

心肌瘢痕研究进展

蒋娅 综述 李波 审校

(昆明医科大学第二附属医院心功能科, 云南 昆明 650101)

【摘要】 瘢痕修复是心肌梗死后最常见的修复方式, 心外膜来源细胞与骨髓来源细胞相互作用提供了瘢痕形成的细胞骨架, 磷脂酶 D1 可抑制梗死后心室重塑, 减少瘢痕形成, 白介素-1 拮抗剂是瘢痕缺陷愈合的治疗靶点。心脏干细胞释放的细胞因子在再生疗法中的作用, 碎裂 QRS 波预测非透壁心肌瘢痕价值有限, 交界区心肌瘢痕与室性心律失常密切相关。心肌瘢痕会引起心脏再同步化治疗无应答。

【关键词】 心肌瘢痕; 心脏再生; 心律失常; 心脏再同步化治疗

【中图分类号】 R542.2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.017

Research Progress of Myocardial Scar

JIANG Ya, LI Bo

(Department of Cardiac Function, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China)

【Abstract】 Scar formation is the most common method of repairing after myocardial infarction. The interaction between epicardium derived cell and bone marrow derived blood cell provide the cytoskeleton of scar formation. Additionally the combination of epicardium derived cell and bone marrow derived blood cell provide the cytoskeleton of scar formation, and phospholipase D1 can inhibit left ventricular remodeling after infarction, reducing scar formation. The interleukin 1 antagonist is the therapeutic targets to prevent defective scar healing. The role of stem cells related to paracrine factor should be emphasized in the treatment of alternative therapy in myocardial regeneration therapy. The value of fragmented QRS wave in the prediction of non transmural cardiac scar is limited and border-zone infarcts are closely related to ventricular arrhythmia. Myocardial scar is also related to the non-response of cardiac resynchronization therapy.

【Key words】 Myocardial scar; Cardiac regeneration; Cardiac arrhythmia; Cardiac resynchronization therapy

心肌缺血缺氧使细胞发生程序性细胞死亡或坏死, 继而引起心肌梗死, 心脏收缩功能障碍, 心室重塑以及瘢痕组织形成, 这些变化导致心室腔变大, 变薄。心肌细胞是永久细胞, 不能再发生有丝分裂, 再生能力极差, 心肌坏死区最常见的修复方式是瘢痕修复, 心肌梗死后, 心肌以顿抑、冬眠和伤残的形式存在, 这部分心肌若能得到及时灌注可完全恢复功能, 否则趋于坏死。

1 心肌瘢痕的病理基础及主要细胞来源

心肌梗死后成纤维细胞激活, 大量细胞外基质等胶原成分沉积, 胶原过度沉积转化为心肌瘢痕, 室壁动力发生改变, 破坏心电耦合, 心律失常的风险增大, 并最终导致心力衰竭。研究发现心外膜来源的细胞 (EDPC) 是心肌梗死后成纤维细胞的主要来源, 骨髓来源细胞 (EDPC-BMC) 交互作用提供了胶原纤维沉积形成瘢痕组织所需的细胞支架, 促进心肌梗死后纤维修复向恶性

瘢痕的转化^[1]。Ruiz-Villalba 等^[1]通过基因标记研究胚胎及成人心脏间质结构发现形成成纤维细胞的EDPC主要以 $Eyfp^{+}/CD31^{-}/CD90^{+}$ 亚型为主。操纵这些细胞的相互作用可减少心肌梗死后胶原沉积, 有望在细胞疗法减少瘢痕组织生成有所突破。

2 磷脂酶 D1 和白介素-1 在瘢痕形成中的病理生理机制

长时间心肌缺血-再灌注过程中, 适当的炎症修复反应有助于心肌功能的恢复, 磷脂酶 D1 (PLD1) 是心血管炎症反应和修复过程的重要媒介, PLD1 可调节肌成纤维细胞的分化和间质胶原纤维的沉积^[2]。磷脂介质主要在动脉粥样硬化中通过炎症细胞黏附, 迁移到血管壁, 促进趋化因子的释放等过程发挥作用^[3-4]。Schonberger 等^[5]发现心肌梗死后 PLD1 表达上调, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 核因子- κ B (NF- κ B),

白介素-1 (IL-1) 等炎性介质的释放增加,此过程主要发生在梗死缺血区和边缘区。小鼠前降支动脉结扎 24 h 后 PLD1 表达增加,促进 TNF- α 的分泌,心肌成纤维细胞 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 表达增加,抑制心室重塑,减少心肌瘢痕的形成。PLD1 阴性的小鼠心肌梗死后 24 h 炎症细胞黏附和迁移减少,影响心肌梗死后心肌修复,梗死面积增大,左心室收缩功能下降,血流动力学不稳定,病死率增加。炎症反应过程中 PLD1 介导的 TNF- α 是急性期炎症反应的重要细胞因子,这种内源性致热源会引起 IL-1a 的释放,IL-1 是一个关键的促炎细胞因子,为最近心血管疾病治疗的新靶点,IL-1 拮抗剂治疗可减少梗死面积^[2]。动物试验中阻断 IL-1 在改善心肌梗死预后方面有作用^[6-7]。重组人 IL-1 受体拮抗剂可保护心肌,促进心脏功能的恢复^[7]。但 Schonberger 等^[5]发现 PLD1 缺乏引起 IL-1 水平下降,心脏功能受损也更明显。

炎症对心肌梗死早期修复愈合过程至关重要,PLD1 是适当炎症反应的重要环节,对于心肌修复过程至关重要,PLD1 的缺乏引起早期修复炎症细胞不能激活,IL-1 等炎性介质分泌减少,修复过程不顺利,心肌瘢痕缺陷愈合,心脏功能减退。然而过度的炎症反应也会引起梗死后心肌重塑,IL-1 拮抗靶点治疗是一个新热点,未来需要平衡炎症与抑制炎症反应的矛盾过程,在减少心肌瘢痕形成的同时又不影响心肌早期修复过程。

3 心肌瘢痕的干细胞再生疗法

心脏移植治疗是终末期心力衰竭(大多为心肌梗死后)唯一有效的方法,心脏供体的缺乏促使大量研究者从细胞学出发,寻找替代死亡或受损心肌的最佳细胞来源^[8]。心肌再生研究中,血管生成,心肌细胞增殖,心脏干细胞的募集等是心脏内源性功能修复的关键,是缺血后修复的重要环节^[9]。心脏干细胞具有自我更新,无性繁殖,多向分化的潜能,有望取代和修复受损心肌。目前受欢迎的组织再生细胞包括:脂肪干细胞、骨髓间充质干细胞(MSCs)、胚胎干细胞、血管内皮祖细胞、骨髓来源干细胞(BMSCs)、诱导多能干细胞、心脏祖细胞等^[10]。Li 等^[11]发现心脏祖细胞、骨髓来源间充质干细胞、多能诱导干细胞是心脏干细胞的主要来源。细胞再编程过程可使终末分化细胞去分化为多能干细胞或者转分化为心肌细胞^[12]。但干细胞治疗的疗效不佳,目前为止临床研究中心脏细胞注射疗法实验结果不甚理想,将细胞注入受损器官的时间点选择尤其重要^[13]。移植到瘢痕组织内的干细胞受炎症因子、促程序性细胞死亡因子的影响,且缺乏氧气、营养供给等,移植后细胞在相关区域存活率低。移植细胞被胶原组织及瘢痕组

织包绕,正常细胞的除极电流无法传导至移植细胞。移植细胞和自身细胞不能同步活动,在改善心脏功能方面无明显疗效。

干细胞能向心肌细胞和血管分化,而它释放的具有抗炎、抗程序性细胞死亡、抑制心室重塑、抗心律失常作用的旁分泌因子才是细胞替代治疗的关键^[14-15],Latham 等^[16]发现联合移植干细胞,改善心肌梗死后心脏修复和再生是通过强大的旁分泌机制促进血管生成,干细胞迁移及修复作用而发生的。细胞因子是细胞分泌的小分子物质,在组织增殖、分化和抗程序性细胞死亡过程发挥作用,心肌再生中研究最广泛最重要的细胞因子是转化生长因子- β (TGF- β)、IL-6、趋化因子等^[17]。与哺乳动物相比,斑马鱼心脏表现出强大的再生能力,TGF- β 在斑马鱼心脏早期发育过程中得以表达,它介导的信号调节途径有利于实现完整的心脏再生^[18]。TGF- β 通过刺激内皮细胞增殖促进血管生成,抑制过度炎症反应,改变肌成纤维细胞表型,促进细胞外基质沉积等作用影响心脏功能^[19]。小鼠自体血清试验中 TGF- β 可促进骨髓间充质细胞向心肌细胞分化^[20],TGF- β 信号通路可作为心脏再生研究中的潜在治疗靶点,通过刺激内源性旁分泌或外源性增加旁分泌因子可优化心脏干细胞治疗效果。

4 碎裂 QRS 波的诊断价值

心肌梗死后心肌瘢痕可划分为透壁瘢痕和非透壁瘢痕,如果心肌缺血程度较低,侧支循环丰富,得到再灌注治疗,则出现非透壁瘢痕,呈弥漫、稀疏、点状分布,其除极电活动延迟,不完全,除极方向变换,产生碎裂 QRS 波(fQRS)。fQRS 波检测心肌瘢痕和识别高危患者已扩展到各种心脏疾病,包括心脏结节病、致心律失常性右室心肌病,急性冠状动脉综合征,Brugada 综合征和获得性长 QT 间期综合征^[21]。作为心肌瘢痕的诊断工具,其特异性比 Q 波低,但其敏感性和阴性预测值都较高,它的出现可能不完全支持心肌瘢痕的存在,但对于排除陈旧性心肌梗死有较大的预测价值^[22],心电图上 fQRS 和 Q 波同时出现使心肌梗死诊断的特异性和阳性预测值明显提高^[22]。213 例患者进行冠状动脉心脏搭桥术,术后 fQRS 是远期心血管不良事件(心脏死亡,复发心肌梗死,失代偿性心力衰竭,再入院)的独立预测因素,对预测不良事件的准确率为 70%,阴性预测值很高。术后出现 fQRS 的这类患者需要密切随访^[23]。

用单光子发射计算机断层扫描评估心肌瘢痕,238 例疑似或确诊的急性冠状动脉综合征患者中,fQRS 组与无 fQRS 组心肌瘢痕存在无差异。fQRS 波并不是心肌瘢痕的可靠预测因子,相关冠状动脉区域

的 fQRS 波无法定位瘢痕的具体分布^[24]。

5 心肌瘢痕与心律失常

心肌瘢痕是器质性心脏病患者室性心律失常发生的重要基础,瘢痕区心肌细胞少,纤维组织丰盛,电生理检查发现这些区域电压幅度比正常组织低。纤维化瘢痕形成缓慢传导区,与存活心肌间共同构成折返环导致室性心律失常的发生。心肌瘢痕为不均质结构,瘢痕组织的异质性与心律失常密切相关。异质性瘢痕质量是可诱导室性心动过速的独立预测因子^[25]。

Demirel 等^[26]发现心肌梗死边缘区(PIZ)及瘢痕交界区与持续性室性心动过速(SVT),植入式心律转复除颤器(ICD)的植入率相关。延迟增强核磁共振成像评价心肌瘢痕,PIZ 定义为心肌梗死区最高信号强度的 35%~50% 之间,核心梗死区为大于心肌梗死最高信号强度的 50%,梗死边缘区与核心区比值可以预测 SVT 的发生,比值越大,SVT 发生概率越高,且与临床 ICD 植入相关。PIZ 内心电复极波传导扩散缓慢,为心律失常提供了重要的环境^[27]。核心梗死区无构成折返通道的存活心肌细胞,对室性心动过速的预测价值有限,大面积梗死核心区无法预测致死性室性心动过速,而交界区瘢痕是 SVT 及 ICD 治疗的独立预测因子^[26]。41 例有 ICD 植入指征的缺血性心肌病患者纳入研究,利用心肌钆延迟成像定量瘢痕,心肌瘢痕容积,质量是自发性单形性室性心动过速的预测因子^[28]。Kwon 等^[29]发现心肌瘢痕负荷可作为严重缺血性心肌病的危险分层因子,有利于确定何种患者可从 ICD 植入中获益,瘢痕负荷 < 25% 的缺血性心肌病患者中,ICD 植入未见临床获益,瘢痕负荷质量越大,植入 ICD 者相对于常规治疗手段的患者,其后期生存获益巨大,这种获益差别在男性患者中更加明显。

6 心肌瘢痕与心脏再同步化治疗

心脏再同步化治疗(CRT)是目前治疗充血性心力衰竭公认的策略,可以减少住院率,延缓左心室重塑,延长生存周期,最近更新指南建议 CRT 适用于慢性心力衰竭患者,特别是左心室射血分数 < 35%,纽约心脏病协会心功能分级为 II~IV 级,经适当医疗干预仍不能缓解症状者。心电图提示 QRS > 120 ms 的左束支传导阻滞,或 QRS > 150 ms 的非左束支传导阻滞患者^[30]。CRT 应答受心肌瘢痕和心肌存活面积的影响,缺血性心肌病存在坏死心肌,肌电活动异常,无应答反应率较高。缺血性心肌病患者,CRT 左心室电极位置远离瘢痕的患者,两年无心脏事件生存率高于临近瘢痕或位于瘢痕内部者,后者经 CRT 治疗后左心室同步性并无明显改善,电极位于瘢痕内部是临床预后不良的独立预测因子^[31]。

起搏位置位于瘢痕处或瘢痕交界区可增加心律失常的风险,导致心脏猝死,CRT 植入之前,心脏磁共振钆延迟成像评估心肌瘢痕位置,导线位置远离瘢痕组心血管不良事件发生率最低^[32]。Wong 等^[33]全面评估了电极导线位置与 CRT 应答之间的关系,心室起搏处存在瘢痕是 CRT 无应答的主要原因,左右心室起搏处无瘢痕者 CRT 应答率为 81%,右心室起搏处有瘢痕者应答率为 55%,左心室者为 25%,双心室起搏处均有瘢痕者,则无应答反应。心肌 CRT 植入应避免瘢痕部位及瘢痕附近起搏,选择 CRT 治疗前,应对存活心肌和瘢痕组织范围进行评估。

[参考文献]

- [1] Ruiz-Villalba A, Simon AM, Pogontke C, et al. Interacting resident epicardium-derived fibroblasts and recruited bone marrow cells form myocardial infarction scar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(19):2057-2066.
- [2] Grothuisen C, Hagemann A, Attmann T, et al. Impact of an interleukin-1 receptor antagonist and erythropoietin on experimental myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Sci World J*, 2012, 2012:737585.
- [3] Baumer Y, Leder C, Ziegler M, et al. The recombinant bifunctional protein alphac133-GPVI promotes repair of the infarcted myocardium in mice[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(6):1152-1164.
- [4] Ziegler M, Elvers M, Baumer Y, et al. The bispecific SDF1-GPVI fusion protein preserves myocardial function after transient ischemia in mice[J]. *Circulation*, 2012, 125(5):685-696.
- [5] Schonberger T, Jurgens T, Muller J, et al. Pivotal role of phospholipase D1 in tumor necrosis factor-alpha-mediated inflammation and scar formation after myocardial ischemia and reperfusion in mice[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(9):2450-2464.
- [6] Abbate A, van Tassel BW, Biondi-Zoccai GG. Blocking interleukin-1 as a novel therapeutic strategy for secondary prevention of cardiovascular events[J]. *BioDrugs*, 2012, 26(4):217-233.
- [7] Toldo S, Schatz AM, Mezzaroma E, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection during myocardial ischemia reperfusion in the mouse[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(3):273-276.
- [8] Laflamme MA, Murry CE. Heart regeneration[J]. *Nature*, 2011, 473(7347):326-335.
- [9] Doppler SA, Deutsch MA, Lange R, et al. Cardiac regeneration: current therapies—future concepts[J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(5):683-697.
- [10] Hastings CL, Roche ET, Ruiz-Hernandez E, et al. Drug and cell delivery for cardiac regeneration[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 84:85-106.
- [11] Li N, Wang C, Jia L, et al. Heart regeneration, stem cells, and cytokines[J]. *Regen Med Res*, 2014, 2(1):6.
- [12] Steinhauser ML, Lee RT. Regeneration of the heart[J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(12):701-712.
- [13] Couzin-Frankel J. The elusive heart fix[J]. *Science*, 2014, 345(6194):252-257.
- [14] Mingliang R, Bo Z, Zhengguo W. Stem cells for cardiac repair: status, mechanisms, and new strategies[J]. *Stem Cells Int*, 2011, 2011:310928.
- [15] Duran JM, Makarewich CA, Sharp TE, et al. Bone-derived stem cells repair the heart after myocardial infarction through transdifferentiation and paracrine signaling mechanisms[J]. *Circ Res*, 2013, 113(5):539-552.
- [16] Latham N, Ye B, Jackson R, et al. Human blood and cardiac stem cells synergize to enhance cardiac repair when cotransplanted into ischemic myocardium

- [J]. *Circulation*, 2013, 128(11 Suppl 1): S105-112.
- [17] Maltais S, Tremblay JP, Perrault LP, et al. The paracrine effect: pivotal mechanism in cell-based cardiac repair[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2010, 3(6): 652-662.
- [18] Chablais F, Jazwinska A. The regenerative capacity of the zebrafish heart is dependent on TGFbeta signaling[J]. *Development*, 2012, 139(11): 1921-1930.
- [19] Park JS, Chu JS, Tsou AD, et al. The effect of matrix stiffness on the differentiation of mesenchymal stem cells in response to TGF-beta[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(16): 3921-3930.
- [20] Rouhi L, Kajbafzadeh AM, Modaresi M, et al. Autologous serum enhances cardiomyocyte differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells in the presence of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1)[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2013, 49(4): 287-294.
- [21] Take Y, Morita H. Fragment QRS: what is the meaning? [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2012, 12(5): 213-225.
- [22] Dabbagh Kakhki VR, Ayati N, Zakavi SR, et al. Comparison between fragmented QRS and Q waves in myocardial scar detection using myocardial perfusion single photon emission computed tomography[J]. *Kardiol Pol*, 2015, 73(6): 437-444.
- [23] Cicek Y, Kocaman SA, Durakoglugil ME, et al. Relationship of fragmented QRS with prognostic markers and long-term major adverse cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2015, 16(2): 112-117.
- [24] Wang DD, Tibrewala A, Nguyen P, et al. Fragmented QRS on surface electrocardiogram is not a reliable predictor of myocardial scar, angiographic coronary disease or long term adverse outcomes[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2014, 4(4): 279-286.
- [25] Arenal A, Hernandez J, Perez-David E, et al. Do the spatial characteristics of myocardial scar tissue determine the risk of ventricular arrhythmias? [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 324-332.
- [26] Demirel F, Adiyaman A, Timmer JR, et al. Myocardial scar characteristics based on cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachyarrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(2): 392-399.
- [27] Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, et al. Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(3): 247-256.
- [28] Bernhardt P, Stiller S, Kottmair E, et al. Myocardial scar extent evaluated by cardiac magnetic resonance imaging in ICD patients: relationship to spontaneous VT during long-term follow-up[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2011, 27(6): 893-900.
- [29] Kwon DH, Hachamovitch R, Adeniyi A, et al. Myocardial scar burden predicts survival benefit with implantable cardioverter defibrillator implantation in patients with severe ischaemic cardiomyopathy: influence of gender[J]. *Heart*, 2014, 100(3): 206-213.
- [30] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA)[J]. *Europace*, 2013, 15(8): 1070-1118.
- [31] Sade LE, Saba S, Marek JJ, et al. The association of left ventricular lead position related to regional scar by speckle-tracking echocardiography with clinical outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(6): 648-656.
- [32] Leyva F, Foley PW, Chalil S, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011, 13: 29.
- [33] Wong JA, Yee R, Stirrat J, et al. Influence of pacing site characteristics on response to cardiac resynchronization therapy[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(4): 542-550.

收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-09