

急性心肌梗死后自发再通现象的研究进展

周瑶瑶 张俊峰

【摘要】 自发再通(SR)现象发生于部分急性心肌梗死(AMI)患者,提示良好的左室功能和预后。SR 的独立预测因素为年龄、性别、吸烟、糖尿病、高血压、高血栓负荷、发作前胸痛、病灶范围等,其机制包括血栓溶解系统激活、冠状动脉痉挛恢复、血小板聚集抑制等。对该人群的检测及治疗方案(包括药物和手术治疗)尚存在一定争议。

【关键词】 自发再通现象;急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.04.010

随着直接经皮冠状动脉介入术(PCI)在 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)治疗中的广泛应用,通过急诊造影发现有 7%~27% 的梗死相关动脉(IRA)存在自发再通(SR)现象。对于急性心肌梗死(AMI)患者,SR 的发生可明显提高直接 PCI 的手术成功率、改善左室功能及预后^[1]。目前对于 SR 的相关干预及研究并不多见,本文将分别就该现象的临床特征、发生机制、检测手段、治疗及预后等情况作一综述。

1 定义

基于临床标准的实用性及有效性,SR 的临床定义如下:(1)入院至术前,至少 2 次连续的心电图提示梗死相关部位升高的 ST 段发生自发、完全或部分(>50%)的回落。(2)胸痛明显缓解。(3)心电图提示梗死相关部位发生早期的 T 波倒置。(4)加速性心室心率。其中(1)(2)是诊断 SR 的必要条件^[2]。SR 的影像学定义为 PCI 前血管造影显示 IRA 出现前向血流,且须恢复到心肌梗死溶栓疗法(TIMI)危险评分 3 级^[3]。此外,由于 SR 为一双时相性现象,根据心肌梗死症状初发至该现象发生的时间长短,又可分为早期 SR(3 h 以内)和延迟 SR(14 h 以上),而 3~14 h 的时间窗内 SR 现象较少发生。

2 临床特征

有研究发现 SR 的发生与多种因素有关,具体如下,有利因素:有大样本的随机对照研究显示,PCI 前高危因素的患者更易发生 SR。PCI 前患者的 IRA 血流达 TIMI 3 级的独立预测因素为女性、吸烟、糖尿病、较广泛的病灶以及较长的 PCI 延迟时间^[4]。另外,发作前胸痛、一过性低血压和心律

失常、高血压、纤溶增强、低脂蛋白 a(Lp-a)以及早期服用硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及阿司匹林等均可能与 SR 的发生有关^[5,6]。其中发作前胸痛尤其值得关注,这一现象提示患者可能经历 IRA 复流以及心肌缺血的预适应,从而在加快血栓溶解的同时减少冠脉再次阻塞的可能。不利因素则包括:高龄、男性、血小板升高、血脂异常、有 Q 波型心肌梗死及心力衰竭病史等^[7,8]。另外,STEMI 患者纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1)4G/5G 的基因多态性与早期 SR 的发生有明显关联。4G/5G 是一对等位基因,位于 PAI-1 相关编码序列的启动子区域,分别通过正负调控 PAI-1 的表达以影响内源性纤溶系统活性。该群体患者中 PAI-1 的基因型为 5G/5G 与 SR 的发生呈正相关(OR = 2.875, 95% CI: 1.059~7.086, P = 0.038),故 PAI-1 相关基因型为 5G/5G 的 STEMI 患者更有可能发生早期 SR^[1]。

3 发生机制

3.1 减少血栓形成

STEMI 中血栓形成是造成冠状动脉阻塞的主要机制。机体通过激活血栓溶解系统并抑制凝血系统的双重作用来减轻血栓负荷。纤维蛋白溶解系统的激活呈时间依赖性,通过逐渐溶解动脉血栓,而重新开放冠状动脉中阻塞的血管。延迟 SR 的发生主要与该系统激活有关^[5]。同时,SR 也与机体凝血系统抑制(凝血酶产生减少)有关,即抗凝治疗(抗凝血酶药物如肝素类、华法林、水蛭素类)将有利于该现象的发生。

3.2 冠状动脉痉挛恢复

动脉粥样硬化区域斑块破裂、血小板聚集以及持续的阻塞血管痉挛是促发血栓形成的主要机制。硝酸酯类因具有明确的血管平滑肌舒张效应,是常用的血管扩张剂。有研究通过评估冠脉内予硝酸

基金项目:上海市宝山区科技委员会课题(10-E-4)

作者单位:201900 上海交通大学医学院附属第三人民医院心血管内科

通信作者:张俊峰,Email: zhangjf1222@aliyun.com

甘油治疗后患者 IRA 区域附近的血管开放率,发现早期 SR 组明显高于完全梗死组,提示冠状动脉痉挛对于 IRA 的影响。早期 SR 的发生与血栓溶解无直接关系,主要与痉挛的恢复有关。

3.3 血小板聚集抑制

血小板的黏附聚集参与了急性冠状动脉栓塞的形成,而抑制血小板的聚集则可促进早期 SR 的发生。溶栓治疗同时给予抗血小板治疗不仅能减少血栓形成还可防止高凝状态。阿司匹林通过抑制血小板环加氧酶以影响血小板的基础活性,从而缓解 STEMI 患者高血栓负荷的状态^[9]。二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂(如噻氯吡啶、氯吡格雷、普拉格雷以及替卡格雷)则选择性作用于血小板的 ADP 受体(P2X、P2Y₁ 和 P2Y₁₂),从而有效地阻抑了 ADP 诱导的血小板黏附和聚集反应^[10]。血小板糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂(如阿昔单抗、替罗非班和依替巴肽)通过识别并抑制纤维蛋白原,发挥迅速、强效的抗血小板聚集作用,提高 IRA 的早期开放率并促进其血流恢复至 TIMI 3 级^[11]。

3.4 其他

Lp-a 是纤维蛋白酶原的抑制剂,从而干扰血管壁血栓的溶解。发生 SR 组的 Lp-a 水平明显低于冠状动脉持续阻塞组,提示 Lp-a 与 SR 的发生呈负相关^[6]。此外,研究还发现 STEMI 患者中,合并糖尿病的患者 SR 发生率明显较低^[3]。糖尿病可导致机体纤溶及凝血系统异常,是心血管疾病的危险因素之一。

4 检测手段

4.1 心电图

STEMI 患者的 IRA 再通后的心电图 ST 段回落情况对于判定左室功能及预后有一定意义。如果再通治疗前 I 级的心电图两天后转为Ⅲ或Ⅳ级或是再通治疗前Ⅱ级的心电图两天后转为Ⅳ级,均提示足够的心肌再灌注^[12]。心电图分级 I 级:ST 段抬高 ≥ 0.1 mV, T 波正向,无异常 Q 波;Ⅱ级:ST 段抬高 ≥ 0.1 mV,有异常 Q 波;Ⅲ级:ST 段仍抬高, T 波开始倒置;Ⅳ级:ST 段位于基线水平, T 波完全倒置。相比血流 TIMI 分级,ST 段回落幅度更能反映微循环再通及挽救心肌的程度,从而成为判断预后的重要指标。鉴于 SR 可实现部分 IRA 再通(即术前该部位的 ST 段已自发地回落),故 PCI 前后发生 SR 组的平均 ST 段回落幅度不如非 SR 组明显,为 (13 ± 23) mm 对 (53 ± 17) mm, $P < 0.001$ 。提示 IRA 尽早再通有利于较少的心肌损伤及良好的预后,强调了“时间就是心肌”的

重要性^[13]。

4.2 超声心动图

鉴于心电图 ST 段明显变化需要较长的观察时间(溶栓后 60~90 min),心肌整合背向散射(IBS)对 SR 的早期预测有一定的优势。IBS 可无创性地检测冠脉血流及心肌活性等情况,其信号在冠状动脉阻塞时变弱,并在冠脉血流再通时早于心室壁活动恢复。多变量回归分析显示,与超声心动图、心电图相比,IBS 的特异性变化更能准确提示 STEMI 患者的冠状动脉再通情况^[14]。

4.3 核医学

AMI 后,心肌主要能量底物脂肪酸的代谢障碍常比心肌血流减少更显著。¹²³I- β -甲基碘苯脂十五烷酸(BMIPP)是用于评价脂肪酸代谢的显像剂,能更准确地反映缺血损伤心肌的范围。SR 的发生不仅能改善心肌灌注,更能改善梗死区域的脂肪酸代谢。²⁰¹铊(Tl)和¹²³I-BMIPP 标记的单光子发射型计算机断层显像(SPECT)可评估心肌梗死尤其是 SR 患者的濒临梗死区域^[15]。由于该项检测需要服用示踪剂以及再通治疗后立即摄像,因此临床价值有限。

5 治疗

5.1 药物治疗

是否应用 AMI 传统方案治疗发生 SR 现象的患者尚存在争议。由于大多数存活心肌仍存在潜在危险,因此,发生 SR 后最主要的威胁是再次梗死。PCI 前冠脉血流达到 TIMI 3 级时伴发再梗死、出血等危险会影响患者最终生存率,故积极药物治疗时尤其需注意降低血小板活性、减少出血并发症及其他不良反应^[7]。因此,对发生 SR 的患者应进行严密的监测及早期危险分层,并及时尽早行冠脉造影以确保冠脉血流重建。

5.2 手术治疗

对于发生 SR 的患者是尽早(发病后 24 h 内)还是推迟行 PCI 尚无定论。有回顾性研究发现,针对发生 SR 的患者采取 AMI 保守治疗与早期手术的结果相比无明显差异^[16]。鉴于该人群的临床及生理情况相对稳定,也为避免 IRA 内植入支架致血栓破碎后引起微循环栓塞,故一般认为推迟行 PCI 预后更好、更安全。经历一段冷却时期后,血栓也可能部分自溶^[12]。然而,针对于发生 SR 的患者最佳手术时间或治疗策略的制定,还有待前瞻性随机对照研究的结果。

6 预后

SR 的发生可明显提高心肌挽救率、改善左室

功能及预后。发生该现象的患者在 PCI 后能保证更多微循环的开放,从而达到最佳微循环灌注(OMP)^[17]。有大样本的随机对照研究显示,SR 发生可减少 39% 的 1 年内死亡率,与无 SR 患者相比有明显的预后差异^[7]。不论是较快的 TIMI 血流、较小的梗死面积、较低的心肌酶峰值还是较好的左室功能,均提示 SR 可改善患者预后、提高患者生活质量。

7 结语

SR 对减少 STEMI 损害,改善预后有利,但因其自发性,可遇不可求。除患者自身因素外,如能药物干预诱导 SR 发生,可改善预后。对 SR 患者的治疗,还是应根据 STEMI 的治疗原则:及时、有效的持续再灌注。

参 考 文 献

- [1] Cagliyan CE, Yuregir OO, Balli M, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 5G/5G genotype is associated with early spontaneous recanalization of the infarct-related artery in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(3):196-200.
- [2] Uriel N, Moravsky G, Blatt A, et al. Acute myocardial infarction with spontaneous reperfusion: clinical characteristics and optimal timing for revascularization[J]. *Isr Med Assoc J*, 2007, 9(4):243-246.
- [3] Bainey KR, Fu Y, Granger CB, et al. Benefit of angiographic spontaneous reperfusion in STEMI: does it extend to diabetic patients? [J]. *Heart*, 2009, 95(16):1331-1336.
- [4] Leibowitz D, Nowatzky J, Weiss AT, et al. Acute hyperglycemia and spontaneous reperfusion in acute myocardial infarction [J]. *Acute Card Care*, 2009, 11(3):151-154.
- [5] Huisse MG, Lanoy E, Tcheche D, et al. Prothrombotic markers and early spontaneous recanalization in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(2):420-426.
- [6] Kim JW, Seo HS, Suh SY, et al. Relationship between lipoprotein(a) and spontaneous recanalization of infarct-related arteries in the early phase of acute myocardial infarction[J]. *Clin Cardiol*, 2008, 31(5):211-216.
- [7] Brener SJ, Mehran R, Brodie BR, et al. Predictors and implications of coronary infarct artery patency at initial angiography in patients with acute myocardial infarction (from the CADILLAC and HORIZONS-AMI Trials) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(7):918-923.
- [8] Leibowitz D, Gerganski P, Nowatzky J, et al. Relation of spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction to more distal coronary culprit narrowings[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(3):308-310.
- [9] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials[J]. *Lancet*, 2006, 367(9510):579-588.
- [10] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1045-1057.
- [11] Centurion OA. Actual Role of Platelet Glycoprotein II b/IIIa receptor Inhibitors as Adjunctive Pharmacological Therapy to Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction; In the Light of Recent Randomized Trials and Observational Studies with Bivalirudin[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2010, 17(4):135-145.
- [12] Kalinauskienė E, Naudziunas A, Navickas R, et al. Prediction of improvement in left ventricular function during a 1-year follow-up after acute myocardial infarction by the degree of acute resolution of electrocardiographic changes [J]. *J Electrocardiol*, 2007, 40(5):416-421.
- [13] Erden EC, Erden I, Türker Y, et al. Amount of ST wave resolution in patients with and without spontaneous coronary reperfusion in the infarct-related artery after primary PCI: an observational study [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2012, 12(1):30-34.
- [14] Iwakura K, Ito H, Kawano S, et al. Detection of TIMI-3 flow before mechanical reperfusion with ultrasonic tissue characterization in patients with anterior wall acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 107(25):3159-3164.
- [15] Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Spontaneous antegrade flow of the infarct artery preserves myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with anterior acute myocardial infarction[J]. *Circ J*, 2005, 69(4):427-431.
- [16] Ruda Mla, Kuz'min AI, Merkulova IN, et al. Spontaneous reperfusion of the infarct-related artery in patients with ST elevated myocardial infarction[J]. *Ter Arkh*, 2009, 81(5):20-29.
- [17] Fernandes MR, Fish RD, Canales J, et al. Restoration of microcirculatory patency after myocardial infarction: results of current coronary interventional strategies and techniques [J]. *Tex Heart Inst J*, 2012, 39(3):342-350.

(收稿:2013-03-18 修回:2013-05-30)

(本文编辑:朱 映)