

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.07.017

文章编号: 1005-8982 (2019) 07-0086-06

D-二聚体对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者 预后的预测价值*

温宗玉, 于彤彤, 武佳科, 宋佳, 何东旭, 焦云娣, 孙志军, 孙兆青

(中国医科大学附属盛京医院 心血管内科, 辽宁 沈阳 110022)

摘要: 目的 评估血浆 D-二聚体水平对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的影响。**方法** 前瞻队列研究, 选取 2015 年 1 月—2016 年 12 月中国医科大学附属盛京医院确诊为急性非 ST 段抬高型心肌梗死并进行择期经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的患者 648 例。根据入院次日血浆 D-二聚体水平分成两组, 低 D-二聚体组和高 D-二聚体组。收集所有患者临床资料、冠状动脉病变情况、冠状动脉介入治疗情况, 以及随访 1 年记录临床终点事件。通过 Cox 回归分析研究血浆 D-二聚体水平对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的影响。**结果** 与血浆低 D-二聚体水平患者比较, 血浆 D-二聚体水平较高患者中男性比例更低、心率更快、肌酐水平更高, 并且患者全因死亡率和心源性病死率更高 ($P < 0.05$)。根据 Cox 分析提示, 血浆中 D-二聚体水平是急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后预测因素 ($P < 0.05$)。**结论** 血浆 D-二聚体水平较高患者长期的全因死亡率及心源性病死率更高, 血浆 D-二聚体水平可以作为预测急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的危险因素。

关键词: 急性非 ST 段抬高型心肌梗死 / 心肌梗塞; 冠状动脉疾病; 预后

中图分类号: R542.22

文献标识码: A

Prognostic value of D-dimer in patients with non-ST-segment myocardial infarction*

Zong-yu Wen, Tong-tong Yu, Jia-ke Wu, Jia Song, Dong-xu He, Yun-di Jiao, Zhi-jun Sun, Zhao-qing Sun
(Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University,
Shenyang, Liaoning 110022, China)

Abstract: Objective To determine the predictive values of D-dimer in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). **Methods** A total of 648 patients with acute NSTEMI admitted in Shengjing Hospital of China Medical University from January 2015 to December 2016 were enrolled for the study. All patients underwent percutaneous coronary intervention. Patients were divided into two groups according to the plasma levels of D-Dimer. Clinical characters and 1 year follow-up were recorded. **Results** Compared with the patients in low D-dimer group, patients in high plasma D-dimer group experienced less male gender, older age, lower total cholesterol level, higher white blood cell and creatinine level. Patients with higher D-dimer suffered increased risk of all-cause deaths and cardiovascular related deaths. Multivariate COX analysis suggested D-dimer was a predictive biomarker in patients with NSTEMI after PCI. **Conclusions** Patients with high levels of plasma d-dimer may be a poor prognostic biomarker on patients with NSTEMI.

Keywords: acute non-ST-segment myocardial infarction/myocardial infarction; coronary artery disease; prognosis

收稿日期: 2018-10-06

* 基金项目: 国家重点研发计划重点专项 (No: 2018YFC1311600)

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

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 作为临床常见急重症之一,存在极高的病死率。近年来,随着器械的改进和手术经验的积累,经皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 已经成为治疗 AMI 患者的有效手段之一,但 AMI 患者预后仍受多方面因素影响。D-二聚体作为特异性的纤溶过程标志物,是评估体内有无血栓形成及纤溶亢进的指标^[1]。有研究表明,D-二聚体与冠状动脉粥样硬化性心脏病 (以下简称冠心病) 存在相关^[2],并且 D-二聚体是稳定型冠心病患者预后的危险因素^[3]。但国内对 D-二聚体对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后预测价值相关研究较少。因此,本文通过分析急性非 ST 段抬高型心肌梗死并进行 PCI 的患者的临床资料及预后情况,研究 D-二聚体对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻队列研究,选取 2015 年 1 月—2016 年 12 月中国医科大学附属盛京医院诊断为急性非 ST 段抬高型心肌梗死并择期完善 PCI 的患者 648 例。其中,男性 440 例,女性 208 例。考虑急诊手术中使用肝素对血浆 D-二聚体水平产生影响,故排除诊断急性非 ST 段抬高型心肌梗死并行急诊 PCI 的患者。同时排除主动脉夹层、已知恶性肿瘤、静脉血栓栓塞、肺栓塞、慢性肝、肾功能不全、正在进行促红细胞生成素治疗、正在进行抗凝治疗、患有免疫结缔组织病、感染的患者。根据所有患者入院次日清晨血浆 D-二聚体水平绘制受试者操作特征 (ROC) 曲线,确定血浆 D-二聚体水平分组界点值为 291 $\mu\text{g/L}$,并分成两组 (低 D-二聚体组 535 例: D-二聚体 $\leq 291 \mu\text{g/L}$; 高 D-二聚体组 113 例: D-二聚体 $>291 \mu\text{g/L}$)。

1.2 研究方法

收集所有患者入院后临床资料,包括年龄、性别、既往病史、实验室指标、冠状动脉病变情况、冠状动脉介入治疗情况以及出院后用药情况。其中,血浆 D-二聚体水平为入院次日清晨空腹抽取外周静脉血通过乳胶免疫比浊法进行检测的结果。术中处置由术者决定,所有患者均置入第 2 代药物涂层支架,冠状动脉血流 TIMI 分级的计算依据现行标准^[4-6]。

1.3 随访

以患者出院为研究起点,通过电话 (包括出院后 1、3、6 及 12 个月) 询问其用药方案及进行规范正

确的用药指导,所有患者都在随访期间坚持抗血小板、 β 受体阻滞剂和 ACEI 治疗等药物治疗。同时收集所有患者门诊住院病历,记录 1 年临床终点事件。终点事件为主要全因死亡和心血管不良事件 (心源性死亡、非致死性心肌梗死、非计划再次血运重建),存活患者随访终点时间为 2017 年 12 月。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,计数资料以频数及百分比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验,两组间生存分析比较采用多因素 Cox 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROC 曲线结果

D-二聚体水平预测患者 1 年全因死亡的最佳分组界点值为 291 $\mu\text{g/L}$,曲线下面积为 0.736, [$\hat{A} = 0.736$ (95% CI: 0.623, 0.848)], $P < 0.05$ 。敏感性为 61.5%,特异性为 83.9%。见图 1。

2.2 两组患者入院基本情况比较

与低 D-二聚体组比较,高 D-二聚体组患者中男性比例更低、心率更快、肌酐水平更高。而其他既往史及实验室检查指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 两组患者冠状动脉病变情况、介入治疗情况及出院用药情况比较

与低 D-二聚体组患者比较,高 D-二聚体组患者出院后使用阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗比例更高,使用阿司匹林联合替格瑞洛抗血小板治疗比

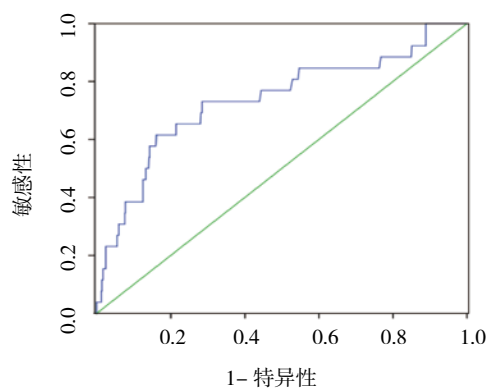


图 1 血浆 D-二聚体水平 ROC 曲线

例更低。而在介入治疗方面，两组患者指标差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2、3。

2.4 两组患者 1 年随访不良事件发生情况比较

同低 D-二聚体组患者比较，高 D-二聚体组患

者全因死亡率更高 (14.2% VS 1.9%)、心源性病死率更高 (11.5% VS 1.3%)。而两组患者非计划血运重建率以及非致死性心肌梗死率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者入院基本情况比较

组别	n	男性例 (%)	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟例 (%)	高血压例 (%)	陈旧性心肌梗死例 (%)	糖尿病例 (%)	既往冠脉介入治疗例 (%)	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	心率 / (次 / min, $\bar{x} \pm s$)
低 D-二聚体组	535	374 (69.9)	62.10 ± 11.24	228 (42.6)	363 (67.9)	39 (7.3)	151 (28.2)	52 (9.7)	139.76 ± 21.81	72.20 ± 13.01
高 D-二聚体组	113	66 (58.4)	66.00 ± 12.27	51 (45.1)	77 (68.1)	13 (11.5)	32 (17.4)	9 (8.0)	138.69 ± 20.49	77.58 ± 15.38
$\chi^2/t/Z$ 值		5.660	-3.110	0.240	0.000	2.240	0.000	0.340	0.490	-1.710
P 值		0.017	0.164	0.624	0.952	0.134	0.984	0.562	0.349	0.007

组别	肌钙蛋白 / [mmol/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	总胆固醇 / [mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	低密度脂蛋白 / [mmol/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	肌酐 / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	白细胞计数 / (×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白 / (×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	血小板计数 / (×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)
低 D-二聚体组	0.67 (0.19, 3.84)	4.54 ± 1.25	2.80 (2.22, 3.38)	80.32 ± 49.24	8.26 ± 2.74	138.47 ± 17.3	207.03 ± 59.14
高 D-二聚体组	0.68 (0.17, 4.03)	4.29 ± 1.01	2.69 (2.08, 3.38)	125.96 ± 116.28	8.64 ± 3.27	125.50 ± 19.80	202.42 ± 66.24
Z/t 值	-0.430	2.300	-0.830	-4.100	-0.870	6.430	0.680
P 值	0.669	0.224	0.406	0.000	0.067	0.157	0.083

表 2 两组患者介入治疗情况比较 例 (%)

组别	n	三支病变	左冠状动脉主干	术前血流 TIMI 2/3 级	术后血流 TIMI 3 级	主动脉球囊反搏术	术后欣维宁使用
低 D-二聚体组	535	142 (78.9)	53 (9.9)	173 (32.3)	535 (100.0)	4 (0.7)	140 (26.2)
高 D-二聚体组	113	38 (21.1)	18 (15.9)	29 (25.7)	113 (100.0)	3 (2.7)	20 (17.7)
χ^2 值		2.330	3.460	1.940	-	1.640	3.590
P 值		0.126	0.063	0.164	-	0.200	0.058

表 3 两组患者出院用药情况比较 例 (%)

组别	n	阿司匹林	氯吡格雷	替格瑞洛	他汀类	β 受体阻滞剂	血管紧张素转换酶抑制剂
低 D-二聚体组	535	535 (100.0)	452 (84.5)	82 (15.3)	526 (98.3)	297 (55.5)	335 (62.6)
高 D-二聚体组	113	113 (100.0)	104 (92.0)	8 (7.1)	113 (100.0)	65 (54.9)	65 (57.5)
χ^2 值		-	4.360	5.310	1.930	1.020	1.020
P 值		-	0.037	0.021	0.165	0.900	0.311

注：在术中使用 IABP 的四格表资料中，存在一个格子的理论频数 <5，为 1.22，故采用 Fisher 确切概率法直接计算累积概率

表 4 两组患者随访 1 年不良事件比较 例 (%)

组别	n	全因死亡	心源性死亡	非计划血运重建	非致死性心肌梗死
低 D-二聚体组	535	10 (1.9)	7 (1.3)	6 (1.1)	21 (3.9)
高 D-二聚体组	113	16 (14.2)	13 (11.5)	3 (2.7)	7 (6.2)
χ^2 值		36.590	32.43	1.600	1.160
P 值		0.000	0.000	0.206	0.281

2.5 全因死亡率和心源性病死率 Cox 多因素分析

血浆 D-二聚体水平影响急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者全因死亡率和心源性病死率,通过 Cox 多因素分析调整性别、年龄、心率、总胆固醇水平、肌酐水平、血红蛋白水平、白细胞计数、左主干病变、

主动脉球囊反搏术植入情况、术后欣维宁使用情况、出院氯吡格雷使用情况、出院替格瑞洛使用情况等变量,得出血浆 D-二聚体水平影响急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者全因死亡率及心源性病死率 ($P < 0.05$)。见表 5、6。

表 5 急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者术后 1 年全因死亡 Cox 多因素分析

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{HR}	95% CI	
						下限	上限
D-二聚体水平	1.622	0.450	13.008	0.000	5.065	2.098	12.231
性别	0.844	0.511	2.729	0.099	2.326	0.854	6.333
入院年龄	0.002	0.023	0.012	0.913	1.002	0.959	1.048
入院心率	0.054	0.012	19.654	0.000	1.055	1.030	1.080
总胆固醇水平	0.031	0.187	0.027	0.87	1.031	0.715	1.488
肌酐水平	0.004	0.002	4.881	0.027	1.004	1.000	1.008
血红蛋白水平	0.000	0.014	0.000	0.988	1.000	0.974	1.027
白细胞水平	0.059	0.054	1.163	0.281	1.060	0.953	1.179
左主干病变	0.360	0.566	0.405	0.525	1.434	0.473	4.349
IABP 植入	0.498	1.092	0.208	0.649	1.645	0.193	13.992
术后欣维宁	-0.180	0.573	0.099	0.753	0.835	0.272	2.567
出院氯吡格雷	0.704	3.166	0.049	0.824	2.021	0.004	1 001.051
出院替格瑞洛	0.992	3.165	0.098	0.754	2.696	0.005	1 333.165

表 6 急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者术后 1 年心源性心源性死亡 Cox 多因素分析

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{HR}	95% CI	
						下限	上限
D-二聚体水平	1.832	0.521	12.375	0.000	6.244	2.250	17.326
性别	0.526	0.582	0.816	0.366	1.692	0.541	5.297
入院年龄	0.003	0.025	0.012	0.912	1.003	0.955	1.053
入院心率	0.045	0.014	10.291	0.001	1.046	1.018	1.076
总胆固醇水平	0.065	0.211	0.094	0.759	1.067	0.705	1.615
肌酐水平	0.003	0.002	2.054	0.152	1.003	0.999	1.007
血红蛋白水平	-0.001	0.016	0.003	0.959	0.999	0.969	1.030
白细胞水平	0.087	0.058	2.229	0.135	1.091	0.973	1.224
左主干病变	0.591	0.595	0.985	0.321	1.806	0.562	5.801
IABP 植入	0.546	1.106	0.244	0.621	1.727	0.198	15.101
术后欣维宁	0.174	0.598	0.084	0.772	1.190	0.368	3.845
出院氯吡格雷	1.069	3.399	0.099	0.753	2.914	0.004	2 280.114
出院替格瑞洛	0.710	3.397	0.044	0.834	2.034	0.003	1 584.257

3 讨论

AMI 是临床公认的危症之一,急性非 ST 段抬高型心肌梗死作为其主要发病形式之一,尽管医疗水平不断发展,其病死率仍高于其他疾病。因此,对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者通过简单、准确的心血管危险分层,识别高危患者显得尤为重要。本研究基于急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者,探讨入院血浆 D-二聚体水平对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的影响。本文发现血浆 D-二聚体水平较高患者中男性比例更低、心率更快、肌酐水平更高,并且全因死亡率、心源性病死率更高。通过单因素分析发现血浆 D-二聚体水平对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后预测具有重要价值,在调整性别、年龄、心率、总胆固醇水平、肌酐水平、血红蛋白水平、白细胞计数等变量后,发现血浆 D-二聚体影响急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后,因此在临床工作中应予以重视。

大量前瞻研究表明,在一般人群^[5-6]和患有房颤患者^[7]中血浆 D-二聚体水平升高可能与血栓形成事件、特别是卒中风险相关。同时有研究证明,D-二聚体是心血管患者预后独立的危险因素^[5,8-9]。MA 等^[10]对选取的行非体外循环冠脉旁路移植术治疗的急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者 203 例进行回顾性队列分析,发现 D-二聚体可以敏感反应急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者非体外循环旁路移植术手术后 90 d 病情变化,检测 D-二聚体水平对临床的及时诊断及临床干预具有积极作用。MUHAMMET 等^[11]对 234 例急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者随访 14.8 个月后发现,死亡患者的血浆 D-二聚体水平明显高于存活患者。同时有研究证明,血浆 D-二聚体和 eGFR 组合可以提高全因和心血管死亡的预测价值^[15]。

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子 X III 交联后,经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,是一个特异性的纤溶过程标志物^[12]。急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者中 D-二聚体水平升高与远期预后之间关系的机制目前尚不清楚。近年来研究显示,血浆 D-二聚体水平较高导致高凝状态可能是潜在内皮功能失调,从而促进动脉粥样硬化疾病的发展^[13]内皮功能障碍导致心血管事件风险增加及心源性病死的机制^[14]。同时较高的 D-二聚体水平可能与多支冠状动脉血管病变患病率相关^[15]。因此,血浆 D-二聚体水平较高可能反应广泛的动脉粥样硬化,导致预后不良。冠心病患者心源性死亡主要归因于动脉粥样硬化斑块破裂部位急性

血栓形成所致的疾病^[16]。在 MOSS 等^[17]研究中,对心肌梗死患者 2 个月后 D-二聚体复查发现,血浆 D-二聚体水平与 26 个月随访期间的复发冠状动脉事件有关。

本研究仍存在如下局限性:首先,本研究中属于单中心研究,样本例数较少,随访时间有待延长。其次,所有患者在 12 个月的随访期间内可能已经改变的生活习惯未被考虑进去。

综上所述,本研究显示,血浆 D-二聚体水平较高的急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者全因死亡率和心源性病死率更高,血浆 D-二聚体水平可以作为急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的预测因素。

参考文献:

- [1] MARDER V J, BUDZYNSKI A Z. Degradation products of fibrinogen and crosslinked fibrin: projected clinical applications[J]. *Thromb Diath Hemorrh*, 1974, 32(1): 49-56.
- [2] DANESH J, WHINCUP U, WALKER M, et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease prospective study and meta-analysis[J]. *Circ*, 2001, 103(19): 2323-2327.
- [3] HIROYUKI N, JUNNACHI I, HIROSHI T, et al. Prognostic value of combination of plasma D-dimer concentration and estimated glomerular filtration rate in predicting long-term mortality of patients with stable coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2017(81): 1506-1513.
- [4] SHEEHAN F H, BRAUNWALD E, CANNER P, et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI phase I) trial[J]. *Circ*, 1987, 75(4): 817-829.
- [5] WANNAMETHEE S G, WHINCUP P H, LENNON L, et al. Tissue-type plasminogen activator, von Willebrand factor, and risk of incident stroke in older men[J]. *J Stroke* 2013, 43(5): 1206-1211.
- [6] FOLSOM A R, GOTTESMAN R F, APPIAH D, et al. Plasma D-dimer and incident ischemic stroke and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *J Stroke* 2016, 47(1): 18-23.
- [7] CHRISTERSSON C, WALLENTIN L, ANDERSSON U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation: Observations from the ARISTOTLE trial[J]. *J Thromb Haemost* 2014, 12(9): 1401-1412.
- [8] SOONUK C, WOO J J, YOUNG B S, et al. D-dimer levels predict myocardial injury in ST-segment elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): 1-12.
- [9] ØISTEIN R M, VOLKER P, TRYGVE B A, et al. Long-term prognostic utility of pentraxin 3 and D-dimer as compared to high-sensitivity C-reactive protein and B-type natriuretic peptide in suspected acute coronary syndrome[J]. *Eur Jour of Prev Card*,

- 2016, 23(11): 1130-1140.
- [10] REN J, LI G, MEN J L, WANG Z, et al. Measurement of D-dimer after the off-pump coronary artery bypass grafting in the patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Chin J Med*, March, 2014, 37(3): 222-226.
- [11] SATILMISOGLU M H, OZYILMAZ S O, GUL M, et al. Predictive values of D-dimer assay, GRACE scores and TIMI scores for adverse outcome in patients with non-ST-segment elevation myocardial Infarction[J]. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2017(13): 393-400.
- [12] TRIPODI A. D-dimer testing in laboratory practice[J]. *J Clin Chem*, 2011, 57(9): 1256-1262.
- [13] DEANFIELD J E, HALCOX J P, RABELINK T J. Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance[J]. *Circulation*, 2007, 115(10): 1285-1295.
- [14] HILEMAN C O, LONGENECKER C T, CARMAN T L, et al. Elevated D-dimer is independently associated with endothelial dysfunction: a cross-sectional study in HIV-infected adults on antiviral therapy[J]. *Antivir Ther*, 2012, 17(7): 1345-1349.
- [15] GONG P, YANG S H, LI S, et al. Plasma D-dimer as a useful marker predicts severity of atherosclerotic lesion and short-term outcome in patients with coronary artery disease[J]. *J Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(7): 633-640.
- [16] ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease-NEJM[J]. *New England Journal of Medicine*, 1999(340): 115-126.
- [17] MOSS A J, GOLDSTEIN R E, MARDER V J, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events[J]. *Circulation*, 1999, 99(19): 2517-2522.

(张西倩 编辑)