·综 述·

经皮冠状动脉介入术后相关心肌损伤及前列地尔在其治疗中的研究进展

徐 帅,赵翠萍*
(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科,哈尔滨 150000)

【摘 要】 经皮冠状动脉介入(PCI)术是治疗冠心病的有效治疗方式,但PCI术后常伴心肌损伤甚至心肌梗死(MI),严重影响患者的预后。因此,PCI术后心肌损伤的原因、诊断及防治是临床亟待解决的现实问题,值得我们进一步探讨。本文将对以上问题作一综述。

【关键词】 经皮冠状动脉介入;心肌损伤;心肌梗死;前列地尔
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.06.111

Myocardial injury after percutaneous coronary intervention and prostaglandin E1 in its clinical treatment

XU Shuai, ZHAO Cui-Ping*
(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Percutaneous coronary intervention (PCI) is an effective treatment for coronary heart disease, but myocardial injury and even myocardial infarction (MI) commonly happened after PCI, which severely influence the curative effect and prognosis of the patients. Therefore, it is a clinical practical problem concerning the causes, diagnosis and prevention of myocardial injury after PCI, which is worth of further discussion. In this article, we reviewed the above mentioned issues.

【Key words】 percutaneous coronary intervention; myocardial injury; myocardial infarction; prostaglandin E1

Corresponding author: *ZHAO Cui-Ping*, *E-mail*: *zhaocuiping@163.com*

冠心病已严重危害人类的身体健康。近年来,伴随诊疗技术和治疗水平的快速提高,尤其是介入技术的应用,使冠心病的诊断和治疗进入一个新的阶段,其发病率和死亡率都有所下降。然而,经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)术后心肌损伤尤其是PCI术后心肌梗死(myocardial infarction,MI)的发生率却没有明显的变化[1]。大量研究证实,PCI术后心肌损伤是发生心血管不良事件的重要原因,这也成为冠心病临床治疗中面临的重大问题。本文拟对PCI术后相关心肌损伤及前列地尔在其临床治疗中的研究进展作一综述。

1 PCI术后相关心肌损伤的原因

PCI术后对心肌造成损伤的原因很多,如复杂的病变、手术或球囊扩张时间长、血流减慢或无复流、分支血管或远端血管一过性闭塞或痉挛等[2]。其可能机制包括以下几种观点:(1)冠状动脉开放过程中造影剂冷刺激、球囊扩张、支架置入等均可能导致冠状动脉远端微血管痉挛,导致相应供血区的心肌短暂缺血,即使是一过性的缺血也会引起心肌细胞释放大量的生物标志物,使术后心肌酶学指标升高;(2)术中球囊扩张等使粥样斑块破裂,斑块内脂质或其他软成份易形成碎屑小栓子,并随血流至远端血管阻塞微血管;(3)PCI术的操作过程可造成冠状动脉内膜局部破坏,使内膜下组织暴露,引起血小板聚集、原位血栓形成、炎症和水肿等,从而导致远端血管血流锐减或完全阻塞;(4)氧化应激、细胞内Ca^{2+}超载、快速pH值的变化、心肌细胞代谢紊乱、线粒体功能障碍以及炎症细胞浸润等也可导致心肌损伤[3]。

收稿日期:2016-12-28;修回日期:2017-02-08
通信作者:赵翠萍,E-mail:zhaocuiping@163.com

2 PCI术后心肌损伤的检测及PCI相关MI

2.1 生物标志物在检出心肌损伤中的价值

检测心肌损伤的生物标志物主要有心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)和肌酸激酶(creatine kinase, CK)。cTn是调节横纹肌收缩的主要蛋白复合物,由cTnI、cTnT和cTnC三种亚单位组成。正常情况下,这些蛋白在血液中的含量很低;但当心肌受损时,cTn从损伤的心肌细胞释放入血,其中cTnI和cTnT对心肌细胞损伤和坏死有高度的特异性和敏感性,常用于诊断心肌损伤或预测急性冠脉综合征。心肌损伤3~4 h后,cTnI和cTnT在血中的浓度开始升高,达到高峰后还会持续很长时间,因此具有较长的诊断时间窗(分别为7~10 d和10~14 d)。CK由B和M两个亚基组成多种同工酶形式,其中杂化型同工酶(CK-MB)几乎只存在于心肌组织中,因此被认为是检测心肌损伤的高度特异性酶。心肌损伤4 h后,CK-MB升高,3~4 d后恢复正常。cTn相比CK-MB在检测心肌损伤上更敏感[4],且cTn的增高幅度大,对微小心肌损伤(minor mycardial damage, MMD)的检出敏感度也较高,这是其他酶学指标难以做到的。Novack等[5]对4930例接受PCI术的患者进行了研究,结果表明,使用CK-MB≥3倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)和使用cTn≥3倍ULN作为诊断MI的标准时,MI的发生率分别为7.2%和24.3%。Stone等[6]对3687例接受支架治疗术后的患者进行研究,结果表明,使用CK-MB>3倍ULN和cTn水平>3倍ULN作为诊断MI的标准时,MI的发生率分别为5.4%和19.7%。由此可见,以cTn作为诊断标准时,可能会增加PCI术后心肌损伤和梗死的诊出率。

2.2 PCI相关MI的定义

自2000年以来,多次提出PCI术后MI的定义,也称为PCI相关的MI,即4a型MI[7]。这些定义使用不同的生物标志物和阈值。2007年,欧洲心脏病学会、美国心脏病学会基金会、美国心脏学会和世界心脏联盟共同制定了全球MI的统一定义,其中4a型MI被重新定义为:CK-MB或cTn升高>3倍ULN的99百分位值[8]。2012年再次更新MI的统一定义,其中4a型MI定义如下:对于基线cTn正常的患者,PCI术后48 h内cTn水平升高>5倍ULN的99百分位值;对于基线cTn升高的患者,PCI术后cTn水平上升>20%,并保持稳定或有下降趋势,同时需至少具备以下诸项中的1项:(1)提示心肌缺血的症状;(2)新出现的缺血性心电图改变或左束支传导阻滞;(3)血管造影结果与PCI并发症相一致;(4)有新出现局部心壁运动异常的影像学证据,从而区分心肌损伤和MI[9]。随后,心血管造影与介入学会(Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SCAI)又提出了"临床相关"的4a型MI,以cTn水平升高>70倍ULN来定义[10]。

PCI术后心肌损伤通常只表现为术后心肌损伤标志物轻微升高,尚未达到术后MI的标准,大多数患者并不伴有相应的临床症状、心电图改变或心功能异常。根据主要的心肌损伤标志物测得PCI术后相关心肌损伤的发生率为1%~30%[11]。研究表明,轻微升高的生物标志物(<3倍URL的99百分位值)与早期和长期不良预后不相关,但任何cTn升高是预测住院期间心脏不良事件(猝死、急性MI、靶病变血管血栓形成)和长期不良结果(再发心绞痛、重复靶血管PCI、需要心脏搭桥手术、急性冠脉综合征和术后1年死亡)的重要标志物[11-13]。一直以来,PCI术后生物标志物升高和死亡率之间的关系是存在争议的。Stone等[14]研究了华盛顿中心医院行PCI术的7147例患者的临床资料,结果显示,有37.3%的患者CK-MB>ULN,但只有CK-MB>8倍ULN的Q波性MI或非Q波性MI与2年死亡率增加相关。Brener等[15]研究了克利夫兰诊所接受支架置入的3478例患者的临床资料,结果显示,术后CK-MB>ULN的检测率为24%,但只有CK-MB>10倍ULN才显著增加1年死亡率。这提示CK-MB升高可能反映了潜在的动脉粥样硬化严重程度和复杂的病变,而不仅仅是升高那么简单。无论PCI术后心肌损伤标志物是轻微还是剧烈升高,也无论其对患者预后的影响有多大,作为临床一线医务工作者不能忽视这一问题的存在,应当给予积极预防并治疗,将风险降至最小。

3 前列地尔

3.1 治疗心肌损伤的机制

前列地尔是临床常用于改善微循环的药物,其主要成分是前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE1),PGE1是人体各个组织细胞都能合成的生物活性物质,具有前列腺素广泛的生理作用特点。已有研究表明,在PCI术后使用前列地尔能大幅降低心肌坏死标志物水平,有效改善心肌损伤。前列地尔改善心肌损伤的作用机制可能包括以下几种。(1)扩张冠状动脉,增加其血流量,尤其是狭窄的冠状动脉。有研究表明[16],PGE1具有扩张冠状动脉微血管、改善微循环的作用,可纠正心肌缺血、减轻心肌损伤。

同时 PGE1 还可以舒张血管平滑肌,减轻心脏的前、后负荷,增加肾血流量,从而有利于排钠利尿、减轻心脏负担、降低心肌耗氧量、以及恢复心肌损伤。(2)抑制血栓素 A2(thromboxane A2,TXA2)的产生。TXA2 可强烈激活血小板,使血小板聚集,增加血液黏度。有研究表明,PGE1 还可增加氯吡格雷抑制血小板聚集的药效。(3)抑制血管平滑肌增生,减少患者血管内的血脂,从而可抑制动脉粥样斑块的形成和进展[18]。(4)减少氧自由基的产生,有效抑制缺血心肌组织氧自由基生成增多所引发的脂质过氧化反应,从而阻止线粒体受损,减轻心肌组织的损伤[19]。(5)激活 ATP 敏感钾离子通道,保护心肌,增强心肌细胞的耐缺血、缺氧能力。(6)减少白细胞浸润、抑制促炎症细胞因子生成。

3.2 治疗心肌损伤的研究进展

方志成等[20]对前列地尔治疗急性冠脉综合征心肌损伤的作用机制进行了探讨,结果显示,与常规治疗组相比,前列地尔治疗组治疗后的 cTnI、血小板 3 min 聚集率、血小板最大集聚率以及低密度脂蛋白胆固醇水平均明显降低,说明前列地尔能够有效治疗心肌损伤。林文果等[21]的研究表明,急性冠脉综合征患者静脉注射前列地尔后可以明显改善择期 PCI 术前心肌梗死溶栓治疗试验(thrombolysis in myocardial infarction trial,TIMI)血流、术后心肌微循环灌注及后期左心室功能。俞海燕等[22]对前列地尔注射液治疗心肌损伤的疗效进行了研究,发现前列地尔能有效改善心肌损伤症状、保护心肌功能、提高疗效。赵庆丰等[23]研究了前列地尔对急性 MI 患者 PCI 术后的心肌保护作用,结果表明,PCI 术前后给予患者前列地尔治疗可显著降低血清超敏 C-反应蛋白、炎性反应因子和 cTnI 峰值幅度。

综上所述,PCI 术后的心肌损伤是多种原因造成的,主要与冠状动脉远端微血管痉挛、斑块破裂形成的微血栓、内膜破坏、氧化应激、细胞内 Ca^{2+} 超载等有关。术后可以通过心肌损伤标志物的升高发现心肌损伤或 MI,为术后心肌保护的治疗提供指导。使用前列地尔有助于改善心肌损伤,起到保护心肌的作用。对 PCI 术后心肌损伤防治的研究一直都在进行,不断有新的药物和技术用于临床[24]。相信随着医学的不断发展,PCI 术后相关心肌损伤会得到有效改善。

【参考文献】

[1] Liou K, Jepson N, Kellar P, *et al*. Prognostic significance of periprocedural myocardial infarction in the era of high sensitivity troponin: a validation of the joint ACCF/AHA/ESC/WHF universal definition of type 4a myocardial infarction with high sensitivity troponin T[J]. Heart Lung Circ, 2015, 24(7): 673-681. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.01.007.

[2] Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, *et al*. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation *versus* balloon angioplasty for stable angina pectoris[J]. Am J Cardiol, 2000, 86(10): 1057-1062. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)01159-0.

[3] Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting myocardial reperfusion injury — the search continues[J]. N Engl J Med, 2015, 373(11): 1073-1075. DOI: 10.1056/NEJMe1509718.

[4] Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, *et al*. It's time for a change to a troponin standard[J]. Circulation, 2000, 102(11): 1216-1220. DOI: 10.1161/01.CIR.102.11.1216.

[5] Novack V, Pencina M, Cohen DJ, *et al*. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(6): 502-508. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.2275.

[6] Stone GW, Rizvi A, Newman W, *et al*. Everolimus-eluting *versus* paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2010, 362(18): 1663-1674. DOI: 10.1056/NEJMoa0910496.

[7] Alpert JS, Thygesen K, Antman E, *et al*. Myocardial infarction redefined — a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3): 959-969. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00804-4.

[8] Thygesen K, Alpert JS, White HD, *et al*. Universal definition of myocardial infarction[J]. Circulation, 2007, 116(22): 2634-2653. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187397.

[9] Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, *et al*. Third universal definition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(16): 1581-1598. DOI: 10.1016/j.gheart.2012.08.001.

[10] Moussa ID, Klein LW, Shah B, *et al*. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI)[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(17): 1563-1570. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.720.

[11] Cuculi C, Lim CC, Banning AP. Periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention: is it important and how can it be prevented?[J]. Heart, 2010, 96(10): 736-740. DOI: 10.1136/hrt.2009.186189.

[12] Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, *et al*. Prognostic role of cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention in stable coronary disease[J]. Heart, 2005, 91(9): 1181-1185. DOI: 10.1136/hrt.2004.042911.

[13] Kizer JR, Muttrej MR, Matthai WH, *et al*. Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percuta-

neous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2003, 24(14): 1314-1322. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00258-6.

[14] Stone GW, Mehran R, Dangas G, *et al*. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave *versus* enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients[J]. Circulation, 2001, 104(6): 642-647. DOI: 10.1161/hc3101.093902.

[15] Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, *et al*. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting[J]. Eur Heart J, 2002, 23(11): 869-876. DOI: 10.1053/euhj.2001.2976.

[16] 刘倩倩, 查 滨, 温 亮, 等. 前列地尔脂微球载体注射液治疗冠心病并闭塞性周围动脉硬化的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 20(2): 135-136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2012.02.18.

Liu QQ, Zha B, Wen L, *et al*. Therapeytic effects of lipoprostaglandin E1 injection on coronary heart disease complicated peripheral arteriosclerosis obliteration[J]. Chin J Cardiovasc Rehabil Med, 2012, 20(2): 135-136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2012.02.18.

[17] 马 莉, 蔡玉宇. 前列地尔治疗稳定型心绞痛临床疗效观察[J]. 中华全科医学, 2013, 10(7): 135-136. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2013.08.038.

Ma L, Cai YY. Clinical efficacy of treatment of stable angina with alprostadil[J]. Chin J Gen Pract, 2013, 10(7): 135-136. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2013.08.038.

[18] 李 歆, 肖模超, 吴 迪, 等. 前列地尔预适应对兔急性心肌缺血再灌注的早期保护作用及机制的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(16): 3032-3036. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.16.022.

Li X, Xiao MC, Wu D, *et al*. The early protective effects and mechanism of prostaglandin E1 pretreatment on myocardial injury induced by ischemia reperfusion in rabbits hearts[J]. Prog Mod Biomed, 2013, 13(16): 3032-3036. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.16.022.

[19] Fox SC, Behan MW, Heptinstall S. Inhibition of ADP-induced intracellular Ca^{2+} responses and platelet aggregation by the P2Y12 receptor antagonists AR-C69931MX and clopidogrel is enhanced by prostaglandin E1[J]. Cell Calcium, 2004, 35(1): 39-46. DOI: 10.1016/S0143-4160(03)00170-2.

[20] 方志成, 周昌娥, 郑 翔, 等. 前列地尔治疗急性冠脉综合征心肌损伤作用的临床研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21(6): 626-629. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2012.06.21.

Fang ZC, Zhou CE, Zheng X, *et al*. Mechanism of alprostadil for treatment of myocardial injury in patients with acute coronary syndrome[J]. Chin J Cardiovasc Rehabil Med, 2012, 21(6): 626-629. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2012.06.21.

[21] 林文果, 刘 丽, 何 江, 等. 前列地尔对急性冠脉综合症择期冠脉介入治疗心肌灌注及心功能的影响[J]. 泸州医学院学报, 2015, 38(6): 563-566. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2669.2015.06.008.

Lin WG, Liu L, He J, *et al*. Effects of alprostadil on myocardial ischemia-reperfusion and cardiac function of patients with acute coronary syndromes undergoing delayed percutaneous coronary intervention[J]. J Luzhou Med Coll, 2015, 38(6): 563-566. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2669.2015.06.008.

[22] 俞海燕, 倪卫荣. 前列地尔治疗急性冠脉综合征心肌损伤40例临床评价[J]. 中国药业, 2015, 24(23): 40-42.

Yu HY, Ni WR. Alprostadil for treating patients with acute coronary syndrome myocardial injury in 40 cases[J]. China Pharmaceut, 2015, 24(23): 40-42.

[23] 赵庆丰, 郝琳娟, 杨 乐, 等. 前列地尔对急性心肌梗死PCI术后心肌灌注的影响[J]. 临床合理用药, 2016, 9(1A): 51-52. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.01.028.

Zhao QF, Hao LJ, Yang L, *et al*. Effects of alprostadil on myocardial perfusion of patients with acute myocardial infarction after PCI[J]. Chin J Clin Rational Drug Use, 2016, 9(1A): 51-52. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.01.028.

[24] 杨 艺, 张存泰, 李彩萍, 等. 缺血后适应对老龄大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(8): 611-615. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00258-6.

Yang Y, Zhang CT, Li CP, *et al*. Ischemic post-conditioning protects aged rat hearts against ischemia/reperfusion injury[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(8): 611-615. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00258-6.

(编辑: 吕青远)