

· 专家述评 ·

PCI 年代溶栓治疗的作用及地位

杨成明

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所心内科, 重庆 400042)

中图分类号: R542.22

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)02-0130-03



杨成明

一个世纪以前冠状动脉阻塞的临床表现即被发现,但直到 1980 年才证实梗死动脉血栓性栓塞是 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)的主要原因^[1]。溶栓治疗是通过溶解动脉或静脉血管中的新鲜血栓使血管再通,从而部分或完全恢复组织和器官的血流灌注。虽然,近年来经皮冠状动脉介入治疗(PCI)技术的快速发展使溶栓在心肌梗死急性

期治疗中的应用有所减少,但是溶栓治疗具有快速、简便、经济、易操作的特点,仍然是再灌注治疗的重要方法。

1 国内外现状

在欧美国家,急性心肌梗死的再灌注治疗中溶栓与直接 PCI 的比例相当。国际上多项注册研究显示,虽然 PCI 治疗近年来增长迅速,但仍有接近 40% 的患者接受溶栓治疗^[2-6]。在中国进行的 COMMIT(1999~2005 年)研究显示,未计划行 PCI、发病 24h 以内的 STEMI 患者,仅有约半数(54%)患者接受了溶栓治疗^[7]。CREATE 研究(2001~2004 年)中国资料显示,11.5% 患者接受 PCI 治疗,溶栓治疗 52.5%,未行再灌注治疗占 37.6%。溶栓治疗的患者中绝大多数(90%)应用非选择性溶栓药物,应用组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)者仅占 2.7%^[8]。

在目前国内经济和医疗资源分布不均衡的条件下,溶栓治疗具有重要地位,尤其是经济不发达地区。临床实践中,各种原因导致的时间延迟大大降低了直接 PCI 的优势。近期在北京的调查显示,STEMI 患者门-球囊扩张时间达到指南要求的比例仅有 19%^[9]。国内 STEMI 救治的现状是大医院 PCI 治疗比例可达到半数,而基层医院有很大比例的患者没有在有效的时间内得到有效再灌注治疗,且以非纤维蛋白特异性溶栓药物为主。因此积极推进规范的溶栓治疗,以提高我国急性 STEMI 的再灌注治疗的比例和成功率成为一个重要的课题。

2 溶栓药物及分类

血栓的主要成分之一是纤维蛋白原,溶栓药物能够直接或

间接激活纤维蛋白溶解酶原变成纤维蛋白溶解酶(纤溶酶)。纤溶酶能够降解不同类型的纤维蛋白(原),包括纤维蛋白原、单链纤维蛋白,但对交链纤维蛋白多聚体作用弱。同时,纤溶酶原激活剂抑制物也参与调节该过程,活化的纤溶酶受 α -抗纤溶酶的抑制以防止纤溶过度激活。溶栓药物多为纤溶酶原激活物或类似物,其发展经历从非特异性纤溶酶原激活剂到特异性纤溶酶原激活剂,从静脉持续滴注药物到静脉注射药物,见表 1。

2.1 非特异性纤溶酶原激活剂 常用的有链激酶和尿激酶。链激酶进入机体后与纤溶酶原按 1:1 的比率结合成链激酶-纤溶酶原复合物而发挥纤溶活性,链激酶-纤溶酶原复合物对纤维蛋白的降解无选择性,常导致全身性纤溶活性增高。链激酶为异种蛋白,可引起过敏反应和毒性反应,避免再次应用链激酶。尿激酶是从人尿或肾细胞组织培养液中提取的一种双链丝氨酸蛋白酶,可以直接将循环血液中的纤溶酶原转变为活性的纤溶酶,非纤维蛋白特异性。无抗原性和过敏反应,与链激酶一样对纤维蛋白无选择性,价格便宜^[10]。

2.2 特异性纤溶酶原激活剂 临床最常用的为人重组 t-PA(rt-PA,阿替普酶),系通过基因工程技术制备,具有快速、简便、易操作、安全性高、无抗原性的特点(半衰期 4~5min)。可选择性激活血栓中与纤维蛋白结合的纤溶酶原,对全身性纤溶活性影响较小,因此出血风险降低。目前,其他特异性纤溶酶原激活剂还包括基因工程改良天然溶栓药物及 t-PA 的衍生物,主要特点是纤维蛋白的选择性更强,血浆半衰期延长,适合弹丸式静脉推注,药物剂量和不良反应均减少,使用方便。已用于临床的 t-PA 的突变体有瑞替普酶(r-PA),兰替普酶(n-PA)和替奈普酶(TNK-tPA)等。GUSTO 研究显示,rt-PA 加速给药组开通冠状动脉优于链激酶,每治疗 1 000 例患者减少 10 例死亡^[11]。临床研究提示 r-PA 和 TNK-tPA 与 t-PA 加速给药疗效相似,但是给药方便,更适合院前溶栓。

3 溶栓治疗

溶栓治疗的获益取决于开始溶栓的时间。心肌梗死发生后,血管开通时间越早,能挽救的心肌就越多。溶栓治疗越早越好,院内溶栓治疗应该在患者到达医院的 30min 内进行。如有条件可进行院前溶栓,但院前溶栓需要具备以下条件:(1)急救车上有内科医生;(2)良好的医疗急救系统,配备有传送心电图的设备,能够解读心电图的全天候一线医务人员;(3)有能负

杨成明,教授,主任医师,硕士生导师。现任第三军医大学大坪医院心内科主任,在高血压、冠心病、心力衰竭、心律失常等疾病方面具有较深的造诣。对心血管疾病的介入治疗积累了丰富的手术经验。中华医学会心电生理和起搏分会委员,中国医师协会心血管专委会委员,全军和重庆市心血管专业委员会委员,重庆市风湿专委会委员,重庆生物医学工程学会常务理事,《第三军医大学学报》、《重庆医学》等多家杂志编委,先后获得国家科技进步奖、重庆市科技进步奖等 4 项。

表 1 不同溶栓药物主要特点的比较

溶栓药物	剂量	负荷剂量	抗原性及过敏反应	纤维蛋白原消耗	90min 再通率(%) ^b	TIMI3 级血流(%)
尿激酶	150 万单位 60min	无需	无	明显	未知	未知
链激酶	150 万单位 60min	无需	有	明显	50	32
阿替普酶	100mg 90min	无需	无	轻度	75	54
瑞替普酶	10MU×2, 每次大于 2min	需	无	中度	83	60
替奈普酶	30~50mg(根据体重确定) ^a	需	无	极小	75	63

^a: 体重小于 60kg, 剂量为 30mg; 每增加 10kg, 剂量增加 5mg; 直至体重大于 90kg, 最大剂量为 50mg。^b: 不同临床试验种不同剂量方案的冠状动脉开通率略有不同。

责远程的医疗指挥负责医生^[12]。目前国内还均为医院内溶栓治疗。

3.1 溶栓的适应证 首先应明确诊断为 STEIMI 的患者, 并符合下列情况: (1) STEMI 症状出现 12h 内, 心电图两个胸前相邻导联 ST 段抬高大于或等于 0.2mV 或肢体导联 ST 段抬高大于或等于 0.1mV 或新出现(可能新出现)的左束支传导阻滞的患者; (2) STEMI 症状出现 12~24h 内, 而且仍然有缺血症状以及心电图仍然有 ST 段抬高。非 ST 段抬高心肌梗死及不稳定心绞痛, 溶栓治疗不但无益, 可能有害。心源性休克患者应该紧急进行血运重建治疗, 如 PCI 或冠状动脉旁路移植术(CABG), 如无条件或明显延迟, 则可给予溶栓治疗。右室心肌梗死的患者常常合并低血压, 尽管溶栓的疗效不确切, 如不能行 PCI, 仍可考虑溶栓治疗。

3.2 禁忌证和注意事项 溶栓前应了解患者是否存在溶栓禁忌证^[13]。STEMI 患者如有发生致命性出血的风险应当选择 PCI 而非溶栓治疗。年龄大于 75 岁的患者, 建议首选 PCI, 如选择溶栓治疗, 应慎重选择剂量并密切注意出血并发症。合并心源性休克的 STEMI 患者应该紧急进行血运重建治疗, 如 PCI 或 CABG。如无条件或上述治疗明显延迟, 可考虑进行溶栓治疗。右室心肌梗死的患者常常合并低血压, 尽管溶栓疗效不确切, 但如不能行 PCI, 仍可考虑溶栓治疗。心肺复苏过程中进行溶栓可能无效^[14]。溶栓治疗的绝对禁忌证: (1) 出血性卒中或原因不明的卒中; (2) 6 个月内的缺血性卒中; (3) 中枢神经系统创伤或肿瘤; (4) 近期(3 周内)的严重创伤、手术、头部损伤; (5) 近期(1 个月)胃肠道出血; (6) 主动脉夹层; (7) 出血性疾病; (8) 难以压迫的穿刺(内脏活检、腔室穿刺)。溶栓治疗的相对禁忌证: (1) 6 个月内的短暂性脑缺血发作(TIA); (2) 口服抗凝药物; (3) 血压控制不良[收缩压大于或等于 180mm Hg 或者舒张压大于或等于 110mm Hg]; (4) 感染性心内膜炎; (5) 活动性肝肾疾病; (6) 心肺复苏无效。

3.3 溶栓与 PCI 的选择 STEMI 患者再灌注治疗策略的选择是一个复杂的临床问题。原则上, 无论采取何种再灌注策略, 关键是尽量缩短心肌缺血时间, 即从症状发作到开始再灌注治疗的时间。与溶栓比较, 直接 PCI 能更有效开通梗死相关血管, 严重出血并发症减少, 应鼓励有条件、有经验并且能进行 24h PCI 的医院积极开展直接 PCI。但是直接 PCI 的疗效受时间延迟影响, 如果 PCI 相关延误超过 60~110min(与患者年龄、梗死部位及症状发作的时间有关), PCI 的优势消失。国际指南建议 STEMI 患者应该在首次医疗接触 9min 内进行球囊扩张^[14-15]。总之, 应该根据患者症状发作的时间、心肌梗死

的危险性、出血并发症的危险和转运至导管室所需时间, 综合考虑选择恰当的血管开通策略。

根据患者到达的首诊医院采取最佳的再灌注方法, 符合溶栓的适应证及无禁忌证的 STEMI 患者, 下列情况首选溶栓: (1) 不具备 24h 急诊 PCI 治疗条件的医院; (2) 不具备 24h 急诊 PCI 治疗条件也不具备迅速转运条件的医院; (3) 具备 24h 急诊 PCI 治疗条件, 患者就诊早(症状持续小于或等于 3h), 而且直接 PCI 明显延迟; (4) 具备 24h 急诊 PCI 治疗条件, 患者就诊时症状持续大于 3h, 但就诊-球囊扩张与就诊-溶栓时间相差(PHI 相关的延误)超过 60min 或就诊-球囊扩张时间超过 90min。

虽然 PCI 在冠心病治疗中应用越来越广泛, 但是溶栓治疗具有快速、简便、经济、易操作的特点, 仍然是减少 STEMI 患者病死率和改善预后的重要方法。选择恰当的适应证, 减少出血并发症, 在最短的时间内溶解血栓开通血管治疗仍然具有不可替代的价值。溶栓药物种类较多, 应首选纤维蛋白特异性的溶栓药物。同时需要规范地进行辅助抗血小板和抗凝治疗, 可大大提高血管开通率。在临床实践中应该根据具体情况恰当选择适应证, 科学的进行溶栓治疗。

参考文献:

[1] DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 1980, 303: 897.

[2] Fassa AA, Urban P, Radovanovic D, et al. AMIS Plus Investigators. Trends in reperfusion therapy of ST segment elevation myocardial infarction in Switzerland; six year results from a nationwide registry[J]. Heart, 2005, 91: 882.

[3] Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3 [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 2056.

[4] Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes[J]. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [J]. Eur Heart J, 2003, 24: 1414.

- [5] Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2000, 21:1440.
- [6] Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro heart survey ACS) [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23:1190.
- [7] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366:1607.
- [8] 杨艳敏, 朱俊, 谭慧琼, 等. 中国 ST 段抬高的急性心肌梗死临床特征及治疗现状[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85: 2176.
- [9] 刘书山, 胡大一, 杨进刚, 等. 节假日对 ST 段抬高心肌梗死院内再灌注延迟的影响[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2008, 16:91.
- [10] Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM. Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2001, 286:422.
- [11] Kleiman NS, White HD, Ohman EM, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries[J]. *Circulation*, 1994, 90:2658.
- [12] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—utive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44:671.
- [13] Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation; the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29:2909.
- [14] Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359:2651.
- [15] Canadian Cardiovascular Society, American Academy of Family Physicians, American College of Cardiology, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51:210.

(收稿日期:2009-07-23 修回日期:2009-08-28)

(上接第 129 页)

避孕器所含孕激素实际上可抑制局部肿瘤坏死因子(TNF- α)、正常 T 细胞表达和分泌的细胞因子(RANTES)的产生,降低内膜的炎性免疫反应,可起到改变在位内膜特质达到“源头治疗”的目的,甚至是基因治疗的依据。依“在位内膜决定论”学说,加以内异病灶的处理,可以达到“标本兼治”的目的^[6]。

2.2 中医中药治疗 近年来发展较快,其前景广阔,有望成为我国特有的治疗方法,如较早研发成功用于临床的丹莪妇康煎膏(昆明滇虹药业生产,由紫丹参、莪术、竹叶、柴胡、三棱、香附等组成),有报道其治疗有效率为 93.9%^[6],治愈率加显效率达 60.7%,作者通过临床观察发现如果加用桂枝茯苓胶囊效果更好^[7]。中成药治疗的优点是服用比汤剂简便,疗效稳定,最大的特点是服用期间可以不必避孕或不待疗程服完即可妊娠,当一旦停经受孕及时停药,以避免药物的活血化淤作用而导致流产。中医中药还有待进一步开发,应用现代科技提纯有效成分,改变剂型,如软胶囊等便于携带和服用。

参考文献:

- [1] Winkel CA. Evaluation and management of women with

endometriosis[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(2):397.

- [2] Mahutte MG, Arici A. Medical management of endometriosis associated pain[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2003, 30(1):133.
- [3] 张弘, 林其德. 子宫内位异位症恶变[J]. *国外医学:妇产科学分册*, 2003, 30(5):289.
- [4] 李玉艳, 史常旭. 女性不孕症发病因素的分析[J]. *第三军医大学学报*, 2001, 23(12):1476.
- [5] 郎景和, 魏丽惠. 子宫内位异位症新进展[M]. 北京:中国医学电子音像出版社, 2007.
- [6] 蔡利珊, 呈昆, 杨健, 等. 丹莪妇康煎膏治疗子宫内位异位症疗效观察[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2004, 20(8):495.
- [7] 史常旭. 子宫内位异位症的临床特点与中西医治疗[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(11):966.

(收稿日期:2009-08-10)