

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.04.011
文章编号: 1005-8982 (2019) 04-0053-05

血小板平均容积对急性非 ST 段抬高型心肌梗死 介入治疗患者长期预后的影响 *

张琳, 孙志军, 于彤彤, 宋佳, 何东旭, 田春阳, 孙兆青

(中国医科大学附属盛京医院 心血管内科, 辽宁 沈阳 110020)

摘要:目的 探讨血小板平均容积对急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 介入治疗患者长期预后的影响。**方法** 选取 2010 年 1 月—2014 年 10 月在中国医科大学附属盛京医院确诊为 NSTEMI 且行经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗的 885 例患者。基于血小板平均容积 (MPV) 水平, 将患者分为低 MPV 组 756 例 (MPV < 10.94 fl) 和高 MPV 组 129 例 (MPV ≥ 10.94 fl)。通过单因素及多因素 Cox 回归分析, 研究 MPV 对 NSTEMI 行 PCI 治疗患者预后的影响。**结果** 平均随访 30.9 个月, 与低 MPV 组比较, 高 MPV 组全因死亡及心源性死亡率更高 ($P < 0.05$); 多因素校正后 Cox 分析显示, 高 MPV 是行 PCI 的 NSTEMI 患者全因死亡 [$\hat{HR} = 1.390$ (95% CI: 1.130, 1.710), $P = 0.002$] 及心源性死亡 [$\hat{HR} = 1.306$ (95% CI: 1.027, 1.662), $P = 0.030$] 事件的危险因素; Kaplan-Meier 生存曲线显示, 高 MPV 组不良心血管事件发生率更高, 预后不佳 ($P < 0.05$)。**结论** MPV 是 NSTEMI 患者 PCI 术后不良预后的危险因素。

关键词: 心肌梗死 / 心肌梗塞; 冠状动脉疾病; 血小板; 预后

中图分类号: R543.3

文献标识码: A

Influence of mean platelet volume on long-term outcomes among patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention*

Lin Zhang, Zhi-jun Sun, Tong-tong Yu, Jia Song, Dong-xu He, Chun-yang Tian, Zhao-qing Sun
(Department of Cardiovascular Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110020, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of mean platelet volume on long-term outcomes among patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. **Methods** A total of 885 NSTEMI patients underwent PCI in our hospital from January 2010 to October 2014 were selected. According to the baseline MPV values, 885 NSTEMI patients were divided into two groups: low MPV group ($n = 756$ MPV < 10.94 fl) and high MPV group ($n = 129$ MPV ≥ 10.94 fl). Univariate and multivariate Cox regressions were established to analyze influence of MPV on the prognosis of such patients. **Results** After 30.9-month follow-up time, compared with low MPV group, the rates of all-cause mortality and cardiac mortality in high MPV group were higher. Multivariate analysis showed high MPV was a risk factor of all-cause mortality [$\hat{HR} = 1.390$, (95% CI: 1.130, 1.710), $P = 0.002$] and cardiac mortality [$\hat{HR} = 1.306$, (95% CI: 1.027, 1.662), $P = 0.030$]. The Kaplan-Meier survival curve showed high MPV group had the higher incidences of major adverse

收稿日期: 2018-08-05

* 基金项目: 辽宁省科技厅科学技术计划项目 (No: 2011225020)

[通信作者] 孙兆青, E-mail: sunzhaoqing@vip.163.com; Tel: 18940258076

cardiac events. **Conclusions** MPV is an independent risk factor of poor prognosis after PCI for NSTEMI patients.

Keywords: myocardial infarction; coronary artery disease; blood platelets; prognosis

近年来,冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)的发病率逐年升高,成为危害人类健康及影响人类生活质量的主要疾病,尤其是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是改善急性心肌梗死患者预后的主要方法之一,但对高危患者,PCI术后不良事件发生率仍较高。血小板在冠状动脉血栓形成中扮演重要角色,血小板平均容积(mean platelet volume, MPV)作为血小板容积的一项重要参数,是评估血小板活性的重要指标^[1-2]。有研究发现,容积大的血小板较容积小的活性更强,更易形成栓^[3-5]。既往研究表明,较高的MPV与冠心病的发病相关,且多项研究显示,MPV升高是ST段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者PCI术后长期预后的危险因素^[6-9]。亦有研究表明,对行PCI的急性非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者,MPV升高与其预后的不良事件相关^[10],但其样本量较小,得出结论局限性大,故在此基础上开展本研究,证明其结论更具准确性。本研究旨在评估MPV对NSTEMI患者PCI术后长期预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年1月—2014年10月在中国医科大学附属盛京医院确诊为NSTEMI并行PCI且临床病史资料完整的885例患者。其诊断和治疗依据符合中华医学会《非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》^[11]。排除标准:①严重肝肾疾病;②甲状腺疾病或其他代谢性疾病(糖尿病除外);③血液系统疾病;④急性感染;⑤脾切除;⑥恶性肿瘤;⑦1周内接受过输血、手术或烧伤、创伤。本研究通过本院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意。

1.2 方法

收集纳入患者的临床病例资料(包括疾病史、危险因素、体格检查、实验室指标、冠状动脉介入指标及用药情况等)。所有实验室指标为入院当日或次日清晨空腹取肘中静脉血检测的结果,将抽得的静脉血标本置于含有乙二胺四乙酸二钾的标准管中,室温下存放,120 min内检测完毕。MPV采用中国医科大学

附属盛京医院检验中心光学光散射计数的DxH800自动化血液计数器(美国贝克曼公司)测量,120 min内检测完毕。心脏超声数据结果均为患者入院后首次检查结果。由2位经验丰富的内科介入医师评估冠状动脉狭窄程度。所有术式及术中处置由术者决定,术中所选用支架均为第2代药物涂层支架。2015年10月对出院后的患者或其家属进行电话随访,随访内容为出院后至随访时是否发生主要心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE),出院后是否规律服用阿司匹林、氯吡格雷/替格瑞洛、他汀、 β 受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素II受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)药物情况。主要心血管不良事件为全因死亡、心源性死亡、非致死性心肌梗死及非计划再次血运重建。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)确定的MPV预测全因死亡的最佳界值为10.94 fl,将患者分为低MPV组756例(MPV<10.94 fl)和高MPV组129例(MPV \geq 10.94 fl)。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用独立样本 t 检验;偏正态分布计量资料以中位数和四分位数间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较用秩和检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。以全因死亡为状态变量,MPV为检验变量,应用ROC曲线来评估MPV对全因死亡的预测价值。影响MACE的因素采用单因素、多因素Cox回归分析,单因素分析中有统计学意义的指标将被纳入多因素Cox回归模型,多因素Cox回归分析采用进入法。生存分析采用Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验,所有检验均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MPV对全因死亡预测的ROC曲线

MPV预测全因死亡的最佳截点为10.94 fl, [HR=0.625 (95% CI: 0.503, 0.747) $P=0.022$], 敏感性为41.4%, 特异性为86.3%。见图1。

2.2 两组临床资料比较

两组患者血小板计数比较,差异有统计学意义($P<0.05$);其余指标比较,差异均无统计学意义

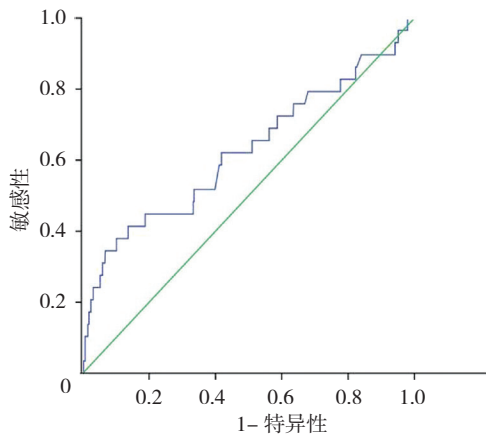


图 1 MPV 对全因死亡预测的 ROC 曲线

($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 两组长期预后比较

两组全因死亡、心源性死亡率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而非致死性心肌梗死、非计划再次血运重建比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 两组长期预后的 Cox 回归分析

单因素分析显示, 入院高 MPV 为行 PCI 的 NSTEMI 患者发生全因死亡及心源性死亡的危险因素 ($P < 0.05$) (见表 3)。多因素校正后, Cox 回归分析显示, 高 MPV 是行 PCI 的 NSTEMI 患者术后发生全因死亡及心源性死亡的危险因素 ($P < 0.05$) (见表 4)。

表 1 两组临床资料比较

组别	n	男 例 (%)	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压 例 (%)	糖尿病 例 (%)	吸烟 例 (%)	陈旧性心肌梗死 例 (%)	既往 PCI 例 (%)	高脂血症 例 (%)
低 MPV 组	756	505 (66.8)	62.45 ± 11.78	458 (60.6)	302 (39.9)	369 (48.8)	62 (8.2)	63 (8.3)	534 (70.6)
高 MPV 组	129	92 (71.3)	61.85 ± 10.63	82 (63.6)	50 (38.8)	73 (56.6)	9 (7.0)	10 (7.8)	95 (73.6)
χ^2/t 值		1.025	0.541	0.412	0.065	2.668	0.224	0.049	0.485
P 值		0.311	0.589	0.521	0.799	0.102	0.636	0.824	0.486

组别	n	入院肌酐 / ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	入院血红蛋白 / (g/L , $\bar{x} \pm s$)	入院白细胞 / ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	淋巴细胞 / ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	中性粒细胞 / ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	血小板计数 / ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	入院收缩压 / (mmHg , $\bar{x} \pm s$)
低 MPV 组	756	93.34 ± 83.29	133.81 ± 17.47	7.94 ± 2.56	1.84 ± 0.90	5.53 ± 2.38	206.38 ± 60.01	137.91 ± 21.86
高 MPV 组	129	93.48 ± 64.50	132.9 ± 18.60	7.62 ± 2.50	1.88 ± 0.91	5.225 ± 2.36	184.76 ± 51.67	141.6 ± 24.93
t 值		-0.018	0.545	1.346	-0.427	1.339	3.854	-1.735
P 值		0.986	0.586	0.179	0.670	0.181	0.000	0.083

组别	n	入院心率 / (次 /min, $\bar{x} \pm s$)	左室射血分数 / (%, $\bar{x} \pm s$)	三支病变 例 (%)	左主干病变 例 (%)	主动脉内球囊反 搏植入例 (%)	支架个数 [个, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	术前 TIMI2 或 3 级例 (%)
低 MPV 组	756	75.61 ± 14.03	57.77 ± 9.83	267 (35.3)	94 (12.4)	20 (2.6)	2 (1, 3)	2 (0.3)
高 MPV 组	129	74.5 ± 13.17	56.96 ± 10.15	49 (38)	10 (7.8)	4 (3.1)	2 (1, 3)	1 (0.8)
t/ χ^2/Z 值		0.835	0.858	0.341	2.329	0.087	-0.942	0.851
P 值		0.404	0.391	0.559	0.127	0.769	0.346	0.356

组别	n	肌钙蛋白 I / [($\mu\text{g/L}$), M (P ₂₅ , P ₇₅)]	肌酸激酶同工酶 / [(U/L), M (P ₂₅ , P ₇₅)]	术后欣维 宁例 (%)	阿司匹林 例 (%)	氯吡格雷 例 (%)	替格瑞洛 例 (%)	他汀 例 (%)	ACEI/ARB/ β 阻滞剂 例 (%)
低 MPV 组	756	0.73 (0.22, 5.69)	19 (13.00, 44.80)	219 (29.0)	730 (96.6)	721 (95.4)	13 (1.7)	720 (95.2)	453 (59.9)
高 MPV 组	129	0.67 (0.19, 8.39)	20 (12.50, 57.80)	28 (21.7)	126 (97.7)	124 (96.1)	2 (1.6)	123 (95.3)	73 (56.6)
Z/ χ^2 值		-0.456	-0.118	2.889	0.431	0.145	0.019	0.003	0.507
P 值		0.648	0.906	0.089	0.511	0.703	0.891	0.956	0.476

表 2 两组长期预后比较 例 (%)

组别	n	全因死亡	心源性死亡	非致死性心肌梗死	非计划再次血运重建
低 MPV 组	756	17 (2.2)	15 (2.0)	19 (2.5)	47 (6.2)
高 MPV 组	129	12 (9.3)	9 (7.0)	5 (3.9)	6 (4.7)
χ^2 值		17.299	10.411	0.776	0.480
P 值		0.000	0.001	0.378	0.488

表 3 高 MPV 预后影响因素的单因素 Cox 回归分析

因素	HR	95% CI		P 值
		下限	上限	
全因死亡	1.387	1.128	1.704	0.002
心源性死亡	1.318	1.043	1.667	0.021
非致死性心肌梗死	1.200	0.938	1.535	0.146
非计划再次血运重建	1.000	0.842	1.189	0.996

表 4 高 MPV 预后影响因素的多因素 Cox 回归分析

因素	HR	95% CI		P 值
		下限	上限	
全因死亡	1.390	1.130	1.710	0.002
心源性死亡	1.306	1.027	1.662	0.030

2.5 两组不同 MPV 值患者的心源性死亡率比较

对 885 例行 PCI 的 NSTEMI 患者随访过程中, 共有 130 例发生 MACE。其中, 全因死亡 29 例, 心源性死亡 24 例。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, 两组不同 MPV 值全因死亡率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。高 MPV 组生存率更低。见图 2、3。

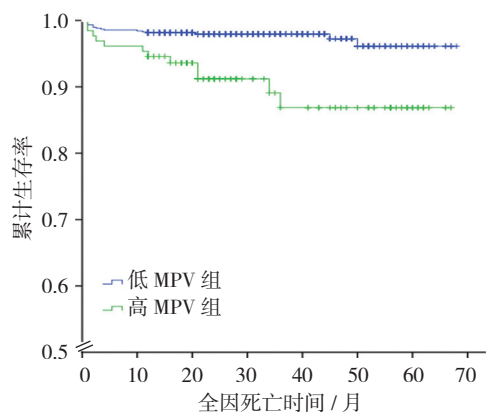


图 2 两组不同 MPV 值患者的全因死亡率比较

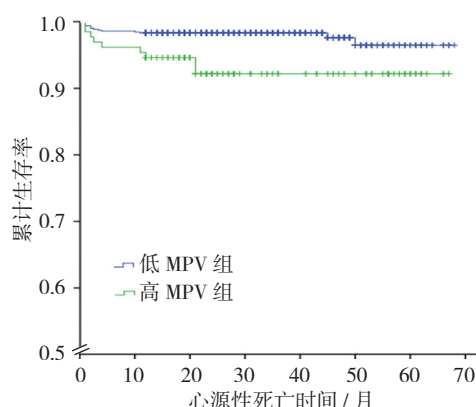


图 3 两组不同 MPV 值患者的心源性死亡率比较

3 讨论

近些年来, 人们逐渐意识到 ACS 带来的危害, 其主要中心环节是冠状动脉粥样斑块破裂、血小板激活、血小板-血管内皮黏附、血小板聚集及凝血系统激活, 形成血小板-纤维斑块。血小板是骨髓成熟的巨核细胞胞质裂解脱落下来的具有生物活性的小块胞质, 体积小、无细胞核, 平均寿命 7 ~ 14 d。当血管局部破损时, 血小板被激活, 释放出促凝血的血小板颗粒, 因此可通过检测血小板功能反映患者患冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 的可能性。目前反映血小板功能的指标有很多 (如血小板特异性代谢产物、血小板表面受体/蛋白及糖蛋白 II b/ III a 等), 但 MPV 是反应血小板功能更简单、价廉及直观的测量指标, 入院后可通过抽取静脉血取得。国外学者研究发现, 血小板体积一方面反映骨髓中巨核细胞的增生、代谢及血小板生成情况; 另一方面显示循环中血小板的年龄^[12-13]。MPV 作为血小板活化和功能的重要指标之一, 其升高或降低、对 CAD 及 PCI 术后患者具有预测意义。研究表明, 体积大的血小板更具有代谢和酶学活性, 其活化状态及形成血栓能力更强, 因为其能释放更多的 P 选择素、二磷酸腺苷、血栓素 A2 及 α 血栓调节素等促凝物质, 通过蛋白激酶受体状动参与血栓形成和炎症反应^[14]。

既往研究证实, 具有 CAD 危险因素 (吸烟、肥胖、高血压、高血脂及糖尿病) 的患者, 其 MPV 相对于正常人高^[15]。MPV 可作为 CAD 和 ACS 患者冠状动脉疾病的危险因素 (如 HUCZEK 等^[16] 认为 MPV 是行 PCI 的 STEMI 患者心肌再灌注损伤及术后 6 个月死亡的预测因素)。此观点被其他研究者证实, 并发现 MPV 升高亦可作为行 PCI 的 NSTEMI 患者和 CAD

患者不良预后的预测因子^[17-18](例如OZKAN等^[6]的多因素分析中,MPV是≤45岁男性和≤55岁女性发生心肌梗死的危险因素)。EISEN等^[7]研究表明,≥7500例的行PCI的CAD患者中,ACS患者的MPV较CAD更高。PAL等^[19]研究显示,与非ACS患者比较,ACS患者MPV更高。本研究结论与以上研究结果一致,进一步证明MPV在NSTEMI患者预后中的重要作用。国内也曾有少量研究探讨MPV与行PCI治疗NSTEMI患者预后的关系,但样本量较小、局限性大^[10]。本研究纳入更多患者,得出结论一致,更加证明其准确性,为日后临床疾病预测提供更全面的依据。

本研究仍存在以下局限性:①本研究属于单中心回顾性研究,存在选择偏倚和信息偏倚;②没有制定一套标准的测量MPV的方法(包括标本的贮藏温度、抗凝剂的选择及标本采取至测量的时间等);③没有测量已知的炎症标志物(如CRP、红细胞沉降率);④缺乏血小板功能检测(如血栓弹力图);⑤患者入院早期的高MPV、低血小板计数与其不良预后相关,后期是否会发生变化?笔者未收集数据,有待于进一步探索;⑥本研究未搜集患者入院前是否口服抗血小板药物数据,但已有研究表明双联抗血小板治疗不影响MPV水平^[20]。

综上所述,高MPV是NSTEMI患者PCI术后全因死亡和心源性死亡的危险因素之一,对其术后远期预后评估有一定价值。

参 考 文 献:

- [1] CHAN M Y, SUN J L, NEWBY L K, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non ST-elevation myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2009, 23, 119(24): 3110-3117.
- [2] DZIEWIERZ A, SIUDAK Z, DYKLA D, et al. Management and mortality in patients with non-ST-segment elevation vs. ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Kardiologia Pol*, 2009, 67(2): 115-120.
- [3] KANBAY A, TUTAR N, KAYA E, et al. Mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with cardiovascular diseases[J]. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2013(24): 532-536.
- [4] DESAI K N, KRISHNA P, MEGHA S, et al. A study of platelet volume indices (PVI) in patients of coronary artery disease and acute myocardial infarction in tertiary care hospital[J]. *Int J Adv Res* 2013(1): 185-191.
- [5] MARTIN J F, TROWBRIDGE E A, SALMON G, et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration[J]. *Thromb Res*, 1983(32): 443-460.
- [6] OZKAN B, UYSAL O K, DURAN M, et al. Relationship between mean platelet volume and atherosclerosis in young patients with ST elevation myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2012(64): 371-374.
- [7] EISEN A, BENTAL T, ASSALI A, et al. Mean platelet volume as a predictor for long-term outcome after percutaneous coronary intervention[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 36(4): 469-474.
- [8] AKGUL O, UYAREL H, ERGELEN M, et al. Prognostic value of elevated mean platelet volume in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction[J]. *Acta Cardiol*, 2013, 68(3): 307-314.
- [9] RECHCINSKI T, JASINSKA A, FORYS J, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiol J*, 2013, 20(5): 491-498.
- [10] 徐海燕,陈雨.平均血小板体积联合SYNTAX积分评估介入治疗非ST段抬高心肌梗死患者远期预后的价值[J]. *中国心血管病研究*, 2015, 9(13): 9.
- [11] 中华医学会心血管分会.非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353-367.
- [12] KRISTEN S D, MARTIN J F. Megakaryocytes and atherosclerosis[J]. *Clin Sci*, 1992, 82(4): 353-355.
- [13] WU F, ZHANG Z Y. The clinical significance and the changes of blood platelets in the acute cerebral infarction patients[J]. *Henan J Prac Nerv Dis*, 2001, 4(5): 57.
- [14] 邹华玉,李佳蓓.血小板平均体积与冠状动脉病变程度的相关性探讨[J]. *西部医学*, 2009, 2(21): 2.
- [15] COBAN E, OZDOGAN M, YAZI CIOGLU G, et al. The mean platelet volume in patients with obesity[J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(8): 981-982.
- [16] HUCZEK Z, KOCHMAN J, FILIPIAK K J, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(2): 284-290.
- [17] TEKBAS E, KARAA F, ARITERK Z, et al. Mean platelet volume in predicting short-and long-term morbidity and mortality in patients with or without ST-segment elevation myocardial infarction, Scand[J]. *J Clin Lab Invest*, 2011, 71(7): 613-619.
- [18] GONCALVES S C, LABINAZ M, LEMAY M, et al. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcomes after percutaneous coronary intervention Am[J]. *J Cardiol*, 2011, 107(2): 204-209.
- [19] PAL R. Mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes: a supportive diagnostic predictor[J]. *J Clin Diagnostic Res*, 2014, 8(8): 10-13.
- [20] HIGAKI T, KURISU S, WATANABE N, et al. Influence of dual antiplatelet therapy on mean platelet volume in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(3): 269-274.