

急性心肌梗死患者平均血小板体积变化的意义

王新宇 孙玉芳 高 炜

【摘要】 平均血小板体积(MPV)可以很好地反映血小板的活化。体积大的血小板含有的颗粒多,代谢性、酶的活性以及聚集性都强,形成血栓的能力更强。临床研究中急性心肌梗死(AMI)患者 MPV 显著高于非 AMI 者,其中 MPV 较高者发生全因死亡、再缺血、无复流等临床事件的风险明显升高。对于 AMI 患者,MPV 联合白细胞等指标对再灌注损伤有一定的预测作用。证据表明 MPV 有可能成为临床筛选 AMI 高危患者的简单指标。

【关键词】 急性心肌梗死;平均血小板体积;临床意义

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.02.010

急性心肌梗死(AMI)是临床的危急重症,冠状动脉内不稳定斑块破裂、血小板黏附和聚集直接参与了 AMI 的发生和发展。研究表明,血小板体积与血小板功能密切相关,体积大的血小板活性更高。平均血小板体积(MPV)是临床工作中比较容易得到的一个指标,可以很好地反映血小板活化^[1]。本文就 AMI 患者 MPV 的变化与其对再发心血管事件的意义以及可能的机制作一综述。

1 MPV 概述

人血液循环中血小板的体积、密度和反应性不同,在特殊密度的溶液中离心血小板可以得到两种不同体积的血小板,其中体积大的血小板较之体积小的具有质量大,含有的颗粒多,代谢性、酶的活性以及聚集性都强,并且形成血栓的能力更强^[1]。血常规检测 MPV 可以反映血小板体积的大小,在一定程度上也反映了血小板的活性。血小板中的 α 颗粒和致密颗粒,可以释放大量促血栓的因子,如 P 选择素、5-羟色胺、 β -血栓球蛋白、ADP, TXA₂ 及 TXB₂ 这些物质不仅能够促进血栓形成,还能诱发和加重炎症反应,并能导致内皮功能异常、促进细胞的黏附和聚集,同时诱发血管痉挛及收缩^[1, 2]。MPV 较大的血小板还表达更多的黏附受体糖蛋白(GP)Ib 和 GP II b/III a,因而反应性更高,在胶原和 ADP 的诱导下更容易聚集^[1, 2]。

MPV 在很多情况下会升高,比如在缺血性脑

卒中的急性期(<48 h)、出血性疾病、失代偿心力衰竭等^[1]。对于有动脉粥样硬化危险因素的患者 MPV 也有明显变化,比如高血压、糖尿病、高胆固醇血症和肥胖患者 MPV 也明显升高^[3-6]。在健康成人中,MPV 与血小板计数呈负相关。在 326 名健康土耳其人中,MPV 为 7.2~11.7 fl,平均为(8.9 ± 1.4)fl,血小板计数为(104~458) × 10⁹/L,平均为(258 ± 62) × 10⁹/L,两者呈负相关($r = -0.33$, $P < 0.001$)^[7];在健康中国人的研究中也得到了相似结果^[8]。

2 AMI 时 MPV 的变化

研究显示,AMI 患者 MPV 显著高于非 AMI 患者,Chu 等^[9]荟萃分析了来自 16 个横断面研究的 2809 例患者,AMI 患者与非 AMI 患者的 MPV 为 9.2fl 对 8.5fl, ($P < 0.001$)。进一步分析显示,相对于不稳定型心绞痛患者,MPV 没有差异,而相对于稳定型心绞痛患者或非冠心病者有差异。冠状动脉正常与冠状动脉全堵病变所导致的 AMI 患者,MPV 都有明显升高^[10],这表明无论在何种发病机制所导致的 AMI 中,血小板的活化都参与其中。对于 AMI 患者,MPV 升高会持续一段时间,有文献报道最长可持续至 AMI 后 6 周^[11],但具体何时开始升高及其动态变化的规律目前尚不明确。

3 MPV 对 AMI 患者再发心血管事件的预测价值

3.1 MPV 对 AMI 患者死亡的预测

MPV 的变化对 AMI 患者预后有一定的指导意义。在临床中 MPV 可以预测 AMI 患者远期死亡率。早年的一项临床研究中对 398 例 STEMI 行直接冠状动脉介入术(PCI)的患者,术前检测 MPV

和术后随访 6 个月, Kaplan-Meier 生存分析发现 $MPV \geq 10.3$ fl 的患者组全因死亡发生率为 12.1%, 而 $MPV < 10.3$ fl 的患者组死亡率仅为 5.1% ($P = 0.0125$), 并且 MPV 是死亡率较强的独立预测指标 ($OR = 3.2, 95\% CI: 1.1 \sim 9.3, P = 0.0084$)^[12]。

同样, 在另一项有 429 例 AMI (其中包括 STEMI 患者 279 例和 NSTEMI 患者 150 例) 患者参与的研究中, 以 MPV 值为 11.1 fl 作为分界点来预测 2 年的死亡率, 其特异性为 77%, 敏感性为 81%。在 2 年的随访中, 高 MPV 增加了 3.1 倍死亡风险, 同时增加了 STEMI 患者住院期间的死亡风险^[13]。

一项入选 3 个队列的荟萃分析研究, 共 3184 例患者, 研究 AMI 后死亡风险。相对于正常的 MPV, 升高的 MPV 死亡风险显著增加 (11.5% 对 7.1%, $OR = 1.65, 95\% CI: 1.12 \sim 2.52; P = 0.012$)^[9]。另一项 1716 例男性 AMI 患者在 AMI 后半年测定 MPV, 随访 2 年时死亡的患者 MPV 值较存活患者水平也显著升高 ($P < 0.001$)^[14]。

3.2 MPV 对 AMI 患者再灌注效果的预测

Huczek 等^[12]对 398 例 STEMI 行直接 PCI 术的患者术前检测 MPV, 定义直接 PCI 术后 TIMI 血流 < 3 级为无复流, 结果显示 $MPV \geq 10.3$ fl 的患者较 < 10.3 fl 的患者无复流发生率明显增高 (21.2% 对 5.5%, $OR = 4.7, P < 0.0001$), 并且 MPV 与校正 TMII 血流分数 (corrected thrombolysis in myocardial infarction frame count, CTFC) 呈现明显正相关的关系 ($r = 0.698, P < 0.0001$)。校正了基线指标后, 较高的 MPV 仍是无复流较强的独立预测指标 ($OR = 4.7, 95\% CI: 2.3 \sim 9.9, P < 0.0001$)。这些结果支持了血小板在无复流的病理生理机制中起重要作用, 也提示在早期、快速、简单的识别直接 PCI 术后无复流现象, MPV 可作为一个有用及独立的临床血液学指标。

在一个小型的临床研究中, 30 例溶栓失败的 STEMI 患者较 92 例溶栓成功的患者, 就诊时 MPV 明显升高 [(9.2 ± 1.1) fl 对 (8.4 ± 1.0) fl, $P = 0.019$]; 以 8.6 fl 为分界, 高于此值溶栓失败的发生率明显高于低于此值的患者 (31% 对 16%, $P = 0.048$), 提示 MPV 与 STEMI 患者溶栓效果不佳相关^[15]。

3.3 MPV 对 AMI 患者再发缺血事件的预测

MPV 对 AMI 患者再发缺血事件也有一定的

预测价值。对 1716 例男性 AMI 患者半年后测定 MPV, 随访 2 年观察致死性或非致死性 AMI, 其中 126 例发生事件的患者 MPV 显著升高 ($P < 0.001$), 而血小板计数两组没有差异; 在进一步的回归分析中, MPV 与已知的冠心病危险因素 (如高血压、高脂血症等) 并不存在相关性, 是 AMI 再发缺血事件的独立预测因素^[14]。

3.4 MPV 对 AMI 患者心功能的预测

在合并代谢综合征的首次 STEMI 患者中, 左室收缩功能较差者 (EF 值 $\leq 50\%$) 较正常者 (EF 值 $> 50\%$) MPV 水平显著升高, 为 (9.94 ± 1.09) fl 对 (9.14 ± 1.05) fl, $P = 0.02$, 提示 MPV 与 AMI 后左心室功能存在一定的关系^[16]。

3.5 MPV 可能成为 AMI 患者治疗的靶点

对于 AMI 患者, MPV 升高的患者可能对 GP II b/III a 受体阻滞剂更有效。临床研究显示, MPV 较高的患者, 在使用 GP II b/III a 受体阻滞剂后死亡率降低 ($OR = 0.02, 95\% CI: 0.01 \sim 0.48, P = 0.0165$), 这一结果可能与 MPV 较高的患者形成血栓风险较高有关, 可能为临床治疗过程中选择高危患者予以强化抗血小板治疗提供一定的依据^[12]。

3.6 MPV 与其他指标联合对预后的预测

MPV 和白细胞计数对直接 PCI 后再灌注损伤有一定的预测作用。Maden 等^[17]对 368 例 STEMI 行直接 PCI 的患者, 按照 PCI 术后 60 min ST 段回落的程度判断心肌组织水平的灌注情况, 其中 40% 的患者存在心肌组织水平的灌注不良, 这部分患者就诊时的 MPV [(9.8 ± 1.3) fl 对 (8.6 ± 1.0) fl, $P < 0.001$] 和白细胞的总数 [$(14.4 \pm 5.5) \times 10^9/L$ 对 $(12.1 \pm 3.8) \times 10^9/L, P < 0.001$] 均明显高于心肌组织水平灌注好的患者。进一步的回归分析中就诊时 MPV ($OR = 2.21, 95\% CI: 1.69 \sim 2.91, P < 0.001$) 和白细胞计数 ($OR = 1.08, 95\% CI: 1.02 \sim 1.15, P = 0.01$) 是心肌组织水平再灌注的独立预测因子。

MPV 联合中性粒细胞计数对直接 PCI 后心肌微循环损伤也有一定的指导作用。Sezer 等^[18]选取的 41 例均进行了直接 PCI 术的前壁 AMI 患者, 术后梗死相关血管前降支 TIMI 血流均为 3 级。在 PCI 术后第 2 天再次进行冠脉造影, 测定冠脉血流储备 (CFR)、冠脉微循环阻力 (IMR) 以及冠脉内楔压 (CWP), 这 3 种指标是目前比较好的间接反映冠脉再灌注损伤的指标。研究结果显示, 就诊时测定

的 MPV 分别与 IMR ($r = 0.89$, $P < 0.001$) 和 CWP ($r = 0.77$, $P < 0.001$) 正相关, 而与 CFR ($r = -0.43$, $P = 0.004$) 负相关, 从而得出结论: 就诊时较高的 MPV 及中性粒细胞计数预测了前壁 AMI 患者心肌微循环损伤。

4 MPV 预测 AMI 预后的可能机制

MPV 是血小板活化的一个重要指标, 对于 AMI 患者 MPV 升高与不良预后相关, 其机制目前仍未完全清楚。有学者在动物模型中模拟出了与临床研究相似的结果。Gyongyosi 等^[19]对 141 头用阿司匹林和氯比格雷等抗栓药物预处理的猪行支架植入术, 发现无论是药物涂层支架还是裸支架, 支架植入术后 24 h 内急性支架内血栓形成的猪 MPV 均明显高于没有发生血栓猪 $[(11.73 \pm 1.12) \text{ fl}$ 对 $(8.85 \pm 0.78) \text{ fl}$, $P < 0.001$; $(11.6 \pm 0.68) \text{ fl}$ 对 $(9.04 \pm 0.81) \text{ fl}$, $P < 0.001]$ 。进一步的多元回归分析结果显示, 动物模型中 MPV 升高是急性支架内血栓形成的最强的预测因子。

MPV 反映了骨髓中巨核细胞增生与血小板生成的情况, 其与血循环中血小板的寿命、超微结构及功能状态密切相关^[1]。体积较大的血小板网状更多见, 这样的血小板对抗血小板药物反应差, 尤其是双重抗血小板效果差^[20]。现有的研究已经证实活化的血小板分泌和表达的多种物质, 在凝血、血栓形成、炎症及动脉粥样硬化的过程中起了非常关键的作用^[21]。抗血小板药物能大大降低心血管事件的发生也印证了血小板在动脉血栓形成及炎症的发生和发展中起的重要作用^[22]。

特别需要注意的是血小板体积大并不等于这样的血小板年轻, 而体积小并不是“老年”血小板, 放射方法标记的血小板显示血小板在一生中体积不会改变, 其体积是在巨核细胞阶段受炎症刺激及血栓形成时决定的。MPV 与促血小板生成素和白细胞介素(IL)-6 正相关, 这些因子是调节巨核细胞的数量和血小板数量的^[9]。循环血中血小板的寿命是 8~10 d, 因而很有可能血小板体积增大发生在 AMI 之前, 体积增大的血小板很可能参与了冠脉内血栓形成; 而且 AMI 后 6 周检测 MPV, 发现还是处于升高状态, 说明这种激活比较 AMI 而言更像是慢性过程, 这表明患者的血小板处于持续活化状态, 间接解释了 MPV 较高的 AMI 患者预后差。

尽管目前有很多检测血小板活性的方法用于预测心血管风险比较高的患者, 但绝大多数仍在研

究阶段, 尚不能对临床决策产生影响。这些方法存在着一些弊病: 如花费高、耗时、需要非常专业的仪器、处理血标本需要麻烦的流程等。相比之下, MPV 具备简单易得并容易解释的优势, 但也存在着自身的局限性: 如结果范围太宽, 从 6.5 fl 到 11.75 fl 不等, 而且单一指标预测功能尚显不足, 需要与其他指标一起联合预测。以上提及的临床研究表明 MPV 对 AMI 后预测预后有一定的价值, 但是否对临床医疗过程有影响或能够指导治疗, 目前尚不清楚, 需要进一步的基础或临床试验证实。

参 考 文 献

- [1] Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(10): 1509-1515.
- [2] Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 1996, 7(2): 157-161.
- [3] Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy[J]. Ann Med, 2004, 36(7): 552-557.
- [4] Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Platelets, 2004, 15(8): 475-478.
- [5] Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia [J]. Platelets, 2001, 12(5): 292-297.
- [6] Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, et al. The mean platelet volume in patients with obesity[J]. Int J Clin Pract, 2005, 59(8): 981-982.
- [7] Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study [J]. Thromb Res, 2011, 128(4): 358-360.
- [8] Peng L, Yang J, Lu X, et al. Effects of biological variations on platelet count in healthy subjects in China[J]. Thromb Haemost, 2004, 91(2): 367-372.
- [9] Chu SG, Becker RC, Berger PB, 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.
- [10] Varol E, Icli A, Ozaydin M, et al. Mean platelet volume is elevated in patients with myocardial infarction with normal coronary arteries, as in patients with myocardial infarction with obstructive coronary artery disease[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2009, 69(5): 570-574.
- [11] Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, et al. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1983, 287(6390): 456-459.

- through AMP-activated protein kinase in cardiac hypertrophy [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222(1): 149-155.
- [14] Zhao X, Zmijewski JW, Lorne E, et al. (2008) Activation of AMPK attenuates neutrophil proinflammatory activity and decreases the severity of acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295(3): L497-L504.
- [15] Stahmann N, Woods A, Spengler K, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by vascular endothelial growth factor mediates endothelial angiogenesis independently of nitric oxide synthase [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (14): 10638-10652.
- [16] Zhou MS, Schulman IH, Raji L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation[J]. *J Hypertens*, 2010, 28 (3): 527-535.
- [17] Jessen N, Koh HJ, Folmes CD, et al. Ablation of LKB1 in the heart leads to energy Deprivation and impaired cardiac function [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802 (7-8): 593-600.
- [18] Thomson DM, Hancock CR, Evanson BG, et al. Skeletal muscle dysfunction in muscle-specific LKB1 knockout mice [J]. *J Appl Physiol*, 2010, 108(6): 1775- 1785.
- [19] Xie Z, Lau K, Eby B, et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice [J]. *Diabetes*, 2011, 60(6): 1770-1778.
- [20] Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(3): 360-368.
- [21] Folmes CD, Wagg CS, Shen M, et al. Suppression of 5'-AMP-activated protein kinase activity does not impair recovery of contractile function during reperfusion of ischemic hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(1): H313- H321.
- [22] Colombo SL, Moncada S. AMPK alpha1 regulates the antioxidant status of vascular endothelial cells[J]. *Biochem J*, 2009, 421 (2): 163-169.
- [23] Dong Y, Zhang M, Liang B, et al. Reduction of AMP-activated protein kinase {alpha} 2 increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo[J]. *Circulation*, 2010, 121(6): 792-803.
- [24] Ishii N, Matsumura T, Kinoshita H, et al. Activation of AMP-activated protein kinase suppresses oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(50): 34561-34569.

(收稿:2012-09-25 修回:2013-01-25)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 96 页)

- [12] Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(2): 284-290.
- [13] Tekbas E, Kara AF, Ariturk Z, et al. Mean platelet volume in predicting short- and long-term morbidity and mortality in patients with or without ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71 (7): 613-619.
- [14] Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction [J]. *Lancet*, 1991, 338(8780): 1409-1411.
- [15] Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Platelets*, 2010, 21(2): 117-121.
- [16] Yazici HU, Poyraz F, Sen N, et al. Relationship between mean platelet volume and left ventricular systolic function in patients with metabolic syndrome and ST-elevation myocardial infarction [J]. *Clin Invest Med*, 2011, 34(6): E330.
- [17] Maden O, Kacmaz F, Selcuk H, et al. Relationship of admission hematological indexes with myocardial reperfusion abnormalities in acute ST segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary interventions[J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(6): e164-e168.
- [18] Sezer M, Okcular I, Goren T, et al. Association of haematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *Heart*, 2007, 93(3): 313-318.
- [19] Gyongyosi M, Strehblow C, Sperker W, et al. Platelet activation and high tissue factor level predict acute stent thrombosis in pig coronary arteries: prothrombotic response of drug-eluting or bare stent implantation within the first 24 hours[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 96(2): 202-209.
- [20] Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(9): 743-749.
- [21] Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3378-3384.
- [22] Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation[J]. *Circ Res*, 2007, 100(9): 1261-1275.

(收稿:2012-10-24 修回:2013-01-08)

(本文编辑:金谷英)