

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者再灌注后心肌内出血的研究进展

刘丽芳¹ 彭瑜² 张钺²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心脏中心 甘肃省心血管疾病重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 急性 ST 段抬高型心肌梗死是心血管疾病中的急危重症, 再灌注治疗是首要治疗方法, 再灌注损伤是常见并发症之一。心肌内出血是最近发现的一种再灌注损伤, 与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后不良密切相关。目前人们对心肌内出血的认识不充分, 现结合国内外最新文献, 对心肌内出血的危险因素、病理机制、预后、诊断和防治等进行综述, 为进一步理解心肌内出血提供参考。

【关键词】 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 缺血再灌注损伤; 心肌内出血

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.015

Intramyocardial Hemorrhage After Reperfusion in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

LIU Lifang¹, PENG Yu², ZHANG Zheng²

(1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Heart Center, The First Hospital of Lanzhou University, Key Laboratory of Cardiovascular Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 Acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is an acute and severe cardiovascular disease. It is primarily treated with reperfusion therapy, and reperfusion injury is one of the common complications. Intramyocardial hemorrhage is a recently found reperfusion injury, which is closely related to the poor prognosis of patients with acute STEMI. At present, people's understanding of intramyocardial hemorrhage is insufficient. Therefore, combined with the latest literature at home and abroad, this paper reviews the risk factors, pathological mechanism, prognosis, diagnosis, prevention and treatment of intramyocardial hemorrhage, so as to provide reference for further understanding of intramyocardial hemorrhage.

【Key words】 ST-segment elevation myocardial infarction; Ischemia reperfusion injury; Intramyocardial hemorrhage

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是冠状动脉粥样硬化斑块急性破裂或侵蚀, 血小板激活形成血栓堵塞血管, 引起心肌缺血和坏死^[1]; 再灌注治疗是其首要治疗方法, 但心肌缺血一段时间后再灌注会导致缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI), 如心肌内出血 (intramyocardial hemorrhage, IMH) 是最新发现的一种 IRI。严重心肌缺血引起微血管损伤, 血管内皮完整性丧失, 再灌注后瘀滞的红细胞外渗到心肌间质即为 IMH, 与 STEMI 患者预后不良独立相关。有研究^[2-3]发现, STEMI 患者经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous

coronary intervention, PCI) 后 IMH 的发生率为 35%~40%, Amier 等^[4]研究中 IMH 的发生率为 54%。

1 危险因素

1.1 IRI 时间

小鼠 IRI 模型中发现缺血时间 > 90 min 后再灌注会产生轻度 IMH^[5]; 心肌梗死症状发作后 4~6 h 接受 PCI 的 STEMI 患者, IMH 的发生率呈增高趋势^[6]; 门球时间 (患者从进入医院大门至首次球囊扩张的时间) 延长的 STEMI 患者更容易发生 IMH^[7]。

1.2 梗死特点和临床特征

前壁梗死与 IMH 的发生和严重程度独立相关, 前

基金项目: 科技部国家重点研发计划项目 (2018YFC1311505); 甘肃省心血管疾病重点实验室建设项目 (1206RTSA025); 甘肃省心血管病临床医学研究中心资助项目 (甘科技[2018]20 号); 2020 兰州大学中央高校基本科研专项资金 (lzujbky-2020-kb18)

通信作者: 张钺, E-mail: zhangccu@163.com

壁梗死多涉及左主干和左前降支的闭塞,造成较大的梗死面积和严重的心肌损伤,IMH 患者术后 6 h 的肌钙蛋白 T 和 C 反应蛋白的水平更高,表明心肌细胞损伤和坏死程度更重;低密度脂蛋白胆固醇水平升高也是 IMH 的预测因素,提示严重的动脉粥样硬化病变^[4,8]。

Ma 等^[6]研究发现,微血管阻塞 (microvascular obstruction, MVO) 的大小、梗死面积、PCI 前 TIMI 血流分级 0 级是 IMH 的可靠预测因素,此外高脂血症、吸烟状况和血小板与淋巴细胞的比率都与 IMH 密切相关。Malek 等^[9]发现,与无 IMH 患者相比,IMH 患者的罪犯血管完全闭塞和血管近端病变的发生率更高,梗死面积更大,肌钙蛋白 I 峰值更高;IMH 患者的肌酸激酶和肌酸激酶同工酶显著高于无 IMH 的患者,当血清肌酸激酶为 2 460 U/L 时是识别 IMH 的最佳临界值,其敏感度为 86%,特异度为 100%;当肌酸激酶同工酶为 231 U/L 时,识别 IMH 的敏感度为 79%,特异度为 100%,这可作为是否心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance imaging, CMR) 评估的依据^[10]。姜子超等^[11]发现,糖尿病病史、入院时血糖和心率升高、血红蛋白下降值、肌酸激酶同工酶峰值也是 IMH 的独立危险因素。既往研究^[12]发现,入院血糖水平 > 8.5 mmol/L 是预测 IMH 的最佳临界值,敏感度为 73%,特异度为 72%,可能是 STEMI 患者应激性血糖浓度增高,导致内皮功能障碍,降低了心肌预适应,增强了氧化应激,并释放促炎细胞因子,激活凝血,增加了无复流的发生。Carrick 等^[13]研究发现,IMH 与男性、PCI 前 TIMI 血流分级 ≤ 1 级、Killip 分级 > II 级和炎症标志物 (单核细胞峰值计数和中性粒细胞峰值计数) 相关,还发现 IMH 的患者 ST 段抬高消退较少,此外入院 Q 波也与 IMH 独立相关^[14]。Tiller 等^[15]研究发现,白介素 (interleukin, IL)-6 是 IMH 发生的独立预测因子,IL-6 水平升高的患者年龄更大,更易患糖尿病,更常出现前壁梗死和左前降支病变,高敏 C 反应蛋白、白细胞和高敏心肌肌钙蛋白 T 水平更高,并且 IL-6 与心肌梗死透壁性增加显著相关。罗一纯等^[16]在老年 STEMI 患者中发现,肾功能不全是 IMH 的独立危险因素,可能与抗栓药物排泄减少在体内蓄积增加出血风险有关;三支病变也是 IMH 的危险因素,三支病变时心脏供血急剧下降,心肌细胞和冠状动脉微血管受到严重且广泛的损害,更易发生 IMH。Symons 等^[17]研究发现,吸烟和 IMH 之间存在显著的相关性,与非吸烟者相比,吸烟者 IMH 的发生率更高,吸烟会增加内皮细胞的氧化应激,导致一氧化氮生物利用度

降低,内皮功能障碍,有利于 IMH 的发生。

1.3 围手术期因素

Amier 等^[4]研究发现,额外使用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂与较高的 IMH 发生率相关,可能与糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂对血小板聚集的有效抑制有关^[9],更积极的抗血栓治疗可能会诱发 IMH。此外, Ferré-Vallverdú 等^[18]研究发现 IMH 可能与血栓切除术独立相关,还可能与血栓碎片脱落导致微血管栓塞有关。

2 病理机制

2.1 血管内皮细胞

再灌注后内皮细胞的结构和功能发生改变,钙离子稳态失衡,细胞内钙离子浓度增加,内皮细胞收缩,细胞间隙形成;黏附分子表达促进白细胞和血小板的聚集和黏附,堵塞管腔;释放的细胞因子,激活 Src 蛋白激酶,并使血管内皮细胞生长因子受体 2 和血管内皮钙粘蛋白复合物解离,损害细胞连接的稳定性;NLRP3 炎性小体激活诱发细胞死亡;内皮细胞和细胞坏死碎片促进炎症反应,血管通透性进一步增加,血管内皮完整性破坏^[19],瘀滞于血管的红细胞外渗到心肌间质导致 IMH。

2.2 血管周细胞和糖萼

冠状动脉微循环中有大量周细胞,参与心脏稳态的调节,如血管的生成和通透性、血流调节、营养物质输送和凝血过程等^[20]。在小鼠 IRI 模型中^[21],周细胞通过神经营养因子受体 p75 导致内皮功能障碍,当人类发生心肌梗死时,心肌组织中神经生长因子前体表达上调,靶向激活周细胞表面的神经营养因子受体 p75,导致周细胞结构改变、血管覆盖减少和细胞突起缩短,破坏内皮细胞和周细胞的相互作用,引起血管通透性增加,促进 IMH 的发生;并且周细胞在缺氧和交感神经兴奋时会促进毛细血管收缩,减少微血管血流量,导致“无复流”^[22]。糖萼是覆盖内皮细胞和周细胞的基质结构,对 IRI 很敏感,它的脱落会促进心肌水肿和白细胞与血小板的黏附^[19],导致微血管损伤,使 IMH 更容易发生。

3 病理改变对预后的影响

3.1 铁沉积和炎症反应

IMH 及其降解产物会引起心肌铁沉积,慢性铁沉积诱导大量巨噬细胞浸润^[23],导致炎症反应持续激活,IMH 铁沉积区的 T2 值持续升高,提示持续存在的炎症反应^[24],与不良左心室重塑 (left ventricular remodeling, LVR) 和主要心血管不良事件独立相关^[25]。Nair 等^[5]发现,在 IMH 小鼠中,肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 和基质金属蛋白酶-9 (matrix

metalloproteinase-9, MMP-9) 表达增加, MMP-9 是心肌梗死后 LVR 的关键诱因, 通过调节炎性蛋白周转以及间接作用于负责心肌伤口愈合的白细胞和成纤维细胞, 导致 LVR。IMH 患者中 IL-6、纤维蛋白原、中性粒细胞计数和 C 反应蛋白水平显著升高^[26]。IL-6 是一种多效性细胞因子, 在急性反应期间具有保护心脏的作用, 但 IL-6 长期持续升高会诱导心肌适应性不良肥大和收缩功能降低, 导致 LVR 和左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 降低以及心力衰竭; C 反应蛋白水平升高是左心室收缩功能障碍和心力衰竭风险增加的不良指标^[8], 中性粒细胞的过度聚集也与不良 LVR 和死亡率有关。Carberry 等^[27] 研究发现, 59% 的 IMH 患者存在持续性的铁沉积, 这与左心室舒张末期容积增加以及 LVEF 降低密切相关, 可导致 STEMI 患者全因死亡或心力衰竭的可能性增加 4 倍, 主要心血管不良事件的可能性增加 3 倍。此外, IMH 还会影响心内膜下的环向心肌纤维及纵向心肌纤维, 纵向应变减弱可能是预测梗死后心肌节段功能和 LVR 的理想指标^[8]。铁沉积引起的长期炎症反应会损害胶原沉积和瘢痕形成, 影响心肌的抗拉强度和可扩张性, 与无 IMH 患者比较, IMH 患者的左心室舒张末期容积增加、左心室收缩末期容积增加和 LVEF 降低, 并且这些患者的初始危险区域、梗死面积和 MVO 更重, 心肌挽救较少, IMH 与心血管死亡或出院后首次心力衰竭住院独立相关^[13]。Garg 等^[28] 还发现, 在 IMH 的患者中, 二尖瓣环平面收缩偏移 (mitral annular plane systolic excursion, MAPSE) 显著低于无 IMH 的患者, MAPSE 是超声心动图上确定的纵向功能参数, 与左心室收缩功能相关, MAPSE < 8 mm 与再住院和死亡率增加 3 倍有关。此外, IMH 炎症反应引起“二次水肿”及血肿可压迫和诱发血管痉挛, 加剧微血管损害, 外渗的红细胞释放的具有细胞毒性的血红素, 导致梗死进一步扩大和心功能恶化^[29]。最新研究^[8] 发现, IMH 患者更容易出现心包积液和室壁瘤, 心包积液是因为局部微血管通透性增加导致, 而室壁瘤与梗死区室壁扩张和变薄相关, 如不及时干预将进展为心力衰竭甚至死亡。慢性铁沉积对心脏的电活动具有不利影响, IMH 导致的铁沉积最终会演变为梗死后室性心律失常的底物, 增加患者的死亡率^[30]。IMH 患者碎裂 QRS 波持续时间显著延长, 可能与梗死后发生严重室性心律失常风险相关^[31]。

3.2 氧化应激和铁死亡

IMH 患者中非转铁蛋白结合铁水平升高, 诱导活性氧产生, 增加脂质过氧化, 引起氧化应激, 改变心肌

细胞的电活动和收缩特性, 影响心脏兴奋-收缩耦联, 导致心脏的收缩和舒张功能障碍^[32], 导致心力衰竭的发生。铁沉积还能诱导铁死亡, 铁死亡是以铁依赖的脂质过氧化为特征的非程序性细胞死亡, 导致心肌细胞死亡, 心功能恶化。

4 诊断方法

4.1 CMR

CMR 是目前检测 IMH 最佳的方法, 传统 T2WI 上 IMH 表现为高信号水肿区内的低信号区, T2WI 检测 IMH 时易受水肿的影响; T2*WI 受水肿影响小, 检测 IMH 优于 T2WI; 晚期钆增强在评价微血管损伤中速度快和重复性好, 但其不适用于急性肾损伤和终末期肾衰竭患者, 尤其是透析患者^[33]。T1 map、T2 map 和 T2* map 是量化 IMH 的新方法, T1 map 和 T2 map 检测 IMH 不受非共振伪影影响, 优于传统 CMR 技术^[34], 但容易受磁场强度、序列类型、成像平面和心率的影响。T2* map 是目前诊断 IMH 的最敏感序列, 可量化铁沉积, 有很高的预后价值^[33]。3D-T1-MRI 是一种半自动图像处理技术, 可精确地量化 IMH 的体积和采集覆盖整个左心室的图像, 克服了二维成像覆盖受限的问题且不耗时^[10]。最近 Rossello 等^[35] 提出 R2 prime (R2') MRI 比 R2* 和 T2* map 能更精确地检测 IMH, 但需更多研究验证。还有心脏弥散张量成像对水分子的随机运动敏感, 可测量心肌内水分子平均扩散率和各向异性分数, IMH 区的各向异性分数显著升高, 平均扩散率显著降低, 可能与铁沉积引起的磁性不均匀性相关, 心脏弥散张量成像在检测 IMH 与铁沉积方面具有很大的临床价值^[36]。CMR 具有无创和无辐射的优点, 但其噪音大, 检查时间长, 价格昂贵。安装过起搏器, 体内有金属和幽闭恐惧症的患者不适用。

4.2 二维斑点追踪超声心动图

超声心动图中周向应变诊断 IMH 的敏感度为 78%, IMH 可显著降低周向应变^[37]; 此外, MAPSE 可预测 IMH 的存在, 当 MAPSE 的截断值为 10.6 mm 时, 检测 MVO 和 IMH 的敏感度分别为 89% 和 92%, 特异度分别为 72% 和 74%^[38]。虽然超声心动图在检测 IMH 的准确度方面不如 CMR, 但其价格较便宜, 并且可进行床旁操作, 适用于 CMR 禁忌以及无法下地的患者。

4.3 侵入性检查

冠状动脉血流储备是指冠状动脉处于最大扩张状态下, 冠状动脉血流量与基础状态下冠状动脉血流量的比值, 当比值 < 2 时, 检测 MVO 的敏感度为 79%, 检测 IMH 的敏感度为 80%, 但二者的特异度为 34%。

微循环阻力指数(index of microcirculatory resistance, IMR)是判断 MVO 的重要指标之一,最近被证明是 IMH 的独立预测因子,当 IMR > 40 U 时更容易发生 MVO 和 IMH,但 IMR 的测量既费时又费力。零流压和冠状动脉楔压也是微血管功能的测量方法,是更敏感的微血管功能指标。零流压是冠状动脉内血流停止时的冠状动脉远端压力,而冠状动脉楔压是在血管成形术过程中,当充气的球囊阻塞冠状动脉时,在狭窄远端记录的血压,是零流压的实用替代方法。它们都主要取决于水肿和 IMH 对体外微循环的压迫程度。与 CMR 相比,冠状动脉楔压可在 PCI 前测量,可为新的治疗方法提供指导^[39],但该测量方法为侵入性检查,可能仅适用于 PCI 操作期间。

4.4 心电图

入院 Q 波是 STEMI 患者微血管损伤早期风险评估的有效和简单的临床工具^[14],QRS 波群末端畸变以及 ST 段回落缓慢也与 IMH 密切相关^[40]。心电图操作简便,价格低廉,普遍适用,有助于筛查微血管损伤负荷高的患者,可能为早期危险分层提供临床潜力。

5 IMH 的防治

5.1 优化再灌注策略

IMH 的关键在于预防,尽早 PCI 以缩短缺血时间是避免 IMH 发生的关键。缺血预处理通过诱导短暂缺血和再灌注可保护急性心肌 IRI 后冠状动脉内皮功能;缺血后处理可缩小梗死面积,限制 MVO,改善冠状动脉血流量和血管扩张功能^[19]。治疗性低温以及缺血期间使用非侵入性 ThermoSuit 系统进行亚低温治疗,可缩小梗死面积,防止冠状动脉无复流,但再灌注时亚低温治疗的疗效有待验证^[19]。

5.2 药物治疗

保护血管内皮细胞是预防 IMH 的重要靶点,再灌注时给予血管生成素样蛋白 4 可靶向内皮细胞缝隙连接处的血管内皮细胞钙粘连蛋白,保护 IRI 后冠状动脉内皮细胞的完整性,减少梗死面积,减轻心肌水肿,预防 MVO 和 IMH^[19]。环孢菌素 A 可抑制线粒体通透性转换孔的开放,保护心肌线粒体的完整性,减少心肌细胞凋亡和心肌梗死面积,对心肌 IRI 具有明显的保护作用^[41]。周细胞和糖萼在预防 IMH 中也至关重要,腺苷是周细胞松弛剂,在再灌注前静脉注射腺苷可减轻周细胞部位毛细血管的收缩,将毛细血管阻塞从 40% 减少到 30%,显著改善微血管灌注^[42],抑制糖萼降解可减轻水肿,降低白细胞和血小板的黏附,减轻炎症和组织缺氧^[19]。MMP-9 会破坏血管基底膜,导致血管内容物外渗,使用 MMP-9 抑制剂可降低

出血风险^[43]。铁沉积可诱导炎症反应和铁死亡,铁螯合剂可促进 IMH 早期消退和减轻铁沉积,降低铁诱导的氧化应激,减轻不良重构^[44]。再灌注前静脉注射组织色素可抑制铁死亡,保护心肌细胞^[45]。APT102 是一种可溶性的人重组胞外核苷二磷酸水解酶,能水解细胞外核苷酸,减弱促血栓形成和促炎作用,明显减轻微血管的损伤,缩小 IMH 和 MVO^[46]。P 选择素抑制剂,如盐藻糖胶可阻止白细胞与内皮细胞捆绑,减少它们向血管壁的迁移、促炎细胞因子的表达和 IRI^[47]。秋水仙碱是一种抗炎药,通过作用于巨噬细胞、中性粒细胞和内皮细胞,抑制炎症介质的产生和促进抗炎介质的产生。P2Y₁₂ 受体抑制剂可有效地抑制血小板,缩小梗死面积,预防 IRI。替格瑞洛可升高心肌腺苷水平,改善冠状动脉血流,减少炎症和纤维化,改善 LVR。在 STEMI 患者行 PCI 前,提前静脉给予坎格雷洛可能与 MVO 的发生风险降低相关^[47],正在进行的 PITRI 研究^[48]将继续验证这一结论。此外,达格列净是钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂,研究发现,急性 IRI 时给予达格列净可缩小心肌梗死面积,增加左心室功能以及减少心律失常而发挥心脏保护作用,可能通过减轻心脏能量代谢功能障碍、线粒体功能障碍、氧化应激、炎症和凋亡的能力来实现^[49]。静脉注射美托洛尔的 STEMI 患者整体周向应变得到了更好的保留,表明早期静脉注射美托洛尔具有长期的心脏保护作用^[50]。尽管以上治疗靶点在动物模型中得到了明显获益,但在转化为临床应用时疗效令人失望,未来需更多的临床研究加以验证。

6 总结与展望

随着介入技术和网络区域胸痛中心救治的发展和建设,STEMI 患者的死亡率已显著下降,然而 IRI 的发生增加了 STEMI 患者再住院的风险。目前关于 IRI 的最佳治疗策略仍不清楚,因此如何恢复微血管灌注、保护毛细血管的完整性、预防 IMH 以及寻找治疗微血管损伤的新靶点,是未来值得继续挑战的问题。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [2] Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, et al. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2014, 7(9): 940-952.
- [3] Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, et al. Cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: recent advances, controversies, and future directions [J]. Circulation, 2018, 137(18): 1949-1964.

- [4] Amier RP, Tijssen RYG, Teunissen PFA, et al. Predictors of intramyocardial hemorrhage after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e005651.
- [5] Nair AR, Johnson EA, Yang HJ, et al. Reperfused hemorrhagic myocardial infarction in rats [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243207.
- [6] Ma M, Diao KY, Yang ZG, et al. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI): an observational cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(30): e11617.
- [7] Beijinink CWH, van der Hoeven NW, Konijnenberg LSF, et al. Cardiac MRI to visualize myocardial damage after ST-segment elevation myocardial infarction: a review of its histologic validation [J]. *Radiology*, 2021, 301(1): 4-18.
- [8] 李建辉, 魏璇, 鲍雪, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死介入术后心肌内出血的相关因素分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 135-142.
- [9] Małek ŁA, Kłopotowski M, Śpiewak M, et al. Platelet reactivity and intramyocardial hemorrhage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(5): 553-558.
- [10] Arai H, Kawakubo M, Abe K, et al. Quantification of intramyocardial hemorrhage volume using magnetic resonance imaging with three-dimensional T1-weighted sequence in patients with ischemia-reperfusion injury: a semi-automated image processing technique [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(1): 111-119.
- [11] 姜子超, 刘康, 凌维维, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死直接 PCI 术后心肌内出血的危险因素分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(2): 171-177.
- [12] Amabile N, Jacquier A, Shuhab A, et al. Incidence, predictors, and prognostic value of intramyocardial hemorrhage lesions in ST elevation myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79(7): 1101-1108.
- [13] Carrick D, Haig C, Ahmed N, et al. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction: relation to microvascular obstruction and prognostic significance [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(1): e004148.
- [14] Tiller C, Reindl M, Holzknacht M, et al. Relationship between admission Q waves and microvascular injury in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 297: 1-7.
- [15] Tiller C, Reindl M, Holzknacht M, et al. Association of plasma interleukin-6 with infarct size, reperfusion injury, and adverse remodelling after ST-elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2022, 11(2): 113-123.
- [16] 罗一纯, 简能日, 李如利. 老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后心肌内出血的危险因素分析 [J]. *中国医药*, 2021, 16(12): 1783-1786.
- [17] Symons R, Masci PG, Francione M, et al. Impact of active smoking on myocardial infarction severity in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction patients: the smoker's paradox revisited [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2756-2764.
- [18] Ferré-Vallverdú M, Sánchez-Lacuesta E, Plaza-López D, et al. Prognostic value and clinical predictors of intramyocardial hemorrhage measured by CMR T2* sequences in STEMI [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(5): 1735-1744.
- [19] Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, et al. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7): 1143-1155.
- [20] Avolio E, Madeddu P. Discovering cardiac pericyte biology: from physiopathological mechanisms to potential therapeutic applications in ischemic heart disease [J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 86: 53-63.
- [21] Siao CJ, Lorentz CU, Kermani P, et al. ProNGF, a cytokine induced after myocardial infarction in humans, targets pericytes to promote microvascular damage and activation [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(12): 2291-2305.
- [22] Lee LL, Khakoo AY, Chintalgattu V. Cardiac pericytes function as key vasoactive cells to regulate homeostasis and disease [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(1): 207-225.
- [23] Kali A, Kumar A, Cokic I, et al. Chronic manifestation of postreperfusion intramyocardial hemorrhage as regional iron deposition: a cardiovascular magnetic resonance study with ex vivo validation [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2): 218-228.
- [24] 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.
- [25] Ghugre NR, Pop M, Thomas R, et al. Hemorrhage promotes inflammation and myocardial damage following acute myocardial infarction: insights from a novel preclinical model and cardiovascular magnetic resonance [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1): 50.
- [26] Bochaton T, Lassus J, Paccalet A, et al. Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245684.
- [27] Carberry J, Carrick D, Haig C, et al. Persistent iron within the infarct core after ST-segment elevation myocardial infarction: implications for left ventricular remodeling and health outcomes [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(9): 1248-1256.
- [28] Garg P, Kidambi A, Foley JR, et al. Ventricular longitudinal function is associated with microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage [J]. *Open Heart*, 2016, 3(1): e000337.
- [29] Liu T, Howarth AG, Chen Y, et al. Intramyocardial hemorrhage and the "wave front" of reperfusion injury compromising myocardial salvage [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(1): 35-48.
- [30] Reinstadler SJ, Stiermaier T, Reindl M, et al. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(2): 138-146.
- [31] Mather AN, Fairbairn TA, Ball SG, et al. Reperfusion haemorrhage as determined by cardiovascular MRI is a predictor of adverse left ventricular remodelling and markers of late arrhythmic risk [J]. *Heart*, 2011, 97(6): 453-459.
- [32] Roghi A, Poggiali E, Duca L, et al. Role of non-transferrin-bound iron in the pathogenesis of cardiotoxicity in patients with ST-elevation myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199: 326-332.
- [33] Demirkiran A, Everaars H, Amier RP, et al. Cardiovascular magnetic resonance techniques for tissue characterization after acute myocardial injury [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(7): 723-734.
- [34] Pavan AG, Georgiopoulos G, Vincenti G, et al. Head-to-head comparison of multiple cardiovascular magnetic resonance techniques for the detection and quantification of intramyocardial haemorrhage in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(3): 1245-1256.
- [35] Rossello X, Lopez-Ayala P, Fernández-Jiménez R, et al. R2 prime (R2') magnetic resonance imaging for post-myocardial infarction intramyocardial haemorrhage quantification [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(9): 1031-1038.
- [36] Das A, Kelly C, Teh I, et al. Detection of intramyocardial iron in patients following ST-elevation myocardial infarction using cardiac diffusion tensor imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022 Jan 12. DOI: 10.1002/jmri.28063. Epub ahead of print.
- [37] Zhao H, Lee AP, Li Z, et al. Impact of intramyocardial hemorrhage and

- microvascular obstruction on cardiac mechanics in reperfusion injury: a speckle-tracking echocardiographic study [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, 29 (10): 973-982.
- [38] 王西, 王萍. 心肌梗死再灌注治疗后发生心肌内出血的机制研究和防治进展 [J]. *心脏杂志*, 2021, 33 (5): 548-552.
- [39] Marc MC, Iancu AC, Bălănescu Ș, et al. Microvascular obstruction in acute myocardial infarction: an old and unsolved mystery [J]. *Med Pharm Rep*, 2019, 92 (3): 216-219.
- [40] 邱妍妍, 郭继鸿. 心肌内出血及其临床意义 [J]. *临床心电学杂志*, 2021, 30 (4): 305-310.
- [41] Zhang CX, Cheng Y, Liu DZ, et al. Mitochondria-targeted cyclosporin A delivery system to treat myocardial ischemia reperfusion injury of rats [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17 (1): 18.
- [42] Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116 (4): 787-805.
- [43] Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, et al. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12 (3): 156-167.
- [44] Behrouzi B, Weyers JJ, Qi X, et al. Action of iron chelator on intramyocardial hemorrhage and cardiac remodeling following acute myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115 (3): 24.
- [45] Hwang JW, Park JH, Park BW, et al. Histochrome attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis-induced cardiomyocyte death [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (10): 1624.
- [46] Xu Z, Chen W, Zhang R, et al. Human recombinant apyrase therapy protects against myocardial ischemia/reperfusion injury and preserves left ventricular systolic function in rats, as evaluated by 7T cardiovascular magnetic resonance imaging [J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21 (6): 647-659.
- [47] Rout A, Tantry US, Novakovic M, et al. Targeted pharmacotherapy for ischemia reperfusion injury in acute myocardial infarction [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21 (15): 1851-1865.
- [48] Bulluck H, Chan MHH, Bryant JA, et al. Platelet inhibition to target reperfusion injury trial: rationale and study design [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42 (1): 5-12.
- [49] Lahnwong S, Palee S, Apaijai N, et al. Acute dapagliflozin administration exerts cardioprotective effects in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 91.
- [50] Podlesnikar T, Pizarro G, Fernández-Jiménez R, et al. Left ventricular functional recovery of infarcted and remote myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction (METOCARD-CNIC randomized clinical trial substudy) [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2020, 22 (1): 44.

收稿日期: 2022-01-13

(上接第 434 页)

- [18] Wang C, Yuan W, Hu A, et al. Dexmedetomidine alleviated sepsis-induced myocardial ferroptosis and septic heart injury [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22 (1): 175-184.
- [19] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (7): 2672-2680.
- [20] Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis [J]. *Circ Res*, 2020, 127 (4): 486-501.
- [21] Wang J, Deng B, Liu Q, et al. Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (MLK3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (7): 574.
- [22] Yin Z, Ding G, Chen X, et al. Beclin1 haploinsufficiency rescues low ambient temperature-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through inhibition of ferroptosis and mitochondrial injury [J]. *Metabolism*, 2020, 113: 154397.
- [23] Nishizawa H, Matsumoto M, Shindo T, et al. Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1 [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295 (1): 69-82.
- [24] Baba Y, Higa JK, Shimada BK, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314 (3): H659-H668.
- [25] Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129 (6): 2293-2304.

收稿日期: 2021-09-14