

红细胞在急性心肌梗死相关冠状动脉微血管功能障碍中的研究进展

韩月清¹ 吴建军¹ 邹昕宇^{1,2} 张有奇^{1,2} 邢磊^{1,2} 杨帆^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第二医院心肌缺血教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】 冠状动脉微血管功能障碍和阻塞 (CMVO) 存在于近半数急诊经皮冠状动脉介入治疗成功的患者中, 且与不良预后相关。缺血再灌注损伤、远端栓塞和个体微循环相互作用导致 CMVO 发生。红细胞是人体中最丰富的血细胞, 通常占血容量的 35% ~ 45%, 它们不仅参与气体交换的过程, 还通过调节一氧化氮代谢和释放 ATP 调节心血管功能, 在 CMVO 发展中发挥重要作用。现对红细胞在急性心肌梗死相关冠状动脉微血管功能障碍中的研究进展进行综述。

【关键词】 红细胞; 急性心肌梗死; 冠状动脉微血管功能障碍; 血栓; 缺血再灌注损伤

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.013

Study of Red Blood Cells in Coronary Microvascular Dysfunction Associated with Acute Myocardial Infarction

HAN Yueqing¹, WU Jianjun¹, ZOU Xinyu^{1,2}, ZHANG Youqi^{1,2}, XING Lei^{1,2}, YANG Fan^{1,2}

(1. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China; 2. Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Ministry of Education, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Coronary microvascular dysfunction and obstruction (CMVO) is present in nearly half of patients with successful initial percutaneous coronary intervention and is associated with a poor prognosis. Interacting mechanisms cause CMVO in humans: ischemia-reperfusion injury, distal embolization, and individual susceptibility to the microcirculation. Red blood cells are the most abundant blood cells in the body, typically accounting for 35% to 45% of blood volume, and play an important role in the development of CMVO not only by participating in the process of gas exchange, but also by regulating nitric oxide metabolism and releasing ATP to regulate cardiovascular function. This article reviews the progress of research on erythrocytes in coronary microvascular disorders associated with acute myocardial infarction.

【Key words】 Red blood cell; Acute myocardial infarction; Coronary microvascular dysfunction; Thrombus; Ischemia reperfusion injury

冠状动脉微血管功能障碍和阻塞 (coronary microvascular dysfunction and obstruction, CMVO) 是指冠状动脉在微循环水平的结构和功能发生改变, 使微循环血流受损, 导致心肌缺血^[1]。de Vita 等^[2]的研究发现血管造影显示无梗阻的非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者存在明显的冠状动脉微血管功能障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMD), 在随后为期 12 个月的随访中, CMD 的情况未发生明显改变。CMD 的长期存在提示其很可能是易引起急性冠状动脉事件的病理生理基础。急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 后即使梗死相关动脉迅速

再通, 微血管阻塞 (microvascular obstruction, MVO) 和冠状动脉无复流也会频繁发生, 并严重影响患者预后^[3]。Regenfus 等^[4]对 249 例 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者进行随访, 中位随访时间为 6 年, 该研究发现心脏磁共振成像证明存在 MVO 的 STEMI 患者的主要不良心血管事件发生率高于无 MVO 患者 (54% vs 9%, $P < 0.001$), MVO 是 STEMI 患者主要不良心血管事件的最强预测因子, 其预测值高于梗死面积和左室射血分数。除了梗死面积以外, 冠状动脉 MVO 也是 AMI 后左心室重塑的另一个重要独立预测因子。越来越多

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81901853)

通信作者: 邢磊, E-mail: drleixing@163.com; 杨帆, E-mail: yangfana@sina.com

的证据表明,红细胞(red blood cell, RBC)作为冠状动脉微循环的重要组成部分,在 AMI 后缺血相关损伤、再灌注相关损伤及远端栓塞中发挥重要作用。

1 RBC 在缺血再灌注过程中的作用

RBC 在缺氧和缺血条件下释放活性一氧化氮(nitric oxide, NO)和 ATP 诱导血管舒张。RBC 衍生的 NO,独立于血管内皮,能够在阻力动脉水平有效调节血管张力,这一过程受到精氨酸酶 1 的精密调控^[5]。Jiao 等^[6]发现,将接受急诊经皮冠状动脉介入治疗的 STEMI 患者的 RBC 注射于缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)大鼠模型的体外心脏中,与健康对照组的 RBC 相比,STEMI 患者的 RBC 减少了大鼠心肌梗死面积,改善了左心室发展压(左心室收缩峰压与左心室舒张末压之差)和心室压力变化速率 dp/dt 的恢复情况,降低了 IRI 大鼠心脏左心室舒张末压。同时他们证实 STEMI 患者 RBC 通过一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶(nitric oxide-soluble guanylyl cyclase, NO-sGC)信号转导通路激活心脏蛋白激酶 G,在心脏保护中起关键作用,并且 RBC 表达的 P₂Y₁₃受体参与的嘌呤能信号转导通路也起到心脏保护的作用。体内试验^[7]发现,缺乏 RBC 内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的嵌合小鼠梗死面积增加,心肌缺血再灌注后射血分数降低,收缩末期容积增加。基于先前的观察,研究者们还发现 RBC 能够通过 eNOS 依赖性机制,调节 AMI 中末端心肌缺血,减少梗死面积,在 STEMI 患者的缺血再灌注环境中对心肌实现保护。这些研究发现进一步验证了 RBC 生成的活性 NO 在心血管调节中的重要作用。

然而,在其他研究中发现了相反的结果。IRI 诱导了炎性细胞和血小板-中性粒细胞复合物(platelet-neutrophil complexes, PNCs)浸润心肌梗死区,导致活性氧浓度升高、细胞因子释放、细胞凋亡和坏死相关途径激活。PNCs 的形成加剧了炎症组织损伤。有研究^[8]发现,RBC 起源的神经元引导信号蛋白 7A,即 JMH 血型抗原,能够与血小板糖蛋白 I b 相互作用,显著促进 PNCs 形成,增强血小板致血栓炎症的活性,加重缺血后心肌组织损伤。研究发现,2 型糖尿病患者 RBC 中活性氧的增加依赖于精氨酸酶和 eNOS。抑制小鼠和 2 型糖尿病患者 RBC 中的精氨酸酶或 eNOS 可减少活性氧的产生,并改善缺血后心肌恢复^[9]。目前,尚无针对血栓炎性心肌 IRI 的特异性治疗方法,干扰 RBC 和血小板相互作用可能是抑制这一过程并显著减少心肌 IRI 的有效策略。RBC 不仅通过 NO 依赖性途径起到心脏保护作用,还参与心肌梗死后炎症反应。随着对 RBC 在再灌注过程中作用的进一步探索,

越来越多的研究表明,作为体内最丰富的细胞,以往被忽视的 RBC 不仅具有气体运输的功能,还有潜力成为改善 IRI 的重要靶点。

2 RBC 参与血栓形成

以往普遍认为 RBC 不主动参与血栓形成,然而临床和流行病学研究发现,RBC 的定量和定性异常与动脉和静脉血栓形成密切相关。有研究^[10]发现,与低血细胞比容组相比,高血细胞比容组患者心血管疾病发生风险超过两倍。英国区域心脏研究选取了 7 735 例年龄为 40~59 岁的男性进行为期 9.5 年的全因死亡率和心血管疾病发病率的随访。调查^[11]发现,在调整了年龄、体力活动、胆固醇、体重指数和吸烟后,血细胞比容高的患者患严重缺血性心脏病的概率增加了 30%。

血液黏度增加是血栓形成的重要危险因素,而 RBC 是影响血液黏度的主要决定因素。在高血细胞比容状态下,RBC 促进血小板边缘化作用增强,促进血小板-血栓相互作用,增强血小板黏附和活化,使血小板更易在血管损伤部位积聚。有研究发现,在 RBC 刺激下,血小板增强 P 选择素暴露和整合素 α IIb β 3 活化^[12],表明 RBC 在血小板活化过程中促进血栓前反馈回路。Klatt 等^[13]最近的一项研究提出,RBC 可以通过已知诱导细胞凋亡的 FasL/FasR (CD95) 通路,与血小板相互作用促进血栓形成。此外,当 RBC 受到内源性和外源性活性氧刺激,激活氧化应激反应,使细胞功能受损、细胞膜对称性被破坏,造成 RBC 膜上磷脂酰丝氨酸暴露和微泡释放。RBC 衍生的微泡可以通过 FXII 依赖性途径和前激肽释放酶依赖性途径激活 FIX 促进血栓形成^[14]。微泡还可以通过内化游离血红蛋白并将其转移到血管内皮或激活补体系统来促进血管闭塞^[15]。随着人们对 RBC 参与血栓形成过程的认识逐渐成熟,开发 RBC 靶向抗血栓药的可能性也随之增加。

缺血时间是冠状动脉内血栓组成的重要预测因子。病理学研究发现,血栓主要由纤维蛋白、血小板、RBC、胆固醇晶体和白细胞组成。最近的研究^[16]表明,AMI 后 2 h 内出现的早期冠状动脉血栓主要由血小板和纤维蛋白组成,而晚期血栓(梗死时间 > 12 h)的远端主要由血小板组成,且血小板含量由远及近逐渐下降,近端几乎没有血小板,而 RBC 含量则从远端到近端逐渐上升,在近端含量超过 90%。随着缺血时间延长,纤维蛋白-血小板网移动到血栓外围,血栓内部聚集了被压缩成多面体结构的 RBC,称为多面体细胞。多面体细胞在压力下紧密镶嵌排列,形成不易渗透的“封条”,这可能就是纤溶酶对晚期血栓效果较差

的原因。Zalewski 等^[17]发现冠状动脉内血栓的大小受血管管腔直径的影响,与直径较大的心外膜动脉相比,较小的心外膜动脉中多面体细胞的形成更为明显,提示了血管因素在体内血栓压缩中的重要作用,并且当 AMI 发生超过 3 h,血栓中多面体细胞含量较高的患者在进行梗死相关动脉血栓抽吸后,动脉血流恢复得更好,有更好的心肌灌注。

在 2 型糖尿病患者中,蛋白质氧化修饰、胆固醇/磷脂比失衡、糖化血红蛋白水平升高会导致 RBC 膜流动性降低,RBC 变形能力受损,此时 RBC 分布宽度是血栓多面体细胞形成的唯一独立预测因子。RBC 膜损伤可能通过改变 RBC 的收缩,从而影响血凝块的收缩^[18]。多面体细胞的形成和凝块压实的程度可能会成为干预血栓形成的新靶点。血栓组成在时间和空间上的变化,对机械血栓切除、血栓抽吸和溶栓具有重要意义,可以针对患者特定的血栓结构进行个性化治疗。

3 NO 作用于 RBC 改善 CMVO

在大血管中,黏度随血细胞比容呈指数增长。由于血液为非牛顿流体,RBC 对血液黏度的影响也取决于剪切速率。在高(动脉)剪切速率下,RBC 的瞬时变形会降低血液黏度。在病理条件下(例如糖尿病、高血压、高脂血症等),不能发生剪切率依赖性形态学变化的异常 RBC 膜变形性下降,难以通过狭窄的毛细血管,进行有效的气体交换,造成 MVO。

研究^[19-20]发现,与健康受试者相比,糖尿病患者 RBC 变形能力降低,而患有高胆固醇血症的糖尿病患者 RBC 变形能力则降低得更多。NO 可以通过与构成 RBC 膜骨架的血影蛋白上半胱氨酸残基结合,从而保护血影蛋白免受不可逆修饰,进而提高 RBC 的流变性。在高胆固醇血症和高血压状态下,内源性和外源性 NO 通路激活能够恢复 RBC 的变形能力,改善 RBC 的膜流动性降低^[21]。

许多研究证明 NO 通过影响 RBC 变形性参与调节 RBC 的流变性,可以通过饮食和运动提高 NO 的生物利用度预防 RBC 变形能力下降。饮食中的硝酸盐可以通过肠唾液硝酸盐-亚硝酸盐-NO 途径提高 NO 的生物利用度,从而增强 RBC 的变形能力,改善微循环^[22]。与单独摄入无机硝酸盐相比,含有硝酸盐和其他影响硝酸盐摄取和/或代谢的成分(如多酚、维生素 C 和巯基化合物)的甜菜根汁可以通过巯基化合物与胃中形成的 NO + 供体的反应,为 RBC 内和周围提供更多的亚硝基硫酸^[23]。Suhr 等^[24]表明,适度运动诱导的剪切应力激活了 RBC 内的 eNOS,并通过磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 激酶途径和 RBC-NOS-Ser1177 的磷酸化增加 NO 的生成,提高了 RBC 的变形能力。适度

运动不仅可以促进新 RBC 生成,还可促进清除变形性下降的陈旧 RBC,改善体内 RBC 分布。因此推荐患有高血压、糖尿病等疾病的高危人群通过能够提高 NO 生物利用度的饮食和运动来改善微循环。

4 CMVO 临床试验进展及诊断技术

无论冠状动脉状态如何,CMVO 都会增加心血管事件的风险。Gibson 等^[25]发现 STEMI 患者溶栓后心肌梗死溶栓治疗临床试验血流分级 3 级血流且心肌灌注缺失或接近缺失(心肌灌注分级 0 级或 1 级)的患者,其死亡率(5.0%)与冠状动脉血流未通畅(心肌梗死溶栓治疗临床试验血流分级 0~2 级)但心肌灌注保留(心肌灌注分级 3 级,可能通过侧支)的患者的死亡率(4.7%)相当。因此,在急性冠状动脉闭塞前保持正常的微血管功能是 CMVO 预防治疗的一个关键目标,能够有效改善患者的预后。一项在内皮功能指导下对非阻塞性冠状动脉疾病患者进行管理的大规模随机临床试验^[26]正在进行,该试验旨在评估外周内皮功能引导的早期积极治疗是否可以降低非梗阻性冠状动脉粥样硬化性心脏病患者主要不良心血管事件的风险,该试验完成后将为 CMD 患者的管理提供重要证据。替格瑞洛可能通过腺苷介导的预处理激活和改善 CMVO 的相关机制起到心脏保护作用,目前对于在稳定型冠状动脉疾病患者中应用替格瑞洛和预处理的试验也在进行中。该研究^[27]评估了口服、直接作用、可逆结合的 P₂Y₁₂受体拮抗剂替格瑞洛对缺血预处理和冠状动脉微血管功能的多效性影响,其结果对于临床治疗有指导意义。心磁图仪作为一种非接触、高灵敏度、无创、快速、无辐射的检查设备,短暂性心肌缺血即会导致多种心磁图参数的明显变化^[28]。与心电图相比,心磁图对微弱的心脏信号更加敏感,不受人体电导率的影响^[29],能够更加准确地检测去极化和复极过程中缺血诱导的偏差^[30]。心磁图仪对缺血性冠状动脉疾病的早期诊断、快速筛查具有很大的价值,能够早期识别和评估微循环障碍引起的心肌电生理改变,在 AMI 后监测心脏微循环的恢复状态,有助于新兴微循环障碍治疗方案的研究和发展。

5 小结

RBC 参与了心肌梗死相关微循环障碍的全过程,并且能够通过输出活性 NO 和 ATP 调控缺氧状态下微血管的血流动力学,减轻 IRI,对心肌起到保护作用。在患有糖尿病、高血压、高脂血症等疾病的高危人群中,RBC 的机械特性和脂质结构发生了改变,最终导致组织灌注减少、氧化应激增加、氧输送减少,这可能会导致心血管死亡率增加,可以通过干预 RBC 改善 CMVO,其具体机制还需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(13):1024-1033.
- [2] de Vita A, Manfredonia L, Lamendola P, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with acute coronary syndrome and no obstructive coronary artery disease[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(12):1364-1370.
- [3] van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(9):930-939.
- [4] Regenfus M, Schlundt C, Krähnert R, et al. Six-year prognostic value of microvascular obstruction after reperfused ST-elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(7):1022-1027.
- [5] Leo F, Suvorava T, Heuser SK, et al. Red blood cell and endothelial eNOS independently regulate circulating nitric oxide metabolites and blood pressure[J]. *Circulation*, 2021, 144(11):870-889.
- [6] Jiao T, Collado A, Mahdi A, et al. Erythrocytes from patients with ST-elevation myocardial infarction induce cardioprotection through the purinergic P_2Y_{13} receptor and nitric oxide signaling[J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1):46.
- [7] Cortese-Krott MM, Suvorava T, Leo F, et al. Red blood cell eNOS is cardioprotective in acute myocardial infarction[J]. *Redox Biol*, 2022, 54:102370.
- [8] Köhler D, Granja T, Volz J, et al. Red blood cell-derived semaphorin 7A promotes thrombo-inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury through platelet GPIb[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1315.
- [9] Yang J, Zheng X, Mahdi A, et al. Red blood cells in type 2 diabetes impair cardiac post-ischemic recovery through an arginase-dependent modulation of nitric oxide synthase and reactive oxygen species[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(4):450-463.
- [10] Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis[J]. *Blood*, 2017, 130(16):1795-1799.
- [11] Wannamethee G, Shaper AG, Whincup PH. Ischaemic heart disease: association with haematocrit in the British Regional Heart Study[J]. *J Epidemiol Community Health*, 1994, 48(2):112-118.
- [12] Vallés J, Santos MT, Aznar J, et al. Platelet-erythrocyte interactions enhance $\alpha IIb\beta 3$ integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment; down-regulation by aspirin ex vivo[J]. *Blood*, 2002, 99(11):3978-3984.
- [13] Klatt C, Krüger I, Zey S, et al. Platelet-RBC interaction mediated by FasL/FasR induces procoagulant activity important for thrombosis[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9):3906-3925.
- [14] Nouboussie DF, Henderson MW, Mooberry M, et al. Red blood cell microvesicles activate the contact system, leading to factor IX activation via 2 independent pathways[J]. *Blood*, 2020, 135(10):755-765.
- [15] Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(2):271-282.
- [16] Maly M, Riedel T, Stikarova J, et al. Incorporation of fibrin, platelets, and red blood cells into a coronary thrombus in time and space[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(3):434-444.
- [17] Zalewski J, Lewicki L, Krawczyk K, et al. Polyhedral erythrocytes in intracoronary thrombus and their association with reperfusion in myocardial infarction[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(8):950-962.
- [18] Gajos G, Siniarski A, Natarska J, et al. Polyhedrocytes in blood clots of type 2 diabetic patients with high cardiovascular risk: association with glycemia, oxidative stress and platelet activation[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):146.
- [19] Szablewski L, Sulima A. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus[J]. *Biol Chem*, 2017, 398(4):411-423.
- [20] Babu N. Influence of hypercholesterolemia on deformability and shape parameters of erythrocytes in hyperglycemic subjects[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2009, 41(3):169-177.
- [21] Kobayashi J, Ohtake K, Murata I, et al. Nitric oxide bioavailability for red blood cell deformability in the microcirculation: a review of recent progress[J]. *Nitric Oxide*, 2022, 129:25-29.
- [22] Lundberg JO, Carlström M, Weitzberg E. Metabolic effects of dietary nitrate in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(1):9-22.
- [23] Abu-Alghayth M, Vanhatalo A, Wylie LJ, et al. S-nitrosothiols, and other products of nitrate metabolism, are increased in multiple human blood compartments following ingestion of beetroot juice[J]. *Redox Biol*, 2021, 43:101974.
- [24] Suhr F, Brenig J, Müller R, et al. Moderate exercise promotes human RBC-NOS activity, NO production and deformability through Akt kinase pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e45982.
- [25] Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs[J]. *Circulation*, 2000, 101(2):125-130.
- [26] Liu H, Xie G, Huang W, et al. Rationale and design of a multicenter, randomized, patients-blinded two-stage clinical trial on effects of endothelial function test in patients with non-obstructive coronary artery disease (ENDOFIND)[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 325:16-22.
- [27] D'Amario D, Restivo A, Leone AM, et al. Ticagrelor and preconditioning in patients with stable coronary artery disease (TAPER-S): a randomized pilot clinical trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1):192.
- [28] Shin ES, Park SG, Saleh A, et al. Magnetocardiography scoring system to predict the presence of obstructive coronary artery disease[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018, 70(4):365-373.
- [29] Plonsey R. Capability and limitations of electrocardiography and magnetocardiography[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1972, 19(3):239-244.
- [30] Ghasemi-Roudsari S, Al-Shimary A, Varcoe B, et al. A portable prototype magnetometer to differentiate ischemic and non-ischemic heart disease in patients with chest pain[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0191241.

收稿日期:2022-12-28