

STEMI 静脉溶栓安全选项 注射用重组人尿激酶原 起效快 再通率高 出血少

▲天津市人民医院心内科 姚朱华 曹明英 李永斌 高雪梅 王静 尹浩晔 天津医科大学研究生院 陈湾湾

对象与方法

>>>>

纳入与排除标准

纳入标准 STEMI 症状出现 12 h 内，心电图相邻 2 个胸前导联 ST 段抬高 ≥ 0.2 mV，或肢体导联 ST 段抬高 ≥ 0.1 mV，或新出现的完全性左束支传导阻滞；STEMI 发病 12~24 h，仍有进行性缺血性胸痛及心电图仍有 ST 段抬高；发病 ≤ 3 h 且不能及时进行介入治疗；具备 24 h 内 PPCI 条件，但预计就诊至球囊扩张时间（D2B）超过 90 min 无静脉溶栓治疗禁忌证。患者家属知情同意并签字。

排除标准 有脑出血史、6 个月内有缺血性卒中、怀疑主动脉夹层；2 周内发生活动性出血，手术外伤史；伴随严重肝肾功能障碍、活动性消化性溃疡病史或血液病史。

研究对象

选取 2013 年 5 月至 2015 年 3 月天津市人民医院心脏重症监护室（CCU）病房收治的经 rhPro-UK 静脉溶栓治疗且符合纳入与排除标准的 STEMI 患者 87 例。男 75 例，女 12 例；发病距静脉溶栓治疗时间 < 3 h 者 24 例，3~6 h 者 55 例，6~12 h 者 8 例。

根据 GRACE 评分，将患者分为低危组（GRACE 评分 < 109 分，45 例）、中危组（GRACE 评分 109~140 分，29 例）、高危组（GRACE 评分 > 140 分，13 例）；根据 TIMI 危险评分，将患者分为低危组（TIMI 危险评分 0~3 分，49 例）、中危组（TIMI 危险评分 4~6 分，24 例）和高危组（TIMI 危险评分 ≥ 7 分，14 例）。

治疗方案

所有患者入院后行常规治疗。静脉溶栓治疗前给予负荷量阿司匹林 300 mg 嚼服，氯吡格雷 300 mg 口服；静脉溶栓治疗后给予阿司匹林 100 mg/d 口服，氯吡格雷 75 mg/d 口服。

服。静脉溶栓药物使用 rhPro-UK。

观察指标

冠脉再通情况 冠脉再通标准：（1）静脉溶栓治疗后 2 h 内抬高的 ST 段下降 $\geq 50\%$ ；（2）2 h 内胸痛症状明显缓解；（3）输入溶栓剂后 2~3 h 内出现再灌注性心律失常；（4）肌钙蛋白 T（TNT）峰值提前至发病 12 h 内，肌酸激酶同工酶（CK-MB）酶峰提前 14 h 内。具备其中 2 项及以上者考虑为冠脉再通，但同时具备（2）与（3）2 项不能判定为冠脉再通。

冠脉造影（CAG）评价 静脉溶栓治疗开始后 24 h 内行 CAG，梗死相关动脉（IRA）的 TIMI 血流 ≥ 2 级 /3 级判定为冠脉再通。

若 IRA 未达到 TIMI 血流 2 级 /3 级或患者仍有明显胸痛症状，可进行补救性 PCI。记录不同发病至静脉溶栓治疗时间（ < 3 h、3~6 h、6~12 h）患者静脉溶栓治疗后 30、60、90、120 min 的冠脉再通率。

出血及 MACE 发生情况 出血包括轻、中、重度出血，根据全面应用多策略开通阻塞冠脉试验出血分级（GUSTO）标准，轻度出血不需要输血，也无血流动力学受损，包括皮下出血小血肿、穿刺部位渗血及黏膜出血等；中度出血需要输血，但未引起需要干预的血液动力学异常；重度出血（威胁生命）为颅内出血或出血导致血液动力学异常需要干预。MACE 包括心衰、再发心梗、梗死后心绞痛、恶性心律失常、心源性休克、心源性猝死等。

统计学方法

采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

>>>>

冠脉再通情况

未行 CAG 者 19 例，根据临床判定标准，冠脉再通 13 例，冠脉未通 6 例；余 68 例均于溶栓后 3~24 h 行 CAG，冠脉再通 54 例，冠脉未通 14 例，其中行补救性 PCI13 例，建议行冠脉旁路移植术 1 例。静脉溶栓治疗后 30、60、90、120 min 总冠脉再通率分别为 21.8%、51.7%、65.5%、77.0%。随着发病至静脉溶栓治疗时间的延长，静脉溶栓治疗后不同时间冠脉再通率比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ，表 1）。

出血、MACE 发生情况

轻度出血 10 例（11.5%），无颅内出血等严重并发症发生。MACE 发生情况：梗死后心绞痛 12 例、心律失常 8 例、再发心梗 7 例、心衰 5 例、死亡 3 例。死亡患者中 1 例梗死面积较大，冠脉未通，死于心脏破裂，考虑与溶栓药物 rhPro-UK 无直接关系，1 例经临床判定冠脉再通，另外 1 例经 CAG 证实冠脉再通，此 2 例均死于心源性休克。

GRACE 评分各组出血、MACE 发生率比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；其中 GRACE 评分中危组、高危组出血、MACE 发生率均高

表 1 不同发病至静脉溶栓治疗时间 STEMI 患者冠状动脉再通率比较（n（%））

发病至静脉溶栓治疗时间（h）	例数	静脉溶栓治疗后 30 min	静脉溶栓治疗后 60 min	静脉溶栓治疗后 90 min	静脉溶栓治疗后 120 min
< 3	24	8(33.3)	15(62.5)	18(75.0)	20(83.3)
3~6	55	10(18.2)	27(49.1)	35(63.6)	43(78.2)
6~12	8	1(12.5)	3(37.5)	4(50.0)	4(50.0)
χ^2 值		2.449	1.890	1.863	2.600
P 值		0.118	0.169	0.172	0.107

表 2 GRACE 评分各组患者出血发生率及 MACE 发生率比较（n（%））

组别	例数	出血	MACE
低危组	45	1(2.2)	11(24.4)
中危组	29	3(10.3) ^a	13(44.8) ^a
高危组	13	6(46.2) ^{ab}	11(84.6) ^{ab}
χ^2 值		19.820	38.640
P 值		0.004	< 0.001

注：与低危组比较，^a $P < 0.05$ ；与中危组比较，^b $P < 0.05$ ；MACE = 主要不良心血管事件

表 3 TIMI 危险评分各组患者出血发生率及 MACE 发生率比较（n（%））

组别	例数	出血	MACE
低危组	49	1(2.0)	10(20.4)
中危组	24	2(8.3) ^a	13(54.2) ^a
高危组	14	7(50.0) ^{ab}	12(85.7) ^{ab}
χ^2 值		25.060	42.130
P 值		< 0.001	< 0.001

注：与低危组比较，^a $P < 0.05$ ；与中危组比较，^b $P < 0.05$

于 GRACE 评分低危组，GRACE 评分高危组出血、MACE 发生率均高于 GRACE 评分中危组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，表 2）。

TIMI 危险评分各组出血、MACE 发生率比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；其中 TIMI 危险评分中危组、高危组出血、MACE 发生率均高于 TIMI 危险评分低危组，TIMI 危险评分高危组出血、MACE 发生率均高于 TIMI 危险评

分中危组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，表 3）。

出血影响因素的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示，女性、高龄（ ≥ 70 岁）、白细胞计数（WBC） $\geq 4 \times 10^9/L$ 、血红蛋白（Hb） < 110 g/L、血肌酐（Scr） $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ 、使用肝素（UFH）+ 血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂（GPI）是出血的影响因素。

>>>>

讨论

本研究结果显示，rhPro-UK 静脉溶栓治疗 2 h 总冠脉再通率为 77.0%，且发病至静脉溶栓治疗时间 < 3 h 的冠脉再通率可达 83.3%，随着发病至静脉溶栓治疗时间的延长，冠脉再通率无差异，考虑与本研究样本例数较少有关，导致结果存在偏倚。轻度出血发生率 11.5%，无颅内出血发生，MACE 发生率低，进一步说明了 rhPro-UK 的疗效以及安全性，值得临床推广应用。

出血是静脉溶栓治疗的主要并发症，且与临床

预后显著相关。本研究结果显示，女性、高龄（ ≥ 70 岁）、WBC $\geq 4 \times 10^9/L$ 、Hb < 110 g/L、Scr $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ 、使用 UFH + GPI 是出血的影响因素。GRACE 评分、TIMI 危险评分对出血及 MACE 均有预测价值，随着危险分层的增加，STEMI 患者出血及 MACE 发生率亦增加。而 TIMI 危险评分预测出血及 MACE 的拟合优度与 GRACE 评分预测出血及 MACE 的拟合优度无差异。

综上所述，对于不能及时施行 PCI 的 STEMI 患者，

可考虑优先应用 rhPro-UK 进行静脉溶栓治疗，其冠脉再通率高、安全性好、不增加出血及 MACE 发生风险，值得临床进一步推广应用，尤其对于不具备 PPCI 条件的基层医院来说更具有推广价值。高龄女性患者，尤其合并 WBC 升高、贫血、肾功能不全及联合使用 UFH、GPI 时，其出血及 MACE 发生风险增大。故在抗凝治疗之前就应进行出血及 MACE 发生风险评估，根据危险分层调整最佳的抗凝治疗方案，使患者获益达到最大化。