

# 冠脉内注射法舒地尔预防急性心肌梗死原发经皮介入治疗中慢血流及无复流的效果

隋春兴 王超<sup>1</sup> 孙世泽 郑晓群 (大连市中心医院心内四科 辽宁 大连 116033)

**〔摘要〕** 目的 观察冠脉内注射法舒地尔预防急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠脉内介入治疗(PCI)术中慢血流/无复流的有效性、安全性。方法 首发 STEMI 且具备无复流高危因素患者 82 例,其中 PCI 术中予以冠脉内注射法舒地尔联合替罗非班 29 例(法舒地尔组),单独应用替罗非班 27 例(替罗非班组),术中不应用上述药物 26 例(非给药组)。分析各组术后即刻造影 TIMI 血流、矫正 TIMI 帧数计数(CTFC)及心肌呈色分级(MBG),测定术后肌酸磷酸激酶同工酶(CKMB)峰值浓度,1 w 时检测 N 端脑钠肽前体(NTproBNP)并行超声心动图检测室壁运动分数指数(WMSI)。结果 法舒地尔组 TIMI 血流、CTFC 及 MBG 与非给药组比较差异显著,CKMB 峰值、NTproBNP、WMSI 与非给药组比较均下降( $P < 0.01$ );术中收缩压与替罗非班组比较无统计学差异;法舒地尔与替罗非班组比较仅 MBG 改善有统计学意义;替罗非班组与非给药组上述指标比较差异亦有统计学意义。结论 STEMI 术中冠脉内联合给予法舒地尔及替罗非班可有效预防或减少术中慢血流/无复流的发生,无诱发或恶化低血压现象。

**〔关键词〕** 心肌梗死;法舒地尔;替罗非班;无复流

**〔中图分类号〕** R541.2 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1005-9202(2015)04-0960-03;doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2015.04.043

目前,经皮冠脉内介入治疗(PCI)已成为急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的标准再灌注治疗手段,也使得大量急性心肌梗死(AMI)患者从中获益;但在 PCI 实施过程中,慢血流/无复流现象仍令人困扰,发生率高达 15% 以上<sup>[1]</sup>,其实质是心肌水平的再灌注不良,常导致急性期并发症发生率及早期病死率增加<sup>[2]</sup>。对于无复流现象部分医生重治不重防,而目前关于无复流的治疗仍缺乏有效的确切循证医学证据支持。因此,对于伴有无复流发生高危因素的 AMI 患者,实施积极有效的预防措施,可能会更大限度地减少无复流的发生,改善 PCI 的疗效。本文拟探讨在血栓抽吸及替罗非班基础上联合冠脉内注射法舒地尔预防无复流发生的有效性及其安全性。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 筛选 2011 年 10 月至 2013 年 12 月入住大连市中心医院首次诊断 STEMI 患者 82 例,均符合 ESC 急性心肌梗死全球新定义的 I 型心肌梗死的诊断标准,并存在发生无复流现象的临床及影像学特点,包括年龄 >65 岁、再灌注时间 >6 h、入院时血糖(APG) >13.0 mmol/L、长病变、血栓/斑块负荷重、冠脉优势型且粗大等<sup>[3,4]</sup>。随机分为冠状动脉造影(CAG)术后、PCI 术前及术中予冠脉内注射法舒地尔联合替罗非班 29 例(法舒地尔组),男 19 例,女 10 例,年龄(75.6±10.5)岁,合并高血压 18 例(62.0%)、糖尿病 8 例(27.6%)、吸烟 15 例(51.7%);单独应用替罗非班 27 例(替罗非班组),男 19 例,女 8 例,年龄(74.6±7.9)岁,合并高血压 17 例(62.9%)、糖尿病 6 例(22.2%)、吸烟 14 例(51.8%);不应用上述药物 26 例(非给药组),男 18 例,女 8 例,年龄(73.5±7.1)岁,合并高血压 17 例

(65.3%)、糖尿病 6 例(23.1%)、吸烟 12 例(46.2%)。三组基线特征及一般临床资料比较无显著差异,见表 1。排除标准: CAG 示梗死责任血管(IRA)前向血流 ≥2 级、既往接受 PCI 治疗或有其他类型基础心脏病并有明确的心力衰竭病史,心房颤动,有严重出血倾向、严重肝肾功能不全者。

**1.2 方法** (1) 术前尽早予以阿司匹林及氯吡格雷各 300 mg 嚼服,阿托伐他汀钙 80 mg 口服。诊断性造影结束、PCI 治疗开始前,常规经动脉鞘管注射普通肝素(按 80 U/kg 补齐总量);经指引导管冠脉内依病人公斤体重予以负荷剂量替罗非班注射,并按公斤体重外周静脉持续泵入 24 h;术后予以常规剂量阿司匹林、氯吡格雷、阿托伐他汀钙;其他二级预防药物等应依据病人临床情况酌情使用。术后即刻及 2 h 行全导联心电图检查,术后 12、24 h 测定肌酸激酶同工酶(CKMB),1 w 时查 N 端脑钠肽前体(NTproBNP)、心脏彩超计算室壁运动分数指数(WMSI)及左室射血分数(LVEF);观察病人有无症状性心衰。(2) 全部病人常规于球囊扩张或植入支架前以 zeek 血栓抽吸导管于 IRA 病变节段内反复抽吸 3~5 次或酌情增加抽吸次数,期望达到有效清除血栓负荷和前向血流开通的目的。最佳标准为前向血流开通,可视血栓负荷大部分清除,无浮动性血栓及造影剂持续滞留及 IRA 远端血栓片段残留。冠脉内注射硝酸甘油 50~100 μg 后延时造影,充分判断参照血管直径,如残余狭窄 <70% 或支架能成功通过,尽量直接支架,否则选择合适预扩张球囊予以适度压力扩张(6~14 atm)。支架植入或球囊预扩张开始前,冠脉内注射法舒地尔 4~6 mg,支架释放后造影前再次予以同等剂量法舒地尔注射;如需后扩张,于扩张前再次予以冠脉内同等剂量法舒地尔注射。全部手术过程中控制不必要造影剂使用,减少造影次数,有意识延迟两次造影间隔时间。(3) 判断术后即刻心外膜血管及心肌水平灌注的方法:两名经验丰富的介入医生分析 IRA TIMI 血流分级、TIMI 帧数计数(CTFC)及心肌呈色分级(MBG)。无复流的定义:PCI 后 IRA 在无夹层、血栓、痉挛及远端栓塞的情况下,前向血流 ≤

1 长春市中心医院心内科

通讯作者:郑晓群(1967-)男,主任医师,博士,主要从事心血管介入诊断及治疗研究。

第一作者:隋春兴(1973-)男,副主任医师,硕士,主要从事心血管介入诊断及治疗研究。

TIMI 2 级, MBG ≤ 1 级<sup>[5]</sup>。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS13.0 软件。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 使用成组设计 *t* 检验和方差分析(ANOVA); 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。

**2 结果**

**2.1 三组病人冠脉影像学特征及 PCI 治疗相关资料比较** 全部三组病人都具备发生无复流的冠脉影像学特征, 且因需获得良好支架贴壁及近远端血管参考直径不匹配而采取较高压力的支架释放和(或)后扩张。全部 82 例病人 PCI 术后无复流发

生率为 34.1%, 其中法舒地尔组及替罗非班组 CTFC 计数、TIMI ≤ 2 级发生率比较差异无统计学意义, 而两组均优于非给药组 (*P* < 0.01); MBG ≤ 1 级发生率两组均优于非给药组, 而法舒地尔组亦优于替罗非班组 (*P* < 0.05), 见表 2。

**2.2 术后早期临床评估** 法舒地尔组 CKMB 峰值及术后 1 w 时 NTproBNP、WMSI 明显低于非给药组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.01); 而法舒地尔组与替罗非班组 NTproBNP 及 WMSI 比较无统计学差异 (*P* > 0.05)。替罗非班组及非给药组住院期间各死亡 1 例。

表 1 三组患者基线一般临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	术前血糖 (mmol/L)	术前心功能 Killip ≥ 2 级	再灌注 时间 (min)	术中最低 收缩压 (mmHg)	PCI 前血栓 评分 ≥ 3 分	靶病变残余 狭窄 ≥ 75%	参考血管 直径 (mm)	病变长 度 (mm)	后扩张/支架 释放压力 (atm)
法舒地尔组	29	15.7 ± 2.6	6 (20.6)	518 ± 72	126.3 ± 42.9	11 (37.9)	18 (62.1)	3.71 ± 0.47	28.3 ± 7.3	14.3 ± 2.1
替罗非班组	27	15.3 ± 2.2	5 (18.5)	533 ± 97	131.2 ± 39.9	12 (44.4)	17 (62.9)	3.74 ± 0.44	27.1 ± 8.5	13.9 ± 2.3
非给药组	26	15.5 ± 4.4	5 (19.2)	523 ± 87	106.2 ± 45.1	11 (42.3)	17 (65.4)	3.69 ± 0.41	29.9 ± 10.5	14.2 ± 1.8

表 2 三组患者冠脉造影、PCI 治疗及术后临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	罪犯血管 ( <i>n</i> (%))			术后 CTFC (帧)	TIMI ≤ 2 级	MBG ≤ 1 级	CKMB 峰 值 (U/L)	NTproBNP (pg/ml)	WMSI
		LAD	RCA	LCX		( <i>n</i> (%))	( <i>n</i> (%))			
法舒地尔组	29	11 (37.9)	12 (41.4)	6 (20.7)	29.3 ± 7.9 <sup>1)</sup>	4 (13.7) <sup>1)</sup>	5 (17.2) <sup>1)</sup>	226.1 ± 139.9 <sup>1)</sup>	503.2 ± 209.4 <sup>1)</sup>	1.5 ± 0.12 <sup>1)</sup>
替罗非班组	27	11 (40.7)	11 (40.7)	5 (18.7)	31.3 ± 7.6 <sup>1)</sup>	4 (18.5) <sup>1)</sup>	9 (33.3) <sup>1)2)</sup>	321.1 ± 159.2 <sup>1)</sup>	513.2 ± 210.9 <sup>1)</sup>	1.6 ± 0.23 <sup>1)</sup>
非给药组	26	10 (38.5)	11 (42.3)	5 (19.2)	48.5 ± 6.5	11 (42.3)	14 (53.8)	521.1 ± 167.2	993.2 ± 430.1	1.9 ± 0.18

与非给药组比较: 1) *P* < 0.01; 与法舒地尔组比较: 2) *P* < 0.05

**3 讨论**

慢血流/无复流发生的具体机制仍未完全清楚, 目前认为与远端微栓塞、缺血及再灌注损伤、微循环损伤易感性等有关。PCI 术后的无复流发生率较高, 而对于具有无复流发生高危因素的病人, 其发生率甚至高达 50%, 且一半以上为结构性无复流<sup>[6]</sup>, 严重影响病人的生存率及预后。目前对于无复流尚缺乏有效的治疗方法, 指南中冠脉内或静脉应用腺苷、硝普钠或其他血管扩张剂治疗无复流均为 II b 类适应证<sup>[7]</sup>, 因此对于 PCI 术中出现的无复流更应重在预防。本研究中, 三组病人都于术前及术中应用可能预防无复流的药物, 结果显示法舒地尔组心肌水平灌注优于非药物组及替罗非班组, 且心外膜血管灌注亦优于非给药组。法舒地尔能相对有效减少无复流的发生, 改善病人的早期预后, 但较替罗非班组未显示出 NTproBNP 明显下降及 WMSI 改善, 考虑原因可能为 STEMI 病人 BNP 分泌存在时相性, 并不完全取决于左室收缩功能; 而后者为半定量指标, 受主观因素影响较大。

除微栓塞作为目前主要的无复流机制外, 缺血及再灌注损伤在无复流的发生中亦起到重要作用, Rho 激酶及相应的 ROCK 信号途径在急性心肌缺血及再灌注损伤中的作用也是近年来的研究热点。Rho 激酶除通过调节肌球蛋白轻链磷酸化而影响细胞形态和功能外, 另一个重要的作用靶点就是 ROCK 蛋白。RhoA 通过调整 ATP/GTP 与 ROCK 蛋白的 RBD 结构域结合, RhoE 通过竞争性地与 RBD 结构域结合调整 ROCK 蛋白活性; 而 ROCK 通过数十种蛋白底物发挥其生物学效应。在长时

间缺血及缺血再灌注期间观察到 ROCK 活性显著升高, 而研究表明 Rho 激酶抑制剂 FH 具有拟预缺血效应与拟缺血后处理的作用, 可在一定程度上改善再灌注时心脏微循环, 减少无复流的发生; 另外, FH 同样可通过抑制 Rho/ROCK 途径抑制冠脉痉挛反应<sup>[8]</sup>。但上述作用均表现出明显的剂量依赖性, 目前认为中等剂量法舒地尔 (1.0 mg/kg) 静脉给药即可发挥上述作用, 大剂量 (10 mg/kg) 虽可发挥更大疗效, 但会产生明显降压效应。本研究中尝试冠脉内给药, 以期尽快达到作用位点, 且在相对小的剂量下发挥同样作用, 避免低血压的发生。

综上, 慢血流/无复流是多种机制共同作用的结果, 联合不同作用机制药物及术中采用有效血栓抽吸、规范 PCI 操作, 可能会进一步预防无复流的发生。本研究发现冠脉内应用法舒地尔联合替罗非班等措施有相对更好的预防作用及可靠的安全性, 可能为未来的 PCI 治疗提供帮助, 但因样本量少、随访时间短等问题, 仍需进一步研究证实。

**4 参考文献**

- 1 Kiernan TJ, Ruggiero JM, Bernal JM, et al. The no reflow phenomenon in the coronary circulation (J). *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2009; 7(3): 181-92.
- 2 Brosh D, Assali AR, Mager A, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality (J). *Am J Cardiol* 2007; 99(4): 442-5.
- 3 Ali A, Cox D, Dib N, et al. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarc-

tion: 30-day results from a multicenter randomized study (J). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(2): 244-52.

4 王长华 陈韵岱 杨新春 等. 急性心肌梗死急诊介入后无复流的预测模型 (J). *中华急诊医学杂志* 2011; 20(11): 1170-3.

5 Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S *et al*. Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes (J). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(7): 512-7.

6 陈韵岱, 王长华. 急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后无复流

的防治进展 (J). *中国循环杂志* 2010; 25(3): 165-6.

7 中华医学会心血管分会介入心脏病学组. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012 (J). *中华心血管病杂志* 2012; 40(4): 271-7.

8 Hamid SJ, Bower HS, Baxter GF. Rho kinase activation plays a major role as a mediator of irreversible injury in reperfused myocardium (J). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292(6): 2563-5.

(2014-01-15 修回)

(编辑 徐杰)

## 血清促甲状腺激素浓度与分化型甲状腺癌的相关性

翁端舜 (湖北省医药学院第五临床医学院 随州市中心医院 湖北 随州 441300)

**摘要** 目的 探讨血清促甲状腺激素(TSH)浓度与分化型甲状腺癌(DTC)之间的相关性。方法 回顾性分析441例行甲状腺手术患者临床资料,其中良性肿瘤患者302例,DTC患者139例,TSH浓度<0.28 mIU/L者17例,0.28~1.45 mIU/L者113例,1.46~2.28 mIU/L者125例,2.29~4.19 mIU/L者137例,≥4.2 mIU/L者49例,分析TSH与DTC间的相关性。结果 良性肿瘤组患者年龄及肿瘤直径、TSH浓度与DTC组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ );TSH浓度<0.28 mIU/L时DTC发病率最低,≥4.2 mIU/L时最高,随着TSH浓度升高DTC发病率随之升高( $P<0.05$ );TSH浓度在TNM分期Ⅲ~Ⅳ期患者中明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者( $P<0.05$ ),肿瘤直径<2 cm、2~3.9 cm、≥4 cm时TSH浓度比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。滤泡状癌、乳头状癌TSH浓度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );Pearson相关性分析,TSH在参考值范围内对其浓度升高与DTC发病率呈正相关( $P<0.05$ ),DTC患者肿瘤直径、临床分期与TSH浓度呈正相关( $P<0.05$ )。结论 随着血清TSH浓度升高,DTC患病风险增高,TSH浓度与患者肿瘤直径、临床分期关系密切。

**关键词** 分化型甲状腺癌;促甲状腺激素

(中图分类号) R736.1 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2015)04-0962-02; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.04.044

甲状腺癌的病因及发病机制迄今为止临床上尚未完全研究清楚,但是认为可能与基因突变、内分泌激素、遗传因素、放射性射线等有关<sup>[1-3]</sup>,其中血清促甲状腺激素(TSH)浓度与甲状腺癌的相关性是近年来临床研究热点。许多研究<sup>[2-4]</sup>均提示TSH在甲状腺癌中可能起到非常重要的作用。本研究通过对我院诊治的分化型甲状腺癌(DTC)。患者临床资料进行分析,旨在探讨血清TSH浓度与DTC之间的相关性。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2008年1月至2012年12月因甲状腺结节在我院住院并且行手术治疗的各类甲状腺手术患者1829例,均在手术前接受过常规体格检查、甲状腺多普勒超声检查、血清TSH检测,术后常规进行病理检查。将术前口服甲状腺素制剂治疗、接受放射性碘治疗、术后病理证实为ATC、髓样细胞癌、淋巴瘤、T3及T4水平异常者剔除,最终有441例患者入选本研究。按照良恶性性质分组,其中良性肿瘤患者302例,男24例,女278例,年龄61~78岁;DTC患者139例,男16例,女123例,年龄62~81岁。按照TSH浓度分组,其中<0.28 mIU/L者17例,0.28~1.45 mIU/L者113例,1.46~2.28 mIU/L者125例,2.29~4.19 mIU/L者137例,≥4.2者49例。DTC患者TNM分期Ⅰ~Ⅱ期96例,Ⅲ~Ⅳ期43例;肿瘤直径<2 cm者93例,2~3.9 cm者40例,≥4 cm者6例;滤泡

状癌11例,乳头状癌128例。

**1.2 方法** 患者术前常规检测TSH,抽取外周静脉血2 ml于无抗凝剂的试管内,进行离心处理取得血清,以放射免疫法检测TSH浓度,参考值0.28~4.2 mIU/L。

**1.3 统计学方法** 应用SPSS17.0软件进行分析,计数资料采用率表示进行 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示进行 $t$ 检验或方差分析,采用Pearson相关性分析。

### 2 结果

**2.1 良性肿瘤组与DTC组年龄、性别、肿瘤直径、TSH浓度比较** 良性肿瘤组患者年龄及肿瘤直径大于DTC组,TSH浓度低于DTC组(均 $P<0.05$ ),两组患者性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 良性肿瘤组与DTC组年龄、性别、肿瘤直径、TSH浓度比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	男/女 (n)	年龄 (岁)	肿瘤直径 (cm)	TSH (mIU/L)
良性肿瘤组	302	24/278	66.23±7.40	2.54±0.06	2.28±0.26
DTC组	139	16/123	62.50±4.33	2.03±0.14	3.59±1.87
$\chi^2/t$ 值		1.47	5.52	53.56	11.94
P值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

**2.2 不同TSH浓度时DTC发病率比较** TSH浓度不同时DTC在全部入选患者中发病率不同,随着TSH浓度增高发病

第一作者:翁端舜(1962-)男,副主任医师,主要从事普外科工作。