溶栓疗法在急性心肌梗塞中的应用

宋安莉　综述

急性心肌梗塞（AMI）的主要原因是在冠脉粥样硬化甚或无明显粥样病变的部位形成了阻塞性血栓，这已为近年来广泛开展的冠脉旁路术、冠脉造影术及冠脉内溶栓疗法所证实[1,2]。1959年Fletcher等首先采用溶栓制剂静注治疗AMI；1960年Boyles等证实冠脉内使用链激酶与纤溶酶混合物可迅速溶解实验性犬冠脉血栓。但直至1979年Rentrop[3]等采用冠脉内溶栓治疗AMI取得显著疗效后，才引起广泛的重视。大量研究证明溶栓疗法在挽救濒危心肌、缩小梗塞面积、改善左室功能及降低AMI病死率等方面均有显著疗效，是一种有希望的治疗方法。

一、溶栓药物：

1．链激酶(SK)：由丙组β-溶血性链球菌培养液中分离出，通过与一分子纤溶酶原结合后再将游离的纤溶酶原激活成纤溶酶。现已制备出SK-纤溶酶原复合物，使用后可直接起作用而不消耗患者自身的纤溶酶原。晚近又制成一种酰基化SK-纤溶酶原复合物[4]，其酰基可帮助SK-纤溶酶原复合物到达血栓部位，在局部起激活作用。

SK有弱抗原性。可致过敏反应。

2．尿激酶(UK)：由人肾组织培养液或新鲜人尿液中提取，可直接作用于纤溶酶原使之变成纤溶酶。这种直接作用通过两种方式完成：部分迅速渗入血栓内部激活纤溶酶原，起内溶栓作用；部分激活循环中的纤溶酶原，起表面溶栓作用。近又制成一种尿激酶原(pro-UK)[5]，血栓处正常产生的小量纤溶酶即可使pro-UK转变为UK，在局部发挥作用，故效果更佳且副作用少。

本品无抗原性，一般不导致过敏反应，被认为是较理想的溶栓药物，有取代SK的趋势[6]。

Tennant[7]等用双盲法在80名AMI患者中对比研究了SK与UK的溶栓效果，认为两者疗效相近，但后者副作用较少。

3．组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)：由黑色素瘤细胞培养液分离所得，t-PA的最大作用特点是其转变纤溶酶原为纤溶酶的作用在纤维蛋白的存在下大大增强，几乎不影响循环纤溶系统，因此疗效强、副作用少，最近已在AMI的治疗中取得良效[8,9]。因t-PA对新鲜血栓效佳，故宜选择症状发生后3～4小时内就诊的患者。t-PA起动快、特异性高、使用方便(仅需静脉给药)，近用重组法制得的t-PA价格不高，故已受到广泛关注[10]。

4．蛇毒制剂：1968年Reid[11]等用马来亚红口蝮蛇毒Ancrod治疗阻塞性心血管病取得良效，并证实该药能使血浆纤维蛋白原显著降低。蛇毒抗栓酶：由我国东北蛇岛蝮蛇毒分离而得，实验证明此药有去纤、脱酯、降粘度等作用[12]。蛇毒去纤酶：由我国南方尖吻蝮蛇毒制取，它能激活纤溶酶原、溶解已形成的纤维蛋白块。有的作者[13]认为去纤酶溶栓、抗凝、防栓作用显著，但对血小板和大多数凝血因子无明显影响，出血副作用少，故优于肝素、双香豆素及SK、UK等。张洪基[14]、李麟仙[15]等分别在家犬和大白鼠的试验中证实去纤酶对动、静脉血栓均有防治作用。

二、治疗方法：

(一)途　径：

1．冠脉内用药：自1979年以来，已在

多个中心进行了大规模试验。结果显示在症状发生后4小时内接受治疗者的冠脉再通率可达80%左右。许多研究显示溶栓成功者的近期死亡率较失败者为低[16]。阻塞冠脉多在用药后15～30分钟再通，一般不超过2小时[7]。Lee[17]等报导的动物实验结果示治疗组冠脉血栓全部溶解，早期心脏紫绀及心脏大小均较对照组有明显改善。冠脉内用药的一般步骤为：症状发生后4小时内尽早行冠脉造影以确定有无冠脉阻塞，并经导管注入硝酸甘油0.2～0.5mg以除外冠脉痉挛。而后一次注入SK25,000IU，维持量为4,000～5,000IU/min，滴注60分钟。本法溶栓效果确切，但缺点是应用受导管设备限制、昂贵、费时且有一定危险性，再灌注心律失常发生率高。

2. 静脉用药：①一般用药法：欧洲协作组[18]已进行了大量临床观察，分别使用SK25,000IU加入5%葡萄糖液50ml内，20分钟内静注，续100,000IU/h，共12小时静滴，间隔12小时后重复一次；UK50,000IU加入5%葡萄糖液内，10分钟内静注，续3,600IU/kg/h，共18小时静滴。结果示SK组3周后室早发生率及6个月后死亡率均低于对照组；UK组1年后死亡率与对照组相比差别不显著，但心电图恢复较快。一般报导此法治疗后闭塞冠脉再通率接近50%。t-PA的临床应用尚少，动物实验示1,000IU/min，静滴60分钟，对新鲜血栓的溶栓效果显著，与冠脉内应用t-PA无差异[19]。去纤酶用法为0.025～0.05u/kg加入生理盐水500ml内，4小时内静滴。3～5天后重复一次。②大剂量短程用药法[20]：SK500,000IU溶于生理盐水36ml内，30分钟内静注；或1,500,000IU，60分钟内静滴。治疗前用药：肝素5,000IU，甲基强的松龙0.25g，乙酰水杨酸0.5g。UK500,000IU～1,000,000IU，60分钟内静滴。此法治疗后的闭塞冠脉再通率变化较大（10～84%），但平均治疗时间均较冠脉内用药为长。静脉用药的优越性在于：①方法简便，可尽早开始治疗，而及时开始治疗是溶栓成功与否的关键；②耗资少，不需特殊设备和人员；③再灌注心律失常发生率低。但因用药量较大，出血危险性有可能增加。

3. 经冠状静脉逆灌注法：在实验犬观察到相应冠状静脉逆向灌注SK的溶栓效果优于周围静脉用药法[21]，但尚无临床应用经验。

不同途径可联合应用。Schroder等联合应用静脉及冠脉内用药法，闭塞冠脉再通率达80～90%，再通时间亦较单纯冠脉内用药缩短[22]。

一般主张在血流再建后即停止使用溶栓制剂。用SK、UK及t-PA后需用肝素将部分凝血活酶时间维持在对照值的2～4倍。

用药剂量尚未标准化。一般认为溶栓效果优劣与剂量大小成正比，但剂量过大易导致出血[16]。以上介绍的为个别作者的经验，仅供参考。

（二）给药时间：

愈早愈好。Lee等在动物实验中观察到，血管闭塞的时间越长，所能挽救的心肌组织就越少[17]。然而人冠脉血栓性闭塞通常发生在长期动脉粥样硬化性狭窄的基础上，侧枝循环多较丰富发达，因此在AMI临床发作6～8小时甚至更长时间进行再灌注，仍有可能挽救部分心肌。

三、血液学监测：

1. 观察溶栓效果：最常用的为FDP监测，当大于3倍正常值时示纤溶活力增强。血浆纤维蛋白原含量下降。血浆纤溶酶原含量下降，与疗效成正比。优球蛋白溶解时间缩短。TT、apTT延长。

2. 监测出血倾向：凝血酶原时间延长超过正常对照值3秒即为异常，延长5～15秒即有引起出血的危险。纤维蛋白原：正常值为200～400mg%，当其血浆浓度降至100mg%以下时，即有引起出血的可能。

四、再通指标：

最客观的再通指标为冠脉造影。实验动物模型可采用电磁血流量仪测定冠脉阻塞与否，并结合病理检查[23]。有的作者认为用静脉用药法进行溶栓治疗时，可不做冠脉造影而根据下述征象判断血管再通[9,24]：①胸痛突然减轻；②升高的ST段迅速降低或恢复正常(AMI早期再灌注与ST段改变明显相关已得到证实)；③有心肌再灌注的扫描依据；④受损心肌的收缩力迅速改善；⑤出现再灌注心律失常；⑥肌酸磷酸激酶峰值提前，因为此酶由死亡心肌溢出的速度与通过梗塞区的血流有关；⑦Q波早期出现，表明心肌梗塞确已发生，但演变加速。

五、治疗指征：

1. 6小时内有典型心绞痛发作、含硝酸甘油后仍有ST段持续抬高、胸痛不能缓解者。

2. 无下列溶栓疗法禁忌证：①新近发生的内脏出血[25]，如大手术或2个月内发生的脑卒中；②年龄大于75岁。相对禁忌证：①重度高血压(血压高于210/110mmHg)；②新近创伤，包括心肺复苏术；③糖尿病出血性视网膜炎；④血液凝固机制障碍如严重肝、肾功能不全、血液系统疾病等[24,25]。

副作用：SK和去纤酶可导致过敏反应。出血常发生在插管局部，亦可发生局部血肿，一般无危险，压迫即可止血。偶有严重出血需中止治疗并补充凝血因子者。再灌注有时可造成心肌缺血，常限于心肌坏死区中心，这是因为AMI时血管亦受损害，但其范围往往较心肌坏死范围为小，故心肌出血并不增加梗塞面积，对AMI的预后无明显影响。冠脉内用药时再灌注心律失常发生率可高达80%，常见的为频发室早和加速性室性自主心律，后者可发生在半数以上溶栓成功的患者。再灌注心律失常可导致血液动力学恶化[26]利多卡因多能奏效。再灌注心律失常的发生可能与细胞急剧肿胀、超微结构受损及微循环障碍等因素有关，故对溶栓成功者应持续进行心电监护。

六、有待研究的问题：

何种途径疗效最佳，目前尚无定论[21]。血管再通后存在着复发闭塞的问题，尤其易发生在残余管腔$<0.4mm^2$者[28]，溶栓成功后对这些患者是否应采取进一步措施如经皮冠脉成腔术或冠脉穿路术，抑或抗凝、抗血小板治疗，如何选择最佳手术时间及处理手术出血的问题，均亟待进一步探讨。此外，目前溶栓制剂的种类仍有限，剂量、疗程尚未标准化，各药之间疗效及副作用比较资料尚欠充分。溶栓治疗对AMI患者的远期预后有何影响？如何合理设计大系列AMI随机溶栓治疗研究方案？无创性显象技术在评价溶栓疗法效果时作用如何？

总之，溶栓疗法是AMI时一种有希望的非手术性急救疗法，但仍存在着许多值得进一步探讨的问题。

(此文经黄大显教授，杨兴生、王思让副教授指导，特此致谢)

参 考 文 献

1. Spann JF. Changing concept of pathphysiology, prognosis, and therapy in acute myocardial infarction. Am J Med 1983; 74(5):877.
2. Mandekorn JB, et al. Intracoronary thrombus in nontransmural myocardial infarction and in unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1983, 52(1):1.
3. Rentrop KP, et al. AMI intracoronary application of mitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. Clin Cardiol 1979; 2: 354.
4. Smith RAG, et al. Fibrinolysis with acylenzymes: A new approach to thrombolytic therapy. Nature 1981; 290: 505.
5. Curewich V, et al. Effective and fibrin-specific clot Lysis by a zymogen precursor form of urokinase (pro-UK). A study in vitro and in two animal species. J Clin Invest 1984; 73 (6): 1731.
6. 元田宪,等.线溶疗法. 日本临床 1974; 32: 986.
7. Tennant SN, et al. Intracoronary thrombosis in patients with acute myocaraial infarction: Comparison of the efficacy of urokinase with streptokinase. Circulation 1984: 69(4): 756.
8. Sobel BE, et al. Improvement of regional

myocardial metabolism coronary thrombolysis induced with t-PA or streptokinase. Circulation 1984; 69(5):983.
9. De Werf FV, et al. Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator produced by recombinant DNA technology. Circulation 1984; 69(3): 605.
10. Pennica D, et al. Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in E Coli. Nature 1983; 301(20): 214.
11. Reid HA, et al. The paradoxin the repentic defibrination. The Lancet 1968; 1:485.
12. 郝文学,等.蛇岛蝮蛇毒中精氨酸酯酶的抗凝实验与临床应用中国医科大学学报 1981;1:45.
13. 丁宁生,等.去纤酶治疗脑梗塞的临床观察及研究.中国人民解放军军医进修学院学报 1981;2(增2):26.
14. 张洪基,等.尖吻蝮蛇毒去纤酶对家犬体内抗凝血作用.动物学研究1980; 1:163.
15. 李麟仙,等. 尖吻蝮蛇毒去纤酶制剂对大白鼠动、静脉血栓形成的防治效应的研究. 昆明医学院病理生理教研室资料.
16. Masao Y, et al. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty: Intracoronary thrombolysis withurokinase in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1984; 53: 1217.
17. Lee G, et al. Experimental reversal of acute coronary thrombotic occlusion and myocardial injury in animals utilizing streptokinase. Am Heart J 1981; 102(6 pt 2):1139.
18. European Cooperative Study Group. Streptokinase in acute myocardial infarction. N Egl Med 1979; 301(15): 797.
19. Berhmann SR, et al. Clot-selective coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator. Science, 1983; 220: 1183.
20. Schroder R, et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. Circulation 1983; 67(3):536.
21. Meerbaum S, et al. Retrograde lysis of coronary thrombus by coronary venous streptokinase administration. J Am Coll Cardiol. 1983; 1(5):1254.
22. William AS, et al. Streptokinase thrombolysis in experimental coronary artery thrombosis: pattern of reflow and effect of a stenosis. International J Cardiol, 1984; 6:615.
24. Feit F, et al. Thrombolytic therapy in acute myocardialinfarction. Caroliovascular Veiws and Reports 1983; 4(3):426.
25. Udall JA, Resent advances using streptokinase for acute coronary thrombosis. Clin Cardiol 1984; 7:138.
26. Karsch KR, et al. Thrombsis in acute myocardial infarction. J Am Coll Carodiol 1983; 1(2): 427.
27. Editor. Intracoronary thrombosis. Lancet 1983; 111 (8350):606.
28. David GH, et al. Rethrombosis after reperfusion with streptokinase: importance of geometry of residual lesions. Circulation 1984; 65 (5): 991.

底间大剂量地塞米松抑制试验在柯兴氏综合征病因学诊断中的应用

〔Bruro OD, et al. Acta Endocrinologica 1985; 109:158(英文)〕

作者对17例有典型柯兴氏综合征临床表现的患者作了不同方式的地塞米松抑制试验、甲吡酮试验以及血浆ACTH测定等项检查。着重对夜间大剂量地塞米松抑制试验(8mg 晚11时一次口服，测定服药前后上午8时的血浆皮质醇)和经典大剂量地塞米松抑制试验(8mg/日，分4次口服，共2日，测定服药前后24小时尿17OHCS)作了分析和比较。

结果：夜间大剂量地塞米松抑制试验：13例柯兴氏病中10例抑制阳性，3例为边缘结果(分别抑制35.9%、44.5%、38.9%)；3例肾上腺皮质肿瘤均为抑制阴性；1例异位ACTH综合征为抑制阴性。病因学诊断符合率为82.4%(14/17)。经典大剂量地塞米松抑制试验：受试的9例柯兴氏病均为抑制阳性；3例肾上腺皮质肿瘤中2例为抑制阴性，1例抑制阳性；1例异位ACTH综合征为抑制阳性。病因学诊断符合率为84.6%(11/13)。夜间大剂量地塞米松抑制试验的病因学诊断符合率为94.1%(16/17)。

作者在讨论中指出：夜间大剂量地塞米松抑制试验在柯兴氏综合征的病因学诊断中符合率可达82.4～94.1%，与经典大剂量地塞米松抑制试验相比诊断符合率(84.6%)相近，且简便、省时。

(罗国春 摘 潘长玉 校)