



· 述评 ·

(扫描二维码查看原文)



专家介绍:程功,主任医师,教授,硕士研究生导师,国家冠心病介入培训基地导师,陕西省人民医院心内二科一病区副主任,陕西医促会胸痛专业委员会主任委员,中国心脏联盟心血管疾病预防与康复学会陕西联盟副主任委员,中国医药教育协会心血管科研共享工程学术副主席,中国心脏联盟心血管疾病预防与康复学会常务委员,中国医师协会心血管内科分会委员,中国医院协会心脏康复管理专委会委员,国际血管联盟中国分部心血管病专业委员会委员,白求恩精神研究会心血管分会委员,陕西医促会常务理事,中国老年学和老年医学学会-健康医疗数据分会常务委员,中国老年学会心血管分会委员,中国医促会胸痛分会

青年委员,陕西省医学会心血管病学分会委员,陕西省血管联盟常委,陕西省保健协会心血管专业委员会常委,陕西省保健协会周围血管委员会常委,西安市医疗事故鉴定专家库成员。《中国全科医学》《实用心脑血管病杂志》编委。擅长冠心病、高血压、心肌病、风心病、心力衰竭及各种心律失常等诊断及治疗。获得第一届白求恩精神践行者-心内科优秀医师奖,陕西省人民医院首届十佳专家。主持参与国家自然科学基金、中国医师协会、省重大科研项目、省自然、省社发及市级科研项目12项,在国际国内期刊发表论文60余篇,SCI收录9篇,主篇专著2部。

## 改善冠状动脉微循环,优化ST段抬高型心肌梗死再灌注治疗策略

蒋红英<sup>1</sup>,程功<sup>2</sup>,冯盼盼<sup>3</sup>,张骥<sup>4</sup>,贾硕<sup>4</sup>,李兆<sup>1</sup>,王依阳<sup>1</sup>,任园园<sup>1</sup>

【摘要】 目前,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的首选再灌注策略,旨在恢复心外膜梗死相关动脉血流,尽早实现微血管再灌注,从而抑制心肌不可逆性损伤。然而,相当比例的患者由于冠状动脉微循环障碍(CMD),初次PCI后并不能实现有效的心肌再灌注。既往心脏保护相关研究主要致力于保护心肌细胞和减小梗死面积,只有少数研究将CMD作为治疗靶点。本文基于CMD的发生机制,总结了其防治策略,包括缺血性损伤(缺血预处理、缺血后处理)、再灌注损伤(腺苷、钙通道阻滞剂、尼可地尔、硝普钠、β-受体阻滞剂、他汀类药物及其他药物)、远端微血管栓塞的防治策略(血栓抽吸术、支架植入术/延迟支架植入术、新型抗血小板药物、溶栓药物及其他),以期能够帮助临床医生积极采取针对性的措施来改善冠状动脉微循环,减少CMD的发生,进而优化STEMI再灌注治疗策略。

【关键词】 ST段抬高型心肌梗死;心肌再灌注;经皮冠状动脉介入治疗;微循环;冠状动脉微循环障碍

【中图分类号】 R 542.22 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.068

蒋红英,程功,冯盼盼,等.改善冠状动脉微循环,优化ST段抬高型心肌梗死再灌注治疗策略[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(3):1-7.[www.syxnf.net]

JIANG H Y, CHENG G, FENG P P, et al.Improve coronary microcirculation and optimize reperfusion treatment strategy for ST-segment elevation myocardial infarction [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(3):1-7.

**Improve Coronary Microcirculation and Optimize Reperfusion Treatment Strategy for ST-segment Elevation Myocardial Infarction** JIANG Hongying<sup>1</sup>, CHENG Gong<sup>2</sup>, FENG Panpan<sup>3</sup>, ZHANG Ji<sup>4</sup>, JIA Shuo<sup>4</sup>, LI Zhao<sup>1</sup>, WANG Yiyang<sup>1</sup>, REN Yuanyuan<sup>1</sup>

1.Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

2.Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

3.Department of General Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

基金项目:心馨-默克心血管科研基金;陕西省中医药管理局委托办事经费任务(2021-ZZ-ZY003)

1.710021陕西省西安市,西安医学院 2.710068陕西省西安市,陕西省人民医院心血管内科

3.710068陕西省西安市,陕西省人民医院全科医学科 4.710068陕西省西安市,陕西省人民医院急诊科

通信作者:程功, E-mail: xianchenggong@163.com

4. Department of Emergency, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: CHENG Gong, E-mail: xianchenggong@163.com

**【 Abstract 】** At present, percutaneous coronary intervention (PCI) is the preferred reperfusion strategy for patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). It aims to restore the blood flow of epicardial infarction related arteries and realize microvascular reperfusion as soon as possible, so as to inhibit irreversible myocardial injury. However, a considerable proportion of patients can not achieve effective myocardial reperfusion after primary PCI due to coronary microvascular dysfunction (CMD). Previous studies on cardiac protection mainly focused on protecting cardiomyocytes and reducing infarct size, and only a few studies took CMD as a therapeutic target. Based on the mechanism of CMD, this paper summarizes its prevention and treatment strategies, including prevention and treatment strategies of ischemic injury (ischemic preconditioning, ischemic postconditioning), reperfusion injury (adenosine, calcium channel blocker, nicorandil, sodium nitroprusside,  $\beta$ -receptor blocker, statins and other drugs), and distal microvascular embolism (thrombus aspiration, stent implantation/delayed stent implantation, new antiplatelet drugs, thrombolytic drugs and others), in order to help clinicians actively take targeted measures to improve coronary microcirculation, reduce the occurrence of CMD, and then optimize the treatment strategy of STEMI reperfusion.

**【 Key words 】** ST-segment elevation myocardial infarction; Myocardial reperfusion; Percutaneous coronary intervention; Microcirculation; Coronary microvascular dysfunction

ST段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是冠心病最严重的类型之一, 是猝死的最常见原因, 具有高发病率、高死亡率和高花费的特点<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 可开通闭塞血管, 是STEMI的有效治疗手段<sup>[2]</sup>。有研究报道, 急性心肌梗死患者成功行PCI后冠状动脉微循环障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMD) 的发生率为60%~89%<sup>[3]</sup>。冠状动脉微循环指心外膜动脉中由前小动脉 (直径为100~500  $\mu\text{m}$ ) 和微小动脉 (直径 $<100 \mu\text{m}$ ) 共同组成的微循环系统, 其在冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG) 中不能显示, 当其结构、功能或血管外异常时就会发生CMD<sup>[4]</sup>。发生CMD的患者常伴有广泛而严重的心肌损伤, 导致院内死亡率和恶性心律失常、心肌梗死后心力衰竭等近期并发症发生率<sup>[5]</sup>升高以及左心室心肌重构和功能恢复等长期预后变差<sup>[6]</sup>。且多种因素均可导致CMD, 目前无论是通过PCI前给予充分的抗血小板、他汀类药物强化治疗, 还是术中联合抗血栓和心脏保护药物, 临床结果仍差强人意。研究显示, 随着全国绿色通道及胸痛中心的大量建设, 直接PCI的进门至球囊扩张时间已大幅度缩短, 但患者院内病死率并未明显下降<sup>[7]</sup>。因此, 非常有必要加强临床医生对CMD预防及治疗的认识。本文总结了近年来可以改善CMD的相关药物及措施, 以期能够帮助临床医生积极采取针对性措施来改善冠状动脉微循环, 减少CMD的发生, 进而优化STEMI再灌注治疗策略, 从而改善患者预后。

## 1 CMD的发生机制

目前已知的CMD主要发生机制包括: (1) 缺血性损伤。冠状动脉阻塞90 min后, 可诱发严重毛细血管损伤、内皮细胞突起、毛细血管管腔气泡栓塞及内皮

细胞间隙扩大至红细胞外渗, 进而导致间质性心肌水肿, 其压迫毛细血管和微动脉管腔, 可进一步减少心肌血流灌注, 从而导致CMD<sup>[8]</sup>。(2) 再灌注损伤。当缺血时间 $>3 \text{ h}$ 时, 再灌注可导致微血管损伤, 加重、恶化缺血性损伤<sup>[9]</sup>。再灌注时, 冠状动脉微循环中存在大量的中性粒细胞和血小板, 其渗出、聚集到缺血区, 形成微凝块; 而激活的中性粒细胞、血小板可产生大量缩血管因子和炎性递质, 释放氧自由基和蛋白酶等, 从而损伤内皮细胞和心肌细胞, 导致CMD和心肌内出血<sup>[10]</sup>。(3) 远端微血管栓塞。PCI操作中的球囊扩张及支架植入可导致大量微血栓或粥样斑块碎片及释放的大量中性粒细胞脱落至冠状动脉微循环, 造成微栓塞, 从而导致CMD<sup>[11]</sup>。(4) 个体易感性<sup>[12]</sup>。女性、高龄、肥胖、糖尿病、合并自身免疫性疾病、抗血小板药物抵抗、冠状动脉高血栓负荷病变、迂曲钙化病变以及PCI期间扩张压力过大、扩张时间过长, 均会导致PCI后CMD<sup>[13-14]</sup>。

## 2 CMD的防治策略

### 2.1 缺血性损伤的防治策略

2.1.1 缺血预处理 过去30年的研究表明, 缺血预处理具有心脏保护作用<sup>[15-16]</sup>。这种心脏保护干预是非侵入性的, 操作简单, 几乎没有成本, 且未见明显不良反应。

2.1.2 缺血后处理 TRAVERSE等<sup>[17]</sup>发现, 给予STEMI患者缺血后处理, 其梗死面积并未减小, 但CMD发生率降低, 且左心室功能得到了改善。同样, MEWTON等<sup>[18]</sup>研究表明, 在接受直接PCI的STEMI患者中, 缺血后处理可降低CMD发生率。从而证实, 缺血后处理对CMD有一定的预防作用。

2.2 再灌注损伤的防治策略 药物治疗是介入医师紧急情况下处理再灌注损伤的应急措施, 常用药物包括腺

昔、钙通道阻滞剂、尼可地尔、硝普钠等。

**2.2.1 腺苷** 腺苷可激活线粒体ATP敏感性钾通道,抑制中性粒细胞聚集、黏附,减少氧自由基形成,具有潜在抗炎、扩血管和心肌保护作用,其机制可能与其抑制中性粒细胞介导的CMD有关。REOPEN-AMI研究于血栓抽吸术后经抽吸导管冠状动脉内给予急性心肌梗死患者高剂量腺苷,通过ST段回落幅度(ST segment resolution, STR)评估疗效,结果显示,患者CMD改善、梗死面积缩小<sup>[19]</sup>。一项荟萃分析结果显示,相较于接受PCI联合安慰剂治疗的STEMI患者,接受PCI与经冠状动脉内给予腺苷治疗的STEMI患者的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率更低<sup>[20]</sup>。但也有研究显示,腺苷对于改善心肌灌注、减少MACE并无明显作用<sup>[21]</sup>。杨旭<sup>[22]</sup>研究发现,腺苷治疗PCI期间无复流患者的疗效更佳,能够改善患者心功能及血流分级,缩短住院时间。但目前国内应用腺苷的研究较少,腺苷能否改善再灌注治疗中的微循环灌注尚有争议,需要更多循证医学证据。

**2.2.2 钙通道阻滞剂** 钙通道阻滞剂(维拉帕米、地尔硫草、尼卡地平)可通过阻滞心肌细胞膜上的L型通道,导致内皮依赖的微血管舒张而发挥作用,尤其适用于治疗微血管痉挛。WANG等<sup>[23]</sup>的一项纳入8项随机临床试验的荟萃分析显示:PCI期间使用地尔硫草或维拉帕米可以增加微循环灌注,降低CMD发生率。FISCHELL等<sup>[24]</sup>研究发现,尼卡地平在减少旋磨手术期间血管造影无复流方面是安全有效的。需要注意的是,钙通道阻滞剂的使用,尤其是冠状动脉内注射维拉帕米,有时可导致患者血压降低和发生心动过缓。因此,在使用此类药物期间需要监测患者血压和心率。

**2.2.3 尼可地尔** 新型ATP敏感性钾通道开放剂尼可地尔能够开放钾通道,扩张心外膜下冠状动脉及其微血管,进而降低CMD发生率。PI等<sup>[25]</sup>的临床试验表明:急诊PCI期间及术后使用尼可地尔可减少校正的TIMI帧数(corrected TIMI frame count, CTFC),提高ST段完全回落的比例,使酶峰时间推进至12 h内,MACE发生率降低。一项纳入了7项临床试验的荟萃分析发现,相较于安慰剂,冠状动脉内给予尼可地尔可以改善接受直接PCI的心肌梗死患者的心肌微循环,但并未发现患者临床预后方面的获益<sup>[26]</sup>。鉴于目前相关研究的局限性,需要进一步开展大规模、高质量的随机对照试验,以进一步明确尼可地尔在预防STEMI患者PCI相关CMD中的应用价值。

**2.2.4 硝普钠** 硝普钠是一氧化氮(nitric oxide, NO)的直接供体,而NO可通过降低血管平滑肌细胞内钙离子浓度来舒张冠状动脉微血管。ZHAO等<sup>[27]</sup>的一项荟萃分析发现,在STEMI患者进行直接PCI的过程中,冠

状动脉内给予硝普钠治疗可以降低CMD及MACE发生率。YANG等<sup>[28]</sup>研究发现,冠状动脉内注射硝普钠可明显降低PCI期间无/慢复流的发生率。硝普钠具有扩张微动脉的作用,且不依赖血管内皮细胞即可激活血管平滑肌细胞中的鸟苷酸环化酶,从而增加冠状动脉微循环血流量,是目前治疗围术期无复流的重要药物之一。

**2.2.5  $\beta$ -受体阻滞剂** 来自大型心肌梗死动物模型的数据发现,再灌注前静脉注射选择性 $\beta_1$ -受体阻滞剂美托洛尔,可通过调节心肌梗死急性期炎症反应和抑制中性粒细胞-血小板聚集体的形成而减小心肌梗死面积和降低CMD发生率;此外,该试验的亚组分析表明,在急性心肌梗死持续发作期间静脉注射美托洛尔不会影响循环中白细胞数量<sup>[29]</sup>。METOCARD-CNIC试验纳入270例前壁STEMI患者,初次PCI前在救护车上对患者静脉注射美托洛尔,结果显示,其可减小心肌梗死面积,防止左心室重塑,降低再住院率<sup>[30]</sup>。尽管目前对于STEMI患者静脉注射 $\beta$ -受体阻滞剂在临床上很少应用,但以上结果表明该药物可减小梗死面积以及改善CMD,所以 $\beta$ -受体阻滞剂对于CMD的防治还是有一定作用的。

**2.2.6 他汀类药物** 他汀类药物除具有降脂作用外,还具有抗炎、减轻氧化应激、改善内皮功能、促NO生成、改善微循环的作用。在纳入171例STEMI患者的STATIN STEMI试验中,直接PCI前给予患者高剂量他汀类药物,发现其可降低CMD发生率,但与低剂量他汀类药物相比,其并不能减小梗死面积<sup>[31]</sup>。来自SECURE-PCI试验的事后分析表明,与安慰剂相比,865例接受初次PCI的患者使用大剂量阿托伐他汀治疗30 d后,MACE发生率降低近50%;同时,服用他汀类药物患者与未服用他汀类药物患者相比,CMD发生率降低、梗死面积减小<sup>[32]</sup>。

**2.2.7 其他药物** (1)心钠素(atrial natriuretic polypeptide, ANP)激动剂。ANP激动剂可抑制内皮细胞分泌内皮素1,对CMD可能有良好的改善作用。但是,一项动物实验表明,ANP可增强急性心肌梗死后早期心肌炎症的浸润,从而使CMD恶化<sup>[33]</sup>。J-WIND试验表明,初次PCI前输注ANP的STEMI患者梗死面积减小<sup>[34]</sup>。然而,目前尚未发现ANP对CMD影响的相关临床研究。(2)环孢菌素A。环孢菌素A是一种线粒体通透性转换孔抑制剂,缺血再灌注过程中,在各种诱发因素作用下线粒体通透性转换孔开放,导致膜内促凋亡物质释放,启动细胞凋亡程序,而抑制其开放可起到心肌保护作用。一项心肌缺血再灌注动物模型实验显示,环孢菌素A对于CMD有明显的改善作用<sup>[35]</sup>,但其结论在多中心临床试验中并未得到证实<sup>[36]</sup>。(3)神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)。NPY通过Y1受体收缩冠状动

脉微循环。HERRING等<sup>[37]</sup>研究发现,再灌注后高NPY水平与微血管功能障碍、更严重的心肌损伤和STEMI后6个月的射血分数降低有关。重要的是,Y1受体在人冠状动脉微动脉中层的血管平滑肌细胞上表达,未来其可能成为改善CMD的药物干预靶点。(4)山莨菪碱。山莨菪碱在缺血/再灌注期间可抑制乙酰胆碱受体并调节交感神经和迷走神经活动之间的平衡,可以减少周围水肿心肌细胞对毛细血管的压迫,从而改善冠状动脉微循环;此外,其还可防止细胞内钙超载,减少脂质过氧化,抑制氧自由基形成,缓解微血管痉挛。一项荟萃分析发现,山莨菪碱可以明显改善接受PCI的STEMI患者的心肌梗死血流分级,增大术后STR,提高左心室射血分数和降低MACE发生风险<sup>[38]</sup>。(5)随着对分子调控机制的深入研究,刺激心肌血管再生的内源性机制可能是改善CMD的很好的治疗策略,如调节缺氧诱导因子1 $\alpha$ 、膜联蛋白A1和血管内皮生长因子165b等<sup>[39-41]</sup>。

### 2.3 远端微血管栓塞的防治策略

2.3.1 血栓抽吸术 既往研究认为,血栓抽吸术可以改善STEMI患者CMD及远期临床预后<sup>[42]</sup>,这使得血栓抽吸术作为STEMI患者临床介入治疗中的常规操作而被广泛普及。但后来的研究却对常规应用血栓抽吸术的有效性和安全性提出了质疑<sup>[43]</sup>。《2017 ESC指南:ST段抬高型急性心肌梗死患者的管理》<sup>[44]</sup>将直接PCI期间常规使用血栓抽吸术的推荐等级由之前的II a级降为III级。2017年版的《冠状动脉血栓抽吸临床应用专家共识》<sup>[45]</sup>同样支持上述指导意见,且认为仅在TIMI血流分级为0~I级、血栓负荷重、病变血管直径大或供血范围广时,应用血栓抽吸术患者可能获益,而对于心肌梗死后择期PCI期间血栓抽吸术的获益尚无明确证据。TOTAL试验的后续研究显示,抽吸组卒中发生率增加可能是限制血栓抽吸术长期获益的原因之一<sup>[46]</sup>。在诸多此类研究中,长期临床终点无明显改善是目前不支持血栓抽吸术常规使用的主要原因。

2.3.2 支架植入术/延迟支架植入术 欧洲注册研究提示,支架植入术可提高TIMI血流分级,降低CMD发生风险,改善微血管灌注;但如果无球囊预扩张,支架植入术有时是困难的,而且其效果也存在争议<sup>[47]</sup>。谢洪祥等<sup>[48]</sup>客观比较了支架植入术与延迟支架植入术的优缺点,结果显示,延迟支架植入术可降低CMD和远端微血管栓塞发生率,缩小心肌梗死范围,对保护心功能具有积极作用。但上述研究样本量较小,仍需进一步临床验证。

2.3.3 新型抗血小板药物 血小板糖蛋白II b/III a受体拮抗剂可抑制血小板的激活及聚集,有效防止冠状动脉内血栓形成以及继发远端微血管栓塞。一项荟萃分析发现,STEMI患者接受直接PCI时,冠状动脉内注射阿昔

单抗相较于静脉给药并未取得额外获益<sup>[49]</sup>。BASUONI等<sup>[50]</sup>研究表明,与静脉途径给药比较,冠状动脉内注射替罗非班治疗STEMI患者的心肌再灌注作用更强,梗死面积更小,CMD发生率更低。史志明等<sup>[51]</sup>研究发现,STEMI患者PCI前采用替罗非班辅助治疗,能有效改善其凝血功能及微循环,减轻心肌损伤,促进心功能恢复,有望成为提升PCI疗效的有效手段。替罗非班因其药理学及药动学方面的独特优势,已成为目前国内PCI中降低血栓负荷的常用药物。

2.3.4 溶栓药物 溶栓药物能够对大、中、小、微血管全面溶栓,使阻塞血管的血栓减小或消失,整体改善冠状动脉及微循环系统灌注,从而使包括远端微循环在内的功能血管开通。常用的溶栓药物有链激酶、尿激酶、阿替普酶等。SEZER等<sup>[52]</sup>研究发现,PCI期间冠状动脉内注射链激酶可以改善心肌灌注,而对左心室结构及功能没有明显影响。MCCARTNEY等<sup>[53]</sup>的一项随机、双盲试验证实,在STEMI患者行PCI期间早期于冠状动脉内给予低剂量阿替普酶并不能降低CMD发生率。ERUPTION研究显示,血栓抽吸术后冠状动脉内应用重组人尿激酶原可改善STEMI患者的心肌血流灌注<sup>[54]</sup>。一项荟萃分析结果显示,与未行冠状动脉内溶栓治疗患者相比,冠状动脉内应用重组人尿激酶原不增加出血事件发生风险<sup>[55]</sup>。尤其对于血栓高负荷患者,《急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南(第2版)》<sup>[56]</sup>建议可给予重组人尿激酶原10~20 mg冠状动脉内靶向溶栓,以达到降低冠状动脉内整体血栓负荷及预防无复流发生的治疗效果。所以,在临床上溶栓药物的使用应被重视。

2.3.5 其他 (1)压力控制间歇闭塞冠状穴(pressure controlled inter-mittent coronary sinus occlusion, PICSO):初次PCI期间的PICSO可以通过将静脉血重新分配到血管来改善缺血心肌边缘区的血液灌注,促进微循环中有害物质的清除,并诱导静脉内皮细胞释放血管生长因子<sup>[57]</sup>。目前,PICSO已在小范围临床试验中被证实能减小梗死面积<sup>[58]</sup>,然而仍然缺乏改善CMD的证据。(2)主动脉内球囊反搏术(intra-aortic balloon counterpulsation, IABP):有研究提出,IABP有利于稳定血流动力学,并可有效改善患者冠状动脉血流灌注,在PCI前应用具有更好的疗效<sup>[59]</sup>。但其仅被小部分临床试验证实,理论上对CMD有治疗作用,仍需进一步研究证实。

### 3 小结及展望

对于STEMI患者,急诊PCI的治疗效果显著,但部分患者可发生慢血流/无复流而影响临床预后,慢血流/无复流的发生机制过于复杂,多与CMD相关,只有采用多种方式联合PCI才可有效预防CMD的发生。我国

近年来在诊断和治疗CMD方面取得了飞速的进步,许多改善冠状动脉微循环的药物和技术被开发使用,如不同抗凝、抗栓、扩张冠状动脉微血管的药物以及缺血后处理等相关预防措施,均可不同程度地缩小梗死面积,减少CMD的发生,进而优化STEMI再灌注治疗策略,从而改善患者临床预后。虽然某些研究结果是中性的,甚至是相反的,但相信随着技术的不断成熟、临床经验的不断积累,STEMI的急诊PCI治疗效果会进一步提高。

作者贡献: 蒋红英进行文章的构思与设计,文献/资料收集、整理,撰写及修订论文;程功、冯盼盼、张骥、贾硕、李兆、王依阳、任园园进行文章的可行性分析;程功负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141 (9): e139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- [2] VOGEL B, CLAESSEN B E, ARNOLD S V, et al. ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5 (1): 39. DOI: 10.1038/s41572-019-0090-3.
- [3] XIE F, QIAN L J, GOLDSWEIG A, et al. Event-free survival following successful percutaneous intervention in acute myocardial infarction depends on microvascular perfusion [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13 (6): e010091. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010091.
- [4] LANSKY A J, PIETRAS C. Coronary microvascular dysfunction: does sex matter? [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8 (11): 1442–1444. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.04.026.
- [5] GALASSO G, SCHIEKOFER S, D'ANNA C, et al. No-reflow phenomenon: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives [J]. *Angiology*, 2014, 65 (3): 180–189. DOI: 10.1177/0003319712474336.
- [6] HE B, DING S, QIAO Z Q, et al. Influence of microvascular dysfunction on regional myocardial deformation post-acute myocardial infarction: insights from a novel angiographic index for assessing myocardial tissue-level reperfusion [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32 (5): 711–719. DOI: 10.1007/s10554-015-0834-4.
- [7] MENEES D S, PETERSON E D, WANG Y F, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (10): 901–909. DOI: 10.1056/NEJMoa1208200.
- [8] REFFELMANN T, KLONER R A. The no-reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Basic Res Cardiol*, 2006, 101 (5): 359–372. DOI: 10.1007/s00395-006-0615-2.
- [9] FRÖHLICH G M, MEIER P, WHITE S K, et al. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (23): 1714–1722. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv090.
- [10] NICCOLI G, SCALONE G, LERMAN A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (13): 1024–1033. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv484.
- [11] ITO H. No reflow phenomenon in acute myocardial infarction [J]. *Nihon Rinsho*, 2011, 69 (Suppl 7): 142–146.
- [12] SCARPONE M, CENKO E, MANFRINI O. Coronary no-reflow phenomenon in clinical practice [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24 (25): 2927–2933. DOI: 10.2174/1381612824666180702112536.
- [13] KIBEL A, SELTHOFER-RELATIC K, DRENJANCEVIC I, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45 (6): 1901–1929. DOI: 10.1177/0300060516675504.
- [14] STONE G W, MAEHARA A, MULLER J E, et al. Plaque characterization to inform the prediction and prevention of periprocedural myocardial infarction during percutaneous coronary intervention: the CANARY trial (coronary assessment by near-infrared of atherosclerotic rupture-prone yellow) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8 (7): 927–936. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.01.032.
- [15] EITEL I, STIERMAIER T, ROMMEL K P, et al. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (44): 3049–3057. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv463.
- [16] STIERMAIER T, EITEL I. Response by stiermaier and eitel to letter regarding article, "combined intrahospital remote ischemic preconditioning and postconditioning improves clinical outcome in ST-elevation myocardial infarction: long-term results of the LIPSIA CONDITIONING trial" [J]. *Circ Res*, 2019, 125 (4): e18–19. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315537.
- [17] TRAVERSE J H, SWINGEN C M, HENRY T D, et al. NHLBI-sponsored randomized trial of postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (5): 769–778. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314060.
- [18] MEWTON N, THIBAUT H, ROUBILLE F, et al. Postconditioning attenuates no-reflow in STEMI patients [J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108 (6): 383. DOI: 10.1007/s00395-013-0383-8.
- [19] NICCOLI G, RIGATTIERI S, DE VITA M R, et al. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6 (6): 580–589. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.02.009.
- [20] POLIMENI A, DE ROSA S, SABATINO J, et al. Impact of

- intracoronary adenosine administration during primary PCI: a meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 1032-1041.DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.086.
- [21] GARCÍA-DORADO D, GARCÍA-DEL-BLANCO B, OTAEGUI I, et al. Intracoronary injection of adenosine before reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled clinical trial [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177 (3): 935-941.DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.203.
- [22] 杨旭.替罗非班及三磷酸腺苷治疗冠脉介入术中无复流的疗效对比 [J]. *临床研究*, 2021, 29 (8): 83-85.
- [23] WANG L, CHENG Z, GU Y, et al. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no reflow phenomenon: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 382086.DOI: 10.1155/2015/382086.
- [24] FISHELL T A, HALLER S, PULUKURTHY S, et al. Nicardipine and adenosine "flush cocktail" to prevent no-reflow during rotational atherectomy [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2008, 9 (4): 224-228.DOI: 10.1016/j.carrev.2008.03.002.
- [25] PI S F, LIU Y W, LI T, et al. Effect of sequential nicorandil on myocardial microcirculation and short-term prognosis in acute myocardial infarction patients undergoing coronary intervention [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (3): 744-752.DOI: 10.21037/jtd.2019.02.23.
- [26] SHI L Y, CHEN L, QI G X, et al. Effects of intracoronary nicorandil on myocardial microcirculation and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20 (2): 191-198.DOI: 10.1007/s40256-019-00368-y.
- [27] ZHAO S J, QI G X, TIAN W, et al. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis [J]. *J Interv Cardiol*, 2014, 27 (4): 356-364.DOI: 10.1111/joic.12133.
- [28] YANG L X, MU L H, SUN L H, et al. Effect of intracoronary nitroprusside injection on flow recovery during primary PCI in acute STEMI patients [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2017, 65 (2): 111-118.DOI: 10.23736/S0026-4725.16.04126-8.
- [29] GARCÍA-PRIETO J, VILLENA-GUTIÉRREZ R, GÓMEZ M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14780.DOI: 10.1038/ncomms14780.
- [30] PIZARRO G, FERNÁNDEZ-FRIERA L, FUSTER V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (22): 2356-2362.DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.014.
- [31] KIM J S, KIM J, CHOI D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3 (3): 332-339.DOI: 10.1016/j.jcin.2009.11.021.
- [32] BERWANGER O, SANTUCCI E V, DE BARROS E SILVA P G M, et al. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319 (13): 1331-1340.DOI: 10.1001/jama.2018.2444.
- [33] CHEN W, SPITZL A, MATHES D, et al. Endothelial actions of ANP enhance myocardial inflammatory infiltration in the early phase after acute infarction [J]. *Circ Res*, 2016, 119 (2): 237-248. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307196.
- [34] KITAKAZE M, ASAKURA M, KIM J, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9597): 1483-1493.DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61634-1.
- [35] ZALEWSKI J, CLAUS P, BOGAERT J, et al. Cyclosporine A reduces microvascular obstruction and preserves left ventricular function deterioration following myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110 (2): 18.DOI: 10.1007/s00395-015-0475-8.
- [36] RAHMAN F A, ABDULLAH S S, MANAN W Z W A, et al. Efficacy and safety of cyclosporine in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 238.DOI: 10.3389/fphar.2018.00238.
- [37] HERRING N, TAPOULAL N, KALLA M, et al. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (24): 1920-1929. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz115.
- [38] NIU X W, ZHANG J J, BAI M, et al. Effect of intracoronary agents on the no-reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: a network meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18 (1): 3.DOI: 10.1186/s12872-017-0722-z.
- [39] 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: 10.1016/j.rec.2017.06.019.
- [40] FERRARO B, LEONI G, HINKEL R, et al. Pro-angiogenic macrophage phenotype to promote myocardial repair [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (23): 2990-3002.DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.503.
- [41] HUESO L, RÍOS-NAVARRO C, RUIZ-SAURI A, et al. Dynamics and implications of circulating anti-angiogenic VEGF-A165b isoform in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 9962.DOI: 10.1038/s41598-017-10505-9.
- [42] SARDELLA G, MANCONE M, BUCCIARELLI-DUCCI C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-

- related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53 (4): 309-315. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.017.
- [43] JOLLY S S, CAIRNS J A, YUSUF S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10014): 127-135. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00448-1.
- [44] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (2): 119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- [45] 中国医师协会心血管内科医师分会冠状动脉血栓抽吸共识专家组. 冠状动脉血栓抽吸临床应用专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (21): 1624-1632. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.21.007.
- [46] JOLLY S S, CAIRNS J A, YUSUF S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year followup of the prospective randomised TOTAL trial [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10014): 127-135. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00448-1.
- [47] BELARDI J A, ALBERTAL M. Direct stenting versus balloon predilation: jury is still out [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 90 (2): 223-224. DOI: 10.1002/ccd.27221.
- [48] 谢洪祥, 邓仕华, 黄磊, 等. 延迟支架置入在高血栓负荷急性ST段抬高型心肌梗死患者中的应用 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33 (11): 1791-1794. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.11.018.
- [49] PICCOLO R, EITEL I, IVERSEN A Z, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab administration in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with acute ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of individual patient data from five randomised controlled trials [J]. *EuroIntervention*, 2014, 9 (9): 1110-1120. DOI: 10.4244/EIJV9I9A186.
- [50] BASUONI A, EL-NAGGAR W, MAHDY M, et al. Effect of intracoronary tirofiban following aspiration thrombectomy on infarct size, in patients with large anterior ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31 (3): 255-259. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000825.
- [51] 史志明, 张丽霞, 张静, 等. PCI术前应用替罗非班对急性心肌梗死患者微血管阻塞和左心室功能的影响 [J]. *中国实用医刊*, 2021, 48 (19): 110-114. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20210428-01609.
- [52] SEZER M, OFLAZ H, GÖREN T, et al. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (18): 1823-1834. DOI: 10.1056/NEJMoa054374.
- [53] MCCARTNEY P J, ETEIBA H, MAZNYCZKA A M, et al. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321 (1): 56-68. DOI: 10.1001/jama.2018.19802.
- [54] HUANG D, QIAN J Y, LIU Z J, et al. Effects of intracoronary pro-urokinase or tirofiban on coronary flow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a multi-center, placebo-controlled, single-blind, randomized clinical trial [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 710994. DOI: 10.3389/fcvm.2021.710994.
- [55] 冯娟, 闫奎坡, 朱翠玲, 等. ST段抬高型心肌梗死急诊介入冠状动脉内应用尿激酶原有效与安全性的Meta分析 [J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40 (4): 368-375. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2021.04.014.
- [56] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南 (第2版) [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2019, 11 (1): 40-65. DOI: 10.12037/YXQY.2019.01-07.
- [57] KHATTAB A A, STIEGER S, KAMAT P J, et al. Effect of pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion (PICSO) on myocardial ischaemia and reperfusion in a closed-chest porcine model [J]. *EuroIntervention*, 2013, 9 (3): 398-406. DOI: 10.4244/EIJV9I3A63.
- [58] VAN DE HOEF T P, NIJVELDT R, VAN DER ENT M, et al. Pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion (PICSO) in acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the prepare RAMSES safety and feasibility study [J]. *EuroIntervention*, 2015, 11 (1): 37-44. DOI: 10.4244/EIJY15M03\_10.
- [59] 马国栋, 刘锐锋, 丁晓松, 等. 应用主动脉内球囊反搏对急性心肌梗死并发心源性休克患者预后的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17 (9): 928-933. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.09.010.

(收稿日期: 2021-12-09; 修回日期: 2022-02-18)

(本文编辑: 崔丽红)