

瑞替普酶与尿激酶溶栓 治疗急性心肌梗死的疗效及对患者纤溶指标的影响

孙颖莉, 陈妮, 王改

泾阳县医院心血管内二科, 陕西 咸阳 713700

【摘要】 目的 比较瑞替普酶与尿激酶溶栓治疗急性心肌梗死的疗效, 并探讨其对患者纤溶指标的影响。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2019 年 8 月泾阳县医院心血管内二科收治的 220 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床资料, 根据治疗方法不同分组, 其中 98 例接受瑞替普酶溶栓治疗者纳入观察组, 122 例接受尿激酶溶栓治疗者纳入对照组。比较两组患者 2 h 内冠脉再通情况, 治疗前及治疗后 4 h 血清纤溶酶原(PLG)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)活性, 以及住院期间心血管事件、出血事件的发生情况。**结果** 观察组患者溶栓开始后 30 min、60 min、120 min 冠脉再通率分别为 34.69%、59.18%、85.71%, 明显高于对照组的 14.75%、29.51%、57.38%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后 4 h 时, 两组患者的血清 t-PA 活性水平升高, PLG、PAI-1 活性水平则降低, 且观察组明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 住院期间, 观察组与对照组患者心血管事件发生率分别为 6.12% 和 8.20%, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 住院期间, 观察组患者的出血发生率为 4.08%, 明显低于对照组的 13.11%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 瑞替普酶溶栓治疗急性心肌梗死比尿激酶具有更强的纤溶活性以及更高的血管开通率, 且具有出血并发症发生风险低的优势, 安全性较好。

【关键词】 急性心肌梗死; 静脉溶栓; 瑞替普酶; 尿激酶; 心血管事件; 安全性

【中图分类号】 R542.22 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)23-3021-04

Efficacy of reteplase and urokinase thrombolysis on acute myocardial infarction and influence on fibrinolysis index. SUN Ying-li, CHEN Ni, WANG Gai. Second Department of Cardiology, Jingyang County Hospital, Xianyang 713700, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of reteplase and urokinase thrombolysis on acute myocardial infarction and influence on fibrinolysis index. **Methods** From January 2014 to August 2019, the clinical data of 220 patients with acute ST segment elevation myocardial infarction admitted to the Second Department of Cardiology, Jingyang County Hospital were analyzed retrospectively. According to the different treatment methods, the patients were divided into two groups: 98 patients receiving reteplase thrombolytic therapy were included into the observation group, and 122 patients receiving urokinase thrombolytic therapy were included into the control group. The coronary recanalization within 2 hours, the activities of serum plasminogen (PLG), tissue type plasminogen activator (t-PA), and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) before and 4 hours after treatment, as well as the occurrence of cardiovascular events and bleeding events during hospitalization were compared between the two groups. **Results** The recanalization rate of 30 minutes, 60 minutes and 120 minutes after thrombolysis in the observation group was 34.69%, 59.18%, and 85.71%, respectively, which were significantly higher than 14.75%, 29.51%, and 57.38% in the control group ($P < 0.05$). After treat-

通讯作者: 陈妮, E-mail: chelzh98@126.com

2015, 48(4): 246-257.

[6] ZHAO XJ, LI QX, LIU TJ, et al. Predictive values of CSS and NIHSS in the prognosis of patients with acute cerebral infarction: A comparative analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(39): e12419.

[7] 李雪微, 张雯, 李笑笑, 等. 急性缺血性卒中病人 mRS 评分与中医证型的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(19): 2879-2882.

[8] 戴美芬, 包黎刚, 徐冬娟, 等. 轻型急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗的有效性和安全性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(10): 1070-1072.

[9] 杨江胜, 朱祖福, 高志强, 等. 早期静脉溶栓治疗急性轻型缺血性卒中的疗效观察[J]. *临床神经病学杂志*, 2017, 30(4): 303-305.

[10] 冯海霞, 丘红燕, 任力杰, 等. 轻型急性缺血性卒中 rt-PA 静脉溶栓的疗效和安全性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(3): 223-228.

[11] 杜春艳, 赵中. 尤瑞克林对急性脑梗死患者临床疗效及脑血管储备功能的影响[J]. *贵州医药*, 2017, 41(4): 371-372.

[12] 柯炬峰, 卢美丽, 陈凤珠, 等. 尤瑞克林治疗轻型急性脑梗死临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(1): 28-33.

[13] 袁婕, 吕建萌, 崔小丽. 尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓治疗对急性脑梗死患者神经功能和日常生活活动能力的影响[J]. *实用心肺脑血管病杂志*, 2018, 26(3): 152-154.

[14] 刘飞. 尤瑞克林和丁苯酞治疗轻型缺血性脑中短期临床疗效的评估[D]. 南京: 东南大学, 2017.

[15] 瞿化学, 李光勤, 费容, 等. 血清正五聚蛋白 3 和陷窝蛋白 1 用于评估急性脑梗死溶栓治疗预后的临床价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(9): 774-778.

(收稿日期: 2020-05-09)

ment, the serum t-PA activity level of the two groups increased, while the PLG and PAI-1 activity levels decreased significantly, and the levels in the observation group was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During hospitalization, the incidence of cardiovascular events was 6.12% in the observation group versus 8.20% in the control group ($P > 0.05$). During hospitalization, the incidence of bleeding events was 4.08%, which was significantly lower than 13.11% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with urokinase, reteplase thrombolysis in acute myocardial infarction results in stronger fibrinolytic activity, higher recanalization rate, and lower risk of bleeding complications.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Intravenous thrombolysis; Reteplase; Urokinase; Cardiovascular events; Security

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是最严重的心血管危重症之一,其特点为起病急、进展快、预后差,一旦无法得到及时的诊治则可导致患者出现严重后果甚至心源性死亡^[1]。AMI发病率也有逐年增高的趋势,且患者的年龄也不断年轻化,临床上必须引起足够的重视。AMI治疗的关键在于早期开通梗死相关血管,进而使缺血、濒死的心肌得以挽救,其中经皮冠状动脉介入(PCI)由于直接针对阻塞的血管进行治疗,因而在AMI的治疗中疗效确切,是首选的治疗方法^[2]。但是PCI对人员和设备均有较高的要求,且需要一定的准备时间,因而对于不具备条件的基层医院,静脉溶栓仍然发挥着非常积极的临床作用。既往临床上常用第一代溶栓药物尿激酶进行静脉溶栓,近年来以重组人组织型纤溶酶原激活剂突变体-瑞替普酶(r-PA)为代表的第三代溶栓药也已经在临床进行了应用^[3-4]。本研究旨在比较两种药物溶栓治疗AMI的疗效及对纤溶指标的影响,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2014年1月至2019年8月经阳县医院心血管内二科收治的220例急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的临床资料。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合STEMI诊断标准:a.胸痛时间在半小时内,硝酸甘油含服无效;b.心电图(EVG)检查出现STEMI相应的表现;c.实验室检查提示血清肌钙蛋白I及心肌酶学指标浓度明显升高;d.距离发病时间 ≤ 6 h,或虽然已经是发病后的6~12h,但是依然存在明显的心电图ST段抬高者;③同意接受溶栓治疗。排除标准:①入院前3个月内有创伤史,包括创伤性及长时间的(> 10 min)心肺复苏;②入院前两周内有活动性出血、外科大手术史的患者;③临床上高度怀疑存在夹层动脉瘤者;④颅内肿瘤患者以及有脑出血史者。根据治疗方法的不同将患者分为两组,其中98例接受瑞替普酶溶栓治疗者纳入观察组,122例接受尿激酶溶栓治疗者纳入对照组,两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者的基线资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	梗死部位(例)			发病到溶栓时间($\bar{x} \pm s$, h)
		男	女		前壁	下壁	复合壁	
观察组	98	56	42	59.66 \pm 7.29	38	48	12	5.35 \pm 1.28
对照组	122	74	48	60.38 \pm 6.18	42	62	18	5.19 \pm 1.37
χ^2 值		0.277		0.794	0.762			0.927
P值		> 0.05		> 0.05	> 0.05			> 0.05

1.2 治疗方法 两组患者入院后均给予吸氧、心电监护、建立静脉通路以及镇静镇痛等常规处理,完善18导联心电图检查,并抽血查血常规、凝血功能+D-二聚体、生化及心肌酶谱和肌钙蛋白,然后予溶栓治疗,溶栓前予阿司匹林300 mg嚼服+波立维300 mg口服。对照组患者接受尿激酶溶栓,用法:尿激酶150万U+5%葡萄糖100 mL,30 min内静滴完毕。观察组患者接受瑞替普酶溶栓,用法:瑞替普酶10 MU静注(注意需要将静注时间控制在2 min及以上),30 min后在给患者进行重复应用一次。两组患者溶栓后12 h皮下注射低分子肝素5 000 U,以后每12 h注射一次,共5 d。同时降低双抗药物的剂量为维持量,即阿司匹林、波立维为每天100 mg、75 mg。

1.3 观察指标 (1)两组患者溶栓开始后2 h内

冠脉再通情况;(2)两组患者治疗前后的纤溶指标。治疗前及治疗后4 h,抽取静脉血,采用发色底物法检测血清纤溶各项相关指标,包括纤溶酶原(PLG)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)活性;(3)两组患者住院期间的心血管事件发生情况;(4)两组患者住院期间的出血事件发生情况。

1.4 冠脉再通判断标准^[5] ①患者胸痛症状缓解,甚至症状完全消失;②心电图ST段抬高最显著的导联,抬高下降幅度 $\geq 50\%$;③出现再灌注心律失常,但是时间短暂;④心肌酶谱中肌酸激酶(CK)高峰前移至16 h,而其同工酶(CK-MB)则为14 h。以上4项除外①+③组合外,具备其中2项者则判断为再通。

1.5 心血管事件及安全性的判断 (1)记录患者

住院期间心血管事件的发生情况,包括患者出现心肌梗死、心力衰竭以及患者梗死后心绞痛、休克与死亡;(2)安全性终点为出血事件,出血的定义及分级标准为全球梗死相关动脉开通策略(GUSTO)标准^[6]:严重出血定义为颅内出血,或者出现较为严重的出血,血流动力学受到影响而需要干预;中度出血定义为需要输血干预的出血,但未引起血流动力学的紊乱;轻微出血为患者虽然有出血,但是程度尚未达到严重和中度的标准。

1.6 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者溶栓后2 h内的冠脉再通情况比

较 观察组患者溶栓开始后,在30 min、60 min、120 min冠脉再通率明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者溶栓后2 h内的冠脉再通情况比较[例(%)]

组别	例数	30 min	60 min	120 min
观察组	98	34 (34.69)	58 (59.18)	84 (85.71)
对照组	122	18 (14.75)	36 (29.51)	70 (57.38)
χ^2 值		11.934	17.749	21.343
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者溶栓前及溶栓后4 h时的纤溶指标比较 溶栓前,两组患者的血清PLG、t-PA和PAI-1活性比较差异均无统计学意义($P>0.05$);溶栓后4 h,两组患者的血清t-PA活性水平升高,PLG、PAI-1活性水平则降低明显,且观察组明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者溶栓前后的纤溶指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PLG (%)		t-PA (U/mL)		PAI-1 (U/mL)	
		溶栓前	溶栓后4 h	溶栓前	溶栓后4 h	溶栓前	溶栓后4 h
观察组	98	91.28±15.10	38.09±7.19 ^a	0.44±0.11	1.52±0.32 ^a	0.94±0.22	0.11±0.02 ^a
对照组	122	92.25±20.26	47.28±10.42 ^a	0.41±0.12	1.21±0.21 ^a	0.96±0.18	0.32±0.08 ^a
t 值		0.349	4.291	0.382	2.381	0.201	3.281
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与溶栓前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者住院期间的心血管事件发生情况比较 两组患者溶栓后住院期间的心血管事件总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.347, P>0.05$),见表4。

表4 两组患者住院期间心血管事件发生情况比较(例)

组别	例数	心力衰竭	再梗死	梗死后心绞痛	休克	死亡	总发生率(%)
观察组	98	2	0	2	2	0	6.12
对照组	122	3	3	2	1	1	8.20

2.4 两组患者住院期间出血事件发生情况比较 两组患者住院期间均无严重的出血情况发生,观察组患者的出血发生率为4.08%,明显低于对照组的13.11%,差异有统计学意义($\chi^2=5.366, P<0.05$),见表5。

表5 两组患者住院期间出血事件发生情况比较(例)

组别	例数	轻微	中度	严重	发生率(%)
观察组	98	4	0	0	4.08
对照组	122	12	4	0	13.11

3 讨论

近年来,以冠心病为主的心血管疾病发病率越来越高,调查数据显示,在引起我国城乡居民死亡的所有原因之中,居于首位的就是心血管疾病,其发病率在城市、农村分别为42.51%、44.60%^[7]。急性心肌梗死是最为严重且危害性最大的心血管疾病之一,部分患者临床症状比较典型,如出现胸骨后剧烈疼痛、不同类型的心律失常,部分患者可出现心力衰竭、休克、心搏骤停,严重威胁患者的健康及生命安全。AMI的

发病机制复杂,主要是血管内皮功能紊乱、炎症刺激、机械应力等因素引起冠状动脉不稳定性斑块破裂,最终导致血栓在冠状动脉形成,以及血管的狭窄、闭塞,严重失衡导致供血中断,使患者梗死相关动脉(IRA)供血区域的心肌细胞出现急性缺血、坏死^[8-9]。因此及时的将IRA予以开通,可起到抢救心肌细胞、缩小梗死面积的作用,同时维持心室正常舒缩能力及改善患者的预后,还可以降低梗死后心血管事件的发生风险,进而提高患者的生存率。治疗AMI目前公认的方法有两钟,一种是腔内技术即PCI治疗,另一种则为内科静脉溶栓治疗,前者发挥着尤其重要的作用^[10]。但是基层医院普遍缺乏开展PCI治疗的技术和设备,即使开展PCI治疗也难以保证每天24 h开展急诊PCI治疗,而向上级医院转诊又需要时间,因而静脉溶栓仍是基层医院AMI患者重要的紧急救治方法^[11-12]。

尿激酶是第一代非特异性纤溶酶原激活剂,可以通过影响纤维蛋白溶解系统发挥作用及升高ADP酶活性,抑制血小板聚集、加快降解纤维蛋白凝块^[13]。虽然尿激酶应用于AMI的溶栓效果确切,但其不具有纤维蛋白特异性,出血风险仍然较大^[14]。近几年来,静脉溶栓药物及使用方法都有很大的发展,以瑞替普酶(r-PA)为代表的纤溶酶原激活剂也在基层医院获得了应用,其优势特点在于具有较好的特异性。该药物作为第三代溶栓药物,是一种重组纤溶酶原激活物,主

要优点在于纤维蛋白选择性更强,且该药物具有更长的血浆半衰期,同时给药方便^[15]。该药由于可以对血栓中与纤维蛋白结合的纤溶酶原进行激活,而这种激活具有良好的选择性,可以快速地对血栓中纤维蛋白予以溶解,从而恢复血管的供血,使缺血的心肌细胞重新获得血供^[16-17];因最大的优势特点为较好的选择性,其在最小程度上影响全身性纤溶活性,引起出血性疾病的发生风险较小。本研究探索了瑞替普酶应用于AMI溶栓的效果,并且与经典药物尿激酶进行了比较,结果显示观察组溶栓后2h血管再通率为85.71%,明显高于对照组的57.38%,且观察组各时间段的再通率也均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);说明总体而言瑞替普酶与尿激酶相比有着较高的血管开通率。此外,本研究还表明,治疗后,两组患者血清t-PA活性水平升高,PLG、PAI-1活性水平则降低明显,且观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明观察组患者用药后其纤溶活性增强更加明显,有助于纤维蛋白原的降解,从而更好的发挥溶栓作用。溶栓后住院期间,两组患者心血管事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。安全性方面,两组患者住院期间均无严重出血发生,观察组出血发生率与对照组比较更低,差异有统计学意义($P<0.05$),说明瑞替普酶相对于尿激酶是一种有效安全的溶栓药。

综上所述,瑞替普酶应用于AMI的溶栓治疗,与尿激酶比较具有更强的纤溶活性及血管开通率,且发生的出血并发症较少,具有较好的应用前景。

参考文献

- [1] 符明昌,周莲,羊文芳,等.血清NT-proBNP、hs-TnT及hs-CRP水平与急性心肌梗死的相关性研究[J].海南医学,2016,27(18):2952-2955.
- [2] NEGRO A, PECORARO V, CAMERLINGO MD, et al. Temporary percutaneous ventricular assist devices for cardiogenic shock and high-risk percutaneous coronary intervention: a systematic literature review [J]. G Ital Cardiol, 2020, 21(2): 128-137.
- [3] RAMA M, MIRACI M, BALLA I, et al. Cost-effectiveness of thrombolytic therapy, compared with anticoagulants therapy in the treatment of acute myocardial infarction in albania [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2015, 3(2): 341-344.
- [4] 瑞替普酶用于急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗中国专家.瑞替普酶(重组人组织型纤溶酶原激活剂)用于急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗中国专家共识[J].中华内科杂志,2016,55(7):572-577.
- [5] 杭敏,施海明,罗心平,等.急性心肌梗死静脉溶栓再通临床标准与冠状动脉造影的对比分析[J].南通医学院学报,2003,23(2):169-170.
- [6] The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 1993, 329(10): 673-682.
- [7] 李镒冲,刘世炜,曾新颖,等.1990~2016年中国及省级行政区心血管病疾病负担报告[J].中国循环杂志,2019,34(8):729-740.
- [8] 王志清,陈梅贤,刘东林,等.预防性冠状动脉内注射尼可地尔对急性ST段抬高型心肌梗死介入治疗后心肌血流灌注及预后的影响[J].中华心血管病杂志,2017,45(1):26-33.
- [9] 邹顺,冯莉娟,张明雄,等.辛伐他汀预防合并糖尿病的老年急性心肌梗死再发的疗效及可能机制[J].中国医院药学杂志,2017,37(12):1179-1181.
- [10] 党庆莲,刘瑞.急诊介入手术治疗老年急性心肌梗死的近期疗效及其对患者血清炎症因子的影响[J].海南医学,2016,27(13):2085-2087.
- [11] 李美玲,李冬青,韩慧媛.基层医院静脉溶栓在早期急性心肌梗死治疗中的临床应用[J].中国药物与临床,2019,19(3):462-464.
- [12] 陈新东,朱志军,黄彦真,等.基层医院急性ST段抬高性心肌梗死再灌注治疗的策略[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(8):922-924,927.
- [13] FU Y, GU XS, HAO GZ, et al. Comparison of myocardial microcirculatory perfusion after catheter-administered intracoronary thrombolysis with anisodamine versus standard thrombus aspiration in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 93(1): 839-845.
- [14] 邢春玲.急性心肌梗死尿激酶静脉溶栓治疗不良反应临床观察50例[J].中国实用医药,2016,11(5):150-151.
- [15] 王爱萍.瑞替普酶在急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗中的有效性及安全性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(9):1081-1083.
- [16] VERMA B, SINGH AK. Use of reteplase for thrombolysis in patients with massive pulmonary embolism diagnosed by bedside transthoracic echocardiography: A retrospective study of safety and efficacy [J]. J Family Med Prim Care, 2019, 8(10): 3155-3159.
- [17] 刘秀宏,李佑美.瑞替普酶联合低分子肝素钙治疗对急性冠脉综合征患者血浆cTnI、BNP、Hcy及尿酸水平的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(5):158-161.

(收稿日期:2020-10-06)