

[文章编号] 1007-3949(2003)11-04-0349-03

·临床研究·

急性心肌梗死患者炎症介质的动态变化及意义

纪求尚¹, 张 运¹, 杨晓静², 马冬冬¹, 朱媛媛²

(山东大学齐鲁医院 1. 心内科; 2. 检验科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 内科学; 炎症介质在急性心肌梗死发生中的作用; 血液化学检验; 心肌梗死; C-反应蛋白; 肿瘤坏死因子 α ; 纤维蛋白原

[摘要] 为研究炎症介质在急性心肌梗死发病中的作用, 检测了 29 例急性心肌梗死患者在发病第 1 天、第 4 天、第 7 天和 2 个月后炎症介质 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 和纤维蛋白原的变化。结果发现, C-反应蛋白在第 1 天与对照组差异无显著性, 第 4 天大幅度升高, 第 7 天明显下降, 但仍高于对照组, 2 个月后恢复正常。肿瘤坏死因子 α 在所有样本中仅有 6 例能检测到, 其中对照组和急性心肌梗死患者各 3 例。纤维蛋白原在第 1 天即显著增高, 第 4 天和第 7 天进一步增高, 2 个月后恢复正常。以上结果表明, C-反应蛋白的变化是急性心肌梗死的继发反应, 而非始动因子; 肿瘤坏死因子 α 检出率过低, 使之作为急性心肌梗死危险性指标的价值有限; 纤维蛋白原在急性心肌梗死发生中可能起一定作用。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Dynamic Changes and Its Significance of Inflammatory Mediators in Acute Myocardial Infarction

JI Qiu Shang¹, ZHANG Yun¹, YANG Xiao Jing², MA Dong-Dong¹, and ZHU Yuan Yuan²

(1. Department of Cardiology; 2. Laboratory Department, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China)

[KEY WORDS] Myocardial Infarction; C-Reactive Protein; Tumor Necrosis Factor α ; Fibrinogen; Inflammatory Mediators; Pathogenesis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the roles of inflammatory mediators in the pathogenesis of acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Inflammatory mediators such as C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), and fibrinogen on the 1st, 4th, 7th day and 2 months later of onset were measured in twenty-nine cases with AMI. **Results** Concentrations of CRP did not show difference compared with the controls on the 1st day, but increased remarkably on the 4th day, and decreased on the 7th day. It normalized 2 months later. TNF- α could only be detected in 6 samples among which 3 in control group and 3 in AMI group. Concentrations of fibrinogen increased on the 1st day, and continued increasing on the 4th and 7th day. It normalized 2 months later. **Conclusions** Changes of CRP was not the initiator of AMI but the reaction following AMI. The very low detectable rate of TNF- α made it of little value as a risk factor of AMI. Fibrinogen might play roles in the pathogenesis of AMI.

病理学研究显示, 炎症反应是动脉粥样硬化斑块由稳定变为不稳定的重要因素, 大多急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是由不稳定性斑块演变而来。但循环血液中炎症介质的浓度能否反映不稳定斑块的存在, 目前尚无证据。本研究试图通过观察炎症介质 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF-

α)和纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)等在急性心肌梗死患者中的动态变化, 以探讨其在 AMI 发生中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2001 年 9 月至 2002 年 1 月我院急诊室 AMI 患者 50 例, 症状发作至入院抽血时间中位数为 17 h(1 h 至 7 天)。有 35 例发病当天(24 h 内)入院, 其中 2 例住院期间死亡, 1 例 1 月后院外死亡, 3 例发病 2 个月随访时拒绝到医院复查, 因此共对 29 例患者进行了动态观察。此 29 例患者平均年龄 57 ± 13 岁(48~80 岁), 男性 19 例(67%), 女性 10 例(33%)。其中心肌梗死部位前间壁 10 例, 前壁和广泛前壁 4 例, 下壁 12 例, 下侧壁 1 例, 下后壁 2 例。

[收稿日期] 2003-01-06 [修回日期] 2003-06-17

[基金项目] 卫生部临床科室重点项目(20012843)

[作者简介] 纪求尚, 男, 1965 年出生, 山东省青岛市人, 医学博士, 主治医师, 主要从事心血管病的临床工作和冠心病介入治疗, 联系电话: 0531-5261225, E-mail: jiqius@yahoo.com.cn。张运, 男, 1952 年出生, 山东省聊城市人, 医学博士, 教授, 中国工程院院士, 从事心血管疾病的临床与研究, 联系电话: 0531-6921941 转 7539, E-mail: yunzhang@jirpublic.sd.cninfo.net。杨晓静, 女, 1971 年出生, 山东省禹城市人, 硕士, 主管技师, 主要从事免疫学检验工作, 联系电话: 0531-6821809, E-mail: yangxiaojinglw@sohu.com。

另设对照组 29 例,为同期因怀疑冠心病而行选择性冠状动脉造影患者,平均年龄 56 ± 15 岁(44~70 岁),男性 19 例(67%),女性 10 例(33%),均排除了冠心病,年龄和性别与同期入选的 AMI 患者匹配。

1.2 急性心肌梗死诊断标准

急性心肌梗死诊断是根据胸痛症状 > 30 min、特征性心电图改变和 CK-MB 升高达正常高限 2 倍以上,3 项中符合任何 2 项即确诊。

1.3 血液指标化学检验

急性心肌梗死患者入院后,在进行治疗前立即采血,所有血样本在室温下以 $3\ 000$ r/min 离心 10 min,提取上层血清或血浆,分装于不同试管中,置于 $-70\ ^\circ\text{C}$ 冰箱中保存备检。肝功能、血脂和血糖在第 2 日清晨取空腹血化验;对照组所有血样本均在清晨空腹时抽取。动态观察的 29 例 AMI 患者分别在入院的第 4 天、第 7 天和 2 个月时清晨空腹采血,血样本储备方法同上。在同批和非同批检测的血标本中,均随机选择 10 例同一样本,以观察批内和批间变异。

C 反应蛋白测定采用散射比浊法,所用仪器和试剂为德国 DATE Behring 公司生产。仪器为 BN PROSPEC 型特种蛋白分析仪。加入试剂和样品后,仪器自动报出数值。灵敏度 0.17 mg/L。

肿瘤坏死因子 α 测定采用酶联免疫吸附双抗体夹心法,抗凝液为含 $1/10$ 体积、 0.109 mmol/L 的 EDTA。试剂盒购于北京晶美生物工程有限公司,灵敏度为 15 ng/L。

纤维蛋白原测定采用美国库尔特公司生产的 ACL200 型全自动血凝仪,自动检测枸橼酸钠抗凝的

血浆中 Fg 浓度。

1.4 统计学处理

统计工作在 SPSS 统计软件上进行。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组均数的比较用双侧 t 检验。多组均数间的比较进行方差分析;偏态分布的计量资料用中位数表示,进行秩和检验;分类资料进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 一般资料

急性心肌梗死患者中吸烟者(46%比 13%, $P = 0.016$)、糖尿病者(24%比 0%, $P = 0.021$)和高血压病者(54%比 37%, $P = 0.038$)明显多于对照组;胆固醇水平(5.79 ± 1.38 mmol/L 比 5.09 ± 0.55 mmol/L, $P = 0.011$)和血糖水平(6.52 ± 1.73 mmol/L 比 5.26 ± 0.51 mmol/L, $P < 0.0001$)较对照组明显增高。甘油三酯水平两者无差异(1.52 ± 0.76 mmol/L 比 1.44 ± 0.48 mmol/L, $P = 0.21$)。

2.2 急性心肌梗死患者炎症介质的动态变化

C 反应蛋白和纤维蛋白原在 AMI 组患者的浓度变化非常大,均在第 4 天显著增高(与对照组和第 1 天相比, $P < 0.0001$)。CRP 在第 7 天时下降,但仍高于第 1 天和对照组($P < 0.05$);Fg 浓度在第 7 天与第 4 天差异无显著性($P > 0.5$)。两者均在 2 个月后降至对照组水平(表 1, Table 1)。

肿瘤坏死因子 α 在本研究中仅有 6 个样本能检测到,其中 3 例为急性心肌梗死患者,其余 3 例均为对照组。

表 1. 急性心肌梗死患者 C 反应蛋白与纤维蛋白原动态变化及与对照组的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Dynamic changes of CRP and Fg in AMI patients and comparison with those in controls

指 标	对照组	第 1 天	第 4 天	第 7 天	2 个月
C 反应蛋白 (mg/L)	1.20(0.97~2.75)	1.25(0.78~4.68)	22.56(13.7~39.2) ^{ad}	4.55(3.28~6.03) ^b	1.15(0.8~3.3)
纤维蛋白原 (g/L)	3.4 ± 0.8	4.2 ± 0.7^c	7.5 ± 1.7^a	7.0 ± 1.6^a	3.5 ± 0.6

a: $P < 0.0001$, b: $P < 0.05$, 与对照组、第 1 天和 2 个月比较; c: $P < 0.05$, 与对照组和 2 个月比较; d: $P < 0.0001$, 与第 7 天比较。

3 讨论

近年研究证明,大多数急性心肌梗死发生在轻、中度狭窄的斑块基础上^[1]。斑块的不稳定性是其发生破裂、进而急性血栓形成的重要原因。病理学研究显示,炎症反应是导致斑块不稳定的重要因素^[2]。如何通过无创的方法发现不稳定性斑块的存在是目前研究的热点。

本研究观察了 29 例急性心肌梗死患者常见炎症指标的动态变化,并设立了经冠状动脉造影排除了冠心病的人群作为对照。发现 C 反应蛋白浓度在发病第 1 天与对照差异无显著性,第 4 天大幅度增高,第 7 天时明显下降,但仍高于对照,2 个月后恢复正常。TNF- α 应用灵敏度 15 ng/L 的检测方法,在所有样本中,仅有 6 例能够检测到,急性心肌梗死和对照组各 3 例。急性心肌梗死患者纤维蛋白原浓

度在第 1 天即显著高于对照,第 4 和第 7 天进一步增高,同 C 反应蛋白一样,2 个月后又恢复正常。

C 反应蛋白是低程度炎症反应的指标,也是一种急性反应相蛋白,在许多应激疾病,如感染、大手术、癌症、创伤时均明显增高^[3]。人体受到应急刺激后,肝脏合成 C 反应蛋白并释放入血,血循环中的 C 反应蛋白浓度可增高百倍^[4]。本研究中一例急性心肌梗死患者入院时 C 反应蛋白浓度为 0.54 mg/L,第 4 天时高达 85 mg/L。由于绝大多数急性心肌梗死患者入院时 C 反应蛋白浓度无明显增高,而在 2 个月时恢复正常,反映了急性反应相蛋白的特征,表明 C 反应蛋白的变化是继发于急性心肌梗死。C 反应蛋白在健康人群中对心血管事件预测作用的机制需进一步研究^[5]。

肿瘤坏死因子 α 是一种炎症前体细胞因子,由内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞合成,调节白细胞介素 1 和白细胞介素 6 等多种肽类因子的表达。基础研究表明肿瘤坏死因子 α 是斑块内炎症反应的重要环节^[2]。但国外文献中有关 TNF- α 与急性心肌梗死的临床资料非常有限,且结果不一致^[6,8],多数显示 TNF- α 在伴有血流动力学异常的患者中增高。本研究未发现急性心肌梗死患者 TNF- α 浓度与对照有差异,由此我们认为, TNF- α 在预测急性心肌梗死发病中的作用有限;或者需要更高灵敏度的方法来检测。

纤维蛋白原是凝血过程的重要因子,是血小板在低切变应力下发生聚集的底物,也是血浆粘度的决定因素。纤维蛋白原本身也是一个急性反应相蛋白,在应急刺激下由肝脏合成释放入血。纤维蛋白原还是反映低程度炎症的敏感指标。Bogaty 等^[9]比较了稳定的冠心病患者和反复多次发生过心肌梗死

或不稳定型心绞痛患者的纤维蛋白原浓度,均在病情稳定期采血,发现稳定的冠心病患者纤维蛋白原浓度与正常对照无显著性差异,而严重冠心病组纤维蛋白原浓度较稳定冠心病组明显增高。本研究显示急性心肌梗死患者入院时纤维蛋白原浓度即明显增高,提示纤维蛋白原在急性心肌梗死的发病中起有一定作用,冠心病患者中高浓度的纤维蛋白原可能对急性心肌梗死(或 ACS)的发生有预测作用,值得进行前瞻性、大样本深入研究。

[参考文献]

- [1] Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol*, 1992, **69**: 729-732
- [2] Jorge P. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *AM J Cardiol*, 2001, **88** (suppl): 10k-15k
- [3] Chandler WL, Stratton JR. Laboratory evaluation of fibrinolysis in patients with a history of myocardial infarction. *Am J Clin Pathol*, 1994, **102**: 248-252
- [4] Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 2348-2354
- [5] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000, **342**: 836-843
- [6] Latini R, Bianchi M, Correale E, Dinarella LA, Fantuzzi G, Fresco C, et al. Cytokines in acute myocardial infarction: selective increase in circulating tumor necrosis factor, its soluble receptor, and interleukin-1 receptor antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994, **23**: 1-6
- [7] Li D, Zhao L, Liu M, Du X, Ding W, Zhang J, et al. Kinetics of tumor necrosis factor alpha in plasma and the cardioprotective effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1999, **137**: 1145-1152
- [8] Koch W, Kastrati A, Bottiger C, Mehili J, von Beckerath N, Schmitz A. Interleukin 10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2001, **159**: 137-144
- [9] Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological Profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation*, 2001, **103** (25): 3062-3068

(此文编辑 朱雯霞)

•读者•作者•编者•

投稿须知: 关于作者署名与作者简介

1 文稿作者应是对文稿内容作出实际贡献者。例如,始终参与了实验设计、实验数据的采集和资料整理等工作,并能对编辑部提出的审改意见进行核修。一篇文稿只有一位第一作者,多位作者,请自排名次。若第一作者为研究生、进修生和初次参与实验研究及写作论文者,应把研究生导师、进修生导师、实验研究指导者或课题负责人作为通讯作者,通讯作者拥有与第一作者同样的权利和责任。

2 主要署名作者(第一作者、通讯作者、其他对该文作出主要贡献者)应有简单扼要的简介,介绍一些基本情况和学术成就。