

# 厘清 ST 段抬高型心肌梗死药物溶栓的几个科学问题

何奔<sup>1</sup> 张紫薇<sup>1</sup> 王建<sup>1</sup>

**[摘要]** 本文厘清了有关溶栓治疗在 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)中作用的几个重要科学问题,并提出在中国大量新发 STEMI 患者无法及时直接经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的背景下,可采用灵活先溶栓后 PCI 策略应对现实世界中复杂的工作环境。在使用新型溶栓药物的条件下,半剂量溶栓 3 h 后行 PCI 安全可行,且溶栓后 PCI 的效果不劣于直接 PCI。因此,先溶栓后 PCI 的“药物介入策略”可能是 STEMI 患者理想的选择。

**[关键词]** ST 段抬高型心肌梗死;溶栓;经皮冠状动脉介入

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.05.003

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** C

## To clarify several scientific issues of thrombolytic therapy for ST segment elevation myocardial infarction

HE Ben ZHANG Ziwei WANG Jian

(Department of Cardiology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai, 200030, China)

Corresponding author: HE Ben, E-mail: drheben@126.com

**Abstract** Several important scientific questions about the role of thrombolysis in STEMI are raised and discussed in detail. In the context of a large number of new STEMI patients in China who cannot receive timely direct PCI treatment, a flexible strategy of thrombolysis followed by PCI can be used to respond to complex working conditions in the real world. Studies have shown that under the conditions of using new thrombolytic agents, half-dose thrombolysis followed by PCI after 3 hours is safe and feasible. The effect of post-thrombolysis PCI is not inferior to direct PCI. Therefore, the "pharmaco-invasive strategy" of first thrombolysis followed by PCI may be an ideal choice for STEMI patients.

**Key words** ST segment elevation myocardial infarction; thrombolytic; percutaneous coronary intervention

ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)的再灌注治疗开始于药物溶栓。1994 年发表的 FTT 研究荟萃分析了 4.5 万余例 STEMI 患者的临床试验数据,结果显示,在发病 0~6 h 内进行溶栓,每千人可挽救 45 条生命;在发病 0~12 h 内进行溶栓,每千人可挽救 25 条生命,12 h 之后的溶栓不降低死亡率;因此发病后的第 12 h 成为了 STEMI 再灌注治疗的一个重要节点<sup>[1]</sup>。20 世纪 90 年代后期,随着经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)逐渐兴起,研究重点逐渐转向 PCI 用于紧急开通梗死相关动脉(IRA)的疗效。2003 年发表于 *Lancet* 的 1 篇荟萃分析纳入 23 项随机对照试验,比较了直接 PCI 与溶栓对 STEMI 的疗效,发现直接 PCI 患者术后 30 d 死亡率(7%)低于溶栓患者(9%),前者死亡、非致死性再梗死和卒中的复合终点率(8%)也低于后者(14%)<sup>[2]</sup>。直接 PCI 成为 STEMI 再灌注治疗的首选。

在真实世界中,STEMI 的救治流程有 4 个关键的时间节点:患者发病、首次医疗接触(FMC)、诊断及再灌注治疗,见图 1。我们将 FMC 与再灌注治疗之间间隔的时间称为医疗系统延迟。由于 PCI 术式对设备、医生资质、环境的要求都较为苛刻,因此对于大量 PCI 覆盖面尚未到达的 STEMI 患者,错过再灌注治疗窗口的可能性非常高;相对的,溶栓治疗需要的物质和技术条件都宽松得多,甚至可以在救护车上进行。患者从“进门”到球囊在冠脉内扩张恢复血流的间隔时间(D2B)是一定会会长于进门到注射溶栓药的间隔时间(D2N)的。因此,直接 PCI 的医疗系统延迟时间一定长于溶栓治疗时间,这与“时间就是心肌,时间就是生命”的救治原则是相悖的。因此,关于溶栓在 STEMI 中的地位,有几个重要科学问题必须厘清。

### 1 如何解读溶栓不如 PCI 的主要证据?

首先,2003 年发表于 *Lancet* 的荟萃分析中,采用的溶栓药物并不统一,包含尿激酶、链激酶及其他各种非纤维蛋白特异性药物,溶栓效果参差不齐。另外,溶栓的效果在 6 h 以内和 12 h 以内是有很大的不同的,这篇荟萃分析比较的是发病 12 h 内

<sup>1</sup>上海市胸科医院内科(上海,200030)  
通信作者:何奔, E-mail: drheben@126.com

的患者,而溶栓与直接 PCI 比较,常常随着时间的拖延,其益处会快速下降;假设入选的患者都是 6 h 以内发病的,其结果的差别也许不会那么显著。更重要的是,纳入研究的溶栓患者,在随后 30 d 内基本不接受 PCI 治疗。研究比较的是溶栓后不再 PCI 与直接 PCI 治疗后 30 d 的临床结果。因此,值得思考的是,假设溶栓不作为治疗终点,结局还会是这样吗?

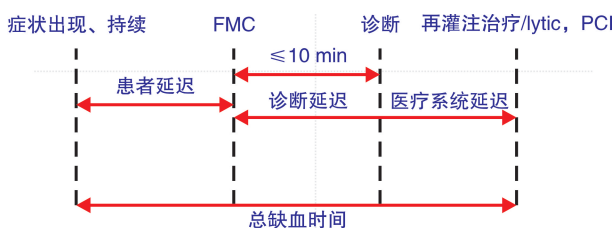


图 1 STEMI 的救治流程

Figure 1 Treatment flow of STEMI

## 2 溶栓成功后是否可以进行早期 PCI?

溶栓与 PCI 之间的时间轴一直是临床工作中的一个棘手问题,溶栓后早期 PCI 的情况包括立即 PCI(溶栓成功)、补救 PCI(溶栓未成功)、易化 PCI(准备转运 PCI 时给予半量溶栓或血小板 II b/III a 抑制剂)等。由于早期的临床研究发现,溶栓成功后的立即 PCI 效果不好,而溶栓不成功后的补救性 PCI 也并发症较多,溶栓后早期 PCI 一直被认为是“相对禁忌”,使得溶栓作为再灌注的治疗手段遭到抵制,甚至把溶栓与 PCI 对立起来。然而,真实世界里一定有患者需要溶栓的,那么这些接受了溶栓的患者是让他们安静地修养,还是尽早把他们转到有条件的中心进行 PCI 治疗呢? 欧洲较早开始这方面的研究,从 SIAM-3 到 CARESS-in-AMI 研究,再到 NORDI-STEMI,均提示溶栓后尽早主动转运做 PCI 优于被动等待。那为什么早期的立即 PCI 效果不好而溶栓后早期主动转运的 PCI 效果好呢? 还是个时间窗问题,溶栓后早期纤维蛋白的降解会使凝血酶反馈激活,从而使血小板明显激活,可能会影响 PCI 的效果。而转运 PCI 的患者再快也需要几个小时,血小板活性已经恢复正常,同时该发挥作用的抗血小板药物也开始发挥作用。这就是指南推荐溶栓后 3~24 h 再进行 PCI 的原因。

## 3 溶栓后 PCI 是否劣于直接 PCI?

那么溶栓后再进行 PCI,即药物介入策略(PI-PCI)是否一定不如直接 PCI 呢? 关于这个问题,其实已有不少临床研究涉及。有些是回顾性研究,有些是前瞻性随机对照研究,有的使用临床硬终点,有的则使用替代终点。

2013 年发表在 *N Engl J Med* 上的 STREAM-1

研究结果表明,对于症状发作 3 h 内,且无法在 1 h 内接受直接 PCI 的 STEMI 患者,接受 TNK 溶栓后早期 PCI 疗效优于直接 PCI,尽管在主要终点方面差异无统计学意义(药物介入组 12.4%;直接 PCI 组 14.3%),但却是第 1 个证明了 PI-PCI 不亚于直接 PCI 的具有划时代意义的 RCT 研究<sup>[3]</sup>。最近 ACC 2023 大会上公布的 STREAM-2 研究,入选了 604 例(PI-PCI 组 401 例,直接 PCI 组 203 例)60 岁以上 STEMI 患者,以半量 TNK 溶栓后与直接 PCI 比较,结果发现 PI-PCI 组 ST 段回落与完全再灌注比例更高,30 d 的临床复合终点更低。再一次证明了 PI-PCI 不亚于直接 PCI 的结论。

笔者完成的 EARLY-MYO 研究是另一项前瞻性、多中心的随机 RCT 研究,采用了心肌完全再灌注的复合终点,入选了症状发作 6 h 内就诊,预计 PCI 相关延迟时间为 1 h 的 STEMI 患者,比较半剂量阿替普酶溶栓联合及时 PCI 治疗与直接 PCI 治疗的疗效。结果显示,PI-PCI 组心肌完全再灌注比例(ST 段完全回落、TIMI3 级血流、TMPG3 级血流比例)明显优于直接 PCI 组(PhI 组 34.2% vs 直接 PCI 组 22.8%),30 d 内临床复合终点的发生率差异无统计学意义<sup>[4]</sup>。

加拿大的心肌梗死注册研究以 1 年内全因死亡、充血性心力衰竭、心源性休克、复发性心肌梗死的复合事件作为研究终点,纳入了症状发作至就诊时间小于 12 h 的 3 287 例 STEMI 患者。药物介入治疗组为接受半剂量替奈普酶溶栓后 24 h 内进行补救或转运 PCI 的 1 805 例患者,直接 PCI 组为接受直接 PCI 治疗的 1 482 例患者。结果显示,药物介入治疗策略,特别是溶栓后常规 PCI,可以显著降低 1 年内复合事件发生率<sup>[5]</sup>。

FAST-MI 研究是来自法国的 1 项注册研究,入选了 2005 年和 2010 年,法国重症监护病房 1 个月内连续收治的症状发作 <12 h,采取再灌注策略的 STEMI 患者 2 942 例,分为直接 PCI 组(120 min 内)1 288 例,延迟 PCI(120 min 外)830 例,药物介入治疗组 824 例,患者 5 年生存率分别为药物介入组 89.8%、直接 PCI 组 88.2%、延迟 PCI 组 79.5%;以药物介入组为参照,直接 PCI 组  $HR = 1.14$ ,延迟 PCI 组  $HR = 1.78$ 。说明药物介入策略 5 年生存率最高<sup>[6]</sup>。

2023 年最新发表的 1 项纳入悉尼利物浦医院症状发作 <12 h 就诊的 2 091 例 STEMI 患者的回顾性研究,对比了直接 PCI 与溶栓后 PCI 患者的远期结局<sup>[7]</sup>。该回顾性资料分为 4 组:及时的直接 PCI、延迟的直接 PCI(D2W >120 min)、药物介入策略补救 PCI 组与药物介入策略计划 PCI 组。结果发现接受直接 PCI 治疗的患者中,仅 68% 的患者为及时 PCI,术后 3 年死亡率为 6.7%;32% 的患

者为延迟 PCI,术后 3 年死亡率达 20.2%。而接受药物介入治疗策略的患者中,33%的患者需要补救性 PCI,术后 3 年死亡率为 9.4%;67%的患者接受溶栓后按计划 PCI,术后 3 年死亡率为 4.8%。经过倾向匹配评分后,及时直接 PCI 患者与溶栓后按计划 PCI 患者的校正死亡风险比为 0.9(95%CI 0.4~2.0),与溶栓后补救性 PCI 患者的校正死亡风险比为 0.5(95%CI 0.2~0.9);延迟直接 PCI 患者与溶栓后按计划 PCI 患者的校正死亡风险比达 2.2(95%CI 1.2~3.1),与溶栓后补救性 PCI 患者的校正死亡风险也达 1.5(95%CI 0.7~2.0)。说明再灌注的及时性对患者的生存率至关重要。这篇研究可以看出,延迟直接 PCI(D2W>120 min)的患者死亡率在 4 组中是最高的,明显高于接受药物介入治疗方案的患者,再次说明了早期再灌注的重要性。

2022 年发表的 1 项研究纳入了所有 2013 年~2019 年在挪威心肌梗死登记处登记的发病 12 h 内就诊的 STEMI 患者,中位随访时间 2.5 年,同样发现延迟直接 PCI(D2W>120 min)的患者死亡率高于药物介入治疗的患者<sup>[8]</sup>。

#### 4 中国 STEMI 治疗现状与展望

根据 2009 年~2021 年的统计数据,最保守估计,中国每年新发的 STEMI 患者可能达到 21.6 万,而其中可接受直接 PCI 的病例数可能不到 60%。真实世界中,STEMI 患者的再灌注时间存在延迟是毋庸置疑的。目前,中国急性心肌梗死患者转运至上级医院的效率在交通良好的基础上也得到了很大提升,但偏远地区或交通拥堵的都市仍对直接 PCI 提出了挑战。中国胸痛中心 2017 年~2021 年的数据显示,STEMI 患者院前救治时间依旧较长,患者 D2W 时间和 D2N 时间达标率有一定提升,但仍需进一步改进。随着 PCI 技术的发展变化,接受直接 PCI 的 STEMI 患者比例逐渐增加,但并未使 STEMI 患者的院内死亡及再梗死并发症降低<sup>[9]</sup>。大量证据表明,早期溶栓结合 PCI 的药物介入治疗策略是 STEMI 患者的理想选择。在这一策略中,溶栓只是 STEMI 再灌注治疗的起点而非终点,早期溶栓结合 PCI 既可把握早期再灌注时间,又可巩固、完善溶栓后的再通效果。药物介入治疗策略充分结合了溶栓和 PCI 的优势,可以有效缩短心肌总缺血时间,为患者争取最佳的治疗机会和效果。

总的来说,在中国仍有大量新发 STEMI 患者无法及时获得直接 PCI 治疗,由于溶栓治疗未必不如 PCI,而直接 PCI 的延迟时间因人而异,临床上可灵活采用溶栓后 PCI 的策略应对真实世界的复杂情形。研究表明,采用新型溶栓剂的条件下,半剂量溶栓后 3 h 以上的 PCI 安全可行,而且溶栓后

PCI 的效果并不亚于直接 PCI,因此先溶栓后 PCI 的药物介入策略对 STEMI 患者可能是一种理想的选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] No authors listed. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction; collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group[J]. Lancet, 1994, 343(8893): 311-322.
- [2] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials[J]. Lancet, 2003, 361(9351): 13-20.
- [3] Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2013, 368(15): 1379-1387.
- [4] Pu J, Ding S, Ge H, et al. Efficacy and Safety of a Pharmacoinvasive Strategy With Half-Dose Alteplase Versus Primary Angioplasty in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: EARLY-MYO Trial (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction)[J]. Circulation, 2017, 136(16): 1462-1473.
- [5] Baine KR, Armstrong PW, Zheng Y, et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction in Clinical Practice: Insights From the Vital Heart Response Registry[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2019, 12(10): e008059.
- [6] Belle L, Cayla G, Cottin Y, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2017, 110(6-7): 366-378.
- [7] Jamal J, Idris H, Faour A, et al. Late outcomes of ST-elevation myocardial infarction treated by pharmacoinvasive or primary percutaneous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2023, 44(6): 516-528.
- [8] Jortveit J, Pripp AH, Halvorsen S. Outcomes after delayed primary percutaneous coronary intervention vs. pharmacoinvasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction in Norway[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 8(5): 442-451.
- [9] Li J, Li X, Wang Q. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data[J]. Lancet, 2015, 385(9966): 441-451.

(收稿日期:2023-04-14)