DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.23.035

[3] Schwacha M G. Macrophages and post-burn immune dysfunction[J]. Burns, 2003, 29(1): 1-14.
[4] Peng D Z, Wang X M, Luo G X, Huang W H, Li A. Signal transduction of Macrophages (MΦ) after burns[J]. Eur J Haematol, 1996, 57(59 Suppl): 5.
[5] Peng D, McManus A T, Hu Y, *et al*. Complement activation stimulate GTPase activity and secretory function of macrophages following burns[J]. J Burn Care Rehabil, 2001, 22(2 suppl): 126.
[6] 汪新民, 方东海, 彭代智, 等. 烧伤小鼠腹腔巨噬细胞肌醇脂质信号系统变化的实验研究[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2000, 12(1): 1-3.
[7] 胡远兵, 彭代智, 黄文华, 等. 严重烫伤后补体活化的动态变化及对巨噬细胞分泌功能的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2000, 16(4): 231-233.
[8] 王 勇, 彭代智, 黄文华, 等. 严重烫伤后巨噬细胞内NF-κB的变化及与IκB-α的关系[J]. 中华烧伤杂志, 2001, 17(1): 54.
[9] 王 勇, 彭代智, 黄文华. 在核转录因子NF-κB、AP-1的水平探讨严重烫伤后小鼠腹腔巨噬细胞分泌功能异常的机制及其调控[J]. 重庆医学, 2001, 30(3): 221.
[10] 王 勇, 彭代智, 黄文华, 等. 严重烫伤小鼠巨噬细胞内IL-10-mRNA、AP-1的变化及与ERK信号途径的关系[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(6): 702-704.
[11] 王 勇, 黄文华, 彭代智, 等. 严重烫伤后小鼠腹腔巨噬细胞NF-κB、IκB-α、TNF-α的变化及调控[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(10): 1153-1156.
[12] 胡远兵, 彭代智, 黄文华. 严重烫伤后巨噬细胞膜蛋白GTP酶活性变化及补体对其影响[J]. 白求恩军医学院学报, 2003, 1(3): 147-149.
[13] Peng D, Luo G, Huang W, *et al*. Role of macrophage derived nitric oxide (NO) in immune dysfunction after burns[J]. J Burn Care Rehabil, 2000, 21(1, Part 2): 197.
[14] 王 勇, 黄文华, 彭代智. 三七总皂苷对烫伤后核因子κB及肿瘤坏死因子的影响[J]. 医药导报, 2001, 20(5): 279-281.
[15] Peng D Z, McDermott D J, McManus A T. Pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) has no effect on survival in burn wound sepsis[J]. Shock, 2002, 17(suppl): 35.

(编辑 刘洪娥)

综述

文章编号: 1000-5404(2004)23-2170-04

心肌细胞的机械感受与传导

Mechanosensitivity and mechanotransduction of cardiomyocytes

范鹏举[1] 综述, 黄晓元[2], 黄跃生[1] 审校 ([1]第三军医大学西南医院全军烧伤研究所, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400038; [2]中南大学湘雅医院烧伤整形外科, 长沙 430008)

机械感受及传导是广泛存在的, 是细胞为适应外界环境变化而逐渐进化演变而成, 也是细胞难以理解的一个生理特性。从植物细胞到动物细胞, 几乎已知的所有细胞类型都存在某种机械感受传导能力。机械刺激, 既有外部的, 也有内部的。外界刺激可以是静态的、逐渐变大变小的、也可以是周期性的。外界机械刺激一般包括静水压、剪切力、扭转力、压力、牵张力、以及高频振动。内部主要由细胞骨架通过推拉胞膜和细胞内细胞器而产生。机械刺激作用于细胞后, 细胞膜或胞浆中的特定结构能够感受机械刺激并将刺激传入胞内, 引起细胞增生、分化、凋亡、迁移等多种生理功能的变化。心脏作为心血管系统的核心, 处于不断地舒缩过程中, 并时刻受到血流的冲击, 其机械感受及传导功能在心脏生理和病理过程中的作用理所当然的受到关注。Cooper等人早在1985年就发现即使肾上腺素受体被阻断, 交感神经切除之后, 血流动力负荷仍能导致心肌肥厚。随后的研究进一步从细胞、分子水平阐述了心肌细胞机械感受传导的本质及其对心脏生理及病理过程的影响。现就心肌细胞机械感受及传导方面的研究进展做一综述。

基金项目: 国家重点基础研究发展规划资助项目("973"项目)(G1999054202); 国家杰出青年科学基金资助项目(30125040)
Supported by the National Key Basic Research and Development Plan of China ("973" Projects) (G1999054202); Supported by the National Science Fund for Young Distinguished Scholars (30125040)

作者简介: 范鹏举(1973-), 男, 河南省林州市人, 博士研究生, 主要从事创面修复, 瘢痕形成机制及严重烧伤后脏器功能方面的研究。电话: (0731)4327006

收稿日期: 2004-09-10; 修回日期: 2004-11-14

1 心肌细胞的机械感受器

机械刺激是如何被细胞感受, 并将机械信号转化为生化信号或电信号呢? 一般认为当机械刺激作用于细胞时, 能导致有弹性的细胞膜膨胀或收缩以及膜曲率的变化, 引起胞膜形变, 细胞膜或胞浆特定的结构能够感受这种变化, 并将其信号传入胞内, 这种特定的结构就是所谓的细胞机械感受器。有关心肌细胞机械感受器的种类及结构功能看法较多, 下面就可能的机械感受器做一介绍。

1.1 整合素和细胞骨架

整合素是存在细胞膜上的一种细胞粘附分子, 由16种α和8种β亚单位组成, 两种亚单位可组成20余种跨膜分子。它由胞外区、跨膜区、胞内区3部分组成。胞外区与细胞外基质蛋白或其他细胞上相应受体结合; 胞浆区和细胞骨架或细胞内信号传导分子如α肌动蛋白、粘附斑激酶(FAK)结合。由于整合素是细胞外基质和细胞骨架之间连接的桥梁, 因此它可能是膜上的机械感受器[1]。Keller等[2]通过构建转基因小鼠(这种小鼠心肌细胞$\alpha_{5}\beta_{1A}$整合素的β_{1A}亚单位的胞浆区及跨膜区为IL-2

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

受体的胞浆区和跨膜区所取代), 结果显示, 表达水平较高的一组在出生之前就死亡, 其心肌结构镜下表现为严重的纤维化; 表达水平较低者虽然存活, 且其心肌在形态上无明显变化, 但其功能受到明显影响。作者进一步通过腹主动脉狭窄而制造心脏高负荷模型, 发现转基因小鼠和正常小鼠比较, 其 FAK, ERK 和 Src 总水平和磷酸化水平都明显降低, 作者认为是由于转基因小鼠心肌细胞膜上整合素感受机械刺激及信号传导能力降低所致。Aikawa 等[3] 使用 PTEN 阻断整合素的信号传递作用, 发现机械牵张诱导的 p38MAPK 的激活受到抑制, 证实了机械牵张通过整合素介导, 最终导致 p38MAPK 的激活, 从而也为整合素在机械传导中的机械感受作用提供了证据。作者进一步证实了机械刺激作用于细胞, 导致整合素的聚集, FAK 结合于整合素胞浆端, 其 397 位自我磷酸化, Src 被召集, 致使 FAK925 位磷酸化, 为 Grb2-Sos 复合物提供了结合位点, Grb2 和 Sos 诱导 Ras/ERK, Ras/JNK, Ras/p38 通路的激活, 从而完成了机械感受及机械信号转化为生化信号并将信号传入胞内的过程。整合素除了通过上述途径传导机械信号之外, 有人认为通过中介分子如α肌动蛋白、踝蛋白、粘着斑蛋白、paxillin 和 tensin, 整合素依靠重组细胞骨架而传导信号, 从而稳定细胞粘附, 调节细胞形态和细胞移动[4]。Wang 等[5] 的研究发现: β1 整合素诱导局部粘附斑形成, 支持张力依赖性紧张反应, 细胞骨架紧张需要骨架的完整性。他们认为机械刺激首先被整合素感受, 在微管、中间丝等结构的参与下, 然后整合素与肌动蛋白微丝相互作用, 从而将机械刺激信号传导入胞内。细胞骨架通过重组, 粘附其上的细胞内分子接触距离增大或减小, 进而影响分子的化学反应, 最终将机械信号转化为生化信号。Bloom 等[6] 甚至认为细胞骨架变形, 能够影响染色体的空间分布, 从而启动基因的转录。细胞骨架中的收缩成分还可引起细胞膜局部紧张或松弛, 从而调节细胞对机械刺激的敏感性。

1.2　离子通道和离子转运载体

机械敏感性通道在 1984 年第 1 次由 Guharay 和 Sachs 发现。1988 年由 Craelius 和 EL-Sherif 在心肌细胞发现。从不同的物种(如: 鸡、青蛙、豚鼠、大鼠、软体动物、人)的心脏的不同部分都发现了机械敏感性通道。许多现象支持心肌细胞存在机械敏感性离子通道, 如: 振荡性休克(胸部受到致死性打击, 尽管没有损伤)、心梗之后由于不正常牵张导致的心律失常, 直接的心脏按摩能够停止心纤颤等。有关机械感受敏感性通道的结构及其感受机制在原核细胞已得到初步阐明[7,8]。但是在真核细胞, 有关张力敏感性通道结构及感受机制还不太明了。对于真核细胞机械敏感性通道的机械感受机制有如下模型, 该模型认为: 细胞外基质(ECM)和细胞骨架(CSK)连于通道蛋白上, 由于张力作用而牵拉、挤压通道蛋白, 离子通道表现为开放或关闭[9]。Gu 等[10] 使用使用新创制的高分辨扫描夹, 成功的探测了钾通道、钙通道、氯通道在心肌细胞膜上的分布, 发现钾通道主要分布在 T 管附近, 钙通道只分布在 T 管附近, 氯通道在 T 管口和 Z 沟的狭窄区域聚集, 离子通道局限在心肌细胞膜上的特定区域, 且 Z 沟所在的细胞膜是紧密地和细胞骨架连在一起, 这就提示: 这些通道极可能锚靠在细胞骨架上。在心肌细胞至少有 2 种张力激活通道: 非选择性通道(翻转电压在 0~20 mV)和钾离子选择性通道(翻转电压较最大舒张电压为负)另外还有 1 种细胞容量激活氯离子通道(其翻转电压在最大舒张电压和最大收缩电压之间)这一通道通常认为是受机械控制的, 它不像张力激活通道, 这种通道的激活依赖于胞浆体积的提高[11]。机械刺激激活这些通道后引起离子内流或外流, 尤其钙离子, 对心肌细胞功能产生重要影响。

1.3　肌膜上的酶类

机械刺激作用于心肌细胞, 肌膜发生变形, 可直接或间接导致肌膜上大分子构象发生变化, 导致其激活或抑制。较有代表性的是磷脂酶 C(PLC)、磷脂酶 D(PLD), 以及蛋白激酶 C(PKC)。三者都是 G 蛋白耦联性受体的下游通路, 尽管早期文献表明机械刺激引起膜变形, 从而引起上述分子变形、激活, 但真核细胞不同于原核细胞, 其实际膜面积远远大于其包含其内容物所需的面积, 一般为 100%~500%, 机械刺激引起膜变形, 再导致蛋白分子构象变化的可能性就较小, 因为一般机械刺激还不至于将膜完全展开[9]。肌膜上酶类的激活或抑制可能是通过如下途径: 机械刺激导致肌膜展开, 导致含有 G 蛋白耦联性受体的配体的囊包与肌膜融合, 释放相应的配体, 并与 G 蛋白耦联受体结合, 从而激活或抑制 PLC、PLD、PKC 通路。Peter Kohla 等的工作为此提供了一定的证据。作者证实了 2 个问题: ①当张力加于心肌细胞时, 肌膜展开, 主要是在 Z 线附近内陷的膜。②张力能够导致细胞膜穴样内陷融入细胞膜[12]。此外有关心肌肥大的研究早已证实机械牵张可导致内皮素和血管紧张素Ⅱ的分秘。有关这方面的研究仍需进行, 以探明其确切机制。

2　心肌细胞的机械信号传导

有多条信号途径参与心肌细胞的机械信号传导, 重要的有 MAPK 通路、JAK/STAT 通路、及由钙离子介导的信号通路, 以下做一简介。

2.1　MAPK 信号传导通路

丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)是丝氨酸/苏氨酸激酶, 当其某些位点上的苏氨酸和丝氨酸残基被磷酸化后就被激活, 它随后激活如下核转录因子: c-fos、c-jun、ATF2 等, 从而启动相关基因转录。MAPKJ 家族包括 3 个成员, 即: ERK、JNK、p38MAPK。ERK 通过细胞膜上特异性的受体(如酪氨酸激酶受体、G 蛋白耦联受体)而被诸如生长因子、细胞因子、波佛脂等激活。在心肌细胞, 血管活性肽, 包括血管紧张素Ⅱ、内皮素部分的参与机械牵张刺激诱导的 ERKs 激活。而 p38MAPK、JNK 主要被致炎因子、紫外线、活性氧、细胞环境应激(如热休克、渗透压张力)等激活。而且 p38MAPK 和 JNK 在机械刺激时激活, 并不依赖于血管紧张素和内皮素。正如在上述谈到由整合素介导的机械感受中所述, 机械刺激最终激 Ras/ERK, Ras/JNK, Ras/p38MAPK通路。Yazaki Seko 等[13] 在周期性牵张乳鼠心肌细胞中证实了 MAPK 通路, 包 p42/p44MAPK, p38MAPK, 以及 FAK 都被激活。

2.2　JAK/STAT 通路

JAK(just another kinase)属于蛋白酪氨酸激酶(TPK)家族, 但它不同于受体 TPK, 而是位于胞内的非受体 TPK, JAK 通过激活胞内信号转导子和转录激活子(STAT)而最终影响基因的转录调节。在压力负荷诱导的心肌肥大模型中, 发现了 JAK/STAT

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

通路的激活，而且受到糖蛋白 130(gp130)的调节。并有血管紧张素Ⅱ依赖成分和非依赖成分的参与[14]。但有关此方面的研究资料较少。

2.3 钙离子和钙调蛋白(CaM)通路

心肌细胞受张力刺激后，细胞内钙离子水平升高，从而和钙调蛋白结合，形成 Ca^{2+}-CaMf 复合物，后者能够将胞浆内转录因子 NF-AT3 去磷酸化，然后 NF-AT3 转位于核内，与 GATA4 转录因子共同上调基因表。Sussman 和 shimoyama 通过各自的实验证明钙调蛋白通路和细胞内钙离子升高在诱导心肌细胞肥大时是相关的。前者使用环孢霉素(一种钙调蛋白抑制剂)预处理心肌细胞，由张力诱导的心肌肥大被取消；后者用 FK506(一种钙调蛋白抑制剂)阻断了钙调蛋白的激活，阻止了心肌肥大和纤维化[15,16]。但有关此通路在机械传导中的作用仍需继续深入研究。

当然其他通路也参与了机械信号传导，如活性氧和 NO 介导的信号通路。

3 机械感受对心肌细胞形态及生理功能的影响

机械刺激对心肌细胞的影响是多方面的，从功能的变化直到形态结构的变化，可以说没有机械刺激心肌细胞可能无法正常生存，但过度的机械刺激对心肌细胞也是一种损害作用。

3.1 械感受对心肌细胞形态的影响

众所周知，长期卧床或太空飞行不仅导致肌肉萎缩，而且导致骨骼萎缩；与此相反，体育锻炼，尤其在青少年，却能导致肌肉增粗，骨骼生长。高张力刺激能够导致心肌肥厚，这在临床高血压患者表现较为明显，离体心肌细胞机械刺激也观察到心肌细胞的肥大，有关这方面的文献较多，就不再赘述，其机制就是机械刺激作用于细胞，由上述机械感受及传导通路引起相关基因表达增强，蛋白合成增强，从而引起心肌细胞肥大。但长时间的高张刺激，最终导致心脏扩张，纤维性组织增生，心肌细胞凋亡，其可能通路是机械刺激激活 p38MAPK 通路，由其是 p38α，导致细胞凋亡。

3.2 机械感受对心肌细胞分泌功能的影响

长期以来一直认为心肌细胞不具有分泌功能，但心钠素的发现改变了这一看法，机械刺激亦能够引起心肌细胞分泌，机械刺激能导致多种因子的分泌，如血管内皮生长因子和转移生长因子[17]。血管紧张素Ⅱ和内皮素[18]。肿瘤坏死因子和白介素-1 等。这些因子参与心肌细胞多种生理功能，如血管紧张素参与心肌细胞肥大反应，并加强心肌细胞收缩性能；瘤坏死因子和白介素-1 参与心肌细胞炎性反应和并诱导心肌细胞凋亡。

3.3 机械感受对心肌细胞兴奋性、收缩性、传导性、自律性的影响

当大静脉、右心房压力增大时，心率增快，这被称为班布里奇反射，尽管班布里奇反射发现已经近一个世纪，但其机制仍然不太清楚。有人认为其机制是机械牵张刺激导致非选择性张力激活离子通道(SAC)的开放，从而导致窦房结自发频率加快，收缩期和舒张期都缩短，心率增快[19]。心脏的成纤维细胞在这一现象中可能有一定的作用，因为窦房结内成纤维细胞占了将近 70%，Pimentel 等[17]发现压缩心脏成纤维细胞导致膜去极化，牵张导致膜超极化并认为前者是由于压缩激活非选择性 SAC，后者是由于非选择性 SAC 通透性下降所致，并认为成纤维细胞这一反应对心肌细胞机械电生理反馈有重要的意义。

张力刺激时心肌细胞传导性增强，Pimentel 等[17]认为在张力刺激下，缝隙连接蛋白 Cx43 高表达，降解减少，从而加强心肌细胞的电传导。张力刺激能够提高心肌细胞收缩力，而且是双时象的，在离体心肌组织，张力首先诱导收缩力的骤然升高(Frank-Starling 机制)，随后是缓慢发展的第二时象(slow force response，SFR)，第一时象和肌丝对钙离子的敏感性提高有关，但第二时象和细胞内钙离子水平升高有关，对于第二时象，现在倾向于是由于钠钙泵翻转模式活性增强所致。而后者和钠氢泵(NHE)活动增强相关。Cingolani 等[20]在猫心肌组织上发现：当阻断血管紧张素Ⅱ受体(ATⅡ)、内皮素受体后，由张力诱导的 NHE 激活被完全阻断，他们认为，机械刺激诱导心肌细胞血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)，AngⅡ引起内皮素的释放，内皮素导致 NHE 的激活。但 von Lewinski D 等[21]在大鼠心肌中并没有证实上述发现，认为 NHE 激活并不与 AngⅡ相关，而认为张力刺激直接或间接激活 NHE 通道。有关这方面的研究仍需继续深入探讨。

关键词：心肌细胞；机械感受；机械传导
中图法分类号：R322.11 文献标识码：A

参考文献：

[1] Hool L C. Can integrins integrate vascular myogenic responses[J]? Circ Res, 2002, 90: 371－373.

[2] Keller R S, Shai S Y, Babbitt C J, *et al*. Disruption of integrin function in the murine myocardium leads to perinatal lethality, fibrosis, and abnormal cardiac performance[J]. Am J Pathol, 2001, 158(3): 1079－1090.

[3] Aikawa R, Nagai T, Kudoh S, *et al*. Integrins play a critical role in mechanical stress-induced p38 MAPK activation[J]. Hypertension, 2002, 39(2): 233－238.

[4] Ingber D. Integrins as mechanochemical transducers[J]. Curr Opin Cell Boil, 1991, 3(5): 841－848.

[5] Wang N, Butler J P, Ingber D E. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton[J]. Science, 1993, 260(5111): 1124－1127.

[6] Bloom S, Lockard V G, Bloom M. Intermediate filament-mediated stretch-induced changes in chromatin: a hypothesis for growth initiation in cardiac myocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 1996, 28(10): 2123－2127.

[7] Chang G, Spencer R H, Lee A T, *et al*. Structure of the MscL homolog from mycobacterium tuberculosis: a gated mechanosensitive ion channel[J]. Science, 1998, 280(5397): 2220－2226.

[8] Martinaca B, Kloda A. Evolutionary origins of mechanosensitive ion channels[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2003, 82(1－3): 11－24.

[9] Hamill O P, Martinac B. Molecular basis of mechanotransduction in living cells[J]. Pysiol Rev, 2001, 81(4): 685－740.

[10] Gu Y, Gorelik J, Spohr H A, *et al*. High-resolution scanning patch-clamp: new insights into cell function[J]. FASEB J, 2002, 16(7): 748－750.

[11] Cooper P J, Lei M, Cheng L X, *et al*. Selected contribution: axial stretch increases spontaneous pacemaker activity in rabbit isolated sinoatrial node cells[J]. J Appl Physiol, 2000, 89(5): 2099－2104.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[12] Kohl P, Cooper P J, Holloway H. Effects of acute ventricular volume manipulation on in situ cardiomyocyte cell membrane configuration[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2003, 82(1—3): 221—227.
[13] Seko Y, Takahashi N, Tobe K, *et al*. Pulsatile stretch activates mitogen-activated protein kinase (MAPK) family members and focal adhesion kinase (p125(FAK)) in cultured rat cardiac myocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 259(1): 8—14.
[14] Pan J, Fukuda K, Kodama H, *et al*. Involvement of gp130-mediated signaling in pressure overload-induced activation of the JAK/STAT pathway in rodent heart[J]. Heart Vessels, 1998, 13(4): 199—208.
[15] Sussman M A, Lim H W, Gude N, *et al*. Prevention ofcardiac hypertrophy in mice by calcineurin inhibition[J]. Science, 1998, 281(5383): 1690—1693.
[16] Shimoyanma M, Hayashi D, Takimoto E, *et al*. Calcineurin play a critical role in pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. Circulation, 1999, 100(24): 2449—2454.
[17] Pimentel R C, Yamada K A, Kleber A G, *et al*. Autocrine regulation of myocyte Cx43 expression by VEGF[J]. Circ Res, 2002, 90(6): 671—677.
[18] Shyu K G, Chen C C, Wang B W, *et al*. Angiotensin II receptor antagonist blocks the expression of connexin43 induced by cyclical mechanical stretch in cultured neonatal rat cardiac myocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2001, 33(4): 691—698.
[19] Kamkin A, Kiseleva I, Isenberg G. Activation and inactivation of a non-selective cation conductance by local mechanical deformation of acutely isolated cardiac fibroblasts[J]. Cardiovasc Res, 2003, 57(3): 793—803.
[20] Cingolani H E, Perez N G. An autocrine/paracrine mechanism triggered by myocardial stretch induces changes in contractility[J]. News Physiol Sci, 2001, 16(4): 88—91.
[21] von Lewinski D, Stumme B, Maier L S, *et al*. Stretch-dependent slow force response in isolated rabbit myocardium is Na^+ dependent[J]. Cardiovasc Res, 2003, 57(4): 1052—1061.

（编辑 刘洪娥）

文章编号：1000-5404(2004)23-2173-03

综述

心肌损伤早期标志物研究进展

Advances in studies of early markers in myocardial injuries

张志辉 综述，迟路湘 审校 （第三军医大学西南医院心血管内科，重庆 400038）

心肌损伤时，血中生化标志物检测值异常是急性心肌梗塞（acute myocardial infarction，AMI）的主要诊断标准之一。根据心肌损伤标志物在心肌损伤后出现异常时间的不同可将其分为“心肌损伤早期标志物”和“心肌损伤确定标志物”两类。心肌损伤后 6 h 内血中水平出现升高的标志物被称为早期标志物，发病后 6～9 h 开始出现增高，并具有较高特异性和敏感性的标志物称为心肌损伤确定标志物[1]。随着检测技术的提高、检测策略的改良以及对心肌损伤认识的深入，早期预警冠脉事件，早期诊断冠脉病变越来越多地成为现实。现就心肌损伤早期标志物研究相关进展作一综述。

1 C 反应蛋白

大量研究表明，动脉粥样硬化并非仅仅是脂质的沉积，炎症在其发生发展的过程中发挥了极其重要的作用，且炎症浸润的程度与斑块稳定程度密切相关。而 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）则是众所周知的炎症标志物，CRP 浓度的升高预示了稳定性和不稳定性心绞痛的患者罹患长久性心血管疾病的患病率和病死率都有较高的危险性，无症状患者患冠心病的危险也会增加[2]。近 7 年不同的实验及调查[2,3] 均表明，高敏 CRP（high sensitivity CRP，hs-CRP）对心肌损伤的预测具有甚至超过肌钙蛋白的价值，且可以不依赖于其它标志物独立做出判断。ECAT（european concerted action on thrombosis and disabilities）研究组对 2 121 名稳定型心绞痛（stable angina pectoris，SAP）和不稳定型心绞痛（unstable angina pectoris，UAP）患者研究的资料显示，hs-CRP 浓度每升高 1 个标准差，非致命性心肌梗死或心性猝死的相对危险就增加 45%。Liuzzo 等发现：20 名入院时 hs-CRP 浓度＞超过 3 mg/L 的重度 UAP 患者中，有 5 名患者继发了心梗，且有两人死亡；而 11 名入院时 hs-CRP 浓度小于3 mg/L 的患者中无 1 人发生心梗或死亡，表明前者心血管事件发生率显著高于后者（$P=0.004$）。后来又发现，同 1 组 22 名 hs-CRP 超过 3 mg/L 的 UAP 患者中出院后有 64% 的再住院率；而另外 7 名 hs-CRP 小于 3 mg/L 的 UAP 患者中出院后无 1 人再发。TIMI11A 研究发现，437 例患者入院时 hs-CRP 显著升高（＞15.5 mg/L），对该人群 14 d 病死率有较好的预测作用。做为心肌损伤早期标志物，hs-CRP 已经受到广泛认可，但是广泛应用于临床必须解决检测方法与参考值标准化的问题，这方面目前仍缺乏一个国际性的标准[4,5]。

2 肌红蛋白

肌红蛋白（myoglobin，Mb）是一种存在于心肌和骨骼的低分子量血红素蛋白（有无心脏特异性肌红蛋白尚未证实），占细胞浆蛋白的 5%～10%，分子量为 17.8×10^3，常于胸痛发作后 2～4 h 开始升高，在 6～9 h 达到峰值，故敏感性较高。但目前检

作者简介：张志辉（1982—），男，山东省潍坊市人，硕士研究生，主要从事心脏电生理冠心病方面的研究。电话：（023）66517268
通信作者：迟路湘，电话：（023）68754271
收稿日期：2002-12-27；修回日期：2003-03-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net