

急性ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后无复流的研究进展

郑士航 张飞飞 高曼 王禹丹 李英肖 党懿 齐晓勇

【摘要】 约 1/3 的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者接受直接经皮冠状动脉介入术后出现无复流。无复流的常用诊断方法是冠状动脉造影, 治疗和预防策略主要包括降低血栓负荷、改善微循环功能、减轻缺血再灌注损伤及诱导受损心肌再生。该文介绍急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后无复流的治疗进展。

【关键词】 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 无复流; 缓血流; 经皮冠脉介入术

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.01.009

急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南^[1]推荐对发病早期的急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者实施直接经皮冠状动脉介入术 (PCI), 即对梗死相关的心外膜动脉进行早期血运重建。流行病学研究显示 STEMI 患者 1 年心力衰竭 (心衰) 的发生率和全因死亡率分别高达 6% 和 14%^[2], 研究认为直接 PCI 后冠状动脉缓血流或无复流 (NR) 的发生与 STEMI 患者心衰的发生率和全因死亡率密切相关。NR 被认为是直接 PCI 的不良事件, 目前尚无有效的治疗方法。

1 NR的发病机制

NR 的病理生理机制为冠状动脉微血管机械或生理紊乱。引起 NR 的常见机械原因是在直接 PCI 期间血栓或动脉粥样硬化斑块破裂引起微血管阻塞, 进而导致远端栓塞^[3]。STEMI 患者冠状动脉缺血会产生各种炎性介质, 损伤血管内皮和心肌细胞, 引起 NR。此外, 长时间的缺血导致内皮气泡、心肌细胞肿胀和间质性水肿, 引起微血管腔外压迫^[4]。

再灌注损伤也会引起 NR。在再灌注过程中, 聚集的血小板或白细胞堵塞管腔, 红细胞通过受损的内皮外渗, 导致再灌注出血, 引起管腔外阻塞^[5]。再灌注期间, 中性粒细胞和淋巴细胞流入管腔, 引起氧自由基、蛋白水解酶和细胞因子释放, 导致内

皮功能障碍和损伤。氧自由基增多时钙内流增加, 易发生 NR^[6], 内皮功能障碍可抑制血管内皮释放一氧化氮, 促进内皮素释放, 引起血管紧张度增加, 加重血管收缩, 提高了 NR 风险。

2 NR的诊断

目前 NR 常用的诊断方法是冠状动脉造影。在没有局部并发症如夹层或支架血栓形成等的情况下, NR 诊断标准为: 冠状动脉造影中心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 血流分级 ≤ 2 级、TIMI 心肌灌注分级 < 2 级、心肌呈色分级 < 2 级或校正的 TIMI 帧数 (CTFC) 升高。

3 NR的预防和治疗

3.1 降低血栓负荷

3.1.1 机械策略 血栓抽吸是降低急性 ST 段心肌梗死患者血栓负荷的主要策略。血栓抽吸可降低血栓负荷较重患者的心血管死亡率, 减少远端血管床的栓塞^[7]。然而在 TAPAS 试验、TOTAL 试验和 TASTE 试验以及上述 3 项大型随机对照试验研究的荟萃分析表明, 常规血栓抽吸不能改善患者预后^[8]。

远端栓塞保护装置通过捕获和去除 PCI 治疗过程中脱落的血栓碎片来减少远端栓塞。在 DEDICATION 试验中, 远端栓塞保护装置在临床实践中并无显著效果^[9], 但对于隐静脉移植术闭塞的患者或远端动脉栓塞风险较高的患者可能有益^[10]。

准分子激光冠状动脉粥样斑块切除术可通过传递冠状动脉内的脉冲波降低血栓负荷, 可去除斑块并蒸发微血栓。CARMEL 研究^[11]、ULTRAMAN 注册中心研究^[12]和 LAVA 注册中心研究^[13]均发现

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20210532)

作者单位: 075000 张家口, 河北北方学院研究生院 (郑士航); 050051 石家庄, 河北省人民医院心内科 (齐晓勇, 党懿, 李英肖, 张飞飞, 高曼); 050017 石家庄, 河北医科大学研究生院 (王禹丹)
通信作者: 齐晓勇, E-mail: hbghxiaoyong_q@126.com

使用准分子激光技术的患者 NR 发生率较低,但准分子激光冠状动脉斑块切除术在 STEMI 患者中的临床应用尚缺乏有力证据。

3.1.2 药物治疗 GPII b/III a 受体拮抗剂在减少血栓和远端栓塞方面效果明显。在围手术期和直接 PCI 12 h 内使用阿昔单抗可改善心肌灌注,减少梗死面积,在首次推注阿昔单抗后持续输注 12 h,还可降低心衰的发生率^[14]。AIDA STEMI 试验显示,还阿昔单抗通过指引导管冠状动脉内给药与静脉给药无明显差异^[13]。冠状动脉专用导管给药可能优于指引导管给药,但仍需要进一步的随机试验证据支持其临床应用^[15]。

当血栓负荷重时,P2Y₁₂ 抑制剂可能降低远端栓塞风险。PLEIO 研究通过测量微循环阻力指数(IMR)发现,与氯吡格雷相比,接受替格瑞洛治疗的患者微血管功能恢复更好^[16],这与一项荟萃分析的结果一致^[17]。说明负荷量替格瑞洛在降低 NR 和主要心血管不良事件发生率方面比氯吡格雷更佳,同时不会显著增加出血风险。

冠状动脉内溶栓药物在 NR 治疗中的作用也正在研究中。一项荟萃分析表明靶向溶栓方法安全^[18],但 T-TIME 随机对照试验发现,在缺血时间≤6 h 的 STEMI 中,阿替普酶组与安慰剂组的微血管功能总体上没有差异^[6]。虽然溶栓药物可减少微血管栓塞,但它们也可能增加出血风险,因此并非所有具有微血管功能障碍的患者都适合使用这些药物。

3.2 改善微循环功能

3.2.1 机械策略 压力控制间歇性冠状动脉窦闭塞(PICSO)是在冠状窦中放置一个周期性膨胀和收缩的球囊。PICSO 主要通过 3 种机制减少梗塞面积和 NR 发生:(1)将血流从远端重新分配到缺血心肌;(2)释放球囊时产生抽吸效应,改善从微血管系统清除有害物质的能力(包括栓塞物质在内的有害物质);(3)使静脉压升高,促使血管生长因子释放,改善侧支循环^[19]。一项纳入 105 例 STEMI 患者的前瞻性队列研究发现,PICSO 治疗可明显改善 IMR>40 的患者在 24~48 h 时的 IMR,并显著减少 6 个月时的梗死面积^[20]。

3.2.2 药物策略 非二氢吡啶类钙通道阻滞剂可减少 NR 和主要不良心血管事件的发生^[21]。此外,二氢吡啶类钙通道阻滞剂也有减少 NR 的证据,但是相关研究仅为小型观察研究^[22]。

腺苷的疗效在几项大型试验中并没有得到一致的结果。REPLE-AMI 试验在接受直接 PCI 的 STEMI 患者中使用腺苷,患者充血性心衰、心肌梗死和死亡的发生率较低^[23],而在 REFLO-STEMI 试验、AMISTAD I 和 II 试验中使用腺苷没有减少梗塞面积或微血管阻塞,甚至可能会对中期临床结果产生不利影响^[24]。

在 STEMI 患者中,神经肽 Y 引起冠状动脉微血管收缩,并与梗死面积增加、射血分数降低和恶性心律失常风险增加独立相关^[25-26]。因此,神经 Y 受体拮抗剂是一种有前景的治疗 NR 策略。

前列地尔也可用于治疗 NR,迄今为止只进行了少量的人体研究^[27]。法舒地尔是一种新型 rho-激酶抑制剂和有效的血管扩张剂,一项纳入 19 项研究的荟萃分析表明,法舒地尔可降低动物模型中 NR 的发生率^[28]。一项纳入 36 例患者的小型回顾性分析发现,法舒地尔改善了 TIMI 血流分级和 CTFC^[29]。

3.3 减轻再灌注损伤

冠状动脉血运重建与再灌注损伤有关,在冠状动脉再灌注前应用左室机械辅助装置(DTU)可以减少梗死面积,促进心肌恢复,因此提出门到 DTU 即患者从医院大门到应用 DTU 的概念。在犬和绵羊急性心肌梗死模型研究中,DTU impella 的应用减少了心肌耗氧量和梗死面积,延缓了心衰的进展^[30],DTU-STEMI 试验显示这种方法在人类中应用是可行且安全的^[31]。

缺血调节是有目的地暂时减少流向肢体的血流以增强机体对缺血的生理保护机制。远程缺血调节即暂时减少流向肢体的血流。对 5 401 例 STEMI 患者进行的 CONDI-2/ERIC-PPCI 多中心随机试验显示在 12 个月时远程缺血调节不能降低心脏死亡率或心衰住院率^[32]。局部缺血后处理是初始再灌注后短周期的球囊扩张使梗死相关动脉闭塞,POST 试验、DANAMI-3-iPOST 试验、POSTEMI 试验和 LIPSIA CONDITIONING 试验均不能支持局部缺血后处理在临床实践中应用^[33]。

低温疗法在动物试验中取得成功,但是临床试验没有得到相同结果。对 120 例患者进行的 CHILL-MI 试验发现,静脉内输注冷盐水对梗死范围没有影响^[34]。一项多中心随机对照实验发现,在直接 PCI 前将急性前壁心肌梗死患者体温降低至 33.3 °C 导致了更长的缺血时间,且与不良事件的增

加有关^[35]。

高氧再灌注是另一种减少 NR 的方法,即在 STEMI 患者接受 PCI 90 min 后向梗死相关动脉内注入超饱和氧,该方法在 AMIHOT I 试验研究中被证明是安全的,并在荟萃分析后建议在 AMIHOT II 试验中应用。高氧再灌注可使梗死面积减少,但出血相关不良事件发生率升高^[36]。1 项纳入 100 例前壁 STEMI 患者的前瞻性队列研究表明,在左冠状动脉主干起始处以更高的流速和更短的持续时间输注高氧血是安全的^[37]。

3.4 诱导受损心肌再生

干细胞具有修复和替代缺血性损伤心肌再生的潜能。虽然一项包含 3 365 例 STEMI 患者的荟萃分析发现自体骨髓干细胞疗法对 STEMI 患者没有益处^[38],但干细胞疗法仍然是目前的研究热点。低水平激光疗法具有光生物刺激作用,可促进间充质干细胞聚集到梗死心肌中。动物试验已证明低水平激光疗法有心脏保护作用,并且早期人体试验表明,将低水平激光疗法应用于 STEMI 患者的胫骨是安全可行的,不会延迟直接 PCI^[39]。

4 小结

最近几十年 STEMI 患者的临床结局已有了显著改善,对 NR 的治疗仍在继续。解决该问题的策略始终在更新,但是必须权衡这些方法的益处及其潜在的危害和成本效益,因此,个体化的 NR 治疗策略是至关重要的。

参 考 文 献

- [1] 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, 10(47):766-783.
- [2] Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014 [J]. Eur Heart J, 2017, 38(41):3056-3065.
- [3] Okamura A, Ito H, Iwakura K, et al. Detection of embolic particles with the Doppler guide wire during coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: efficacy of distal protection device [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(2):212-215.
- [4] Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog [J]. J Clin Invest, 1974, 54(6):1496-1508.
- [5] Fujiwara H, Onodera T, Tanaka M, et al. A clinicopathologic study of patients with hemorrhagic myocardial infarction treated with selective coronary thrombolysis with urokinase [J].

- Circulation, 1986, 73(4):749-757.
- [6] Huang MH, Loh PH, Tan HC, et al. Reducing reperfusion injury during percutaneous coronary intervention [J]. Singapore Med J, 2019, 60(12):608-609.
- [7] Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2015, 36(35):2364-2372.
- [8] Jolly SS, James S, Dzavik V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient Meta-Analysis: thrombectomy trialists collaboration [J]. Circulation, 2017, 135(2):143-152.
- [9] Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, et al. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(9):899-905.
- [10] Hibi K, Kozuma K, Sonoda S, et al. A randomized study of distal filter protection versus conventional treatment during percutaneous coronary intervention in patients with attenuated plaque identified by intravascular ultrasound [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11(16):1545-1555.
- [11] Topaz O, Ebersole D, Das T, et al. Excimer laser angioplasty in acute myocardial infarction (the CARMEL multicenter trial) [J]. Am J Cardiol, 2004, 93(6):694-701.
- [12] Nishino M, Mori N, Takiuchi S, et al. Indications and outcomes of excimer laser coronary atherectomy: efficacy and safety for thrombotic lesions—the ULTRAMAN registry [J]. J Cardiol, 2017, 69(1):314-319.
- [13] Karacsonyi J, Armstrong EJ, Truong HTD, et al. Contemporary use of laser during percutaneous coronary interventions: insights from the laser veterans affairs (LAVA) multicenter registry [J]. J Invasive Cardiol, 2018, 30(6):195-201.
- [14] Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial [J]. Lancet, 2012, 379(9819):923-931.
- [15] Zaki T, Labib S, El-Abbady M, et al. Local intracoronary infusion of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors via a perfusion catheter versus intracoronary guiding catheter injection during primary percutaneous coronary intervention: a pilot Observational study [J]. Acta Cardiol Sin, 2017, 33(3):258-265.
- [16] Park K, Cho YR, Park JS, et al. Comparison of the effects of ticagrelor and clopidogrel on microvascular dysfunction in patients with acute coronary syndrome using invasive physiologic indices [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2019, 12(10):e008105.
- [17] Dai W, Ye Z, Li L, et al. Effect of preoperative loading dose ticagrelor and clopidogrel on no-reflow phenomenon during intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12:2039-2049.

- [18] Alyamani M, Campbell S, Navarese E, et al. Safety and efficacy of intracoronary thrombolysis as adjunctive therapy to primary PCI in STEMI: a systematic review and meta-analysis [J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(2):339-346.
- [19] De Maria GL, Kassimis G, Raina T, et al. Reconsidering the back door approach by targeting the coronary sinus in ischaemic heart disease[J]. *Heart*, 2016, 102(16):1263-1269.
- [20] De Maria GL, Alkhalil M, Borlotti A, et al. Index of microcirculatory resistance-guided therapy with pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion improves coronary microvascular function and reduces infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Oxford Acute Myocardial Infarction-Pressure-controlled Intermittent Coronary Sinus Occlusion study (OxAMI-PICSO study)[J]. *EuroIntervention*, 2018, 14(3):e352-e359.
- [21] Wang L, Cheng Z, Gu Y, et al. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no reflow phenomenon: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:382086.
- [22] Fischell T, Haller S, Pulukurthy S, et al. Nicardipine and adenosine "flush cocktail" to prevent no-reflow during rotational atherectomy[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2008, 9(4):224-228.
- [23] Niccoli G, Spaziani C, Crea F, et al. Left ventricular remodeling and 1-year clinical follow-up of the REOPEN-AMI trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(14):1454-1455.
- [24] Nazir SA, Mccann GP, Greenwood JP, et al. Strategies to attenuate micro-vascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(24):1910-1919.
- [25] Kalla M, Hao G, Tapoulal N, et al. The cardiac sympathetic co-transmitter neuropeptide Y is pro-arrhythmic following ST-elevation myocardial infarction despite beta-blockade[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(23):2168-2179.
- [26] Herring N, Tapoulal N, Kalla M, et al. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(24):1920-1929.
- [27] Sheng X, Ding S, Ge H, et al. Intracoronary infusion of alprostadil and nitroglycerin with targeted perfusion microcatheter in STEMI patients with coronary slow flow phenomenon[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265:6-11.
- [28] Huang YY, Wu JM, Su T, et al. Fasudil, a Rho-Kinase inhibitor, exerts cardioprotective function in animal models of myocardial ischemia/reperfusion injury: a meta-analysis and review of preclinical evidence and possible mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1083.
- [29] Kikuchi Y, Takahashi J, Hao K, et al. Usefulness of intracoronary administration of fasudil, a selective Rho-kinase inhibitor, for PCI-related refractory myocardial ischemia[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 297:8-13.
- [30] Saku K, Kakino T, Arimura T, et al. Left ventricular mechanical unloading by total support of impella in myocardial infarction reduces in farctsize, preserves left ventricular function, and prevents subsequent heart failure in Dogs[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(5):e004397.
- [31] Kapur NK, Alkhouli MA, Demartini TJ, et al. Unloading the left ventricle before reperfusion in patients with anterior ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2019, 139(3):337-346.
- [32] Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Møller UK, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207):1415-1424.
- [33] Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(5):490-497.
- [34] Erlinge D, Göberg M, Lang I, et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(18):1857-1865.
- [35] Noc M, Laanmets P, Neskovic AN, et al. A multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess the safety and effectiveness of cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction: the COOL AMI EU Pivotal Trial[J]. *EuroIntervention*, 2021, 17(6):466-473.
- [36] Dai W, Ye Z, Li L, et al. Effect of preoperative loading dose ticagrelor and clopidogrel on no-reflow phenomenon during intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:2039-2049.
- [37] David SW, Khan ZA, Patel NC, et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: the IC-HOT study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(5):882-890.
- [38] Jeyaraman MM, Rabbani R, Copstein L, et al. Autologous bone marrow stem cell therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(12):1611-1623.
- [39] Elbaz-Greener G, Sud M, Tzuman O, et al. Adjunctive laser-stimulated stem-cells therapy to primary reperfusion in acute myocardial infarction in humans: safety and feasibility study[J]. *J Interv Cardiol*, 2018, 31(6):711-716.

(收稿:2021-05-20 修回:2021-12-02)

(本文编辑:王雨婷)