

炎症指标与急性心肌梗死研究进展

杨颜瑜 苏星 谭敏 熊琴 张全波

(川北医学院附属医院老年科, 四川 南充 637000)

【摘要】急性心肌梗死作为中国常见的心血管疾病,其发病率及死亡率呈逐年上升趋势。近年研究表明,炎症标志物参与急性心肌梗死的发生发展过程,其可能成为评估急性心肌梗死患者预后及未来心血管不良事件发生的指标。现就近年来有关炎症指标与急性心肌梗死关系的研究进行综述,以探讨炎症指标用于评估急性心肌梗死预后的可行性。

【关键词】急性心肌梗死;炎症指标;预后

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.027

Relationship Between Inflammation Index and Acute Myocardial Infarction

YANG Yanyu, SU Xing, TAN Min, XIONG Qin, ZHANG Quanbo

(Department of Geriatrics, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Acute myocardial infarction is a common cardiovascular disease in China, and its morbidity and mortality are increasing year by year. Recent studies have shown that inflammatory index are involved in the development of acute myocardial infarction, which may be an indicator for assessing the prognosis of acute myocardial infarction patients and future cardiovascular adverse events. In this paper, the research in recent years on the relationship between inflammation index and acute myocardial infarction are reviewed to investigate the feasibility of using inflammatory index to evaluate the prognosis of acute myocardial infarction.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Inflammatory index; Prognosis

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是一种常见的心血管急症,2015 年全球约有 1 590 万人患有此病^[1]。其发病是由于动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂导致冠状动脉内血栓形成,发生冠状动脉血供急剧减少或中断,使相应心肌发生严重而持久的急性缺血,是冠心病最严重的类型,在晚期可并发心源性休克、血栓栓塞、心脏破裂等危及生命的重症。在美国,每年有超过 80 万人经历 AMI,其中 27% 的患者死亡。在中国,随着社会经济以及生活方式的改善,心血管疾病发病人数持续增加。其中,AMI 的死亡率呈快速上升趋势^[2]。有研究表明,各种炎症细胞和炎症因子贯穿于 AMI 发生发展的全过程^[3],因此,探讨炎症指标与 AMI 的关系对 AMI 的临床诊治与预后判断可能有重要意义。其检测方便、有效、费用低,能被大多数患者所接受,因此有着良好的应用前景,现对目

前出现的多数炎症指标如中性粒细胞、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、超敏 C 反应蛋白等与 AMI 的关系进行综述。

1 炎症细胞与 AMI

1.1 中性粒细胞

中性粒细胞是第一个迁移到受损组织中的炎症细胞,在宿主防御入侵病原体中发挥关键作用,并且也是炎症反应中的关键因子,在 AMI 中发挥着不可替代的作用。心肌梗死后,中性粒细胞大量进入受损组织,其数量在缺血发作后 24 h 内达到峰值^[4]。在 AMI 中,中性粒细胞可能具有损伤和保护双重作用。个体研究和多变量分析表明中性粒细胞计数和心血管危险因素之间存在直接相关性,中性粒细胞可浸润冠状动脉斑块和梗死心肌,激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,释放出大量高毒性的活性氧介导组织损

基金项目:四川省科技计划项目 (2018JY0257)

通讯作者:张全波, E-mail:quanbozhang@126.com

伤,是冠状动脉斑块破裂、新生内膜形成、心肌再灌注损伤以及不良重塑的关键参与者^[4-5]。既往研究显示,与健康对照者相比,AMI患者中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平更高,高水平中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白可作为AMI患者经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后不良事件发生的独立预测因素^[6]。另外,由活化的多形核中性粒细胞释放的中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)在正常情况下,可很好地捕获并杀灭病原体,但在AMI斑块破裂时,破裂处的血栓和激活的血小板相互作用,可诱导NETs形成,表达于NETs中DNA骨架上组织因子的功能取决于NETs的完整性,并且能诱导凝血酶产生和血小板活化,从而导致血栓不断传播的恶性循环^[7-8]。其保护作用体现在:(1)坏死物质的释放可抑制多形核中性粒细胞募集,促进抗炎因子的产生^[9];(2)通过降解受损细胞释放的细胞外基质成分和大分子,帮助清除死亡的心肌细胞和碎片。综上,未来中性粒细胞有可能成为靶点作为AMI治疗前景的潜在来源。

1.2 NLR

目前,NLR与AMI的关系已成为研究热点。两者的关系体现在:(1)有研究表明,NLR不仅可用于冠状动脉疾病预后的评估,还可用于预测冠状动脉狭窄的严重程度^[10]。Arbel等^[11]研究表明以 $NLR < 2$ 作为参照,当 $2 < NLR < 3$ 时,一支冠状动脉病变的危险性增加6%,两支冠状动脉病变的危险性增加62%,三支冠状动脉病变的危险性增加99%;当 $NLR > 3$ 时,一支冠状动脉病变的危险性增加52%,两支冠状动脉病变的危险性增加73%,三支冠状动脉病变的危险性增加1.45倍。(2)NLR是AMI患者急性全身炎症反应的一个重要参数:一项纳入6560例患者的研究表明,在AMI患者中NLR显著升高,是冠状动脉搭桥术或PCI治疗患者不良预后的最强预测因子,是急性ST段抬高型心肌梗死(acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)或急性非ST段抬高型心肌梗死患者1年心血管疾病死亡率的独立预测因子^[12]。(3)NLR是PCI治疗后冠状动脉持续无血流的独立危险因素:Kurtul等^[13]的一项纳入644例患者的研究中,所有患者都在梗死后12h内接受PCI治疗,发现PCI后冠状动脉无血流患者入院时NLR更高,其院内死亡率也更高。此外,NLR升高还是AMI老年患者住院死亡率的潜在预测因素,并且也是AMI患者左室游离壁破裂的独立危险因素,其与心肌损伤标志物、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等呈正相关^[14-16]。因此,

对比之下,NLR对评估AMI的预后更具指导意义,有利于临床指导AMI的预防、诊断和治疗。

1.3 单核细胞/巨噬细胞

在AMI后,单核细胞在第1天开始聚集,并在以后的7d内都维持在较高水平,而巨噬细胞在7d内都保持在低水平状态,单核细胞/巨噬细胞不仅能降解释放的大分子、清除死亡的心肌细胞,还能介导肉芽组织形成以及心肌重塑等。其中,单核细胞的两种亚型扮演着重要角色,Ly-6Chi在早期占优势并表现出吞噬、蛋白水解和促炎作用,可吞噬消化受损组织;Ly-6C_{lo}在后期可减弱炎症,并表达血管内皮生长因子,通过肌成纤维细胞积聚、血管生成和胶原沉积促进愈合^[17]。

1.4 平均血小板体积

平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)是衡量血小板大小和活性的指标,在AMI的发生发展中起着重要作用。当斑块破裂后,血小板发生黏附、聚集,同时分泌大量血管活性物质,促进血栓形成^[18]。Chu等^[19]的一项前瞻性队列研究发现MPV升高是急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的早期独立预测指标,其采用多元逻辑回归分析发现MPV与急性胸痛患者ACS显著相关,并且MPV联合肌钙蛋白I与单用肌钙蛋白相比,其预测AMI的敏感性增加46.4%,可显著提高AMI的预测效率。而AMI患者MPV升高只能维持3个月,3个月后当其处于心肌梗死稳定期时,AMI组与稳定的冠状动脉疾病患者的MPV不再有差异^[20]。同样,一项纳入680例经过选择性PCI治疗的患者的回顾性研究表明,术前MPV升高是选择性PCI后1年主要不良心脏事件发生的独立预测指标,逻辑回归分析表明当 $MPV > 9.6$ fL时,其与主要不良心脏事件发病的相关性最强,因此,对于PCI术前MPV高的患者在冠状动脉介入治疗后大剂量抗血小板治疗可能会获益^[21]。

2 炎症蛋白与AMI

2.1 CRP

CRP为急性炎症时期肝脏合成的重要反应蛋白,能对机体的炎症反应做出有效应答。通过降低内皮细胞一氧化氮合酶的表达以及mRNA的稳定性介导黏附分子表达增强,抗氧化防御能力受损,最终导致内皮功能障碍,从而参与动脉粥样硬化的发生发展^[22]。同时,CRP还可以激活补体系统,介导中性粒细胞和细胞因子募集,导致心肌梗死的面积增大以及再梗死的发生^[23]。由此可见,CRP水平与心血管事件的风险有关。一项纳入4340例AMI患者的真实世界的研究表明,59%的患者在AMI后30d CRP水平升高,70%的患

者在 6 个月时继续升高, 并且, CRP 的速率是 STEMI 患者短期死亡率的独立且快速可测量的生物标志物, 可有助于及早发现炎症风险较高患者^[24-25]。对于接受 PCI 治疗的 STEMI 患者, 高水平的 CRP 值在统计学上与未来心血管不良事件的发生有显著相关性, 是未来心血管事件的预测因子, 能促进心血管疾病及其并发症的发生发展^[26]。因此, CRP 抑制治疗对 AMI 可能是一种有效的治疗方法。

2.2 D-二聚体

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子 XIII 交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物, D-二聚体水平升高提示体内存在血栓形成和继发性纤维蛋白溶解系统亢进。既往有关 D-二聚体是否可作为评估冠状动脉事件的标志物存在争议。Itakura 等^[27]研究表明 D-二聚体不能区别 AMI 患者与稳定型心绞痛患者。但随着时间的推移, 越来越多的研究证实了 D-二聚体在 AMI 患者中的重要价值。国内研究发现 ACS 患者血浆 D-二聚体水平显著升高, 尤其是在辅助诊断 STEMI 患者中有较高的敏感性, 是 ACS 患者死亡风险的独立预测因素^[28]。国外一项横断面研究发现心肌梗死患者 D-二聚体含量明显高于变异性心绞痛, 其诊断心肌梗死的最佳截断点为 548 mEq/L, 灵敏度和特异度分别为 63.4% 和 91.2%, 可作为区分可疑 ACS 患者心肌梗死和变异性心绞痛的特异性标志物^[29]。对于接受 PCI 治疗的 AMI 患者, 若术后发生再狭窄, 其 D-二聚体显著升高, 并且可作为老年人未来 AMI 和心血管死亡风险的预测因素^[30]。

3 其他

3.1 红细胞沉降率

红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 简称血沉, 常以红细胞在第一小时末下沉的距离表示。其速度加快可能是炎症或肿瘤存在的标志。既往有研究表明, 在动脉粥样硬化炎症过程的基础上, ESR 可作为男性和女性冠心病独立的预后因素^[31]。一项纳入 136 例心绞痛或 AMI 患者的回顾性研究表明, AMI 组 ESR 显著高于对照组, ESR 对冠心病患者诊断的灵敏性为 67.65%, 特异性为 70.59%, 可作为冠心病患者一个有用的附加诊断标准, 使心绞痛或心肌梗死患者能更快识别, 得到及时诊治^[32]。同样, 对于接受 PCI 治疗的 STEMI 患者进行观察分析发现, STEMI 患者 ESR 水平显著高于健康对照组, 高水平的 ESR 与血管造影术后再灌注受损有关, 同时有较高的住院死亡率及 1 年死亡率, 表明入院时高水平的 ESR 与 PCI 患者冠状动脉血流受损有关, 可作为 PCI

患者术后预后的独立预测因素^[33]。因此, 在临床工作中, 对于此部分患者, 要早期干预、早期预防, 降低 STEMI 患者死亡率及减少并发症的发生。

3.2 降钙素原

降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是人类甲状腺 C 细胞产生的降钙素前体多肽, 由 116 个氨基酸组成, 在正常情况下不会释放入外周血循环中, 其主要在细菌毒素和炎性细胞因子的刺激下产生, 是机体急性细菌感染的可靠标志物, 其升高程度与病情的严重程度有关^[34]。Remskar 等^[35]采用前瞻性描述性研究发现, 在无并发症的 AMI 患者中, 最大浓度的 PCT 在正常范围内, 只有在伴严重心力衰竭、心肺复苏后或细菌感染的情况下, PCT 水平才会升高, 可能有助于阐明 AMI 早期全身炎症反应的病因, 指导临床用药。Senturk 等^[36]研究表明 ACS 患者血浆 PCT 水平升高, 但与冠状动脉疾病的严重程度及早期预后无关。Kelly 等^[37]研究发现 PCT 与心肌梗死后主要心脏不良事件、左室功能障碍与重构有关。Picariello 等^[38]研究进一步表明在 ACS 患者中, 入院时 PCT 水平确定了一组短期和长期死亡高风险患者。但在 Bektas 等^[39]的研究中发现血浆 PCT 水平对 AMI 患者的诊断准确性较差。最新一项有关外周血 PCT 浓度与亚洲老年人心肌梗死预后关系的研究表明, PCT 可能是 AMI 患者预后的独立预测因素, 其与 CRP 呈正线性相关, 可反映冠心病患者炎症反应的严重程度, 因此, 其预后意义可能与炎症反应相关, 但不是诊断的理想标志物, 因为在变异性心绞痛患者中 PCT 水平也可升高, 同时在感染存在的情况下也可影响 PCT 水平^[40]。

4 结语与展望

在临床工作中, 上述所涉及炎症标志物都可通过简单方便的检测直接或间接得到, 费用低廉、容易获得, 在基层医院都可开展, 并且结果稳定, 易于观察, 虽然其对 AMI 的诊断不如肌钙蛋白灵敏, 但可指导临床对 AMI 的预防、诊断、治疗及预后评估。在未来, 可着重研究这些炎症指标的功能作用及其具体的发病机制, 使其作为潜在的生物标志物及治疗靶点, 为 AMI 患者带来福音。

参考文献

- [1] Watkins K. Longer lives and unfinished agendas on child survival[J]. *Lancet*, 2016, 388(10053):1450-1452.
- [2] 中国心血管病报告编写组. 《中国心血管病报告 2016》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(6):521-530.
- [3] 范海荣, 孙福成. 炎症与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中华老年医学杂志*, 2004, 23(12):49-51.
- [4] Carbone F, Nencioni A, Mach F, et al. Pathophysiological role of

- neutrophils in acute myocardial infarction[J]. *Thromb Haemost*, 2013,110(3):501-514.
- [5] Ciz M, Denev P, Kratchanova M, et al. Flavonoids inhibit the respiratory burst of neutrophils in mammals[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012,2012:1-6.
 - [6] Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017,56(1):5-18.
 - [7] Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2015,36(22):1405-1414.
 - [8] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004,303(5663):1532-1535.
 - [9] Bournazou I, Pound JD, Duffin R, et al. Apoptotic human cells inhibit migration of granulocytes via release of lactoferrin[J]. *J Clin Invest*, 2009,119(1):20-32.
 - [10] Zhang GY, Chen M, Yu ZM, et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis[J]. *Genet Mol Res*, 2014,13(4):9382-9389.
 - [11] Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography[J]. *Atherosclerosis*, 2012,225(2):456-460.
 - [12] Zuin M, Rigatelli G, Picariello C, et al. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: a six-year experience[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017,18(8):565-571.
 - [13] Kurtul A, Murat SN, Yarlioglues M, et al. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts persistent coronary no-flow after wire insertion in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015,70(1):34-40.
 - [14] Guo TM, Cheng B, Ke L, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction[J]. *Curr Med Sci*, 2018,38(2):354-359.
 - [15] Ipek G, Onuk T, Karatas MB, et al. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and left ventricular free wall rupture in acute myocardial infarction[J]. *Cardiology*, 2015,132(2):105-110.
 - [16] Tahto E, Jadric R, Pojskic L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome[J]. *Med Arch*, 2017,71(5):312-315.
 - [17] Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions[J]. *J Exp Med*, 2007,204(12):3037-3047.
 - [18] 何宝强. 急性心肌梗死患者平均血小板体积变化的意义[J]. *心血管病学进展*, 2018,39(2):235-238.
 - [19] Chu H, Chen WL, Huang CC, et al. Diagnostic performance of mean platelet volume for patients with acute coronary syndrome visiting an emergency department with acute chest pain: the Chinese scenario[J]. *Emerg Med J*, 2011,28(7):569-574.
 - [20] Amraotkar AR, Song DD, Otero D, et al. Platelet count and mean platelet volume at the time of and after acute myocardial infarction[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017,23(8):1052-1059.
 - [21] Seyyed-Mohammadzad MH, Eskandari R, Rezaei Y, et al. Prognostic value of mean platelet volume in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015,15(1):25-30.
 - [22] Fujii H, Li SH, Szmikto PE, et al. C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006,26(11):2476-2482.
 - [23] Fordjour PA, Wang Y, Shi Y, et al. Possible mechanisms of C-reactive protein mediated acute myocardial infarction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015,760:72-80.
 - [24] Qintar M, Sharma PP, Pokharel Y, et al. Prevalence and predictors of elevated high-sensitivity C-reactive protein in post-myocardial infarction patients: insights from the VIRGO and TRIUMPH registries[J]. *Clin Cardiol*, 2017,40(12):1205-1211.
 - [25] Milwidsky A, Ziv-Baran T, Letourneau-Shesaf S, et al. CRP velocity and short-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction[J]. *Biomarkers*, 2017,22(3-4):383-386.
 - [26] la Franca E, Caruso M, Sansone A, et al. Relationship between inflammatory markers and new cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction who underwent primary angioplasty[J]. *Glob J Health Sci*, 2013,5(4):48-54.
 - [27] Itakura H, Sobel BE, Boothroyd D, et al. Do plasma biomarkers of coagulation and fibrinolysis differ between patients who have experienced an acute myocardial infarction versus stable exertional angina? [J]. *Am Heart J*, 2007,154(6):1059-1064.
 - [28] 任静, 姚朱华. 血浆 D-二聚体检测在急性冠脉综合征中的临床价值[J]. *临床检验杂志*, 2013,31(5):328-331.
 - [29] Reihani H, Sepehri SA, Keshmiri A. Diagnostic value of D-dimer in acute myocardial infarction among patients with suspected acute coronary syndrome[J]. *Cardiol Res*, 2018,9(1):17-21.
 - [30] Gorog DA. Prognostic value of plasma fibrinolysis activation markers in cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010,55(24):2701-2709.
 - [31] Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, et al. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: The Reykjavik Study[J]. *Am J Epidemiol*, 2003,158(9):844-851.
 - [32] Yayan J. Erythrocyte sedimentation rate as a marker for coronary heart disease[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012,8:219-223.
 - [33] Fatih OM, Sen N, Fatih KM, et al. Erythrocyte sedimentation rate in acute myocardial infarction as a predictor of poor prognosis and impaired reperfusion[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2012,9(2):189-197.
 - [34] Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018,18(1):27-34.
 - [35] Remskar M, Horvat M, Hojker S, et al. Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2002,114(5-6):205-210.
 - [36] Senturk T, Cordan J, Baran I, et al. Procalcitonin in patients with acute coronary syndrome: correlation with high-sensitive C-reactive protein, prognosis and severity of coronary artery disease[J]. *Acta Cardiol*, 2007,62(2):135-141.
 - [37] Kelly D, Khan SQ, Dhillon O, et al. Procalcitonin as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction[J]. *Biomarkers*, 2010,15(4):325-331.
 - [38] Picariello C, Lazzeri C, Attana P, et al. The impact of admission procalcitonin on prognosis in acute coronary syndromes: a pilot study[J]. *Biomarkers*, 2012,17(1):56-61.
 - [39] Bektas F, Soyuncu S, Gunduz I, et al. The value of procalcitonin, a novel inflammatory marker, in the diagnosis of myocardial infarction and evaluation of acute coronary syndrome patients[J]. *J Emerg Med*, 2011,41(5):524-530.
 - [40] Dai J, Xia B, Wu X. Elevated plasma procalcitonin level predicts poor prognosis of ST elevation myocardial infarction in Asian elderly[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018,78(1-2):49-54.