

2 型心肌梗死和心肌损伤的研究进展

李凤鹏¹ 张军^{1,2}

(1. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北医科大学附属沧州市中心医院心内科, 河北 沧州 061001)

【摘要】 2 型心肌梗死是指由继发于耗氧量增加或氧供减少导致的心肌损伤。2 型心肌梗死和心肌损伤的发生机制差别很大, 其治疗方式和预后也不尽相同, 因此及时的诊断有助于个体化诊疗方案的实施。现对 2 型心肌梗死和心肌损伤的发病机制特点和诊疗策略的研究进展做一综述。

【关键词】 2 型心肌梗死; 心肌损伤; 1 型心肌梗死

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.023

Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury

LI Fengpeng¹, ZHANG Jun^{1,2}

(1. Hebei Medical University Graduate School, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 2. Department of Cardiology, Cangzhou Central Hospital, Hebei Medical University, Changzhou 061000, Hebei, China)

【Abstract】 Type 2 myocardial infarction (T2MI) refers to myocardial injury/necrosis secondary to increased oxygen consumption or decreased oxygen supply. The mechanism of T2MI is different from myocardial injury, as well as its treatment and prognosis, so timely diagnosis is helpful to the implementation of individualized therapy. The purpose of this paper is to review the pathogenesis, diagnosis, and treatment strategies of T2MI and myocardial injury.

【Key words】 Type 2 myocardial infarction; Myocardial injury; Type 1 myocardial infarction

2018 年欧洲心脏病学会 (ESC)、美国心脏病学会 (ACC)、美国心脏协会 (AHA) 和世界心脏联盟 (WHF) 联合专家委员会就心肌梗死进行了全球统一定义, 用于在各种情况下对不同类别的心肌梗死进行临床和研究的诊断。心肌梗死通用定义第四版就此面世。此次修改引入了按病因分类的方法, 认识到心肌损伤在临床中广泛存在, 为心肌损伤和心肌梗死的鉴别提供了国际共识。心肌损伤是指肌钙蛋白升高超过正常值上限第 99 百分位, 如果肌钙蛋白动态地升高或降低, 考虑为急性心肌损伤。而心肌梗死的诊断除需要有心肌损伤标志物肌钙蛋白升高外, 还需要有心肌缺血的证据, 即以往定义提出的心肌缺血的症状、新发缺血性心电图改变、新出现的病理性 Q 波、影像学提示与缺血一致的新出现存活心肌活力丧失或节段性室壁运动异常以及冠状动脉造影或尸检证实有冠状动脉血栓。1 型心肌梗死 (T1MI) 通常是由冠状动脉粥样硬化继发于斑块破裂、溃疡、侵蚀或夹层所致的冠状动脉血栓形成, 引起冠状动脉阻塞并导致心肌缺血坏死。2 型心肌梗死 (T2MI) 患者无冠状动脉粥样硬化斑块破裂, 心肌缺血坏死继发于心肌耗氧

量增加或氧供减少。在临床实践中, T2MI 是排除诊断, 主要用于与 T1MI 相鉴别。因此, 仅仅依靠临床表现、心肌标志物和心电图无法确定心肌缺血的原因。3 型心肌梗死是因心脏病死亡的患者, 症状提示心肌缺血伴有推测的新发缺血性心电图改变或发作室颤, 但在取得血液样本检测生物标志物之前, 或者在心肌标志物能被检出增高之前, 患者已死亡, 或者经尸检证实为心肌梗死。4 型和 5 型心肌梗死分别与经皮冠状介入术 (PCI) 治疗和冠状动脉搭桥术的并发症有关。

心肌梗死全球统一定义推行多年以来, 1、3、4、5 型心肌梗死标准已经广泛使用, 但 T2MI 这一学术用语目前仍未被广泛接受。T2MI 一直是临床讨论和混淆的诊断。T2MI 的患者可能合并各种疾病, 并继发于各种急危重疾病或外科疾病。根据目前的标准, T2MI 的诊断可应用于无冠状动脉疾病的患者, 其发病机制差别很大, 治疗方式和预后也不尽相同, 因此及时的诊断有助于个体化诊疗方案的实施。临床上心肌损伤并不少见, 而且和预后不良有关, 正确理解心肌损伤的概念对于临床疾病的诊治格外重要。

基金项目: 河北省科学技术厅-河北省创新能力提升计划后补助项目 (182777115D)

通讯作者: 张军, E-mail: dr_zhangj@sina.com

1 T2MI 的本质

2007 年 ESC、ACC 联合 AHA 和 WHF 颁布第二次全球心肌梗死统一定义,首次将 T2MI 归类为心肌梗死的一种。它是继发于血液氧供需失衡导致的^[1],患者可能有或没有冠状动脉粥样硬化性心脏病。发生心肌缺血坏死的情况包括:冠状动脉内皮功能障碍、冠状动脉痉挛、冠状动脉栓塞、快速或缓慢型心律失常、贫血、呼吸衰竭、低血压和伴或不伴左室肥厚的高血压。Saaby 等^[2]在丹麦对 500 多例急性心肌梗死(AMI)患者进行了研究。他们调查了在一年内因 AMI 住院的患者,其中 72% 为 T1MI、26% 为 T2MI。T2MI 患者的年龄较大、女性比例较高、肌钙蛋白值较低及并发症较多。近 50% 的 T2MI 患者冠状动脉造影检查正常,而 T1MI 患者冠状动脉造影正常的占 12%。T2MI 患者的肌钙蛋白峰值较低,这预示随着肌钙蛋白检测方法的应用,T2MI 患者的比例将会增加。

典型的 T2MI 病例为冠状动脉粥样硬化的患者,在快速心房颤动发作期间出现心肌缺血的症状。假如在一段相当长的时间内,心率 > 150 次/min,持续 30 ~ 60 min,这样的快速心房颤动心电图可以观察到缺血性 ST 段压低或 T 波异常,并伴有肌钙蛋白水平的轻度升高。倘若患者先出现了心肌缺血的症状后发作心房颤动,可以将此归类为 T1MI。如果心房颤动首先发作,则归类为 T2MI,因为这是继发于心动过速引起心肌需氧量明显增加所致。在临床中心肌缺血诱发心房颤动还是心房颤动诱发心肌缺血仍不明确。如果患者的症状描述不清或者心电图表现不明显,对 AMI 的分型诊断就更具有挑战性。心房颤动伴肌钙蛋白升高虽是偶然的,但随着时间的推移患者的死亡率和发生动脉栓塞的风险明显增加^[3]。

区分 T1MI 和 T2MI 通常并不困难,对许多患者其鉴别是显著的,但有时确诊却仍有挑战。T1MI 患者通常有自发症状,伴或不伴相关的缺血性心电图改变,通常在没有引起心肌耗氧量增加(例如心率 > 120 次/min 的心动过速或心肌血流量减少,明显的心动过缓继发的低血压)的情况下发生。T1MI 患者通常心电图有改变,如 ST 段抬高或压低。肌钙蛋白水平的升高与下降对 AMI 的诊断有重要意义,与 T2MI 患者相比,T1MI 患者的肌钙蛋白水平更高。T1MI 在进行冠状动脉造影时常常有冠状动脉闭塞,或冠状动脉内斑块破裂、糜烂、侵蚀或血栓形成,并以此作为诊断标准。冠状动脉造影的标准并不仅仅针对急性心脏事件,也可应用于不稳定型心绞痛的患者。其他的侵入性血管影像学检查技术如血管内超声和光学相干断层成像有助于进一步明确诊断。

非心脏手术术后心肌损伤是一种常见的术后心血管并发症^[4],关于非心脏手术术后心肌梗死的病理生理机制的临床研究表明,绝大多数患者为非 ST 段抬高型心肌梗死,且几乎均为 T2MI。一些尸检研究表

明,T1MI 的发病率比临床所怀疑的要高。有数据显示,约 50% 发生急性心脏事件的患者存在与急性事件相关的冠状动脉病变^[5],但如果发现肌钙蛋白水平升高,则表明风险更高^[6]。尽管如此,大部分围术期心肌梗死证实是 T2MI,有些病情严重的患者可能为 T1MI。区分围术期 T1MI 与 T2MI 往往具有挑战性。当心肌梗死在术后发生时,特别是在心电图出现 ST 段抬高时,很可能为 T1MI。当患者血流动力学不稳定,术中出现低血压状态,可导致 T2MI。如果围术期发生 T1MI 伴低血压或心动过速,则具备了 T2MI 的特点,这种情况会困扰临床医生判断心肌梗死的分型;如果患者有心力衰竭或者术后严重不适引起的高血压反应,也会导致围术期发生 T2MI^[7]。

2 心肌损伤的机制

大部分肌钙蛋白分布在细胞内,90% 以上分布在肌小节内,其余以未结合的形式存在于细胞质中^[8]。肌钙蛋白释放入血的机制包括心肌细胞坏死、凋亡、膜泡形成释放、膜通透性增加和肌钙蛋白降解产物的释放。心肌缺血和坏死时肌钙蛋白升高的机制可能为压力负荷或容量负荷过重,心肌细胞被机械牵拉,进而触发与肌钙蛋白降解相关蛋白酶的激活^[9]。此外,有证据表明心动过速可刺激心肌细胞内应激反应的整合素,在心肌细胞没有坏死的情况下触发存活心肌细胞释放完整的肌钙蛋白 I^[10]。

如果肌钙蛋白持续升高则为慢性心肌损伤。慢性心肌损伤可发生在结构性心脏病(高血压性心脏病、缺血性或扩张型心肌病)或继发于其他非心脏疾病,如慢性肾功能衰竭。肌钙蛋白可能对心脏瓣膜病所致的慢性心肌损伤有临床应用价值,肌钙蛋白 I 与心脏质量、替代性纤维化及预后有关^[11]。肌钙蛋白慢性升高使得伴有其他疾病而怀疑急性冠脉综合征的患者的诊断不明确。ESC 在非 ST 段抬高型心肌梗死患者的指导方针中推荐,只有在肌钙蛋白浓度至少有 20% 的相对变化时,或者肌钙蛋白浓度至少有五倍于 99 个百分位以上的情况时才建议进行侵入性治疗。

急性和慢性心肌损伤潜在的病理生理机制不同致肌钙蛋白变化差异。急性心肌损伤是指患者没有明显心肌缺血的表现,但肌钙蛋白浓度存在升高和或下降。而慢性心肌损伤的肌钙蛋白浓度在连续化验中保持不变。目前这种分类基于专家共识,而不是来自前瞻性临床试验的证据,因此存在争议。虽然这种定义已被科研采用,但目前还很少应用于临床诊断中。

3 T2MI 与非缺血性心肌损伤伴坏死的鉴别

区分 T2MI 与非缺血性心肌损伤伴坏死是另一个具有挑战性的问题。非缺血性心肌损伤在重症患者中很常见,例如肺炎继发菌血症。合并多种复杂并发症的患者易发生 T2MI,而病情单一的患者很少出现。例如,中年男性既往否认冠心病,没有动脉粥样硬化

危险因素,入院时严重感染有全身脓毒症,在没有心肌缺血症状或心电图变化的情况下,肌钙蛋白通常会升高。但患者是由于脓毒症的直接毒性效应引起心肌损伤,因此不能诊断为 T2MI。

如前所述,非缺血原因继发心肌坏死的患者诊断为心肌损伤伴坏死,通常继发于危重疾病。电解质严重紊乱、急性肾功能不全、低血压、心动过速、循环儿茶酚胺升高或者炎症因子如肿瘤坏死因子- α 水平升高等均可致心肌损伤^[12]。如果此类患者出现心肌缺血症状或心电图缺血性的改变,或有严重的冠状动脉疾病,则临床医生可能很难判断患者是否为心肌坏死或 T1MI 及 T2MI。但无论肌钙蛋白是急性升高还是慢性升高都表明预后不佳^[13]。如果有一种生物标志物能够准确地识别斑块破裂并因此明确是否需要行冠状动脉造影和可能的介入干预,或者用于明确 T2MI 的诊断,将有利于临床医生制定治疗方案。不幸的是,目前还没有这样的生物标志物,但如上文所指出的关于临床诊断标准的研究还在进行中^[2]。T2MI 和非缺血性心肌损伤伴坏死之间通常没有直接的治疗意义。一旦病情危及生命,临床医生均应确定是否需要冠状动脉造影或心肌灌注显像来明确心肌受损情况。

如果病情危重的患者既往有冠状动脉疾病或动脉粥样硬化的高危因素,患者是否有心肌损伤或 T2MI 则很难明确。应考虑的因素包括与心肌缺血相关的症状或新出现的心电图改变,如连续 2 个相邻导联的 ST 段压低 >0.5 mm 以及肌钙蛋白测量有持续上升或下降的趋势,而不是较静态的升高模式。如果肌钙蛋白升高而没有动态变化,更可能诊断为心肌损伤伴坏死,例如慢性肾功能衰竭患者伴肌钙蛋白的升高。

如果怀疑是 T2MI,那患者是否应该行冠状动脉造影;是否服用 P2Y₁₂ 受体抑制剂、阿司匹林及抗血栓药物;是否应用 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、他汀类药物、雷诺拉嗪或硝酸酯类等药物治疗,目前还缺乏明确的临床指南来指导治疗方案。所以迫切需要涉及 T2MI 或心肌损伤的临床研究来帮助区分这两种疾病,并明确治疗价值。总之仔细权衡临床状况对指导 T2MI 或非缺血性心肌损伤伴坏死患者的进一步诊断和治疗具有重要意义。

4 T2MI 与心肌损伤的临床特点和预后

在临床中引入超敏肌钙蛋白测定和较低的诊断阈值可能会导致 T2MI 或心肌损伤患者的人数不成比例地增加^[14]。之前大多数研究没有应用超敏肌钙蛋白测定,这可能低估了心肌损伤和 T2MI 的发生率。因此,临床医生迫切需要了解 T2MI 的发病机制、诊断、治疗和预后评估。现阶段关于 T2MI 的研究报道较少,长期预后的文章更少。2017 年 11 月《Circulation》杂志在线发表的一项回顾性研究^[15],评

估 T2MI 和心肌损伤患者的长期预后,并探讨其风险分层。英国爱丁堡大学的专家同一家三级医院心脏中心连续入选肌钙蛋白增高的 2 122 例住院患者,应用心肌梗死的第三次全球通用定义对 T1MI 和 T2MI 进行判断。心肌损伤则是指存在肌钙蛋白升高,但同时缺乏任何心肌缺血的表现和证据。研究主要终点是全因死亡;次要终点为主要心血管事件,包括非致死性心肌梗死和心源性死亡以及非心血管死亡。研究还采用 COX 回归模型,通过病因类别风险比例进一步评估 T1MI 或 T2MI 或心肌损伤的竞争风险。结果显示诊断为 T1MI、T2MI 及心肌损伤者分别为 1 171 例、429 例和 522 例。三组患者基础临床情况、治疗药物均有不同。与 T1MI 患者相比,T2MI 和心肌损伤患者的年龄更大、男性比例较低、贫血较多、肾功能不全更常见。T2MI 的患者中存在既往血运重建的比例较高。治疗过程中,两组中给予降压、降脂和抗凝治疗的比例相似,差异无统计学意义,但 T2MI 及心肌损伤患者中使用华法林及静脉利尿剂比例更高。引起 T2MI 的常见病因为心律失常、失代偿性心力衰竭、肺炎和股骨骨折,这些结果表明,T2MI 和心肌损伤患者的临床状况较 T1MI 患者更差。另外一项关于 T2MI 的研究^[16],评估了 T1MI 和 T2MI 患者在临床表现、治疗和预后方面的差异。采用倾向评分匹配的方法,对 T2MI 患者与 T1MI 患者的临床资料进行比较,结果 T1MI 13 829 例,T2MI 1 091 例。T2MI 患者年龄较大、多为女性、危险因素较多、伴发疾病较多和 ST 段抬高较少。与 T1MI 相比较,T2MI 患者出现典型胸痛的频率较低,但合并心房颤动和贫血的发生率较高,很少应用 PCI 和抗血小板治疗。匹配的 T2MI 患者与 T1MI 患者的住院死亡率和 1 年死亡率无显著性差异。T2MI 患者的症状不典型,使用抗凝药物、血小板抑制剂或 PCI 率均不如 T1MI,但与 T1MI 患者的并发症发生率和死亡率相近。

综上所述,认识到第四版心肌梗死通用定义缺乏精准的治疗方案。由于 T2MI 和急性心肌损伤之间存在重叠部分,因此临床上明确区分两者仍有困难^[7]。同样,在缺乏公认定义的情况下,很难对不同的医疗保健系统进行标准化的评估,以确定这些患者的治疗策略或预防治疗的有效性。因此,迫切需要更多的临床研究,以指导和规范心肌梗死患者的诊治,改善患者的预后。

参考文献

- [1] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *Glob Heart*, 2018, 13(4):305-338.
- [2] Saaby L, Poulsen TS, Høsbond S, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction [J]. *Am J Med*, 2013, 126(9):789-797.
- [3] Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) sub-

- study[J]. *Circulation*, 2012,125(13):1605-1616.
- [4] Chen JF, Smilowitz NR, Kim JT, et al. Medical therapy for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery [J]. *Int J Cardiol*, 2019,279: 1-5.
- [5] Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous[J]. *Atherosclerosis*, 2012,222(1):191-195.
- [6] Samman TA, Sandesara P, Hayek SS, et al. High-sensitivity troponin I levels and coronary artery disease severity, progression, and long-term outcomes[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018,7(5):e007914.
- [7] Alpert JS, Thygesen KA, White HD, et al. Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: review and commentary[J]. *Am J Med*, 2014,127(2):105-108.
- [8] White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011,57(24):2406-2408.
- [9] Park KC, Gaze DC, Collinson PO, et al. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(14):1708-1718.
- [10] Costabel JP, Burgos LM, Trivi M. The significance of troponin elevation in atrial fibrillation[J]. *J Atr Fibrillation*, 2017,9(6):1530.
- [11] Chin CW, Shah AS, McAllister DA, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(34):2312-2321.
- [12] Chapman AR, Adamson PD, Mills NL. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice [J]. *Heart*, 2017,103(1):10-18.
- [13] Vasile VC, Chai HS, Abdeldayem D, et al. Elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with sepsis [J]. *Am J Med*, 2013, 126(12):1114-1121.
- [14] Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care[J]. *Eur Heart J*, 2012,33(18):2252-2257.
- [15] Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury [J]. *Circulation*, 2018, 137(12):1236-1245.
- [16] Radovanovic D, Pilgrim T, Seifert B, et al. Type 2 myocardial infarction: incidence, presentation, treatment and outcome in routine clinical practice[J]. *J Cardiovasc Med*, 2017,18(5):341-347.

收稿日期:2019-05-13

多层螺旋 CT 在经导管主动脉瓣植入术前评估中的研究进展

蒲华霞 彭礼清

(四川大学华西医院放射科,四川 成都 610041)

【摘要】经导管主动脉瓣植入术(TAVI)是外科高风险重度主动脉瓣狭窄的最重要的替代治疗手段。在 TAVI 术前,多层螺旋 CT 在患者筛选、选择最佳人工瓣膜型号以及规划手术入路方面起着重要作用。多层螺旋 CT 能在三维重建后精确评价主动脉瓣环、主动脉根部及毗邻结构、入路血管和预测最佳造影投射角度,可有效降低 TAVI 术后瓣周漏、冠状动脉开口阻塞及入路血管并发症等的发生率。现就多层螺旋 CT 在 TAVI 术前评估中的价值、优势及不足做一全面综述。

【关键词】经导管主动脉瓣植入术;主动脉瓣重度狭窄;多层螺旋 CT

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.024

Preoperative Evaluation of Transcatheter Aortic Valve Implantation with Multi-detector Computed Tomography

PU Huaxia, PENG Liqing

(Department of Radiology, West China of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is the most important alternative treatment for surgical high-risk severe aortic stenosis. Multi-detector computed tomography (MDCT) plays an important role in the screening of eligible patients, in choosing the optimal prosthesis size and planning the access route before TAVI. MDCT can accurately evaluate the aortic annulus, the aortic root and its adjacent structures, the vascular access route, and predict the optimal fluoroscopic projection angle by 3D volume-rendered reconstruction, which can effectively reduce the incidence of paravalvular leakage, coronary ostium occlusion and vascular complications of TAVI. We comprehensively review the values, advantages and disadvantages of MDCT in the preoperative evaluation in TAVI.

【Key words】 Transcatheter aortic valve implantation; Severe aortic stenosis; Multi-detector computed tomography

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81601462);四川省科技厅支撑计划项目(2016FZ0107);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16ZD013)

通讯作者:彭礼清, E-mail: pengliqing@wchscu.cn