

## 某些血清补体与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 发病及预后的相关性

夏云鹤, 马林川

(宜宾市第一人民医院心内科 四川 宜宾 644000)

**摘要:** 为研究急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者与血清补体 C3、C4 及 C5b-9 相关性, 纳入确诊为 STEMI 且均接受经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的患者 75 例为 STEMI 组, 及同期体检的经冠脉 CT 等影像学检查排除冠心病的志愿者 80 例为对照组。测定两组外周血循环补体 C3、C4、C5b-9 水平及三种补体与 cTnI, 分析血循环补体和 cTnI 与 SETMI 患者预后的关系。结果发现, STEMI 患者外周血 C3、C4 及 C5b-9 显著高于健康对照组; PCI 后三种补体水平均较术前显著下降; 三种补体与 cTnI 呈正相关关系, 与左心室射血分数 (LVEF) 呈负相关关系; 发生主要不良心血管事件 (MACE) 的患者, 补体水平较高 ( $P$  均  $< 0.05$ )。结果提示, 补体 C3、C4 及 C5b-9 可做为评估心肌损伤程度及预后的标记物。

**关键词:** 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 血清补体; 经皮冠状动脉介入治疗

中图分类号: R542.22 文献标识码: A

## The correlation of complement C3, C4 and C5b-9 with the incidence and prognosis of patients with ST-elevation myocardial infarction

XIA Yunhe, MA Linchuan

(Department of Cardiology, The First People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan, China)

**Abstract:** To investigate the relationship between complement C3, C4 and C5b-9 in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), 75 STEMI patients with emergency PCI were collected as STEMI group, meanwhile, 80 healthy volunteers without history of coronary heart disease recruited as control group during the same period. The level of circulating complement C3, C4, and C5b-9 between two groups were tested, and the circulating complement and prognosis of STEMI patients were analyzed. Results show that the levels of three complements in STEMI patients were significantly higher than control group, and the levels of C3, C4, and C5b-9 in post-PCI STEMI patients were significantly lower than pre-PCI. All of three complements had a positive correlation with cTnI, while had a negative correlation with left ventricular ejection fraction (LVEF), moreover, the patients with major adverse cardiovascular events (MACE) had a higher levels of C3, C4 and C5b-9. In conclusion, circulating complements C3, C4, and C5b-9 might serve as potential markers for evaluation myocardial injury and prognosis.

**Key words:** ST-segment elevation myocardial infarction; serum complement; PCI

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) 是由于冠状动脉斑块破裂、急性血栓形成等致使冠脉急性狭窄乃至闭塞, 冠状动脉血供急剧减少或中断, 从而使相应心肌组织持续性缺血缺氧发生损伤及坏死的临床急症, 致死率、致残率均较高是其临床特点<sup>[1]</sup>。研究表明, 炎症及免疫反应在冠脉斑块的形成及破裂过程中

发挥重要作用, 主要表现在炎症反应重的患者, 冠脉粥样斑块稳定性较差, 更易破裂, 同时补体 C3、C4 等介导的免疫反应主要通过加重血管内皮损伤, 致使脂质沉积加重, 从而加快斑块进展<sup>[2]</sup>。有文献报道, 急性心肌梗死患者循环补体 C3、C4 及 C5b-9 等补体成分水平明显高于正常人, 且补体的激活加重了心肌损伤, 扩大了心肌梗死灶面积<sup>[3-4]</sup>。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性的纳入 2015 年 3 月~2016 年 4 月就诊于本院心血管内科及急诊内科明确诊断为 STEMI 且均接受急诊经皮冠状动脉介入治疗 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 术的患者 75 例归为 STEMI 组,同时招募同期于本院体检的经冠脉 CT 等影像学检查排除冠心病的志愿者 80 例患者为对照组。其中男性 92 例,女性 63 例。所有患者入组时临床基本资料(年龄、性别、体质指数 (BMI)、高血压、糖尿病、高脂血症病史及吸烟史)。

1.2 诊断标准 STEMI 诊断标准参照 2012 年 ESC/ACCF/AHA/WHF 第 3 版《心肌梗死全球统一定义》<sup>[5]</sup>,是指血中心肌坏死标志物(cTnI 或 CK-MB)明确升高的前提下有以下三种表现之一:(1)胸痛持续时间 30min;(2)心电图有 ST-T 的动态改变乃至出现新的病理性 Q 波等;(3)心超等检查发现心肌出现新的活力丧失或室壁反常运动。排除标准:1)因自身原因拒绝施行急诊 PCI 术;2)存在陈旧性心肌梗死;3)存在肝肾疾病终末期;4)近期发生或正在经历炎症感染;5)合并其他不适宜入组的疾病。所有患者诊治过程获得我院医院伦理委员会认可,并获得充分知情同意,入组时均签署知情同意书。

1.3 指标检测 所有受试者入院即刻抽取静脉血约 3 至 5mL 两管,其中一管以 3000r/min 离心后取上清液用于检测补体 C3、C4、C5b-9 浓度,一管用于检测心肌肌钙蛋白(Cardiac troponin I, cTnI)及肌酸激酶(creatine kinase-MB,CK-MB)水平;此外 STEMI 患者急诊 PCI 术后再次抽取静脉血检测补体 C3、C4、C5b-9 水平;抽取所有患者空腹超过 8 h 静脉血用于检测相关实验室标记物;采用放射免疫法检测 CK-MB,电化学发光法检测 cTnI,采用散射比浊法及 ELISA 发法检测 C3、C4 及 C5b-9。

常规方法测定血脂包括总胆固醇(total cholesterol, TC),低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein, LDL),高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein, HDL)及甘油三酯(triglyceride, TG);心脏彩色超声获取 STEMI 患者 PCI 术后左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.4 随访 所有 STEMI 患者出院后随访主要不良心血管事件发生情况(major adverse cardiovascular events, MACE),包括心因性死亡、心力衰竭、非致死性再梗死、非计划内再住院、恶性心律失常,最长随

访时间为 6 个月。

1.5 统计学方法 本研究数据分析处理采用 SPSS23.0 统计软件,正态分布的连续计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率或百分比形式表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 相关性分析各指标间的相关关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 两组受试者临床基本资料 由表 1 可看出两组患者实验室检查指标、既往疾病史、年龄及性别构成等方面无明显差异,具有可比性;同时可见,STEMI 组患者循环补体 C3、C4 及 C5b-9 水平显著高于对照组,差异有统计学意义。

表 1 两组受试者临床基本资料

	STEMI 组 (n=75)	对照组 (n=80)	<i>t</i> 或 $\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)	69.83±8.43	70.6±5.89	0.246	0.808
男性(例/%)	49/65	43/54	2.153	0.190
吸烟史(例/%)	21/28	20/25	0.179	0.672
高血压(例/%)	41/55	33/41	2.793	0.095
糖尿病(例/%)	18/24	12/15	2.009	0.156
肌酐(μmol/L)	77.05±9.71	61.60±9.88	1.823	0.085
TC(mmol/L)	4.61±1.34	3.87±1.13	1.332	0.199
TG(mmol/L)	0.94±0.42	1.43±0.82	1.682	0.110
HDL(mmol/L)	1.14±0.43	1.06±0.20	0.528	0.604
LDL(mmol/L)	3.16±1.09	2.33±1.04	1.746	0.098
C3(mg/dL)	1.37±0.17	0.84±0.28	5.012	<0.001
C4(mg/dL)	0.34±0.16	0.11±0.08	4.094	0.001
C5b-9(mg/dL)	765.00±71.55	432.23±96.88	8.738	<0.001

2.2 PCI 治疗对 C3、C4 及 C5b-9 的影响 比较 STEMI 患者 PCI 治疗前后外周血循环补体 C3、C4 及 C5b-9 水平差异可知,与 PCI 术前相比,PCI 术后 C3、C4 及 C5b-9 水平显著降低,差异具有统计学意义,详见表 2。

表 2 PCI 治疗对 C3、C4 及 C5b-9 的影响

	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
C3(mg/dL)	1.37±0.17	1.08±0.29	2.744	0.013
C4(mg/dL)	0.34±0.16	0.19±0.11	2.161	0.045
C5b-9(mg/dL)	756.00±71.55	551.52±54.57	7.503	<0.001

2.3 三种补体与 CK-MB、cTnI 及 LVEF 的相关性 应用 Pearson 相关性分析研究三种补体与 CK-MB、

cTnI 及 LVEF 的关系,我们发现,C3 与 CK-MB、cTnI 呈正相关关系,与 LVEF 呈负相关关系;C4 与 cTnI 呈正相关关系,与 LVEF 呈负相关关系;C5b-9 与 CK-MB、cTnI 呈正相关关系,与 LVEF 呈负相关关系;详见表 3。

表 3 临床指标相关性

	C3(mg/dL)		C4(mg/dL)		C5b-9(mg/dL)	
	r	P	r	P	r	P
CK-MB(U/L)	0.443	0.033	0.375	0.084	0.571	0.042
cTnI(ng/mL)	0.656	0.020	0.694	0.013	0.593	0.035
LVEF(%)	-0.619	0.010	-0.740	0.001	-0.467	0.047

2.4 补体 C3、C4、C5b-9 水平与 MACE 所有 STEMI 患者出院后均采用电话、门诊等方式进行随访,记录患者主要不良心血管事件(MACE)情况,最长随访时间为 6 个月,其中 24 例 STEMI 患者随访过程中发生 MACE 归为 MACE 亚组,其余 51 例 STEMI 患者未发生 MACE 归为非 MACE 亚组,比较两亚组患者外周血循环水平发现,MACE 亚组患者 C3、C4 及 C5b-9 水平均显著高于非 MACE 亚组,差异有统计学意义,详见表 4。

表 4 补体 C3、C4、C5b-9 水平与 MACE

	发生 MACE (n=24)	未发生 MACE (n=51)	t	P
C3(mg/dL)	1.28±0.20	1.02±0.26	2.486	0.023
C4(mg/dL)	0.42±0.13	0.23±0.11	3.528	0.002
C5b-9(mg/dL)	700.10±90.95	579.15±63.12	2.631	0.017

### 3 讨论

近些年来,临床上越来越关注炎症反应在冠心病疾病发生发展过程中的作用。有学者指出炎症反应与冠状动脉粥样斑块稳定性密切相关,炎症反应对冠状动脉病变的影响主要通过影响斑块稳定性等方面,一方面冠脉粥样斑块较稳定的往往炎症反应较轻,另一方面炎症因子加速了冠脉不稳定性斑块破裂进程。补体 C3 作为补体系统活化的枢纽,补体 C4 是补体经典激活途径中第二个被活化的补体成分,并在补体后续成分的级联反应中发挥介导作用,在各种炎症反应的发生中起重要作用;而补体 C5b-9 具备溶解细胞的功能,通过直接作用于心肌细胞及加重线粒体氧化磷酸化损伤,致使心

肌细胞受损,在补体介导的心肌缺血再灌注损伤中发挥重要作用,同时通过监测上述三种补体水平浓度的变化,用来预测机体补体系统激活程度<sup>[3,6]</sup>。国外既往研究发现,急性心肌梗死患者外周血中补体系统激活产物如 C3、C4、C5b-9 等的浓度显著升高,同时梗死心肌细胞中有 C5b-9 的沉积<sup>[7]</sup>。急性缺血事件发生时激活补体系统,释放相应补体,而补体系统的激活进一步加重缺血性心肌损伤,研究表明某些补体如 C5b-9 与心肌缺血严重程度呈正相关关系,而通过抑制补体激活减轻炎症反应,减少心肌梗死后淋巴细胞的聚集<sup>[8]</sup>。

本研究发现,STEMI 患者外周血循环补体 C3、C4 及 C5b-9 水平较健康人显著升高,这说明,发生急性心肌梗死时炎症系统激活,参与 STEMI 的补体生成增加,同时损伤的心肌细胞自身释放相关补体。众所周知,cTnI 是目前临床上公认的可以作为评估急性心肌梗死面积及心肌细胞损伤程度的指标,通过 Pearson 相关性分析研究 cTnI 与三种补体之间的相关性发现,补体 C3、C4 及 C5b-9 水平与 cTnI 呈正相关关系,这说明,三种补体也许是潜在的急性心梗时心肌损伤面积的预测因子。同时补体 C3、C4 及 C5b-9 水平与 LVEF 呈负相关关系,这进一步说明这三种补体的激活与心肌损伤密切相关,其水平越高,对心脏泵血功能影响越大,预示心肌梗死后发生心功能不全的可能性更大。以上结论,与既往研究相一致<sup>[8]</sup>。

但目前大多数研究未进一步探究有效的心肌再灌注治疗对补体 C3、C4 及 C5b-9 的影响,为进一步明确有效的心肌组织再灌注治疗对机体补体水平的影响,本研究对比了急诊 PCI 术同一 STEMI 患者循环补体 C3、C4 及 C5b-9 水平变化,我们发现,PCI 术后患者循环补体 C3、C4 及 C5b-9 水平较术前显著下降,这也许是由于及时有效的再灌注治疗,避免了进一步的心肌损伤,限制了心肌梗死面积的扩大,使得相应补体生成减少,同时也可能抑制了相关炎症过程。另外,我们研究了补体 C3、C4 及 C5b-9 与急性心肌梗死后发生主要不良心血管事件(MACE)的关系发现,高水平的补体 C3、C4 及 C5b-9 增加了 MACE 发生概率,三种补体水平与 MACE 呈正相关关系,这表明,入院即刻补体水平高的 STEMI 患者预后不良的可能性更大。

通过检测 STEMI 患者循环补体 C3、C4 及 C5b-9 水平的变化,更好的评估患者的心肌损伤程度、治疗效果及临床预后。更进一步的设想可以通过调节三种补体的表达提高心梗患者的心功能及临床

预后,这仍需更深入的研究。

参考文献:

[1] Liu X, Yuan L, Chen F, et al. Circulating miR-208b: A potentially sensitive and reliable biomarker for the diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction [J]. Clin Lab, 2017, 63(1):101-9.

[2] 张红梅. 急性心肌梗死对血清补体水平及其预后影响的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(10):1250-2.

[3] Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques [J]. Am J Pathol, 2001, 158(3):1039-51.

[4] Persson L, Borén J, Robertson AK, et al. Lack of complement factor C3, but not factor B, increases hyperlipidemia and atherosclerosis in apolipoprotein E<sup>-/-</sup> low-density lipoprotein receptor<sup>-/-</sup> mice

[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(6):1062-7.

[5] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction [J]. J Am CollCardiol, 2012, 60(3):1581-98.

[6] Riedemann NC, Ward PA. Complement in ischemia reperfusion injury [J]. Am J Pathol, 2003, 162(2):363-7.

[7] Collard CD, Agah A, Stahl GL. Complement activation following reoxygenation of hypoxic human endothelial cells: role of intracellular reactive oxygen species, NF-kappaB and new protein synthesis [J]. Immunopharmacology, 1998, 39(1):39-50.

[8] 邵爱红, 齐新, 李琦, 等. 急性冠脉综合征患者补体水平动态变化及与心肌损伤的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(6):515-9.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 575 页)

参考文献:

[1] 刘力生, 吴兆苏, 朱鼎良, 等. 中国高血压防治指南 2010 年修订版[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8):701-43.

[2] SHINAWI M. Hyperhomocysteinemia and cobalamin disorders[J]. Mol Genet Metab, 2007, 90(2):113-21.

[3] HOFMANN MA, LALLA E, LU Y, et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model[J]. J Clin Invest, 2001, 107:675-83.

[4] HAYDEN MR, TYAGI SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis: the pleiotropic effects of folate supplementation[J]. Nutr J, 2004, 3:4.

[5] RAZANI B, FENG C, COLEMAN T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. Cell Metal, 2012, 15(4):534-44.

[6] WEI DH, JIA XY, LIU YH, et al. Cathepsin L stimulates autophagy and inhibits apoptosis of ox-LDL-induced endothelial cells: potential role in atherosclerosis [J]. Int J Mol Med, 2013, 31(2):400-6.

[7] 刘建兰, 张东红, 朱毅. 同型半胱氨酸对人脐静脉内皮细胞自噬的影响及其意义[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 11:2034-5.

[8] DONG Y, SUN Q, LIU T, et al. Nitrate stress participates in

endothelial progenitor cell injury in hyperhomocysteinemia [J]. PLoS One, 2016;11(7):e0158672.

[9] OSONOYI Y, MITA T, AZUMA K, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances cell death and atherosclerosis [J]. Autophagy, 2018;14(11):1991-2006.

[10] SCARRETTA S, FORTE M, FRATI G, et al. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system[J]. Circ Res, 2018;122(3):489-505.

[11] 徐嘉惠, 周艺, 王雯. 同型半胱氨酸对乳鼠心肌细胞自噬水平及 mTOR 信号通路的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(1):56-60.

[12] ZHAO Y, HUANG G, SHUANG C, et al. Homocysteine aggravates cortical neural cell injury through neuronal autophagy over-activation following rat cerebral ischemia-reperfusion[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(8):1196.

[13] KHAYATI K, ANTIKAINEN H, BONDER EM, et al. The amino acid metabolite homocysteine activates mTORC1 to inhibit autophagy and form abnormal proteins in human neurons and mice [J]. The FASEB Journal, 2017, 31(2):598-609.

[14] BRANDES RP, FLEMING I, BUSSE R. Endothelial aging[J]. Cardiovasc Res, 2005, 66(2):286-94.

(本文编辑:蒋湘莲)