. *Angiology*, 2007, 58(1):34-44.

[8] Braunwald E, Rutherford JD. Limitation of infarct size and the open artery hypothesis: a conversation with Eugene Braunwald, MD[J]. *Circulation*, 2016, 134(12):839-846.

[9] Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(26):1825-1831.

[10] Goel PK, Bhatia T, Kapoor A, et al. Left ventricular remodeling after late revascularization correlates with baseline viability[J]. *Tex Heart Inst J*, 2014, 41(4):381-388.

[11] Malek LA, Silva JC, Bellenger NG, et al. Late percutaneous coronary intervention for an occluded infarct-related artery in patients with preserved infarct zone viability: a pooled analysis of cardiovascular magnetic resonance studies [J]. *Cardiol J*, 2013, 20(5):552-559.

[12] Nakagawa M, Takemura G, Kanamori H, et al. Mechanisms by which late coronary reperfusion mitigates postinfarction cardiac remodeling[J]. *Circ Res*, 2008, 103(1):98-106.

[13] Li Y, Takemura G, Kosai K, et al. Critical roles for the Fas/Fas ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure[J]. *Circ Res*, 2004, 95(6):627-636.

[14] Kloner RA, Hwang H. New insights into the open artery hypothesis[J]. *Circ Res*, 2008, 103(1):1-3.

[15] Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23):2395-2407.

[16] Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock[J]. *JAMA*, 2001, 285(2):190-192.

[17] Buccheri S, Capranzano P, Condorelli A, et al. Risk stratification after ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(12):1349-1360.

[18] Zhang D, Li Y, Yin D, et al. Risk stratification of periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: analysis based on the SCAI definition [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(S1):534-540.

[21] Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction (I-PRESERVE) trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(3):324-331.

[22] Frankenstein L, Zugck C, Nelles M, et al. The obesity

paradox in stable chronic heart failure does not persist after matching for indicators of disease severity and confounders [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(12):1189-1194.

(收稿:2017-07-26 修回:2017-09-07)

(本文编辑:胡晓静)

(上接第 26 页)

[19] Suresh R, Li X, Chiriac A, et al. Transcriptome from circulating cells suggests dysregulated pathways associated with long-term recurrent events following first-time myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74: 13-21.

[20] Pfisterer ME, Buser P, Osswald S, et al. Time dependence of left ventricular recovery after delayed recanalization of an occluded infarct-related coronary artery: findings of a pilot study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(1):97-102.

[21] Yip HK, Wu CJ, Yang CH, et al. Delayed post-myocardial infarction invasive measures, helpful or harmful? A subgroup analysis[J]. *Chest*, 2004, 126(1):38-46.

[22] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(4): 281-292.

[23] Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(2):178-184.

[24] Yousef ZR, Marber MS, Redwood SR. Late opening of the infarct related artery: an open or shut case?[J]. *Heart*, 2005, 91(5):561-562.

[25] Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR. Experimental myocardial infarction in the rat: qualitative and quantitative changes during pathologic evolution[J]. *Am J Pathol*, 1978, 90(1):57-70.

(收稿:2017-08-01 修回:2017-09-27)

(本文编辑:胡晓静)