

急性心肌梗死患者经皮冠脉介入术后 冠状动脉无复流的预防和治疗进展

潘甜 马康华

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】 冠状动脉无复流现象是 ST 段抬高型心肌梗死经皮冠脉介入术后的一种严重并发症, 是发生不良预后的主要预测因子。它可导致梗死部位的不良愈合, 不利于左室重构, 增加包括充血性心力衰竭、死亡在内的主要不良心血管事件的发生风险。为了实现经皮冠脉介入术冠状动脉靶血管的血流正常, 必须提前预见可导致冠状动脉无复流发生的因素, 并采取措施预防无复流的发生。现对无复流的预防和治疗进行讨论, 并综述有关这种现象管理的最新发现。

【关键词】 急性心肌梗死; 冠状动脉无复流; 经皮冠脉介入术; 危险因素; 预防; 治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.017

Prevention and Treatment of Coronary Artery No-reflow after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction

PAN Tian, MA Kanghua

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Coronary artery no-reflow is a serious complication after percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and is the main predictor of poor prognosis. It can lead to poor healing of the infarct site, and it is harmful for left ventricular remodeling. Simultaneously, it increases the risk of major adverse cardiovascular events including congestive heart failure and cardiac death. Therefore, in order to achieve normal blood flow in the coronary artery of percutaneous coronary intervention, it is necessary to predict in advance the factors that can cause coronary artery no-reflow, and take measures to prevent the occurrence of no-reflow. The prevention and treatment of no-reflow is now discussed and the latest findings are reviewed.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Coronary artery no-reflow; Percutaneous coronary intervention; Risk factor; Prevention; Treatment

再灌注治疗是近年来治疗急性心肌梗死的重要手段, 而经皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 开通梗死相关动脉最为有效。在一些 PCI 中, 尽管心外膜的冠状动脉罪犯血管得以再通, 但仍可能无法恢复心肌组织的最佳血流灌注, 这种在排除病变部位内膜撕裂、管壁夹层、血栓栓塞、急性支架内血栓形成、血管痉挛等因素所致后, 罪犯血管支配区域心肌的血流减少和心肌灌注减少现象称为冠状动脉无复流 (coronary artery no-reflow, CNR)。

尽管 CNR 已被发现多年, 但目前 CNR 的病理生理学尚未完全明确。近期研究发现, 氧化应激、遗传易感性、促炎基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血清内皮生长因子样单链蛋白 1 相关补体 C1r/C1s 单肽 (SCUBE1) 水平、血浆中小分子 RNA (microRNA, miR)-142-3p 水平等与无复流的发生相关。同时, 高风险患者的早期治疗可能改变临床结果, 因此需分析及寻找更多与 CNR 相关的预测因子及时提前预防 CNR 的发生。除外已被了解的年龄、吸烟、高血糖、高

血压、高血脂等 CNR 危险因素,目前发现,血栓负荷重、缺血时间长等均会增加 CNR 的发生率。随着血栓抽吸导管的出现、发展及急诊胸痛中心的建立, CNR 得到了更有效的预防。另外,CHA₂DS₂-VASc 评分、中性粒细胞与淋巴细胞比率等被发现可独立预测 CNR,同时减少造影剂使用剂量、使用负荷剂量的他汀类药物可降低无复流发生率。因 CNR 的病理生理学尚不明确,因此治疗上存在一定困难。近期的研究表明,相对既往常用的改善冠状动脉微血管血流的扩血管药物、钙通道阻滞剂,山莨菪碱、糖蛋白 II B/III A 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 类似物等更能改善临床结果和心脏功能,且药物使用局限性更小。同时,缺血后处理、血管内超声、主动脉内球囊反搏(IABP)、Impella 机械支撑装置等出现,一定程度上为 CNR 治疗的发展提供了方向。

1 病理生理

虽然目前对 CNR 的病理生理学尚未完全明确,但已提出了几种理论,其中微血管阻塞最被广泛接受^[1]。同时,微血管动脉痉挛、再灌注损伤、内皮功能紊乱、遗传易感性等在 CNR 中也起着重要作用。

另外,研究^[2]发现,促炎 MMP-9 与 CNR 有关。该研究对 65 例急性心肌梗死患者的病灶远端冠状动脉内局部的 MMP-9 进行了测量,发现局部 MMP-9 较全身 MMP-9 对 CNR 更具有阳性预测价值。其次, CNR 患者的血清 SCUBE1 水平比正常受试者的血清 SCUBE1 水平高出近 3 倍,此结果考虑与由 SCUBE1 基因编码的细胞表面糖蛋白 SCUBE1 在血小板和内皮细胞中表达相关,从而促进了血栓的激活、聚集以及 CNR 的发展^[3]。最后,近期研究^[4]发现,PCI 后发生无复流的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者血浆中 miR-142-3p 水平降低,考虑与 miR-142-3p 通过调节靶基因白介素-1 受体相关激酶 1 从而减少冠状动脉微血管阻塞导致的心肌损伤相关。

2 诊断

通常在 PCI 后冠状动脉通畅时血流应该不受阻碍地恢复,多用心肌梗死溶栓实验(TIMI)血流分级系统来评估血流恢复情况。其中,低于Ⅲ级的 TIMI 血流等级被定义为 CNR。另一方面,Rezkalla 等^[1]研究发现,尽管 STEMI 患者通过 PCI 后冠状动脉恢复 TIMI Ⅲ级血流,但仍可能存在微血管阻塞,且 TIMI 分级具有一定主观性,因此 TIMI 血流分级尚不能客观准确地诊断及评价无复流。对于上述情况,可联合 TIMI 帧计数和心肌呈色分级(myocardial blush grade, MBG)来评估微血管灌注,或者联合心肌声学造影、冠状动脉磁共振

成像、心肌核素灌注显像或多普勒组织成像等其他技术协助诊断^[5],从而提高诊断率。

3 危险因素与预防

许多公认的无复流的危险因素与其他广为认可的心血管危险因素相似,如年龄>65 岁、男性、吸烟、高血糖、高脂血症、高血压等见表 1^[6]。

表 1 CNR 的危险因素及可能的原因

病因	内皮功能紊乱
危险因素	再灌注损伤
	远端血栓栓塞
	微血管动脉痉挛
	年龄>65 岁
	嗜烟
	既往心肌梗死史
	更高的 Killip 分级
	血清肌酐较高
	较高的 C 反应蛋白水平
	更长的缺血时间
	较低的射血分数
	较低的基础 TIMI 血流等级
	较大的初始灌注缺损大小
	急性围手术期高血糖
	慢性高脂血症和高血压
	血管内超声病变的低回声结构

3.1 血栓抽吸

Svilaas 等证明 PCI 前血栓抽吸可以获得更好的临床结果。这一发现后来在 ATTEMPT(基于个体患者数据的急性心肌梗死血栓抽吸试验分析)研究中得到证实,血栓抽吸从此成为 STEMI 介入治疗中的一个组成部分。然而,一项荟萃分析^[7]发现,抽吸与较低的无复流发生率相关,但没有证据表明长期临床获益。因此,最新指南不推荐常规血栓抽吸,但血栓负荷重时可以使用这一技术。

3.2 高血栓负荷

高血栓负荷在 PCI 期间常导致慢复流和无复流。一项荟萃分析^[8]发现,高血栓负荷和初始 TIMI 血流≤1 为无复流的危险因素。同时,研究^[9]表明,PCI 期间联合血栓减轻治疗可以改善心肌组织灌注,减少无复流,改善心脏功能。

3.3 缺血时间

在 Kloner 等进行的原始犬研究中发现,更长时间的缺血与微循环损伤和无复流现象的发展有关。与

此相关,在人类中,缩短从症状发作到再灌注治疗的时间与较少的心肌损伤、较低的无复流和更好的临床结果相关^[10]。所以,缩短缺血时间,及时再通梗死相关动脉可以减少血运重建后无复流的发生。

3.4 冠状动脉扩张

冠状动脉扩张(coronary artery ectasia, CAE)通常定义为正常血管直径 ≥ 1.5 倍的扩张。CAE常由于扩张部分出现血管痉挛、冠状动脉血流减慢和血栓形成而增加心肌梗死的风险。研究^[2]发现,CNR组与正常血流组相比,CAE的发生频率更高,通过多变量分析后发现CAE是无复流的强有力且独立的预测因子。

3.5 其他

研究^[11]发现,CHA₂DS₂-VASc评分能独立地预测无复流和全因死亡的风险,同时评分 ≥ 2 分提示死亡风险更大。此外,近期多项研究发现,血浆中miR-30e水平^[12]、血红蛋白水平^[13]、中性粒细胞与淋巴细胞比率^[14]、微循环阻力指数^[11]等均为无复流的独立预测因子。同时,减少造影剂使用剂量^[15]、使用负荷剂量的他汀类药物^[16]可预防无复流的发生,并改善不良心血管事件的临床结果。

4 治疗

4.1 药物治疗

在PCI期间遇到无复流时,首要任务是确保心外膜动脉得到最佳治疗。因此,应该在发现无复流时及时开始冠状动脉内注射各种血管扩张药物治疗。100~200 mg的腺苷、中等剂量400 mg的尼卡地平或50~300 mg的硝普钠是目前使用最多的药物。

4.1.1 腺苷

腺苷是一种嘌呤核苷,可使冠状动脉平滑肌松弛,同时腺苷具有逆转内源性血管收缩剂及抑制血小板聚集的作用。腺苷的局限性在于它非常短的半衰期。动物模型的数据^[17]显示,2 h冠状动脉内腺苷输注在改善无复流方面优于腺苷推注。围绕使用腺苷的主要问题是腺苷可能导致房室传导阻滞、心动过速、低血压等。

4.1.2 硝普钠

硝普钠可导致强烈的血管舒张。当在冠状动脉中向远端注射硝普钠时(通过刺破的球囊或微导管),它对血压的影响可忽略不计,但可以使冠状动脉血流和MBG显著改善。研究^[18]发现,替罗非班组联合硝普钠组较单用替罗非班组有更快的ST段回落、更少的主要不良心血管事件和更高的左室射血分数。

4.1.3 钙通道阻滞剂

已经研究了几种钙通道阻滞剂用于无复流,包括维拉帕米、地尔硫草和尼卡地平。在1982年Kloner等研究表明,在冠状动脉缺血动物模型中使用维拉帕米治疗有利于有效再灌注。目前,介入医生通过冠状动脉内使用维拉帕米、尼卡地平或地尔硫草治疗无复流,取得了不同程度的成功。评估单独使用地尔硫草或维拉帕米治疗无复流疗效的荟萃分析^[19]显示,上述药物对于无复流的治疗具有显著的益处。

4.1.4 尼可地尔

尼可地尔是一种血管舒张药物,也可以通过打开导致细胞内钙减少的线粒体钾通道起作用,同时具有影响急性冠脉综合征病理生理学的抗炎特性。尼可地尔作为单次注射给药已被证实可以逆转CNR,并且当作为输注给药时,已被证明可以改善心肌活力、功能和临床结果^[20]。

4.1.5 山莨菪碱

山莨菪碱是一种抗M胆碱药物,在基础和临床研究中具有多种药理作用。它可通过增加血压和心率,增加冠状动脉灌注压,从而改善冠状动脉微循环。它也可以有效调节交感神经和迷走神经活动之间的平衡,同时可以减少缺血再灌注造成的心肌肿胀。近期的研究^[21]发现,STEMI患者接受PCI后辅以山莨菪碱较使用腺苷、维拉帕米、尼可地尔更能有效地改善临床结果和心脏功能。同时,在山莨菪碱治疗的患者中未观察到低血压、恶性心律失常等严重的不良事件。

4.1.6 其他

糖蛋白ⅡB/ⅢA抑制剂是一类有效的抗血小板药物,通过减轻血栓负荷和尽量减少远端栓塞来改善微循环。其中阿昔单抗、替罗非班和依替巴肽已被用于预防和治疗无复流。研究^[22]发现替罗非班在STEMI患者接受PCI后获得了更好的ST段回落和MBG。

硝酸甘油是一种治疗冠状动脉痉挛的血管扩张药物,能松弛血管平滑肌,从而扩张血管。研究发现,替罗非班联合硝酸甘油对比单用替罗非班来说,更具安全性,不良心血管事件风险更低,更能明显改善无复流现象。

胰高血糖素样肽-1类似物的作用可归因于葡萄糖水平的改善和炎症的减少,最终导致内皮功能改善。在急性心肌梗死期间给予利拉鲁肽与安慰剂相比,利拉鲁肽组CNR的发生率显著降低^[23]。

在STEMI后的PCI中,没有单一的药物用于预防或治疗无复流,目前正在寻求更多可能性。

4.2 非药物治疗

4.2.1 球囊血管成形术

球囊充气压力和支架的释放与 CNR 有关。然而,植入支架的数量、最大充气压力和重复球囊扩张并未影响急性心肌梗死直接 PCI 期间 CNR 的发生率。但仍然可以通过限制球囊扩张的次数、直径和压力,最小化球囊扩张带来的气压伤和远端栓塞,因为 CNR 的确切机制目前尚未完全被理解。

急性心肌梗死患者的延迟支架术已经在几项试验中进行了研究,这些试验涉及简单的即时机械干预,结果可变。对这些试验进行的荟萃分析^[24]显示,与即刻支架术相比,延迟支架置入策略并未减少 CNR、死亡和心肌梗死的发生,但确实可以远期改善左室功能。

4.2.2 缺血后处理

由于 CNR 的机制是在微血管功能障碍和再灌注损伤中建立的,因此使用连续间隔球囊扩张进行缺血后处理的益处已经成为热门问题。在一项针对 25 例急性心肌梗死患者的研究^[25]中,患者接受了 1 min 的连续间隔球囊扩张,通过对比心脏磁共振成像,发现微血管阻塞的发生显著降低。

此外,缺血后处理可改善全局和区域收缩性,减少梗死面积,甚至可使心室射血分数增加。但是,后来两项随机试验^[26]反驳了这一点,试验结果显示,在缺血后处理中存活的心肌减少,因此缺血后处理未能体现心肌功能的短期或长期改善。因而,缺血后处理可能在血管造影水平改善了 CNR,但它对心肌功能和临床结果的总体影响尚存在争议。

4.2.3 治疗性低温

诱导治疗性低温可减少心肌梗死面积。Herring 等^[27]研究了两种心肌梗死动物模型的冷却效应,使用 Herring 等的技术发现低温动物的无复流明显减少。但目前没有关于通过治疗性低温的人体无复流数据,并且需要权衡与延长缺血时间以及在导管室使用这种技术预期的获益。

4.2.4 其他

尽管目前 IABP 的益处尚存在争议,但其通常用于减轻心源性休克的后负荷,同时可用于增加舒张期冠状动脉灌注。在动物模型中,IABP 在再灌注之前、期间和之后的支持使用已被证明可以改善微血管阻塞引起的冠状动脉和心肌灌注。然而,研究^[28]发现,与血管造影未提示 CNR 的患者相比,IABP 并未显示出对于血管造影提示 CNR 患者的冠状动脉血流速度

改善具有优势。但是,无复流与心源性休克有一定相关,且目前有研究^[29]表明,早期使用 IABP 可有效改善心源性休克。因此,IABP 与无复流的关系仍需进一步的研究明确。另外,Impella 机械支撑装置在治疗 CNR 中的作用尚未得到研究。

在 STEMI 患者行 PCI 期间 CNR 常有发生,且带来严重的临床后果,因此无复流的诊断、预防和治疗至关重要(图 1)^[1]。无复流与更大的梗死面积、室性心律失常、更早的充血性心力衰竭、包括左室扩大在内的不良室重构、更低的射血分数及更高的死亡率相关。为了防止无复流现象的发生,应积极禁烟,控制高血压、高血糖、高血脂等危险因素,通过 CNR 相关预测因子尽早予以预防,同时确诊急性心肌梗死后尽早行 PCI,避免过长的缺血时间,术中尽量不要置入过长支架和高压后扩支架。当存在血栓负荷过重的血管造影证据时,可以使用冠状动脉内血栓抽吸术或联合血栓减轻治疗。当确认无复流时,血管扩张剂、钙通道阻滞剂、尼可地尔、糖蛋白 II B/III A 抑制剂等药物干预是有益的。目前随着介入技术的不断进步,STEMI 患者行急诊 PCI 术的比率及有效率较前明显升高,而减少无复流的发生是增加这一治疗手段获益和改善患者预后的重要方式。希望未来能在技术及设备方面更有效地降低 CNR 现象的发生。

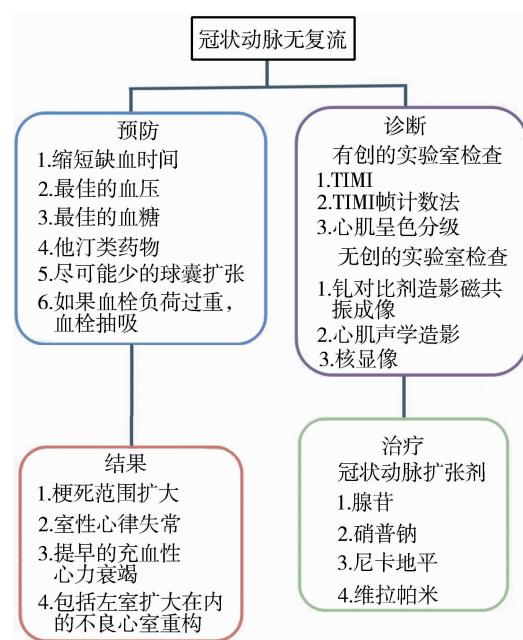


图 1 CNR 处理图

参考文献

[1] Rezakalla SH, Stankowski RV, Hanna J, et al. Management of no-reflow phenome-

- non in the catheterization laboratory [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 10 (3): 215-223.
- [2] Schram HCF, Hemradj VV, Hermanides RS, et al. Coronary artery ectasia, an independent predictor of no-reflow after primary PCI for ST-elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265(3): 12-17.
 - [3] Guo F, Chai W, Liu M, et al. The relationship between MMP-9 and infarct related artery reflow in acute STEMI patients[J]. *Diabetes Metab*, 2017, 8(2): 749.
 - [4] Bolayır HA, Güneş H, Kıvrak T, et al. The role of SCUBE1 in the pathogenesis of no-reflow phenomenon presenting with ST segment elevation myocardial infarction[J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 18(2): 122-127.
 - [5] Durante A, Laricchia A, Benedetti G, et al. Identification of high-risk patients after ST-segment-elevation myocardial infarction; comparison between angiographic and magnetic resonance parameters[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10 (6): e005841.
 - [6] Ahmadreza K, Anbukarasi M. Advances in coronary no-reflow phenomenon—a contemporary review[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(9): 44.
 - [7] Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis [J]. *Indian Heart J*, 2018, 70 (Suppl 3): S406-S418.
 - [8] Scarpone M, Cenko E, Manfrini O. Coronary no-reflow phenomenon in clinical practice[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25): 2927-2933.
 - [9] Wang K, Zhang J, Zhang N, et al. Combined primary PCI with multiple thrombus burden reduction therapy improved cardiac function in patients with acute anterior myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(1): 27-36.
 - [10] Scarpone M, Cenko E, Manfrini O. Coronary no-reflow phenomenon in clinical practice[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25): 2927-2933.
 - [11] Ashoori A, Pourhosseini H, Ghodsi S, et al. CHA2DS2-VASc score as an independent predictor of suboptimal reperfusion and short-term mortality after primary PCI in patients with acute st segment elevation myocardial infarction[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(2): 35.
 - [12] Su Q, Ye Z, Sun Y, et al. Relationship between circulating miRNA-30e and no-reflow phenomenon in STEMI patients undergoing primary coronary intervention [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(4): 318-324.
 - [13] Yaylak B, Altıntaş B, Özcan KS, et al. Relation of hemoglobin level to no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention [J]. *Postepy Kardiol Interwencyjne*, 2018, 14 (4): 383-390.
 - [14] Pinheiro Machado G, Araujo GN, Carpes CK, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio can predict procedural adverse events in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Coron Artery Dis*, 2019, 30(1): 20-25.
 - [15] Ding S, Shi Y, Sun X, et al. Contrast agent dose and slow/no-reflow in percutaneous coronary interventions; a case-control study of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Herz*, 2019, 44(1): 69-75.
 - [16] García-Méndez RC, Almeida-Gutierrez E, Serrano-Cuevas L, et al. Reduction of no reflow with a loading dose of atorvastatin before primary angioplasty in patients with acute st myocardial infarction[J]. *Arch Med Res*, 2018, 13(11): 6.
 - [17] Yetgin T, Uitterdijk A, te Lintel Hekkert M, et al. Limitation of infarct size and no-reflow by intra-coronary adenosine depends critically on dose and duration[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(15): 1990-1999.
 - [18] Zhao YJ, Fu XH, Ma XX, et al. Intracoronary fixed dose nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(2): 479-484.
 - [19] Wang L, Cheng Z, Gu Y, et al. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no reflow phenomenon; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015(4): 1-7.
 - [20] Mehta HH, Morris M, Fischman DL, et al. The spontaneous coronary slow-flow phenomenon: reversal by intracoronary nicardipine[J]. *Invasive Cardiol*, 2019, 31(3): 42-45.
 - [21] Niu X, Zhang J, Bai M, et al. Effect of intracoronary agents on the no-reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction; a network meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 3.
 - [22] Lago IM, Novaes GC, Badran AV, et al. In-lab upfront use of tirofiban may reduce the occurrence of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention. A pilot randomized study[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 107(5): 403-410.
 - [23] Chen WR, Tian F, Chen YD, et al. Effects of liraglutide on no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 208(12): 109-114.
 - [24] Qiao J, Pan L, Zhang B, et al. Deferred versus immediate stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction; a systematic review and meta-analysis[J]. *Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e004838.
 - [25] Newton N, Thibault H, Rouville F, et al. Postconditioning attenuates no-reflow in STEMI patients[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(6): 383.
 - [26] Hahn JY, Song YB, Kim EK, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention; the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial[J]. *Circulation*, 2013, 128(17): 1889-1896.
 - [27] Herring MJ, Dai W, Hale SL, et al. Rapid induction of hypothermia by the ThermoSuit system profoundly reduces infarct size and anatomic zone of no reflow following ischemia reperfusion in rabbit and rat hearts[J]. *Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 20(2): 193-202.
 - [28] Zhou H, He XY, Zhuang SW, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention[J]. *World J Emerg Med*, 2014, 5(2): 96-102.
 - [29] Backhaus T, Fach A, Schmucker J, et al. Management and predictors of outcome in unselected patients with cardiogenic shock complicating acute ST-segment elevation myocardial infarction; results from the Bremen STEMI Registry[J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107(5): 371-379.

收稿日期: 2019-02-21