

急性心肌梗死与左室重构

赵 鹏 综述; 朱兴雷 审校

摘要: 急性心肌梗死(AMI)后左室发生细胞学、分子学及细胞间质的变化,进而引起左室在大小、形态、组织结构和功能状态的改变,此即目前许多研究所提及的 AMI 后的左室重构。AMI 后左室的重构贯穿于整个病程的始终,成为影响 AMI 患者近远期预后的主要原因之一。

关键词: 急性心肌梗死; 左室重构

中图分类号: R542.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-2369(2007)01-0017-04

Acute myocardial infarction and left ventricular remodeling ZHAO Peng, ZHU Xing-lei. Department of Cardiology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan 250021, China

Abstract: Left ventricular remodeling is the result of molecular, cellular and interstitial changes in response to acute myocardial infarction, representing adverse alterations in the size, shape and function of the left ventricle. Left ventricular remodeling lasts the whole pathophysiological course of acute myocardial infarction. Recently, some scientists have put forward that left ventricular remodeling may be one of the main reasons for the recovery in patients with acute myocardial infarction.

Key word: Acute myocardial infarction; Left ventricular remodeling

(Int J Intern Med, 2007, 34:17-20)

急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)是临床上常见的威胁人类健康与生命的急症,AMI发生后左室发生结构与功能的改变,左室重构问题已成为当前心血管领域中重要的研究内容之一,本文就 AMI 后左室重构的结构改变及发生机制与临床预后予以简述。

1 AMI 后左室的结构改变

1.1 大体结构

肉眼观,一般于心肌梗死(Myocardial infarction, MI)后 6 h 才能辨认,MI 区形态不规则,呈苍白色,8~9 h 后呈黄色或土黄色,质较硬、干燥,失去正常光泽,第 4 天在梗死灶周边出现明显的充血,出血带。2~3 周后由于肉芽组织增生而呈红色,5 周后梗死组织逐渐被瘢痕组织取代,呈灰色(陈旧性 MI)。心室重构的主要形态学改变为梗死区膨展(Infarct expansion),心室肥厚(Ventricular hypertrophy)和心室总体的扩张(Global ventricular dilatation)。梗死区膨展是指 MI 区域在心室内压力的作用下,室壁变薄、扩张。这一过程主要发生在 MI 开始后至 6 周左右,许多学者将这一阶段称之为“早期重构”。表现为左室收缩功能下降,舒张末期压

增高,压力容量曲线右移,梗死区膨展和变薄。Korup 等^[1]根据连续心脏超声检查 AMI 患者一些参数演变特点,发现 AMI 发病后 3 h 内左室即开始扩大。心室肥厚主要是指非梗死心肌增厚及非梗死心肌拉长。当收缩期室壁应力的急剧增加导致增多的肌节及胶原纤维平行排列,使心肌细胞增粗而使室壁变厚,舒张期室内压增高,室壁应力增大引起肌小节串联性增生,导致心肌细胞长度增加而使心腔容积增大,心腔半径增大又使收缩期室壁应力增大(Laplace 定律),接着如同压力超负荷一样,刺激肌节并联性增生,再引起心腔半径成比例的室壁增厚。心室总体的扩张是指左室收缩、舒张末期容量的增加以及左室正常椭圆形态的丧失和球样变,可持续 6 周到 1 年,所以称作“晚期重构”。主要表现为室壁张力的增加,进行性的心室扩张和扭曲。

1.2 微观结构

镜下观,MI 后常表现为凝固性坏死。MI 后 2 h,即可出现心肌纤维被拉长呈波浪状及胞浆嗜伊红性增高,继而肌浆凝聚,心肌细胞核消失,梗死灶边缘可见充血带和中性粒细胞浸润,部分心肌细胞可出现空泡变性,继而肌原纤维及细胞核溶解消失,1

收稿日期:2006-06-30;修回日期:2006-10-13

作者单位:山东大学山东省立医院心内科,山东 济南 250021

万方数据

周后肉芽组织开始长入,4~6 周后可完全机化形成瘢痕组织。心脏由心肌细胞,非心肌细胞(包括成纤维细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等)及细胞外基质(ECM)组成。在心室重构中这三个方面都经历了一个“模式改建”的过程:①心肌细胞发生肥大并且表型改变。表型改变的主要机制是同工型转换。即表达的同工型由另一种替换。在引起心肌肥大的机械信号和化学信号刺激下,通常在成年个体心脏处于静止状态的胎儿期基因被激活,并表达胎儿型蛋白质;另一些基因的表达则受到压制,从而发生同工型转换而使细胞表型改变^[2];②心肌成纤维细胞一方面表达生长因子[转化生长因子(TGF)、纤维生长因子(FGF)等]及受体[血管紧张素 II(Ang II)、TGF-β 及内皮素(ET)的受体等]使其增殖,另一方面分泌大量不同类型的胶原及 ECM 其它成分,同时又合成降解胶原的间质胶原酶(MMP-1)明胶酶(MMP-2、9)以及组织 MMP 抑制剂(TIMP)使胶原网络的生物化学组成和空间结构都发生了改变。邓根群等^[3]的研究发现 AMI 后早期血清 MMP-9 浓度即升高,呈动态变化,在梗死愈合及修复期可持续数周至数月,再灌注治疗后血清 MMP-9 水平降低。左室重构过程中 MMP-9 浓度与左室舒张末容积指数(EDVI)呈正相关,与左室射血分数(LVEF)呈负相关;③纤维状的 I、III 型胶原是 ECM 的主要成分。在改建初期主要以伸展性及回弹性较好的 III 型胶原增多为主,I 型胶原是与心肌束平行排列的粗大胶原纤维的主要成分,它的增加可提高心肌的抗张程度,以防止在室壁应力过高的情况下心肌细胞侧向滑动而造成室壁变薄和心腔扩大,故在改建后以 I 型胶原增加为主。Dixon 等发现在 MI 后 3 d 非梗死区 I、III 型胶原 mRNA 表达开始增加,7~14 d 增加减弱,28~56 d 达峰值。

2 AMI 后左室重构的发生机制

2.1 血流动力学因素

AMI 早期出现梗死区的膨展,使心脏各部舒缩出现不协调性,而且 MI 时呈区域分布,病变轻的区域心肌舒缩活动减弱,病变重的区域完全丧失收缩功能,非病变区域心肌功能相对正常,三种心肌共处一室,特别是当病变区域较大时(梗死面积超过 10%),必将导致全室舒缩活动不协调,心室的收缩射血功能受到影响,导致心输出量下降,左室舒张末压升高,即容量负荷过重,最终导致整体的心室扩张和扭曲,进一步影响心脏的舒张和收缩功能,加重血流动力学障碍。晚期重建主要发生于梗死后期灌注

良好的非梗死段心肌,是对梗死所致血流动力学超负荷的反应,尽可能维持心脏功能接近正常,未梗死的心肌组织必须代偿无收缩区心肌的功能。

2.2 神经内分泌系统的激活

神经内分泌系统主要包括交感神经系统和肾素-血管紧张素系统(Renin angiotensin system, RAS)。

2.2.1 AMI 后交感神经系统活性升高可持续数月。交感神经系统激活时,过高的儿茶酚胺浓度会直接损害心肌细胞及心脏功能,还可使细胞内 Ca²⁺ 和 cAMP 浓度增高,促使心肌细胞坏死和凋亡。去甲肾上腺素通过刺激心肌细胞肥大和胚胎基因的再表达,刺激成纤维细胞 DNA 和蛋白质合成,促进左室重构的发生。应用神经内分泌拮抗剂阻断其与心肌重构之间的恶性循环,是治疗的关键。临床试验的资料表明,β 受体阻滞剂治疗 3 个月以上均能改善收缩功能,左室射血分数增加,治疗 4~12 个月,心肌重量减轻,心室形状趋于正常,心室重构减轻。β 受体阻滞剂主要是通过减慢心率和延长舒张期灌注时间,减少交感神经对心室肌的过度刺激和心肌代谢,同时能维持迷走神经的张力,可通过减慢心率来改善心肌氧的供需平衡。ACC/AHA2005 最新慢性心力衰竭诊治指南中指出:β 受体阻滞剂推荐用于所有无禁忌证的现有或曾有心力衰竭症状的稳定期患者^[4]。2005 年发布的 CCS-2 研究说明 AMI 患者早期使用 β 受体阻滞剂可降低发生再梗死与室颤的风险,但会增加发生心源性休克的风险,特别是在发病后的第 1 d 左右,所以发生 AMI 时,在血流动力学稳定后可考虑开始使用 β 受体阻滞剂^[5]。

2.2.2 MI 后血流动力学改变强烈刺激了循环和局部的 RAS,RAS 的效应激素是 Ang II 和醛固酮。Ang II 的主要作用是升高血压、收缩血管、调节冠状动脉血流、刺激血管平滑肌细胞的增殖和迁移、刺激交感神经、提高醛固酮的生物合成和活性以及提高纤维原细胞内 I 型和 III 型胶原合成,诱导纤维化^[6],参与动脉粥样硬化和重构以及 MI 后心肌的修复过程。Groban 等^[7]在研究老年大鼠中发现随年龄的增长,生长激素及胰岛素样生长因子-1 的减少会使左室舒张功能下降,这种改变部分是由于 RAS 介导的左室重构。醛固酮具有不依赖 Ang II 的独立作用,特别是在心肌和血管重塑功能方面^[8]。醛固酮通过与心脏细胞的盐皮质类固醇激素受体结合促进心脏细胞 I、III 型胶原纤维基因的表达,使胶原合成增加,促进心室重构,加速心力衰竭的进程。而且醛

酮可阻断心肌对儿茶酚胺的摄取,加重儿茶酚胺对心脏的损害。已经证实药物干预 RAS 可以限制左室重构并降低 AMI 的病死率。近 10 年来血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)用于 AMI 后的临床研究很多,每个试验都在 1 000 例以上,大体分为两大类,即早期和晚期应用,早期应用指 AMI 起病后 24 h 内开始使用 ACEI,而晚期应用指起病 3 d 后用药。早期应用的试验 ISIS-4, GISS3, CCS-1, COSENS II, SMILE,除 CCS-1 为梗死后 36 h 用药外,其余均为起病 24 h 内用药,持续 4~6 周。晚期应用的试验有 SAVE, AIRE TRACE, SOLVD 等,除 SOLVD 于 MI 后 30 d 外,另 3 个试验都为梗死后 3~16 d 的患者,持续用药 1~4 年。从以上试验已显示,ACEI 能有效防治左室扩大和重构,防止心力衰竭发生,显著改善 AMI 患者的预后,从而经历 10 年验证,已被公认为 ACEI 是 AMI 后防治左室重构和心力衰竭的首选用药。因此,对所有透壁 AMI 患者,只要无禁忌证,都应及早给 ACEI。

2.3 炎性细胞因子的作用

炎性细胞因子分为致炎细胞因子与抗炎细胞因子,前者以肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)- β 、IL-6 为代表,后者以 IL-4 为代表。许多体内外的实验证实,致炎细胞因子不但可以直接作用于心肌细胞引起肥大,而且对 ECM 也有较大作用,从而引起左室重构。MI 后引起的局部炎症反应特点是:局部趋化因子的产生、中性粒细胞的浸润和激活、局部细胞因子的释放。马永娜等^[9]研究观察到 AMI 患者 72 h 的血清 IL-6 和 C 反应蛋白(CRP)明显升高,两者呈显著正相关。IL-6 和 CRP 与肌酸激酶同工酶峰值无显著相关,说明炎症反应的强度不完全取决于 MI 面积,结果提示在 AMI 早期即有较强的炎症反应。在体外培养的心肌细胞中加入 IL-1 β ,可以诱导心肌细胞肥大,并使心钠素(ANP)、脑钠素(BNP)等心肌肥厚的标志物表达明显增加^[10]。在治疗方面也有通过抗炎途径来纠正左室重构的报道。如应用抗 TNF- α 的单克隆抗体能显著减慢 TNF- α 基因小鼠心脏扩张的发展,并能提高射血分数,改善心功能^[11]。通过抗炎治疗左室重构的前景可观,但仍还有待于进一步的基础研究与临床试验证实。

2.4 细胞凋亡的发生

AMI 的心室重构与心肌细胞凋亡也有一定关系。AMI 后存在着数量不等的凋亡细胞,尤其是梗死边缘区较多,这对决定梗死范围的大小起了一定

的作用。而非梗死区的细胞凋亡也代表着一种不可逆的细胞死亡形式,它的数量和分布范围直接影响着预后。Palojoki 等^[12]对 MI 大鼠的研究发现,凋亡的心肌细胞在缺血区和缺血边缘区都处于很高的水平,在 AMI 后 4 周内远离梗死区的凋亡细胞也有相应的增加。Abbate 等^[13]发现无论是梗死区还是非梗死区其凋亡心肌指数都与进行性的左室重构数量呈显著正相关。Chatterjee 等^[14]通过抗凋亡蛋白 Bcl-2 的基因转录,减少了心肌细胞的凋亡,对晚期缺血后心力衰竭患者有保护作用。早期快速反应基因(IEC)是在接受了外界信息后最先被活化的基因,其中以 c-fos、c-jun 基因最为重要,两者编码产生的 fos 蛋白和 Jun 蛋白形成二聚体,构成转录因子复合物,调节许多延迟基因的表达。大量研究表明 c-fos 在多种细胞凋亡中存在过度表达,c-jun 基因促进细胞的增殖、分化及诱导细胞凋亡,机制可能与 PKC 转导通路有关^[15]。目前凋亡细胞与 MI 后左室重构关系的研究还是一个比较新的领域,但这对控制 MI 后左室重构保护心肌的科研与治疗方面提供了一个新的思路与方向。

3 AMI 左室重构的临床预后

3.1 心脏破裂与室壁瘤形成

心脏破裂被认为是梗死区膨展超过极限,心脏不能维持其完整性的一个特例,室壁瘤形成则是梗死区膨展的常见结局^[16]。重构早期,梗死扩展促进梗死区薄化,特别是在胶原沉积和瘢痕形成之前,梗死区太薄而不易保持室壁的完整性,易发室壁瘤和心脏破裂。Willems 等的研究发现 MI 后早期即发展为室壁瘤的患者较那些 MI 后 EF 值更低但保持较好心脏外形者 1 年死亡率明显增加。

3.2 心律失常

MI 后神经内分泌因素的激活;心肌纤维机械拉伸引起肌细胞长度和厚度增加,室壁肥厚,心室曲率半径增大,使浦肯野纤维张力增加;心肌细胞间胶原沉积的增加,使细胞间电传导阻力增加易引起折返;以及心室晚期重构致心肌肥厚使毛细血管相对不足,引起心内膜下血流减少,电生理活动异常,进而自律性增高,这些因素均增加了异常传导的可能性。喜杨等^[17]的研究发现 MI 后 3 d,交感神经支配密度在梗死周围和室间隔中降低,在右心室中增加;MI 后 7 d,梗死周围、室间隔和右心室中交感神经支配密度和范围均增加;MI 后 30 d 时上述变化更加明显。在心肌结构发生病理改变的基础上,神经重构和电重构相互影响,促进了室性心律失常和猝死

的发生。临床上对 MI 后具有猝死高危因素的患者多推荐在整体治疗和 β 受体阻滞剂应用的基础上, 加用低剂量胺碘酮来预防室性心律失常和室颤的发生^[18]。Mocini 等^[19]的研究结果发现自体骨髓干细胞移植治疗 MI 并不增加失常的发生, 随着心功能的改善, 心律失常的发生有所减少。

3.3 心力衰竭

长期的左室重构扩张和室壁压力的增加造成非梗死区收缩功能的损害, 心脏胶原的沉积造成心脏纤维化, 顺应性下降, 舒张功能受损, 最终造成心脏收缩和舒张功能的衰竭, LVEF 值下降, 舒张末期压升高。第三代非选择性 β 受体阻滞剂卡维地洛 (Carvedilol), 兼有 α 受体阻滞和抗氧化作用, 能显著降低缺血性或非缺血性心力衰竭患者的病死率, 增加 LVEF; 还能降低左室内径及容积, 有效防止左室进行性扩大。心肌细胞凋亡是大鼠 AMI 后心力衰竭发生、发展的重要病理生理机制之一, 在 AMI 大鼠心肌细胞均存在 Fas 和 FasL 的表达, 表明心肌细胞也是 FasL 细胞毒作用的重要靶点之一, Fas 和 FasL 的表达上调是 MI 后大鼠心肌细胞凋亡的重要启动、介导因素。

4 小结与展望

AMI 后的左室重构是一个复杂的问题, 涉及到从基础研究到临床治疗的诸多方面, 是当前心血管领域中研究的热点。目前已有不少临床药物使用研究来探寻延缓或减轻梗死后的左室重构, 并有了初步的结果, 但大规模临床实验从循证医学角度来探讨此问题还鲜见, 值得人们的继续关注。

参考文献:

- 1 Korup E, Dalsgaard D, Nyvad O, et al. Comparison of degrees of left ventricular dilation within three hours and up to six days after onset of first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1997, 80(4):449-453.
- 2 Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, et al. Cardiac remodeling concepts and clinical implication: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3):569-582.
- 3 邓根群, 李永旺, 曲鹏. MMP-9 和 TIMP-1 与急性心肌梗死后左室重构的关系. *中国心血管病杂志*, 2005, 10(4):275-278.
- 4 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult-summary article. *Circulation*, 2005, 112(12):1825-1852.
- 5 COMMIT collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarc-

- tion: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 366(11):1622-1623.
- 6 Patten RD, Aronovitz MJ, Einstein M, et al. Effects of angiotension II receptor blockade versus angiotension-converting-enzyme inhibition on ventricular remodelling following myocardial infarction in the mouse. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 104(2):109-118.
- 7 Groban L, Nathan A, Colleen DL, et al. Growth hormone replacement attenuates diastolic dysfunction and cardiac angiotensin II expression in senescent rats. *J Gerontol A Biol*, 2006, 61A(1):28-35.
- 8 顾复生. 醛固酮对心力衰竭的有害作用与醛固酮(受体)拮抗剂. *中国循环杂志*, 2002, 17(4):264-266.
- 9 马永娜, 李拥军, 姜红岩. 白细胞介素-6 及 C-反应蛋白与急性心肌梗死后左室重构的相关性研究. *中国循环杂志*, 2005, 20(6):454-456.
- 10 Harada E, Nakagawa O, Yoshimura M, et al. Effect of interleukin-1 β on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(11):1997-2006.
- 11 Kadoakmi T, Frye C, Lemster B, et al. Anti-tumor necrosis factor- α antibody limits heart failure in a transgenic model. *Circulation*, 2001, 104(5):576-581.
- 12 Palojoiki E, Saraste A, Erikason A, et al. Cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280(6):H2726-2731.
- 13 Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Bussani R, et al. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(5):753-760.
- 14 Chatterjee S, Stewart AS, Bish LT, et al. Viral gene transfer of the antiapoptotic factor Bcl-2 protects against chronic postischemic heart failure. *Circulation*, 2002, 12 (Suppl 1): I212-I217.
- 15 Moore-Olufemi SD, Kozar RA, Moore FA, et al. Ischemia preconditioning protects against gut dysfunction and mucosal injury after ischemia/reperfusion injury. *Shock*, 2005, 23(3):258-263.
- 16 Braunwald E, Pfeffer MA. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: Mechanisms and management. *Am J Cardiol*, 1991, 68:1D-6D.
- 17 喜杨, 曲秀芬, 于彦伟. 心肌梗死后交感神经的重构现象. *中华心律失常学杂志*, 2004, 8(3):177-180.
- 18 蒋文平. 心律失常药物治疗的点评. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2005, 19(4):243-245.
- 19 Mocini D, Colivicchi F, Santini M, et al. Stem cell therapy for cardiac arrhythmias. *Ital Heart J*, 2005, 6(3):267-271.

(编辑:林影)