

白细胞与心肌缺血的关系

黄文, 李永青, 吴秀山

(湖南师范大学 生命科学学院 蛋白质化学与发育生物学教育部重点实验室, 中国湖南 长沙 410081)

摘要: 炎症是引发心血管疾病的一个重要的危险因子。白细胞数量增多的患者更容易患上急性心肌梗塞、急性冠状动脉等疾病。对临床上白细胞数量高的数据与疾病预测之间的关系, 这其中可能有几种机制。测量白细胞的数量和亚群可能是区分急性血管病患者危险程度的一种更好的方法。

关键词: 白细胞, 心肌梗塞, 细胞因子, 心肌缺血

中图分类号: R331.1 R541.4

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2004)S0-0038-05

Relationship between Leukocytes and Myocardial Ischemia

HUANG Wen, LI Yong-qing, WU Xiu-shan

(Key Lab of MOE for Development Biology and Protein Chemistry, College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha 410081, Hunan, China)

Abstract: Inflammation has been demonstrated to be an important risk factor for the development of cardiovascular events. Patients with elevated white blood cell counts have been shown to be in a higher risk of developing acute myocardial infarction and acute coronary and vascular events. The clinical data of high white blood cell counts and the prognosis are reviewed, and several possible mechanisms are demonstrated. It is possible that measuring white blood cell count and subpopulations could be used for a better way of risk stratification of patients admitted with acute vascular events.

Keywords: leukocytes; myocardial infarction; cytokines; myocardial ischemia

(Life Science Research, 2004, 8(2): 038 ~ 042)

1974年的研究已经发现白细胞的数量可以准确地预测梗塞^[1]。白细胞数量的预测价值类似于血清中总的胆固醇预测价值或者单纯的血压预测价值。后来研究发现白细胞数量超过了 $9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 的吸烟者,其发生急性心肌梗塞(AMI)的风险比白细胞数量低于 $6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 的吸烟者高

四倍^[2]。其他研究也证明白细胞数量超过 $1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 时发生急性心肌梗塞的风险比白细胞数量为 $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ 时的大约高两倍,而这种风险的增加与性别、吸烟历史、血压、胆固醇水平无关^[3]。此外,白细胞数量还与脑血栓梗塞的形成有关。发生血栓的患者,其白细胞数量与未发生局部缺

收稿日期: 2004-05-08; 修回日期: 2004-05-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(30170479, 30270644, 30213904); 湖南省自然科学基金(02JJY4026, 0355Y4011) 教育部与湖南省教育厅基金(02A028, 02B017, 03C208)

作者简介: 黄文(1981-), 女, 湖南怀化人, 从事分子发育遗传学研究; 吴秀山(1952-), 男, 湖南衡阳人, 湖南师范大学特聘教授, 博士, 通讯作者, 从事分子发育遗传学研究 E-mail: xiushanwu@yahoo.com.

血的同龄组相比显著增多^[4]。

即使当吸烟者吸烟减少或戒烟后,白细胞的数量仍然可以预测冠心病的发生、非死亡性心肌梗塞(MI)的风险以及突发性心脏病死亡的风险。在PARIS-1调查了 2.026×10^3 个第一次发生急性心肌梗塞(AMI)的患者,发现2~60个月时,其白细胞的总量与再次发生梗塞有很大的关系。如果男性的白细胞数量等于或者低于 $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 时所发生再次梗塞的风险值为1.0,而男性的白细胞数量超过 $9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 时再次发生梗塞的风险为3.5^[5]。

1 白细胞数量可作为一种或多种导致血管损害,并最终导致局部缺血疾病发生的标志

白细胞数量的增多是慢性炎症的标志,而炎症则可能会引起局部缺血。另外,白细胞数量高也被看成是血压综合症的表现^[6],这种综合症包括各种其他的血液异常,还有人认为这种综合症代表动脉硬化的非特异性反应。很多人认为,血压升高、血液中邻苯二酚胺水平的增加以及白细胞数量的增多,都是真正的心血管风险因子。

2 白细胞在血管损害中扮演着病理学的角色

近年来对微血管损害、白细胞激活、血液流变学进一步的研究认为白细胞是导致微血管损害和动脉粥样硬化主要原因,这一假说比慢性白细胞增多是直接反映局部缺血风险的假说更加具有吸引力。目前至少有三种机制说明白细胞可能与微血管损害有关。

2.1 白细胞引起的微血管堵塞

生理情况下,白细胞的数目很少,其容积仅占红细胞的0.9%,对血液粘度影响很小,但白细胞的体积大于红细胞,且不易变形,因此白细胞流经毛细血管时不易通过,常引起血流减慢或暂停,这种现象称白细胞堵塞(leukocyte plugging)。由于白细胞数量极少,所引起血流间歇也只发生在少部分毛细血管内。一些人认为,这实际上是使毛细血管分批开放或关闭的一个调节因素。但病理情况下白细胞明显增多时,情况则大为不同,按照目前已掌握的白细胞变形所需要的时间粗略估算,当白细胞增多至 $2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上时,直径为 $5 \mu\text{m}$ 的毛细血管将有一半的时间停止血液灌流,

也就是说,由于白细胞变形缓慢,心肌和骨骼肌中将有1/2的毛细血管因白细胞阻塞而停止血液流动,这将使这些组织、器官的微循环灌注受到很大的干扰,甚至出现严重障碍^[7]。

新近的研究发现,急性心肌缺血后,缺血区的灌注压急骤降低,数小时内即可出现白细胞浸润并阻塞部分毛细血管,这将加剧心肌的缺血。更为严重的是进入缺血区的白细胞被激活,释放各种溶酶及超氧阴离子等自由基,加之氢离子和其它活性物质的蓄积,不仅造成血管内皮细胞肿胀,管腔狭窄,而且也可刺激微血管收缩,将导致更多的毛细血管被白细胞所嵌塞。这种变化也是再灌注后部分缺血区域“无复流”现象的重要原因^[7]。

2.2 白细胞引起的流变异常

既然正常的白细胞在通过血管是有一定的困难,因而白细胞的流变学特性的改变可能会影响微血管的流量,可能会引起这些细胞和组织之间其他与局部缺血有关的生理学上的疾病。另外一个因素是通过各种刺激来提高白细胞的粘度。Craddock发现当受到刺激(至少是理论上)而导致微血管内陷时,粒细胞和血小板一样具有聚集的能力。发生在体外的这种聚集不仅与补体的活性(C5a的活性)有关,也与细菌小肽趋化因子、免疫复合物以及特定的复杂脂类如白三烯B₄有关^[8]。

2.3 白细胞引起的内皮细胞损害

有报道说将补体激活的血浆或者补体催化剂注入含有荧光素标记的中性粒细胞后,通过荧光活体显微镜观察到粒细胞与内皮细胞粘连增强、粒细胞聚集。一旦粒细胞在激活状态时到达微血管位点——通过聚集动员或者提高与内皮细胞粘连的趋势——它可能使血管受到各种损害^[9]。然而,微弱的细胞毒素损害就能诱导内皮细胞功能异常。

3 炎症和白细胞

血小板的激活增强了粒细胞与异质的表面粘连、粒细胞聚集以及粒细胞介导的内皮细胞损害。上皮和亚上皮纤连蛋白酶的改变导致上皮细胞更加粘连,随后更易被粒细胞侵袭。激活的粒细胞所产生的氧化剂可以破坏像 $\alpha 1$ -蛋白抑制剂之类的抗蛋白酶的富含甲硫氨酸活性位点。

3.1 细胞因子的影响

研究表明,白介素-6(IL-6)参与了急性心肌梗塞的缺血损伤。其可能的机制有:1)

IL-6 诱导肝产生急性期反应蛋白 ;2) IL-6 诱导肝产生纤溶酶原激活剂抑制物增多 ,促进血栓形成 ;3) IL-6 促进心肌细胞表达细胞间粘附分子 -1 ,增加中性粒细胞和心肌细胞的粘附作用 ,加重心肌细胞的损伤^[10]。

白介素 -8 (IL-8) 是由 IL-1 和肿瘤坏死因子 (TNF) 等从巨噬细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞诱导产生的 ,属于一种应激类、多肽类炎性介质 ,在炎症和免疫反应中起重要的调节作用。动物实验发现 ,心肌缺血 3~4 h 后 ,可在心肌组织中检测到 IL-8 的 mRNA ,且其表达量与心肌损伤程度呈正相关。Kanda 等报道急性心肌梗塞 (AMI) 在症状出现 4.4 h 后可测得 IL-8 峰值 ,其水平明显升高 ,且早于心肌酶和肌红蛋白的改变。胜国印等研究表明 冠心病患者血浆 IL-8 (371.20 ± 118.09 ng/L) 显著高于正常对照 (38.41 ± 28.52 ng/L) ,与冠脉狭窄程度呈显著正相关 ;经皮腔内冠状动脉成形术 (PTCA 术) 后血浆 IL-8 含量下降与术前比较差异显著 ,提示 IL-8 参与冠心病的发病过程 ,并可作为估计冠脉狭窄程度及病情转归的有价值指标^[10]。

研究已经证明急性心肌梗塞 (AMI) 患者体内的全身炎症反应和 AMI 患者的血浆刺激了白细胞中的白介素 -1 β (IL-1 β)、白介素 -8 (IL-8) 的表达^[11]。在冠状动脉疾病患者中既出现炎症又形成血栓的原因还有可能是白介素 -6 (IL-6) 或者白介素 -8 (IL-8) 诱导了单核细胞促凝血的活性。因为单核细胞组织因子 (TF) 和 VIIa 因子的装配可以启动体外凝血途径的联级反应 ,所以 Neuman 等人研究了白介素 -6 和白介素 -8 与单核细胞组织因子 (TF) 和 VIIa 因子表达的关系^[12]。IL-6 和 IL-8 导致 TF 在单核细胞表面的表达增强 ,表现出促凝血活性在时间和剂量依赖性上的增强。因而 ,促凝血活性的增强诱导了在急性心肌梗塞 (AMI) 患者体内看到的外周血聚集。还有几项实验证明在再灌注过程中细胞因子是重要的炎症发生调节者。由于细胞肿瘤坏死因子如 TNF- α 和 IL-1 β ,可以诱导二级因子如 IL-6 ,IL-8 的产生 ,因而这些细胞因子具有很大的影响。IL-8 对中性粒细胞的聚集和局部活性有关 ,而 IL-6 与 IL-1 β ,TNF- α 一起可以诱导全身绝大多数的炎症反应。

3.2 细胞粘连分子的影响

还有假说认为 ,其他机制也能增强循环白细胞的促凝血活性。一个与白细胞粘附有关的 β_2

整合素 ,巨噬细胞分子 -1 (Mac-1 , Macrophage-1, CD11b/CD18) 能催化 X 因子转化为 X_a 因子 ,与纤维蛋白原结合从而激活内源性凝血途径。实验证明 ,成功地做了初级血管形成术的急性心肌梗塞 (AMI) 患者的促凝血活性有所增强。这种促凝血活性的增强与 Mac-1 在循环白细胞中的表达增强有关系。最后 ,激活的血小板通过 Mac-1 与多核白细胞粘附是血栓形成的一个重要原因^[12]。正如在心肌缺血和再灌注动物模型中发现的 ,损伤的心肌灌注反映了白细胞引起的内皮细胞功能紊乱和微血管梗塞^[13]。

还有几项研究证明了细胞粘附分子在再灌注损伤和缺血性心脏病中的作用。

心肌缺血/再灌注导致再灌注后室性心律失常。我们知道激活的白细胞能释放氧自由基 ,细胞间粘附分子 (ICAM-1) 对白细胞的激活和渗入有重大的影响。一个预期的研究是比较两组 AMI 患者 ,不管有没有再灌注心律失常 ,都做了经皮球囊血管成形术。实验表明再灌注心律失常的患者血浆中可溶性 ICAM-1 水平明显提高 ($P < 0.05$)。3 周后 ,再灌注心律失常患者血浆中的 ICAM-1 水平持续上升。一元回归分析证明 ,血浆中 ICAM-1 的水平与年龄、收缩压、舒张压或者血清肌酸酶的活性无关。证明了在再灌注后室性心律失常的患者中血浆的 ICAM-1 水平提高。血浆中 ICAM-1 水平的升高是预测诸如 AMI 的再灌注心律失常等心肌再灌注损伤疾病的一个非常有效的生物化学标志^[14]。

血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 是一种有效的内皮细胞特异性有丝分裂原 ,能影响 AMI 的发生。急性心肌梗塞 (AMI) 发生后血清中 VEGF 水平持续上升 ,在 14 d 后达到顶峰。培养外周血单核细胞 (PBMC) 时 ,VEGF 水平在温育 24 h 后的培养基中达到最大值。左心室收缩功能增强的患者在 AMI 过程中 ,PBMC-VEGF 的水平明显比左心室功能没有增强的患者高。

急性心肌梗塞 (AMI) 发生后的几天内 ,中性粒细胞、单核细胞的数量增加。因为白细胞聚集到与心肌梗塞有关的区域 ,所以有假说认为激活的白细胞能增强粘附分子的表达。有人对 25 个急性心肌梗塞 (AMI) 患者和 10 个年龄匹配的对照者的中性粒细胞、单核淋巴细胞功能相关抗原 -1 (monocyte lymphocyte function associated antigen-1 , LFA-1) 、巨噬细胞分子 -1 (macrophage-1,

Mac-1) 缓慢抗原-4(very late antigen-4, VLA-4) 细胞间粘附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 的表达进行检测,发现 Mac-1 在中性粒细胞中的表达明显上升,但没有检测到 VLA-4, ICAM-1 的表达. 在急性心肌梗塞(AMI)患者中, LFA-1, Mac-1, VLA-4, ICAM-1 在单核细胞膜上的表达比对照组分别提高了 22%(7 d)、67%(4 d)、13%(4 d)和 44%(4 d). 这种粘附能促进血管收缩或增加局部血栓的形成主要是因为 Mac-1 的表达和 TF 的表达,其中 Mac-1 的表达更重要.

3.3 T-淋巴细胞的影响

现已证明,正如血清肌酸磷酸激酶(CPK)所反应的,急性心肌梗塞(AMI)患者第一天 CD4/CD8 的比率越低,CD4 数量越少那么左心室排出量就越少,心肌破坏程度就越大. CD4 数量很低(on admission)的患者和 CD4 数量不再上升的患者会发生再梗塞或者死亡. AMI 患者的可溶性白介素-2 受体(sIL-2R)和 IL-1 β 水平明显比健康对照组的高. 再梗塞患者在 7 d 内细胞因子水平提高,而细胞因子水平越高,则左心室排出量越少,死亡的可能性越大^[15].

3.4 C-反应蛋白的影响

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种先天性免疫蛋白,在其聚集或与配体结合后激活补体经典途径. C 反应蛋白也能结合从已损坏细胞的细胞膜释放的磷脂,随后限制补体系统的活性和增强巨噬细胞吞并细胞的能力. C 反应蛋白具有前动脉粥样硬化形成的特性(possess proatherogenic properties). 例如,CRP 激活内皮细胞表达粘附分子、ICAM-1、血管细胞粘连分子-1、选择素、化学趋化因子(chemokines)和单核细胞趋化蛋白-1. CRP 也诱导 IL-6、内皮素-1(endothelin1) 的分泌,抑制内皮细胞中一氧化氮合成酶的表达及其生物利用率. CRP 激活巨噬细胞表达细胞因子和 TF,增强巨噬细胞对低脂密度蛋白 LDL 的吞噬^[16]. 因为 CRP 与抗血小板试剂、HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase, 3-羟-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶)抑制剂的聚集反应,临床上,CRP 水平可预测急性冠状综合症,也可与肌钙蛋白-I 或肌钙蛋白-T 一起用于鉴别高危患者. CRP 水平还可以作为患者服用阿司匹林作初步预防的一种指标. 内科健康研究表明 CRP 水平超过 0.55×10^{-3} g/L 的男性患者每天使用 325 mg 的阿司匹林是非常有效的^[17].

近来的研究表明炎症已成为心血管疾病发生的一个重要危害因素. 患者白细胞数量的增多表明有较高的急性心肌梗塞发病风险. 白细胞的数目、细胞因子和细胞活素水平可以帮助我们找到治疗急性心肌梗塞的新途径.

参考文献(References):

- [1] FREIDMAN G D, KLATSKY A L, SIEGELAUB A B. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction[J]. *New Engl J Med*, 1974, 290: 1275-1278.
- [2] ZALOKAR J B, RICHARDS J L, BLAUDE J R. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction[J]. *New Engl J Med*, 1981, 394: 465-468.
- [3] PRENTICE R L, SHIMIZU Y, LIN C H, *et al.* Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort[J]. *Am J Epidemiol*, 1982, 116: 496-506.
- [4] PRENTICE R L, SZATROWSKI T P, KATO H, *et al.* Leukocyte counts and cerebrovascular disease[J]. *J Chronic Dis*, 1982, 35: 703-714.
- [5] COLE D R, SINGIAN E B, KATE L N. The long-term prognosis following myocardial infarction, and some factors which affect it[J]. *Circulation*, 1954, 9: 321-334.
- [6] REIZENSTEIN P. The hematological stress syndrome[J]. *Br J Hematol*, 1979, 43: 329-334.
- [7] <http://www.39.net/xunhuan/1cyj/qgywxh/9487.html>
- [8] AISEN P S, HAINES K A, GIVEN W, *et al.* Circulating hydroxy fatty acids in familial Mediterranean fever[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82: 1232-1236.
- [9] WEISSMAN G, SMOLEN J E, KORCHAK H M. Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils[J]. *New Engl J Med*, 1980, 303: 27-34.
- [10] <http://www.fjinfo.gov.cn/publicat/cardiovascular/005/200005-92.htm>
- [11] MARX N, NEUMAN F J, OTT I, *et al.* Induction of cytokine expression in leukocytes in acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30: 165-170.
- [12] NEUMAN F J, OTT I, MARX N, *et al.* Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 3399-3405.
- [13] KLONER R A, GIACOMELLI F, ALLKER K J, *et al.* Influx of neutrophils into the walls of large epicardial coronary arteries in response to ischemia/reperfusion[J]. *Circulation*, 1991, 84: 1758-1772.
- [14] MUROHARA T, KAMIJIKKOKU S, HONDA T. Increased circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute myocardial infarction: a possible predictor of reperfusion ventricular arrhythmias[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(6): 1861-1864.
- [15] BLUM A, SCLARVSKY S, REHAVIA E, *et al.* Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 β , and soluble in-

- terleukin-2 receptor in acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 1994, 127: 1226-1230.
- [16] ZWAKA T P, HOMBACH V, TORZEWSKI J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2001, 103: 1194-1197.
- [17] RIDKER P M, CUSHMAN M, STAMPFER M J, *et al.* Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men[J]. *New Engl J Med*, 1997, 336: 973-999.

· 简讯 ·

《生命科学研究》研究论文'栏目 征 稿 启 事

21 世纪是生命科学的世纪。生命科学研究将是人类下一个世纪的主要实践活动。《生命科学研究》是经国家新闻出版署和国家科委批准，面向全世界公开发行的反映国内外生命科学领域中最新研究成果的综合性学术期刊。

《生命科学研究》已全文进入中国核心期刊(遴选)数据库、《中国学术期刊(光盘版)》、中国期刊网及中国科技信息所万方数据资源网，进入中国科学引文数据库、中国学术期刊综合评价数据库、中国科技论文统计源数据库，部分文摘已进入中国学术期刊文摘、中国生物学文摘、中国生物学文献数据库、中国水产文摘、中国林业文摘、美国化学文摘、俄罗斯文摘杂志、美国生物学文摘数据库、美国剑桥科学文摘、中文生物医学期刊文献数据库，全部题录进入全国报刊索引(科技版)。本刊是国家科技部“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”，并被湖南省科委、湖南省新闻出版局所公开评定的学术类一级期刊。

《生命科学研究》由国内外著名的专家、学者 50 人组成编辑委员会，其中国内编委 39 人，国外编委 11 人，分布在美、英、日、瑞典等国家。由国内著名专家邹承鲁、袁隆平、戚正武、刘以训、顾孝诚、翟中和、刘筠、姚开泰、姚守拙、尹长民、刘德富教授担任学术顾问。

《生命科学研究》主要刊登生物科学、农业科学、基础医学等学科具有创造性的学术论文，刊登少量反映国内外重大进展或热点问题的快讯或综述性文章，开设“研究进展与综述”、“研究论文”、“研究简报”等栏目。快讯一般在 3 个月内刊登；反映国内外最新研究成果的研究论文、国家自然科学基金资助的研究论文、获省级以上科研成果奖的研究论文将优先发表，最多不超过 6 个月。

编辑部地址 410081 湖南师范大学生命科学学院内

电话 (0731) 8872616

E-mail sky@mail.hunnu.edu.cn smky6688@yahoo.com.cn

欢迎从事生命科学研究的广大读者赐稿!

欢迎订阅《生命科学研究》杂志!