

应用心脏磁共振评估前列地尔对 ST 段抬高 心肌梗死患者心肌灌注的影响

金荣杰^{1,2} 徐勇² 邓珏琳¹ 沈明志¹

(1. 中国人民解放军总医院海南医院心内科, 海南 三亚 572013; 2. 中国人民解放军总医院第一医学中心心内科, 北京 100853)

【摘要】目的 本研究旨在通过心脏磁共振评估前列地尔对 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者直接经皮冠脉介入术(PCI)心肌灌注的影响。**方法** 收集 160 例行直接 PCI 的 STEMI 患者, 一组患者接受了 STEMI 常规治疗, 一组患者加用了前列地尔。**结果** 两组患者的年龄、性别、病史和常规用药均无显著差异(均 $P > 0.05$)。通过心脏磁共振发现, 前列地尔组患者的挽救心肌显著多于常规治疗组($P < 0.05$)。**结论** STEMI 直接 PCI 患者使用前列地尔后, 心肌灌注显著改善, 挽救心肌显著增加。

【关键词】 前列地尔; ST 段抬高心肌梗死; 挽救心肌; 心脏磁共振

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.023

Effect of Alprostadil on Myocardial Perfusion of Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction Assessed with Cardiac Magnetic Resonance

JIN Rongjie^{1,2}, XU Yong², DENG Juelin¹, SHEN Mingzhi¹

(1. Department of Cardiology, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan, China; 2. Department of Cardiology, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】Objective To assess the effect of alprostadil on myocardial perfusion of patients with ST segment elevation myocardial infarction(STEMI) directly receiving percutaneous coronary intervention (PCI) with cardiac magnetic resonance (CMR). **Methods** There were 160 patients with STEMI directly receiving PCI, one group with conventional treatment for STEMI, and the other group with additional alprostadil. **Results** Patients in two groups had no significant difference in age, sex, medical histories and conventional drugs (all $P < 0.05$). Assessed by CMR, salvage myocardium of patients in alprostadil group was significantly more than that in conventional group ($P < 0.05$). **Conclusion** Alprostadil improved myocardial perfusion and increased salvage myocardium of patients with STEMI directly receiving PCI.

【Key words】 Alprostadil; ST segment elevation myocardial infarction; Salvage myocardium; Cardiac magnetic resonance

冠心病(coronary artery disease, CAD)是由冠状动脉血管发生粥样硬化病变而引起管腔狭窄或阻塞, 或者因冠状动脉功能性改变(痉挛), 造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏疾病。CAD 中风险最高的类型是急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)^[1]。根据《中国心血管病报告 2018》, 中国 AMI 死亡率依旧呈现上升态势, 且从 2005 年开始呈现快速上升趋势^[2]。2016 年中国 AMI 死亡率: 城市为 58.69/10 万, 农村为 74.72/10 万。目前早期的直接经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是 AMI 最为有效的治疗方式, 能够迅速开通罪犯血管, 减少心肌梗死面积。根据国家卫健委 CAD 介入

治疗注册数据, 2017 年大陆地区 CAD 介入治疗总例数为 753 142 例, 较 2016 年增长 13%。PCI 后患者死亡率稳定在较低水平(0.23%)。ST 段抬高心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者中直接 PCI 比例为 42.2%, 较 2016 年(38.91%)进一步提升。前列地尔(Alprostadil)即前列腺素 E1 的脂肪乳注射液, 由卵磷脂构成的脂微球包裹前列腺素 E1 分子并分散于水相制成, 具有扩张血管、改善循环、抗血小板、抗炎和抗氧化及保护心肌和内皮细胞等药理作用, 有望成为 STEMI 患者缺血再灌注损伤的有效治疗手段^[3]。

心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)具

有大视野检测、全平面成像、无电离辐射和高组织分辨率等特点,能够在一次扫描中完成心脏形态结构、功能及心肌活性的评估,被称为心脏一站式检查,逐步应用于众多心血管疾病的临床诊断。CMR 能够准确地显示心肌灌注缺损的位置、程度和范围,成为了目前普遍认可的评价心肌组织灌注状态的“金标准”,有望在临床上明显提升 CAD,特别是 STEMI 的诊治水平^[4]。目前开展的应用 CMR 分析前列地尔对 STEMI 直接 PCI 患者心肌灌注改善效果的相关研究仍然非常有限^[5],本临床研究旨在通过 CMR 评估前列地尔是否能够改善 STEMI 直接 PCI 患者的心肌灌注水平。

1 研究方法

1.1 研究人群

本研究于 2014 年 1 月—2017 年 1 月采集了 160 例于解放军总医院海南医院行直接 PCI 的 STEMI 患者。入选标准:(1)年龄 18~75 周岁;(2)心脏生物标志物肌钙蛋白水平升高(超过参考值上限 99 百分位值),缺血性胸痛持续>30 min,相邻 2 个或 2 个以上导联 ST 段抬高(肢体导联 ≥ 0.1 mV,胸导联 ≥ 0.2 mV);(3)STEMI 症状发作<12 h,已行直接 PCI。排除标准:(1)体重<50 kg;(2)严重心功能失代偿(Killip3~4 级)或发生心源性休克,未纠正的高血压[收缩压>180 mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa)或舒张压>110 mm Hg]或低血压休克(收缩压<90 mm Hg);(3)合并 AMI 后机械并发症;(4)严重血流动力学不稳;(5)安装心脏起搏器、体内植入金属等 CMR 检查禁忌;(6)合并严重肝肾功能不全:谷丙转氨酶超过正常参考值 3 倍以上,肌酐清除率<30 mL/min;(7)出血风险较高,抗血小板治疗禁忌:①短暂性脑缺血发作或缺血性卒中;②出血性卒中史,或其他永久性残留的神经功能缺损者;③肿瘤、脑动脉畸形或颅内动脉瘤;④创伤或接受过大手术;⑤接受口服抗凝治疗;⑥存在活动性消化性溃疡、泌尿生殖道出血或其他活动性出血;(8)凝血功能障碍:①国际化标准比值>2;②凝血功能或其他出血倾向性疾病,包括先天性或获得性出血性疾病,如血管性血友病或血友病,以及不明原因的临床显著性出血性疾病;③血常规检查提示血小板< $100 \times 10^9/L$ 或血红蛋白<100 g/L 的患者;(9)对阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷、肝素、前列地尔或研究药物中任何组分过敏,或过敏性体质的患者;(10)存在恶性肿瘤、呼吸功能衰竭或其他一些严重短期进展性疾病;(11)妊娠哺乳期妇女,未采用可靠避孕措施的育龄期妇女。根据样本频率检验的样本量计算公式,取 Z_{α} 为 1.96, Z_{β} 为 1.28,代入公式计算,每组需要 67 例患者。按 10% 的失访率计,每组纳入 80 例患者。

1.2 试验流程

PCI 术前收集患者临床信息。一组为前列地尔治疗组,在 STEMI 常规治疗基础上,接受了前列地尔 10 mg 静脉滴注,每日 1 次,疗程 1 周。一组为常规治疗对照组,仅接受了 STEMI 常规治疗,包括阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞药和他汀类等治疗药物。PCI 术后 1 周行 CMR 的延迟钆增强(late gadolinium enhancement, LGE)扫描,评估心肌梗死危险区域、心肌梗死区域和挽救心肌区域。所有患者在出院时,均给予标准心肌梗死二级预防的出院指导。

1.3 冠状动脉造影及介入治疗

所有 PCI 均由经验丰富的心脏介入医师按照标准技术流程完成。直接 PCI 路径均为股动脉,以 25 帧/s 记录造影图像。造影时常规给予了肝素。置入支架时扩张压力为 12~16 atm。术中监测激活的凝血时间,激活的凝血时间维持在 250~350 s。为评价 TIMI 血流分级,在常规造影体位基础上完成以下特殊体位以便进行评价,前降支冠状动脉采用右前斜 30°+头位 30°,回旋支冠状动脉采用右前斜 40°+头位 30°,右冠状动脉采用左前斜 30°+头位 15°或右前斜 30°+头位 0°。

1.4 CMR 的 LGE 扫描及心肌灌注水平评估

采用 GE Signa Excite 1.5T 超导型 CMR 仪,其 8 通道心脏专用相控线圈置于患者前胸部及后背部。使用钆喷酸葡胺阳性对比剂,用量为 0.2 mmol/kg,流速 2 mL/s,由高压注射器经肘静脉团注,同时启动 CMR 扫描。使用心电图向量门控技术及监测装置,脉冲序列为二维快速稳态电影成像序列,共采集 40 次 240 幅动态增强图像。扫描参数:TR 6.2 ms,TE 1.4 ms。CMR 的 LGE 扫描:首次灌注结束后,再以 2.5 mL/s 流率注射等量对比剂,5~10 min 后行延迟扫描。T1WI 信号时每层扫描时间(180~300 ms)至最佳时间,使正常心肌信号完全抑制。参数如下:TR 6.6 ms,TE 3.1 ms,FA 20°,FOV 35 cm \times 26 cm,矩阵 256 \times 192,层厚 8 mm,层间距 8 mm。心肌梗死危险区域[前列地尔治疗组,如图 1(A);常规治疗对照组,如图 1(C)]指梗死动脉支配的区域,在 T2WI 图像显示明显的高信号,包括可逆损伤心肌(挽救心肌)和心肌梗死区域[前列地尔治疗组,如图 1(B);常规治疗对照组,如图 1(D)];LGE 图像显示高信号区域。挽救心肌指心肌梗死危险区域和心肌梗死区域的差值,是评估 STEMI 治疗效果的敏感方法^[6]。

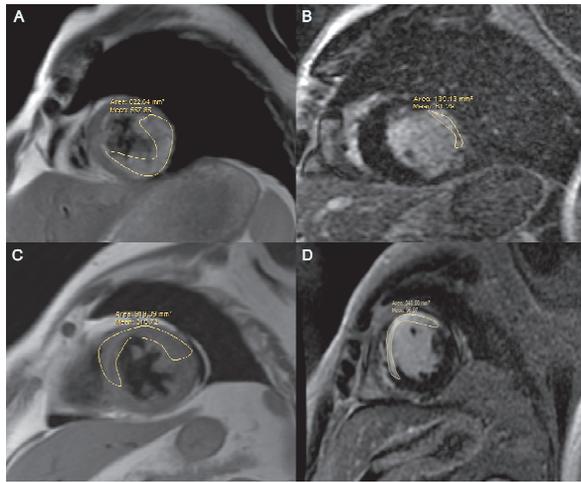


图 1 前列地尔组与对照组的心肌梗死 CMR 图像

1.5 统计方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据。计量资料用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计

数资料用率表示,计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 定义为差异有统计学意义。

2 结果

本研究所有患者的平均年龄为(56.0±12.3)岁,男性 139 例(71.4%)。正如表 1 所示,前列地尔治疗组和常规治疗对照组患者之间,两组年龄和性别特征无显著差异,而且高血压和糖尿病病史也无显著差异(均 *P*>0.05)。同时,两组患者之间,阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞药和他汀类等治疗药物的具体应用也无显著差异(均 *P*>0.05)。如表 2 所示,两组患者的 LGE 面积和质量、T2 高信号面积和质量均无显著差异(均 *P*>0.05)。最为重要的是,如表 2 所示,前列地尔治疗组患者的挽救心肌显著多于常规治疗对照组患者 [(31.4±28.5) mm² vs (21.9±29.9) mm², *P*<0.05]。

表 1 前列地尔治疗组和常规治疗对照组的患者基本特征

特征	前列地尔治疗组 (n=80)	常规治疗对照组 (n=80)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	57.0±12.2	56.0±12.3	0.433
男性(%)	71(88.8%)	68(85.0%)	0.482
体重指数(kg/m ²)	25.1±3.9	24.3±3.7	0.160
高血压(%)	39(48.8%)	32(40.0%)	0.265
糖尿病(%)	17(21.3%)	9(11.3%)	0.086
阿司匹林(%)	80(100.0%)	80(100.0%)	1.000
氯吡格雷(%)	14(17.5%)	18(22.5%)	0.429
替格瑞洛(%)	73(91.3%)	66(82.5%)	0.101
硝酸酯类药物(%)	63(78.8%)	59(73.8%)	0.457
血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂(%)	41(51.3%)	42(52.5%)	0.874
β 受体阻滞剂(%)	65(81.3%)	69(86.3%)	0.391
钙离子拮抗剂(%)	12(15.0%)	14(17.5%)	0.668
他汀类药物(%)	71(88.8%)	72(90.0%)	0.798

表 2 前列地尔治疗组和常规治疗对照组的 CMR 结果

特征	前列地尔治疗组 (n=80)	常规治疗对照组 (n=80)	<i>P</i> 值
LGE 面积	34.8±19.6	32.0±19.2	0.358
LGE 质量	36.1±21.2	33.6±20.2	0.447
T2 高信号面积	61.9±33.1	53.5±27.9	0.084
T2 高信号质量	65.0±34.7	56.2±29.3	0.084
挽救心肌	31.4±28.5	21.9±29.9	0.041

3 讨论

CAD 已经成为威胁人类健康的主要疾病,不仅给患者带来了生理上和心理上的痛苦,而且造成了巨大的社会影响和经济负担^[2]。CAD 中诊治意义最大和患者预后最差的类型是 STEMI^[1]。因此,CAD 特别是 STEMI 的明确诊断,无论对于指导患者的治疗还是改善患者的预后,均有极大的帮助。CMR 具有亚毫米级的空间分辨率和高敏感的组织对比度,能够检测到质量 <1 g 的微梗死灶。既往研究发现,心肌延迟强化区域的大小、形状、体积与活检确定的梗死组织范围高度重合,特别在心肌梗死 7 d 后,两者的范围基本吻合。CMR 逐渐应用于 CAD 的临床诊断,成为了目前普遍认可的评价心肌组织灌注状态的“金标准”,能够准确地识别心肌灌注缺损的位置和范围^[4]。心肌灌注缺损区域可以通过 CMR 的 LGE 扫描进行定量评估,通常表示为占左心室心肌总体积或质量的百分比^[7]。钆对比剂为细胞外对比剂,进入血池后可以较快地通过毛细血管壁弥散至细胞外间隙,但不能通过结构完整和功能正常的心肌细胞膜进入细胞内。随着灌注时间延长,细胞外间隙中的钆对比剂被迅速清除。进行延迟扫描时,大部分钆对比剂已从组织间隙排出,因此正常心肌不会表现出延迟强化。发生 AMI 时,心肌细胞膜的功能和结构完整性被破坏,钆对比剂能够进入心肌灌注缺损区域的心肌细胞内,导致其排出缓慢;当心肌组织水肿(AMI 初期)或发生纤维化(AMI 后心室重塑)时,损伤早期或陈旧性心肌灌注缺损区域的心肌细胞外间隙增加、残余完整心肌细胞数量减少,导致其停留时间延长。因此,急性和陈旧性心肌灌注缺损区域内的对比剂分布浓度均高于正常心肌,从而表现为延迟强化^[8-11]。心肌梗死危险区域包括可逆损伤心肌和梗死心肌,如果 STEMI 后不能及时、有效地挽救心肌梗死危险区域的可逆损伤心肌,则会进一步发生心肌梗死。作为心肌梗死危险区域和心肌梗死区域的差值,挽救心肌是评估 STEMI 治疗效果的敏感方法,临床实际应用价值优于单纯心肌梗死区域^[6]。本研究在分析前列地尔对 STEMI 直接 PCI 患者的心肌灌注水平的实际影响时,创新地使用了 CMR 的 LGE 扫描方法,发现前列地尔治疗组患者的挽救心肌显著多于常规治疗对照组患者,说明前列地尔显著增加了心肌梗死区域的挽救心肌,改善了 STEMI 直接 PCI 患者的心肌灌注水平。

前列地尔由前列腺素 E1 分子外包由卵磷脂构成的脂微球分散于水相中制成^[12]。其生理作用主要包括^[13-15]:(1)抑制交感神经释放去甲肾上腺素,使全身血管,包括微循环血管舒张,不仅可扩张正常血管,还

可以增加狭窄血管的血供。(2)抑制血小板释放血栓素,抑制血小板激活、聚集,改善红细胞变形能力,降低血黏度,保证血管通畅,抑制动脉粥样硬化进程。(3)抑制炎症反应激活,阻碍中性粒细胞趋化、聚集,减少氧自由基的产生。特别是在缺血再灌注损伤中,由于局部代谢产物调节因子失衡,导致微循环血管舒缩活动失调,外源性补充前列腺素 E1 可以进一步抑制微循环损伤。(4)刺激一系列细胞因子的上调和表达,减少细胞破坏、加速细胞修复和促进血管内皮细胞合成,对包括血管内皮细胞、肝脏、肾脏和心肌等多种细胞均具有保护作用。(5)通过前列腺素 E1 发挥的一系列作用以及多重药理学机制,最终发挥改善微循环灌注和减轻缺血再灌注损伤的作用。本研究通过 CMR 的 LGE 扫描方法证实了前列地尔在治疗 STEMI 直接 PCI 患者方面的临床价值,发现前列地尔能够显著改善 STEMI 直接 PCI 患者的心肌灌注水平,增加了心肌梗死区域的挽救心肌。

4 结论

本临床研究创新性地通过 CMR 的 LGE 扫描方法评估了前列地尔对于 STEMI 直接 PCI 患者心肌灌注水平的临床影响,发现 STEMI 直接 PCI 患者使用前列地尔后,心肌灌注显著改善,挽救心肌显著增加。

参考文献

- [1] Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1):54-63.
- [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3):209-220.
- [3] 王学工,肖明辉,唐晓波,等.前列地尔的剂型及研究新进展[J]. *黑龙江医药*, 2008, 21(6):37-40.
- [4] Jogiya R, Kozerke S, Morton G, et al. Validation of dynamic 3-dimensional whole heart magnetic resonance myocardial perfusion imaging against fractional flow reserve for the detection of significant coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(8):756-765.
- [5] Chen Y, Wang C, Yang X, et al. Independent no-reflow predictors in female patients with ST-elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *Heart Vessels*, 2012, 27(3):243-249.
- [6] Engblom H, Heiberg E, Erlinge D, et al. Sample size in clinical cardioprotection trials using myocardial salvage index, infarct size, or biochemical markers as endpoint[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3):e002708.
- [7] Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al. Residual myocardial iron following intramyocardial hemorrhage during the convalescent phase of reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction and adverse left ventricular remodeling[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(10):e004940.
- [8] Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1):75.
- [9] Berry C, Kellman P, Mancini C, et al. Magnetic resonance imaging delineates the ischemic area at risk and myocardial salvage in patients with acute myocardial

- infarction[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(5):527-535.
- [10] Hammer-Hansen S, Leung SW, Hsu LY, et al. Early gadolinium enhancement for determination of area at risk: a preclinical validation study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(2):130-139.
- [11] Garg P, Broadbent DA, Swoboda PP, et al. Acute infarct extracellular volume mapping to quantify myocardial area at risk and chronic infarct size on cardiovascular magnetic resonance imaging[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(7):e006182.
- [12] 汤晟凌, 梁晓美, 张国勇. 前列地尔注射液的药理作用与临床应用进展[J]. *中国药房*, 2012, 23(25):2383-2385.
- [13] Wei LY, Fu XH, Li W, et al. Effect of intravenous administration of liposomal prostaglandin E1 on microcirculation in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(9):1147-1150.
- [14] Li JH, Yang P, Li AL, et al. Cardioprotective effect of liposomal prostaglandin E1 on a porcine model of myocardial infarction reperfusion no-reflow[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2011, 12(8):638-643.
- [15] 李勇, 唐捷. 前列地尔的药理研究进展[J]. *西南军医*, 2006, 8(6):79-81.

收稿日期:2020-03-10

《心血管病学进展》对来稿中表格制作的要求

表格可用全线表、省线表(包括三线表)和无线表。表格应是完整的、可独立存在的形象化语言,表格的内容应简洁直观,以数字表达为主,避免与文字表述过于重复,同时表格应具有自明性。

1. 表格的组成:(1)表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有1个表格则表序编为表1,有两个及以上的表格,应按先后标出表的序号。序号用阿拉伯数字表示,置于表的上方。表题应准确得体、简洁精练,中间不用标点,末尾不加句号。(2)表头:对表格各行和各列单元格内容进行概括和提示的栏目,反映了表身中该栏信息的特征或属性。(3)表身:表头之外的单元格总体,是表格的主体,表身中单元格内的数值不宜带单位;表身中如果一个单元格内包含两个数据,其中一个数据应用括号,同时需要在表头或标注中说明;表身中单元格内可使用空白或一字线“—”填充,如果需要区别数据“不适用”和“无法获得”,前者可采用空白单元格,后者可采用一字线,并在正文或标注中说明这种区别。(4)表注:必要时,应将表中的符号、标记、代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表身下。

2. 表格制作的要求:(1)主谓清楚:表的横表头为主语,指表中所要说明的对象;纵表头为谓语,表示对主语的说明,读表的顺序为:主语→谓语→数据。特殊情况时,主、谓语可以换位,但换位后的主谓语的性质不变。作者在设计表格时,应力求科学、准确、一目了然。一个好的表格应具有语言学上的逻辑性,即主谓清楚、层次分明、标目合理。(2)数字准确:表格内的数字应准确无误,一律用阿拉伯数字,上下个位数对齐,数字中如有“±”或“~”号,则以其为中心对齐。表内不宜用“同上”“同左”“同类”词,须填入具体的数字或文字。(3)表格内的单位:表头中量和单位的标注形式应为“量的名称或符号/单位符号”;表格中涉及的单位全部相同时,宜在表的右上方统一标注。(4)表格中的统计学符号:论文中的显著性检验,只在表下注释 *P* 值是不够的,应将检验方法、计算结果及 *P* 值均列出,以便读者进一步了解实际差异的大小。

本刊编辑部