

# C-反应蛋白对急性心肌梗死致心律失常机制影响的研究进展

杨泉锋 综述, 陈国桢<sup>△</sup> 审校(福建医科大学第二临床医学院心内科一区, 福建泉州 362000)

【关键词】 急性心肌梗死; 心律失常; C-反应蛋白; 白细胞介素-6

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.04.043 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)04-0465-03

急性心肌梗死(AMI)是心血管疾病中的危重急症,其中急性心肌梗死患者死亡的首要原因为室速、室颤的发生<sup>[1]</sup>,近几年研究表明急性心肌梗死的发生与炎症相关,而 C-反应蛋白(CRP)作为一种急性时相炎症反应蛋白,其在心肌梗死中的作用越来越受重视,甚至在对急性心肌梗死致心律失常的早期预警有重要作用。现将报道如下。

## 1 AMI 的炎症过程

AMI 是发生在冠状动脉病变的基础上发生的冠状动脉血流急剧减少或中断,使相应心肌严重而持久的急性缺血导致的心肌坏死。其病理机制是在冠状动脉粥样硬化的基础上由于不稳定斑块破溃、表面破损或出现裂纹,继而出血和管腔内血栓形成引起的冠状动脉完全闭塞。目前研究表明,炎症在动脉粥样硬化发生、发展和演变过程中起着重要作用,与动脉粥样硬化的破裂、急性冠脉综合征的发生及预后密切相关<sup>[2]</sup>。其中慢性或反复内皮损伤是动脉粥样硬化的起始病变,单核细胞黏附于损伤的内皮细胞,并在趋化因子的作用下迁入内膜转变成巨噬细胞,并产生多种生物活性物质如白细胞介素、肿瘤坏死因子、单核细胞趋化因子等促进白细胞黏附并进入斑块内,此外其通过产生生长因子等促进平滑肌细胞的增生,而增生的平滑肌细胞通过吞噬脂质再迁移形成纤维帽,最终导致粥样斑块形成。此后炎症因子反复介入引起内皮功能障碍导致斑块不稳定<sup>[3]</sup>,并在机体发生应激、或心率、血压剧变等情况下出现不稳定斑块破裂及血栓形成,最终导致冠脉闭塞,而此阶段亦存在明显的炎症反应,特别是冠状动脉闭塞后坏死心肌作为强烈的致炎物质,显著加剧了局部及全身的炎症反应,其主要表现为炎症因子表达增加加重心肌损伤<sup>[4]</sup>。

## 2 炎症在 AMI 致心律失常中的作用

炎症作为 AMI 的一个重要过程,其与急性心肌梗死合并心律失常的发生存在密切关系,AMI 后室性心律失常炎症因子的表达水平越高<sup>[5]</sup>。Amadou<sup>[6]</sup> 研究表明冠心病患者炎症因子表达明显增加,尤其为白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )可诱导损伤心肌,炎症细胞浸润诱导局部心肌氧化应激和心肌结构的改变诱发心律失常的发生 同时也参与了缺血后心肌的愈合过程。目前认为炎症参与梗死后心律失常发生的机制可能有:(1)机械阻塞作用,心肌损伤释放炎症介质如促炎细胞因子白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、补体等激活炎症细胞如单核巨噬细胞、中性粒细胞、血小板等,炎症细胞激活后合成释放多种炎症介质,对炎症反应产生恶性循环,大量炎症细胞进入组织或黏附于血管内皮,导致闭塞或次全闭塞的冠脉进一步缺血、缺氧,无氧代谢增加,乳酸、磷酸盐等堆积影响心肌细胞内外 pH 值,影响细胞内外离子分布,进一步影响心肌电活动。(2)加重再灌注心律失常,随着炎症在冠心病研究中的不断深入,炎症与心肌缺血-再灌注的关系日益受到关注。动物实验证实,再灌注后炎症因子网络的激活是心肌损伤的重要原因<sup>[7]</sup>,尤其以中性粒细胞浸润为主的炎症是造成心肌再灌注损

伤的重要机制之一<sup>[8]</sup>。中性粒细胞可通过胞内氧化酶加重梗死区的氧耗,同时氧自由基产生显著增加,自由基通过损伤生物膜、引起细胞内  $Ca^{2+}$  超载、诱导炎症介质产生等引起再灌注心律失常。(3)加重心室重构, Framingham 研究最早发现左室肥厚与室性早搏之间的相关性。ST John Sutton 等<sup>[9]</sup> 报道在心肌梗死后患者中左室内径较大者室性心律失常发生率较高。多项研究表明心肌梗死后,炎症因子参与了心室重构, Shibata 等在 AMI 野生大鼠的心肌缺血-再灌注的研究中发现,心肌组织中的 TNF- $\alpha$  水平上调,促进了心肌梗死后心室肌的重构过程,使心功能严重受损。Lu 等<sup>[10]</sup> 研究也发现 TNF- $\alpha$  能使体外培养的心肌细胞凋亡加速,敏感性增加,加剧了室性心律失常的发生。

## 3 CRP 在 AMI 中的作用

CRP 是由肝细胞分泌的一种急性时相炎症反应物质,为机体非特异性免疫机制的一部分,在健康人血清中其以微量形式存在,一般在 0.5~3 mg/L,是判断组织损伤敏感的炎症指标,为最常用的炎症反应非特异性标志物。目前多项研究表明 CRP 与动脉粥样硬化之间存在正相关的关系<sup>[11]</sup>。1982 年 Beer 报道 AMI 患者血清 CRP 浓度明显升高,之后大量研究亦表明 CRP 水平与其 AMI 范围存在密切关系,梗死范围越大,CRP 浓度也越高。Griselli 等<sup>[12]</sup> 研究大鼠急性心肌梗死模型时发现,经冠脉结扎术后并注射纯化人 CRP,大鼠死亡率及梗死范围均较对照组高。同时 Pepys 等<sup>[13]</sup> 的动物实验表明,1,6 双磷酸胆碱己烷能中和 CRP 的炎性作用,可能具有保护心脏的作用。据相关研究报道冠状动脉闭塞后 6 小时内 CRP 水平反映了心肌缺血的炎症状况,4~8 h 内炎症反应激活,CRP 水平逐渐升高,并于 24~48 h 达到高峰。其机制可能是急性心肌梗死后,中性粒细胞聚集梗死灶,释放多种炎症因子,加剧缺血部位的炎症反应,激活并使单核巨噬细胞向梗死部位聚集并释放 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子,诱导并增加肝细胞合成 CRP 等急性期反应蛋白。此后 CRP 作为炎症细胞介导因子直接参与并加剧了急性心肌梗死的发展及梗死后心律失常<sup>[14]</sup>、心衰<sup>[15]</sup>、心脏破裂<sup>[16]</sup> 等的发生,研究认为其可能为急性心梗后心脏并发症的独立预测因子。

## 4 CRP 在 AMI 致心律失常中的作用

CRP 浓度与患者体内炎症严重程度呈正相关,是判断组织损伤的敏感指标。心梗后 CRP 水平明显升高,其高峰浓度与心梗后室速、室颤的发生密切相关<sup>[17]</sup>,赵蕾和韩明华<sup>[18]</sup> 的研究认为 CRP 作为炎症标志物,其参与局部或全身炎症反应,同时局部或全身炎症反应可能是诱发室性心律失常的原因。亦有研究发现<sup>[19]</sup>,AMI 合并室性心律失常患者血清 CRP 水平高于单纯 AMI 组和对照组,提示合并室性心律失常的患者体内炎症程度、心肌损伤程度大于单纯心梗组,并说明炎症反应参与室性心律失常的病理生理过程。但 CRP 升高参与 AMI 致心律失常的发生机制目前尚不十分明确,CRP 的生物学特

征是结合细胞、细菌、真菌等体内的多糖物质,尤其当  $\text{Ca}^{2+}$  存在时,其可激活补体经典途径,调节多种炎症反应和炎症因子的生物学活性,包括宿主对感染的防御反应、对炎症反应的吞噬作用和调节作用等。同时与受损细胞、凋亡细胞及核抗原的结合,使其在自身免疫病方面也起着重要作用。故其机制参与心肌梗死致心律失常的机制可能是:(1)激活补体,CRP的生物学作用说明其为补体激动剂,可激活补体经典途径,其112位天冬氨酸和175色氨酸残基是与补体 C1q 结合位点<sup>[20]</sup>,当补体激活后,可加重心肌再灌注损伤,扩大心肌梗死面积<sup>[21]</sup>,导致梗死后多种并发症的发生,国内外亦有研究表明补体抑制剂对缺血心肌具有明显保护作用<sup>[22-23]</sup>。(2)促进细胞间黏附,AMI时CRP水平明显升高,其与白细胞结合促进炎症反应, Schwedler等<sup>[24]</sup>将CRP与人脐静脉内皮细胞一起孵育,发现细胞间黏附分子(ICAM-1)和血管细胞黏附分子(VCAM-1)表达明显增加。ICAM-1和VCAM-1属免疫球蛋白超家族的黏附分子,是与免疫球蛋白结构相似的跨膜蛋白质,多数介导细胞间、细胞与细胞外基质黏附,参与多细胞生物体各种生理、病理过程,可介导单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞与血管内皮细胞黏附,促进内皮细胞损伤、血管功能障碍。黄照河等<sup>[25]</sup>研究发现急性心肌梗死患者急性期内室性心律失常的发生与血清黏附分子表达水平有关,血清黏附分子表达水平越高,室性心律失常的发生就越明显、严重。亦曾有报道报道梗死前心绞痛的发作对急性心肌梗死后再灌注损伤及随后的心肌电活动的不稳定有保护作用,其原因可能为缺血预适应能使内皮细胞中ICAM-1 mRNA的表达减少及中性粒细胞中CD11抗原表达降低<sup>[26]</sup>。(3)CRP引起钙超载,在心肌缺血或梗死的情况下,溶血卵磷脂合成增多而分解减少,使其在损伤心肌细胞和细胞间隙中堆积,CRP特别是在  $\text{Ca}^{2+}$  存在的条件下,能与之结合,影响膜的功能,抑制肌浆网钠钙离子交换,引起钙离子超载<sup>[27]</sup>,细胞内钙增加,通过钠钙交换体形成一过性的内向离子流,此为暂时性的内向电流,在心肌细胞动作电位后形成短暂的后除极,有人称为动作电位的“第二平台”,当后除极达到阈值水平,引起新的动作电位,从而诱发心律失常<sup>[28]</sup>。而在心室肌细胞中,应用激光共聚焦显微镜结合钙离子荧光探针显示细胞内游离钙,结果亦显示CRP干预组细胞内游离钙浓度大于相应未加CRP组,表明CRP可以引起细胞内钙超载。(4)CRP减少机体对氧自由基的清除,加重脂质过氧化,氧自由基的过度增多是引起再灌注性心律失常的重要因素,CRP使氧自由基减少的机制可能是通过其抑制超氧化物歧化酶的作用,使氧自由基清除减少,彭朝胜等在对夜间单纯高血压患者的随访研究中发现夜间高血压患者CRP水平升高,超氧化物歧化酶水平降低,但在对急性心肌梗死致心律失常的研究中目前尚未见相关报道,其机制也尚不清楚。此外CRP可能通过其他途径如加重线粒体损伤,影响交感神经和副交感神经等引起急性心肌梗死后的心律失常,现仍有待进一步的研究。

## 5 展 望

炎症反应作为AMI的发病机制之一,已经引起大多数学者的重视,但是关于在对AMI患者中予以抗炎治疗,尚未成为共识,而MADIT II<sup>[29]</sup>和AVID<sup>[30]</sup>临床研究认为,他汀类能够降低室性心律失常事件的发生可能与其抗炎和抗氧化作用有关。目前炎症参与急性心肌梗死致心律失常的研究越来越多,但AMI后炎症因子与心梗后心律失常的机制仍尚未完全阐释,CRP作为最常见、最普遍的炎症反应介质,其在心律失常方面的研究目前仍主要集中于心房颤动,且主要为病例对照研究,有待前瞻性研究或干预性研究的验证,尤其是心梗后其水平明显升高,是否参与并导致心肌梗死致心律失常的发生将成

为下一步的研究热点,并将为AMI致心律失常的防治开辟新的道路。

## 参考文献

- [1] Lowel H, Dobson A, Keil U, et al. Coronary heart disease case fatality in four countries. A community study. The Acute Myocardial Infarction Register Team of Auckland, Augsburg, Bremen, FINMONICA, Newcastle, and Perth [J]. *Circulation*, 1993, 88: 2524-2531.
- [2] 赵晓燕, 李泉生. 血浆C反应蛋白与不稳定型心绞痛危险度分级关系的探讨[J]. *临床心血管病杂志*, 2003, (5): 277-279.
- [3] Wilson SH, Berger PB, Mathew V, et al. Immediate and late outcome after direct stent implantation without balloon predilation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 937-943.
- [4] 杜武勋, 肖学风, 朱明丹, 等. 心肌梗死后坏死区炎症、损伤、修复与三七总皂苷的治疗研究[J]. *时珍国医国药*. 2010, 21(10): 2560-2562.
- [5] 谢勇, 孟树荣, 邓春风, 等. 急性冠脉综合征患者炎症因子的表达与室性心律失常的关系[J]. *医学临床研究*, 2011, 6(6): 1099-1104.
- [6] Amadou A, Nawrocki A, Best-Belpomme M, et al. Arachidonic acid mediates dual effect of TNF- $\alpha$   $\text{Ca}^{2+}$  transients and contraction of adult rat cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282(6): 1339-1347.
- [7] Vandervelde S, van Amerongen MJ, Tio RA, et al. Increased inflammatory response and neovascularization in reperfused vs nonreperfused murine myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2006, 15(2): 83-90.
- [8] Suzuki K, Murtuza B, Smolenski RT, et al. Overexpression of interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection against ischemia-reperfusion injury associated with reduction in apoptosis [J]. *Circulation*, 2001, 104(12 Suppl 1): 1308-1313.
- [9] ST John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 107(20): 2577-2852.
- [10] Lu X, Hamilton JA, Shen J, et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in myocardial dysfunction and apoptosis during hindlimb ischemia and reperfusion [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(2): 484-491.
- [11] Yamashita K, Ouehi K, Shirai M, et al. Distribution of Chlamydia pneumoniae infection in the atherosclerotic carotid artery [J]. *Stroke*, 1998, 29: 773.
- [12] Griselli M, Hebrert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive Protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction [J]. *Exp Med*, 1999, 190: 1733-1739.
- [13] Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2006, 440: 1217-1221.
- [14] Jahn J, Hellmann I, Maass M, et al. Time-dependent changes of hs-CRP serum concentration in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. *Herz*, 2004, 29(8): 795-801.

[15] Berton G, Gordiano R, Palmieri R, et al. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J*, 2003, 145:1094-1101.

[16] 李文杰, 陈次滨, 卢雄. 血清 C-反应蛋白对急性心肌梗死患者预后的价值[J]. *河北医药*, 2005, 27(1): 35-36.

[17] Kaneko H, Anzai T, Naito K, et al. Role of ischemic preconditioning and inflammatory response in the development of malignant ventricular arrhythmias after reperfusion ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Card Fail*, 2009, 15(9): 775-781.

[18] 赵蕾, 韩明华. 室性心律失常与血清 TNF- $\alpha$  和高敏 C 反应蛋白水平的相关性研究[J]. *昆明医学院学报*, 2009, (11): 113-117.

[19] 腾受带, 韦丽敏, 伍业光. 老年急性心肌梗死合并室性心律失常与 C 反应蛋白的相关性[J]. *海南医学*, 2011(13): 35-36.

[20] Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine [J]. *Structure*, 1999, 7(2): 169-177.

[21] Tanhehco EJ, Kilgore KB, Naylor KB, et al. Reduction of myocardial infarct size after ischemia and reperfusion by the glycosaminoglycan polysulfate[J]. *Science*, 1999, 34: 153-161.

[22] 陈俊华, 张淳, 于娜. C1 酯酶抑制剂对大鼠急性心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(09): 831-834.

[23] de Zwaan C, Kleine AH, Diris JH, et al. Continuous 48-h C1-inhibitor treatment, following reperfusion therapy, in

patients with acute myocardial infarction [J]. *European Heart Journal*, 2002(23): 1670-1677.

[24] Schwedler S, Schinzel R, Vaith P, et al. Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or causal relationship [J]. *Kidney Int*, 2001, 78S: 32-36.

[25] 黄照河, 黄显南, 陆克兴, 等. 急性心肌梗死并室性心律失常患者血清黏附分子和 C 反应蛋白水平变化的临床研究 [J]. *右江医学*, 2007(05): 495-497.

[26] Kharbanda RK, Peters M, Walton B, et al. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo [J]. *Circulation*, 2001, 103: 1624-30.

[27] Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 104: 2886-2891.

[28] 朱妙章, 袁文俊, 吴博威, 等. *心血管生理学与临床* [M]. 北京: 高等教育出版社, 2004: 293-301.

[29] Vyas AK, Guo H, Moss AJ, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the MADIT II trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 769-773.

[30] Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, et al. Are lipid-lowering drugs also anti-arrhythmic drugs [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(1): 81-87.

(收稿日期: 2012-08-05 修回日期: 2012-12-19)

(上接第 460 页)

### 3 讨论

HCG 是一种糖蛋白类激素, 由  $\alpha$ -亚基和  $\beta$ -亚基组成, 其中  $\beta$ -亚基决定其免疫原性和抗原性。血清  $\beta$ -HCG 的定量检测在临床诊断早期妊娠、先兆流产、异位妊娠及某些滋养层细胞疾病等方面具有重要的临床意义。目前, 血清  $\beta$ -HCG 测定临床上常采用化学发光免疫法, 该方法具有快速、简单和结果可靠等优点, 但该方法的试剂成本高, 线性范围均小于 1 000 mU/mL, 而患者的实际测定值往往大于 1 000 mU/mL。在工作中往往直接分离血清上仪器测定, 当测定结果大于仪器的线性范围时, 仪器检测不能得到具体的检测值, 此时还需在化学发光免疫分析仪上选择适当的稀释倍数后重新测定。如果事先未做定性检测, 很难选择适当稀释倍数, 有的实验室盲目地选择稀释倍数。假如选择稀释倍数过小, 必然要试着增加稀释倍数后重新测定, 有时还需要稀释很多次才能检测出具体结果; 如果选择稀释倍数过大则造成了过度稀释, 过度稀释后的标本中  $\beta$ -HCG 含量极微而测不出, 或者不在仪器的线性范围内会造成很大的误差, 这样就会对测定结果的准确性造成比较大的影响, 这是在工作中需要尽量避免的问题。盲目上机检测不仅增加了重复检验的成本, 还浪费时间, 耽误患者的及时治疗<sup>[2-3]</sup>。

本文通过用胶体金早早孕试纸条来筛选待检血清标本, 在对 3 768 例标本中筛选出定性为 (2+) 及以上的高值标本, 用化学发光免疫分析仪直接选择适当稀释倍数检测一次性成功率达 93.90%, 通过早早孕试纸条简单快捷的筛查作用, 最大程度地避免重复稀释检测造成的时间延误和试剂浪费, 提高了工作效率。同时也可以通过金标纸条的结果同仪器测定结果对比, 可以避免一些随机误差的产生<sup>[4]</sup>。

同时需要指出, 有些恶性葡萄胎患者血清中的值高达几百万单位, 胶体金试纸条在检测时由于抗原量过高产生 HOOK 效应而导致假阴性结果, 不能筛选出高值标本。此外还有可能是检验人员犯了一些经验主义错误, 血清没有稀释或稀释倍数过少, 使仪器没有测出<sup>[5]</sup>。针对胶体金早早孕检测试纸可能对血清中  $\beta$ -HCG 含量的影响, 本文在做早早孕试纸条初筛时, 最好先取出部分血清置于另外一试管中进行初筛, 再对原血清进行定量检测。这样既可达到初筛的目的, 又不会影响到原血清中  $\beta$ -HCG 含量<sup>[6]</sup>。

### 参考文献

[1] 王厚照, 马莉, 田丰丰, 等. 急诊时应用早早孕试纸条检测血 HCG [J]. *重庆医学*, 2004, 33(2): 262.

[2] 杨廷富, 秦书. 人绒毛膜促性腺激素的临床意义及检测进展 [J]. *检验医学与临床*, 2007, 4(10): 976-978.

[3] 李敬, 刘利洪, 黄小英, 等. 人绒毛膜促性腺激素试纸条在定量检测前的过筛作用 [J]. *检验医学与临床*, 2008, 5(5): 281-282.

[4] 彭天华, 庄陵. 胶体金早早孕试纸在血清人绒毛膜促性腺激素测定中的应用 [J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(2): 190-191.

[5] 郭良, 吴敏校. 胶体金 HCG 诊断试剂筛选血清高  $\beta$ -HCG 方法的探讨 [J]. *现代检验医学杂志*, 2007, 22(5): 58.

[6] 刘紫强. 胶体金早早孕检测试纸对血清中  $\beta$ -HCG 含量的影响 [J]. *现代检验医学杂志*, 2008, 23(5): 111-112.

(收稿日期: 2012-08-01 修回日期: 2012-11-09)