

# 冠状动脉内联合应用重组人尿激酶原和替罗非班对行急诊 PCI 的 STEMI 患者心肌血流灌注的影响\*

林东升<sup>1</sup> 傅广<sup>1</sup> 何仲春<sup>1</sup> 马丽霞<sup>1</sup> 罗辉<sup>1</sup> 王照飞<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨在 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者急诊行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)过程中,冠状动脉(冠脉)内应用小剂量重组人尿激酶原联合小剂量替罗非班对心肌血流灌注以及预后的影响。**方法:**将 76 例 STEMI 患者随机分为联合用药组(36 例)和替罗非班组(40 例),联合用药组梗死相关动脉(IRA)内应用小剂量重组人尿激酶原(10~20 mg)联合小剂量替罗非班(0.1 mL/kg, 5 μg/kg),替罗非班组 IRA 内应用替罗非班(0.2 mL/kg, 10 μg/kg),然后两组患者分别行常规 PCI 治疗。比较两组患者术后心肌血流灌注、心肌梗死范围、临床预后以及 1 年随访结果等指标。**结果:**两组患者一般临床资料无统计学差异。联合用药组术后校正的 TIMI 帧数(cTFC)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)峰值均明显低于替罗非班组( $P < 0.05$ ),ST 段回落大于 50%的比例明显高于替罗非班组( $P < 0.05$ );两组患者住院期间出血事件发生率无统计学差异。1 年随访,联合用药组患者 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平明显低于替罗非班组( $P < 0.05$ ),左室射血分数(LVEF)与左室舒张末期径(LVEDD)缩小幅度明显高于替罗非班组(均  $P < 0.05$ );两组患者主要不良心脑血管事件(MACCE)发生率相当。**结论:**冠脉内联合应用小剂量重组人尿激酶原和小剂量替罗非班可进一步改善 STEMI 患者心肌灌注水平,改善临床预后,且不增加住院期间出血风险。

**[关键词]** 急性 ST 段抬高型心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;无复流/慢血流;重组人尿激酶原;替罗非班

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.006

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

## Effects of intracoronary low-dose recombinant human prourokinase and tirofiban on myocardial perfusion in STEMI patients with primary PCI

LIN Dongsheng FU Guang HE Zhongchun MA Lixia LUO Hui WANG Zhaoifei

(Department of Cardiology, The First Hospital of Changsha, Changsha, 410005, China)

Corresponding author: FU Guang, E-mail: 929344850@qq.com

**Abstract Objective:** To observe the effects of intracoronary low-dose recombinant human prourokinase(rh-Pro-UK) and tirofiban on myocardial perfusion and prognosis in ST-elevation myocardial infarction(STEMI) patients with primary PCI. **Methods:** A total of 76 patients with STEMI were randomly divided into the combination group( $n=36$ ) and the tirofiban group( $n=40$ ). Patients in the combination group were treated with low-dose rh-Pro-UK(10-20 mg) and low-dose tirofiban(0.1 mL/kg, 5 μg/kg) in the infarct-related artery(IRA). In contrast, patients in the tirofiban group were treated with low-dose tirofiban(0.2 mL/kg, 10 μg/kg). Then all patients underwent primary PCI. Indicators of postoperative myocardial perfusion, myocardial infarction area, clinical prognosis, and 1-year follow-up were compared between the two groups. **Results:** There was no statistical difference in general clinical data between the two groups. Compared with the tirofiban group, the combination group had reduced corrected TIMI frame count(cTFC) and the peak of creatine kinase isoenzyme(CK-MB), but increased the number of ST-segment regression(STR)  $\geq 50\%$ (all  $P < 0.05$ ); There was no difference in the incidence of in-hospital bleeding events between the two groups. All patients were followed up for one year, compared with the tirofiban group, NT-proBNP level was lower, while left ventricular ejection fraction(LVEF) and the reduction of left ventricular end diastolic diameter(LVEDD) were higher in the combination group(all  $P < 0.05$ ); The incidence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events(MACCE) was comparable between the two groups. **Conclusion:** The combination of intracoronary low-dose rhPro-UK and tirofiban used in STEMI patients could further improve myocardial perfusion and clinical prognosis without increasing the risk of bleeding during hospitalization.

**Key words** acute ST-segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; no flow/slow reflow; recombinant human Prourokinase; tirofiban

\* 基金项目:长沙市第一医院 2019 年度院级科研基金项目(No:长一医发[2019]73 号)

<sup>1</sup>长沙市第一医院心血管内科一病区(长沙,410005)

通信作者:傅广,E-mail:929344850@qq.com

急诊 PCI 过程中,无复流以及慢血流的发生会导致心肌坏死进一步加重,梗死范围进一步扩大,与患者远期预后明显相关<sup>[1-2]</sup>。抽吸导管和血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂的应用降低了慢血流和无复流的发生率<sup>[3-4]</sup>。近年来研究显示,新型溶栓药物重组人尿激酶原也可进一步改善 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者心肌灌注水平<sup>[5]</sup>,但冠状动脉(冠脉)内应用重组人尿激酶原因出血风险限制了其广泛的应用。理论上,血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂是抗血小板药物,重组人尿激酶原主要作用于血栓部位的纤维蛋白,具有特异性溶栓作用。二者小剂量结合应用,一方面可以通过减少单一药物用量从而减少出血风险,另一方面通过药物不同的作用机制的结合,产生更好的效果。本研究拟采用随机对照方法,在急诊 PCI 术前于罪犯血管内联合应用小剂量重组人尿激酶原和小剂量替罗非班,以及单纯常规应用替罗非班,术后随访 1 年,比较两者心肌血流灌注及预后,为防治介入治疗术中无复流以及慢血流的发生提供新的治疗方法。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入 2017 年 1 月—2019 年 6 月在我院心内科诊断为急性 STEMI 并行急诊 PCI 的患者 76 例,均在起病 12 h 内,年龄 18~75 岁。将其随机分为联合用药组(36 例)和替罗非班组(40 例)。联合用药组经抽吸导管在罪犯血管内给予重组人尿激酶原(10~20 mg)及替罗非班(0.1 mL/kg, 5 μg/kg)。替罗非班组经抽吸导管在罪犯血管内给予替罗非班(0.2 mL/kg, 10 μg/kg)。排除标准:已进行过静脉溶栓;有颅内出血史;3 个月内发生过缺血性脑卒中;可疑主动脉夹层;活动性出血或有出血因素(包括月经);合并严重肝肾功能不全;冠脉旁路移植术后;已知对替罗非班、硝酸甘油和重组人尿激酶原过敏或有禁忌证;3 个月内严重的头面部损伤;严重或未良好控制的高血压(SBP >180 mmHg 或 DBP >110 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa);3 周内严重外伤、大手术或无法压迫的血管出血;恶性肿瘤;孕期、哺乳期或有可能怀孕;血小板 <70 × 10<sup>9</sup>/L。

### 1.2 冠脉造影及 PCI

所有入选患者诊断明确后常规给予双联抗血小板治疗。阿司匹林术前负荷剂量 300 mg、术后维持量 100 mg 1 次/d;氯吡格雷术前负荷剂量 300 mg、术后维持剂量 75 mg 1 次/d,或者替格瑞洛术前负荷剂量 180 mg、术后维持剂量 90 mg 2 次/d;各组术中给予肝素抗凝(100 U/kg)。所有患者经桡动脉或股动脉入径,以标准技术进行冠脉造影及 PCI。采集帧数为 30 帧/s,为充分评估

心肌灌注水平,冠脉造影时需给予足够造影剂及足够曝光时间。所有植入支架均为药物洗脱支架。

### 1.3 研究终点

主要终点:PCI 术后心肌血流灌注校正的 TIMI 帧数(cTFC)。

次要终点:①ST 段回落幅度;②肌酸激酶同工酶(CK-MB)峰值;③术后 24 h、1 个月、6 个月和 1 年左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)和血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平;④主要不良心脑血管事件发生率(MACCE),包括靶血管血运重建(含 PCI 及冠脉旁路移植术)、非致命性心肌梗死、心源性死亡、卒中、心力衰竭。

安全性终点:围手术期出血事件。对出血的定义采用 TIMI 出血分级标准:①大出血:颅内出血或临床可见出血(含影像学)伴血红蛋白浓度下降 ≥5 g/dL;②小出血:临床可见出血伴血红蛋白浓度下降 3~5 g/dL;③微出血:临床可见出血伴血红蛋白浓度下降 <3 g/dL。

### 1.4 统计学处理

所有数据应用 SPSS 25.0 统计软件进行处理。正态分布连续变量以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布连续变量以 M(P25, P75)表示,组间比较应用 Wilcoxon 秩和检验;计数变量以具体数值和(或)百分比(%)表示,组间比较应用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以双侧 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料比较

替罗非班组与联合用药组一般临床资料比较,差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 一般临床资料比较  
 Table 1 General clinical data

项目	例(%)		$\bar{x} \pm s$	
	替罗非班组 (40 例)	联合用药组 (36 例)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄/岁	65.20 ± 11.15	62.42 ± 13.70	-0.976	0.332
男性	27(67.5)	28(77)	1.001	0.317
吸烟史	23(57.5)	20(55.5)	0.029	0.864
高血压	19(47.5)	18(50)	0.047	0.828
糖尿病	7(17.5)	7(19.4)	0.048	0.827
高脂血症	19(47.5)	15(41.7)	1.243	0.537
既往 PCI 病史	1(2.5)	1(2.8)	0.006	0.940
血小板/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	183.78 ± 55.48	202.47 ± 66.18	1.339	0.185
血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	82.41 ± 37.26	78.34 ± 22.55	-0.583	0.562
血红蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	128.08 ± 19.82	134.11 ± 16.50	1.434	0.156

## 2.2 冠脉造影以及PCI结果比较

替罗非班组与联合用药组患者罪犯血管的分布、手术路径以及支架植入相比,无明显统计学差异。两组患者冠脉造影以及PCI情况比较见表2。

表2 冠脉造影以及PCI情况比较

Table 2 Coronary angiography and PCI

项目	例(%)		$t/\chi^2$ 值 P值	
	替罗非班组 (40例)	联合用药组 (36例)	$t/\chi^2$ 值	P值
罪犯血管			3.036	0.219
前降支	22(55.0)	13(36.1)		
回旋支	2(5.0)	4(11.1)		
右冠脉	16(40.0)	19(52.8)		
手术路径			0.012	0.914
桡动脉	38(95.0)	34(94.4)		
股动脉	2(5.0)	2(5.6)		
支架置入	37(92.5)	30(83.3)	1.525	0.217
支架/例(%)			4.153	0.245
0枚	3(7.5)	6(16.6)		
1枚	27(67.5)	26(72.2)		
2枚	8(20.0)	4(11.1)		
3枚	2(5.0)	0(0)		
支架长度/mm	30.13±20.60	25.08±16.50	-1.169	0.246
支架直径/mm	2.98±0.39	3.13±0.44	1.660	0.101

## 2.3 术后心肌灌注水平比较

术后,联合用药组cTFC明显低于替罗非班组( $P<0.05$ ),同时联合用药组CK-MB峰值明显低于替罗非班组( $P<0.05$ )。而联合用药组术后2h ST段回落 $\geq 50\%$ 的比例明显高于替罗非班组( $P<0.05$ )。这提示联合用药组术后心肌灌注优于替罗非班组。见表3。

表3 术后心肌灌注水平比较

Table 3 Postoperative myocardial perfusion levels

项目	例(%)		$t/\chi^2$ 值 P值	
	替罗非班组 (40例)	联合用药组 (36例)	$t/\chi^2$ 值	P值
术后cTFC/帧	29.96±0.96	27.19±0.80	-13.595	<0.01
术后2h ST段 回落幅度 $\geq$ 50%	28(70.0)	32(88.9)	4.067	0.044
CK-MB峰值/ (U·L <sup>-1</sup> )	373.52± 157.33	303.51± 132.88	-2.102	0.039

## 2.4 住院期间出血事件发生率比较

与替罗非班组比较,联合用药组出血事件整体无统计学差异。两组患者大出血、小出血、微出血单独比较亦无统计学差异。且两组患者均无大出血以及颅内出血。见表4。

## 2.5 1年随访情况

随访1年期间,两组患者在住院期间、术后1个月、术后6个月、术后1年的MACCE事件发生率比较差异无明显统计学意义。见表5。

表4 住院期间出血事件比较

Table 4 Bleeding events during hospitalization

项目	例(%)		$t/\chi^2$ 值 P值	
	替罗非班组 (40例)	联合用药组 (36例)	$t/\chi^2$ 值	P值
所有出血事件	2(5.00)	4(11.11)	0.973	0.324
大出血	0(0)	0(0)	NA	NA
小出血	0(0)	1(2.78)	1.126	0.289
微出血	2(5.00)	3(8.33)	0.343	0.558
颅内出血	0(0)	0(0)	NA	NA

表5 1年随访MACCE情况

Table 5 MACCE in one year follow-up 例(%)

项目	例(%)		$\chi^2$ 值 P值	
	替罗非班组 (40例)	联合用药组 (36例)	$\chi^2$ 值	P值
住院期间	3(7.50)	2(5.56)	0.117	0.733
术后1个月累计	3(7.50)	2(5.56)	0.117	0.733
术后6个月累计	4(10.00)	2(5.56)	0.515	0.473
术后1年累计	4(10.00)	2(5.56)	0.515	0.473

术后,两组患者NT-proBNP水平均较高;1年随访期间,NT-proBNP水平均逐步下降,但联合用药组均明显低于替罗非班组( $P<0.05$ )。两组患者LVEF在1年随访期间也逐步回升,术后24h、术后1个月两组患者LVEF无明显差异,但随着随访时间延长,术后6个月、术后1年联合用药组LVEF均明显高于替罗非班组(均 $P<0.05$ )。两组患者LVEDD在1年随访期间也有逐步缩小的趋势,但两组患者LVEDD大小无明显差异。然而进一步分析发现,联合用药组患者1年随访期间LVEDD缩小幅度明显高于替罗非班组( $P<0.05$ )。见表6。

## 3 讨论

近些年来,随着胸痛中心的大规模建设,急诊PCI术得到越来越多的普及<sup>[6]</sup>,但是PCI术中冠脉的慢血流以及无复流仍然是影响患者心功能以及预后的重要因素,也是介入医师最担心的问题<sup>[7-8]</sup>。为进一步预防和减少冠脉慢血流以及无复流的发生,国内外的心血管介入医师一直在寻找更加安全有效的方法。2019年11月,复旦大学附属中山医院在美国心脏协会(AHA)2019年年会上公布了ERUPTION研究结果,结果显示,STEMI患者在急诊介入治疗过程中,冠脉内使用新型溶栓药物重组尿激酶原或替罗非班可显著改善患者心肌灌注

和临床预后。虽然这个研究结果并没有显示出冠脉内单独应用溶栓药物优于替罗非班,但该研究新颖大胆的创意为溶栓治疗提供了新视角,也为解决冠脉慢血流以及无复流提供了新思路。

表 6 1 年随访期间 LVEF、LVEDD 和 NT-proBNP 水平比较  
 Table 6 LVEF, LVEDD and NT-proBNP levels in one year follow-up

项目	$\bar{x} \pm s$		t 值	P 值
	联合用药组 (36 例)	替罗非班组 (40 例)		
NT-proBNP/(pg · mL <sup>-1</sup> )				
术后 24 h	1233.89±801.91	1596.63±738.30	-2.053	0.044
术后 1 个月	795.59±534.64	1043.13±512.32	-2.043	0.045
术后 6 个月	564.76±250.24	716.35±294.59	-2.404	0.019
术后 1 年	358.63±87.77	409.38±103.82	-2.287	0.025
LVEF/%				
术后 24 h	52.08±5.68	52.63±3.51	-0.505	0.615
术后 1 个月	55.81±4.31	54.73±3.55	1.196	0.235
术后 6 个月	57.08±3.92	55.45±3.06	2.033	0.046
术后 1 年	58.39±4.33	56.30±3.09	2.438	0.017
LVEDD/mm				
术后 24 h	49.94±6.57	50.03±5.59	-0.058	0.954
术后 1 个月	48.06±4.67	48.92±3.94	-0.879	0.382
术后 6 个月	47.06±3.96	47.95±3.40	-1.059	0.293
术后 1 年	45.89±3.77	47.27±3.16	-1.742	0.086
术后 1 年 LVEDD 变化/mm	4.03±3.45	2.50±3.06	2.044	0.044

本研究创新性地提出冠脉内小剂量重组人尿激酶原以及小剂量替罗非班联合应用,最终结果显示,与传统的冠脉内单独应用替罗非班相比,可有效改善患者即刻心肌灌注,并可改善患者 1 年的预后,且并未增加住院期间的出血风险。

血小板的激活、黏附、聚集是血栓形成的关键性始动因素<sup>[9]</sup>。启动凝血过程后,最终形成红色血栓,导致 STEMI 的发生。PCI 术中无复流以及慢血流的发生机制比较复杂,目前尚未完全明确,一般认为与 PCI 术中微小血栓脱落导致远端微血管堵塞、微血管痉挛以及冠脉粥样硬化斑块中脂质碎片、基质成分、内皮细胞、炎性细胞及血小板黏附聚集造成的微血管损伤等原因有关<sup>[10-12]</sup>。替罗非班可阻止纤维蛋白原与血小板糖蛋白 II b/III a 结合,从而阻断血小板的交联以及聚集<sup>[13]</sup>。多项随机临床试验以及荟萃分析也显示了冠脉内应用血小板糖蛋白 II b/III a 抑制剂替罗非班有助于改善心肌灌注以及患者远期预后<sup>[14-16]</sup>。然而单纯抗血小板药物并不足以清除血栓。尤其是 PCI 术中斑块以及血栓组织被挤压后脱落至远端,导致微血管堵塞,这也是导致无复流以及慢血流的一个重要原因<sup>[17]</sup>。这为冠脉内小剂量溶栓治疗提供了理论依据。

重组人尿激酶原是一种特异性的纤溶酶原激活剂,可以特异性地溶解体内血栓。在循环系统中表现为非活性状态,对血浆内源性纤溶酶原影响很小,只有在血栓表面,被激肽酶或纤溶酶激活,部分变成双链尿激酶,后者激活结合在血栓表面构型有所改变的纤溶酶原变成纤溶酶,进而使血栓纤维蛋白部分溶解。血栓纤维蛋白部分溶解后,会暴露其 E-2 片段,这个 E-2 片段可以使重组人尿激酶原发生级联放大作用,迅速激活结合在该片段上的纤溶酶原,使其活性增加 500 倍<sup>[18-19]</sup>,达到溶栓效果。所以从理论上讲,替罗非班和重组人尿激酶原两者联合,通过抑制血小板的聚集和黏附以及对微血栓的溶栓作用,作用于血栓的源头以及结尾,优势互补,更好地改善患者的心肌灌注水平。

本研究首先建立了一种冠脉造影评价心肌灌注水平的定量评价体系,即 cTFC。其获得应首先计数冠脉血管从造影剂开始着色至标准化的远端标记显影所需的帧数,即 TIMI 帧数。由于冠脉左前降支比回旋支和右冠脉略长,所以需要有一个校正因子来弥补,通常将造影剂开始着色至通过左前降支的帧数除以 1.7<sup>[20]</sup>。国际上常用的帧数是 30 帧/s。cTFC 很好地解决了 TIMI 分级存在的主观差异问题,对同一造影结果不同观察者得出的 CTFC 差别在 0.75 帧以下,相关系数在 0.97~0.99<sup>[21]</sup>。cTFC 提供了一个可以定量评价心肌组织灌注水平的指标,不仅使术中的心肌灌注评价更加客观、准确,而且已被证实是 30 d 和 6 个月 MACCE 事件的独立预测因子<sup>[22]</sup>。本研究中,联合用药组患者 cTFC 明显低于替罗非班组 ( $P < 0.05$ ),这提示联合用药可进一步改善患者的心肌灌注水平,而术后 ST 段回落幅度  $\geq 50\%$  的比例以及 CK-MB 的峰值水平,联合用药组也明显优于替罗非班组,这提示通过改善患者心肌灌注水平,可进一步减少梗死面积。同时联合用药也并未增加院内的出血风险。

1 年的患者随访也显示了联合用药的优势。联合用药组术后的 NT-proBNP 明显低于替罗非班组 ( $P < 0.05$ ),且随着随访时间的延长,联合用药组这个优势依然存在。同时随着随访时间的延长,两组的 LVEF 也逐渐显示出差异,尤其是在术后 6 个月至术后 1 年,联合用药组的 LVEF 明显高于替罗非班组 ( $P < 0.05$ )。这提示联合用药可以更好地改善患者心功能。1 年随访结束时,联合用药组患者 LVEDD 回缩幅度明显高于替罗非班组 ( $P < 0.05$ ),这也提示联合用药可进一步改善患者的心室重构。由此发现,随着随访时间延长,联合用药可进一步改善患者的心功能,进一步提高患者 1 年的预后水平。

1 年随访期间,联合用药组 MACCE 事件发生

率低于替罗非班组,但两者的差异并未达到统计学意义,这可能与样本量偏小、随访时间较短有关。

本研究结果表明,STEMI患者PCI术中冠脉内联合应用小剂量的重组人尿激酶原以及替罗非班可进一步改善心肌灌注水平,提高预后水平。本研究是单中心、前瞻性研究,样本量偏小,需大样本前瞻性随机试验进一步验证目前的研究结论。

#### 参考文献

- [1] Tasar O, Karabay AK, Oduncu V, et al. Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Coron Artery Dis*, 2019, 30(4): 270-276.
- [2] 赵甜甜,何壹娜. 急性下壁心肌梗死患者行急诊PCI术中发生室性心动过速和室颤的预测因素分析[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(5): 363-368.
- [3] Li H, Fu DG, Liu FY, et al. Evaluation of related factors, prediction and treatment drugs of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after direct PCI[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3940-3946.
- [4] 陈存芳,贾博,徐绍辉,等. 经血栓抽吸导管注射重组人尿激酶原对高血栓负荷ST段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗效果的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(1): 75-78.
- [5] 郑海军,李爱琴,晋辉,等. 经靶向灌注导管冠脉内应用重组人尿激酶原对STEMI并行急诊PCI患者的影响[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(20): 2463-2467.
- [6] 林捷,颜彦,施鸿毓. 胸痛中心建设对急性心梗救治效率及预后影响的研究[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(10): 767-770.
- [7] Zencirci AE, Zencirci E, Degirmencioglu A, et al. Predictive value of the no-reflow phenomenon and epicardial adipose tissue for clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2015, 56(4): 311-319.
- [8] Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(4): 539-551.
- [9] Asada Y, Yamashita A, Sato Y, et al. Thrombus formation and propagation in the onset of cardiovascular events[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(8): 653-664.
- [10] Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258: 17-23.
- [11] Su Q, Lv X, Sun Y, et al. Role of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in coronary microembolization-induced myocardial injury prevented and treated with nicorandil[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 776-784.
- [12] Geist B, LaRose A, Ueyama Y, et al. Serial coronary microembolization induced ischemic cardiomyopathy: Model refinement in the closed-chest Beagle dog[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2019, 99: 106595.
- [13] Li X, Zhang S, Wang Z, et al. Platelet function and risk of bleeding in patients with acute coronary syndrome following tirofiban infusion[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1158.
- [14] Zhang Z, Li W, Wu W, et al. Myocardial reperfusion with tirofiban injection via aspiration catheter: Efficacy and safety in STEMI patients with large thrombus burden[J]. *Herz*, 2020, 45(3): 280-287.
- [15] Zhang Y, Shao T, Yao L, et al. Effects of tirofiban on stent thrombosis, Hs-CRP, IL-6 and sICAM-1 after PCI of acute myocardial infarction [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3383-3388.
- [16] Dannenberg L, Wolff G, Naguib D, et al. Safety and efficacy of Tirofiban in STEMI-patients[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 274: 35-39.
- [17] Allencherril J, Jneid H, Atar D, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of the no-reflow phenomenon[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(5): 589-597.
- [18] Yao Z, Li W, Cheng L, et al. Comparison of the effect of recombinant human pro-urokinase and tirofiban on myocardial blood flow perfusion in ST elevation myocardial infarction patients receiving primary percutaneous coronary intervention: A one-center retrospective observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(27): e16143.
- [19] Zhao L, Zhao Z, Chen X, et al. Safety and efficacy of prourokinase injection in patients with ST-elevation myocardial infarction: phase IV clinical trials of the prourokinase phase study[J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(5): 507-512.
- [20] 白文楼,陈涛,孟存良,等. 比伐卢定联合重组人尿激酶原对老年急性心肌梗死患者直接PCI术后慢血流/无复流的影响及安全性[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(7): 595-599.
- [21] Yang G, Wang W, Sheng X, et al. Tissue characteristics of culprit lesion and myocardial tissue-level perfusion in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The EARLY-MYO-ACS study[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 287: 32-38.
- [22] Ge H, Ding S, An D, et al. Frame counting improves the assessment of post-reperfusion microvascular patency by TIMI myocardial perfusion grade: Evidence from cardiac magnetic resonance imaging [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 360-366.

(收稿日期:2020-08-16)