[6] JEELANI S, AHMED Q M, LANKER A M, et al. Histopathological examination of nail clippings using PAS staining (HPE-PAS): gold standard in diagnosis of onychomycosis[J]. Mycoses, 2015, 58(1): 27-32.
[7] GELOTAR P, VACHHANI S, PATEL B, et al. The prevalence of fungi in fingernail onychomycosis[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(2): 250-252.
[8] PAPINI M, PIRACCINI B M, DIFONZO E, et al. Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification[J]. Mycoses, 2015, 58(11): 659-664.
[9] BARAN R, HAY R J, TOSTI A, et al. A new classification of onychomycosis[J]. Br J Dermatol, 1998, 139(4): 567-571.
[10] PIRACCINI B M, BALESTRI R, STARACE M, et al. Nail digital dermoscopy (onychoscopy) in the diagnosis of onychomycosis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 27(4): 509-513.
[11] RAMOS P R, DIAS D T, SOUSA V, et al. A comparative study of onychomycosis and traumatic toenail onychodystrophy dermoscopic patterns[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(4): 786-792.
[12] 张玉丽, 程毅, 胡彩霞, 等. 甲真菌病的皮肤镜特征研究[J]. 实用皮肤病学杂志, 2021, 14(2): 84-87.
[13] KAYNAK E, GÖKTAY F, GÜNEŞ P, et al. . The role of dermoscopy in the diagnosis of distal lateral subungual onychomycosis[J]. Arch Dermatol Res, 2018, 310(1): 57-69.
[14] 熊娟娟, 毕健平, 孙德祥, 等. 甲真菌病和甲银屑病的皮肤镜特征分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(2): 106-110.
[15] YORULMAZ A, ARTUZ F. A study of dermoscopic features of nail psoriasis[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2017, 34(1): 28-35.
[16] BARAN R, HAY R J, GARDUNO J I. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I[J]. J Dermatolog Treat, 2008, 19(2): 72-81.

(收稿日期: 2022-02-25)

· 论著 ·

重组人尿激酶原联合依诺肝素治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的有效性和安全性研究

翟晓娟[1], 李莉[1], 郭任维[1], 高胜利[2], 李建国[1], 任艳琴[1]
1. 山西省汾阳医院心内科, 汾阳 032200; 2. 山西医科大学汾阳学院生理教研室

[**摘要**] **目的** 探讨重组人尿激酶原(pro-UK)联合依诺肝素治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的有效性和安全性。**方法** 选取发病 12 h 内的 STEMI 患者 118 例作为研究组, 给予 pro-UK 20 mg 静脉注射 + 30 mg 静脉点滴, 溶栓前 30 min 内静脉注射依诺肝素 30 mg, 15 min 后皮下注射依诺肝素 1 mg/kg, 继以每 12 h 皮下注射 1 次至出院, 最长 8 d。以 2012 至 2015 年参加 pro-UK Ⅳ期临床试验 STEMI 患者 1 851 例作为对照组。观察 2 组间接再通率、直接再通率、出血发生率及住院期间主要心血管和死亡事件。**结果** 研究组间接再通率 85.6%, 直接再通率 67.6%; 与对照组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究组轻微出血发生率 6.78%, 无严重出血发生; 与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组梗死后心绞痛发生率 1.69%, 无再梗死、再闭塞发生; 与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 研究组病死率为 4.24%, 与对照组 4.48% 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** pro-UK 联合依诺肝素治疗 STEMI 具有安全、简便的特点。

[**关键词**] ST 段抬高型心肌梗死; 依诺肝素; 尿激酶型纤溶酶原激活物; 纤维蛋白溶解药
DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2022.03.009

Efficacy and safety of recombinant human prourokinase combined with enoxaparin in the treatment of acute ST segment elevation myocardial infarction

*Zhai Xiaojuan**, *Li Li*, *Guo Renwei*, *Gao Shengli*, *Li Jianguo*, *Ren Yanqin*
* *Department of Cardiology, Fenyang Hospital, Fenyang 032200, China*
Corresponding author: Li Li, Email: xiaoluli93728@163.com

[**Abstract**] **Objective** To explore the efficacy and safety of recombinant human prourokinase (pro-UK) combined with enoxaparin in the treatment of acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** One

作者简介: 翟晓娟, 副主任医师, Email: 616261564@qq.com
通信作者: 李莉, 主任医师, Email: xiaoluli93728@163.com

hundred and eighteen patients with STEMI within 12 hours after onset from August 2017 to February 2020 were selected as the study group. They were given pro-UK 20 mg i. v. and 30 mg i. v. GTT. 30 mg enoxaparin was injected within 30min before thrombolysis, and 1 mg/kg enoxaparin was subcutaneously injected 15 min later, followed by subcutaneous injection every 12 hours until discharge, up to 8 days. 1 851 STEMI patients who participated in proUK phase Ⅳ clinical trial from 2012 to 2015 were selected as control group. The indirect recanalization rate, direct recanalization rate, bleeding rate, major cardiovascular and death events during hospitalization were observed. **Results** The indirect recanalization rate and direct recanalization rate of the study group were 85.6% and 67.6%, respectively. There was no significant difference compared with the control group ($P>0.05$). The incidence of minor bleeding in the study group was 6.78%, and no serious bleeding occurred. Compared with the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The incidence of angina pectoris after infarction in the study group was 1.69%. There was no re-infarction and reocclusion in the study group, with statistical difference compared with the control group ($P<0.05$). The mortality rate of the study group was 4.24%, and there was no significant difference compared with 4.48% of the control group ($P>0.05$). **Conclusions** ProUK combined with enoxaparin in the treatment of STEMI is effective, safe and simple.

[**Keywords**] ST elevation myocardial infarction; Enoxaparin; Urokinase-type plasminogen activator; Fibrinolytic agents

重组人尿激酶原(pro-UK)是特异性的纤溶酶原激活剂,主要作用于血栓部位的纤维蛋白,具有溶栓特异性,对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)具有较好的临床疗效,血管再通率达到 80% 以上,出血风险小[1]。Ⅳ期临床试验证实,重组人尿激酶原联合普通肝素静脉溶栓治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死,高效且安全[2]。而《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南:2019》中推荐依诺肝素(Ⅰ,A)可用于 STEMI 静脉溶栓前后的抗凝治疗[3]。依诺肝素是母代肝素通过苯甲酯 β 消除化学键裂解而成的低分子肝素,其活性作用位点为 1,6-脱水环状结构,有别于其他低分子肝素的药理学特性,其半衰期比其他低分子肝素长,生物利用度高,约为 100%。更重要的是,与普通肝素相比,无须监测活化凝血时间(ACT)或部分凝血活酶时间(APTT),简便易行[4-5]。但目前尚无 pro-UK 联合依诺肝素治疗 STEMI 的临床数据。为此,山西省 7 家医院联合以 pro-UK 联合依诺肝素对 STEMI 患者进行溶栓治疗,观察其有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 8 月至 2020 年 2 月,山西省 7 家医院发病 12 h 内的急性 STEMI 患者 118 例为研究组,男 95 例,女 23 例;年龄(56.2 ± 7.5)岁;均符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南:2019》的诊断标准,并符合静脉溶栓治疗及排除标准[3]。对照组为 2012 年至 2015 年参加 pro-UK Ⅳ期临床试验 STEMI 患者 1 851 例,入选及排除标准同上,男 1 522 例,女 329 例;年龄(58.2 ± 6.6)岁。对照组吸烟者比例高于研究组,差异有统计学意义($P<0.05$)。除吸烟史外,2 组患者性别、年龄、体重指数、疾病史、经皮冠状动脉介入手术(PCI)史、发病时间、心肌梗死部位构成比、心功能构成比比较,均差异无统计学意义(P 值均 >0.05),具有可比性。

1.2 治疗方法 研究组:患者确诊 STEMI 后立即给予负荷量阿司匹林 300 mg、硫酸氢氯吡格雷 300 mg;溶栓方案:给予 pro-UK 20 mg + 0.9% 氯化钠注射液 10 mL 静脉注射 3 min, pro-UK 30 mg + 0.9% 氯化钠注射液 90 mL 静滴 30 min;抗凝方案:溶栓前 30 min 内依诺肝素 30 mg 静脉注射,15 min 后 1 mg/kg 皮下注射(最大剂量不超过 100 mg),继以每 12 h 皮下注射 1 次,用至出院(不超过 8 d);其他治疗由医生根据病情决定。

对照组:除抗凝用普通肝素(溶栓前肝素 60 U/kg静脉注射,继以 12 U · kg^{-1} · h^{-1}静滴,维持 APTT 在 50 ~ 70 s,静脉肝素维持 48 h)外,其他治疗同研究组。

1.3 观察指标 溶栓前急查血常规、凝血系列、血电解质、尿素、肌酐、血糖、二氧化碳结合力、心肌酶、肌红蛋白、肌酸肌酶同工酶、肌钙蛋白Ⅰ等;入院 10 min内完成首份 18 导联心电图,溶栓后每半小时复查心电图至 2 ~ 3 h;发病后 12、14、16、18 h 分别抽血化验心肌酶;观察住院期间出血情况及并发症;临床评估梗死相关血管间接再通情况;溶栓后 3 ~ 24 h 行冠状动脉造影(CAG)检查,梗死相关血管心肌梗死溶栓试验血流分级(TIMI) 2 ~ 3 级判断为直

接再通。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件分析数据。观测资料中的计量数据,均通过正态性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 描述。2 组间的比较为成组 t 检验或校正 t 检验。计数资料以例数及百分比表示。2 组间比较为卡方检验或校正卡方检验或 Fisher 精确概率检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 再通情况 研究组间接再通率 85.6%,对照组为 85.4%,2 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组中 68 例(57.6%)溶栓后 3 ~ 24 h 行 CAG 检查,梗死相关血管 TIMI 2 ~ 3 级血流者为 46 例(67.6%),对照组中 229 例(12.4%)行 CAG 检查,TIMI 2 ~ 3 级血流者为 153 例(66.8%),2 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组梗死相关血管再通情况比较

组别	例数	间接再通		直接再通	
		检查例数	再通[例(%)]	检查例数	再通[例(%)]
对照组	1 851	1 851	1 580 (85.4)	229	153(66.8)
研究组	118	118	101 (85.6)	68	46(67.6)
χ^2 值			0.005		0.017
P 值			0.944		0.898

2.2 出血情况 研究组溶栓后皮肤黏膜出血 5 例,消化道出血 2 例,血痰 + 血尿 1 例,均为轻微出血(6.8%),都发生在溶栓 24 ~ 48 h 内,无一例颅内出血及其他严重出血。与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组出血情况比较[例(%)]

组别	例数	轻微出血	中度出血[a]	严重出血[a]
对照组	1 851	101(5.46)	6(0.32)	7(0.38)
研究组	118	8(6.78)	0	0
χ^2 值		0.371		
P 值		0.540	0.352	0.389

注:[a] 采用 Fisher 精确概率检验。

2.3 溶栓后主要心血管和死亡事件 研究组梗死后心绞痛 2 例(1.69%),无再梗死及再闭塞/紧急血运重建病例;与对照组比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。研究组死亡 5 例(4 例为广泛前壁心肌梗死,1 例为下后壁右室心肌梗死;死亡原因 4 例为心脏骤停,1 例为休克),病死率 4.24%;与对照组 4.48% 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组主要心血管事件和死亡情况比较[例(%)]

组别	例数	梗死后心绞痛	再梗死[a]	再闭塞/紧急血运重建[a]	死亡
对照组	1 851	281(15.18)	78(4.21)	153(8.27)	83(4.48)
研究组	118	2(1.69)	0	0	5(4.24)
χ^2 值		18.402			0.021
P 值		<0.001	0.009	0.001	0.903

注:[a] 采用 Fisher 精确概率检验。

3 讨论

早期再灌注治疗是 STEMI 治疗的关键,对改善预后、防治并发症至关重要。再灌注治疗始终追求的目标为早期、完全、持续心包脏层血管再通以及微血管灌注恢复,以降低病死率、再梗死率、缩小梗死范围及改善左心室功能为目标,是 STEMI 患者治疗的基石[6-9]。近年来 PCI 治疗 STEMI 的比例不断增高,但在不具备急诊 PCI 条件的基层医院,当转运时间超过120 min时,或者有 PCI 条件的医院导管室占台时间超过 120 min 时,“静脉溶栓”就成为 STEMI 的首选治疗[10],而早期肝素化可阻止血栓的发展,有利于血管再通或再灌注[11]。

pro-UK 是特异性纤维蛋白溶解剂,普通肝素与 pro-UK Ⅳ期临床试验联合用于 STEMI 患者溶栓治疗,间接再通率 85.4%、直接再通率 66.8%[2]。与普通肝素比较,依诺肝素具有以下药效学特性:①抗凝作用稳定,抗凝效果呈明显的剂效关系,不需要定期监测抗凝强度;②抗凝作用具有可预测性;③肝素诱导的血小板减少症发生率低;④对血小板激活为主形成的血栓抗凝作用优于普通肝素等[12]。溶栓前 30 min 内 30 mg 静脉注射 +15 min 后 1 mg/kg 皮下注射的方法,既缩短起效时间又提高抗凝效应,被 STEMI 诊治指南作为静脉溶栓治疗的Ⅰ A 类推荐。

Ⅳ期临床试验研究[2]表明,pro-UK 的纤维蛋白溶解疗法有效且安全,在 1 580 例患者中观察到成功的临床再灌注(85.4%),pro-UK 溶栓治疗后 24 h 内,具有 ST 段抬高的导联数目和 ST 段抬高的幅度均显著降低,出血并发症发生率极低,它为 STEMI 患者提供了替代治疗选择,尤其是在无法及时提供

直接 PCI 的环境中，最常见的出血并发症是皮下或黏膜出血，颅内出血的发生率低至 0.32%[2]。有研究表明，与普通肝素比较，依诺肝素联合 rt-PA 静脉溶栓治疗 STEMI 患者安全有效，能更早开通梗死相关血管，改善左心室功能，不增加出血并发症[13]。本研究显示，pro-UK 联合依诺肝素治疗 STEMI 的间接再通率 85.6%、直接再通率 67.6%，与Ⅳ期临床试验差异无统计学意义，出血并发症、病死率差异无统计学意义，因此 pro-UK 联合依诺肝素用于 STEMI 患者溶栓治疗同样高效、安全，因其用法简便且无须监测 ACT 或 APTT，更易临床实施[14]。

斑块破裂或斑块侵蚀导致冠状动脉内血栓形成，导致冠状动脉阻塞和 STEMI。早期恢复阻塞冠状动脉的血流是治疗的主要手段，可以通过溶栓治疗或直接经皮冠状动脉介入治疗（P-PCI）或这 2 种方式而实现[15]。本研究显示，溶栓治疗的时间优势加 PCI 治疗的效果优势，既能缩短心肌总缺血时间挽救濒死心肌，又能扩大后续 PCI 治疗的时间窗，及时处理残余狭窄，保证充分持续的血管再通，减少梗死后心绞痛及再梗死、再闭塞的风险。

本研究中研究组梗死后心绞痛、再梗死、再闭塞的比例明显低于对照组，与溶栓后行冠状动脉造影比例高、及时处理梗死相关血管残余狭窄有关。有研究表明，先溶栓再 PCI 治疗甚至比直接 PCI 治疗获得了更优异的心包脏层和心肌再灌注水平，临床硬终点也有改善趋势[16]。本研究说明，pro-UK 联合依诺肝素治疗 STEMI 具有安全的特点，且用法简便，可以在临床中推广使用。溶栓后 24 h 内行 CAG 及 PCI 治疗，对减少梗死后心绞痛及再梗死非常重要。

参 考 文 献

[1] 张学玉，阎佳，刘锐. 重组人尿激酶原静脉溶栓治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志，2019，35(7)：127-130.

[2] 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 and Vessels，2018，33(5)：507-512.

[3] 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南：2019[J]. 中华心血管病杂志，2019，47(10)：771-772.

[4] 王建刚，赵小奎，张辉，等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓过程中普通肝素及依诺肝素的应用比较[J]. 心脏杂志，2019，31(3)：278-281.

[5] 付正香，李会娟，郭晓辰，等. 丹红注射液联合依诺肝素钠治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床，2018，33(3)：492-495.

[6] 周琳，李嘉俊，任继刚，等. 丹参川芎嗪联合替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者冠脉介入术后视黄醇结合蛋白 4 的影响[J]. 中国临床保健杂志，2018，21(1)：51-54.

[7] 沈卫峰. 遵循指南优化急性 ST 段抬高型心肌梗死临床管理[J]. 中华心血管病杂志，2019，47(10)：762-765.

[8] 程昭栋，杨体霞，周利民，等. 糖化血红蛋白水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者住院期间及近期预后的影响[J]. 中国临床保健杂志，2018，21(3)：345-348.

[9] 曹教育，胡琼丹，尹丹丹，等. 胸痛中心的建立对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者救治的影响[J]. 中国临床保健杂志，2018，21(6)：845-848.

[10] 梁峰，胡大一，方全，等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死的再灌注治疗[J]. 中国循证心血管医学杂志，2019，11(3)：13-24.

[11] 王庆，汪雁博，郝国贞，等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者不同再灌注治疗策略的疗效研究[J]. 中国介入心脏病学杂志，2019，27(9)：510-516.

[12] SILVAIN J，O'CONNOR S A，YAN Y，et al. Biomarkers of thrombosis in ST-segment elevation myocardial infarction：a substudy of the ATOLL trial comparing enoxaparin versus unfractionated heparin[J]. Am J Cardiovasc Drugs，2018，18(6)：503-511.

[13] 蒋建东，蒋超旦，杨松. 依诺肝素与普通肝素联合重组组织纤溶酶原激活溶栓治疗 ST 段抬高的急性心肌梗死的研究[J]. 现代中西医结合杂志，2010，19(29)：3692-3694.

[14] WU Y Q，FU X H，FENG Q，et al. Efficacy and safety of intracoronary prourokinase during percutaneous coronary intervention in treating ST-segment elevation myocardial infarction patients：a randomized，controlled study[J]. BMC Cardiovasc Disord，2020，20(1)：1-11.

[15] AGARWAL S K，AGARWAL S. Role of intracoronary fibrinolytic therapy in contemporary PCI practice[J]. CRM，2019，20(12)：1165-1171.

[16] PU J，DING S，GE H，et al. Efficacy and safety of a pharmaco-invasive strategy withhalf-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.

（收稿日期：2022-02-21）