

• 论著-临床研究 •  
冠心病

# Fractalkine 与急性心肌梗死患者 PCI 术后无复流的关系\*

苏亮<sup>1</sup> 张春苓<sup>1</sup> 刘向洋<sup>1</sup> 窦建新<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:研究趋化因子 fractalkine 与急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后无复流的关系。方法:纳入 2017 年 10 月—2019 年 10 月潍坊市人民医院行 PCI 的 195 例 AMI 患者,根据心肌梗死溶栓治疗(TIMI)分级标准分为无复流组(47 例)和正常血流组(148 例)。比较两组患者基线资料以及相关临床指标,采用 ROC 曲线评价 fractalkine 对无复流的预测价值,Logistic 逐步回归分析无复流的危险因素。结果:无复流组患者陈旧性心肌梗死比例、肌钙蛋白 I(cTnI)峰值、C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)以及 fractalkine 水平均显著高于正常血流组,淋巴细胞计数显著低于正常血流组(均  $P < 0.05$ )。Fractalkine 预测无复流的 ROC 曲线下面积为 0.897,临界值为 945.77 pg/ml,对应敏感度为 78.7%,特异度为 91.9%。Logistic 逐步回归显示,陈旧性心肌梗死、CRP、NLR 以及血清 fractalkine 水平是无复流的独立危险因素。结论:Fractalkine 是 AMI 患者 PCI 术后无复流的独立危险因素,有望成为无复流的潜在治疗靶点。

**[关键词]** 急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;无复流;fractalkine

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.08.005

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## The relationship between fractalkine and no-reflow after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction

SU Liang<sup>1</sup> ZHANG Chunling<sup>1</sup> LIU Xiangyang<sup>1</sup> DOU Jianxin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology II;<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, 261041, China)

Corresponding author: DOU Jianxin, E-mail: doujianxin@126.com

**Abstract Objective:** To study the relationship between fractalkine and no-reflow after the percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Method:** A total of 195 AMI patients who underwent PCI in Weifang People's Hospital from October 2017 to October 2019 were included and divided into the no-reflow group ( $n=47$ ) and normal flow group ( $n=148$ ) according to Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) classification criteria. The baseline data and related clinical indexes were compared between the two groups. The receiver operator characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of fractalkine for no-reflow. Logistic stepwise regression was used to analyze risk factors of no-reflow. **Result:** The proportion of old myocardial infarction, levels of peak cardiac troponin I (cTnI), C-reactive protein (CRP), neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and fractalkine in the no-reflow group were significantly higher than those in the normal flow group, while the lymphocyte count was significantly lower than that in the normal flow group (all  $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve of fractalkine for predicting no-reflow was 0.897, and the cutoff value was 945.77 pg/ml with a sensitivity of 78.7% and specificity of 91.9%. Logistic stepwise regression showed that old myocardial infarction, CRP, NLR and fractalkine were independent risk factors of no-reflow. **Conclusion:** Fractalkine is an independent risk factor and a potential therapeutic target of no-reflow after PCI in AMI patients.

**Key words** acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; no-reflow; fractalkine

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前急性心肌梗死(AMI)的最有效治疗方法<sup>[1]</sup>。但有相当比例

的患者即使开通了罪犯血管,可能因冠状动脉(冠脉)微循环障碍而不能获得理想的心肌组织血流再灌注,即冠脉无复流现象<sup>[1]</sup>。冠脉无复流可抵消 PCI 带来的临床获益,是心肌梗死患者不良预后的独立预测因素<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨趋化因子 fractalkine 与 AMI 患者 PCI 术后无复流的关系,以提供新的无复流预测因子以及潜在治疗靶点。

\* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No: 2016WSA07033)

<sup>1</sup>潍坊市人民医院心内二科(山东潍坊,261041)

<sup>2</sup>潍坊市人民医院内分泌科

通信作者:窦建新, E-mail: doujianxin@126.com

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入 2017 年 10 月—2019 年 10 月潍坊市人民医院行 PCI 的 195 例 AMI 患者。其中男 106 例 (54.4%), 女 89 例 (45.6%), 年龄 45~78 岁。AMI 诊断依照中华医学会心血管病学分会的标准<sup>[3-4]</sup>:胸痛或胸部不适至少持续 10~20 min;12 导联心电图相邻 2 个或 2 个以上导联 ST 段抬高或下移  $\geq 0.1$  mV, 并有动态演变;肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 与肌钙蛋白超过正常上限并有动态变化。排除标准:①合并有脑血管意外、活动性出血、外周血管疾病、血液系统疾病、慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病、急慢性感染性疾病、恶性肿瘤;②严重肝、肾功能不全者。排除抗血小板聚集治疗禁忌后,所纳入患者均嚼服阿司匹林 300 mg,替格瑞洛 180 mg 负荷量抗血小板聚集治疗。本研究经过我院伦理委员会审核批准,所有患者均同意手术且同意参加本研究,并均签署知情同意书。

### 1.2 实验室指标检测

所有纳入患者均在术前采集全血与血清样本。全血样本用于血常规检测,血清样本除送往医院检验科用于肝肾功能、电解质、血脂、血糖、CRP、心肌酶谱及心肌肌钙蛋白 I(cTnI)检测,在取得患者及家属同意后采集 2 ml 血液样本用于 fractalkine 检测,样本在收集后 4 h 内,用  $1000 \times g$  离心法在室温下分离血清 10 min,并在  $-80^{\circ}\text{C}$  下保存,直到进一步分析。采用 ELISA 试剂盒(人 fractalkine 免

疫检测)根据说明书测定血清样品中的可溶性 fractalkine 水平。

### 1.3 术中观察指标

冠脉血流分级由 2 名副主任医师及以上职称的冠心病介入医师共同评估,根据心肌梗死溶栓治疗 (TIMI) 分级标准, TIMI 血流分为 0~3 级。其中, TIMI 血流  $\leq 2$  级患者纳入无复流组, TIMI 血流 3 级患者纳入正常血流组。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例数(百分比)表示,采用  $\chi^2$  检验;绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 fractalkine 对无复流的预测效能;采用 Logistic 逐步回归分析无复流的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 正常血流组与无复流组临床资料比较

195 例患者中,47 例 (24.1%) 发生无复流(无复流组),148 例 (75.9%) 血流正常(正常血流组)。无复流组陈旧心肌梗死病史比例、cTnI 峰值、C 反应蛋白 (CRP)、中性粒细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR) 以及 fractalkine 水平均显著高于正常血流组,淋巴细胞计数显著低于正常血流组(均  $P < 0.05$ )。两组间其他指标无统计学差异。见表 1。

表 1 正常血流组与无复流组临床资料比较

指标	Table 1 Clinical data		$\bar{x} \pm s$ P
	正常血流组(148 例)	无复流组(47 例)	
年龄/岁	62.36 $\pm$ 7.97	64.98 $\pm$ 8.69	0.056
男性/例(%)	83(56.1)	23(48.9)	0.392
吸烟/例(%)	61(41.2)	26(55.3)	0.090
高血压/例(%)	44(29.7)	19(40.4)	0.172
糖尿病/例(%)	29(19.6)	15(31.9)	0.078
陈旧心肌梗死/例(%)	17(11.5)	13(27.7)	0.007
Killip 分级 $>1$ 级/例(%)	31(20.9)	15(31.9)	0.123
收缩压/mmHg	127.19 $\pm$ 21.87	124.68 $\pm$ 25.35	0.511
舒张压/mmHg	74.85 $\pm$ 10.97	72.74 $\pm$ 11.18	0.255
术前血糖/(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	7.39 $\pm$ 1.35	7.82 $\pm$ 1.53	0.090
总胆固醇/(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	5.92 $\pm$ 1.07	5.94 $\pm$ 1.29	0.918
三酰甘油/(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	0.92 $\pm$ 0.38	0.87 $\pm$ 0.48	0.513
LDL-C/(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	3.39 $\pm$ 0.79	3.58 $\pm$ 0.89	0.194
D 二聚体/(ng $\cdot$ ml <sup>-1</sup> )	1403.62 $\pm$ 207.60	1440.01 $\pm$ 215.57	0.301
cTnI 峰值/(ng $\cdot$ ml <sup>-1</sup> )	19.10 $\pm$ 9.33	23.33 $\pm$ 11.70	0.012
CRP/(mg $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	17.28 $\pm$ 6.31	32.47 $\pm$ 7.74	0.000
中性粒细胞计数/( $\times 10^9 \cdot$ L <sup>-1</sup> )	5.49 $\pm$ 1.49	7.45 $\pm$ 1.54	0.000
淋巴细胞计数/( $\times 10^9 \cdot$ L <sup>-1</sup> )	1.70 $\pm$ 0.25	1.54 $\pm$ 0.22	0.000
血小板计数/( $\times 10^9 \cdot$ L <sup>-1</sup> )	218.78 $\pm$ 54.00	224.11 $\pm$ 46.51	0.544
NLR	3.30 $\pm$ 1.06	4.95 $\pm$ 1.33	0.000
PLR	131.13 $\pm$ 37.75	148.40 $\pm$ 37.50	0.007
fractalkine/(pg $\cdot$ ml <sup>-1</sup> )	860.14 $\pm$ 59.80	961.44 $\pm$ 50.72	0.000

1 mmHg=0.133 kPa; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。

## 2.2 Fractalkine 对 PCI 术后冠脉无复流的预测价值

采用 ROC 曲线评估血清 fractalkine 水平对 AMI 患者 PCI 术后冠脉无复流的预测价值,结果显示 ROC 曲线下面积为 0.897(95% CI: 0.848~0.946),临界值为 945.77 pg/ml,敏感度为 78.7%,特异度为 91.9%。见图 1。

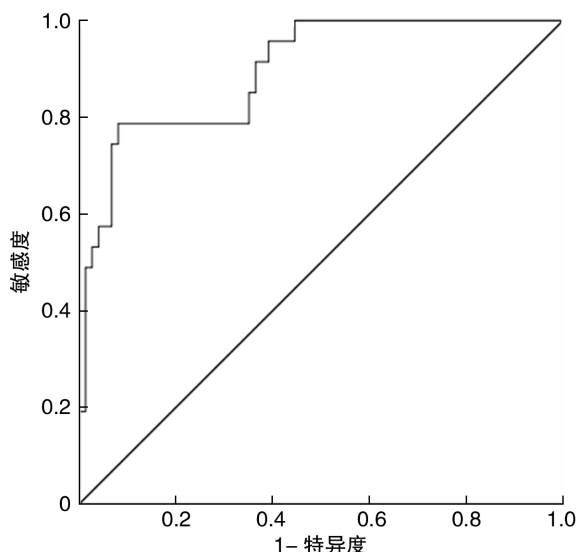


图 1 Fractalkine 预测无复流的 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve of fractalkine for predicting no-reflow

## 2.3 冠脉无复流影响因素的 Logistic 回归分析

将陈旧性心肌梗死、cTnI 峰值、CRP、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、PLR 以及血清 fractalkine 水平共同纳入 Logistic 回归(逐步法),结果显示,陈旧性心肌梗死、CRP、NLR 以及血清 fractalkine 水平是 AMI 患者 PCI 术后冠脉无复流的独立危险因素。见表 2。

## 3 讨论

无复流的机制尚未完全明确,研究认为可能的机制主要包括:缺血性损伤、远端血管栓塞、再灌注损伤以及个体易感性<sup>[5-7]</sup>。炎性细胞与血小板的激活在其中发挥了重要作用<sup>[8-9]</sup>。不规则趋化因子 fractalkine 与缺血相关性血管损伤以及炎性细胞、血小板的激活、黏附关系密切,在 AMI 患者中的表达水平显著升高,是 PCI 术后主要不良临床事件的独立预测因子。通过抑制 fractalkine 可以显著改善心肌梗死后的心功能<sup>[10-15]</sup>。Boag 等<sup>[16]</sup>发现 AMI 患者再灌注后 90 min, fractalkine 表达水平显著升高,介导了 T 淋巴细胞的减少以及冠脉微血管阻塞。Njerve 等<sup>[17]</sup>发现,AMI 患者血清 fractalkine 水平在 PCI 术后早期显著升高,然后在术后 48 h 降至与心绞痛患者相似的水平。这些研究结论证实了 fractalkine 与 AMI 缺血性损伤、微循环阻塞以及再灌注损伤的关系。PCI 术后血管内皮细胞在再灌注刺激下持续分泌的大量 fractalkine

表 2 冠脉无复流的 Logistic 回归分析

Table 2 Multiple logistic regression analysis of coronary no-reflow

指标	B	SE	Wald $\chi^2$	P 值	OR	95% CI
陈旧性心肌梗死	1.765	0.875	4.068	0.044	5.839	1.051~32.436
CRP	0.232	0.054	18.506	0.000	1.261	1.135~1.402
NLR	0.564	0.280	4.066	0.044	1.758	1.016~3.043
fractalkine	0.026	0.006	16.368	0.000	1.026	1.014~1.039

与表达其特异性受体的炎性细胞迅速结合,介导炎性细胞以及血小板的激活、聚集、黏附,参与 PCI 术后冠脉无复流的发生。

综上所述,fractalkine 在 AMI 缺血性损伤、微血管阻塞、再灌注损伤过程中发挥重要作用,主要通过影响炎性细胞与血小板的激活、聚集、黏附参与 PCI 术后无复流的发生。本研究不仅提供了一种新的无复流预测因子,还提供了 fractalkine 作为无复流潜在治疗靶点的可行性,为冠脉无复流的预防与治疗提供了新的临床思路。

## 参考文献

- [1] Oikonomou E, Mourouzis K, Vogiatzi G, et al. Coronary microcirculation and the no-reflow phenomenon [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25): 2934-2942.
- [2] Scarpone M, Cenko E, Manfrini O. Coronary no-reflow phenomenon in clinical practice [J]. *Curr Pharm Des*,

2018, 24(25): 2927-2933.

- [3] 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. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376.
- [4] 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.
- [5] Kumar J, O'Connor CT, Kumar R, et al. Coronary no-reflow in the modern era: a review of advances in diagnostic techniques and contemporary management [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019, 17(8): 605-623.
- [6] O'Farrell FM, Mastitskaya S, Hammond-Haley M, et al. Capillary pericytes mediate coronary no-reflow after myocardial ischaemia [J]. *Elife*, 2017, 6: e29280.
- [7] Soeda T, Higuma T, Abe N, et al. Morphological predictors for no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-seg-

# ADAMTS13 水平与急性 ST 段抬高型 心肌梗死心功能的关系研究\*

祖丽皮耶姆·希尔<sup>1</sup> 彭辉<sup>1</sup> 排则莱提·艾海提<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者血浆血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS13)水平与心功能的关系。方法:纳入 2018 年 4 月 1 日—2019 年 3 月 1 日在新疆维吾尔自治区人民医院心内科住院并且行冠状动脉造影检查的急性 STEMI 患者 143 例(STEMI 组),另纳入冠状动脉造影未见明显异常的患者 143 例(对照组)。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆 ADAMTS13 水平和血管性血友病因子(VWF)水平。根据 Killip 心功能分级,将 STEMI 组患者分为 I、II、III、IV 级 4 组,比较不同心功能分级组血浆 ADAMTS13、VWF、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、左室射血分数(LVEF)及血清脑钠肽(BNP)水平。通过二分类 Logistic 回归筛选 STEMI 的影响因素。结果:①STEMI 组血浆 ADAMTS13 水平显著低于对照组[(1 136.51±136.62) ng/ml : (2 153.32±291.81) ng/ml,  $P<0.001$ ]。② Killip III 级、IV 级患者血浆 ADAMTS13 与 VWF 水平均显著高于 Killip I 级、II 级患者(均  $P<0.05$ ),而 Killip I 级和 II 级患者间比较差异无统计学意义。③二分类 Logistic 回归分析结果显示,控制混杂因素后,VWF( $OR=1.006, P<0.05$ )、hs-CRP( $OR=1.096, P<0.05$ )与 BNP( $OR=1.001, P<0.05$ )是 STEMI 的危险因素,而 ADAMTS13( $OR=0.49, P<0.05$ )与 LVEF( $OR=0.88, P<0.05$ )是保护因素。结论:STEMI 患者血浆 ADAMTS13 水平明显升高,且急性期 Killip 心功能分级越高,ADAMTS13 水平上升越明显。高水平的血浆 ADAMTS13 可能是 STEMI 患者心功能的保护因素。

**[关键词]** 急性 ST 段抬高型心肌梗死;血管性血友病因子裂解酶;血管性血友病因子;心功能

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.08.006

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Relationship between plasma von Willebrand factor lyase and cardiac function in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction

ZULIPIYEMU · Xier PENG Hui PAIZELAITI · Aihaiti

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(No:2017D01C131)

<sup>1</sup>新疆维吾尔自治区人民医院心内科(乌鲁木齐,830001)

通信作者:彭辉,E-mail:lucy-ph@163.com

- ment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017, 18(1):103-110.
- [8] 肖园园,樊仲国,王芳,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值及平均血小板体积与 STEMI 患者临床结局及预后的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(7):604-608.
- [9] Zhang S, Diao J, Qi C, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1):75-82.
- [10] Park Y, Lee J, Kwak JY, et al. Fractalkine induces angiogenic potential in CX3CR1-expressing monocytes [J]. J Leukoc Biol, 2018, 103(1):53-66.
- [11] Marques P, Collado A, Martinez-Hervas S, et al. Systemic inflammation in metabolic syndrome: increased platelet and leukocyte activation, and key role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 axes in arterial platelet-proinflammatory monocyte adhesion[J]. J Clin Med, 2019, 8(5):708.
- [12] Furio E, Garcia-Fuster MJ, Redon J, et al. CX3CR1/CX3CL1 axis mediates platelet-leukocyte adhesion to arterial endothelium in younger patients with a history of idiopathic deep vein thrombosis[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(3):562-571.
- [13] Yao K, Zhang S, Lu H, et al. Changes in fractalkine in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(6):516-520.
- [14] Xu B, Qian Y, Zhao Y, et al. Prognostic value of fractalkine/CX3CL1 concentration in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. Cytokine, 2019, 113:365-370.
- [15] Gu X, Xu J, Yang XP, et al. Fractalkine neutralization improves cardiac function after myocardial infarction [J]. Exp Physiol, 2015, 100(7):805-817.
- [16] Boag SE, Das R, Shmeleva EV, et al. T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients[J]. J Clin Invest, 2015, 125(8):3063-3076.
- [17] Njerve IU, Solheim S, Lunde K, et al. Fractalkine levels are elevated early after PCI-treated ST-elevation myocardial infarction; no influence of autologous bone marrow derived stem cell injection[J]. Cytokine, 2014, 69(1):131-135.

(收稿日期:2020-03-24; 修回日期:2020-05-13)