

急性心肌梗死后微循环障碍的非药物治疗研究进展

谭焜月 刘春霞 熊峰

(成都市第三人民医院 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031)

【摘要】经皮冠脉介入术是急性心肌梗死的重要治疗手段,但常规冠状动脉介入治疗仅能处理大血管病变,术后易发生微循环障碍(CMD)。药物治疗虽能一定程度上改善 CMD,但疗效有限。随着近年来有创及无创技术的发展,心肌梗死后 CMD 的治疗有了新的进展。现综述心肌梗死后 CMD 的非药物治疗研究进展,以期探索最佳治疗策略。

【关键词】急性心肌梗死;冠状动脉微循环障碍;经皮冠脉介入术

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.008

Non-drug Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction after Acute Myocardial Infarction

TAN Kunyue, LIU Chunxia, XIONG Feng

(Chengdu Cardiovascular Diseases Research Institute, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Percutaneous coronary intervention is an important treatment for acute myocardial infarction, but it can only treat macroangiopathy. Coronary microangiopathy also play an important role on acute myocardial infarction. Drugs can improve coronary microcirculation dysfunction(CMD) to some extent, but the effect is limited. Along with the developments of recent non-invasive and invasive techniques, treatment of CMD keeps going deeper. This paper reviews the treatment progress of CMD, and hopes to explore the best treatment strategy.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Microvascular dysfunction; Percutaneous coronary intervention

经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前急性心肌梗死的首选治疗,但 PCI 仅能处理大血管病变,对微循环病变无治疗作用。在冠状动脉循环中,90%由直径 $<500\ \mu\text{m}$ 的微血管组成,而应用冠状动脉造影、CT 血管造影等现代影像学技术能观察到的大血管为 10%^[1]。急性心肌梗死中微血管阻塞发生率为 50%,且微血管阻塞是长期不良预后的预测因素^[2]。虽然术前或术中应用尼可地尔等药物可一定程度上改善冠状动脉微循环障碍(coronary microcirculation dysfunction, CMD),但治疗效果不理想。如何有效地改善心肌梗死后 CMD 是目前冠心病治疗中的难题。

心肌梗死后 CMD 的发生机制尚不明确,普遍认为微循环受多种因素影响,其中缺血缺氧损伤、远端栓塞及缺血再灌注损伤是 CMD 的重要原因^[3]。近年

来新兴技术的发展为心肌梗死后 CMD 的治疗提供了新的思路,研究者们尝试通过非药物或在药物基础上加非药物手段来治疗 CMD,现从不同发病机制出发,对心肌梗死后 CMD 的非药物治疗进展做一综述。

1 针对缺血缺氧的治疗

1.1 过饱和氧治疗

过饱和氧(SSO₂)治疗通过改善心肌梗死后微循环缺氧状态达到治疗 CMD 的目的。其将氧气和患者血液混合制备高氧血液,在常规 PCI 后回输靶血管。高氧血液可协助恢复微血管血流、抑制心肌细胞坏死。AMIHOT-I 研究^[4]中 SSO₂ + PCI 组及单纯 PCI 组患者术后 14 d 心肌梗死面积及术后 3 个月梗死区域室壁运动无明显差异,但在 6 h 内接受 SSO₂ 治疗的患者有较好的室壁运动($P=0.03$)及较小的梗死面积

($P=0.04$)。AMIHOT-II 研究^[5]纳入 301 例 6 h 内行 PCI 的急性前壁心肌梗死患者,术后 14 d 在 SSO₂ 组左室梗死面积低于对照组 (20% vs 26.5%, $P<0.05$),但 SSO₂ 组主要不良心脏事件发生率高于对照组 (5.4% vs 3.8%, $P=0.77$)。为进一步探讨治疗的安全性,Hanson 等^[6]纳入 20 例 6 h 内行 PCI 的急性前壁心肌梗死患者,所有患者均在支架植入后进行 60 min 的 SSO₂ 治疗,术后 30 d 内有 1 例发生支架内血栓形成,无患者死亡;且术后 3~5 d 和 30 d 在 SSO₂ 组患者左室梗死面积低于对照组 (13.7% vs 9.6%)。IC-HOT 研究^[7]中 100 例 6 h 内行 PCI 的急性前壁心肌梗死患者均在支架植入后进行 60 min 的 SSO₂ 治疗,术后 30 d 不良心脏事件发生率为 7.1%,有 1 例发生严重心力衰竭,1 例发生支架内血栓形成,无患者死亡;同时术后 4 d 和 30 d 心肌梗死面积分别为 24.1% 和 19.4%。以上研究证实 SSO₂ 治疗可有效减少心肌梗死面积,并具有良好的安全性。2019 年 FDA 批准 SSO₂ 治疗用于前降支急性心肌梗死患者常规 PCI 的补充治疗。

1.2 压力控制间歇性冠状窦闭塞

压力控制间歇性冠状窦闭塞 (pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion, PICSO) 是将一带气囊的导管置于冠状窦,通过气囊充气使静脉血逆行灌注缺血区域,达到血液重新分布的目的。RAMSES 研究^[8]显示在急性前壁心肌梗死患者中,术后 4 个月与术后 2~5 d 相比,PCI 后行 PICSO 治疗组较单纯 PCI 组心肌梗死面积缩小程度更好 (41.6% vs 27.7%, $P=0.04$)。OxAMI-PICSO 研究^[9]纳入 105 例急性前壁心肌梗死患者,结果提示与对照组相比,接受 PICSO 治疗的患者在 24~48 h 内的微循环阻力较低 ($P<0.05$),术后 6 个月梗死面积较小 ($P<0.05$),从而提示 PICSO 是一种安全的治疗方法,可能与改善心肌梗死患者的微血管功能有关。

1.3 主动脉球囊反搏

主动脉球囊反搏主要用于心肌梗死合并心源性休克的治疗^[10],其通过主动脉内球囊与心动周期发生同步的充气和放气,以减少慢血流和无复流的发生。遗憾的是,研究证实主动脉球囊反搏虽能增加泵功能衰竭患者的心肌灌注,但并不能降低心肌梗死面积^[11]。

2 针对血栓栓塞的治疗

2.1 超声微泡溶栓

超声微泡溶栓疗法通过改善冠状动脉微血管阻塞达到改善心肌梗死后 CMD 的目的。超声微泡可在超声能量的激发下瞬间崩解,崩解产生的能量可将粥

样斑块和血栓破碎成微小颗粒,使闭塞血管再通。既往动物研究证实即使在心外膜血管未再通的前提下,超声微泡溶栓仍可有效改善梗死周围微循环障碍,减少梗死面积。Slikkerveer 等^[12]的研究中,5 例急性心肌梗死患者在 PCI 前接受超声微泡治疗,剩余 5 例仅行 PCI。术后 4 个月,两组均无严重不良反应发生,证实超声微泡溶栓治疗的可行性。Mathias 等^[13]纳入 100 例急性心肌梗死患者,结果证实术后 1 个月高机械指数超声溶栓 + PCI 组阻塞节段较单纯 PCI 组更小且有较好的左室射血分数 ($P<0.05$)。Mathias 等^[14]进一步研究了超声微泡溶栓治疗对心肌坏死面积的影响,100 例拟行急诊 PCI 的心肌梗死患者中,50 例在接受 PCI 前后接受高机械指数溶栓治疗,其余 50 例仅接受 PCI。术后 6 个月超声微泡溶栓 + PCI 组患者心肌梗死面积小于单纯 PCI 组 ($P=0.026$)。以上研究证实超声微泡溶栓治疗用于急性心肌梗死治疗的安全性和有效性。超声微泡溶栓治疗可操作性强、创伤小,可广泛推广使用,甚至可在患者转运过程中使用,最终达到改善患者临床结局的目的。

2.2 血栓抽吸

血栓抽吸治疗尝试通过抽吸以减轻血栓负荷,达到防止无复流、改善心肌灌注的目的。早期单中心研究 (TAPAS 和 EXPIRA 研究) 提示 PCI 联合血栓抽吸有助于改善心肌灌注情况。但其结果并未在随后的研究中证实,多中心 TASTE 研究^[15]和多中心 TOTAL 研究^[16]提示 PCI 前行血栓抽吸不能减少不良心脏事件,TOTAL 试验亚组分析通过心肌染色分级发现血栓抽吸并未改善患者微循环灌注和 TIMI 血流情况^[17]。最近的一项荟萃分析证实常规血栓抽吸对临床无益处^[18],2017 年 ESC 指南明确指出不建议常规血栓抽吸^[19]。

2.3 远端保护装置

远端保护装置尝试通过收集脱落的斑块碎片以达到改善心肌梗死后 CMD 的目的。以往 SAFER、EMERALD 等临床研究并未证实远端保护装置对冠状动脉微循环的保护作用,系统分析结果提示远端保护装置不会降低 PCI 术中的早期死亡率和再梗死率^[20]。不同于常规远端保护装置的应用,最新的研究评估了选择性使用基于滤器的远端保护装置对微循环的影响,其结果提示选择性使用基于滤器的远端保护装置可降低患者无复流发生率和血管内超声所见的腔内斑块负荷^[21]。

3 针对再灌注损伤的治疗

3.1 低温治疗

低温治疗是控制性地降低人体核心温度,从而抑

制再灌注损伤,保护心肌功能^[22]。Erlinge 等^[23]对两项血管内降温的研究(COOL-MI 和 MI-ICE 研究)进行合并分析,所选取的 120 例中至大面积心肌梗死患者均在发病 6 h 内行 PCI,结果显示与单纯 PCI 组相比,PCI + 亚低温治疗组心肌梗死面积减少 15%。VELOCITY 研究^[24]则使用腹膜灌洗的方法降低患者体温(<35°C),其结果显示腹腔温度过低增加了不良反应但不会缩小梗死面积。Dae 等^[25]的研究显示在降温至 35°C 以下的前壁心肌梗死患者中,心肌梗死面积较对照组减少(14.8% vs 21.3%, $P = 0.03$),但在下壁心肌梗死和体温未降到 35°C 以下的患者中梗死面积未见减少。综上,低温治疗对心肌的保护作用尚不明确,其作用尚需进一步研究证实。

3.2 稀释血液疗法

稀释血液疗法尝试通过减少心肌再灌注损伤来减少心肌梗死后 CMD^[26]。研究者认为稀释血液可降低患者血小板浓度、血黏度,并减轻氧化应激反应,达到减少心肌再灌注损伤的目的。在 McGarvey 等^[26]的研究中,10 例急性心肌梗死患者均在导丝穿过闭塞动脉前到支架术完成后经导管输注温度为室温的溶液以稀释血液。治疗过程中所有患者均无胸痛、心律失常、血流动力学紊乱等并发症出现,从而证明该方法的安全性和可行性。但目前尚无证据证实稀释血液疗法的有效性,其是否可改善冠状动脉微循环需后续研究进一步证实。

4 总结

心肌梗死后 CMD 会影响患者症状的缓解^[27],并增加再梗死、心力衰竭、恶性心律失常、猝死等心血管不良事件发生率,威胁患者健康。尽管如此,临床上对 CMD 的诊治率仍低,对 CMD 的评估往往易被忽略。心肌梗死后 CMD 的发生受多种因素影响,研究者们针对不同的机制尝试通过不同的方法来治疗心肌梗死后 CMD,并开展了一系列的临床研究,取得一定的成果。但目前可广泛用于临床的治疗手段非常有限,这有待更多大规模、高质量的研究进一步探索,相信随着技术的进步和研究的不断深入,安全有效的治疗手段会在临床中得到广泛应用,心肌梗死后 CMD 的诊治情况会得到改善。

参考文献

- [1] Diez-Delhoyo F, Gutierrez-Ibanez E, Loughlin G, et al. Coronary physiology assessment in the catheterization laboratory[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(9): 525-538.
- [2] Marc MC, Iancu AC, Balanescu S, et al. Microvascular obstruction in acute myocardial infarction; an old and unsolved mystery[J]. *Med Pharm Rep*, 2019, 92(3): 216-219.
- [3] Niccoli G, Scalzone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(13): 1024-1033.
- [4] O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR, et al. Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(5): 397-405.
- [5] Stone GW, Martin JL, de Boer MJ, et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, 2(5): 366-375.
- [6] Hanson ID, David SW, Dixon SR, et al. "Optimized" delivery of intracoronary supersaturated oxygen in acute anterior myocardial infarction; a feasibility and safety study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 86 Suppl 1: S51-57.
- [7] David SW, Khan ZA, Patel NC, et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(5): 882-890.
- [8] van de Hoef TP, Nijveldt R, van der Ent M, et al. Pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion (PICSO) in acute ST-segment elevation myocardial infarction; results of the Prepare RAMSES safety and feasibility study[J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(1): 37-44.
- [9] de Maria GL, Alkhalil M, Borlotti A, et al. Index of microcirculatory resistance-guided therapy with pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion improves coronary microvascular function and reduces infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction; the Oxford Acute Myocardial Infarction-Pressure-controlled Intermittent Coronary Sinus Occlusion study (OxAMI-PICSO) [J]. *EuroIntervention*, 2018, 14(3): e352-e359.
- [10] 吴英乐, 董平栓. 主动脉球囊反搏最新临床研究回顾[J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(4): 461-464.
- [11] Patel MR, Smalling RW, Thiele H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock; the CRISP AMI randomized trial [J]. *JAMA*, 2011, 306(12): 1329-1337.
- [12] Slikkerveer J, Kleijn SA, Appelman Y, et al. Ultrasound enhanced prehospital thrombolysis using microbubbles infusion in patients with acute ST elevation myocardial infarction; pilot of the Sonolysis study[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(2): 247-252.
- [13] Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BG, et al. Diagnostic ultrasound impulses improve microvascular flow in patients with STEMI receiving intravenous microbubbles[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21): 2506-2515.
- [14] Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BG, et al. Sonothrombolysis in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22): 2832-2842.
- [15] Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1111-1120.
- [16] Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction; 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10014): 127-135.
- [17] Sharma V, Jolly SS, Hamid T, et al. Myocardial blush and microvascular reperfusion following manual thrombectomy during percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction; insights from the TOTAL trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(24): 1891-1898.
- [18] Elgendy AY, Elgendy IY, Mahmoud AN, et al. Long-term outcomes with aspiration thrombectomy for patients undergoing primary percutaneous coronary intervention; a meta-analysis of randomized trials[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(8): 534-541.
- [19] Arslan F, Bongartz L, Ten Berg JM, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation; comments from the Dutch ACS working group[J]. *Neth Heart J*, 2018, 26(9): 417-421.
- [20] Kunadian B, Dunning J, Vijayalakshmi K, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing anti-embolic devices with standard PCI for improving myocardial

- reperfusion in patients with acute myocardial infarction[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69(4):488-496.
- [21] Hibi K, Kozuma K, Sonoda S, et al. A randomized study of distal filter protection versus conventional treatment during percutaneous coronary intervention in patients with attenuated plaque identified by intravascular ultrasound[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(16):1545-1555.
- [22] 李群星, 尹德录. 急性心肌梗死低温治疗研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2):264-267.
- [23] Erlinge D, Gotberg M, Noc M, et al. Therapeutic hypothermia for the treatment of acute myocardial infarction-combined analysis of the RAPID MI-ICE and the CHILL-MI trials[J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2015, 5(2):77-84.
- [24] Nichol G, Strickland W, Shavelle D, et al. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(3):e001965.
- [25] Dae M, O'Neill W, Grines C, et al. Effects of endovascular cooling on infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level pooled analysis from randomized trials[J]. *J Interv Cardiol*, 2018, 31(3):269-276.
- [26] McGarvey M, Ali O, Iqbal MB, et al. A feasibility and safety study of intracoronary hemodilution during primary coronary angioplasty in order to reduce reperfusion injury in myocardial infarction[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(2):234-241.
- [27] Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, et al. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(29):2455-2462.

收稿日期:2019-09-12

分支技术在冠状动脉慢性完全闭塞病变介入治疗中的应用

尹涛 陶凌 胡涛

(空军军医大学第一附属医院心血管内科, 陕西 西安 710032)

【摘要】 冠状动脉慢性完全闭塞病变仍是介入医生面临的一项重大挑战, 病变的入口处、体部或出口处如存在较大分支, 会一定程度增加开通难度, 影响最终的开通成功率、开通效率和开通质量, 必要的分支技术和合理器械的采用至关重要, 现对这一领域的进展做一概述。

【关键词】 冠状动脉慢性完全闭塞病变; 分支; 分叉; 经皮冠脉介入术

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.009

Application of Branching Techniques in Interventional Treatment of Coronary Chronic Total Occlusion

YIN Tao, TAO Ling, HU Tao

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi 710032, Xi'an, China)

【Abstract】 Coronary chronic total occlusion (CTO) remains a major challenge for interventional doctors. If there is a large branch at the entrance, body or exit of the lesion, it will increase the difficulty of opening to some extent, and affect the success rate, efficacy and quality of opening. The adoption of necessary branching techniques and reasonable equipment is crucial. The progress in this area is outlined in this article.

【Key words】 Coronary chronic total occlusion; Side branch; Bifurcation; Percutaneous coronary intervention

慢性完全闭塞病变介入治疗 (chronic total occlusion-percutaneous coronary intervention, CTO-PCI) 可明显改善患者症状和生活质量, 甚至可降低主要心

血管不良事件发生率^[1-3], 国内外经皮冠脉介入术指南已将 CTO-PCI 列为 II a 类推荐^[4]。近年, CTO-PCI 的热度更是明显上升, 针对慢性完全闭塞病变