



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.021

· 继续教育园地 ·

血小板参数与急性冠脉综合征相关性的研究进展

田焕平 杜荣品 吴海波 李如意 孙明超

[关键词] 血小板参数; 急性冠脉综合征; 预后; 抗血小板聚集药物

急性冠脉综合征(ACS)的主要病理基础为冠状动脉内不稳定的粥样斑块破裂或糜烂导致血栓形成,临床表现可从不稳定型心绞痛(UA)发作到急性心肌梗死(AMI),血小板(PLT)活化在其发生和发展过程中起重要作用。PLT活化的参数主要包括平均PLT体积(MPV)、PLT分布宽度(PDW)及PLT计数,可从简单的血常规检测中获得。对于ACS患者,随着PLT的激活,PLT参数中的MPV和PDW升高^[1]。既往研究结果显示,MPV升高与心肌梗死(MI)患者较差的临床预后相关^[2],也有研究发现PDW与冠心病及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后无复流具有相关性^[3]。本研究主要对PLT参数与ACS患者预后之间的关系作一综述。

一、PLT生理过程

1. PLT生理:PLT是从骨髓成熟的巨核细胞胞质裂解脱落下来的具有活性的小块胞质,其无细胞核,直径约2~3 μm。脱落下来的PLT经过8~10天左右释放进入血液。PLT对于维持血管壁的完整性具有积极作用,一般认为,PLT可释放具有能稳定血管内皮屏障的物质和生长因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、PLT源生长因子(PDGF)等物质,促进受损血管的修复。正常情况下,血液循环中的PLT一般认为是处于“静止”状态,当血管损伤时,PLT会被激活,从而发挥在生理止血过程中的重要作用。

2. PLT形成血栓过程:正常情况,因为血管内皮产生的前列腺素(PG)_{I₂}与PLT生成的血栓素(TX)_{A₂}之间保持动态平衡,PLT不会发生聚集。血管内皮受损时,PLT通过糖蛋白(GP)_{Ib/IX/V}复合物、血管内皮下成分(主要是胶原纤维)及血管性假血友病因子(vWF)的参与,粘附于受损局部,同时释放二磷酸腺苷(ADP)、三磷酸腺苷(ATP)、Ca²⁺、vWF等物质,这些物质又反过来进一步促进PLT活化、聚集,加速止血过程。同时在致聚剂的激活下,PLT GP_{IIb/IIIa}发生活化,在Ca²⁺的作用下与纤维蛋白原紧密结合,从而连接相邻的PLT,大量的PLT聚集粘附成团。在形成血凝块的过程中,骨髓中的巨核细胞裂解加速,产生体积更大、活性更高的新生PLT,其更容易粘附和

聚集,该类PLT活化后可以释放更多的α-颗粒、致密颗粒及TXA₂等活性物质,进而产生并促进炎症反应和动脉粥样硬化。由此推测,PLT与冠心病的发生、发展密切相关^[4]。

二、PLT参数与ACS的关系

1. MPV:MPV是衡量PLT大小的一项指标,其间接反映PLT的活性。有研究证实ACS患者MPV与其不良预后具有相关性^[5]。在接受PCI的ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者中,MPV是预测再灌注损伤和6个月死亡率的一项有力的独立指标^[6],对于非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者,MPV的预测作用亦是如此^[7]。Chu等^[8]的Meta分析结果表明,AMI患者的MPV明显高于非AMI患者。Taglieri等^[9]的研究结果显示,在1041例NSTEMI患者中,MPV与其死亡及复发心肌梗死复合终点事件的独立相关性可长达1年。Niu等^[10]的研究通过评估基线MPV与ACS患者6个月死亡率或AMI之间的关系,发现MPV可独立预测ACS患者6个月的死亡率或非致命性MI的发生率。另有研究结果显示,AMI患者的MPV明显增加,且MPV的增加在一定程度上与AMI患者的长期预后相关^[11]。目前尚不清楚ACS患者MPV升高与预后相关的具体机制,但可能有以下原因:(1)PLT活化在ACS的发病机制中起关键作用,而MPV作为衡量PLT大小的精确指标,可指示PLT是否被激活^[12]。活跃的PLT可产生更多凝血酶原因子,在正常个体和ACS患者中,MPV是导致整合素αIIbβ₃(PLT受体)水平升高的最主要原因^[13]。因此,我们推测高MPV对动脉粥样硬化血栓形成血管事件的发生风险具有预测作用。(2)ACS患者网状PLT数量增加与MPV升高相关,对于抑制PLT聚集较差的患者,在双重抗PLT聚集治疗下,网状PLT计数较高^[14]。一项前瞻性研究发现,在接受PCI的276例AMI患者中,MPV是PLT对氯吡格雷反应的独立预测因子^[15]。(3)ACS患者由于PLT消耗导致PLT减少,为了止血,新的PLT由骨髓中凝血酶原RNA表达增加的巨核细胞产生,由此产生的大而致密的高活性PLT可能导致冠状动脉血栓形成^[12]。有临床研究结果显示,AMI组和稳定冠心病组患者的MPV明显升高^[16]。提示MPV在评价心血管血栓性疾病等动脉血栓性疾病中具有重要意义。因此,MPV可作为ACS诊断、病情评估及疗效评价的独立因素,但具体机制仍需进一步研究。

2. PDW:PDW表示PLT体积大小差异,ACS患者中大量未成熟PLT是由PLT生成过程中骨髓活性增加引起^[5]。有研究发现,PDW是一种比MPV更可靠的预测因子,PDW对接受PCI

基金项目:河北省科技计划课题项目(16277780D)

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第一医院心功能室(田焕平);河北省人民医院心血管六科(杜荣品、吴海波、李如意);华北理工大学研究生院(孙明超)

通讯作者:杜荣品,E-mail:13933119036@163.com

的 AMI 患者的预后具有预测价值^[17]。Kowara 等^[18]首次研究 ACS 患者中 PDW 与左心室功能障碍的关系,结果表明其 PLT 反应性升高,表现为 PDW 升高,对 ACS 患者心肌功能产生不利影响,导致左心室射血分数(LVEF)降低,同时,还提出如下假设:PLT 堵塞形成血栓导致心脏微循环无复流,进一步引起左心室收缩功能障碍。此项研究结果与 Fujita 等^[19]的研究结果相一致,其发现 MPV 和 PDW 与左心室收缩功能相关,研究中纳入患者的病因包括心律失常、心肌病、外周动脉疾病及瓣膜性心脏病。还有研究指出,ACS 患者 PDW 升高(>17%)与冠心病的严重程度有关。STEMI 患者的 PDW 大于稳定性心绞痛患者^[20],同时 PDW 也可评估 AMI 患者的预后和远期死亡率^[21]。

3. PLT 计数:PLT 计数指单位体积血液中所含的 PLT 数量,正常人血液中 PLT 计数为 $100 \sim 300 \times 10^9/L$ 。PLT 计数和心血管事件之间的关联存在争议。有研究表明,较高的 PLT 计数与更活跃的 PLT 及更高的冠心病死亡风险相关^[22]。但另有研究表明,ACS 患者的 PLT 计数低于冠心病稳定期或健康对照组患者^[23]。国内一项纳入 306 例拟诊冠心病患者的研究发现 PLT 计数降低是冠心病的独立危险因素,同时冠状动脉病变程度也与 PLT 密切相关^[24]。PLT 计数的监测是否能为心血管疾病患者提供一定的参考价值,仍需大量、多中心的研究进行探讨。

三、PLT 在动脉粥样硬化形成中的作用

血液中循环 PLT 的大小、密度等参数的变化对 ACS 的发展较重要^[25]。较大 PLT 的密度会更高,且与血栓形成增加有关^[26],多常见于女性和 75 岁以上的人群^[27]。有研究结果表明 PLT 可通过粘附内皮细胞层直接影响斑块的形成,也可通过合成 PG 或释放其颗粒内容物间接影响斑块的形成,此外,还可能通过环氧化酶(COX)依赖机制加速动脉粥样硬化^[28]。PLT 粘附于受损的内皮细胞上,释放化学物质,促进动脉血管壁白细胞的浸润。与此同时,炎症介质如白细胞介素(IL)-6 的增加可导致血小板生成素(TPO)生成增加和巨核细胞分化增强,刺激 PLT 产生,尤其以更大、更活跃的 PLT 为主。这些幼稚、大而活跃的 PLT 更容易受到刺激而激活,并对动脉粥样硬化斑块的侵蚀或破裂作出反应,导致出现动脉粥样硬化血栓性疾病 ACS 的临床表现^[28]。关于 PLT 与动脉粥样硬化疾病之间的相互作用仍然具有高度的推测性,在动脉粥样硬化疾病中,PLT 的生物学作用仍有很多未解之谜,有待进一步研究。

四、抗 PLT 聚集药物

PLT 在 ACS 的发病机制中起关键作用。多种细胞途径参与内皮破坏部位 PLT 的活化和聚集,可作为急性和长期治疗动脉粥样硬化的药物靶点^[29]。ACS 患者的二级预防策略目前集中在 3 个关键的 PLT 活化途径:通过 COX-1 生成 TXA_2 途径;ADP 介导的 P2Y₁₂ 受体活化途径;凝血酶介导的蛋白酶激活受体(PAR)-1 活化途径^[30]。目前临床常用药物包括以下几种:(1)阿司匹林:阿司匹林用于高危患者缺血性事件的二级预防,通过 COX-1 不可逆地乙酰化,从而抑制花生四烯酸形成凝血酶原介导 TXA_2 ,其抗 PLT 聚集作用发生迅速。(2)P2Y₁₂ 抑制剂:噻氯匹啶和氯吡格雷分别是第一代 P2Y₁₂ 抑制剂和第二代

P2Y₁₂ 抑制剂,均属于选择性和不可逆抑制 ADP 与 P2Y₁₂ 受体结合的噻吩吡啶类抗 PLT 聚集药物。噻氯匹啶在临床上应用较少,氯吡格雷是目前使用最广泛的 P2Y₁₂ 抑制剂,其通过抑制 PLT 聚集作用,可明显改善 PCI 术后患者的主要心血管预后,但仍发现 5%~15% 的患者在 1 年内出现死亡、MI 和脑卒中在内的临床终点事件,这种个体差异可能和基因变异有较大关系。普拉格雷与氯吡格雷一样,不可逆地抑制 ADP 与 P2Y₁₂ 受体结合,其是一种前体药物,需要代谢激活,起效快,但与氯吡格雷比较,普拉格雷治疗组的非冠状动脉搭桥术相关性大出血发生率明显增加,在我国临床应用较少。替格瑞洛是一种新型的环戊基三唑嘧啶类抗 PLT 聚集药物,通过阻断 ADP 诱导的信号转导抑制 PLT 活化。与普拉格雷不同的是,替格瑞洛是一种直接作用药物,比氯吡格雷起效更快^[30]。PLATO 研究发现,与氯吡格雷比较,替格瑞洛能进一步减少 ACS 患者再发 MI、心血管死亡等复合终点事件^[31]。替格瑞洛已成为国内外相关指南的一线推荐用药。(3)GP II b/III a 受体拮抗剂:通过阻断 PLT GP II b/III a 受体与纤维蛋白原等配体的特异性结合,有效地抑制各种 PLT 激活剂诱导的 PLT 聚集,防止血栓形成。包括单克隆抗体拮抗剂(阿昔单抗)、合成肽类拮抗剂(依替巴肽)、非肽仿生物类拮抗剂(替罗非班)。对于行急诊 PCI 的 ACS 患者存在冠状动脉慢血流、无复流或血栓负荷重等情况,应用 GP II b/III a 受体拮抗剂有助于冠状动脉再通,改善心肌灌注。其中,单抗类拮抗剂类药物已逐渐被依替巴肽或替罗非班所取代。有研究表明,依替巴肽能够有效降低 STEMI 患者急诊 PCI 术后住院期间主要不良心血管事件(MACE)的发生率^[32]。替罗非班是具有较高特异性的 GP II b/III a 受体拮抗剂,在应用双联抗 PLT 聚集药物的基础上,可更加彻底地发挥抑制 PLT 聚集和更强的抗血栓作用,从而达到降低 MACE 发生的目的^[33]。

综上所述,在 ACS 的发生、发展过程中,PLT 的作用举足轻重,越来越多的研究证实 PLT 参数与 ACS 患者的预后具有相关性,同时,PLT 参数测量简单、易于获取,对评估 ACS 患者的预后将具有一定参考价值。

参考文献

- [1] Ozkan B, Uysal OK, Duran M, et al. Relationship between mean platelet volume and atherosclerosis in young patients with ST elevation myocardial infarction[J]. Angiology, 2013, 64(5):371-374.
- [2] Ki YJ, Park S, Ha SI, et al. Usefulness of mean platelet volume as biomarker for long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in Korean cohort: a comparable and additive predictive value to high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide[J]. Platelets, 2014, 25(6):427-432.
- [3] Akin F, Ayca B, Kosc N, et al. Relation of platelet indices to severity of coronary artery disease in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Perfusion, 2016, 31(3):216-222.
- [4] Dapunt U, Maurer S, Giese T, et al. The macrophage inflammatory proteins MIP1 α (CCL3) and MIP2 α (CXCL2) in implant-associated osteomyelitis: linking inflammation to bone degradation[J]. Mediators of Inflammation, 2014, 44(38):673-681.
- [5] Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, et al. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome[J]. Dis Markers, 2017, 2017:3041565.
- [6] Estévez-Loureiro R, Salgado-Fernández J, Marzosa-Rivas R, et al. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Thromb Res, 2009, 124(5):536-540.
- [7] López-Cuenca AA, Tello-Montoliu A, Roldán V, et al. Prognostic value of mean platelet volume in patients with non-ST-elevation acute coronary

- syndrome[J]. *Angiology*, 2012, 63(4):241-244.
- [8] Chu SG, Becker RC, Berger P B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1):148-156.
 - [9] Taglieri N, Saia F, Rapezzi C, et al. Prognostic significance of mean platelet volume on admission in an unselected cohort of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(1):132-140.
 - [10] Niu X, Yang C, Zhang Y, et al. Mean platelet volume on admission Improves risk Prediction in Patients With Acute Coronary Syndromes [J]. *Coronary Heart Disease*, 2015, 66(5):456-463.
 - [11] Ranjith MP, DivyaRaj R, Mathew D, et al. Mean platelet volume and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction[J]. *Heart Asia*, 2016, 8(1):16-20.
 - [12] Martin JF, Kristensen SD, Mathur A, et al. The causal role of megakaryocyte-platelet hyperactivity in acute coronary syndromes[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(11):658-670.
 - [13] Kunicki TJ, Williams SA, Nugent DJ, et al. Mean platelet volume and integrin alleles correlate with levels of integrins $\alpha(\text{IIb})\beta(3)$ and $\alpha(2)\beta(1)$ in acute coronary syndrome patients and normal subjects[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(1):147-152.
 - [14] Lakkis N, Dokainish H, Abuzahra M, et al. Reticulated platelets in acute coronary syndrome: a marker of platelet activity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(10):2091-2093.
 - [15] Asher E, Fefer P, Shechter M, et al. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(1):1-5.
 - [16] Ding L, Sun L, Wang F, et al. Clinical Significance of Platelet Volume and Other Platelet Parameters in Acute Myocardial Infarction and Stable Coronary Artery Disease[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2019, 112(6):715-719.
 - [17] Liu R, Gao F, Huo J, et al. Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease[J]. *Platelets*, 2012, 23(1):11-16.
 - [18] Kowara M, Grodecki K, Huczek Z, et al. Platelet distribution width predicts left ventricular dysfunction in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention[J]. *Kardiologia Polska*, 2017, 75(1):42-47.
 - [19] Fujita S, Takeda Y, Kizawa S, et al. Platelet volume indices are associated with systolic and diastolic cardiac dysfunction, and left ventricular hypertrophy[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2015, 15:52.
 - [20] Cetin M, Bakirci EM, Baysal E, et al. Increased platelet distribution width is associated with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombolysis failure[J]. *Angiology*, 2014, 65(8):737-743.
 - [21] Celik T, Kaya MG, Akpek M, et al. Predictive value of admission platelet volume indices for in-hospital major adverse cardiovascular events in acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2015, 66(2):155-162.
 - [22] Wurtz M, Hvas AM, Kristensen SD, et al. Platelet aggregation is dependent on platelet count in patients with coronary artery disease[J]. *Thromb Res*, 2012(1):129;56-61.
 - [23] Gonzalez-Porras JR, Martin-Herrero F, Gonzalez-Lopez TJ, et al. The role of immature platelet fraction in acute coronary syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(1):247-249.
 - [24] 李丽, 解杨靖, 王爱玲. PLT 参数在早发冠心病冠脉病变中的临床意义及预测价值[J]. *安徽医药*, 2016, 20(31):484-487.
 - [25] Sari B, Bakir AO, Saglam H, et al. Mean platelet volume is associated with poor postinterventional myocardial blush grade in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(4):285-289.
 - [26] Mayer FJ, Hoke M, Schillinger M, et al. Mean platelet volume predicts outcome in patients with asymptomatic carotid artery disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(1):22-28.
 - [27] Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. Impact of age on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: a single-centre cohort study[J]. *Exp Gerontol*, 2015, 62:32-36.
 - [28] Lordkipanidzé M. Platelet turnover in atherothrombotic disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(33):5328-5243.
 - [29] Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1):30-47.
 - [30] Berger JS. Oral Antiplatelet Therapy for Secondary prevention of acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018, 18(6):457-472.
 - [31] Jenid H, Anderson JL, Wriht RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2012, 126(7):875-910.
 - [32] Singh HS, Dangas GD, Guagliumi G, et al. Comparison of abciximab versus eptifibatide during percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction (from the HORIZONS-AMI trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(7):940-947.
 - [33] Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, et al. The association of the coronary thrombus burden with all-cause mortality and major cardiac events in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with tirofiban [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(7):543-550.

(收稿日期:2019-09-03)

(本文编辑:周三凤)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.022

http://www.lenkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.022

• 病例报告 •

无功能性甲状腺旁腺囊肿一例

余爱林 叶迎春 高凌

[关键词] 甲状腺旁腺囊肿; 甲状腺旁腺激素; 功能

患者,女,57岁,因“发现颈部肿大10年、自觉颈部肿大加重伴压迫感1个月”于2018年9月10日入院。患者于10年前发现颈部肿大,无明显不适,未行特殊处理,1个月前自觉颈部肿大加重伴压迫感,无明显呼吸困难、声嘶及吞咽困难,无明显骨痛、全身酸痛及手足麻木不适,不伴发热。门诊体格检查提示左侧颈部膨隆,可触及颈部较大肿物,质地柔软,无压痛,活动

度尚可;2018年9月10日甲状腺超声检查结果提示甲状腺左侧叶可见4.96 cm×2.71 cm形态规则的无回声团,边界清晰,彩色多普勒血流成像(CDFI)检查结果示内部及周围未见明显血流信号(图1)。既往无高血压、冠心病、糖尿病等慢性病史,否认乙型肝炎、结核等传染病病史,1995年因宫外孕行手术治疗并输血。为求进一步治疗来我院就诊。入院体格检查:生命体征平稳,神志清楚,左侧颈部可触及较大肿物,质地柔软,无压痛,活动度尚可;心肺听诊未及明显异常,腹平软,无压痛及反跳痛。完善相关检查:血、尿、便常规、肝肾功能、血电解

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院内分泌科

通讯作者:叶迎春, E-mail:yingchun-ye@tom.com