

• 综述 •

急性冠状动脉综合征与巨噬细胞集落刺激因子关系的研究进展

姜霞(综述) 田凤石(审校)

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 巨噬细胞集落刺激因子; 炎症介质; 冠状动脉粥样硬化

急性冠状动脉综合征(ACS)是ST段抬高性心肌梗死、非ST段抬高性心肌梗死和不稳定型心绞痛(UAP)的总称。近年来,经病理学、血管造影、血管内窥镜及生物化学等方面的研究证实,ACS发生的重要机制是斑块破裂及随后的血管内血栓形成。研究表明,炎症反应在ACS中起重要作用,其中巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)参与了发病的主要环节^[1,2],现将ACS与M-CSF的关系综述如下。

1 冠状动脉(冠脉)易损斑块形成机制

冠脉易损斑块是ACS发生的重要前提条件^[3],其主要病理学特点是具有较大的脂质核心、较薄的纤维帽(厚度小于250 μm)、大量炎症细胞(主要是巨噬细胞和激活的T淋巴细胞)浸润及平滑肌细胞(SMC)数量和胶原含量明显减少,部分斑块内部还伴有明显的新血管生成或斑块内出血。

炎症细胞(主要是单核-巨噬细胞)可以在细胞黏附因子、单核细胞趋化蛋白(MCP)的作用下积聚于斑块周围,激活T淋巴细胞并释放多种炎症因子,如细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)等,这些炎症因子能将信息转达至SMC而引起炎症反应,并能限制胶原生成,使纤维帽变薄,还通过刺激基质降解、抑制SMC功能或生存,产生组织因子,促进血栓形成等,从而导致斑块不稳定^[4]。Donnelly等^[5]研究认为,单核细胞和生理浓度的M-CSF可触发SMC凋亡,导致SMC数量减少,其与冠脉易损斑块的形成密切相关,在促进斑块破裂中起关键作用。炎症细胞浸润可见于动脉

粥样硬化(AS)的各个阶段,从脂纹到晚期、到斑块破裂和血栓形成。研究证明,易患AS的脂质异常小鼠,敲除其在炎症细胞招募、存活、增殖和活化中起关键作用的几个基因(如MCP-1、IL-8、M-CSF)后,可在一定程度上减少小鼠AS的发生。

2 M-CSF在ACS发病中的作用机制

2.1 M-CSF生物学特点:人M-CSF由单基因编码,基因长约20 kb,由10个外显子组成,位于染色体1P13~P21上。由于转录过程中的选择性剪接,产生长度分别为16、40和20 kb的mRNA分别分子,合成由256、554和438个氨基酸残基组成的分子形式,依次为可溶性M-CSFα、M-CSFβ和M-CSFγ。其中40 kb mRNA在人体中占主要地位,产生由2个44 ku亚基经二硫键连接的同源二聚体,分子量约85 ku。M-CSF有3种表达形式,依次命名为可溶性M-CSF、膜结合型M-CSF和与细胞外基质结合的M-CSF。正常人体血清中M-CSF为100~800 kU/L。M-CSF可由激活的单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞和淋巴细胞分泌产生,受多种因素(如炎症、细胞因子等)的影响,其中脂多糖、IL-1α、TNF-α能增强M-CSF表达,而血小板源性生长因子则抑制M-CSF合成。

2.2 M-CSF在AS中的作用:ACS是在AS病理基础上发生的急性心血管事件,探讨M-CSF与AS的关系极为必要。许多因素均可刺激M-CSF升高,这是因为M-CSF有激活成熟巨噬细胞的一系列功能,对单核细胞有化学趋化特性,故在AS的发生、发展过程中起重要作用,特别是在AS发生的起始阶段起促进作用^[6]。研究表明,AS斑块主要由内皮细胞、单核-巨噬细胞和SMC组成,其M-CSF mRNA和蛋白水平均高于相应正常组织的细胞。动物连续喂食高胆固醇饲料10周后,即可在主动脉弓中检出M-CSF mRNA^[7]。Watanabe

等^[8]对遗传性高脂血症大鼠的研究表明,注射重组人M-CSF(rhM-CSF)后,治疗组与对照组在血浆脂蛋白含量及主动脉斑块的肉眼观察上无改变,但治疗组内膜厚度明显高于对照组,故认为M-CSF主要影响SMC功能。随后Mozes等^[9]实验证实,M-CSF可使单核-巨噬细胞在血管壁聚集并引起SMC增殖、迁移,促进AS发展。

2.3 M-CSF是炎症反应的敏感指标:

M-CSF是由内皮细胞、巨噬细胞、活化的淋巴细胞与单核细胞、SMC、纤维母细胞、胸腺上皮细胞、肿瘤细胞等多种细胞合成、分泌的一种巨噬细胞特异性生长因子,同时又是一种糖蛋白,能以自分泌或旁分泌的形式释放,被邻近或自身的M-CSF受体识别和结合,激活受体激酶而发挥作用,其主要生理功能是促进造血祖细胞分化成单核-巨噬细胞,并维持单核-巨噬细胞生长、增殖和分化。在炎症反应中炎症细胞浸润、激活而产生M-CSF, M-CSF又可通过其受体引起内皮细胞、单核-巨噬细胞释放更多的M-CSF^[10]。研究发现,急性炎症患者循环血中M-CSF较正常对照组显著增高,因此M-CSF的高低与炎症反应程度密切相关,炎症反应越重, M-CSF升高越明显^[11]。Hideki等^[12]选取17例无并发症的急性心肌梗死(AMI)患者,分别于发病后第1、2、3、7、14和28 d测定其血浆中IL-1α、IL-1β、IL-6、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、M-CSF、TNF-α浓度,并与对照组比较,结果发现患者血浆IL-6水平仅于发病后第1和2 d显著增高,但血浆M-CSF水平在整个观察期间都显著高于对照组(其中第3 d最高),而其他细胞因子的血浆浓度与对照组相近。Denizot等^[12]的研究表明,循环血M-CSF、G-CSF水平变化反映了冠脉旁路移植术后的炎症病变,而GM-CSF术前、术后无明显变化。这些结果均提示M-CSF是炎症

基金项目:天津市公安局科研基金资助项目(200307005)

作者单位:300050 天津市公安医院

作者简介:姜霞(1965-),女(汉族),山东省人,副主任医师。

反应的敏感标志物。

2.4 M-CSF 在 ACS 中的作用:冠脉粥样斑块可分为稳定性斑块与不稳定性斑块,稳定性斑块的纤维帽较厚,脂质内核小,无急性炎症反应;而不稳定性斑块的纤维帽较薄,脂质内核较大,存在急性炎症反应^[13-15]。稳定性斑块一般引起稳定型心绞痛(SAP),而不稳定性斑块常常引起 ACS。晚近的研究表明,炎性细胞增多的急性炎症反应是促使动脉粥样斑块破裂的重要因素,急性炎症反应程度越重,粥样斑块就越容易破裂^[13-16]。Saitoh 等^[17]对 97 例 SAP、45 例 UAP 患者和 22 例健康对照组分别测定血浆 M-CSF 浓度,检测结果 UAP 组血浆 M-CSF 浓度明显高于 SAP 组和健康对照组(P 均 < 0.001),而且发生急性冠脉事件的患者血清 M-CSF 浓度远远高于不发生患者($P < 0.001$),从而证明血清 M-CSF 浓度与心绞痛的临床危险度相关,即 M-CSF 水平越高,病变炎症反应程度越重,心绞痛的临床危险度就越大。近年我国学者研究也显示 M-CSF 对预测不良心脏事件具有的临床价值^[18-20]。其中,秦刚等^[18]选取 UAP 69 例(45 例经冠脉造影证实),对照组 27 例(冠脉造影结果正常),于入院后分别测定血浆 M-CSF 和 CRP 浓度,结果显示, UAP II 级患者发生院内心脏事件组 M-CSF 和 CRP 水平高于未发生院内心脏事件组,提示 M-CSF 和 CRP 在预测近期预后方面比 Braunwald 分级对临床更有指导价值。卢新政等^[19]选择发病 12 h 内未经溶栓及抗凝治疗的 AMI 患者 24 例, UAP 患者 11 例,健康对照组 20 例,分别测定其血浆 GM-CSF 水平,结果显示 ACS 组(AMI 和 UAP)血浆 GM-CSF 水平平均高于健康人,AMI 组高于 UAP 组,预示了解 ACS 患者血浆 GM-CSF 水平有助于 AMI 及 UAP 患者的诊治及判断预后。关于 M-CSF 增高究竟是发生心脏事件的原因还是结果,于海初等^[21]的研究表明, M-CSF 的增高在前,心脏事件的发生在后,说明 M-CSF 的增高可能是发生心脏事件的原因。也有人发现其可作为 ACS 患者经皮冠脉腔内成形术(PTCA)后血管再狭窄的预测因子^[22,23]。

3 M-CSF 与 ACS 的治疗

近年来,有报道 M-CSF 可促进巨噬细胞对低密度脂蛋白(LDL)的摄入,

调节脂蛋白脂酶和胆固醇水解酶分泌水平和活性,从而加速摄入 LDL 的降解和胆固醇的酯化作用,延迟 AS 的发生^[24]。Shimano 等^[25]用其治疗家族性高胆固醇血症,使 1/3 患者血浆胆固醇水平下降,开始了 M-CSF 治疗心血管疾病的新探索。有人提出:因 M-CSF 可释放一些对 SMC 增殖有明显抑制作用的活性物质,故用 M-CSF 作为配基,应用基因工程使各种 SMC 增殖的抑制因素与 M-CSF 融合成新的防治 AS 基因工程产品,可望成为今后防治 ACS 的有效途径^[26]。

综上所述,ACS 是一种炎症疾病,早期识别不稳定的 AS 斑块,寻找其敏感而特异的血清学标志物,及早将这一部分高危患者筛选出来,通过抗炎及免疫调节治疗阻止或减少急性心血管事件的发生,是当今研究的热点和方向。

参考文献:

- Hideki T, Hiroaki S, Kunihiko Y, et al. Monocyte-related cytokines in acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 1995, 130: 446-452.
- Saitoh T, Rishida H, Tsukada Y, et al. Clinical significance of increased plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 35: 655-665.
- Falk E. Why do plaques rupture [J]? *Circulation*, 1992, 86 (Suppl 1): 30-42.
- Shah P K. Plaque disruption and thrombosis, potential role of inflammation and infection [J]. *Cardiol Clin*, 1999, 17: 271.
- Donnelly L H, Bree M P, Hunter S E, et al. Interleukin-1 monoreactive macrophage colony-stimulating factor is increased in atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits after recombinant human macrophage colony-stimulating factor therapy [J]. *Mol Reprod Dev*, 1997, 46: 92.
- Woldbaek P R, Hoen I B, Christensen G, et al. Gene expression of colony-stimulating factors and stem cell factor after myocardial infarction in the mouse [J]. *Acta Physiol Scand*, 2002, 175: 173.
- Qiao J H, Tripathi J, Mishra N K, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice [J]. *Am J Pathol*, 1997, 150: 1687-1699.
- Watanabe Y, Inaba T, Shimano H, et al. Effect of macrophage colony-stimulating factor on the advanced atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits [J]. *Horm Metab Res*, 1997, 29:

- 507-509.
- Mozes G, Mohacsi F, Gloviovski P, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of macrophage colony-stimulating factor to the arterial wall in vivo [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18: 1157-1163.
- Ignatios I, Felicita A, Emanouel E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by Aspirin [J]. *Circulation*, 1999, 100: 793-798.
- 孙卫民, 王惠琴, 主编. 细胞因子研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 644-653.
- Denizot Y, Karoutsos S, Nathern N. Differential alterations in plasma macrophage colony-stimulating factor concentrations after coronary artery bypass graft surgery with extracorporeal circulation [J]. *Cytokine*, 2001, 13: 314-316.
- Shah P K. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79: 17-23.
- Shah P K. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization [J]. *Cardiol Clin*, 1996, 14: 17-19.
- Kristensen S D, Ravn H B, Fai K E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80: 5E-9E.
- 杨胜利, 刘惠亮, 何作云. 炎症和急性冠状动脉综合征 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 570-573.
- Saitoh T, Kishida H, Tsukada Y, et al. Clinical significance of increased plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 35: 655-665.
- 秦刚, 李茹香, 张中正, 等. 巨噬细胞集落刺激因子对不稳定性心绞痛严重程度预测价值 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 603-604.
- 卢新政, 黄峻, 侯麦花, 等. 急性心肌梗死及不稳定性心绞痛患者血浆粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子水平的变化及其意义 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 608.
- 姜霞, 田凤石, 熊湘明, 等. 巨噬细胞集落刺激因子和新蝶呤对急性冠状动脉综合征的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 681-682.
- 于海初, 孙桂霞. 巨噬细胞集落刺激因子与不稳定型心绞痛患者预后的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2004, 20: 16-17.
- Tashiro H, Shimokawa H, Sadamat K, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J].

- Coronary Artery Dis, 2001, 12: 107-113.
- 23 Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, et al. Chemokine expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a prognostic factor for restenosis [J]. Atherosclerosis, 2001, 156: 165-170.
- 24 Watanabe Y, Inaba T, Gotoda T, et al. Role of macrophage colony-stimulating

- factor in the initial process of atherosclerosis [J]. Ann N Y Acad Sci, 1995, 748: 357-364.
- 25 Shimano H, Yamada N, Motoyoshi K, et al. Plasma cholesterol lowering activity of monocyte colony-stimulating factor (M-CSF) [J]. Ann N Y Acad Sci, 1990, 587: 362-370.

- 26 胡弼, 刘革修, 杨君佑, 等. 成纤维细胞生长因子单核巨噬细胞集落刺激融合蛋白在大肠杆菌中的表达 [J]. 中国动脉硬化杂志, 1998, 6: 112-115.

(收稿日期: 2004-08-20)

修回日期: 2005-02-15)

(本文编辑: 郭方)

• 病例报告 •

心区交感神经阻滞抢救急性心肌梗死 经皮冠状动脉腔内成形术和支架术后心力衰竭 1 例

赵玉娟 刘凤岐 王岚峰 傅世英

【关键词】 心肌梗死, 急性; 经皮冠状动脉腔内成形术; 支架术; 心力衰竭

我院采用心区交感神经阻滞成功抢救 1 例急性心肌梗死 (AMI) 经皮冠状动脉 (冠脉) 腔内成形术 (PTCA) 和支架术后心力衰竭患者, 报告如下。

1 病历介绍

患者男性, 63 岁, 因广泛前壁 AMI 于 2004 年 3 月 5 日入院, 当日行直接经皮冠脉介入治疗 (PCI)。冠脉造影示: 冠脉呈右优势型, 冠脉开口及左主干正常; 左冠脉前降支 (LAD) 根部完全闭塞, 中间支及回旋支正常; 右冠脉及其分支正常。行 LAD 的 PTCA (Teramo) 和支架术 (Stent, 30 mm × 20 mm)。术后冠脉造影示: LAD 前向血流 I 级。术后给予吸氧、心电监护、扩张冠脉、抗血小板 (环氧化酶抑制剂、ADP 受体阻滞剂)、抗凝 (低分子肝素)、调脂、稳定动脉粥样斑块 (阿托伐他汀)、预防心室重塑 (ARB 1/4 正常量, 后因血压偏低停用) 和降低心脏负荷 (血管活性药物) 等治疗。术后当日仍时有胸痛、胸闷, 继之出现呼吸困难、不能平卧、端坐呼吸、咳嗽、咳粉红色泡沫痰等临床表现, 诊断为急性左心衰竭。心电监护示: 频发室性期前收缩, 短阵室性心动过速。心脏彩色多普勒超声示: 左室舒张末前后径 51.3 mm, 左房内径 39.7 mm, 短轴缩短分数 (FS) 0.24, E 峰流速 0.81 m/s, A 峰流速 0.64 m/s,

E 峰/A 峰比值 > 1, 主动脉峰值流速 1.0 m/s, 左室前壁、前壁心尖部、后壁心尖部运动减低, 左室心尖部圆隆, 有节段性室壁运动异常。经强心、利尿、扩血管等治疗 17 d, 病情无改善, 出现严重心功能障碍及心律失常, 于 3 月 22 日行心区交感神经阻滞, 即胸段硬膜外阻滞 (TEB)。于 T3、T4 棘突间隙穿刺置管至硬膜外腔固定, 以质量分数为 0.5% 的利多卡因 5~7 ml 注射, 每隔 2 h 1 次, 阻滞平面位于 T1~5, 辅以扩冠、抗血小板及稳定动脉粥样斑块药物, 血管活性药逐渐减量。0.5 h 后患者呼吸困难减轻, 心率由 98 次/min 降至 80 次/min, 血压则由 70/40~60 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 逐渐上升至 90/60 mm Hg, 可半卧位入睡, 咳嗽减轻, 尿量明显增多; TEB 后第 9 d 患者呼吸困难完全消失, 可平卧入睡, 心率 68~78 次/min, 血压 100/70 mm Hg, 双肺干、湿啰音消失, 双下肢水肿消失。心电图示 V₁₋₅ ST 段降至等电位线, V₁₋₅ T 波倒置明显变浅。心脏彩色多普勒超声示: 左室舒张末前后径 44.0 mm, 左房内径 38.0 mm, 每搏量 (SV) 57 ml, 心排量 (CO) 4.8 L/min, FS 0.26, E 峰流速 0.70 m/s, A 峰流速 0.38 m/s, E 峰/A 峰比值 > 1, 主动脉峰值流速 0.84 m/s, 前壁运动幅度减低, 未见明显的节段性运动。TEB 术后第 14 d 患者可自行上下楼活动, 一般情况良好。

2 讨论

再灌注治疗是 AMI 治疗的关键, 且再灌注时间越早对心功能的恢复越好,

症状发生后 2 h 是再灌注治疗 AMI 的黄金时间^[1,2]。AMI 的治疗要注意心肌水平的微血管灌注^[3,4]。PTCA、支架植入术恢复了心外膜血管血流, 但有时效果不是很好。TEB 是将麻醉学技术应用于心血管领域, 通过阻滞心区交感神经的作用, 从心力衰竭 (心衰) 发生的机制出发, 调整神经和内分泌平衡, 防止神经体液因子的过度激活, 抑制儿茶酚胺过度释放, 降低心脏前后负荷, 改善心肌细胞的能量代谢, 可防止心室重塑, 改善心功能。该患者治疗后, 心衰症状消失, 运动耐量增加, 心衰及心源性休克等血流动力学障碍消失, 心脏彩色超声诊断表明左心室与左房均有不同程度的缩小, 逆转了重塑、恶化的趋势, 心功能迅速得到改善。

综上, 将 TEB 技术应用于 AMI、尤其是 AMI 行 PCI 术后心衰的治疗, 收到了满意的疗效。

参考文献:

- 1 黄德嘉. 急性心肌梗死再灌注治疗策略的选择 [J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32: 195-196.
- 2 任海滨, 钟永根. 急性心肌梗死 6 h 内溶栓与延迟溶栓的疗效评价 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 155-157.
- 3 刘刚, 沈洪. 第 42 例——急性心肌梗死溶栓治疗后的微血栓问题 (Internet 网上病例讨论) [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 255-257.
- 4 刘小雨, 王行宽, 杨孝芳. 从肝治心组方对急性心肌梗死大鼠心肌毛细血管密度的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 17-20.

(收稿日期: 2004-12-04)

修回日期: 2005-03-03)

(本文编辑: 郭方)

基金项目: 黑龙江省“十五”科技攻关项目 (GB01C126-03)

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学第一临床医学院心内科

作者简介: 赵玉娟 (1966-), 女 (汉族), 吉林省舒兰县人, 博士研究生, 主治医师 (Email: zyjddm@sohu.com)。