

急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的疗效与安全性

王云飞 华琦 李静

首都医科大学宣武医院心脏中心 (北京 100053)

【摘要】 对于急性 ST 段抬高型心肌梗死患者, 早期的再灌注治疗能有效开通梗死相关血管, 减少心肌损伤, 促进心功能的恢复。本文就近年来急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的发展进行综述, 分析心肌梗死溶栓治疗的优势和需要解决的问题。

【关键词】 急性心肌梗死; 再灌注治疗; 溶栓

【中图分类号】 R973.2; R542.22

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.04.011

Efficacy and safety of thrombolytic therapy for acute ST elevation myocardial infarction

Wang Yun-fei, Hua Qi, Li Jing. Department of Cardiovascular, Xuanwu Hospital. Beijing 100053, China

【Abstract】 For patients with acute ST elevation myocardial infarction, early reperfusion therapy can recanalize infarction related artery, minimize myocardial injury, improve cardiac function. This article reviews the progress of thrombolytic therapy for acute ST elevation myocardial infarction, analyze the advantages and problems need to be solved on thrombolytic therapy.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Reperfusion therapy; Thrombolysis

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 的发生多为冠状动脉粥样硬化斑块破裂导致急性血栓形成, 堵塞管腔所致, 因此, 尽早、充分、持续开通梗死相关血管 (infarction related artery, IRA), 恢复血流灌注, 有助于缩小梗死面积, 改善预后^[1-2]。急性心肌梗死的再灌注治疗主要包括急诊经皮冠脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 和溶栓治疗。介入治疗能够迅速有效地开通梗死相关血管, 减少心肌缺血坏死, 改善远期预后, 已经成为 STEMI 再灌注治疗的主要手段。而溶栓治疗则简便易行, 其有效性及安全性在长期的临床实践中已经得到了证实, 目前仍被应用于临床。

1 溶栓治疗的特点和临床应用

1.1 溶栓治疗机制

体内纤溶系统通过纤溶作用和抗纤溶作用

维持着一种平衡状态。其中纤溶作用的实现与血液中两种重要的纤溶酶原激活剂有关, 包括组织型纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator, t-PA) 和尿激酶纤溶酶原激活剂 (urokinase-type plasminogen activator, u-PA)。与 u-PA 相比, t-PA 通过其特有的赖氨酸结合部位, 特异性与纤维蛋白结合, 发挥血栓溶解作用。溶栓疗法就是应用外源性纤溶酶原激活剂促使纤溶酶原变为有活性的纤溶酶, 溶解血栓, 从而开通闭塞的冠状动脉, 恢复心肌血流灌注。

1.2 溶栓治疗的有效性

溶栓是急性心肌梗死重要的治疗手段, 一些大型临床试验, 如 ASSETC^[3] 研究了 13318 例急性心肌梗死的患者, 分别予以溶栓治疗及保守治疗, 分析两组病人的 30d 病死率, 结果分别为 7.2% 和 9.8%, 相对减少 26%。

* 通信作者: 李静 Email:shpxbb@sina.com

选择再灌注治疗的时机非常重要^[4-6], 较早的治疗会得到较好的预后。Bonnefoy 等^[7]的研究表明, 如果发病在 2 h 之内, 溶栓治疗与直接 PCI 治疗 5 年内全因死亡率分别为 5.8% 和 11.1%。FTT 试验^[8]回顾性分析了 45000 例溶栓患者的资料, 结果显示, 与保守治疗相比, 能够在发病 0 ~ 6 h 内溶栓的患者死亡率减少 3%, 在 7 ~ 12 h 内溶栓的患者死亡率减少 2%, 13 ~ 18 h 内溶栓的患者死亡率减少低于 1%, 而且疗效不确定。

很多患者自身方面的因素比如年龄、性别、心肌梗死的部位、症状持续时间等对 PCI 疗效也有很大影响。Kumbhani 等^[9]的研究表明, 年轻、前壁心肌梗死以及症状持续时间较长的患者 PCI 相关延迟时间超过 40 min, 直接 PCI 获益即可消失。而对于老年及非前壁心肌梗死的患者, 直接 PCI 延迟时间 100 min 后依然存在优势。溶栓治疗的时间优势使其在心肌梗死治疗中发挥着无可替代的作用。

目前认为, 溶栓治疗具有时间依赖性的原因^[10]: 急性心肌梗死是心肌细胞不可逆性坏死的蔓延发展, 随着缺血时间延长, 心肌坏死的范围不断扩大; 缺血时间越长, 侧支循环保护心肌的作用越差; 随着缺血时间的延长, 血栓的性质和结构发生改变, 由纤维蛋白和红细胞形成红色血栓转变为由纤维蛋白胶凝块组成的质地较硬的陈旧血栓, 溶栓更加困难。

2 溶栓治疗药物的疗效评价

溶栓治疗在急性心肌梗死治疗中占有重要的地位。选择合适的溶栓药物对于溶栓治疗至关重要, 理想的溶栓剂应具备: 再灌注率高且可以迅速起效; 出血的发生率低; 再通血管再闭塞发生率低; 没有抗原性, 可以重复使用。这就要求溶栓剂对纤维蛋白的特异性强, 而且不会被纤溶酶原激活抑制剂 (PAI-1) 所抑制。

2.1 溶栓药物的发展

溶栓药物的发展大致分为 4 代。第一代溶

栓剂^[11]以尿激酶和链激酶为代表, 均属非选择性纤溶药。此类药物溶栓能力强, 但无溶栓特异性, 可降解血中纤维蛋白原, 造成全身纤溶状态, 患者往往由于血浆纤维蛋白原水平降低, 导致严重出血等不良反应。其中链激酶有免疫原性, 可能引起药物抗性和变态反应。第二代溶栓剂^[11]以 t-PA 为代表, 属相对选择性纤溶药, 主要包括 t-PA, 尿激酶原等。此类溶栓药物不会造成全身纤溶亢进, 可以选择性溶栓。因此, 出血并发症的发生率较第一代溶栓药明显减少, 但是短时间大剂量应用会造成其对纤维蛋白的相对选择性下降, 导致其他部位出血。第二代溶栓药的半衰期均较短, 要把握好药物的应用剂量。第三代溶栓剂^[12]以瑞替普酶、替尼普酶、兰替普酶为代表, 大部分是对前两代溶栓药物进行改造的产物, 另外包括一些正在研究的靶向溶栓剂、嵌合体溶栓剂等新型溶栓剂, 此类溶栓药物溶栓能力强, 有选择性溶栓作用, 半衰期长, 溶栓快速, 与第二代溶栓剂相比, 血浆清除率低, 可以单次给药, 无需调整剂量, 安全性好。第四代溶栓剂^[12]以 XR5118 和 PUW 为代表, XR5118 和 PUW 分别是海洋微生物及植物中提取出的 PAI-1 合成抑制剂, 通过抑制 PAI-1 的合成, 升高血浆中 t-PA 的浓度, 发挥溶栓作用。此类药物不良反应小、半衰期长、可以经口服给药, 价格低廉, 不过目前尚未临床应用。

2.2 常见溶栓剂的循证医学

2.2.1 尿激酶 目前我国指南建议^[2]应用 150 万 U, 30 ~ 60 min 内静脉滴注, 无需负荷剂量。有研究根据病人体重等因素将 100 ~ 200 万 U 尿激酶溶于 100 mL 生理盐水中静脉滴注溶栓, 90 min 行冠脉造影检查, 结果示血管开通率 72.6%^[13]。

2.2.2 阿替普酶 常采取 90 min 给药法, 首先 15 mg 阿替普酶静脉推注, 然后 50 mg 阿替普酶于 30 min 内静脉滴注, 最后 35 mg 于 60 min 内静脉滴注 (总量不超过 100 mg)。GUSTO 研究^[14]将 40000 多例心肌梗死患者随机分为阿替普酶治疗组及链激酶治疗组, 阿替普酶组采用 90 min 给

药法, 链激酶组采用 150 万 U 于 60 min 内静脉滴注, 30 d 全因死亡率分别为 6.3% 和 7.3%, 阿替普酶组治疗总有效率为 95.46%, 冠脉血管再通率为 75.00%, 明显高于对照组的 88.37% 和 62.79%, 证实了阿替普酶的良好效果。

2.2.3 替奈普酶 Armstrong 等^[15]将 1882 例急性心肌梗死患者随机分为替奈普酶组及 PCI 组, 替奈普酶组按体重计算剂量, 体重若小于 60kg, 取 30 mg 该药溶于 10mL 生理盐水中静脉推注, 体重每增加 10kg, 替奈普酶剂量增加 5mg, 最高不超过 50mg。结果显示 PCI 组 939 例患者有 116 例 (12.4%) 发生主要心血管事件 (包括全因死亡、休克、充血性心力衰竭及 30d 内再梗死); 替奈普酶组 943 例患者有 135 例 (14.3%) 发生主要心血管事件 (相对危险为 0.86, 95% CI: 0.68 ~ 1.09, $P = 0.21$), 两者出血事件的发生率分别为 6.5% 和 4.8% ($P=0.11$)。

2.2.4 瑞替普酶 采用 10 U+10 U 分两次静脉注射, 每次均缓慢静脉推注, 时间大于 2min, 两次推注间隔 30min。Panduranga 等^[16]将 1538 例急性心肌梗死患者分别采用链激酶、瑞替普酶、替奈普酶溶栓治疗, 替奈普酶按上述方法给药, 结果 1 个月内 3 组死亡率分别为 4.2%、1.7% 和 0.8% ($P=0.014$)。替奈普酶疗效明显优于传统的链激酶, 有较高的临床应用价值。

2.2.5 重组葡激酶 我国急性心肌梗死再灌注治疗协作组的一项研究将 210 例 STEMI 患者随机分为 r-Sak 溶栓组 ($n=104$) 和 rt-PA 溶栓组 ($n=106$), r-Sak 组首先 r-Sak 3 mg 静脉推注, 之后 12 mg 静脉输注 30min, 总量 15 mg^[17]。rt-PA 组首先 8 mg 静脉注射, 之后 42 mg 静脉输注 90min, 总量 50 mg。结果用药 90 min 冠状动脉血管再通率 (TIMI 2-3 级) r-Sak 组 77.8%, rt-PA 组 63.6% ($P=0.0277$), r-sak 组高于 rt-PA 组; 1 个月内全因死亡率分别为 8.7% 和 5.7% ($P=0.3997$), 两组间差异无统计学意义。证明 r-Sak 安全有效, 且疗效优于 rt-PA。

3 溶栓治疗的不良反应及局限性

尽管溶栓治疗的有效性和安全性已经被广泛证实, 但其仍然存在不足之处。

3.1 出血

在急性心肌梗死患者中较多, 特别是颅内出血发生率为 0.9% ~ 1.0%^[2], 将会严重危及到患者的生命。Armstrong 等^[15]的研究中纤溶组和直接 PCI 组的出血率分别为 6.5% 和 4.8% ($P=0.11$)。在两个研究组中, 分别有 2.9% 及 2.3% 的患者因为出血需要接受输血治疗 ($P=0.47$), 输血率也相似。针对我国患者, 梁峰等^[18]入组了 110 例 STEMI 6 h 内的患者, 分为 TNK-tPA 组 ($n=58$) 和 rt-PA 组 ($n=52$), 结果中重度出血发生率分别为 8.6% 和 5.8% ($P=0.72$), 其中脑出血发生率分别为 3.5% 和 1.9% ($P=1.00$)。

3.2 其他并发症

溶栓治疗患者的心绞痛, 再梗死, 心源性休克以及心力衰竭等的发生率较高, Polic 等^[19]研究发现, STEMI 的患者溶栓治疗较保守治疗增加了 3 倍心脏游离壁破裂的风险, 心脏破裂是 STEMI 的一个主要死亡原因, 而且 rt-PA 比其他溶栓剂更容易发生心脏破裂。

3.3 血管再通率较低, 再闭塞率较高

我国指南指出溶栓治疗 90 min 血管开通率为 50% ~ 75%^[2], 其中尿激酶 53%, 链激酶 50%, 阿替普酶 75%, 瑞替普酶 70%, 替奈普酶 75%, 一些新型溶栓剂可达到 80% 以上, 再闭塞率为 15% ~ 20%, 这些原因使其疗效不佳。

3.4 部分患者不适合溶栓治疗

比如患者患有难以控制的高血压、近期曾有脑血管病或者存在出血倾向等, 都不适合溶栓治疗。溶栓治疗的适应证较窄。

3.5 只溶解冠状动脉内的血栓, 不能解决机械狭窄问题

溶栓剂不能解决血管原有的粥样斑块所造

成的固定狭窄, 所以溶栓以后达到 TIMI3 级血流的比例较低, 从而不得不采用补救性或者延迟性 PCI。

4 心肌梗死指南中的溶栓治疗推荐和再灌注治疗的比较

我国 2010 年制定的急性 ST 段抬高性心肌梗死诊断和治疗指南指出, 不论患者的性别、是否有糖尿病、高血压及心肌梗死病史以及使用溶栓剂的种类, 溶栓病人获益主要取决于开始治疗的时间及所达到的血流分级水平^[2]。如果能在发病 3 h 内溶栓, 预后与直接 PCI 相当; 在发病 3 ~ 12 h 内溶栓仍能获益, 但效果不如直接 PCI; 发病 12 ~ 24 h 内, 如果仍有持续 ST 段抬高及缺血症状, 溶栓治疗仍然有效。

近年来, 不管是溶栓治疗还是介入治疗都取得了很大的进步, 溶栓剂正向着理想溶栓剂的方向发展, 溶栓效率得到了提高, 不良反应进一步减少。自从介入治疗开展以来, 由于其治疗的有效性和可靠性, 禁忌证和并发症少, 在临床上得到了广泛应用。介入治疗再通率高, 复发缺血事件少, 并发症少, 术后心功能恢复好, 但是也存在技术及设备要求高, 且会造成开始治疗时间的延误等问题。

选择什么样的再灌注方式要考虑患者的病情, 医院及医务人员的医疗条件等。2012 年欧洲心脏病学会 (ESC) 急性心肌梗死治疗指南指出, 在急性心肌梗死发病 2 h 内应考虑溶栓治疗, PCI 相关的延迟时间在 2 h 以上考虑溶栓治疗^[20-21]。关于其他的再灌注方法, 如易化 PCI 近年来有一些研究^[22-23]。在这些研究中易化 PCI 未使患者明显受益, 没有明显降低死亡率, 甚至部分增加死亡以及心脏不良事件的发生和出血的风险。另外一些研究^[24-25]则肯定了易化 PCI 在减少患者出血并发症等方面的意义, 易化 PCI 的效果仍需要大量的临床试验以及荟萃分析来加以证实。

2013 年美国急性 ST 段抬高型心肌梗死治疗指南指出, 对于某些有高危征象的病人 (如

有充血性心力衰竭, 休克等), 出血可能性大的病人以及症状发作 4 h 以上的病人行转运 PCI 效果亦优于直接溶栓治疗。溶栓治疗适用于症状发生时间短及出血风险低的病人^[26]。时间就是心肌, 不管何种再灌注方法, 心肌梗死再灌注治疗的关键都在于争分夺秒, 早期发现、早期诊断、早期治疗^[27-28]。

5 溶栓治疗的未来展望

5.1 完善急性心肌梗死治疗体系, 争取院前溶栓

急性心肌梗死的早期诊断主要依据临床表现及心电图, 只要症状符合或可疑, 即可诊断^[2]。虽然这样有可能会增加初诊假阳性率, 但可以明显减少急性心肌梗死的发病率及早期病死率, 溶栓过程中只要把握好适应证及禁忌证, 出血发生率较小, 院前溶栓安全而且可靠。

5.2 研发新型可靠的溶栓剂, 向着理想溶栓剂前进

目前我国临床使用的溶栓剂仍以 rt-PA 为主, 其血栓开通率相对于直接 PCI 来讲仍然较低, 而半衰期短、起效迅速、高效、安全、低毒、用药方便、成本低廉的理想溶栓剂一直是溶栓剂发展的目标和趋势。

5.3 溶栓并发症治疗措施的改进

影响溶栓治疗应用的一个主要问题就是各种并发症, 尤其是颅内出血, 如果能采取措施有效预防及治疗溶栓的出血并发症, 降低其风险, 那么无疑会推动溶栓治疗的发展与进步。

【参考文献】

- [1] Bonnet GL, Bonnet J. Management of acute myocardial infarction: What remains of intravenous thrombolysis[J]. Presse Med, 2011,40(6):611-614.
- [2] 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 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8):675-690.
- [3] Wilcox RG, Vonden Lippe G, Olsson CG, et al. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET)[J]. Lancet, 1988, 2(8610):525-530.
- [4] Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, et al. Trends in reperfusion

- strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006[J]. Am Heart J, 2008, 156(6):1035-1044.
- [5] Nallamothu B, Fox KA, Kannel BM, et al. GRACE Investigators Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention: the Global Registry of Acute Coronary Events[J]. Heart, 2007, 93(12):1552-1555.
- [6] Lambert L, Brown K, Segal E, et al. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction[J]. JAMA, 2010, 303(21):2148-2155.
- [7] Bonnefoy E, Steg PG, Bouillon F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital tPA in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up[J]. Eur Heart J, 2009, 30(13):1598-1606.
- [8] Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients[J]. Lancet, 1994, 343(8933):311-322.
- [9] Kumbhani DJ, Cannon CP, Fonarow GC. Association of hospital primary angioplasty volume in ST-segment elevation myocardial infarction with quality and outcomes[J]. JAMA, 2009, 302(20):2007-2013.
- [10] 冯庚. 危重症社区现场急救系列讲座—充分认识急性心肌梗死的溶栓疗法(2)[J]. 中国全科医学, 2007, 10(9):771-772.
- [11] 吴丹明, 张立魁. 溶栓药物分类及合理应用[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(12):1136-1137.
- [12] 王贵鑫, 吕莉. 溶栓药物的药理学研究进展[J]. 血栓与止血学, 2011, 17(5):234-236.
- [13] 朱文玲. 急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(2):1-5.
- [14] Kunadian V, Gibson CM. Thrombolytics and Myocardial infarction[J]. Cardiovasc Ther, 2012, 30(2):e81-88.
- [15] Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. N Engl J Med, 2013, 368(15):1379-1387.
- [16] Panduranga P, Sulaiman K, Al-Habib K, et al. Clinical profile and mortality of ST-Segment elevation myocardial infarction patients receiving thrombolytic Therapy in the Middle East[J]. Heart Views. 2012, 13(2):35-41.
- [17] 急性心肌梗死再灌注治疗研究协作组. 重组葡激酶与重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性心肌梗死的随机多中心临床试验[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(8): 691-696.
- [18] 梁峰, 王立中, 胡大一, 等. 急性心肌梗死患者替奈普酶溶栓疗效和安全性评价[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(6):514-517.
- [19] Polic S, Rumboldt Z, Novak K. Mechanisms of death in elderly patients with acute myocardial infarction exposed to fibrinolytic therapy[J]. Eur Heart J, 2006, 27(2):246-247.
- [20] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2012, 33(20):2569-2619.
- [21] Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase[J]. Circulation, 2011, 124(23):2512-2521.
- [22] Dauerman HL, Sobel BE. Toward a comprehensive approach to pharmacoinvasive therapy for patients with ST segment elevation acute myocardial infarction[J]. Thromb Thrombolysis, 2012, 34(2):180-186.
- [23] Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J, 2010, 31(20):2501-2555.
- [24] Granger CB. Who should have a routine early invasive approach after fibrinolytic therapy[J]. Eur Heart J, 2011, 32(16):1961-1963.
- [25] Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvagg B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2009, 360(26):2705-2018.
- [26] 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):e140-262.
- [27] Nielsen PH, Terkelsen CJ, Nielsen TT, et al. System delay and timing of intervention in acute myocardial infarction (from the Danish Acute Myocardial Infarction-2 [DANAMI-2] trial)[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(6):776-781.
- [28] Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. JAMA, 2010, 304(7):763-771.