

非 ST 段抬高型急性冠脉综合征早期诊断及危险分层的相关进展

温小琴¹ 黄奎² 陈永利² 高波¹

¹天津市天津医院心内科,天津 300211; ²天津市胸科医院心内科,天津 300222

通信作者:高波, Email: dtgb8559@126.com

【摘要】 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 的早期诊断及危险分层目前仍面临诸多挑战,本综述梳理近期发表的 NSTE-ACS 临床研究,重点论述该疾病临床诊断及治疗的相关进展,以及利用心肌坏死标志物进行早期诊断及应用冠状动脉腔内影像学进行危险分层的相关进展,为临床上对该病的诊治提供借鉴。

【关键词】 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征; 腔内影像学; 肌钙蛋白

基金项目: 天津市卫健委 / 中医局中西医结合科研课题 (2019112)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.028

Early diagnosis and risk stratification of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

Wen Xiaojin¹, Huang Kui², Chen Yongli², Gao Bo¹

¹Department of Cardiology, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China; ²Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

Corresponding author: Gao Bo, Email: dtgb8559@126.com

【Abstract】 At present, the early diagnosis and risk stratification of non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) still remain facing a lot of challenges. This paper reviews the important recently published clinical studies related to NSTE-ACS, focusing on the discussion of related progresses of its diagnosis and treatment, putting emphasis on using myocardial necrosis biomarker to carry out early diagnosis and applying intra-coronary imaging to perform risk stratification in order to provide references for clinical diagnosis and treatment of this disease.

【Key words】 Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; Intracoronary imaging; Troponin

Fund program: Integrated Traditional and Western Medicine Research Project of Tianjin Health Commission and Administration of Traditional Chinese Medicine (2019112)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.028

非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (non-ST-elevation acute coronary syndrome, NSTE-ACS) 的早期诊断及危险分层目前仍面临挑战^[1-2]。除了已被广泛认可的临床危险因素,如高龄、糖尿病及慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 等外,初诊时的临床症状及体征也可以预测 NSTE-ACS 患者的早期预后。目前指南^[3]建议通过危险评分 [例如全球急性冠状动脉事件注册评分 (global registry of acute coronary events, GRACE 评分)] 对缺血风险进行相对定量评估,该评分系统包括年龄、收缩压、心率、血清肌酐值、就诊时的 Killip 分级、是否有院前心搏骤停、升高的心肌坏死生物标志物以及心电图 ST 段的偏移,优于单独的临床评估。近期发表了许多关于 NSTE-ACS 早期诊断及危险分层方面的临床研究,本综述对该方面简要归纳总结的同时,侧重于生物标志物的使用和冠状动脉 (冠脉) 腔内成像。

1 NSTE-ACS 早期诊断及生物标志物

对胸痛患者来说,诊断的主要问题之一是胸痛是否由急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 引起。对于疑似 ACS 患者,诊断的基础是 12 导联心电图 (electrocardiogram, ECG)、临床症状评估及肌钙蛋白测量^[1,3]。获得 ECG 后,急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者的诊断相对简单,但当 ECG 上没有 ST 段抬高时,需要进一步评估以排除 NSTE-ACS。

生物标志物在可疑 NSTE-ACS 患者的诊断、风险分层和治疗方面提供了必要的补充,所有疑似 NSTE-ACS 的患者都必须测定提示心肌细胞损伤的生物标志物,首选超敏肌钙蛋白 (high sensitive cardiac troponin, hs-cTn),肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 是比肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-MB) 和肌红蛋白 (myoglobin, MYO) 更敏感和更特异的心肌损伤生物标志物^[4],如果临床症状与心肌缺血同时存在, cTn 动态升高超过参考值上限值的 99 百分位值,则提示出现心肌梗死 (myocardial infarction, MI)。MI 患者症状发作后 cTn 迅速升高 (高敏感性测定方法可在症状发作后 1 h 内检测到),并且在一段时间 (通常为数天) 内持续升高, cTn 检测技术的进步使其发现和定量测定心肌细胞损伤的能力提高^[4]。

尽管只有约 10% ~ 20% 的胸痛患者最后确诊为 ACS,但胸痛通常是急诊科患者的主要主诉之一,约占所有接诊患者的 10%^[5]。急诊未经筛选的急性胸痛患者中,相应疾病发生率预计为: STEMI 5% ~ 10%, 急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI) 15% ~ 20%, 不稳定型心绞痛 10%, 其他心脏疾病 15%, 非心脏疾病 50%^[6-7]; 此外几种心脏和非心脏疾病表现与 NSTE-ACS 非常相似^[7]。研究发现急诊的过度拥挤与患者预后差有关,且这是一种日益严峻的现象^[8]。因此,对急诊

胸痛患者的早期危险分层及缩短诊断时间非常重要。

1.1 早期诊断的“0 h/1 h 法则”: 欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 推荐使用 hs-cTn 测定来早期识别 NSTEMI-ACS^[3]。使用 hs-cTn 分析则推荐采用“0 h/1 h 法则”作为“0 h/3 h 法则”的替代方法,“0 h/1 h 法则”可以减少诊断延迟,缩短患者在急诊室的滞留时间,缓解急诊室拥挤现状,并可能降低患者的医疗支出^[9]。最近有几项研究对该法则的有效性及其安全性进行了论证: Boeddinghaus 等^[10]的研究根据患者年龄 (<55 岁、≥55 至 <70 岁、≥70 岁) 分层,在治疗 0 h 和 1 h 后测量 hs-cTnT 或 hs-cTnI 血浆浓度,发现在所有年龄段中,特异性很高,敏感性 >99.3%,但是随着年龄的增长,整体特异性及准确性逐渐下降,故作者提出老年患者可以考虑使用更高的 cTn 临界浓度。同时有研究者在其他两个队列研究中进一步证实了 Boeddinghaus 的发现,当将年龄纳入算法以提高特异性时,还应考虑增加其他混杂因素,例如慢性肾脏病,慢性心力衰竭和心房颤动等^[11]。Twerenbold 等^[12]也评估了“0 h/1 h 法则”的实际效用,并确认了其出色的适用性,常规使用“0 h/1 h 法则”使排除组患者的 30 d 主要不良心脏事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 发生率非常低 (为 0.2%), 而且常规应用“0 h/1 h 法则”会让患者在急诊室平均短暂滞留 2.5 h, 这表明实施“0 h/1 h 法则”可能有助于缓解急诊的过度拥挤。Chew 等^[13]在 RAPID-TnT 试验中以随机对照研究评估了“0 h/1 h 法则”的实用性,在这项多中心研究中,将疑似 ACS 的患者随机分配至“0 h/1 h hs-cTn 法则”组或“0 h/3 h 标准法则”组, 结果发现随机分配到“0 h/1 h 法则”组的患者更有可能从急诊离院,且在急诊室的留观时间较短,并且接受的创查较少,“0 h/1 h 法则”组从急诊离院患者 30 d 发生死亡及 MI 的阴性预测值为 99.6% [95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 99.0% ~ 99.9%]。总之,ESC 推荐的“0 h/1 h 法则”是一种有效的快速切入和切出工具,可对疑似 ACS 患者提供更快的诊断和更少的额外检查。

1.2 NSTEMI-ACS 的院前排除: Schols 等^[14]在荷兰进行了一项全国性的调查,旨在评估应用马尔堡心脏评分 (Marburg heart score, MHS) 排除 ACS 的安全性。MHS 评分是一种基于 5 项临床症状和体征的临床决策系统,被用来证明以胸痛为主诉就诊于初级保健机构的患者真正表现为 ACS 可能性较低^[15]。虽然 MHS 策略提出了在初级保健机构中无需额外测试 ECG 和 cTn 就可以鉴别 ACS,但 Schols 等^[14]的研究表明,并不能使用 MHS 评分系统安全地排除 ACS。

Famous Triage 研究组发现可通过评估病史、ECG、年龄、危险因素和 cTn 组成的 HEART 评分来确定院前低危患者^[16]。该研究进一步将即时检验 (point-of-care testing, POCT) 的 cTnT 纳入 HEART 评分,组成更完整的 HEART 评分系统,可以帮助急救医护人员在患者家中识别低危患者并较安全的排除 ACS^[17]。为了进一步评估在患者家中排除 ACS 的可能性,正在进行的 ARTICA 研究通过 HEART 评分联合即时 cTn 检测,成为可以在院前环境中评估 NSTEMI-ACS 的急

诊排除方法^[18], ARTICA 研究是一项随机对照试验,其主要目的是评估在患者家中排除 ACS 的成本及效益,通过评估 HEART 评分的 H、E、A 和 R 项目来识别低危患者,然后随机分配到标准护理组 (即送至急诊室) 或家庭 POCT 的 cTnT 测量组,如果 POCT 的 cTnT 值低于检出界限 (40 ng/L), 则认为可排除 ACS, 且将患者转移给相应的全科医生。

2 冠脉内光学相干断层成像用于诊断和危险分层

使用血管内超声或光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 进行冠脉腔内成像已在导管室广泛开展,最近发表的冠脉内成像在 ACS 中应用临床共识强调了 OCT 的适应证^[19], OCT 在 ACS 中的主要作用是能根据血栓存在来帮助识别“罪犯血管”病变;在没有明显冠脉粥样硬化性疾病的情况下, OCT 也可能有助于评估非动脉粥样硬化的其他病因;同时 OCT 还可以对斑块的组成进行评估,确定动脉粥样硬化病变的成分及斑块形态可能有助于识别高危斑块或高危患者,从而进行危险分层。

2.1 OCT 识别的易损斑块特征: 回顾性研究表明 OCT 显示的病变形态学特征与斑块破裂易感性增加有关^[20]。通常脆弱的病变具有较大的坏死核心,表面有一层较薄且存在炎症状态的纤维帽,称为薄帽纤维粥样斑块。前瞻性观察性 CLIMA 研究发现, 12 个月的随访中, OCT 显示左前降支具有易损斑块特征病变与心源性死亡及靶病变相关 MI 的复合终点相关 (具有最小管腔面积 <3.5 mm²、纤维帽厚度 <75 μm、脂质弧 >180°、巨噬细胞浸润 4 个高风险特征病变的危险比为 7.54)^[21]。CLIMA 是第一项将 OCT 识别的易损斑块与临床终点相关联的研究,但由于该研究中 OCT 成像是单个预定义的冠脉节段上进行的,因此问题仍然存在,即针对冠脉造影发现的“靶病变”应用 OCT 成像是否能进一步改进危险分层,并有可能指导治疗决策还尚未可知。正在进行的 COMBINE 研究 (NCT02989740) 和 PECTUS-obs 研究 (NCT03857971) 可能会回答上述问题。

2.2 易损斑块治疗: 识别不稳定的冠脉病变可能对治疗决策产生影响,冠脉腔内成像可用于量化整个心外膜冠脉系统病变的不稳定性,从而识别“易损患者”。积极的抗栓、调脂等全身性治疗可能对易损斑块及易损患者有益,此外,易损斑块有可能成为经皮冠脉介入治疗的靶目标。目前多项评估全身系统性治疗和局部易损斑块治疗意义的研究正在进行,例如: HUYGENS (NCT03570697) 和 PACMAN-AMI (NCT03067844) 试验旨在观察前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂是否能稳定斑块形态并减少临床事件; PROSPECT-ABSORB (NCT02171065) 和 PREVENT (NCT02316886) 研究主要评估对易损斑块进行预防性支架置入的有效性。

2.3 愈合的斑块: 愈合的斑块 OCT 显示为呈层状的动脉粥样硬化斑块,该形态被认为是斑块破裂或侵蚀后的愈合修复过程^[22]。使用 OCT 来识别这些病变的方法最近已通过了组织学验证,并在近期获得了学界相当大的关注^[23]。在一项对 105 例行冠脉造影并对非罪犯病变行 OCT 成像的患

者进行了回顾性研究^[24]中,根据冠状动脉性疾病(coronary artery disease, CAD)的两个临床特征将其分为两组:第一组为长期稳定的慢性 CAD 患者,第二组为数次复发的 ACS 患者,在慢性 CAD 组中,约有 1/3 的患者观察到了愈合斑块,而在复发性 ACS 组中几乎没有观察到此类斑块。作者认为,如果抗血栓形成因素占主导,则斑块破裂或糜烂后会发生斑块愈合,而在有利于血栓形成的环境中,则可能导致临床 ACS 的发生。因此对已愈合斑块进行检测可能有助于识别哪些患者被相对保护而免于发展为急性闭塞性血栓形成。另外一项 ACS 介入治疗前对罪犯病变行 OCT 研究^[25]表明,在 29% 的“罪犯血管”病变中存在斑块分层表型,与先前的研究不同,他们发现“罪犯血管”病变中有愈合斑块形态的患者更常伴有 MI 病史,除此之外,斑块破裂、脂质斑块和薄帽纤维粥样斑块在愈合的斑块中更普遍,并且随着面积狭窄率的增加,愈合斑块的检出率也增加。因此,作者得出的结论是,致斑块易损的因素超过了斑块愈合的保护机制,可能使患者在未来容易患急性冠脉事件。在对同一批 ACS 患者的后续研究^[26]中发现,这种与易损斑块特征的关联还可扩展到已愈合的非罪犯病变斑块,后续研究发现,ACS 患者非罪犯病变中的分层状斑块预示着易损性,尤其当“罪犯血管”病变同时存在这种特征性的分层状斑块时,这部分高危患者可能需强化的抗栓、调脂等治疗。

3 未来展望

本综述讨论了 NSTEMI-ACS 早期诊断和危险分层的最新进展;“0 h/1 h 法则”的诊断准确性可使 NSTEMI 更早的被诊断或排除;期望 POCT 测定法得到改进,从而使救护车或非心脏专科医生的院前分诊准确性更高;NSTEMI-ACS 与长期复发性缺血事件有关,基于病变及斑块形态学识别易损斑块及高危患者的概念或许很有前景,如果将病变形态的腔内影像学增加到现有的危险评分模型中,可能会进一步改进危险分层,对远期预后有更好的预测价值。将来尚需要更多具有临床随访数据的前瞻性研究来验证这一策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华医学会急诊医学分会,中国医疗保健国际交流促进会胸痛分会.急性胸痛急诊诊疗专家共识[J].中华急诊医学杂志,2019,28(4):413-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.04.002.

[2] 李思艺,丁寻实,叶滔,等.胸痛中心模式下急性冠脉综合征救治和预后的年龄差异性分析[J].中华危重病急救医学,2021,33(3):318-323. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200806-00565.

[3] ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

[4] 姚磊.心肌损伤标志物对急性心肌梗死早期诊断的意义[J].实用检验医师杂志,2019,11(1):26-29. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.008.

[5] Gibbs J, McCord J. Chest pain evaluation in the emergency department: risk scores and high-sensitivity cardiac troponin [J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(7): 49. DOI: 10.1007/s11886-020-01294-1.

[6] Rubini Gimenez M, Badertscher P, Twerenbold R, et al. Impact of the US food and drug administration-approved sex-specific cutoff values for high-sensitivity cardiac troponin T to diagnose myocardial infarction [J]. Circulation, 2018, 137(17): 1867-1869. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031940.

[7] 吴晓新,陈墩帆,闫春江,等.813例急性胸痛患者的临床分析[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(6):366-368. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.06.012.

[8] Rasouli HR, Esfahani AA, Nobakht M, et al. Outcomes of crowding in emergency departments; a systematic review [J]. Arch Acad Emerg Med, 2019, 7(1): e52.

[9] Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154 052 participants [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(5): 558-568. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.062.

[10] APACE, BACC, and TRAPID-AMI Investigators. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2018, 39(42): 3780-3794. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy514.

[11] Banning AP, Crea F, Lüscher TF. The year in cardiology: acute coronary syndromes [J]. Eur Heart J, 2020, 41(7): 821-832. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz942.

[12] Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, et al. Outcome of applying the ESC 0/1-hour algorithm in patients with suspected myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(4): 483-494. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.046.

[13] Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: the rapid assessment of possible acute coronary syndrome in the emergency department with high-sensitivity troponin T study (RAPID-TnT) [J]. Circulation, 2019, 140(19): 1543-1556. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042891.

[14] Schols AMR, Willemsen RTA, Bonten TN, et al. A nationwide flash-mob study for suspected acute coronary syndrome [J]. Ann Fam Med, 2019, 17(4): 296-303. DOI: 10.1370/afm.2401.

[15] Haasenritter J, Donner-Banzhoff N, Bösnér S. Chest pain for coronary heart disease in general practice: clinical judgement and a clinical decision rule [J]. Br J Gen Pract, 2015, 65(640): e748-e753. DOI: 10.3399/bjgp15X687385.

[16] Ishak M, Ali D, Fokkert MJ, et al. Fast assessment and management of chest pain patients without ST-elevation in the pre-hospital gateway (Famous Triage): ruling out a myocardial infarction at home with the modified HEART score [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2018, 7(2): 102-110. DOI: 10.1177/2048872616687116.

[17] van Dongen DN, Tolsma RT, Fokkert MJ, et al. Pre-hospital risk assessment in suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome: a prospective observational study [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2020, 9(1_suppl): 5-12. DOI: 10.1177/2048872618813846.

[18] Aarts GWA, Camaro C, van Geuns RJ, et al. Acute rule-out of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the (pre) hospital setting by HEART score assessment and a single point-of-care troponin: rationale and design of the ARTICA randomised trial [J]. BMJ Open, 2020, 10(2): e034403. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034403.

[19] Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [J]. Eur Heart J, 2019, 40(31): 2566-2584. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz332.

[20] Bom MJ, van der Heijden DJ, Kedhi E, et al. Early detection and treatment of the vulnerable coronary plaque: can we prevent acute coronary syndromes? [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2017, 10(5): e005973. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005973.

[21] Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study [J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 383-391. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz520.

[22] Otsuka F, Joner M, Prati F, et al. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(7): 379-389. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.62.

[23] Shimokado A, Matsuo Y, Kubo T, et al. In vivo optical coherence tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques [J]. Atherosclerosis, 2018, 275: 35-42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.025.

[24] Vergallo R, Porto I, D'Amario D, et al. Coronary atherosclerotic phenotype and plaque healing in patients with recurrent acute coronary syndromes compared with patients with long-term clinical stability: an in vivo optical coherence tomography study [J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(4): 321-329. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0275.

[25] Fracassi F, Crea F, Sugiyama T, et al. Healed culprit plaques in patients with acute coronary syndromes [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(18): 2253-2263. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.093.

[26] Russo M, Kim HO, Kurihara O, et al. Characteristics of non-culprit plaques in acute coronary syndrome patients with layered culprit plaques [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2020, 21(12): 1421-1430. DOI: 10.1093/ehjci/jez308.

(收稿日期: 2022-02-10)