

• 论著 •

急性心肌梗死后就诊延迟患者冠状动脉微血管阻塞的影响因素及临床结局研究

吴多益*, 许和平, 孙娟, 李全妮

【摘要】 背景 约 1/3 的 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者出现就诊延迟, 晚期心肌挽救治疗的益处受冠状动脉微血管阻塞 (MVO) 严重程度的影响。目的 探讨急性心肌梗死后就诊延迟患者发生 MVO 的影响因素及临床结局。方法 选取 2014—2017 年海南省人民医院急诊重症监护室和心脏重症监护室收治的就诊延迟 (症状出现到就诊时间 >12 h)、行急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的 STEMI 患者 78 例。根据冠状动脉造影结果, 以心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 血流分级 ≤ 2 级或最终 TIMI 血流分级为 3 级且心肌灌注显色等级 (MBG) < 2 级为发生 MVO。进行临床结局和超声心动图检查随访, 以评估主要不良心血管事件 (MACE) 和左心室重构的发生情况。结果 就诊延迟患者的 MVO 发生率为 50.0% (39/78)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄大、罪犯血管为左前降支 (LAD) 是 MVO 发生的危险因素, 梗死前心绞痛是 MVO 发生的保护因素 ($P < 0.05$)。有 MVO 患者的 MACE 发生率、左心室重构比例高于无 MVO 患者 ($P < 0.05$)。Cox 比例风险回归模型分析结果显示, MVO、罪犯血管为 LAD 是 MACE 发生的预测因子 ($P < 0.05$)。结论 STEMI 后就诊延迟患者的 MVO 及与其有关的预后不良事件发生风险较高, 年龄大、罪犯血管为 LAD 是其危险因素, 梗死前心绞痛是其保护因素, 应对存在高风险的患者实施适当的管理和后续策略。

【关键词】 心肌梗死; 就诊延迟; 微血管阻塞; 治疗结果; 影响因素研究

【中图分类号】 R 542.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.220

吴多益, 许和平, 孙娟, 等. 急性心肌梗死后就诊延迟患者冠状动脉微血管阻塞的影响因素及临床结局研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22 (13): 1592-1597. [www.chinagp.net]

WU D Y, XU H P, SUN J, et al. Clinical outcomes and related factors of coronary microvascular obstruction in patients with delayed admission after acute myocardial infarction [J]. Chinese General Practice, 2019, 22 (13): 1592-1597.

Clinical Outcomes and Related Factors of Coronary Microvascular Obstruction in Patients with Delayed Admission after Acute Myocardial Infarction WU Duoyi*, XU Heping, SUN Juan, LI Quanni

Emergency Department, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China

*Corresponding author: WU Duoyi, Attending physician; E-mail: wuduoyi2540@163.com

【Abstract】 **Background** About 1/3 of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) have delayed visits. The benefits of late myocardial salvage therapy are affected by the severity of coronary microvascular occlusion (MVO). **Objective** To investigate the clinical outcomes, and related factors of MVO in coronary microvascular obstruction in patients with delayed admission after acute myocardial infarction. **Methods** From 2014 to 2017, 78 STEMI patients with delayed admission (time between symptom onset and hospital arrival is greater than 12 hours) who received emergency percutaneous coronary intervention (PCI) in EICU and CICU, Hainan General Hospital were enrolled. According to the results of coronary angiography, MVO is determined when the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade is less than 2 or the final TIMI grade is 3 and the myocardial blush grade (MBG) is less than 2. Clinical results and echocardiographic follow-up were performed to assess the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) and left ventricular remodeling. **Results** The incidence of MVO in the participants was 50.0% (39/78). Multivariate Logistic regression analysis showed that older age and having left anterior descending branch as the culprit vessel were risk factors for MVO, and pre-infarction angina pectoris was protective factor for MVO ($P < 0.05$). The incidence of MACE and left ventricular remodeling in patients with MVO were higher than those of patients without ($P < 0.05$). Cox proportional hazards regression model showed that MVO and LAD were the predictors of MACE ($P < 0.05$). **Conclusion** STEMI patients with delayed admission are relatively susceptible to MVO and related adverse outcome events. Older age and having LAD as the culprit vessel are associated with increased risks while pre-infarction angina pectoris is associated with decreased risk of MVO. Appropriate management and follow-up strategies should be implemented in this group of high-risk patients.

【Key words】 Myocardial infarction; Delayed treatment; Microvascular obstruction; Treatment outcome; Root cause analysis

570311 海南省海口市, 海南省人民医院急诊科

*通信作者: 吴多益, 主治医师; E-mail: wuduoyi2540@163.com

急性心肌梗死患者的心肌再灌注治疗必须尽快实现,症状出现时间超过12 h,再灌注治疗获益明显减少^[1]。然而,约1/3的ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者出现就诊延迟,即就诊时症状持续时间超过12 h^[2]。导致就诊延迟的原因是多方面的,包括无痛性心肌缺血和患者对症状的错误理解,糖尿病、老年及女性已经被证实为就诊延迟的预测因子^[3]。闭塞动脉试验(OAT)表明,心肌梗死后超过3 d的患者,心肌再灌注治疗无明显获益^[4]。ISHII等^[5]研究发现,在24~72 h时间窗内进行晚期心肌挽救治疗的益处,涉及多种机制保护缺血区域的心肌细胞存活,如因慢性心肌缺血导致的预先形成的侧支血管,以及引起预处理的重复心肌缺血,这增加了心肌对缺血的抵抗力,从而延长了冠状动脉闭塞后心肌保持存活的时间间隔。重要的是,残余心肌活力也受冠状动脉微血管功能障碍和微血管阻塞(MVO)严重程度的影响^[6]。MVO的严重程度随着缺血时间的延长而增加,且不论心外膜血管疾病的状态如何,MVO可明显增加心血管事件的发生风险^[7]。然而,目前关于急性心肌梗死后就诊延迟患者成功行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后出现MVO的数据较少。基于此,本研究探讨了STEMI后就诊延迟患者的MVO发生率,并分析其影响因素和临床结局,从而为STEMI后就诊延迟患者的临床治疗和管理提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2014—2017年,海南省人民医院急诊重症监护室和心脏重症监护室共收治STEMI患者754例。其中90例存在就诊延迟(症状出现到就诊时间>12 h),由于临床(持续性胸痛)或心电图检查(持续ST段抬高)持续缺血的证据,行急诊PCI。排除年龄<18岁和/或妊娠患者(1例)、终末期肝病患者(2例)、慢性肾脏病Ⅲ期患者(4例)、恶性肿瘤患者(5例),最终纳入就诊延迟、行急诊PCI患者78例,从症状出现到PCI的平均时间为(23.1±16.1)h。同时纳入181例症状出现到就诊时间<12 h的患者作为对照。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案 所有行急诊PCI的患者在急诊室接受阿司匹林(300 mg口服)加氯吡格雷(600 mg口服)或替格瑞洛(180 mg口服),行PCI前接受肝素(5 000 U)抗凝。是否静脉给予替罗非班,由手术医生决定。在补救PCI患者中,给予体质量调整的单次静脉使用剂量替奈普酶,范围为从体质量<60 kg的患者30 mg到体质量>90 kg的患者50 mg。同时,给予60 U/kg大剂量普通肝素,最高可达4 000 U,然后以12 U·kg⁻¹·h⁻¹的速度行24 h输注(最高1 000 U/h),维持活化部分凝血酶原激酶时间为参考值上限(43 s)的1.5~2.0倍。所有补救PCI患者均接受300 mg氯吡格雷治疗。是否使用手动血栓抽吸,由手术医生决定。

1.2.2 冠状动脉造影检查 所有冠状动脉造影均由2名心脏介入科医师进行离线检查。对于每位患者,分析冠状动脉造影以评估以下内容:(1)根据心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流标准顺行评估冠状动脉血流;(2)校正TIMI血流帧数计数;(3)通过心肌灌注呈色等级(MBG)对冠状动脉微循环和心肌灌注进行定性评价;(4)TIMI血栓评分。血管造影提示冠状动脉MVO的定义为:最终TIMI血流分级≤2级或最终TIMI血流分级为3级且MBG<2级^[8]。根据Rentrop分类对冠状动脉侧支进行分级,Rentrop 2级或3级为侧支循环发育良好,认为有冠状动脉侧支循环,Rentrop 2级以下认为无侧支循环。

1.2.3 临床随访 (1)在出院后6、12、24、36、48个月时,通过电话随访和门诊检查来评估临床结局。主要不良心血管事件(MACE)包括:心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶血管再次血运重建、需要住院治疗的心力衰竭、再发心绞痛和新发缺血性脑卒中。其中,心源性死亡包括典型胸痛死亡和猝死;非致死性心肌梗死指典型的胸痛伴心电图检查改变,肌钙蛋白T升高超过参考上限(0.014 μg/L)3倍及以上;需要住院治疗的心力衰竭指继发于左心室收缩功能障碍的充血性心力衰竭^[9]。(2)所有患者使用标准超声机(Artida, Toshiba Medical System)进行全面的超声心动图评估,图像以原始数据格式保存到磁光盘中,由经验丰富的超声心动图副主任医师进行离线分析。通过M模式和二维图像获得左心室和左心房尺寸,使用改进的Simpson双平面方法计算左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室射血分数(LVEF,参考值50%~80%)。左心室舒张功能的评估,采用经桡动脉多普勒超声心动图从心尖四腔视图评估的舒张期血流示踪;左房室瓣反流的评估,采用二维和多普勒彩色血流超声图像综合评价;左心室重构指最后一次超声随访的LVESV较基线时至少增加了15%^[10]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。观察者内部一致性和观察者间一致性检验采用Kappa检验;采用Kolmogorov-Smirnov检验数据是否呈正态分布;呈正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;呈非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(QR)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验和Fisher's确切概率法;采用多因素Logistic回归分析就诊延迟患者发生MVO的影响因素;采用Cox比例风险回归模型分析MACE发生的预测因子;采用Kaplan-Meier方法绘制有无MVO、是否有侧支循环就诊延迟患者的无MACE生存曲线,并采用Log-Rank检验进行比较。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 是否就诊延迟患者的MVO发生率比较 TIMI血

流分级、MBG 评估中, 观察者内部一致性检验的 $Kappa$ 值分别为 0.940、0.930 ($P=0.001$), 观察者间一致性检验的 $Kappa$ 值分别为 0.900、0.880 ($P=0.001$)。就就诊延迟患者的 MVO 发生率为 50.0% (39/78), 非就诊延迟患者的 MVO 发生率为 24.3% (44/181), 两者比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=22.364$, $P<0.001$)。

2.2 就诊延迟患者发生 MVO 的影响因素分析

2.2.1 是否发生 MVO 就诊延迟患者的基线临床特征比较 是否发生 MVO 患者的年龄、梗死前心绞痛发生情况比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 其他基线临床特征比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1)。

2.2.2 是否发生 MVO 就诊延迟患者的基线血管造影结果和手术特征比较 是否发生 MVO 患者的罪犯血管、罪犯血管近端血管段病变比例、有侧支循环比例比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 其他基线血管造影结果和手术特征比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 2)。

2.2.3 就诊延迟患者发生 MVO 影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 MVO 为因变量 (赋值: 否 =0、是 =1), 以年龄、梗死前心绞痛、罪犯血管 [左前降支 (LAD)、左旋支 (LCX)、右冠状动脉 (RCA)]、罪犯血管近端血管段病变、有侧支循环为自变量 (赋值: 年龄以实际值纳入; 其他变量, 否 =0、是 =1), 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 年龄大、罪犯血管为 LAD 是 MVO 发生的危险因素, 梗死前心绞痛是 MVO 发生的保护因素 ($P<0.05$, 见表 3)。

2.3 是否发生 MVO 就诊延迟患者的临床结局和超声心动图检查结果比较 (1) 有无 MVO 患者临床结局的平

均随访时间分别为 (31.1 ± 12.8)、(28.4 ± 15.3) 个月, 两者比较, 差异无统计学意义 ($t=0.398$, $P=0.410$)。研究期间未出现靶血管再次血运重建、再发心绞痛和新发缺血性脑卒中患者。是否发生 MVO 患者的心源性死亡、因心力衰竭再次入院、MACE 发生率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。(2) 是否发生 MVO 患者的左心室重构比例、LVEDV、LVESV、功能优于轻度左房室瓣反流 (FMMR) 比例、LVEF、LVEF 变异、舒张功能障碍 II ~ IV 级比例比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 4)。

2.4 MACE 发生预测因子的 Cox 比例风险回归模型分析 以是否发生 MACE 为因变量 (赋值: 否 =0、是 =1), 以 MVO、年龄、梗死前心绞痛、罪犯血管 (LAD、LCX、RCA)、罪犯血管近端血管段病变、有侧支循环、左心室重构、LVEDV、LVESV、FMMR、LVEF、LVEF 变异、舒张功能障碍 II ~ IV 级为自变量 (赋值: 年龄、

表 3 就诊延迟患者发生 MVO 影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of MVO in STEMI patients with delayed admission

自变量	<i>b</i>	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
年龄	0.564	0.111	23.608	0.035	1.757 (1.414, 2.185)
梗死前心绞痛	0.595	0.143	17.274	0.048	1.813 (1.370, 2.399)
罪犯血管					
LAD	0.705	0.115	24.858	0.009	2.024 (1.615, 2.536)
LCX	0.018	0.031	0.343	0.559	1.018 (0.958, 1.082)
RCA	0.076	0.057	1.764	0.185	1.079 (0.965, 1.206)
罪犯血管近端血管段病变	0.089	0.077	1.326	0.251	1.093 (0.940, 1.271)
有侧支循环	-0.139	0.246	0.321	0.573	0.870 (0.464, 1.632)

表 1 是否发生 MVO 就诊延迟患者的基线临床特征比较

Table 1 Baseline clinical feature in STEMI patients with delayed admission by MVO incidence

MVO	例数	男性 [<i>n</i> (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟情况 [<i>n</i> (%)]			BMI>30.0 kg/m ² [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	高胆固醇血症 [<i>n</i> (%)]
				无	已戒烟	未戒烟				
否	39	30 (76.9)	64.5 \pm 10.9	16 (41.0)	12 (30.8)	11 (28.2)	7 (17.9)	20 (51.3)	10 (25.6)	16 (41.0)
是	39	27 (69.2)	70.7 \pm 11.8	12 (30.8)	8 (20.5)	19 (48.7)	10 (25.6)	27 (69.2)	17 (43.6)	21 (53.8)
检验统计量值		0.586 ^a	-2.666 ^b		3.505 ^a		0.677 ^a	2.623 ^a	2.776 ^a	1.285 ^a
P 值		0.444	0.009		0.173		0.411	0.105	0.096	0.257
MVO	CAD 史 [<i>n</i> (%)]	CAD 家族史 [<i>n</i> (%)]	PCI 史 [<i>n</i> (%)]	CABG 史 [<i>n</i> (%)]	梗死前 心绞痛 [<i>n</i> (%)]	总缺血时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	肌酐清除率 ($\bar{x} \pm s$, ml/min)	随机血糖 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	CK 峰值 [<i>M</i> (QR), g/L]	CK-MB 峰 值[<i>M</i> (QR), g/L]
否	7 (17.9)	7 (17.9)	3 (7.7)	0	14 (35.9)	25 \pm 17	63 \pm 15	120 \pm 36	980 (1 186)	108 (118)
是	8 (20.5)	14 (35.9)	3 (7.7)	1 (2.6)	6 (15.4)	21 \pm 15	64 \pm 16	115 \pm 42	1 044 (1 763)	120 (123)
检验统计量值	0.083 ^a	3.193 ^a	0 ^a	-	4.303 ^a	1.088 ^b	-0.627 ^b	0.758 ^b	-0.677 ^c	-1.669 ^c
P 值	0.774	0.074	1.000	0.999	0.038	0.280	0.532	0.451	0.501	0.099
MVO	入院时用药 [<i>n</i> (%)]				出院后用药 [<i>n</i> (%)]					
	阿司匹林	β -受体阻滞剂	ACEI/ARB	他汀类	阿司匹林	双重抗血小板	β -受体阻滞剂	ACEI/ARB	他汀类	
否	13 (33.3)	6 (15.4)	6 (15.4)	5 (12.8)	39 (100.0)	37 (94.9)	35 (89.7)	26 (66.7)	37 (94.9)	
是	14 (35.9)	5 (12.8)	6 (15.4)	6 (15.4)	39 (100.0)	37 (94.9)	33 (84.6)	29 (74.4)	35 (89.7)	
检验统计量值	0.057 ^a	0.106 ^a	0 ^a	0.106 ^a	0 ^a	0 ^a	0.459 ^a	0.555 ^a	0.722 ^a	
P 值	0.812	0.745	1.000	0.745	1.000	1.000	0.498	0.456	0.395	

注: MVO= 微血管阻塞, BMI= 体质指数, CAD= 冠状动脉疾病, PCI= 经皮冠状动脉介入治疗, CABG= 冠状动脉旁路移植术, CK= 肌酸激酶, CK-MB= 肌酸激酶同工酶, ACEI= 血管紧张素转换酶抑制剂, ARB= 血管紧张素 II 受体拮抗剂; ^a 为 χ^2 值, ^b 为 t 值, ^c 为 u 值; - 为采用 Fisher's 确切概率法, 无相应统计量值

LVEDV、LVESV、LVEF、LVEF 变异以实际值纳入；其他指标，否=0、是=1），进行单因素 Cox 比例风险回归模型分析。结果显示，MVO、罪犯血管为 LAD、有侧支循环是 MACE 发生的预测因子（ $P<0.05$ ，见表 5）。以该 3 项指标为自变量，进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析，结果显示，MVO、罪犯血管为 LAD 是 MACE 发生的预测因子（ $P<0.05$ ，见表 6）。

2.5 有无 MVO、是否有侧支循环就诊延迟患者的无 MACE 生存率比较 根据有无 MVO、有无侧支循环，以无 MACE 时间为横坐标，以无 MACE 生存率为纵坐标，绘制无 MACE 生存率的 Kaplan-Meier 曲线。有无 MVO 患者的无 MACE 生存率比较，差异有统计学意义（ $\chi^2=26.341$ ， $P<0.05$ ，见图 1）；无 MVO、MVO 有侧支循环、MVO 无侧支循环患者的无 MACE 生存率比较，差异有统计学意义（ $\chi^2=18.256$ ， $P<0.05$ ，见图 2）。

3 讨论

在 STEMI 患者中，直接 PCI 成功的关键是冠状动脉微循环结构及功能的完整性。冠状动脉微血管功能障碍和阻塞与不良预后存在密切关系^[7]。本研究调查了 STEMI 后症状出现到就诊时间超过 12 h 患者的 MVO 发生率和临床结局，造影结果显示 MVO 的发生率为 50.0%，而就诊时间在 12 h 之内的 STEMI 患者的 MVO 发生率为 10%~30%^[11]，这与 MVO 和缺血时间密切相关

关^[12]的观点一致。更重要的是，本研究表明，对于侧支循环不太发达的 STEMI 就诊延迟患者，MVO 与更差的临床结局相关。对于持续缺血的就诊延迟患者，与及时就诊的患者相比，梗死相关动脉的 PCI 也可改善预后^[13]。由于在就诊延迟的患者中 MVO 比及时就诊的患者更常见，因此 MVO 的管理对于增加血运重建的获益是至关重要的。

表 5 就诊延迟患者 MACE 发生预测因子的单因素 Cox 比例风险回归模型分析

Table 5 Univariate Cox proportional hazards regression model for predictors of MACE occurrence in STEMI patients with delayed visits

自变量	b	SE	Wald χ^2 值	P 值	RR (95%CI)
MVO	1.396	0.420	21.056	0.001	4.039 (1.773, 9.199)
罪犯血管					
LAD	1.534	0.487	20.478	0.002	4.636 (1.785, 12.043)
LCX	0.058	0.068	0.734	0.391	1.060 (0.927, 1.211)
RCA	-0.115	0.067	2.956	0.086	0.891 (0.365, 2.173)
有侧支循环	0.057	0.048	2.471	0.048	1.059 (0.964, 1.163)

表 6 就诊延迟患者 MACE 发生预测因子的多因素 Cox 比例风险回归模型分析

Table 6 Multivariate Cox proportional hazards regression model for predictors of MACE in STEMI patients with delayed visits

自变量	b	SE	Wald χ^2 值	P 值	RR (95%CI)
MVO	0.125	0.091	18.756	0.012	1.133 (0.948, 1.354)
罪犯血管为 LAD	0.137	0.111	17.413	0.018	1.147 (0.922, 1.425)
有侧支循环	0.019	0.046	0.164	0.685	1.019 (0.931, 1.115)

表 2 是否发生 MVO 就诊延迟患者的基线血管造影结果和手术特征比较

Table 2 Baseline angiographic results and operative characteristics in STEMI patients with delayed admission by MVO incidence

MVO	例数	多支血管病变 [n (%)]	罪犯血管 [n (%)]			TIMI 血流 0 级 [n (%)]	血栓评分 4~5 分 [n (%)]	罪犯血管近端血 管段病变 [n (%)]	有侧支循环 [n (%)]
			LAD	LCX	RCA				
否	39	26 (66.7)	13 (33.3)	7 (17.9)	19 (48.7)	23 (59.0)	25 (64.1)	18 (46.2)	8 (20.5)
是	39	25 (64.1)	27 (69.2)	4 (10.3)	8 (20.5)	27 (69.2)	26 (66.7)	28 (71.8)	0
$\chi^2 (t)$ 值		0.057		10.200		0.891	0.057	5.299	12.045
P 值		0.812		0.006		0.345	0.812	0.021	0.001
MVO	TA [n (%)]	糖蛋白 II b / III a 拮抗剂 [n (%)]	TA 后直接 支架植入术 [n (%)]	植入支架数 ($\bar{x} \pm s$, 个)	药物洗 脱支架 [n (%)]	支架段长度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	支架段直径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	后球囊扩张 [n (%)]	远端栓塞 [n (%)]
否	14 (35.9)	10 (25.6)	7 (17.9)	1.4 \pm 0.5	27 (69.2)	26 \pm 7	3.1 \pm 0.5	22 (56.4)	4 (10.3)
是	16 (41.0)	17 (43.6)	11 (28.2)	1.3 \pm 0.5	25 (64.1)	25 \pm 9	3.1 \pm 0.5	26 (66.7)	5 (12.8)
$\chi^2 (t)$ 值	0.217	2.776	1.156	0.696	0.231	0.928	0.001	0.867	0.126
P 值	0.642	0.096	0.282	0.489	0.631	0.356	0.999	0.352	0.723

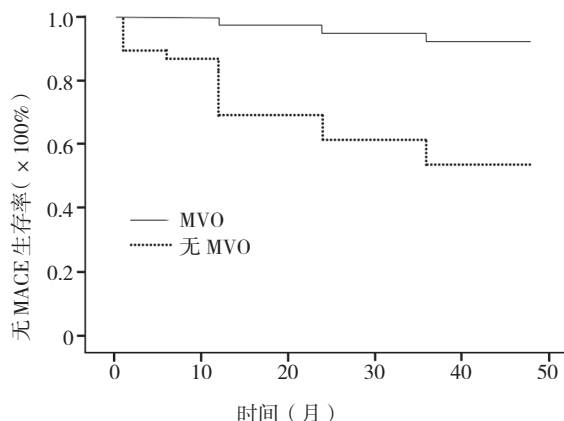
注：LAD=左前降支，LCX=左旋支，RCA=右冠状动脉，TIMI=心肌梗死溶栓试验，TA=血栓抽吸；^a为 t 值

表 4 有无 MVO 就诊延迟患者的临床结局和超声心动图检查结果比较

Table 4 Comparison of clinical and echocardiographic findings STEMI patients with delayed admission by MVO incidence

		临床结局〔n (%)〕						超声心动图检查结果					
MVO	例数	心源性死亡	需要住院治疗的心力衰竭	非致死性心肌梗死	MACE	院内死亡	左心室重构〔n (%)〕	LVEDV ($\bar{x} \pm s$, mm)	LVESV ($\bar{x} \pm s$, mm)	FMMR 〔n (%)〕	LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)	LVEF 变异 ($\bar{x} \pm s$, %)	舒张功能障碍 Ⅱ~Ⅳ级 〔n (%)〕
否	39	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	3 (7.7)	0	6 (15.4)	63.3 ± 13.1	28.4 ± 12.7	1 (2.6)	55.0 ± 7.4	5.5 ± 7.8	4 (10.3)
是	39	8 (20.5)	11 (28.2)	5 (12.8)	18(46.2)	4(10.3)	25 (64.1)	78.2 ± 25.7	48.5 ± 20.3	15 (38.5)	38.3 ± 15.8	-2.3 ± 7.8	29 (74.4)
χ ² (t) 值		6.155	7.477	2.889	14.662	1.923	19.326	-2.824	-4.843	15.411	7.738	4.919	32.828
P 值		0.013	0.006	0.089	<0.001	0.165	<0.001	0.006	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：MACE=主要不良心血管事件，LVEDV=左室舒张末期容积，LVESV=左室收缩末期容积，FMMR=轻度以上左房室瓣反流，LVEF=左室射血分数；^a为 t 值



注: MVO=微血管阻塞, MACE=主要不良心血管事件

图1 有无MVO就诊延迟患者的无MACE生存率比较

Figure 1 Comparison of MACE-free survival rates in STEMI patients with delayed visits by MVO incidence

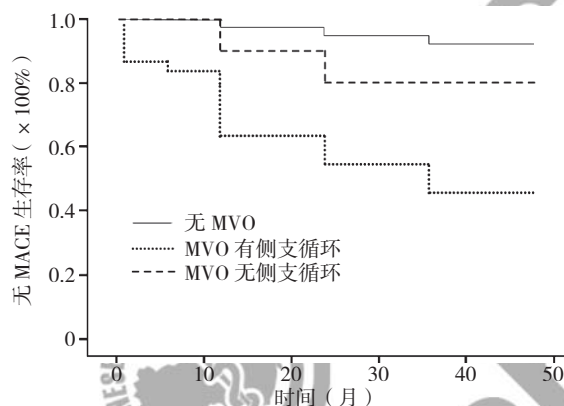


图2 有无MVO、有无侧支循环就诊延迟患者的无MACE生存率比较

Figure 2 Comparison of MACE-free survival rates in STEMI patients with delayed visits by MVO incidence and collateral circulation

年龄较大、LAD为罪犯血管、罪犯病灶在血管近端是MVO发生的独立危险因素。既往研究结果表明,老化与异常的非内皮依赖性微血管功能相关,导致冠状动脉血流储备受损^[14]。因此,在老年患者中,预先存在的冠状动脉微血管功能障碍可能是MVO发生风险较高的机制^[15]。此外,当LAD是罪犯血管并且罪犯病灶位于心外膜冠状动脉的近端时,MVO的发生率更高,证实缺血心肌的量对于确定MVO的发生至关重要^[16]。

同时,梗死前心绞痛是MVO发生的独立保护因素。梗死前心绞痛与急性心肌梗死后预后较好有关,并且直接PCI后无复流的发生率降低,主要是由于先前缺血性刺激引发的预处理机制导致冠状动脉微血管功能障碍减少^[17]。本研究证实了梗死前心绞痛在急性心肌梗死患者中的有利作用,这也增加了就诊延迟患者的获益。在本研究中,TA的使用与MVO发生率的降低无关,这与近期研究的结果一致,该研究结果显示,STEMI后就诊延迟患者中MVO的TA没有益处^[18]。重要的是,

MVO在就诊延迟患者中的出现预示着更坏的预后,在长期随访中总MACE发生率增加6倍^[11]。特别是,MVO与心源性死亡和需要再住院治疗的心力衰竭的发生率相关。此外,MVO患者的左心室重构、舒张功能障碍II~IV级和FMMR比例增加。SOEDA^[19]研究发现,MVO在心肌梗死的急性期具有负性预后作用。

TIMI血流<2级与6个月和5年死亡率不良重塑风险增加有关^[20]。MBG 0~1级增加了6个月内不良重塑的风险,并在随访16个月后增加了总死亡率^[21]。然而,MVO患者冠状动脉侧支的存在与MACE发生率降低和更好的无MACE生存率相关^[22],这些患者可能会出现迟发、短暂和可逆的MVO^[23]。事实上,由于其动态性质,在50%的情况下,MVO是不可逆的,而在剩下的50%中,其是可逆的^[14]。DE WAHA等^[24]的研究表明,冠状动脉侧支的存在与临床结局改善相关,但不是独立的预测因子。在本研究中,与冠状动脉侧支存在相关的临床益处MVO患者中尤为明显,但无MVO的患者侧支循环更丰富,这表明预先形成的微血管的数量可能对再灌注损伤有保护作用。然而,一旦MVO形成,那么侧支循环可能对未来的临床事件具有一定的保护作用,因此还需要积极地研究改善罪犯血管供血能力的方法。近期研究证实了,血管生成素2系统在MVO和侧支循环中的作用^[25]。个体易感性对于冠状动脉微血管功能障碍和阻塞的发生起到重要作用,主要与个体微循环功能、微循环结构及密度相关^[26]。

总之,微循环功能在决定急性冠状动脉综合征患者短期和长期临床预后所起作用方面的证据越来越多。本研究结果表明,STEMI后就诊延迟患者发生MVO的风险较高。重要的是,MVO患者,尤其是冠状动脉侧支较少的患者,预后不良。这些发现表明MVO的管理也是该患者群体中非常重要的治疗策略。

作者贡献:吴多益负责研究的实施、数据收集与整理、论文撰写;许和平负责研究的设计与实施、统计学处理、结果解释、论文修订;孙娟负责数据收集与整理;李全妮负责文章的质量控制和审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MALIK A O, JONES P G, CHAN P S, et al. Association of long-term exposure to particulate matter and ozone with health status and mortality in patients after myocardial infarction [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2019, 12 (4): e005598. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005598.
- [2] SINGH N, RATHORE V, MAHAT R K, et al. Glycogen phosphorylase BB: a more sensitive and specific marker than other cardiac markers for early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. Indian J Clin Biochem, 2018, 33 (3): 356-360. DOI: 10.1007/s12291-017-0685-y.
- [3] TWERENBOLD R, NEUMANN J T, SØRENSEN N A, et al. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of

- myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72 (6): 620-632. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.040.
- [4] DE CARVALHO L P, TAN S H, OW G S, et al. Plasma ceramides as prognostic biomarkers and their arterial and myocardial tissue correlates in acute myocardial infarction [J]. JACC Basic Transl Sci, 2018, 3 (2): 163-175. DOI: 10.1016/j.jacbs.2017.12.005.
- [5] ISHII M, KAIKITA K, SATO K, et al. Cardioprotective effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) after experimental acute myocardial infarction [J]. JACC Basic Transl Sci, 2017, 2 (6): 655-668. DOI: 10.1016/j.jacbs.2017.08.001.
- [6] ELGENDY I Y, JNEID H. Microvascular obstruction in ST elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: another frontier to conquer? [J]. J Thorac Dis, 2018, 10 (3): 1343-1346. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.58.
- [7] FRACASSI F, NICCOLI G. Angiogenesis and microvascular obstruction: still a research topic or a new therapeutic target? [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018, 71 (6): 420-422. DOI: 10.1016/j.rec.2017.09.015.
- [8] 王江友, 苏晞. 急性心肌梗死患者冠状动脉微血管功能障碍和阻塞机制的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18 (9): 996-998. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2016.09.026. WANG J Y, SU X. Research progress of coronary microvascular dysfunction and occlusion mechanism in patients with acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2016, 18 (9): 996-998. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2016.09.026.
- [9] FEISTRIETZ H J, REINSTADLER S J, KLUG G, et al. Multimarker approach for the prediction of microvascular obstruction after acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective, observational study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16 (1): 239. DOI: 10.1186/s12872-016-0415-z.
- [10] MELE D, LUISI G A, PESTELLI G, et al. Echocardiography in ST-elevation myocardial infarction [J]. G Ital Cardiol (Rome), 2018, 19 (9): 479-487. DOI: 10.1714/2951.29666.
- [11] BRAVO BAPTISTA S, FAUSTINO M, BRIZIDA L, et al. Early peripheral endothelial dysfunction predicts myocardial infarct extension and microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Rev Port Cardiol, 2017, 36 (10): 731-742. DOI: 10.1016/j.repc.2017.01.006.
- [12] KLONER R A. The importance of no-reflow/microvascular obstruction in the STEMI patient [J]. Eur Heart J, 2017, 38 (47): 3511-3513. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx288.
- [13] HONG N, LEE Y H, TSUJITA K, et al. comparison of the effects of ezetimibe-statin combination therapy on major adverse cardiovascular events in patients with and without diabetes: a meta-analysis [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2018, 33 (2): 219-227. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.2.219.
- [14] YU F T H, CHEN X, STRAUB A C, et al. The role of nitric oxide during sonoreperfusion of microvascular obstruction [J]. Theranostics, 2017, 7 (14): 3527-3538. DOI: 10.7150/thno.19422.
- [15] RÍOS-NAVARRO C, HUESO L, MIÑANA G, et al. Coronary serum obtained after myocardial infarction induces angiogenesis and microvascular obstruction repair. Role of hypoxia-inducible factor-1A [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018, 71 (6): 440-449. DOI: 10.7150/thno.19422.
- [16] STAMBOUL K, ZELLER M, ROCHETTE L, et al. Relation between high levels of myeloperoxidase in the culprit artery and microvascular obstruction, infarct size and reverse remodeling in ST-elevation myocardial infarction [J]. PLoS One, 2017, 12 (7): e0179929. DOI: 10.1371/journal.pone.0179929.
- [17] STIERMAIER T, THIELE H, EITEL I. Coronary microvascular obstruction: key factor in the prognosis of ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2017, 10 (6): e006568. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006568.
- [18] ZHANG L, MANDRY D, CHEN B, et al. Impact of microvascular obstruction on left ventricular local remodeling after reperfused myocardial infarction [J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47 (2): 499-510. DOI: 10.1002/jmri.25780.
- [19] SOEDA T. The mechanism of microvascular obstruction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: new light from optical coherence tomography [J]. Coron Artery Dis, 2017, 28 (3): 188-189. DOI: 10.1097/MCA.
- [20] GOYAL A, YU F T H, TENWALDE M G, et al. Inertial cavitation ultrasound with microbubbles improves reperfusion efficacy when combined with tissue plasminogen activator in an in vitro model of microvascular obstruction [J]. Ultrasound Med Biol, 2017, 43 (7): 1391-1400. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.02.013.
- [21] OBER C D, OBER M C, IANCU A C. Serial transthoracic coronary Doppler shows complete reversibility of microvascular obstruction pattern at one month after reperfused acute myocardial infarction [J]. Med Ultrason, 2017, 19 (1): 45-50. DOI: 10.11152/mu-941.
- [22] AIHARA H, FUMIKURA Y, NISHINA H. Value of 3-dimensional speckle tracking echocardiography in the prediction of microvascular obstruction and left ventricular remodeling in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Circ J, 2017, 81 (3): 353-360. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0944.
- [23] BULLUCK H, ROSMINI S, ABDEL-GADIR A, et al. Impact of microvascular obstruction on semiautomated techniques for quantifying acute and chronic myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance [J]. Open Heart, 2016, 3 (2): e000535. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000535.
- [24] DE WAHA S, PATEL M R, GRANGER C B, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials [J]. Eur Heart J, 2017, 38 (47): 3502-3510. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx414.
- [25] RAHBARI-OSKOU F F, CHAPMAN A B. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), Angiopoietin-2 (ANG-2) and endocan: novel biomarkers of disease progression involving polycystic kidney disease [J]. Am J Nephrol, 2018, 47 (4): 228-230. DOI: 10.1159/000488116.
- [26] MA M, DIAO K Y, YANG Z G, 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. DOI: 10.1097/MD.00000000000011617.

(收稿日期: 2018-10-31; 修回日期: 2019-04-08)

(本文编辑: 王凤微)