

- [22] 李彦君,潘亚萍,陈旭,等.不同 fimA 基因型牙龈卟啉单胞菌在青春期龈炎患者中的分布[J].口腔医学研究,2012,28(6):556-559.
- [23] Dogan S, Gunzer F, Guenay H, et al. Infection of primary human gingival fibroblasts by Porphyromonas gingivalis and Prevotella intermedia[J]. Clin Oral Invest, 2013, 4(1): 35-41.
- [24] Fournier-Larente J, Morin MP, Grenier D. Green tea catechins potentiate the effect of antibiotics and modulate adherence and gene expression in Porphyromonas gingivalis[J]. Arch Oral Biol, 2016, 4(65): 35-43.
- [25] 伍妍.白介素-17 对牙周膜细胞基质金属蛋白酶表达和迁移能力的作用研究[D].武汉:武汉大学,2014.
- [26] Nagano K, Hasegawa Y, Yoshida Y, et al. A Major Fimbriin Variant of Mfa Fimbriae in Porphyromonas gingivalis[J]. J Dent Res, 2015, 94(8): 1143-1148.
- [27] Gao L, Xu Y, Meng S, et al. Identification of the putative specific pathogenic genes of Porphyromonas gingivalis with type II fimbriae[J]. DNA Cell Biol, 2012, 31(6): 1027-1037.
- [28] 王惠宁.牙龈卟啉单胞菌脂多糖诱导 T 淋巴细胞活化、凋亡的体外研究[J].现代口腔医学杂志,2014,22(2): 111-114.
- [29] Mantri CK, Chen CH, Dong X, et al. Fimbriae-mediated outer membrane vesicle production and invasion of Porphyromonas gingivalis[J]. Microbiologyopen, 2015, 4(1): 53-65.
- [30] 苗棣,高雳,赵蕾,等.不同 fim A 型牙龈卟啉单胞菌降解上皮细胞间连接蛋白能力的初步研究[J].实用口腔医学杂志,2011,27(6):769-772.
- [31] Moreno S, Jaramillo A, Parra B, et al. Porphyromonas gingivalis Fim-A genotype distribution among Colombians[J]. Colomb Med, 2015, 46(3): 122-127.
- [32] 任讯,彭敏.妊娠期龈炎中牙龈卟啉单胞菌的表达水平[J].西部医学,2016,28(3):396-398.
- [33] 廖雁婷,和璐,孟焕新.北京石景山社区 2 型糖尿病患者唾液中牙周致病菌的检测[J].中华口腔医学杂志,2013, 48(3): 144-149.
- [34] 唐路,曹日丹,曾红燕.牙龈卟啉单胞菌菌毛 fimA 基因型在牙周牙髓联合病变中的分布[J].北京口腔医学,2015, 23(6): 321-324.
- (收稿日期:2017-01-12 修回日期:2017-03-16)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.16.041

## KLK10 作为消化系统肿瘤预后因子的研究进展\*

李 林<sup>1</sup>综述,杜剑平<sup>1</sup>综述,李晓松<sup>1</sup>综述,谭 潇<sup>1,2</sup>审校,郑 军<sup>1△</sup>审校

(1. 三峡大学肝胆胰外科研究所/三峡大学第一临床医学院普外科,湖北宜昌 443002;

2. 三峡大学医学院/肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室,湖北宜昌 443002)

[关键词] 人组织激肽释放酶 10;消化系统;肿瘤预后因子

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)16-2287-04

人组织激肽释放酶 10(KLK10)又称 NES1(normal epithelial cell specific-1)属于人类组织激肽释放酶家族 15 个成员中的一员,在 1996 年由 Liu 等<sup>[1]</sup>利用差异杂交法从变异乳腺细胞株 76R-30 中分离出来。与组织激肽释放酶家族其他成员一样,KLK10 的分泌也是经历了从前体到活性形式的转变,其不同之处表现为 KLK10 为单链肽形式;其次,在其 N 末端比其他 KLKs 多 3 个氨基酸,从而呈现出 KLK10 具有独特的结构<sup>[2]</sup>。经研究发现,KLK10 可在许多上皮组织中表达,如:扁桃体、食管、唾液腺、性腺等,并普遍存在于细胞质与细胞间质中,在各类体液中如:乳汁、精液、羊水、脑脊液等均可检测到<sup>[3-4]</sup>。该基因参与了正常上皮细胞的生长及生理调控<sup>[5]</sup>,但具体作用机制目前还不清楚。尽管 KLK10 在正常生理功能的调节方面仍存在许多未知,但随着人们对 KLKs 基因家族研究的不断深入,发现 KLK10 在多种肿瘤组织中存在异常表达的情况。早期研究发现 KLK10 在乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、急性淋巴细胞白血病等肿瘤细胞中存在表达下调,这为多种肿瘤的预后评估提供了非常有价值的信息。参与 KLK10 异常表达的调控机制可能有:(1)激素调节、视黄醇、类维生素 A 途

径<sup>[6]</sup>;(2)RAS/MEK/ERK 及 PI3K/AKT 信号通路途径<sup>[7]</sup>;(3)CpG 岛超甲基化途径等<sup>[8]</sup>。

近年来研究表明,KLK10 被发现并推测可能将在消化系统中发挥肿瘤标志物的重要作用,因此对目前仍处于姑息治疗水平的消化系统恶性肿瘤具有十分重要的临床意义。KLK10 在肿瘤预后方面的应用已成为国内外研究的热点,本文旨在对其在消化系统肿瘤疾病的研究进展进行综述,以期对消化系统肿瘤的预后判断及个性化治疗方案的选择提供一定的理论支持。

### 1 胃 癌

我国是胃癌高发地区,处于消化道恶性肿瘤的首位,且新发胃癌患者呈年轻化趋势<sup>[9]</sup>。尽管各种手术治疗方案和联合化疗方案在不断发展和完善,但目前胃癌的预后仍然极差<sup>[10]</sup>,因此探寻有助于胃癌预后评估的理想指标具有重要的临床意义。随着人们对 KLK10 基因表达与胃癌关系研究的不断深入,发现 KLK10 参与了胃癌发生发展的多个过程。有研究表明在检测 KLK10 基因于胃癌组织中的表达量时发现,KLK10 基因的表达量下降或缺失与胃部肿瘤的发生具有相关性,黄玮

\* 基金项目:三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室开放课题基金(2015KZL04);三峡大学人才科研启动基金(KJ2014B070)。

作者简介:李林(1990—),在读硕士,主要从事肝胆胰外科肿瘤的基础与临床研究。△ 通信作者,E-mail:zhengjunpi@163.com。

等<sup>[11]</sup>检测胃癌组织中 KLK10 基因表达情况时发现, KLK10 基因在胃癌组织中的表达量明显低于正常组织, 且组织恶性程度越高表达量越少甚至缺失, 两者阳性率及表达强度均有显著性差异, 但 KLK10 基因在胃癌中的低表达与患者的性别、年龄、幽门螺杆菌感染等差异无显著性。该研究小组在另一研究中检测 KLK10 基因在胃癌细胞系中的表达, 并发现 KLK10 基因在正常胃上皮组织中大量表达, 而在胃癌细胞系如 HGC-27、MKN45、SGC-7901、AGS 和 MKN-28 中表达降低或缺失。研究同时表明 KLK10 基因在不同胃癌细胞株中的表达量不同, 并与胃癌细胞的增殖和迁移相关<sup>[12]</sup>。综上所述说明 KLK10 基因在胃癌的发生发展中起着一定的作用。

然而近来有研究发现 KLK10 基因在胃癌组织中的表达也存在上调的情况。雷科锋等<sup>[13]</sup>用 cDNA 微阵列检测胃癌组织及正常胃黏膜标本时发现, 胃癌组织中 KLK10 基因的表达较正常胃黏膜上调约 10 倍, 随后检测 KLK10 基因的表达情况, 其结果与 cDNA 微阵列实验结果相同, KLK10 在胃癌组织中表达显著上调。KLK10 的表达水平与肿瘤直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移情况及患者的总体生存率明显相关。在另一项研究中, Xin 等<sup>[14]</sup>通过运用 RT-PCR 方法研究 80 例胃癌组织和 80 例正常胃组织中 KLK10 mRNA 表达情况, 结果显示在正常胃组织中仅能检出低量或不能检出 KLK10 的表达, 而在胃癌组织中, 57 例标本显示 KLK10 表达为阳性, 23 例 KLK10 表达为阴性。该研究认为 KLK10 基因表达上调是胃癌患者的独立预后因素, 其对病情预后评估具有一定价值。目前暂无研究解释 KLK10 基因表达在胃癌组织中究竟是上调还是下调, 笔者认为其可能与样本类型与容量、肿瘤恶化程度、参照对象等因素相关, 值得进一步深入探究。总之, 以上研究说明 KLK10 基因表达异常在胃癌早期诊断及预后方面体现出了极大的潜力, 值得进一步深入研究。

## 2 结直肠癌

虽已有少量蛋白质或基因作为生物标记物已用于结直肠癌的临床预后评估, 但这些指标的准确性及可靠性都不够理想, 因此发现有助于临床决策的新的更可靠的标志物是目前的重要任务。大量研究报告表明, KLK10 在结直肠肿瘤的发生及发展中起着重要的作用。Alexopoulou 等<sup>[15]</sup>通过研究发现, KLK10 在肿瘤组织中的表达量显著高于癌旁组织及正常组织, 且与肿瘤的 TNM 分期及 Dukes 分期明显相关; KLK10 表达升高, 患者无病生存率和总生存率降低。因此他们推测, KLK10 可能是一种用于结直肠癌预后评估新指标。Petraki 等<sup>[16]</sup>研究小组运用免疫组化实验方法发现, KLK10 在肿瘤组织中的表达量也显著高于癌旁组织及正常组织。卡普兰-梅耶生存曲线和单因素分析表明, KLK10 基因表达和肿瘤的临床分期与无症状生存率和总生存率具有统计学意义; 通过 Cox 多因素分析表明, KLK10 基因的表达量和肿瘤临床分期越高, 患者的无症状生存率和总生存率越低, 表明 KLK10 与结直肠肿瘤的临床分期是肿瘤预后评估的独立预测因素。另外 Talieri 等<sup>[17]</sup>选取了 119 例原发性结直肠癌样本进行研究, 发现 KLK10 表达量与 TNM 分期显著相关, 通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析表明, KLK10 低表达与更长的无症状生存期和总生存期显著相关; 研究者认为 KLK10 参与了结直肠癌的发生发展并与结直肠癌的转移密切相关, KLK10 的表达可作为结直肠癌预后的标志。综上所述, KLK10 在直肠癌诊治及预后评估等方面体现出了巨大的潜在价值, KLK10 参与了结直肠癌发生与发展的过程, KLK10 可能是结肠癌临床预后判

定的理想参考指标, 为结直肠癌的临床诊治提供了新的方向与选择。

## 3 肝癌

尽管肿瘤标志物的临床应用和各种影像学技术的进步, 特别是血清甲胎蛋白和超声显像用于肝癌高危人群的监测, 使肝癌能够在无症状、无体征的亚临床期被诊断, 加之外科手术技术的成熟, 以及各种局部非手术治疗方法的发展, 使肝癌的预后较过去有了明显提高, 但由于其恶性程度高、病程进展快、预后极差, 肝癌的诊疗仍是当前急需解决的世界性医学难题之一。作为在消化系统肿瘤中表现出巨大潜力的 KLK10 基因, 目前在肝癌方面的文献报道极少。曹虹等<sup>[18]</sup>发现 KLK10 mRNA 在肝癌组织中的表达水平明显低于癌旁组织及正常肝组织中的表达, 说明 KLK10 的低表达与肝癌的发生密切相关。肝癌中 KLK10 mRNA 的表达水平与肿瘤大小、肿瘤数目(单个或多个)、脉管癌栓均呈负相关; 肿瘤的临床分期越晚, KLK10 mRNA 表达水平越低、患者的预后越差。这些结果表明 KLK10 的低表达或表达缺失与肝癌后期的浸润转移具有密切关系, 是判断肝癌预后的良好指标。另外 Lu 等<sup>[19]</sup>通过甲基化特异性 PCR 的方法检测了 49 例肝癌细胞株和临床病例样本中的肿瘤组织和邻近正常组织, 发现 KLK10 基因在肝癌中存在异常甲基化的现象, KLK10 基因的表达恢复能够减少基质非依赖性肝癌细胞的生长, 表明 KLK10 基因失活是肿瘤发生发展的重要因素。虽然文献中没有提到 KLK10 对于肝癌预后评估有关的叙述, 但是作为一种肝癌有潜力的生物指标仍然具有更进一步的研究价值。可见, KLK10 可能是一种较理想的临床预后标志物, 应用于临床将极大提高预后判断水平。

## 4 胰腺癌

由于胰腺具有独特的解剖结构和生物学特性, 胰腺癌的诊断和治疗都很困难, 是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一<sup>[20]</sup>。胰腺癌的发病率和死亡率近年来明显上升, 但发病机制至今尚未阐明, 目前缺乏有效的早期诊疗方法, 肿瘤细胞的扩散转移是胰腺癌患者死亡的重要原因<sup>[21-23]</sup>。尽管目前一些血清标志物在胰腺癌的临床诊断、治疗监测及预后评估中起到了重要作用, 但这些指标的特异性和敏感性尚不能完全满足临床的需要, 胰腺癌早期的确诊率仍然不高, 确诊时多属晚期, 已丧失合适的治疗时机<sup>[24-25]</sup>。因此临床上需要更加敏感及特异的方法来提高胰腺癌的预后评估, 为患者提供更好的治疗时机。

虽然关于胰腺癌肿瘤标志物的相关研究较多, 但目前关于 KLK10 基因对于胰腺癌的潜在价值方面的研究甚少<sup>[26]</sup>。Rückert 等<sup>[27]</sup>研究发现, KLK10 在胰腺癌组织中的表达大幅上调, 并参与了胰腺癌的发生与发展的过程。多因素分析表明 KLK10 与 KLK6 共同表达时, 患者的无症状生存期及总生存期较 KLK10 基因单一表达时明显缩短, 说明 KLK10 参与胰腺癌发生发展过程与 KLKs 基因家族其他成员具有一定的协同作用, 但该研究未提及相关的协同作用机制。尽管目前国内关于 KLK10 在胰腺癌方面的研究较少见, 但随着对 KLK10 基因的进一步研究, 将获取更多与其相关的信息, 明确肿瘤的侵袭转移机制并能早期干预胰腺癌侵袭途径, 从而改善其预后。

尽管人们越来越重视对消化系统肿瘤疾病的研究, 但这并没有改变目前其早期诊断困难、预后差、病死率高的局面。传统的血清学肿瘤标志物如甲胎蛋白、癌胚抗原、糖抗原 19-9 等均具有较高的临床意义, 在消化系统肿瘤的诊治过程中具有非

常重要的参考价值,为临床工作者提供了巨大的帮助,但至今尚未有一种血清标志物有足够的敏感性和特异性用于消化道肿瘤的预后评估。随着人们对于 KLKs 基因家族的研究越来越深入,KLKs 基因家族在消化系统肿瘤中的差异表达使人们越来越确信 KLKs 基因家族在肿瘤的发生与发展中扮演着极其重要的角色<sup>[28]</sup>。虽然,KLK10 在消化系统肿瘤中的研究才经历不过短短数十年,且目前仅见免疫组织化学方面相关报道,其表达水平、检测手段都存在许多疑问与局限性,距离将其应用于临床仍然存在一定差距。但是基于 KLKs 基因家族目前在妇科肿瘤和前列腺癌方面取得的丰硕研究成果<sup>[29-30]</sup>,KLK10 基因作为消化系统肿瘤特异性标志物的应用将得到极大促进,其可能作为一种新的肿瘤预后因子,与其他生物学标志物联合应用而极大提高疾病预后评估的特异性和敏感性,从而为患者提供更加个性化及针对性的治疗决策,以期改变目前疾病预后极差的困境。

### 参考文献

- [1] Liu XL, Wazer DE, Watanabe K, et al. Identification of a novel serine protease-like gene, the expression of which is down-regulated during breast cancer progression [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(14): 3371-3379.
- [2] Debela M, Magdolen V, Schechter N, et al. Specificity profiling of seven human tissue kallikreins reveals individual subsite preferences [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(35): 25678-25688.
- [3] Luo LY, Grass L, Howarth DJ, et al. Immunofluorometric assay of human kallikrein 10 and its identification in biological fluids and tissues [J]. *Clin Chem*, 2001, 47(2): 237-246.
- [4] Petraki CD, Karavana VN, Luo LY, et al. Human kallikrein 10 expression in normal tissues by immunohistochemistry [J]. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50(9): 1247-1261.
- [5] Stefanini ACB, Da CBR, Tiago H, et al. Involvement of Kallikrein-Related Peptidases in Normal and Pathologic Processes [J]. *Disease Markers*, 2015, 2015(10): 1-17.
- [6] Zeng M, Zhang Y, Bhat I, et al. The human kallikrein 10 promoter contains a functional retinoid response element [J]. *Biol Chem*, 2006, 387(6): 741-747.
- [7] Paliouras M, Diamandis EP. Intracellular signaling pathways regulate hormone-dependent kallikrein gene expression [J]. *Tumour Biol*, 2008, 29(2): 63-75.
- [8] Pasic MD, Olkhov E, Bapat B, et al. Epigenetic regulation of kallikrein-related peptidases; there is a whole new world out there [J]. *Biol Chem*, 2012, 393(5): 319-330.
- [9] Liu S, Feng F, Xu G, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 478.
- [10] Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8): 2043-2044.
- [11] 黄玮, 钟捷, 吴云林, 等. NES1 蛋白在胃癌中的表达及其临床意义 [J]. *诊断学: 理论与实践*, 2006, 5(3): 256-257.
- [12] Huang W, Zhong J, Wu LY, et al. Downregulation and CpG island hypermethylation of NES1/hK10 gene in the pathogenesis of human gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2007, 251(1): 78-85.
- [13] 雷科锋, 刘炳亚, 张晓青, 等. 胃癌相关激肽释放酶的筛选及其临床意义 [J]. *外科理论与实践*, 2011, 16(4): 374-379.
- [14] Xin J, Lu HJ, Zhai MM, et al. Overexpression of kallikrein gene 10 is a biomarker for predicting poor prognosis in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48): 9425-9431.
- [15] Alexopoulou DK, Papadopoulos IN, Scorilas A. Clinical significance of kallikrein-related peptidase (KLK10) mRNA expression in colorectal cancer [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1453-1461.
- [16] Petraki C, Youssef YM, Dubinski W, et al. Evaluation and prognostic significance of human tissue kallikrein-related peptidase 10 (KLK10) in colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(4): 1209-1214.
- [17] Talieri M, Alexopoulou DK, Scorilas A, et al. Expression analysis and clinical evaluation of kallikrein-related peptidase 10 (KLK10) in colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(4): 737-744.
- [18] 曹虹, 饶雪峰, 邹霞, 等. NES1 基因在肝细胞肝癌中的表达及临床意义 [J]. *江西医药*, 2012, 47(4): 298-300.
- [19] Lu CY, Hsieh SY, Lu YJ, et al. Aberrant DNA methylation profile and frequent methylation of KLK10 and OXGR1 genes in hepatocellular carcinoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(12): 1057-1068.
- [20] Ottenhof NA, De Wilde RF, Maitra A, et al. Molecular characteristics of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Pathol Res Intern*, 2011, 2011(4): 620601.
- [21] Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971-2011: a population-based study [J]. *Lancet*, 2015, 385(9974): 1206-1218.
- [22] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
- [23] Sun H, Ma H, Hong G, et al. Survival improvement in patients with pancreatic cancer by decade: a period analysis of the SEER database, 1981-2010 [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(6747): 6747.
- [24] Poruk KE, Gay DZ, Brown K, et al. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(3): 340-351.
- [25] Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2012, 3(2): 105-119.
- [26] Viterbo D, Gausman V, Gonda T. Diagnostic and therapeutic biomarkers in pancreaticobiliary malignancy [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2016, 8(3): 128-142.
- [27] Rückert F, Hennig M, Petraki CD, et al. Co-expression of

KLK6 and KLK10 as prognostic factors for survival in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Br J Cancer, 2008, 99(9):1484-1492.

[28] 李晓松,郑军,姚汝铨,等. 人组织激肽释放酶与消化系统肿瘤关系的研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37(1): 149-152.

[29] Hong S K. Kallikreins as biomarkers for prostate cancer

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.16.042

[J]. Biomed Research International, 2013, 2014(3): 164-165.

[30] Wu Y, Lu M, Zhou Q. Kallikrein expression as a prognostic factor in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Buon, 2015, 20(3): 855-861.

(收稿日期:2017-01-22 修回日期:2017-03-22)

## 急性心肌梗死再灌注治疗现状分析

胡丽英<sup>1,2</sup>综述,李桂梅<sup>1</sup>综述,陈凤英<sup>1△</sup>审校

(1. 内蒙古医科大学附属医院急诊科,呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学,呼和浩特 010050)

[关键词] 急性心肌梗死;再灌注;溶栓

[中图分类号] R542.2+2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)16-2290-03

2016 年美国心脏病学会和中华医学会心血管病学分会联合论坛现场报道,中国冠心病负担逐年加重,蒋立新教授及其课题组最新 China PEACE-CathPCI 研究成果表明:因冠状动脉介入术(PCI)住院的患者在 2001—2011 年增加了 17 倍,由 26 570 例增加至 452 784 例;因 PCI 住院的患者增加了 21 倍,由 9 678 例增加至 208 954 例<sup>[1]</sup>。现今国内将急性心肌梗死(AMI)患者的再灌注治疗研究重点主要集中在 PCI 上。为了解中国 AMI 患者发病、诊治及疗效现状, Xu 等<sup>[2]</sup>主持了“中国急性心肌梗死注册登记”项目,为我国 AMI 患者的诊治流程、救治策略及方案指引方向,登记结果显示,我国不同级别医院中 AMI 患者的治疗及院内病死率存在显著差异,AMI 患者的治疗仍待进一步改善。

随着循证医学 AMI 诊疗指南不断更新,相关专家已展开 AMI 再灌注治疗现状的研究。AMI 治疗的关键是在患者发病后尽快实施再灌注治疗,其获益的程度依赖于时间,早期再灌注治疗可缩短冠状动脉闭塞时间,减少泵功能衰竭及恶性心律失常、机械并发症的发生,这已经成为 AMI 治疗的关键环节。所以,尽早开通闭塞血管是影响 AMI 患者存活率及预后的重要因素之一。

### 1 急性心肌梗死治疗原则

1912 年报道了 AMI 发病原理及患者临床特征,此后,有关冠状动脉血栓与 AMI 的相关性争论了半个世纪。至 20 世纪 70 年代末,有关急性心肌梗死与冠状动脉突发血栓的关系才逐渐被大家认可。至今,有关 AMI 的诊断和治疗已取得了突飞猛进的发展,AMI 发病突然,及早发现、及早诊断、及早治疗及规范和有效的院前处理对 AMI 患者至关重要。AMI 治疗原则:挽救濒死心肌、缩小梗死面积、保护心脏功能、及时处理各种并发症。对于急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI),最主要的治疗措施是早期再灌注治疗<sup>[3]</sup>,使梗死相关冠状动脉(靶血管)实现快速、完全、持续性再通及使濒死相关心肌恢复灌注。

冠状动脉闭塞后 20~30 min,其相应供血心肌即出现坏死,1~2 h 绝大部分心肌出现凝固性坏死、心肌间质充血、水肿,造成心肌不可逆损害,故而靶血管开通得越早,心肌坏死得越少,患者获益越大,“时间就是心肌,时间就是生命”。早期再灌注治疗的方法有溶栓治疗、PCI。因此,无论是溶栓治疗还

是 PCI,尽早开通靶血管,实现心肌再灌注至关重要。

### 2 急性心肌梗死再灌注治疗

文献<sup>[4]</sup>强调急救转运流程是急性 STEMI 患者早期再灌注治疗的基础和重要保障,这也是我国 STEMI 患者治疗走向正规的重要指导性文件。AMI 救治过程包括两大部分:院前急救及转运和院内救治。

**2.1 院前急救及转运** 文献<sup>[4]</sup>对时间提出了更严格的要求,强调首次医疗接触(FMC)是 AMI 患者急救的关键,包括急救系统(或初次就诊医院)、诊所、社区医院、卫生院等医疗系统接触。缩短发病至 FMC 时间、FMC 至开通靶血管时间,是早期再灌注治疗重要组成部分,其中发病至 FMC 时间即是院前就医延迟,如何缩短院前就医延迟成为大家研究的重点。国内外相关研究均表明 AMI 患者院前就医延迟的中位数时间是 170~390 min<sup>[5]</sup>,缩短发病至 FMC 时间,可明显改善 AMI 预后<sup>[6]</sup>、降低病死率。

院前急救、转运是缩短发病至 FMC 时间的关键,院前急救及转运包括患者对疾病的认知、完整的急救系统。针对以上的相关影响因素,我国可以通过提高全民教育程度、普及相关疾病知识、完善全国社区医疗项目及全科医生的培训、规范急诊绿色通道等措施,进一步缩短院前急救及转运时间。

**2.2 AMI 患者院内救治** 早期再灌注方案的选择是一个复杂的临床问题,但无论选择哪一种治疗方案,尽早开通靶血管、恢复心肌再灌注是 AMI 治疗原则的关键。AMI 患者院内救治包括:溶栓治疗、PCI 及紧急冠状动脉搭桥术(CABG)。

**2.2.1 溶栓治疗及相关溶栓药物** 由于方便、快捷、经济、易操作的特点,同时考虑我国当前医疗资源分布情况,溶栓治疗仍是治疗急性 STEMI 的首要选择。

针对急性 STEMI 患者,以溶栓治疗为最佳治疗方案的情况有<sup>[7]</sup>:(1)首诊医院不具备 24 h 急诊 PCI 治疗条件的医院;(2)首诊医院不具备 24 h 急诊 PCI 治疗条件也不具备迅速转运条件的医院;(3)首诊医院具备 24 h 急诊 PCI 治疗条件,但患者就诊早(症状持续≤3 h),且直接 PCI 明显延迟;(4)首诊医院具备 24 h 急诊 PCI 治疗条件,且患者就诊时症状持续>3 h,但就诊至球囊扩张时间与就诊至溶栓时间相差(PCI 相关的延迟)超过 60 min,或就诊至球囊扩张时间超过 90 min。上述任一情况下,且无溶栓治疗禁忌证,溶栓治疗为最佳治疗方案。