

2 型心肌梗死诊断及预后的研究进展

张晓 姬红梅 高洁 董心莹 刘胜因 韩宇 尹心心 蒋丽军 王甲莉 陈玉国

(山东大学齐鲁医院急诊科 山东省急危重症临床医学研究中心 山东省急危重症防治工程实验室 山东省急危重症国际科技合作基地 教育部急危重症医药基础创新中心, 山东 济南 250012)

【摘要】 2 型心肌梗死是由氧供需不匹配造成的缺血性心肌损伤, 多见于老年人和女性, 合并症较多, 大多在心脏科以外的科室被发现, 且预后较差。在临床诊疗过程中, 2 型心肌梗死并未被广泛接受, 也未有公认的诊断标准。近年来关于 2 型心肌梗死的诊断与预后方面的研究一直是国际讨论的热点, 现总结近年来关于 2 型心肌梗死诊断及预后方面的研究进展, 以为后续的研究及临床实践提供参考。

【关键词】 2 型心肌梗死; 诊断; 预后

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.06.008

Diagnosis and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction

ZHANG Xiao, JI Hongmei, GAO Jie, DONG Xinying, LIU Shengnan, HAN Yu, YIN Xinxin, JIANG Lijun, WANG Jiali, CHEN Yuguo

(Department of Emergency, Qilu Hospital of Shandong University, Shandong Province Emergency and Critical Care Clinical Medical Research Center, Shandong Province Emergency and Critical Care Engineering Laboratory, Shandong Province International Science and Technology Cooperation Base for Critical Illness, Ministry of Education Basic Innovation Center for Critical Care Medicine, Jinan 250012, Shandong, China)

【Abstract】 Type 2 myocardial infarction is an ischemic myocardial injury caused by the mismatch of oxygen supply and demand. It is more common in the elderly and women with more complications and is mostly found in departments other than cardiology, and the prognosis is poor. Type 2 myocardial infarction is not a widely accepted entity in clinical practice, and there are no recognized diagnostic criteria. In recent years, research on the diagnosis and prognosis of type 2 myocardial infarction has been a hot topic in the world. This paper summarizes the recent research progress on the diagnosis and prognosis of type 2 myocardial infarction to provide a reference for subsequent research and clinical practice.

【Keywords】 Type 2 myocardial infarction; Diagnosis; Prognosis

2 型心肌梗死 (type 2 myocardial infarction, T2MI) 是由氧供需不匹配造成的缺血性心肌损伤而无冠状动脉粥样硬化血栓形成, 这种供氧/需氧失衡的病理生理机制有很多, 如贫血、低氧血症、高血压、心律失常、低血压、自发性冠状动脉夹层、冠状动脉栓塞和冠状动脉痉挛等^[1]。近年来, 高敏心肌肌钙蛋白 (high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTn) 的广泛使用以及各种临床研究的开展提高了人们对于 T2MI 的认识。有研究^[2]指出, 可以通过一种易于在临床实践中使用的算法来改善对 T2MI 的诊断和危险分层。尽管 T2MI 的短期和长期预后不良, 但目前尚未有可靠的临床实践指南说明如何管理这一实体^[3]。现阐述最近几年

T2MI 的诊断及预后的研究进展, 为临床医生及研究人员提供新思路。

1 诊断

在第四版心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 通用定义中, T2MI 的诊断标准为心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 升高或降低至少一次超过正常值上限第 99 百分位数且存在与冠状动脉粥样硬化斑块破裂血栓形成无关的心肌缺血的证据, 即 ≥ 1 个以下表现: (1) 急性心肌缺血的症状; (2) 新发缺血性心电图改变; (3) 新出现的病理性 Q 波; (4) 影像学提示与缺血一致的新发存活心肌活力丧失或节段性室壁运动异常^[1] (图 1)。

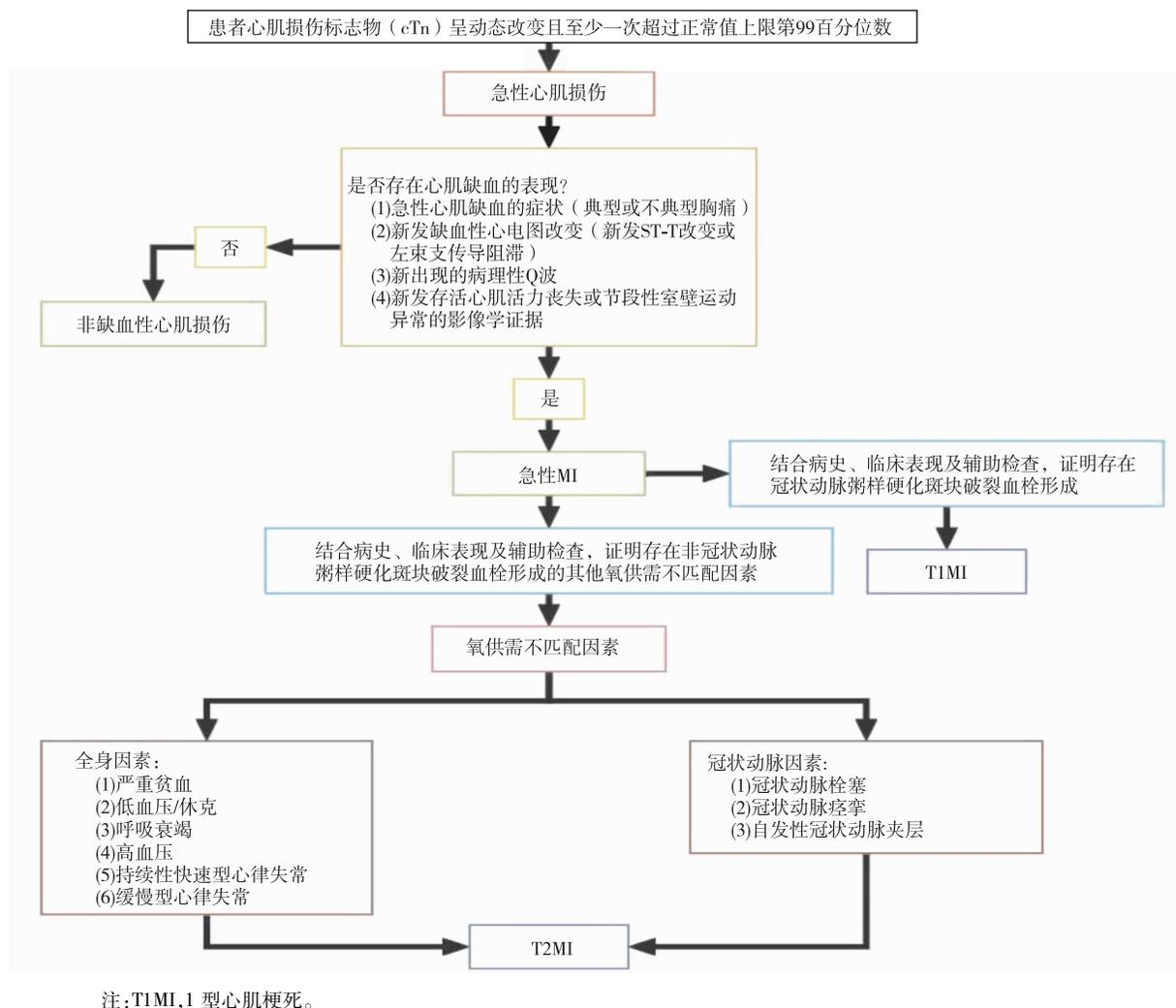


图1 T2MI 诊断流程图

1.1 国际疾病分类与心肌缺血证据

2017年10月世界卫生组织提出了T2MI的国际疾病和相关健康问题统计分类第十版(ICD-10)编码:I21.A1,该编码在国外临床工作中已得到推广^[4]。此编码的出现对于将T2MI从其他类型的MI中区分出来起到一定作用,但不能准确识别T2MI。有研究^[5]显示,在未接受ICD编码的cTn升高的患者中,约17%被判定为急性MI,大多数为T2MI。相反,在那些收到ICD编码的人中,相当一部分被编码为T2MI的患者实际上是非缺血性心肌损伤,T2MI产生漏诊或误诊率较高。然而对于临床工作人员而言,区分非缺血性心肌损伤与T2MI是有难度的。Sandoval等^[6]对1640例连续检测hs-cTnI的急诊科患者的研究显示,约90%被判定为1型心肌梗死(type 1 myocardial infarction, T1MI)的患者有支持心肌缺血的客观证据,相当大比例的T2MI诊断是用主观标准(仅有症状)来确定的。相较于T1MI典型的胸痛,T2MI以呼吸困难、头晕等不典型症状较多见^[7]。明确T2MI的客观指标将会大大提高其诊断的准确性,有助于识别T2MI的高危人群。

1.2 影像学检查

近年来,各种冠状动脉和心脏有创/无创检查的应用使得MI的诊断更加高效,如冠状动脉造影、心脏磁共振、冠状动脉CT血管成像等,然而目前并没有前瞻性研究评价这些检查方法在T2MI中的使用时机和对于预后的影响。在DEMAND-MI研究^[8]中,对T2MI患者分别进行冠状动脉和心脏有创/无创检查,结果显示7%的非T2MI被区分出来,2/3的T2MI患者有冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD),1/3的患者左心功能不全,少于50%的患者在影像上有心肌瘢痕或局部室壁运动异常。另一项研究^[9]使用冠状动脉CT血管成像对T1MI和T2MI患者进行定量斑块分析,发现低密度斑块是T1MI的独立预测因子。

1.3 预测因素

对于T2MI的预测因素的探索或许将会有助于增加其确诊的概率,对未来管理方案的制定提供思路。Wereski等^[10]对High-STEACS试验进行了二次分析,结果显示高龄、既往有CAD史、高脂血症、糖尿病、肌酐浓度升高的患者更易发生T2MI,性别对T2MI无显

著预测作用。既往 T2MI 史是患者未来发生 T2MI 的最强预测因子,存在既往 T2MI 史的患者未来发生 T2MI 的风险增加,其中 7% 的患者未来发生了 T2MI。另一项研究^[11]显示,不同的年龄分段、慢性阻塞性肺疾病病史和较低的基线高密度脂蛋白胆固醇水平是 T2MI 的独立预测因素。

1.4 生物标志物及诊断模型

对反映 T2MI 病理生理过程的生物标志物的研究将有助于其诊断和快速鉴别诊断。有研究^[12]表明,hs-cTnI 的使用使 T2MI 的诊断率提高了 22%。Pandey 等^[13]评估了 cTnT 峰值和肌酸激酶同工酶 MB (creatin kinase-MB, CK-MB) 峰值比值在区分 T1MI 和 T2MI 方面的作用,结果显示 T2MI 组 cTnT/CK-MB 峰值比值高于 T1MI 组,此方法是否可以用于 T2MI 的诊断仍需要前瞻性的探索。在 Reaction-US 试验^[14]中, T2MI 组的 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 中位数显著高于 T1MI (1 047.1 pg/mL vs 362.4 pg/mL)。Putot 等^[15]以急诊科 2 830 例患者为研究人群,讨论了 C 反应蛋白/cTnI 比值在区分 T1MI 和 T2MI 中的价值,结果强调, T2MI 患者 C 反应蛋白水平较高, T1MI 患者的 cTn 峰值较 T2MI 高出约 8 倍 (8.2 μg/L vs 0.8 μg/L), 该比值在区分 T1MI 和 T2MI 方面非常有效 (AUC = 0.84), 或许将有希望应用于临床实践。Bormann 等^[16]以 254 例非 ST 段抬高型心肌梗死患者为研究对象,发现髓系相关蛋白 8/14 可独立于 hs-cTnI 预测 T2MI (OR = 2.13, 95% CI 1.16 ~ 3.92)。

在 CHOPIN 研究^[17]中,研究者们评估了 cTnI 和肽素 (coopeptin)、C 末端前内皮素-1 (C-terminal proendothelin-1, CT-proET-1)、肾上腺髓质素前体中段肽 (midregional proadrenomedullin, MR-proADM)、中段心房利尿钠肽前体 (midregional proatrial natriuretic peptide, MR-proANP) 和降钙素原对于 T2MI 诊断与预后的预测作用。除 coopeptin (AUC = 0.501) 外,其他生物标志物在区分 T2MI 和 T1MI 方面都比 cTnI (AUC = 0.631) 具有更好的诊断性能,除 cTnI 外的生物标志物均可预测 180 d 的死亡率,不受 T1MI 或 T2MI 诊断的影响^[17]。Nestelberger 等^[18]评价了心肌损伤、内皮功能障碍、心脏应激的血流动力学、内源性应激、斑块不稳定性及血管生成、炎症反应等病理生理过程的 21 个生物标志物在区分 T2MI 和 T1MI 中的作用,最终显示 CT-proET-1、MR-proADM、MR-proANP、生长分化因子 15 对 T2MI 的早期鉴别具有一定帮助,但测试的血管生物标志物没有一个具有显著的诊断分辨率。Neumann 等^[19]在对 BACC 研究人群的分析中调查了

一大组生物标志物,确定 4 个生物标志物——载脂蛋白 A-II、NT-proBNP、coopeptin 和 hs-cTnI 作为区分 T1MI 和 T2MI 的最佳生物标志物,模型的内部验证显示 AUC = 0.82。

2 预后

虽然每个研究在研究人群、诊断标准方面各有差异,多数研究表明,与 T1MI 相比, T2MI 的短期与长期预后都不甚乐观,随访 30 d 以内的死亡率为 8% ~ 56%^[20], 5 年死亡率为 73%^[21]。T2MI 大多死于非心血管原因^[22],可能与其区别于其他 MI 亚型的发病机制和合并较多其他疾病有关。一项社区队列研究^[21]中, T2MI 最常见的心血管死因是心力衰竭、卒中和血管疾病,致死性急性 MI 的发生率低于 T1MI。是否存在 CAD 对 T2MI 的预后具有显著影响,存在 CAD 的 T2MI 预后较差。Nestelberger 等^[23]探索是否存在 CAD 对 T2MI 死亡率的影响,结果显示与存在 CAD 的 T2MI 和 T1MI 相比,不存在 CAD 的 T2MI 患者 90 d 死亡率显著降低。有专家建议将自发性冠状动脉夹层、冠状动脉栓塞、冠状动脉痉挛和微血管功能障碍归为 T1MI,因为从病理生理学和临床角度来看,它们与 T1MI 更接近。自发性冠状动脉夹层、冠状动脉栓塞和血管痉挛是急性供给侧梗阻过程,其临床表现和最初的诊断和处理方法类似于 T1MI。同时将 T2MI 进一步细分为有 (Type2A) 或无 (Type2B) 固定冠状动脉狭窄的患者^[24]。Schoepfer 等^[25]据此进行分类,发现在 231 例新的 T2MI 患者中, 45% 为 Type2A, 55% 为 Type2B。两年的随访结局在新的 T2MI 的类别中有很大的不同,与无固定冠状动脉狭窄的 T2MI 患者相比,造影显示存在固定冠状动脉狭窄的预后更差 (25% vs 7.9%)。

2.1 T2 风险评分

T2 风险评分是在来自苏格兰的 High-STEACS 研究^[26]中制定的,该研究是一项阶梯式、整群随机对照试验,并且在单中心连续患者队列和一项前瞻性多中心国际性队列中进行验证。评分包括年龄、缺血性心脏病、心力衰竭、糖尿病、缺血性心电图表现、心率、贫血、估计肾小球滤过率和 cTn 浓度峰值。在衍生队列中, T2 风险评分对主要结局指标 (1 年后全因死亡率或再发 MI) 及次要结局指标 (1 年后的再发 MI 或心血管死亡) 都有良好的预测作用 (AUC: 0.76 vs 0.75), 并且表现优于 GRACE 2.0 评分,在单中心 (AUC: 0.83 vs 0.79) 和多中心 (AUC: 0.74 vs 0.70) 队列中得到了验证。当作为连续变量进行评估时, T2 风险评分的上四分位数用于定义高危患者 (预测事件发生率 > 34%), 下四分位数用于定义低危患者 (预测事

件发生率 <13%)，在衍生队列中，高危患者 1 年后主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)发生率为 51%，在低危患者中为 7%^[26]。T2 风险评分作为一种新的危险分层工具，能够很好地预测 T2MI 患者未来不良心血管事件，有助于识别低风险的患者，且在不同的医疗环境中表现良好，可以帮助临床医生有效地进行目标调查和预防性治疗。

2.2 TARRACO 风险评分

TARRACO 风险评分出自非急性冠状动脉粥样硬化血栓形成患者的 cTn 危险分层评估衍生队列，该队列共有 611 例 T2MI 和心肌损伤患者。评分内容包括 cTnI 浓度和不良心血管事件的 5 个独立临床预测因素：年龄、高血压病史、无典型胸痛症状、呼吸困难和贫血，对预测 180 d 的 MACE(全因死亡、因心力衰竭或 MI 而再次入院)表现出良好的区分性(AUC = 0.74)，在 T2MI 和心肌损伤患者中表现相同(AUC: 0.75 vs 0.74)，UTROPIA 队列外部验证显示结果相似(AUC = 0.71)。将患者分为低风险(0~6 分)和高风险(7~13 分)两组，高风险患者 MACE 发生率是低风险患者的约 5 倍(78.9 次/100 患者年 vs 15.4 次/100 患者年)^[27]。TARRACO 风险评分提供了一种可量化的、客观的危险分层方法，所含变量在临床中易于获得，并在特征良好的队列中得到验证，这对于高危患者的识别以及帮助开发新疗法和策略提供了参考。然而，TARRACO 风险评分在 Murphy 等^[28]的研究中，无论是在预测全因死亡、心源性死亡还是再发 MI 等方面均表现不佳。

2.3 其他评分

GRACE 2.0 评分、TIMI 危险评分、APACHE II 评分等都是临床工作中常用评分。Hung 等^[29]研究发现，GRACE 2.0 评分在预测 T1MI 患者 1 年的全因死亡、MI 和院内死亡方面表现良好，优于在 T2MI 患者中的表现。在苏格兰和瑞典队列中，T2MI 患者的 GRACE 2.0 得分高于 T1MI 患者。T1MI GRACE 2.0 评分的 AUC 分别为 0.83 和 0.85，T2MI GRACE 2.0 评分的 AUC 分别为 0.73 和 0.73，均低于 T1MI 组。另一项在对 359 例 T2MI 患者的 GRACE 评分、TIMI 危险评分和 TARRACO 风险评分进行的直接比较中，TIMI 危险评分和 GRACE 评分对院内(C 统计量: 0.75 vs 0.69)、30 d(C 统计量: 0.67 vs 0.72)、90 d(C 统计量: 0.68 vs 0.74)的心血管死亡均有预测作用，TIMI 危险评分适度预测了 30 d 的 MACE(C 统计量 = 0.61)，GRACE 评分在预测 90 d 的全因死亡方面明显优于定制的 TARRACO 风险评分(AUC: 0.70 vs 0.52)^[28]。来自上海健康医学院附属嘉定区中心医院的研究团

队^[30]发现 APACHE II 评分是重症医学病房机械通气患者发生 T2MI 的独立影响因素。关于 APACHE II 评分能否预测 T2MI 预后，目前尚未有相关的前瞻性研究可供参考。

3 总结与展望

综上所述，T2MI 的诊断需要考虑多方面的因素。更好地了解 T2MI 的预测因素可以促进有针对性地干预，并可能降低该人群未来不良事件的长期风险。许多反映 T2MI 病理生理机制的标志物表现出良好的诊断价值，在结合详细的病史、生命体征、体格检查和标准的实验室检测后，模型的诊断价值有明显提高。然而一些生物标志物如 copeptin、CT-proET-1、MR-proADM 在临床上并不常见，能否广泛用于现实世界仍需要大量的探索。关于 NT-proBNP/cTnI 在鉴别 T1MI 和 T2MI 方面国内已有研究，并显示出较好的诊断价值^[31]，一些炎症指标如 C 反应蛋白、降钙素原和 cTn 等简便、快捷，易于在急诊科获得，这些指标在中国人群中诊断 T2MI 的表现或许会成为未来研究的方向。目前临床上广泛应用的风险预测模型如 GRACE 2.0 评分和 TIMI 危险评分，对 T2MI 有一定的预后预测价值，或许将用于指导 T2MI 的早期治疗；T2 风险评分和 TARRACO 风险评分作为新开发的风险预测评分，在预测 T2MI 死亡和危险分层方面效果可观，但尚未进行全球多中心验证，并未广泛应用。近年来，越来越多的研究关注到了新型生物标志物对急性冠脉综合征早期评估和危险分层的作用，未来仍然需要进行大规模临床研究来探讨这些生物标志物对于 T2MI 的预测价值，并将它们纳入风险预测模型中。

参 考 文 献

- [1] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *Circulation*, 2018, 138(20): e618-e651.
- [2] Merlo AC, Bona RD, Ameri P, et al. Type 2 myocardial infarction: a diagnostic and therapeutic challenge in contemporary cardiology [J]. *Intern Emerg Med*, 2022, 17(2): 317-324.
- [3] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(38): 3720-3826.
- [4] DeFilippis AP, Hall ME. Impact of new ICD codes on acute MI characteristics and outcomes: what you call it matters [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(12): 1254-1256.
- [5] Sandoval Y. Type 2 myocardial infarction: the need to operationalise diagnostic criteria and shift towards clinical trials [J]. *Heart*, 2023, 109(20): 1504-1505.
- [6] Sandoval Y, Smith SW, Sexton A, et al. Use of objective evidence of myocardial ischemia to facilitate the diagnostic and prognostic distinction between type 2 myocardial infarction and myocardial injury [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2020, 9(1): 62-69.
- [7] Knott JD, de Michieli L, Ola O, et al. Diagnosis and prognosis of type 2 myocardial infarction using objective evidence of acute myocardial ischemia: a

- validation study [J]. *Am J Med*, 2023, 136(7):687-693. e2.
- [8] Bularga A, Hung J, Daghm M, et al. Coronary artery and cardiac disease in patients with type 2 myocardial infarction; a prospective cohort study [J]. *Circulation*, 2022, 145(16):1188-1200.
- [9] Meah MN, Bularga A, Tzolos E, et al. Distinguishing type 1 from type 2 myocardial infarction by using CT coronary angiography [J]. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2022, 4(5):e220081.
- [10] Wereski R, Kimenai DM, Bularga A, et al. Risk factors for type 1 and type 2 myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(2):127-135.
- [11] White HD, Steg PG, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on types of myocardial infarction; insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(33):2801-2809.
- [12] Chapman AR, Adamson PD, Shah ASV, et al. High-sensitivity cardiac troponin and the universal definition of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2020, 141(3):161-171.
- [13] Pandey AK, Duong T, Swiatkiewicz I, et al. A comparison of biomarker rise in type 1 and type 2 myocardial infarction [J]. *Am J Med*, 2020, 133(10):1203-1208.
- [14] Nowak RM, Jacobsen G, Christenson RH, et al. Differentiating type 1 and 2 acute myocardial infarctions using the N-terminal pro B-type natriuretic peptide/cardiac troponin T ratio [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(10):1849-1854.
- [15] Putot A, Jeanmichel M, Chagué F, et al. Type 1 or type 2 myocardial infarction in patients with a history of coronary artery disease; data from the emergency department [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12):2100.
- [16] Bormann J, Psyraakis DA, von Jeinsen B, et al. Myeloid-related protein 8/14 and high-sensitivity cardiac troponin I to differentiate type 2 myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 304:144-147.
- [17] Horiuchi Y, Wettersten N, Patel MP, et al. Biomarkers enhance discrimination and prognosis of type 2 myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2020, 142(16):1532-1544.
- [18] Nestelberger T, Boeddinghaus J, Lopez-Ayala P, et al. Cardiovascular biomarkers in the early discrimination of type 2 myocardial infarction [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(7):771-780.
- [19] Neumann JT, Weimann J, Sörensen NA, et al. A biomarker model to distinguish types of myocardial infarction and injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(8):781-790.
- [20] Šerpytis R, Lizaitis M, Majauskienė E, et al. Type 2 myocardial infarction and long-term mortality risk factors: a retrospective cohort study [J]. *Adv Ther*, 2023, 40(5):2471-2480.
- [21] Raphael CE, Roger VL, Sandoval Y, et al. Incidence, trends, and outcomes of type 2 myocardial infarction in a community cohort [J]. *Circulation*, 2020, 141(6):454-463.
- [22] Raphael CE, Roger VL, Sandoval Y, et al. Causes of death after type 2 myocardial infarction and myocardial injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(4):415-416.
- [23] Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, et al. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(13):1558-1568.
- [24] de Lemos JA, Newby LK, Mills NL. A proposal for modest revision of the definition of type 1 and type 2 myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2019, 140(22):1773-1775.
- [25] Schoepfer H, Nestelberger T, Boeddinghaus J, et al. Effect of a proposed modification of the type 1 and type 2 myocardial infarction definition on incidence and prognosis [J]. *Circulation*, 2020, 142(21):2083-2085.
- [26] Taggart C, Monterrubio-Gómez K, Roos A, et al. Improving risk stratification for patients with type 2 myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(2):156-168.
- [27] Cedié G, Sandoval Y, Sexter A, et al. Risk estimation in type 2 myocardial infarction and myocardial injury: the TARRACO risk score [J]. *Am J Med*, 2019, 132(2):217-226.
- [28] Murphy SP, McCarthy CP, Cohen JA, et al. Application of the GRACE, TIMI, and TARRACO risk scores in type 2 myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(3):344-345.
- [29] Hung J, Roos A, Kadesjö E, et al. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(26):2552-2561.
- [30] 王星雨, 胡思琪, 李武林, 等. ICU 机械通气患者发生 2 型心肌梗死的影响因素研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(2):39-43.
- [31] 李一德, 余颖芳, 吴先明, 等. N 端 B 型钠尿酸前体和肌钙蛋白 I 比值鉴别 1 型和 2 型心肌梗死的诊断价值研究 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2019, 14(12):1206-1208, 1218.

收稿日期:2024-02-08