

生物标志物在评估 PCI 术后患者预后价值的研究进展

李想¹ 金晨爽¹ 方志敏^{2*}

(1.新疆医科大学第二临床医学院 乌鲁木齐 830054; 2.新疆医科大学第二附属医院心血管内三科 乌鲁木齐 830092)

摘要: 急性冠状动脉综合征 (ACS) 被认为是急性心血管疾病中最为严重的一种, 其病程进展具有极高的风险性。为了有效地维护心肌的功能, 有必要迅速并有效地恢复血流, 以减缓心肌受到的损害。现阶段, 采用急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 已成为减少 ACS 患者死亡风险和提高治疗预后的核心策略, 它能确保心肌得到有效且迅速的再灌注。众多的科学研究和临床经验都表明, ACS 在早期进行 PCI 可以有效地恢复血液循环, 从而极大地降低心肌受损的风险。但是, PCI 本身具有促进凝血的功能, 并且常常伴随着严重的并发症, 这严重影响了患者的预后和生活质量, 其中最常见的并发症是慢/无复流。目前, 在临床实践中还没有发现一种通过血管造影来有效预测慢/无复流发生的方法。在最近的几年中, 国内外的研究者们观察到, 某些血液生化参数或检测工具能够有效地避免急诊 ACS 患者在 PCI 期间出现慢性或无复流的情况。因此, 这篇文章探讨了常见的生物标志物 (如血常规参数、凝血功能指数) 与 PCI 预后之间的联系。

关键词: 生物标志物、PCI 术后不良心血管事件、无复流现象

1 PCI 术后不良心血管事件现状分析

随着生活水平的提高和生活方式的改变, 心血管疾病 (CVD) 的发病率和死亡率在世界范围内逐渐升高, 对健康的生活方式产生了重要影响^[1]。1990 年至 2010 年间冠心病 (CHD) 及中风在世界范围内发病率分别上升 30% 及 21%。心肌缺血已经成为世界范围内最重要的死亡原因^[2]。急性冠状动脉综合征 (ACS) 包括 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI), 非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 及不稳定型心绞痛等, 是住院病人最常见心血管事件之一, 其病程极其凶险^[3]。对于急性心肌梗死患者来说, 最重要的治疗目标是维持有效、快速的心肌再灌注。目前急诊 PCI 作为减少 ACS 病人死亡率、改善预后、提供并保持冠状动脉畅通、减少再闭塞发生的首要治疗方法, 通过药物溶栓治疗, 改善左心功能, 以获得更好的临床预后, 降低出血风险^[4]。但 PCI 常与不良心血管事件有关, 慢/无复流事件为引起不良心血管事件最重要的并发症^[5]。

2 PCI 术后主要不良心血管事件

2.1 PCI 术后冠脉慢/无复流事件定义

关于冠脉无复流 (NR), 存在多个不同的解释和定义。一个传统的观点是, 当急性心肌梗死的患者经过 PCI 再灌注治疗后, 他们的心肌血流和灌注都会有所减少^[6]。通常, 在进行首次 PCI 之后, 血液流动应当回归到正常状态, 并一般采用心肌梗死风险评分 (TIMI) 中的溶栓 TIMI 帧数以及心肌微灌注的分级来进行评价。对于急性冠脉综合征患者, 由于缺血时间较长, 早期介入治疗能降低再狭窄率, 但同时也会导致血栓栓塞等并发症。TIMI 0 级血流是指在闭塞部位之后没有正向血流, 而 TIMI 1 级血流是指远端血管床的充盈不足和闭塞下游的血流较低, TIMI 2 级血流是指侧支的血流延迟或缓慢, TIMI 3 级血流是指远端血管床完全充盈的正常血流。在冠状动脉没有复流的情况下, 我们可以观察到 TIMI 的血流分级为 1 级或 2 级, 并且 TIMI 的帧数相对较高^[7-9]。

2.2 PCI 术后冠脉慢/无复流事件机制

Kloner^[9]是首位提出无复流现象的学者, 他推测, 无复流现象可能是由于血管内皮细胞因循环受阻导致的缺血缺氧, 从而影响微血管的循环功能。在无再通时, 可以通过对动脉进行造影来判断是否

存在无复流情况。当封闭的血管被激活后, 一个理想的状况是冠状动脉的血流能够达到 TIMI 3 级, 同时低 TIMI 血流计的帧数和正常心肌的色彩分级也是理想的。当微循环遭受损害时, 心肌组织的灌注可能会受到影响, 导致无复流现象, 这主要表现为冠状动脉的血流速度下降, TIMI 血流计的帧数上升, 以及心肌的颜色出现异常或完全消失。自 20 世纪 80 年代开始, 关于无复流的病理生理过程及其核心地位已逐步得到确认。在缺血性心脏病中, 血栓形成和动脉粥样硬化导致了严重的并发症, 而这些疾病又与心肌缺血相关, 因此研究无复流发生发展的病理生理过程具有重要意义^[10]。

3 生物标志物与急诊 PCI 预后的关系

3.1 血常规指标与 PCI 预后

3.1.1 红细胞与 PCI 预后

红细胞分布宽度 (RDW) 是一种用于简单测量红细胞大小分布宽度的方法, 它经常被用来评估各种类型的贫血情况。存在证据显示, RDW 是心血管疾病 (CVD) 的一个风险因素, 其诊断能力已经得到了广泛的评价^[11]。2011 年, Cemin R 及其团队^[12]对 1971 名胸痛病人进行了深入研究, 研究结果显示, RDW 在预测急性心肌梗死方面的准确性高达 61%。从这个角度来看, RDW 与冠状动脉心脏病患者的不良预后有着紧密的联系。

3.1.2 血小板与 PCI 预后

血小板的水平是凝血系统激活和身体炎症状况的反映, 它在血栓生成的全过程中起着至关重要的作用, 从冠状动脉粥样硬化导致的稳定斑块生成, 到引发 ACS 不稳定斑块破裂的各个阶段。炎症介质能够刺激巨核细胞的增长并生成血小板, 这些活跃的血小板会向其周围的微环境释放炎症和促炎物质, 从而增加血小板和白血病细胞的数量。因此, 血小板在急性心肌梗死引发的梗死相关动脉闭塞 (IRA) 的病理生理机制中, 已经被证实发挥着至关重要的角色。在一项专门针对接受 PCI 治疗的 STEMI 患者进行的研究中, 我们发现平均血小板体积 (MPV) 和血小板分布宽度 (PDW) 与 NR 以及住院期间发生的主要心脏不良事件 (MACE) 存在独立的相关性^[13]。上面提到的各项指标都能有效地帮助我们评估血栓栓塞性疾病的状况。

3.1.3 白细胞与 PCI 预后

在急性心肌梗死患者中,严重的心肌缺血和缺氧状况会触发应激反应,进而触发体内神经冲动。在垂体-肾上腺轴的作用下,会分泌更多的促肾上腺皮质激素,这会刺激血液中皮质醇水平的升高,从而导致外周血中白细胞数量的增加。同时,交感神经系统也会受到刺激,分泌大量的儿茶酚胺,最终导致淋巴细胞数量的下降。在 STEMI 的再灌注 PCI 过程中,由于内皮细胞的激活和坏死,中性粒细胞和血小板大量渗透到冠状动脉。随着缺血时间的延长,微循环中的促炎环境和 IRA 中血栓状态的恶化成为 NR 发生的关键机制。在 Palmerini T^[14]等人对 3193 名 STEMI 患者进行的研究分析中,他们观察到血白细胞计数增加的患者在 30 天内的心源性死亡率和 1 年的全因死亡率都相对较高。除此之外,白细胞的主要组成部分,如中性粒细胞和淋巴细胞,在多个研究项目中都展示了 NR 的独立预测能力。根据 Wang 及其团队的研究^[15],STEMI 患者在入院时的中性粒细胞数量被确定为 PCI 手术后 NR 的独立指标。这些科学研究揭示,白细胞数量的增加与心血管系统的死亡率上升是有关联的。

3.1.4 血小板比值与 PCI 预后

一些研究报告称,中性粒细胞在 ST 段抬高型心肌梗死的病理生理过程中扮演重要角色,尤其是作为急性炎症反应的介质,可导致微血管损伤和再灌注缺失。另一方面,外周血中血小板的数量取决于几种指标(如 C 反应蛋白、白细胞介素 1 和白细胞介素 6),这表明血小板可能是患者慢性炎症状态的指标,而且血小板与动脉粥样硬化密切相关。中性粒细胞-血小板比值(NPR)可结合中性粒细胞和血小板在反映冠状动脉狭窄程度方面的优势,弥补各自的不足,更系统、更好地反映机体的炎症和应激程度^[16]。

3.2 凝血功能检测指标与 PCI 预后

3.2.1 纤维蛋白原与 PCI 预后

纤维蛋白原是血液中的一种蛋白质,除血液凝固中发挥作用外还可以起急性期反应作用^[17]。Kurtul 等人的研究表明,ACS 患者血清纤维蛋白原水平升高与冠状动脉疾病的严重程度独立相关^[18],并认为纤维蛋白原-白蛋白比值(FAR)可能比两者都具有更好的预测价值。Karahan O 等人的研究显示,FAR 升高与 STEMI 患者冠状动脉疾病的严重程度(由 Syntax 评分确定)显著相关,而且这种相关性比单纯的白蛋白或纤维蛋白原更高^[19]。

3.2.2 D-二聚体与 PCI 预后

D-二聚体是纤溶酶纤维蛋白降解的最终产物,Akgul 等人的一项研究发现,入院时 D-二聚体水平高可独立预测接受 PCI 治疗的 STEMI 患者的院内死亡率和 6 个月死亡率,且 D-二聚体水平高的患者组中慢/无复流事件更常见^[20]。Ayhan 等人的研究表明,慢/无复流现象可独立预测长期死亡率和 MACE 事件。因此,他们得出结论,D-二聚体水平与慢/无复流的发生有密切关系,即入院时 D-二聚体水平高的患者死亡率和 MACE 事件的风险增加^[21]。

3.2.3 APTT 与 PCI 预后的关系

普通肝素(UFH)的主要抗凝血功能是通过依赖抗凝血酶来灭活凝血酶和活化因子 X 来实现的。通过调整部分凝血活酶时间(APTT),能够调整肝素的剂量并对其疗效进行监控。一项针对 STEMI 患者接受 PCI 治疗后的 APTT 预测价值的研究指出,单因素分析揭示了高 APTT(>4 ULN)与 MACE 事件增加之间存在显著的相关性。相对较高的 APTT(在 ULN 的 2-4 倍范围内)并不会增加出血的风险。在 APTT 平均值小于 1.5 ULN 的病人中,出血的风险并没有上升。在这一研究项目中,高达 14% 的患者的平均 APTT 水平达到或超过 4 倍 ULN,并且在这一范围内,APTT 的比例与严重或中度出血风险有 3 倍的相关性。此外,如果患者存在其他疾病,则这些结果同样显著。这一发现具有非凡的意义,因为这项研究揭示了院内出血患者面临再次发生梗塞、中风或甚至更高的死亡风险^[22]。

3.2.4 血浆蛋白 C(PC)与 PCI 预后

血浆蛋白 C(PC)是一种依赖维生素 K 的丝氨酸蛋白酶,是天然抗凝系统的重要组成部分。部分缺血/再灌注损伤的动物模型表明,蛋白 C 系统对维持微循环功能至关重要,具有抗炎和细胞保护作用,可减少组织损伤。蛋白 C 系统的抗凝和促溶解功能可在近端动脉血栓形成时维持血流状态,并减轻血栓形成前后凝血酶的过度活动^[23]。Tanalp 等人研究了蛋白 C 活性与慢/无复流发生之间的关系,他们发现,STEMI 患者的蛋白 C 活性明显较低,与稳定型心绞痛患者相比,蛋白 C 活性处于中等水平的 STEMI 患者血管造影血栓负荷和慢/无复流的发生率明显较高^[24]。

4 小结

心血管疾病是我国最常见的疾病,而 ACS 是最严重的疾病类型,伴有多种并发症,致残率和死亡率高,严重威胁着人们的健康。虽然 PCI 治疗在恢复冠状动脉血流方面比其他介入治疗更有效,但单纯 PCI 治疗是 ACS 患者预后不良的危险因素之一,PCI 治疗也可引起心肌梗死,目前在急性心肌梗死的分类中,与 PCI 治疗相关的心肌梗死是一种新的急性心肌梗死类型。接受 PCI 治疗的 ACS 患者在 PCI 治疗后可能会出现消化道出血、颅内出血、腔内出血和其他并发症。PCI 术后 MACE 事件的预防对于防止 ACS 患者因颅内出血、支架内再狭窄和其他不良并发症导致的 MACE 事件非常重要。总之,使用不同的生物标记物能相对有效地预测接受紧急 PCI 的 ACS 患者术中或术中慢/无复流事件的发生,而联合使用标记物能提高预测的准确性和特异性,为临床决策提供更有依据。

参考文献:

- [1]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):766-783.DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.
- [2]Joergensen TS, Maartensson S, Ibfelt EH, Joergensen MB, Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK, Prescott E, Andersen PK, Osler M 2016 Depression following acute coronary syndrome: a Danish

nationwide study of potential risk factors. Social psychiatry and psychiatric epidemiology 51(11):1509–1523.

[3]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):766–783.DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3758.2019.10.003.

[4]张海波,李运丽,朱智慧,宋志明.远程缺血预处理对 ACS 患者 PCI 后心肌再灌注损伤和炎症反应的影响研究[J].中国循证心血管医学杂志,

2020,12(5):561–565.DOI:10.3969/j.issn.1674–4055.2020.05.15.

[5]陈亚栋,梁燕芳,冼朝丽.急性心肌梗死经 PCI 治疗后 D-二聚体、hs-CRP 和 LDL-C 水平与预后的相关性[J].海南医学,2022,33(4):421–423.DOI:10.3969/j.issn.1003–6350.2022.04.004.

[6]李少辉,王海昌,张英梅.冠状动脉无复流现象的当前认识[J].心脏杂志,2016,28(2):226–230.DOI:10.13191/j.chj.2016.0061.

[7]高晓津,杨进刚,吴超,杨跃进,许海燕,严若华,吴元,乔树宾,王杨,李卫,孙毅,金辰,董秋婷,叶蕴青,张璇,伏蕊,孙慧,严欣欣.TIMI 风险评分与 GRACE 风险评分对中国 ST 段抬高型心肌梗死患者院内死亡率的预测价值[J].中国循环杂志,2018,33(6):529–534.DOI:10.3969/j.issn.1000–3614.2018.06.003.

[8]黄思壮,高斯德,林徐泽,俞梦越.TIMI 危险评分对 ST 段抬高型冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者远期预后的预测价值[J].中国循环杂志,2022,37(11):1091–1096.DOI:10.3969/j.issn.1000–3614.2022.11.003.

[9]Koner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no—reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog[J]. J Clin Invest, 1974, 54(6): 1496–1508.

[10]Fugit MD, Rubal BJ, Donovan DJ.

Effect of intracoronary nicardipine, diltiazem and verapamil on coronary blood flow. J Invasive Cardiol, 2000, 12(2): 80–85.

[11]李丽,周彤.血常规指标对急性 STEMI 患者急诊 PCI 术中慢/无复流现象预测的研究[J].中华灾害救援医学,2021,9(12):1381–1384,1408.DOI:10.13919/j.issn.2095–6274.2021.12.001.

[12]Cemin R, Donazzan L, Lippi G, et al. Blood cells characteristics as determinants of acute myocardial infarction[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(7):1231–1236.

[13]郑艳颖,吴威,张婷,蒙奕兵.血小板参数检测在急性心肌梗死 PCI 术后不良事件中的预测价值[J].四川生理科学杂志,2021,43(7):1201–1203.

[14]Palmerini T, Mehran R, Dangas G, et al. Impact of Leukocyte Count on Mortality and Bleeding in Patients With Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Interventions: Analysis From

the Harmonizing Outcome With Revascularization and Stent in Acute Myocardial Infarction Trial[J]. Circulation, 2011, 123(24):2829–2837.

[15]Wang Z, Ren L, Lei L, et al. The relationship between neutrophil counts on admission and angiographic no—reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST segment elevation myocardial infarction[J]. Acta Cardiol, 2016, 71(2):241–246.

[16]Allencheril J, Jneid H, Atar D, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of the No—Reflow Phenomenon[J]. Cardiovascular drugs and therapy, 2019, 33(5):589–597.DOI:10.1007/s10557–019–06901–0.

[17]刘舒予,于复超,魏芹,童嘉毅.纤维蛋白原/白蛋白比值与冠脉病变严重程度相关性分析及其临床应用价值[J].解放军医学院学报,2022,43(5):558–562,569.DOI:10.3969/j.issn.2095–5227.2022.05.012.

[18]Kurtul A, Yarlioglues M, Murat SN, Duran M, Oksuz F, Koseoglu C, Celik IE, Kilic A, Aksoy O 2016 The association of plasma fibrinogen with the extent and complexity of coronary lesions in patients with acute coronary syndrome. Kardiol Pol 74(4):338–345.

[19]Karahan O, Acet H, Ertas F, Tezcan O, Caliskan A, Demir M, Kaya AF, Demirtas S, Cevik MU, Yavuz C 2016 The relationship between fibrinogen to albumin ratio and severity of coronary artery disease in patients with STEMI. Am J Emerg Med 34(6):1037–1042.

[20]Undas A, Szuldrzynski K, Stepień E, Zalewski J, Godlewski J, Tracz W, Pasowicz M, Zmudka K 2008 Reduced clot permeability and susceptibility to lysis in patients with acute coronary syndrome: effects of inflammation and oxidative stress. Atherosclerosis 196(2):551–557.

[21]Erkol A, Oduncu V, Turan B, et al. The value of plasma D—dimer level on admission in predicting no—reflow after primary percutaneous coronary intervention and long—term prognosis in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction[J]. Journal of Thrombosis & Thrombolysis, 2014, 38(3):339–47.DOI:10.1007/s11239–013–1044–3.

[22]Bussey H, Francis JL, Heparin Consensus G 2004 Heparin overview and issues. Pharmacotherapy 24(8 Pt 2):103S–107S.

[23]Lan CC, Peng CK, Huang SF, Huang KL, Wu CP 2015 Activated protein C attenuates ischemia—reperfusion—induced acute lung injury. Experimental lung research 41(5):241–250.

[24]Tanalp AC, Oduncu V, Erkol A, Gozubuyuk G, Ozveren O, Dundar C, Canbay A, Kirma C 2013 Soluble endothelial protein C receptor levels and protein C activity in patients with acute ST—segment elevation myocardial infarction. Coronary artery disease 24(3):209–216.

通讯作者: 方志敏, 1970 年, 职务: 心血管内三科主任, 学位: 硕士, 研究方向: 冠心病, 介入