

血小板微粒与急性冠脉综合征危险分层及临床预后的关系

海南省第三人民医院 马牧欣^{*} 符国平 朱勇德 王真奎¹ 赵继义¹,海南 57200

摘要 目的:评价循环血小板微粒(PMPs)与急性冠脉综合征(ACS)危险分层及临床预后的关系。方法:选取 53 例 ACS 患者为 ACS 组,招募同期就诊的稳定性心绞痛(SA)及体检的非冠心病(CAD)患者共 53 例为对照组。所有受试者入院即刻检测循环 PMPs 水平,同时随访 ACS 患者出院后 1 个月内发生主要不良心血管事件(MACE)情况。分析 PMPs 在各组及亚组间差异性。结果:①PMPs 水平在急性心肌梗死(AMI)亚组($12.78\% \pm 3.61\%$)最高,不稳定型心绞痛(UA)亚组($8.64\% \pm 5.29\%$)PMPs 水平显著高于 SA($4.27\% \pm 2.45\%$)及非 CAD 亚组($3.55\% \pm 1.81\%$);②高危亚组患者 PMPs 水平显著高于中危及低危亚组($P < 0.05$);③发生 MACE 的 ACS 患者入院时 PMPs 水平显著高于非 MACE 患者($13.53\% \pm 3.54\% vs 7.57\% \pm 1.69\%, P < 0.05$)。结论:PMPs 是潜在的评估 ACS 疾病病情与近期临床预后的标记物。

关键词 血小板微粒; 急性冠脉综合征; 危险分层; 预后

中图分类号 R541.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20190511

Relationship between platelet microparticles and risk degree of acute coronary syndrome patients, clinical prognosis
MA Mu-xin^{*}, FU Guo-ping, ZHU Yong-de, WANG Zhen-kui¹, ZHAO Ji-yi¹. The Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 527000, China

Abstract Objective: To evaluate the relationship between platelet microparticles (PMPs) and risk degree of acute coronary syndrome (ACS) patients, clinical prognosis. Methods: All of 53 patients with ACS served as ACS group, and 53 patients without coronary artery disease (CAD) and stable angina (SA) served as control group. The levels of PMPs were detected on admission and major adverse cardiovascular events (MACE) were observed during the follow-up period of 30 days after discharge. Results: It was found that: ① Levels of PMPs were highest in AMI subgroup ($12.78\% \pm 3.61\%$), and PMPs levels in UA subgroup ($8.64\% \pm 5.29\%$) were significantly higher than in SA subgroup ($4.27\% \pm 2.45\%$) and non-CAD subgroup ($3.55\% \pm 1.81\%$); ② The levels of PMPs were significantly higher in high risk subgroup than others; ③ The levels of PMPs were significantly higher in patients with MACE than in those without MACE ($13.53\% \pm 3.54\% vs 7.57\% \pm 1.69\%, P < 0.05$). Conclusions: PMPs served as a potential marker for assessing the risk degree of ACS and clinical prognosis.

Key words Platelet microparticles; Acute coronary syndrome; Risk degree; Prognosis

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是不稳定型冠脉粥样斑块破裂后激活血小板聚集形成血栓,导致冠脉完全或不完全闭塞,引起心肌急剧持续性的缺血缺氧的急危重症^[1]。研究表明,血小板聚集形成血栓的前提是血小板活化,同时,强化的抗血小板聚集治疗能显著提高患者临床预后,在冠心病的一级及二级预防中均起到重要的作用。血小板微粒(platelet microparticles, PMPs)是血小板活化的标志之一,参与凝血及血栓形成等过程,研究发现,ACS 患者循环 PMPs 水平及数目有显著改变,并且可能与 ACS 危险分层及预后有关^[2~4]。

资料与方法

一般资料 2016 年 11 月~2018 年 1 月就诊于海南省第三人民医院急诊内科的 ACS 患者共 53 例,为 ACS 组,包括 17 例急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)及 36 例不稳定型心绞痛(unstable angina,UA)患者,其中男性 22 例,女性 31 例,年龄 47~79 岁,平均(63.27 ± 10.48)岁;同时招募同期就诊的 53 例患者为对照组,包括 28 例稳定性心绞痛(stable angina,SA)及 25 例非冠心病(coronary artery disease,CAD)健康体检者,其中男性 29 例,女性 24 例,年龄 45~81 岁,平均年龄(61.33 ± 9.02)岁。收集所有受试者临床基本特征,包括年龄、性别、BMI(体质指数)、吸烟史、合并高血压、糖尿病、高脂血症史,2 组具有可比性。

ACS 诊断标准参考《急性冠脉综合征急诊快速

¹ 哈尔滨医科大学附属第一医院

* 通信作者:马牧欣,E-mail:yupiuu@163.com

诊疗指南》^[5], UA 诊断标准参照 2013 年 ESC 制定的《关于稳定性冠状动脉疾病治疗指南》^[6]。排除标准:①合并肝、肾疾病终末期;②院前存在严重反复心力衰竭、心律失常且疗效不佳;③不能耐受双联抗血小板药物治疗;④合并严重感染、恶性肿瘤、先天性心脏病等。本研究获得我院医学伦理委员会批准,患者充分知情同意,并签署同意书。

观察指标

1. 血小板微粒 抽取所有受试者入院即刻静脉血检测血小板微粒水平, 参照既往研究^[3,4], 抽取空腹血约 5 mL 置于抗凝管中, 低速离心 10 min, 收集上层血浆备检, 通过 FACSort 流式细胞系统检测 PMPs, 应用标准微球定位法处理血浆标本, 设定流式细胞仪参数, 以 Cell Quest 软件获取样本并分析数据。

2. GRACE 评分^[7] >140 分 14 例, 为高危亚

组, 109~140 分 21 例, 为中危亚组, <109 分 18 例, 为低危亚组。

3. 主要不良心血管事件 通过电话或门诊随访 ACS 患者出院后 30 d 内主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的情况, 共 9 例发生 MACE, 包括 3 例新发急性左心衰竭, 1 例恶性心律失常以及 5 例非计划内再入院。

统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 符合正态分布的数据应用独立样本 t 检验; 计数资料以构成比(%)表示, 采用独立样本 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

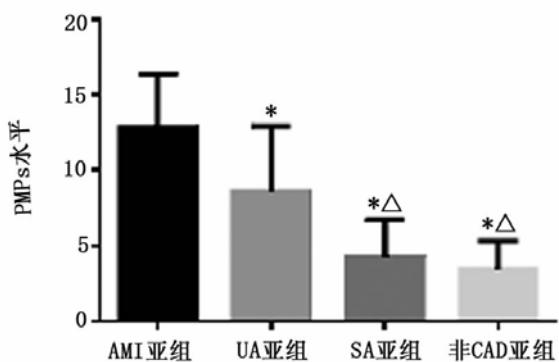
结 果

基本资料 2 组患者年龄、性别构成比、体重指数(BMI)、吸烟史、既往病史等临床基本资料比较, 差异无明显统计学意义, 具有可比性, 见表 1。

表 1 临床基本资料比较

组别	例	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	BMI (kg/m ²)	吸烟史 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]	高血压 [例(%)]
ACS 组	53	63.27 ± 10.48	22(41.5)	24.68 ± 6.73	18(34.0)	15(28.3)	17(32.1)	33(62.3)
对照组	53	61.33 ± 9.02	29(54.7)	26.51 ± 10.19	15(28.3)	8(15.1)	15(28.3)	26(49.1)

PMPs 水平 AMI 亚组 PMPs 水平 (12.78% ± 3.61%) 显著高于其他 3 个亚组, UA 亚组 (8.64% ± 5.29%) 高于 SA (4.27% ± 2.45%) 及非 CAD 亚组 (3.55% ± 1.81%) ($P < 0.05$); SA 及非 CAD 亚组患者 PMPs 表达水平相似, 见图 1。



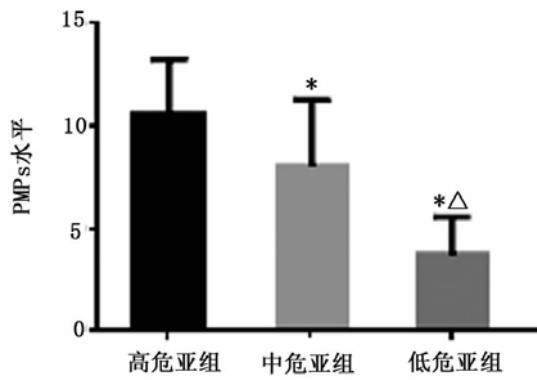
注: 与 AMI 亚组比较, * $P < 0.05$; 与 UA 亚组比较, △ $P < 0.05$

图 1 4 个亚组 PMPs 水平比较

不同 GRACE 评分患者 PMPs 水平 高危亚组 PMPs 水平 (10.62% ± 2.41%) 显著高于中危组 (8.03% ± 1.65%) 及低危亚组 (4.01% ± 2.57%), 且中危亚组 PMPs 水平高于低危患者 ($P < 0.05$), 见图 2。

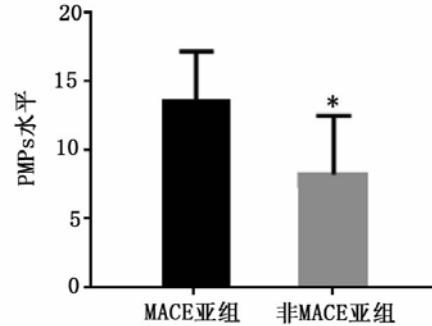
MACE 亚组与非 MACE 亚组 PMPs 水平 初诊时 MACE 患者 PMPs 水平显著高于非 MACE 患者

[(13.53 ± 3.54)% vs (7.17 ± 1.69)% , $P < 0.05$], 见图 3。



注: 与高危亚组比较, * $P < 0.05$; 与中危亚组相比, △ $P < 0.05$

图 2 不同 GRACE 评分患者 PMPs 水平



注: 与 MACE 亚组比较, * $P < 0.05$

图 3 MACE 亚组与非 MACE 亚组 PMPs 水平

讨 论

PMPs 是被激活或凋亡时的血小板细胞膜形成的直径约 $0.1 \sim 1.0 \mu\text{m}$ 的微小囊泡, 通过表面的磷脂质(PS)和组织因子的表达参与机体凝血过程, 是血小板活化的标记物之一。当血小板受凝血酶、组胺、抗血小板抗体、高剪切力、纤溶酶、肿瘤坏死因子(TNF- α)或氧自由基等物质刺激发生活化后, PMPs 表达量显著上调, 是血小板活化的有效指标, 同时 PMPs 也是活化血小板的刺激因素, 其通过直接及间接作用激活血小板, 两者互为因果, 促进血栓形成、延伸^[2,4,6,7]。本研究中 PMPs 在 ACS 患者表达显著上调, 其中以 AMI 患者循环 PMPs 水平最高, 显著高于 UA、SA 患者及健康者, 与既往研究一致^[4]。AMI 相对于 UA 而言心肌缺血更严重和持久, 心肌细胞严重损伤乃至发生坏死, 是 ACS 中最凶险的一类, 其病理基础是血管内皮损伤, 局部血小板活化聚集后吸附纤维蛋白以及红细胞形成红色血栓^[8], 最终致使冠状动脉血流中断, PMPs 在 AMI 患者中表达显著高于 UA 患者, 一定程度上说明 PMPs 可能与 ACS 患者病情严重程度有关, 这与 PMPs 表面富含的磷脂酰丝氨酸(PS)参与促凝血功能有关, PS 参与促凝蛋白复合物形成, 同时经相关作用导致血小板膜释放出更多的凝血酶原, 加剧凝血反应, 同时 PMPs 所含的 PAF、Ca²⁺ 依赖蛋白酶等物质可直接活化血小板, 而活化的血小板生成 PMPs 增加, 最终引

起血液高凝状态^[2], 这在一定程度上可以解释 PMPs 与 ACS 患者病情的关系。

GRACE 评分包括年龄、血压、ST 段改变、心率等八个方面, 其综合评定 ACS 患者危险分层的指标, 被指南推荐为 ACS 患者院内外危险评估的主要标志^[9]。本文发现, GRACE 评分属高危者循环中 PMPs 水平显著高于中危及低危患者, 且发生 MACE 的患者循环 PMPs 表达水平高, 中危患者 PMPs 水平显著高于低危患者, 表明 PMPs 水平越高, ACS 患者危险性越高, 病情越严重。

参 考 文 献

- 贾晓丽,熊晓兰,肖超,等.三个血浆生物标志物对急性冠脉综合征预后作用的研究进展[J].医学与哲学,2017,38(581):55-57.
- 柳桂萍,张育.血小板微颗粒的生物学功能及其与相关临床疾病的关系[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(2):243-247.
- 李益民,黄进,陆治平,等.急性冠脉综合征患者冠脉血小板微粒水平[J].中国循证心血管医学杂志,2014,6(5):568-570.
- 杨婉花,石斌,刘长芳,等.血小板微粒对急性冠脉综合征患者危险程度及对疾病预后的预测作用[J].中国老年学杂志,2014,34(1):58-60.
- 韩良富,卞晓洁,郭艳霞,等.GRACE 风险评分系统在苏州地区急性心肌梗死患者中的验证研究[J].中国急救医学,2015,5(11):1003-1008.
- 高稳,罗心平,李剑.血小板微颗粒与急性冠脉综合征[J].国际心血管病杂志,2013,40(3):132-135.
- Zwicker JI, Trenor CC 3rd, Furie BC, et al. Tissue factor-bearing microparticles and thrombus formation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(4):728-733.
- 李堪董,郑有民,刘超权.不同性别青年急性心肌梗死患者的临床资料分析[J].内科急危重症杂志,2018, 24(6): 475-477.
- 黄振华,廖瑾莉,肖孝勇,等.GRACE 评分对急性胸痛患者 30d 心血管不良事件的预测价值[J].中山大学学报(医学版),2018, 39(1):82-84.

(2018-07-20 收稿 2019-04-02 修回)

(上接第 383 页)

有关,因此,动态监测单核细胞表面 VSTM1 表达对预测冠状动脉病变进展具有较好的临床价值。

本研究发现单核细胞表面 VSTM1 水平在反映患者冠状动脉狭窄严重程度方面无敏感性。且仅双支病变组和对照组的 VSTM1 表达差异有统计学意义($P < 0.05$),可能是因为 VSTM1 是一种炎性负性指标,斑块越不稳定其水平越低,研究发现不稳定型冠心病患者(包括心肌梗死和不稳定型心绞痛患者)VSTM1 水平较稳定型心绞痛患者明显降低,急性冠脉综合征的病理基础是粥样硬化斑块破裂及血栓形成,其发生不一定均发生在有严重冠脉狭窄的患者。

参 考 文 献

- Jin YY, Chen QJ, Yang W, et al. Upregulation of microRNA-98 increases radiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Radiat Res, 2016, 57(5): 468-476.

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2):115-126.
- Steevels TA, Lebbink RJ, Westerlaken GH, et al. Signal inhibitory receptor on leukocytes-1 is a novel functional inhibitory immune receptor expressed on human phagocytes. J Immunol, 2010, 184(9):4741-4748.
- Steevels TA, van Avondt K, Westerlaken GH, et al. Signal inhibitory receptor on leukocytes-1 (SIRL-1) negatively regulates the oxidative burst in human phagocytes[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(5):1297-308.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3):606-610.
- Kumar D, Puan KJ, Andiappan AK, et al. A functional SNP associated with atopic dermatitis controls cell type-specific methylation of the VSTM1 gene locus[J]. Genome Medicine, 2017, 20, 9(1):18-33.
- Barrow AD, Trowsdale J. You say ITAM and I say ITIM, let's call the whole thing off." the ambiguity of immunoreceptor signaling[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(7):1646-1653.
- Steevels TA, van Avondt K, Westerlaken GH, et al. Signal inhibitory receptor on leukocytes-1 (SIRL-1) negatively regulates the oxidative burst in human phagocytes[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(5):1297-1308.

(2018-10-11 收稿 2019-03-19 修回)