

D-二聚体、肿瘤坏死因子- α 高水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死介入治疗术后的预后有影响

陈涛 张杰 李宗仁

中国人民解放军联勤保障部队第 970 医院心内科, 山东威海 264200

摘要 目的:探讨 D-二聚体、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及低密度脂蛋白(LDL-C)对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后预后的影响。方法:本研究选择回顾性队列分析。收集经 PCI 治疗的 368 例 STEMI 患者临床资料。按照术后 D-二聚体、TNF- α 、LDL-C 的四分位界值进行分组,采用单因素和多因素 Cox 回归分析评估上述指标与预后的关系。终点指标为全因死亡和主要不良心脑血管事件(MACCE)。结果:368 例患者(男 210,女 158),年龄 34~79 岁,平均 60 岁。随访时间 21.7(13.8~63.7)个月,期间全因死亡率为 6.5%(22/368),MACCE 发生率为 10.1%(37/368)。单因素分析显示 D-二聚体、TNF- α 是影响 STEMI 患者 PCI 术后全因死亡和 MACCE 发生的危险因素(P 均 <0.05)。多因素分析显示 D-二聚体 $\geq 600 \mu\text{g/L}$ 、TNF- $\alpha \geq 20.5 \text{ pg/mL}$ 是影响 STEMI 患者 PCI 术后全因死亡的独立危险因素(P 均 <0.05)。D-二聚体 $\geq 345 \mu\text{g/L}$ 、TNF- $\alpha \geq 20.5 \text{ pg/mL}$ 是影响 STEMI 患者 PCI 术后 MACCE 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。结论:过高的 D-二聚体、TNF- α 水平对 STEMI 患者 PCI 术后的预后有影响。

关键词 D-二聚体;肿瘤坏死因子- α ;低密度脂蛋白;经皮冠状动脉介入术;急性心肌梗死;预后

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240120

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠状动脉发生梗阻或痉挛,造成心肌细胞的缺血、缺氧乃至坏死^[1~3]。急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是 AMI 中最常见类型。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后的持续高凝状态可明显增加死亡风险^[4,5]。机体炎症水平对于 STEMI 患者介入治疗后的预后影响较大,更低的炎症水平有利于预后^[6,7]。本研究探讨 D-二聚体、肿瘤坏死因子(TNF- α)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)对 STEMI 患者 PCI 术后全因死亡和主要不良心脑血管事件(major adverse cardiovascular events, MACCE)的影响。

资料与方法

1. 一般资料:本研究采用回顾性队列分析。收集 2015 年 1 月-2018 年 1 月中国人民解放军联勤保障部队第 970 医院收治的经 PCI 治疗的 368 例 STEMI 患者临床资料,其中男 210 例,女 158 例;年龄 34~79 岁。本研究通过医院伦理委员会批准(批件号:KY20180747)。所有患者均知情并签署同意

书。

纳入标准:①依据中华医学会心血管病学分会制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2015)》,符合 STEMI 的诊断^[8];②经冠状动脉造影确诊;③心前区不适/疼痛持续 $\geq 30 \text{ min}$;④心肌酶谱水平异常;⑤接受急诊 PCI 术。排除标准:①严重心律失常,如房室传导阻滞、房颤、室颤等;②恶性肿瘤;③肝、肾、脑等重要脏器功能障碍;④血液系统疾病;⑤哺乳期或妊娠期妇女;⑥精神异常;⑦临床资料缺失。

2. 观察指标:收集临床基本资料,包括年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、KiLLip 分级;既往是否有高血压、糖尿病、PCI 病史;检测实验室指标,PCI 术前经肘静脉收集患者血液标本,采用免疫比浊法测定血 D-二聚体、TNF- α 、肌酸激酶同工酶(CK-MB),采用超速离心法测定血 LDL-C;PCI 治疗过程中记录门-球时间、术中抗凝、术后 TIMI 3 级血流、血管再通时间;记录术后用药情况,包括血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)、他丁类药物、 β 受体阻断剂;记录随访时间及期间全因死亡率、MACCE 发生率;分析年龄、性别、KiLLip

分级、血管再通时间、糖尿病、CK-MB、D-二聚体、TNF- α 、LDL-C 水平对预后的影响。368 例患者的实验室指标均按照 4 分位数进行分组。

3. 随访:PCI 术后 1、3、6、12 个月均进行门诊或电话随访。生存时间超过 1 年者,每 6 个月进行 1 次门诊或电话随访。主要终点指标为全因死亡。次要终点指标为 MACCE。MACCE 为再发的心肌梗死、缺血性卒中。

4. 统计学分析:应用 SPSS 25.0 统计学软件。采用 Shapiro-Wilk 进行正态性检验。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。偏态分布的计量资料采用 M(Q_1, Q_3)表示,多组间比较采用秩和检验(Kruskal-Wallis)。计数资料以 n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 log-rank 检验对生存率进行单因素分析。单因素分析中 $P < 0.10$ 的因素,纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析,以确定其与累积生存期独立相关的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床基本资料。

表 1 临床基本资料

项目	参数
男性[例(%)]	210(57.07)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.1 $\pm$ 8.3
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.4 $\pm$ 3.6
Killip 分级 ≥ 2 级[例(%)]	57(15.49)
高血压[例(%)]	223(60.60)
糖尿病[例(%)]	108(29.35)
PCI 史[例(%)]	63(17.12)
D-二聚体[μ g/L,M(Q_1, Q_3)]	345(215,600)
TNF- α [pg/mL,M(Q_1, Q_3)]	12.5(5.5,20.5)
LDL-C[mmol/L,M(Q_1, Q_3)]	2.7(2.1,3.3)
CM-MB[U/L,M(Q_1, Q_3)]	36.1(14.5,50.6)
门球时间[min,M(Q_1, Q_3)]	115(90,186)
术中抗凝[例(%)]	66(17.93)
术后 TIMI 3 级血流[例(%)]	354(96.20)
血管再通时间(h, $\bar{x} \pm s$)	5.1 $\pm$ 1.2
ACEI/ARB[例(%)]	268(72.82)
他丁类[例(%)]	256(69.57)
β 受体阻断剂[例(%)]	263(71.47)

2. 随访情况:368 例患者随访时间为 21.7 (13.8~63.7)个月,全因死亡率为6.5%(22/368),MACCE 发生率为 10.1%(37/368)。

3. 全因死亡的危险因素:单因素分析结果显

示,D-二聚体、TNF- α 、年龄、Killip 分级、血管再通时间、CK-MB、糖尿病是影响 STEMI 患者 PCI 术后全因死亡的危险因素(P 均 < 0.05)。多因素分析显示,D-二聚体 $\geq 600 \mu$ g/L、TNF- $\alpha \geq 20.5$ pg/mL、年龄 ≥ 70 岁、Killip 分级 ≥ 2 级、血管再通时间 ≥ 6 h、CK-MB ≥ 18 U/L、糖尿病是影响 STEMI 患者 PCI 术后全因死亡的独立危险因素(P 均 < 0.05),见表 2。

4. MACCE 发生的危险因素:单因素分析显示,D-二聚体、TNF- α 、年龄、Killip 分级、血管再通时间、CK-MB、糖尿病是影响 STEMI 患者 PCI 术后 MACCE 发生的危险因素(P 均 < 0.05)。多因素分析显示D-二聚体 $\geq 345 \mu$ g/L、TNF- $\alpha \geq 20.5$ pg/mL、年龄 ≥ 70 岁、Killip 分级 ≥ 2 级、血管再通时间 ≥ 6 h、CK-MB ≥ 18 U/L、糖尿病是影响 STEMI 患者 PCI 术后 MACCE 发生的独立危险因素(P 均 < 0.05),见表 3。

讨 论

急诊 PCI 术是治疗 STEMI 公认的首选方案。本研究中,D-二聚体、TNF- α 水平是影响 STEMI 患者 PCI 术后预后的独立危险因素。基于此,笔者团队欲探究凝血、炎症水平分级对 STEMI 患者 PCI 术后预后的影响。

循环系统凝血功能紊乱尤其是血液高凝状态是造成血栓发生的重要原因^[9]。临床常用 D-二聚体检测评估机体凝血功能,即 D-二聚体水平越高,机体发生心肌梗死的风险越大。D-二聚体 $> 400 \mu$ g/L 时,发生心肌梗死的风险为正常人群的 1.5 倍^[10]。D-二聚体 $> 330 \mu$ g/L 时,由于血栓负荷加重,可诱发老年冠心病患者发生心肌梗死,危及生命^[11]。本研究中,单因素与多因素 Cox 回归分析显示,D-二聚体 $\geq 600 \mu$ g/L 是影响 STEMI 患者 PCI 术后发生全因死亡的独立危险因素;D-二聚体 $\geq 345 \mu$ g/L 是影响 STEMI 患者 PCI 术后发生 MACCE 的独立危险因素。上述结果提示 D-二聚体水平越高,STEMI 患者 PCI 术后发生全因死亡与 MACCE 的风险越大。分析原因如下:D-二聚体是一种纤维蛋白经纤溶酶分解后的降解产物,其具有维持机体血管通路正常的作用。纤溶状态亢进状态下,如血凝块形成时,纤溶蛋白分解速率增加,D-二聚体水平增加,临床可认为凝血功能紊乱。Voudris 等^[12]指出 PCI 术后患者的心肌细胞微循环状态不稳定,此时若机体凝血功能紊乱,会加重心肌细胞损伤,影响患者预后。Hsiao 等^[13]发现D-二聚体升高提示冠状动脉粥样斑块脱

表 2 STEMI 患者 PCI 术后全因死亡的危险因素

项目		单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
D-二聚体(μg/L)	≥215 ~ <345 <i>vs</i> <215	1.38(0.81 ~ 2.31)	0.30	1.38(0.81 ~ 2.31)	0.28
	≥345 ~ <600 <i>vs</i> <215	1.48(0.99 ~ 2.42)	0.15	1.48(0.99 ~ 2.42)	0.10
	≥600 <i>vs</i> <215	2.05(1.27 ~ 2.44)	<0.01	2.10(1.31 ~ 2.51)	<0.01
TNF-α(pg/mL)	≥5.5 ~ <12.5 <i>vs</i> <5.5	1.51(0.92 ~ 2.45)	0.17	1.51(0.92 ~ 2.45)	0.15
	≥12.5 ~ <20.5 <i>vs</i> <5.5	1.83(1.14 ~ 2.96)	0.11	1.83(1.14 ~ 2.96)	0.09
	≥20.5 <i>vs</i> <5.5	3.01(1.91 ~ 4.88)	0.02	3.01(1.91 ~ 4.88)	0.01
LDL-C(mmol/L)	≥2.1 ~ <2.7 <i>vs</i> <2.1	1.04(0.71 ~ 1.45)	0.68		
	≥2.7 ~ <3.3 <i>vs</i> <2.1	0.95(0.66 ~ 1.40)	0.55		
	≥3.3 <i>vs</i> <2.1	0.83(0.51 ~ 1.33)	0.25		
年龄(岁)	≥70 <i>vs</i> <70	2.01(1.93 ~ 3.20)	0.01	2.14(1.93 ~ 3.20)	<0.01
性别	男 <i>vs</i> 女	1.14(0.88 ~ 1.41)	0.43		
Killip 分级	≥2 级 <i>vs</i> <2 级	1.88(1.12 ~ 2.45)	0.04	1.95(1.25 ~ 2.66)	0.02
血管再通时间(h)	≥6 <i>vs</i> <6	2.42(1.65 ~ 3.35)	0.01	2.52(1.77 ~ 3.61)	<0.01
CK-MB(U/L)	≥18 <i>vs</i> <18	2.29(1.77 ~ 3.14)	0.01	2.48(1.82 ~ 3.39)	<0.01
糖尿病	是 <i>vs</i> 否	2.38(1.75 ~ 2.99)	0.01	2.36(1.69 ~ 2.93)	<0.01

表 3 STEMI 患者 PCI 术后 MACCE 发生的危险因素

项目		单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
D-二聚体(μg/L)	≥215 ~ <345 <i>vs</i> <215	1.22(0.79 ~ 2.25)	0.31	1.41(0.83 ~ 2.36)	0.25
	≥345 ~ <600 <i>vs</i> <215	1.42(1.04 ~ 2.25)	0.04	1.48(1.03 ~ 2.49)	0.03
	≥600 <i>vs</i> <215	2.05(1.36 ~ 2.50)	<0.01	2.13(1.41 ~ 2.58)	<0.01
TNF-α(pg/ml)	≥5.5 ~ <12.5 <i>vs</i> <5.5	1.24(0.85 ~ 1.85)	0.20	1.50(0.90 ~ 2.43)	0.15
	≥12.5 ~ <20.5 <i>vs</i> <5.5	1.77(0.88 ~ 2.86)	0.10	1.81(0.94 ~ 2.91)	0.10
	≥20.5 <i>vs</i> <5.5	2.95(1.86 ~ 4.27)	<0.01	3.03(1.96 ~ 4.91)	<0.01
LDL-C(mmol/L)	≥2.1 ~ <2.7 <i>vs</i> <2.1	1.10(0.72 ~ 1.48)	0.64		
	≥2.7 ~ <3.3 <i>vs</i> <2.1	0.93(0.64 ~ 1.25)	0.51		
	≥3.3 <i>vs</i> <2.1	0.80(0.51 ~ 1.23)	0.20		
年龄(岁)	≥70 <i>vs</i> <70	2.55(1.71 ~ 3.42)	0.02	2.74(1.85 ~ 3.96)	<0.01
性别	男 <i>vs</i> 女	1.14(0.86 ~ 1.32)	0.21		
Killip 分级	≥2 级 <i>vs</i> <2 级	1.25(1.14 ~ 2.09)	0.02	1.38(1.29 ~ 2.37)	0.01
血管再通时间(h)	≥6 <i>vs</i> <6	2.25(1.43 ~ 3.28)	0.01	2.35(1.53 ~ 3.36)	<0.01
CK-MB(U/L)	≥18 <i>vs</i> <18	2.54(1.58 ~ 3.46)	0.01	2.64(1.65 ~ 3.56)	<0.01
糖尿病	是 <i>vs</i> 否	2.57(1.72 ~ 2.18)	0.01	2.67(1.76 ~ 2.22)	<0.01

落和心脏缺血风险提高等。

本研究中单因素与多因素 Cox 回归分析显示, TNF-α≥20.5 pg/L 是影响 STEMI 患者 PCI 术后全因死亡与 MACCE 发生的独立危险因素。此外, TNF-α 经过四分位界值分组后, 患者的全因死亡与 MACCE 发生风险伴随 TNF-α 增高而增高。有学者采用动物模型进行试验, 发现较重的机体炎症状态会加剧小鼠的心肌负担, 使得发生急性心肌梗死的小鼠死亡^[14]。若 STEMI 患者合并的基础疾病较多, 患者的全身炎症反应过重, 同样会诱发其他基础

疾病急性加剧, 使得患者死亡风险上升。研究发现, 高水平的 TNF-α 对于血管平滑肌的胶原蛋白表达具有抑制效果, 加速了血管内皮表面的脂质斑块聚集, 促进血栓形成, 严重影响患者预后^[15]。LDL-C 是反应机体血脂水平的常用指标。本研究中, LDL-C 水平与 STEMI 患者 PCI 术后预后无统计学意义。

参 考 文 献

1 汪道文. 借助机械支持让大量心肌梗死危重患者起死回生已经不是梦[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(6): 1.

- 循环杂志,2018,33(S2):117-120.
- 24 Husted S, de Caterina R, Andreotti F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(5): 781-782.
- 25 Schwarb H, Tsakiris DA. New Direct oral anticoagulants (DOAC) and their use today [J]. *Dent J (Basel)*, 2016, 4(1): 5.
- 26 Huel NH, Nar H, Priepke H, et al. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(9): 1757-1766.
- 27 Wienen W, Stassen JM, Priepke H, et al. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(1): 155-162.
- 28 Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 206-232.
- 29 Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(1): 51-58.
- 30 Hanafy A S, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 113(1): 86-91.
- 31 De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2017, 37(5): 694-699.
- 32 Lv Y, Bai W, Li K, et al. Anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective observational study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(7): 1447-1464.
- 33 Turco L, de Raucourt E, Valla DC, et al. Anticoagulation in the cirrhotic patient [J]. *JHEP Rep*, 2019, 1(3): 227-239.
- 34 Ai MH, Dong WG, Tan XP, et al. Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(10): 1395-1400.
- 35 Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(6): 1721-1727.
- 36 Oldham M, Palkimas S, Hedrick A. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in patients with moderate to severe cirrhosis [J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(7): 782-790.
- 37 Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(4): 393-397.
- 38 Mort JF, Davis JPE, Mahoro G, et al. Rates of bleeding and discontinuation of direct oral anticoagulants in patients with decompensated cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(7): 1436-1442.
- 39 Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, et al. ACG clinical guideline: disorders of the hepatic and mesenteric circulation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(1): 18-40.
- 40 Senzolo M, Riggio O, Primignani M. Vascular disorders of the liver: recommendations from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) ad hoc committee [J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(7): 503-514.
- (2023-07-31 收稿 2024-01-13 修回)

(上接第 82 页)

- 2 Miura M, Yamasaki M, Uemura Y, et al. Effect of statin treatment and low-density lipoprotein-cholesterol on short-term mortality in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention-multicenter registry from Tokyo CCU network database [J]. *Circul J*, 2016, 80(2): 461.
- 3 Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease [J]. *Clin Invest*, 2020, 130(5): 2620-2629.
- 4 Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute myocardial infarction in young individuals [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(1): 136-156.
- 5 Jiang Y, Hu S, Cao M, et al. Evaluation of acute myocardial infarction patients with mid-range ejection fraction after emergency percutaneous coronary intervention [J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1125): 355-360.
- 6 Wang CH, Zhang SY, Fang Q, et al. Renal dysfunction and hsCRP predict long-term outcomes of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 25(8): 75-79.
- 7 Geng W, Zhang Q, Liu J, et al. A randomized study of prourokinase during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Intervent Cardiol*, 2017, 31(2): 588-591.
- 8 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志* 2015, 43(5): 380-393.
- 9 Chen C, Makkiya M, Aronow W, et al. Heightened risk of cardiac events following percutaneous coronary intervention for cocaine-associated myocardial infarction [J]. *Archiv Med Sci*, 2020, 16(1): 66-70.
- 10 Zhao Q, Xu H, Lv J, et al. Optimal timing of delayed percutaneous coronary intervention in stable patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 9(3): 199-202.
- 11 Chen R, Liu C, Zhou P, et al. Prognostic value of age-adjusted d-dimer cutoff thresholds in patients with myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention [J]. *Eu Heart J*, 2020, 6(11): 76-78.
- 12 Voudris K, Vidovich M. TCT-111 outcomes of percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in female patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18): 48-49.
- 13 Hsiao CH, Tseng KC, Tseng CW, et al. Late-onset immune thrombocytopenic purpura after withdrawal of interferon treatment for chronic hepatitis C infection: A case report [J]. *Medicine*, 2015, 94(34): 1296.
- 14 Wang JL, Chen CC, Wang CY, et al. Aortic dissection Primary percutaneous coronary intervention ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Acta Cardiol Sinic*, 2016, 7(2): 1877-1879.
- 15 Voudris K, Vidovich M. TCT-141 percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction in patients with systemic lupus erythematosus: analysis from Nationwide Inpatient Sample (NIS) [J]. *J Am College Cardiol*, 2016, 68(18): 57-58.
- (2021-06-01 收稿 2023-11-28 修回)