

经皮冠状动脉介入治疗对急性心肌梗死患者胶原 I、Ⅲ和 Fibulin-5 的影响

李文霞 刘文举 陈漠水 张光星 梁开坚

【摘要】 目的:观察经皮冠状动脉介入治疗(PCI)对心肌细胞外基质重构的影响。

方法:选择急性 ST 段抬高型前壁心肌梗死患者 47 例,按照是否行急诊 PCI 分为急诊 PCI 组($n=32$)和非 PCI 组($n=15$),并设置同期稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 30 例为对照组。比较 3 组患者入院即刻,PCI 术后 1、7、30、45 d 血清胶原 I 型 C 端胶原前肽(P ICP)、Ⅲ型 N 端胶原前肽(P III NP)及 Fibulin-5 水平。 **结果:**不同处理方法对患者心肌细胞外基质重构有显著影响。对照组血清中 P ICP、P III NP 及 Fibulin-5 水平无显著变化;急诊 PCI 组及非 PCI 组 P ICP、P III NP 及 Fibulin-5 水平升高,7 d 后达到峰值,但急诊 PCI 组上述指标较非 PCI 组在同一时间窗明显降低(P 均 <0.05)。 **结论:**急诊 PCI 可减轻患者心肌细胞外基质重构,改善心脏功能。

【关键词】 心肌梗死;心肌胶原;经皮冠状动脉介入术;心肌重构

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.015

细胞外基质重建是急性心肌梗死(AMI)后心肌重构发生和发展的主要机制之一^[1]。心肌细胞外基质胶原沉积和心肌纤维化是 AMI 后心肌重构发生、发展的主要病理学基础^[2-4]。研究表明,胶原蛋白含量的增加及 I、Ⅲ型胶原蛋白比例失衡是引起心肌纤维化及心室重构的重要机制^[5-6]。AMI 区域Ⅲ型胶原蛋白的进行性增长促进了梗死区心肌重构和左心室扩张^[7-8]。Fibulin-5 是细胞外基质蛋白家族中的成员,可诱导生成弹性纤维^[9-10]。

本研究检测反映心肌纤维化的 I 型 C 端胶原前肽(carboxy-terminal propeptide of type I procollagen, P ICP)、Ⅲ型 N 端胶原前肽(aminoterminal propeptide of type III procollagen, P III NP)和 Fibulin-5 水平变化,评价急诊 PCI 是否有抑制 AMI 后心室细胞外基质重构的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 2 月至 2015 年 12 月在海南省儋

州市人民医院心内科住院的急性 ST 段抬高型前壁 AMI 患者共 47 例,按照入院后患者是否行急诊 PCI 分为急诊 PCI 组和非 PCI 组,其中急诊 PCI 组 32 例,男性 18 例,女性 14 例,年龄(57.95 ± 11.53)岁;非 PCI 组 15 例,男性 9 例,女性 6 例,年龄(58.68 ± 12.51)岁。同期住院的稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者 30 例作为对照组,男性 17 例,女性 13 例,年龄(59.38 ± 9.73)岁。

急诊 PCI 组治疗条件:胸痛发作 12 h 内伴持续 ST 段抬高,新发完全性左束支传导阻滞,就诊 90 min 内完成球囊扩张。非 PCI 组经反复讲解再灌注治疗的重要性,仍不同意行急诊 PCI,也不同意行静脉溶栓,强烈要求药物保守治疗并签署拒不同意 PCI 知情同意书。

1.2 方法

急诊 PCI 组于入院即刻,PCI 术后 1、7、30、45 d 取静脉血,对照组及非 PCI 组均于对应时间点取血,离心后分离血清置于 -40°C 冰箱保存。严格按试剂说明书用酶联免疫吸附法(上海研鑫生物科技有限公司)同批测定 P ICP、P III NP 和 Fibulin-5 水平。

所有 PCI 均由经验丰富、操作熟练的介入医生完成。PCI 成功指标:支架内残余狭窄 $<30\%$,术后血流恢复,心肌梗死溶栓试验(TIMI)分级 >2 级。

基金项目:海南省卫生厅普通科研项目(琼卫 2013 资助-015 号)

作者单位:571700 海南省儋州市人民医院心内科(李文霞,刘文举);571700 海口市人民医院心内科(陈漠水);571700 海南医学院附属第一医院心内科(张光星);571700 海南省白沙县人民医院内科(梁开坚)

通信作者:刘文举,Email:li53184493@qq.com

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。两组间比较采用独立样本 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组患者的年龄、性别、吸烟、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖尿病、高血压、脑梗死、Killip 心功能分级等的差异均无统计学意义。在 45 d 的观察期内,急诊 PCI 组及对照组无死亡病例,非 PCI 组死亡 2 例,1 例于入院第 6 天因心脏破裂致心包填塞死亡,1 例院外猝死。

对照组在监测时间段内无显著变化。急诊 PCI 组和非 PCI 组的 PⅠCP、PⅢNP 及 Fibulin-5 水平升高,于入院后 7 d 达到峰值,但 PCI 组均低于非 PCI 组(P 均 <0.05),见表 1。

表 1 3 组患者 PⅠCP、PⅢNP、Fibulin-5 水平比较/ng·mL⁻¹

	PⅠCP		
	对照组	急诊 PCI 组	非 PCI 组
入院即刻	17.35±6.72	17.37±6.84	17.51±5.94
PCI 后 1 d	16.98±6.54	18.05±6.95	18.71±5.97
PCI 后 7 d	17.06±6.47	31.42±9.06 ⁽¹⁾⁽²⁾	41.01±8.93 ⁽¹⁾
PCI 后 30 d	17.15±6.46	20.74±5.76 ⁽²⁾	30.57±5.49 ⁽¹⁾
PCI 后 45 d	16.92±6.48	16.91±4.23 ⁽²⁾	27.56±5.67 ⁽¹⁾
	PⅢNP		
	对照组	急诊 PCI 组	非 PCI 组
入院即刻	2.46±1.16	2.58±1.40	2.68±1.26
PCI 后 1 d	2.52±1.13	3.18±1.51	3.17±1.56
PCI 后 7 d	2.53±1.14	7.62±1.37 ⁽¹⁾⁽²⁾	8.35±2.01 ⁽¹⁾
PCI 后 30 d	2.41±1.08	2.47±0.96 ⁽²⁾	5.10±1.92 ⁽¹⁾
PCI 后 45 d	2.42±1.04	2.36±0.74 ⁽²⁾	4.48±1.36 ⁽¹⁾
	Fibulin-5		
	对照组	急诊 PCI 组	非 PCI 组
入院即刻	2.46±0.96	2.39±1.12	2.60±0.97
PCI 后 1 d	2.46±0.91	2.70±1.16	2.78±0.97
PCI 后 7 d	2.46±0.94	2.28±0.94 ⁽¹⁾⁽²⁾	4.16±1.40 ⁽¹⁾
PCI 后 30 d	2.47±0.94	1.91±0.99 ⁽²⁾	2.52±0.81
PCI 后 45 d	2.46±0.96	1.98±0.89 ⁽²⁾	2.83±0.98

注:与对照组比较,⁽¹⁾ $P<0.05$;与非 PCI 组比较,⁽²⁾ $P<0.05$

3 讨论

AMI 后,神经内分泌系统的激活导致心肌细胞缺氧坏死、凋亡以及心肌细胞外基质(ECM)组成的变化,导致心室重构^[11-13]。Ⅰ型和Ⅲ型胶原的合理比例对维护心肌间质网状结构与功能完整具有重要的意义,也能较好地反映心肌纤维化程度。Radovan 等^[14]研究证实,AMI 后血清胶原含量变

化与左室重构密切相关。心肌胶原含量增加及Ⅰ、Ⅲ型胶原比例失衡是引起心肌纤维化及心室重构的关键^[6]。其中胶原的合成和表达(包括Ⅰ、Ⅲ型胶原)增多,并在心脏间质聚集是心脏纤维化的重要表现^[15-17]。有研究表明,AMI 患者Ⅲ型胶原的水平明显降低,弹性蛋白水平升高,Ⅲ型胶原/Ⅰ型胶原比值降低,但弹性蛋白/Ⅲ型胶原比值明显升高^[18]。彭林林等^[19]研究 AMI 患者血清中 PⅠCP、PⅢNP 含量变化,发现 PCI 术可以改善 PⅠCP、PⅢNP 的构成比例,在一定程度上可抑制心肌重构。本研究结果表明急诊 PCI 可以抑制心肌间质重构,减少由于心肌细胞缺血缺氧损伤导致的心脏胶原纤维聚集,减轻心肌纤维化。不同的处理方式对心室重构过程中的细胞外基质有不同影响,急诊 PCI 可明显降低 AMI 患者的心肌胶原水平,对改善预后有积极意义。

参 考 文 献

[1] Deng CM, Huang J, Liu D. Investigation of the mechanism of extracellular matrix remodelling in patients with dilated cardiomyopathy[J]. Modern Medicine Health, 2002, 18 (12):1053-1054.

[2] Pauschinger M, Chandrasekharan K, Li J, et al. Mechanisms of extracellular matrix remodeling in dilated cardiomyopathy[J]. Herz, 2002, 27(7):677-682.

[3] Chan W, Duffy SJ, White DA, et al. Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(9):884-893.

[4] Dinh W, F  th R, Scheffold T, et al. Increased serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with acute myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2009, 50(4): 421-431.

[5] Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2 A potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(3):243-250.

[6] Bruckner BA, Razeghi P, Stetson S, et al. Degree of cardiac fibrosis and hypertrophy at time of implantation predicts myocardial improvement during left ventricular assist device support[J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(1):36-42.

[7] Jugdutt BI, Idikio H, Uwiera RR. Angiotensin receptor blockade and angiotensin-converting-enzyme inhibition limit adverse remodeling of infarct zone collagens and global diastolic dysfunction during healing after reperfused ST-elevation myocardial infarction[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 303(1/2):27-38.

[8] H  rslev-Petersen K, Kim KY, Pedersen LR, et al. Serum aminoterminal type    procollagen peptide. Relation to biosynthesis of collagen type    in experimentally induced

- granulation tissue in rats [J]. APMIS, 1988, 96 (9): 793-804.
- [9] Yanagisawa H, Davis EC, Starcher BC, et al. Fibulin-5 is an elastin-binding protein essential for elastic fibre development in vivo[J]. Nature, 2002, 415(6868):168-171.
- [10] Hirai M, Ohbayashi T, Horiguchi M, et al. Fibulin-5/DANCE has an elastogenic organizer activity that is abrogated by proteolytic cleavage in vivo[J]. J Cell Biol, 2007, 176(7): 1061-1071.
- [11] 郁秀娟, 丁晓梅. 心肌梗死后心室重构研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(2):723-726.
- [12] Bershtein LL, Novikov VI, Vishnevskii ALU, et al. Prediction of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. Kardiologiia, 2011, 51(3):17-23.
- [13] Zornoff LA, Paiva SA, Duarte DR, et al. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications[J]. Arq Bras Cardiol, 2009, 92(2):150-164.
- [14] Radovan J, Vaclav P, Petr W, et al. Changes of collagen metabolism predict the left ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. Mol Cell Biochem, 2006, 293 (1/2):71-78.
- [15] Tayebiee MH, adyenrj MF, Lip GY. Extracellular matrix biology: a new frontier in linking the pathology and therapy of hypertension?[J]. J Hypertens, 2003, 21(12):2211-2218.
- [16] Yang F, Yang XP, Liu YH, et al. Ac-SDKP reverses inflammation and fibrosis in rats with heart failure after myocardial infarction [J]. Hypertension, 2004, 43 (2): 229-236.
- [17] Peng H, Carretero OA, Raji L, et al. Antifibrotic effects of N-acetyl-seryl-aspartyl-Lysyl-proline on the heart and kidney in aldosterone-salt hypertensive rats [J]. Hypertension, 2001, 37(2 Pt 2):794-800.
- [18] Kong CH, Lin XY, Woo CC, et al. Characteristics of aortic wall extracellular matrix in patients with acute myocardial infarction: tissue microarray detection of collagen I, collagen III and elastin levels[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 16(1):11-15.
- [19] 彭林林, 吴强, 杨天和, 等. 血运重建术对急性心肌梗死患者心脏胶原重塑的影响[J]. 贵州医药, 2010, 24(1):11-13.
- (收稿:2017-11-28 修回:2018-04-25)
- (本文编辑:丁媛媛)

(上接第 156 页)

- [27] 刘明熙, 张挽时, 张子衡, 等. 心脏磁共振新技术在缺血性心脏病中的临床应用进展(上)[J]. 中国医疗设备, 2015, 30 (1):63-67.
- [28] Azarisman SM, Li A, Wong DT, et al. Tissue injury characterization by pre-contrast T1 mapping post myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2013, 15 (S1):E33.
- [29] Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, et al. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(6):596-603.
- [30] Dall'Armellina E, Karia N, Lindsay AC, et al. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2011, 4(3):228-236.
- [31] Sado DM, Maestrini V, Piechnik SK, et al. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for Iron overload[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(6):1505-1511.
- [32] Lima JA. The promise of myocardial fibrosis assessment by T1 mapping[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2013, 6(4):485-487.
- [33] Bluemke DA. Progress in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia by cardiac magnetic resonance imaging using feature tracking[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2015, 8(11):e004167.
- [34] Kuetting DL, Sprinkart AM, Dabir D, et al. Assessment of cardiac dyssynchrony by cardiac MR: A comparison of velocity encoding and feature tracking analysis[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(4):940-946.
- [35] Andre F, Steen H, Matheis P, et al. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2015, 17(1):25.
- [36] Obokata M, Nagata Y, Wu VC, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016, 17(5):525-532.
- (收稿:2017-10-29 修回:2018-03-02)
- (本文编辑:胡晓静)