

渐进缺血后适应对经皮冠状动脉介入术患者心脏的保护作用

于宗良 许浩军 朱建中 顾明 王俊锋 周伟伟 汪强 谷惠敏
(昆山市第一人民医院, 江苏大学附属昆山医院心血管内科, 江苏 昆山 215300)

【摘要】 目的 探讨直接经皮冠状动脉(冠脉)介入术(PPCI)中渐进缺血后适应(IP)再灌注对 ST 段抬高型急性心肌梗死(STEMI)再灌注损伤的保护作用。方法 选择 2011 年 2 月至 2014 年 8 月在江苏昆山市第一人民医院、江苏大学附属昆山医院内科住院行 PPCI 的 STEMI 患者 102 例,将患者按随机数字表法分为 IP 组 32 例、渐进 IP 组 30 例、常规再灌注组 40 例。IP 组开通梗死相关血管后,通过预扩张球囊充盈/撤压时间为 1 min/1 min,循环 3 次,然后予以持续再灌注;渐进 IP 组实施 IP 的时间呈渐进变化,即在 3 次球囊充盈/撤压时间分别为 1 min/1 min、30 s/30 s、15 s/15 s;常规再灌注组闭塞血管开通后持续恢复冠脉供血。比较 3 组相关导联再灌注心律失常发生率、ST 段回落率、校正心肌梗死溶栓治疗(TIMI)帧数(CTFC)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)峰值、左室射血分数(LVEF)的变化,并随访不良事件的发生情况。结果 3 组基线资料均衡,有可比性。渐进 IP 组频发室性期前收缩(室早)发生率明显低于常规再灌注组[30.0%(9/30)比 55.0%(22/40), $P < 0.05$], IP 组[34.4%(11/32)]室早发生率虽低于常规再灌注组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。IP 组和渐进 IP 组室性心动过速(室速)发生率明显低于常规再灌注组[15.6%(5/32)、13.3%(4/30)比 40.0%(16/40),均 $P < 0.05$]。IP 组、渐进 IP 组心室纤颤、心动过缓、窦性停搏的发生率均低于常规再灌注组,但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。IP 组、渐进 IP 组 ST 段回落率、CTFC、CK-MB 峰值均明显低于的常规再灌注组[ST 段回落:(56.7 ± 18.3)%、(57.3 ± 21.5)% 比 (44.6 ± 21.6)%; CTFC(帧): 25.47 ± 5.37 、 24.46 ± 6.41 比 31.62 ± 7.56 ; CK-MB 峰值(U/L): 126.3 ± 78.5 、 121.6 ± 82.5 比 147.4 ± 72.5 ; 均 $P < 0.05$],且以渐进 IP 组作用更优。IP 组、渐进 IP 组 LVEF 水平均高于常规再灌注组(0.507 ± 0.042 、 0.511 ± 0.062 比 0.497 ± 0.062),但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。常规再灌注组因反复室颤不能纠正死亡 1 例,无复流死亡 1 例。3 组均各有 1 例患者术后 4 周内死亡,其中常规再灌注组 1 例为难治性心衰,IP 组的 2 例均考虑为亚急性支架内血栓形成。各组均无严重出血事件的发生。结论 渐进 IP 能更显著减轻 STEMI 患者 PPCI 术中的心肌再灌注损伤。

【关键词】 缺血后适应; 渐进; 血管成形术; 直接经皮冠状动脉介入

Cardioprotective effects of gradual ischemic postconditioning in percutaneous coronary intervention
Yu Zongliang, Xu Haojun, Zhu Jianzhong, Gu Ming, Wang Junfeng, Zhou Weiwei, Wang Qiang, Gu Huimin.
Department of Cardiology, the First People's Hospital of Kunshan Affiliated to Jiangsu University, Kunshan 215300, Jiangsu, China

Corresponding author: Yu Zongliang, Email: zongliang-yu@163.com

【Abstract】 Objective To observe the protective effect of gradual ischemic postconditioning (IP) capable of improving reperfusion on reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI). **Methods** 102 in-patients with STEMI undergoing PPCI in the Department of Cardiology in the First People's Hospital of Kunshan City Affiliated to Jiangsu University from February 2011 to August 2014 were enrolled in this study. They were divided into three groups by a random number table: IP group (32 cases), gradual IP group (30 cases) and routine reperfusion group (40 cases). In IP group, after the opening of the infarction related blood vessel, ischemic postconditioning within the first minute of arterial reperfusion was made through three episodes of 1 minute inflation and 1 minute pressure withdrawn of an angioplasty balloon, and then persistent reperfusion was carried out. In the gradual IP group, the patients received three times of gradual angioplasty balloon inflation and denation, 1 minute/1minute, 30 seconds/30 seconds and 15 seconds/15 seconds respectively, presenting the gradual change of IP time. In the routine reperfusion group, after the opening of blocked blood vessel, the patients underwent routine PCI to persistently recover the coronary artery blood supply. The changes of related lead ST segment regression (Sum-STR), incidence of reperfusion arrhythmia, corrected thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) frame count (CTFC), peaks of MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), left ventricular ejection fraction (LVEF) and frequency of adverse events in follow-up period were compared among the three groups. **Results** The baseline characteristics were comparable in three groups. The incidence of ventricular premature beats was significantly lower in gradual IP group than that in routine reperfusion group [30.0% (9/30) vs. 55.0% (22/40), $P < 0.05$], and although the

incidence of ventricular premature beats was lower in IP group than that in routine reperfusion group [34.4% (11/32) vs. 55.0% (22/40)], no statistically significant difference was found ($P > 0.05$). The incidence of ventricular tachycardia was significantly lower in IP and gradual IP groups than that in routine reperfusion group [15.6% (5/32), 13.3% (4/30) vs. 40.0% (16/40), both $P < 0.05$]. The incidences of ventricular fibrillation, bradyarrhythmia and sinus arrest were lower in IP group and gradual IP group than those in routine reperfusion group, but no statistically significant differences were found (all $P > 0.05$). In IP group and gradual IP group, the Sum-STR incidence, CTFC, CK-MB peaks were lower than those of routine reperfusion group [Sum-STR: (56.7 ± 18.3)%, (57.3 ± 21.5)% vs. (44.6 ± 21.6)%; CTFC: 25.47 ± 5.37, 24.46 ± 6.41 vs. 31.62 ± 7.56; CK-MB peaks (U/L): 126.3 ± 78.5, 121.6 ± 82.5 vs. 147.4 ± 72.5; all $P < 0.05$], the effect of gradual IP group being the best among the three groups. The levels of LVEF were slightly higher in IP and gradual IP groups than the level in routine reperfusion group (0.507 ± 0.042, 0.511 ± 0.062 vs. 0.497 ± 0.062), but no statistically significant difference was found (both $P > 0.05$). In routine reperfusion group, one patient died because the ventricular fibrillation could not be corrected and another one died of no-reflow during operation. Each group had 1 patient died during the 4 weeks of follow-up after operation, in the routine reperfusion group, one died of refractory heart failure, and the cause of death of other two patients, one in IP group and another in gradual IP group, was considered due to subacute thrombosis in stent. Major bleeding events were not found in each group. **Conclusion** Gradual IP can ameliorate myocardial reperfusion injury more significantly in patients with STEAMI undergoing PPCI.

【Key words】 Ischemic postconditioning; Gradual; Coronary Intervention; Primary percutaneous coronary intervention

缺血后适应 (IP) 可以有效减轻再灌注损伤, 已经广泛应用于临床^[1-2]。直接经皮冠状动脉介入术 (PPCI) 可以快速、持续开通梗死相关的冠状动脉 (冠脉), 恢复缺血心肌的再灌注, 是抢救急性心肌梗死 (AMI) 最有效的方法, 也是临床研究、实施后适应的主要领域^[3-4]。IP 的心脏保护作用与实施模式有很大的关系^[5], 但目前尚未明确最佳模式, 临床研究结果也不一致。本研究在 PPCI 术中尝试采用渐进 IP 模式改良再灌注, 观察其对心肌缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤的保护作用, 以探索更好的 IP 模式, 进一步提高 AMI 的救治效果。

1 资料与方法

1.1 病例纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准: AMI 诊断符合 2009 年 12 月中华医学会心血管病学会、中华心血管病杂志编辑委员会提出的诊断标准^[6]; 患者发病至行急诊冠脉造影时间 < 12 h, 且造影显示梗死相关血管血流心肌梗死溶栓治疗 (TIMI) 0 级和其远端无侧支循环逆灌注者。

1.1.2 排除标准: ① 急性非 ST 段抬高型心肌梗死者; ② 术前进行溶栓者; ③ 有陈旧性心肌梗死、经皮冠状动脉介入术 (PCI) 及冠脉旁路移植术 (CABG) 史者; ④ 心源性休克、室间隔穿孔、二尖瓣腱索或乳头肌断裂者; ⑤ 血栓负荷重、病变解剖结构不适合行 PCI 治疗者; ⑥ 冠脉造影显示病变血管血流 TIMI ≥ 1 级或远端有侧支循环逆灌注者。

1.2 研究对象及分组: 选择 2011 年 2 月至 2014 年 8 月在江苏省昆山市第一人民医院、江苏大学附属昆山医院心内科住院行 PPCI 的 ST 段抬高型 AMI

(STEAMI) 患者 102 例, 发病到 PPCI 开始时间均在 12 h 内。其中男性 65 例, 女性 37 例; 年龄 32 ~ 81 岁, 平均 (63.2 ± 13.3) 岁。将患者按随机数字表法分为 IP 组 (32 例)、渐进 IP 组 (30 例) 和常规再灌注组 (40 例)。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗均取得患者或家属知情同意。

1.3 方法: 入选患者常规行血生化等检测, 记录术前及术后 1 h 的 18 导联心电图。经右侧桡动脉或股动脉以 Judkins 法行左、右冠脉造影以确定病变血管, 并行 PPCI (必要时置入支架), 合并多支血管病变者原则上只对梗死相关血管实施 PCI。围手术期常规给予氯吡格雷、阿司匹林、肝素钠、替罗非班抗凝、抗血小板, 根据病情并给予血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、β 受体阻滞剂、硝酸酯类及他汀类调脂药物等治疗。

1.3.1 IP 组: 球囊开通血管后 1 min 内, 再次低压 (304 ~ 405 kPa) 充盈球囊中断病变血管供血 1 min, 如此通过球囊充盈 / 撤压 1 min, 完成病变血管的再灌注 / 再闭塞循环 3 次, 然后给予持续再灌注。

1.3.2 渐进 IP 组: 通过时间的渐进变化而实施 IP, 即 3 次球囊充盈 / 撤压时间分别为 1 min / 1 min、30 s / 30 s、15 s / 15 s, 其余均同 IP 组。

1.3.3 常规再灌注组: PPCI 后病变血管开通后持续灌注供血。

3 组患者冠脉开通后根据血管残存病变情况, 决定是否需要植入支架。造影显示病变血管远端前向血流达 TIMI 3 级、残余狭窄 < 20%、无严重并发症发生即为 PPCI 成功的标准。

1.4 观察指标: ① 再灌注心律失常发生情况: 由心内科医生记录各组病变血管再灌注后 5 min 内, 频发室性期前收缩(室早)、室性心动过速(室速)、心室纤颤(室颤)、心动过缓(心率 < 50 次/min) 及窦性停搏等的发生率。② 心电图相关导联 ST 段的回落情况: 测量术前与术后梗死相关所有导联 ST 段抬高总和(Sum-ST) 计算其回落率(Sum-STR)。③ 冠脉血流速度: 应用校正 TIMI 帧数(CTFC) 评价冠脉血流速度。④ 心肌酶变化: 术后 3 d 内每 8 h 取静脉血 1 次, 用自动生化分析仪测定肌酸激酶同工酶(CK-MB) 水平, 监测其动态变化, 比较各组峰值。⑤ 心脏射血功能: 术后 4 周行超声心动图检查, 监测左室射血分数(LVEF)。⑥ 不良事件发生情况。

1.5 统计学分析: 使用 SPSS 19.0 统计软件处理数据, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料(表 1): 3 组患者性别、年龄、冠心病危险因素、术前血压、术前心率、接受 PPCI 时间、梗死相关血管数量分布等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 有可比性。

2.2 再灌注心律失常发生率(表 2): IP 组和渐进

IP 组心律失常发生率均低于常规再灌注组, 其中频发室早、室速的发生率比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 以渐进 IP 组最低。

2.3 各组 ST 段回落率、CTFC、LVEF 及 CK-MB 峰值比较(表 2): IP 组和渐进 IP 组 ST 段回落率均明显高于常规再灌注组, 校正 TIMI 帧数、CK-MB 峰值均低于常规再灌注组(均 $P < 0.05$), 3 组 LVEF 的改善则不显著, 但渐进 IP 组较 IP 组有更优的趋势。

2.4 随访不良事件发生情况: 常规再灌注组术中死亡 2 例, 其中反复室颤不能纠正 1 例, 无复流 1 例。3 组均各有 1 例患者术后 4 周内死亡, 其中常规再灌注组 1 例为难治性心衰, IP 组和渐进 IP 组的 2 例均考虑为亚急性支架内血栓形成。各组均无严重出血事件的发生。

3 讨论

IP 是指在一个持续较长时间的急性缺血期后, 在恢复再灌注的初期, 反复短暂实施再灌注 / 缺血方法所产生保护作用的现象。IP 的保护效应与活性氧产生、脂质过氧化及细胞 / 线粒体内钙超载等减少有关。IP 还通过激活再灌注损伤补救激酶途径, 即激活磷脂酰肌醇 3 激酶-Akt 或细胞外信号调节蛋白激酶(ERK), 最终作用于线粒体和 K^+ 通道, 减少线粒体通透性转换孔道开放和增加 K^+ 通道开放, 抵抗细胞内和线粒体内钙超载、氧化应激反应和

表 1 3 组患者的一般临床资料

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	吸烟 [例(%)]	总胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性						
常规再灌注组	40	26	14	62.8 ± 12.2	22(55.0)	13(32.5)	14(35.0)	5.12 ± 0.36	3.62 ± 0.76
IP 组	32	20	12	63.5 ± 11.6	17(53.1)	10(31.2)	10(31.2)	5.07 ± 0.25	3.58 ± 0.79
渐进 IP 组	30	21	9	63.7 ± 10.3	17(56.7)	10(33.3)	9(30.0)	5.14 ± 0.28	3.47 ± 0.68

组别	例数 (例)	术前收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	术前舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	术前心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	接受 PPCI 时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	前降支闭塞 [例(%)]	回旋支闭塞 [例(%)]	右冠脉闭塞 [例(%)]
常规再灌注组	40	117.8 ± 27.5	77.6 ± 17.4	82.2 ± 14.0	5.52 ± 2.32	22(55.0)	7(17.5)	11(27.5)
IP 组	32	116.4 ± 28.3	76.8 ± 18.5	81.3 ± 13.0	5.61 ± 1.92	17(53.1)	5(15.6)	10(31.2)
渐进 IP 组	30	118.1 ± 31.2	78.8 ± 17.5	82.4 ± 14.0	5.72 ± 2.02	16(53.3)	4(13.3)	10(33.3)

注: 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 各组再灌注心律失常发生率及心电图 ST 段回落百分比、CTFC、心功能、CK-MB 峰值比较

组别	例数 (例)	心律失常发生率 [% (例)]					ST 段回落率 (%, $\bar{x} \pm s$)	CTFC (帧, $\bar{x} \pm s$)	LVEF ($\bar{x} \pm s$)	CK-MB 峰值 (U/L, $\bar{x} \pm s$)
		频发室早	室速	室颤	心动过缓	窦性停搏				
常规再灌注组	40	55.0(22)	40.0(16)	10.0(4)	24.5(9)	17.5(7)	44.6 ± 21.6	31.62 ± 7.56	0.497 ± 0.062	147.4 ± 72.5
IP 组	32	34.4(11)	15.6(5) ^a	3.1(1)	12.5(4)	3.1(1)	56.7 ± 18.3 ^a	25.47 ± 5.37 ^a	0.507 ± 0.042	126.3 ± 78.5 ^a
渐进 IP 组	30	30.0(9) ^a	13.3(4) ^a	3.3(1)	10.0(3)	3.3(1)	57.3 ± 21.5 ^a	24.46 ± 6.41 ^a	0.511 ± 0.062	121.6 ± 82.5 ^a

注: 与常规再灌注组比较, ^a $P < 0.05$

ATP 耗竭,保护血管内皮功能、抑制炎症反应过程等机制来减轻再灌注损伤^[7-12]。PPCI 是治疗 STEAMI 最有效的方法,通过早期持续开通闭塞的冠脉,恢复有效再灌注,进而挽救缺血濒临死亡的心肌。然而,再灌注损伤降低了治疗的有效性,甚至引起死亡。PPCI 术中实施 IP 可有效减轻再灌注损伤,保护心功能^[1-4]。

本研究发现,PPCI 术中采用渐进式 IP 再灌注后,心律失常发生率较常规 IP 模式组降低更明显,心肌的血流灌注及心功能恢复均更好。

目前认为 IP 的保护效果主要取决于以下 3 个因素:一是缺血结束至后适应开始的时间;二是后适应处理过程中每次短暂灌注/缺血的时间;第三为处理中灌注/缺血的循环次数也会产生影响^[5]。临床研究应用 IP 的结果尚不理想^[2,13],也不一致,主要与不同 IP 的模式有关。现有研究表明,实施常用、相对标准的 IP 模式,即在心肌缺血 6 h 内,以 1 min/1 min 或 30 s/30 s 的固定时间间隔、循环 3 次的后适应模式,心脏保护作用较好^[1-5]。本研究所采用的渐进 IP 模式,使再灌注心律失常发生率、心肌灌注水平、ST 段回落率、CK-MB 峰值及心功能的恢复都优于常规再灌注组,证实了其有效的心脏保护作用。

探索最佳的后适应模式,最大限度地减少再灌注损伤、改善患者预后,是当今研究的热点^[1-5,13]。有研究发现,渐进延长再灌注模式较常用模式可更大程度地激活 ERK1/2,抑制 p38/c-Jun 氨基末端激酶/丝裂素活化蛋白激酶(JNK/MAPK)和线粒体凋亡途径,继而进一步影响细胞凋亡途径的激活,减少心肌细胞坏死,心脏保护作用更优^[14]。本研究尝试把渐进 IP 模式应用于临床,发现其能更有效地减轻再灌注心律失常,改善心肌灌注,降低心肌酶水平,心脏保护作用较常规模式有更优的趋势。可能与该模式能更有效地减轻再灌注损伤和术中心肌缺血的时间相对较短等有关。

综上所述,本研究结果表明,PPCI 术中采用渐

进 IP 模式可更有效地降低急性心肌 I/R 损伤,显著降低了术中风险,有望进一步改善患者预后,为提高 PPCI 的疗效进行了有益的尝试。但由于观察病例数较少,周期短,尚需大规模的临床研究更深入地探讨渐进 IP 模式的保护作用。

参考文献

- [1] Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart [J]. *Circulation*, 2005, 112(14): 2143-2148.
- [2] Gerczuk PZ, Kloner RA. An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(11): 969-978.
- [3] Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N, et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(1): 34-41.
- [4] 刘同库, Mishra AK, 丁福祥. 心肌缺血后处理对急性 ST 段抬高型心肌梗死再灌注损伤的保护作用 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(1): 35-39.
- [5] Penna C, Mancardi D, Raimondo S, et al. The paradigm of postconditioning to protect the heart [J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(2): 435-458.
- [6] 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. 经皮冠状动脉介入治疗指南(2009) [J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(1): 4-25.
- [7] Perrelli MG, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species [J]. *World J Cardiol*, 2011, 3(6): 186-200.
- [8] 陈江斌, 黄从新, 唐其柱, 等. 急性心肌梗死早期再灌注对心室肌易损性的电生理影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2000, 12(3): 142-144.
- [9] 李娜, 王焱林, 王成天, 等. 血红素氧合酶-1 基因转染对大鼠心肌缺血/再灌注损伤诱导心肌细胞凋亡的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21(6): 325-328.
- [10] 李国福, 贾佳, 符加红, 等. 异氟烷预处理或后处理对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(6): 431-435.
- [11] 袁敏, 郭航远, 彭放, 等. 参麦注射液对急诊冠状动脉介入治疗术后心肌缺血/再灌注损伤的干预效应 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(5): 284-286.
- [12] 高丽华, 何洪月, 胡亚力. 单用替罗非班与联用地尔硫卓对经皮冠状动脉介入治疗后逆转无复流现象的疗效比较 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(5): 304-305.
- [13] Tarantini G, Favaretto E, Marra MP, et al. Postconditioning during coronary angioplasty in acute myocardial infarction: the POST-AMI trial [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 162(1): 33-38.
- [14] 张国明, 王禹, 李天德, 等. 后适应渐进模式通过线粒体途径减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(6): 539-544.

(收稿日期: 2015-04-07)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对关键词的有关要求

关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 2~5 个关键词。中英文关键词应一致。

关键词尽量从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取,中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,建议排在最后。

医脉通中英文 MeSH 检索网址: <http://mesh.medlive.cn/>