

心肌肌钙蛋白 I 与心脏疾病

王晓红 狄春辉 刘乃奎

(北京医科大学心血管基础研究所, 北京 100083)

摘要 心肌肌钙蛋白 I 是心肌特有的一种收缩调节蛋白。当缺血性心脏病发病时, 血浆肌钙蛋白 I 的水平明显升高, 因其具有高度的心肌特异性, 因此, 它可作为心肌损伤的一种特异性指标, 对心脏病的诊断、治疗和预后十分重要的意义。

关键词 心肌肌钙蛋白 I; 心脏疾病; 急性心肌梗塞

急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, 急性心肌梗塞)是危害人类生命的主要疾病之一。人们一直在努力寻找对其灵敏度高、特异性强的诊断指标。近年来, 关于心肌结构蛋白的研究表明, 心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 具有高度的心肌特异性。当心肌细胞受损时, 血液中 cTnI 出现时间早, 持续时间长, 与心肌损伤程度及预后密切相关。因此, 它可作为心肌损伤的一种特异性指标, 在心脏病的诊断中具有重要的意义。

1 心肌肌钙蛋白 I 的分子生物学

肌钙蛋白(troponin, Tn)是一种与心肌和骨骼肌收缩有关的调节蛋白, 由三个亚基组成, 分别是肌钙蛋白 I (troponin I, TnI)、肌钙蛋白 T (troponin T, TnT) 和肌钙蛋白 C (troponin C, TnC)。TnI 又可分为骨骼肌快反应肌钙蛋白 I (fsTnI)、慢反应肌钙蛋白 I (ssTnI) 和心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 三种亚型。cTnI 基因长约 6.2 kbp, 由 8 个外显子组成, 可以编码 205 个氨基酸的蛋白质, 其分子量为 22 500。cTnI 与 fsTnI 和 ssTnI 有 40% 的同源性, 主要区别是第 1、2 和 3 位外显子不同。cTnI 的第 1、2 和 3 位外显子较长, 可编码 N 端 47 个氨基酸, 而 sTnI 第 1、2 和 3 位外显子短, 只能编码 N 端 21 个氨基酸。cTnI 和 sTnI 的第 5、6 和 7 位外显子具有高度的同源性。

心肌肌钙蛋白 I 的 5' 调控区含有 GAGA-4 调控序列, 是心肌特异性转录因子的结合位点, 而 sTnI 和其它 Tn 亚基中不含有 GAGA-4, 因此 cTnI 只能在心肌表达。此外, 在 5' 上游还富含 AT 序列(-530)、E-box 调节元件(-690、-470 和 -128)、CACCC 序列(-73)和三个甲状腺调节元件(-545、-42 和 +51), 因此甲

状腺素可以促进 cTnI 的表达^[1,2]。

心肌肌钙蛋白 I 基因的第 4 位外显子, 负责编码 N 端的两个丝氨酸残基(Ser23 和 Ser24)。前激肽释放酶激活剂可使丝氨酸磷酸化, 抑制肌丝 Mg^{2+} 依赖性 ATP 酶的活性, 抑制 Ca^{2+} 与肌丝结合, 从而产生 β -肾上腺素舒张效应^[3]。

2 心肌肌钙蛋白 I 的功能

心肌从舒张期到收缩期的转换是 Ca^{2+} 依赖的过程, 此过程中 cTnI 在启动肌凝蛋白、横桥和肌动蛋白的反应中起重要作用。这方面的资料主要来自快反应骨骼肌 TnI 的研究, 如当肌浆中 Ca^{2+} 浓度降低时, TnI 与肌动蛋白及原肌凝蛋白上的位点结合, 将原肌凝蛋白锁于阻断位置, 从而阻止肌凝蛋白和肌动蛋白滑动, 使肌肉舒张。在激活状态下, Ca^{2+} 从肌浆网释出, 与 TnC 结合, 使 TnI 与 TnC 的亲合力增强, TnI 与肌动蛋白的结合力减弱, 导致原肌凝蛋白位置发生改变, 移至非阻断位置, 使肌凝蛋白与肌动蛋白相互作用, 粗细肌丝互相滑动, 从而引起肌肉收缩。但 Ca^{2+} 引起心肌收缩与快反应骨骼肌不同, 心肌肌丝的激活是由于 Ca^{2+} 与 cTnI 的单一调节位点结合, 而快反应骨骼肌 Ca^{2+} 与 TnC 的两个调节位点结合^[4]。此外, cTnI C 末端与 cTnI 的 N 末端反相结合形成锚, 维持两种蛋白的空间位向。与骨骼肌 sTnI 不同, cTnC 含有低亲和力的 Ca^{2+} 特异性位点(位点 II), 是调节心肌收缩所必需的^[5]。

3 心肌肌钙蛋白 I 对心脏病的诊断、治疗及预后的意义

正常情况下, 大部分的 cTnI 与 TnC 结合形成复合体而存在, 胞浆中游离形式的 cTnI 极少。在心肌细胞完整时, cTnI 不能透过心肌细胞膜进入血液循环。因此, 在正常情况下血浆中难以测到 cTnI。当心肌因缺血、缺氧而发生变性和坏死时, cTnI 可通过受损的心肌细胞膜进入细胞间质, 随之进入血管和淋巴管内。血浆 cTnI 在心肌损伤 3~12 h 内可升高至正常人的 5~50 倍, 此状态可以维持一周或更长时间^[6]。心肌梗塞患者早期血浆 cTnI 便开始升高, 4 h 后明显增加, 18 h 达到高峰, 平均为 112 $\mu\text{g/L}$, 异常增高可持续 6~8 天。cTnI

诊断心肌梗塞的特异性为96%,敏感性为97%,并可有效地区别骨骼肌和其它组织损伤,较乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)和其它指标更具灵敏,具有特异性。

健康人血清 cTnI 为 20.4 ± 3.2 ng/L, 充血性心力衰竭患者血清 cTnI 水平升高, 严重者血清 cTnI 可达 72.1 ± 15.8 ng/L, 此时血浆肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌红蛋白的浓度正常^[7], 说明 cTnI 可以更特异、更灵敏地反映心肌的持续损伤。

高血压心肌肥厚是一种心室肥厚伴随肌纤维排列紊乱的常染色体显性遗传疾病, 是年轻人猝死的最常见原因。Kimura 等^[8]系统地研究了 184 例心肌肥厚病人的肌小节基因, 包括 cTnI、肌动蛋白和 cTnC 等, 发现许多病人的 cTnI 基因有突变, 家系分析亦发现 cTnI 蛋白中第 145 位 Arg 突变为 Gly, 或第 206 位 Lys 突变为 Gly, 提示 cTnI 突变可能是心肌肥厚的原因之一。

心肌肌钙蛋白 I 在心肌炎的发病中具有重要意义, 心肌炎患者血液中 cTnI 也升高。Smith 等^[9]研究了 53 例心肌炎患者, 发现 18 例患者血浆 cTnI 水平明显升高, 只有 3 例患者 CK-MB 水平升高。因此, cTnI 比 CK-MB 更易反映心肌损伤, 并可作为心肌炎心肌损伤时血清的特异和敏感指标。

心肌肌钙蛋白 I 在心脏病的临床治疗和预后中也具有重要意义。Vecchia 等^[10]采用免疫荧光法连续测定 26 例住院或门诊心力衰竭患者血浆的 cTnI 水平。发现 6 例 cTnI 明显升高, 其中 3 例死亡, 3 例经治疗后 cTnI 转为正常; 另 20 例血浆 cTnI 正常者的心功能一直维持正常。对不稳定性心绞痛患者测定其血清中 cTnI 的变化, 有助于预测心肌梗塞的发生; 对于急性冠状动脉综合征患者, 测定其血浆 cTnI 水平可以提供预后信息, 并能早期识别具有死亡危险的患者。临床采用心脏电复律治疗室上性心动过速的患者, 血清 cTnI 的检测可以判断心肌损伤的程度和预后情况。

心肌梗塞和轻度冠状动脉缺血综合征的临床诊断较困难, 特别是紧急情况下, 患者症状不典型或心电图诊断不明确, 生物化学检测心肌特异性的 cTnI 提供了一种新的诊断依据。应用 cTnI 的测定可以检测出临床上无症状的心肌缺血患者, 提高心肌缺血诊断的阳性率, 排除无心肌损伤的假阳性患者, 如马拉松运动员、骨骼肌损伤者、肌肉病变者、手术后患者及肾衰者等。因此有人认为血浆 cTnI 对心肌损伤 100%敏感和特异, 是心肌损伤的一个金色的诊断指标, 其原因有以下几点: ①cTnI 唯一存在于心肌组织中; ②cTnI 在骨骼肌损伤时不表达; ③用抗体检测 cTnI 与骨骼肌 TnI 时

不发生交叉反应; ④在长期耐力锻炼或具有肾衰的病人, CK-MB 升高, 但 cTnI 不升高; ⑤cTnI 升高与预测心肌损伤密切相关; ⑥心脏内的 cTnI 浓度比 CK-MB 浓度高 13 倍, 因此 cTnI 比 CK-MB 和 LDH 更敏感; ⑦cTnI 不受甲状腺功能低下的影响。因此 cTnI 的测定对心脏疾病具有敏感性和特异性的优点, 在心血管病的诊断中有广泛的应用前景。

参考文献

- 1 Bhavsar PK, Brand NJ, Yacoub MH, et al. Isolation and characterization of the human cardiac troponin I gene (TNNT3). *Genomics*, 1996, **35** (1): 11~23.
- 2 Murphy AM, Thompson WR, Peng LF, et al. Regulation of the rat cardiac troponin I gene by the transcription factor GATA-4. *Biochem J*, 1997, **322** (1): 393~401.
- 3 Keane NE, Quirk PG, Gao Y, et al. The ordered phosphorylation of cardiac troponin by the cAMP dependent protein kinase structural consequences and functional implication. *Eur J Biochem*, 1997, **248**(2): 329~337.
- 4 Spyrapoulos L, Li MX, Sia SK, et al. Calcium-induced structural transition in the regulatory domain of human cardiac troponin C. *Biochemistry*, 1997, **36**(40): 12 138~146.
- 5 Rarick HM, Tu XH, Solaro RJ. The C terminus of cardiac troponin I is essential for full inhibiting activity and Ca^{2+} sensitivity of rat myofibrils. *J Biol Chem*, 1997, **272**(43): 26 887~892.
- 6 D'costa M, Fleming E, Patterson MC. Cardiac troponin I for the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department. *Am J Clin Pathol*, 1997, **108** (5): 550~555.
- 7 Missov E, Calzolarie Pan B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*, 1997, **96** (9): 2 953~958.
- 8 Kimura A, Harada H, Park JE. Mutation in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Gene*, 1997, **16**(4): 379~382.
- 9 Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, et al. Elevation of cardiac troponin I associated with myocarditis, experimental and clinical correlations. *Circulation*, 1997, **95**(1): 163~168.
- 10 Vecchia LL, Mezzana G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol*, 1997, **80**(1): 88~89.

(1998-04-06 收到, 1998-05-22 修回)