

## · 临床研究 ·

## 老年人急性心肌梗死合并梗死区微血管阻塞的临床研究

钱远宇 孟庆义

**【摘要】** 目的 探讨老年人急性心肌梗死(AMI)合并梗死区微血管阻塞(MO)时的临床特点及意义。方法 对 19 例老年 AMI 患者及 25 例非老年 AMI 患者的心电图、心肌酶学和磁共振成像等资料进行比较分析。结果 ①  $\geq 70$  岁组合并 MO 的比例(2/4, 50%)高于  $< 60$  岁组(6/25, 24%;  $P=0.30$ )。②  $\geq 60$  岁组合并 MO 的患者共有 5 例,血清肌酸激酶(CK)峰值为(778.4 $\pm$ 269.8) U/L,明显低于合并 MO 的  $< 60$  岁组 6 例为(1 924.2 $\pm$ 1 094.2) U/L,差异有显著性意义( $P=0.049$ )。③  $\geq 60$  岁组合并 MO 的心肌梗死面积为 28.3% $\pm$ 5.9%,低于  $< 60$  岁组的 36.1% $\pm$ 11.0% ( $P=0.188$ ),但高于  $\geq 60$  岁不合并 MO 的患者的 23.8% $\pm$ 10.5% ( $P=0.387$ )。结论 高龄老年人 AMI 合并 MO 的可能性较大,老年患者合并 MO 时,虽然梗死面积明显增大,但心肌酶的峰值并未增加。

**【关键词】** 心肌梗死;急性病;老年人;微血管阻塞

## Clinical features of acute myocardial infarction in old patients with microvascular obstruction

QIAN Yuanyu, MENG Qingyi

Department of Emergency Medicine, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

**【Abstract】** Objective To investigate the clinical features of acute myocardial infarction (AMI) in old patients with microvascular obstruction (MO). Methods The electrocardiography, myocardial enzyme and magnetic resonance imaging data of 44 AMI patients were analyzed retrospectively. Results ① Compared with AMI patients who were  $< 60$  years of age(6/25, 24%), the patients who were  $\geq 70$  years old had a higher incidence of MO (2/4, 50%;  $P=0.30$ ). ② The average CK peak of old AMI patients ( $\geq 60$  years old) with MO was (778.4 $\pm$ 269.8) U/L, which was significantly lower than that of younger patients ( $< 60$  years old) with MO (1 924.2 $\pm$ 1 094.2) U/L ( $P=0.049$ ). ③ The average infarct myocardial size of old AMI patients ( $\geq 60$  years old) with MO 28.3% $\pm$ 5.9% was smaller than that of younger patients ( $< 60$  years old) with MO (36.1% $\pm$ 11.0%,  $P=0.188$ ), but was larger than old patients( $\geq 60$  years old) without MO (23.8% $\pm$ 10.5%,  $P=0.387$ ). Conclusion The elder AMI patients may have a higher incidence of MO. The lower cardiac enzyme peaks and larger infarct size may be present in the old AMI patients with MO.

**【Key words】** Myocardial infarction; Acute disease; Aged; Vascular diseases

近来随着早期诊断和治疗新技术的不断涌现,急性心肌梗死(AMI)的预后有了很大的改观。但是,在冠状动脉开放的梗死区心肌经常合并有微血管阻塞(MO),从而影响梗死心肌的修复和重塑。尤其是对老年患者,冠状动脉开通后合并 MO,可导致多器官功能不全,最终影响到患者的预后<sup>[1,2]</sup>。虽然目前人们对心肌梗死合并 MO 已有较多的认识,但很少有研究来评价老年人 AMI 时合并 MO 的临床特点<sup>[2]</sup>。据此,本研究对 44 例 AMI 患者的临

床特点进行回顾性分析,现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 对象 选择符合 WHO 诊断标准且发病后 12h 内收入院的 AMI 患者共 44 例,其中  $< 60$  岁的患者 25 例(56.8%), $\geq 60$  岁的患者 19 例(43.2%)。在 25 例年轻患者中,男 18 例,女 7 例;平均年龄(53.4 $\pm$ 7.3)岁(38~59 岁),其中有 20 例行静脉溶栓治疗,并有 18 例行直接或补救性经皮冠状动脉球囊成型术治疗。在 19 例老年患者中,男 15 例,女 4 例,平均年龄(66.5 $\pm$ 6.7)岁(61~76 岁),其中有 14 例行静脉溶栓治疗,并有 11 例行直接或补救性经皮冠状动脉球囊成型术治疗。所有病例均有明确的胸

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院急诊科

作者简介:钱远宇,男,医学硕士,主治医师

通讯作者:孟庆义,电话:(010)66937797;

E-mail:mengqingyi2000@yahoo.com

痛病史,典型的 ST 段抬高,及典型的心肌酶学动态变化。

1.2 方法

1.2.1 心电图记录 所有病例在梗死后除行常规 12 导联心电图外,还加做后壁及右室导联。发病第 1 天内每 2~8h 做心电图 1 次,之后,每 12~24h 做 1 次,病情变化时随时记录。各个导联均在同一个固定位置记录。

1.2.2 心肌酶监测 入院时即刻静脉采血,然后于发病后 12h 内每 1~3h 采血 1 次,12~24h 间每 3~6h 采血 1 次,24h 后每 12 和 24h 各采血 1 次,监测时间至少为 120h。血标本在 3 000r/min 离心 5min,取血清立即测定或储存于 -25℃ 冰箱中不超过 48h。肌酸激酶(CK)的测定采用 CK-NAC 试剂盒(Beckman 公司)和 Roche 型自动生化分析仪在 340nm,30℃ 条件下进行分析(速率法)。

1.2.3 磁共振成像(MRI)检查 所有患者于发病后平均(10±6)天进行 MRI 检查。采用 1.5T 的全身磁共振成像仪(General Electric, Sigma)行心脏成像。成像时患者屏住呼吸,具体操作方法见 Judd 等<sup>[3]</sup>曾作详细报道。MRI 程序中包括有 4 个由心底到心尖的短轴,前 5min 内每 30s 成像 1 次,以后 10min 内每 1min 成像 1 次。心肌灌注情况均在心脏舒张期进行测量,并用微软公司的 NIH IMAGE 软件包进行分析。非梗死区域在注射造影剂磁显葡胺(0.1mmol/kg)后 1min 内信号迅速增强,10~15min 后完全消退。梗死区域在注射造影剂后 1min 内信号也迅速开始增强,并持续增加 2~3min,然后才开始缓慢消退。这导致在注射造影剂后 10~15min 内梗死区信号较非梗死区域明显增强。第 3 种形式是在注射造影剂后 3min 内心肌信号逐渐增强。这部分相对于周围心肌的低信号区域认为与 MO 相关<sup>[2,4,5]</sup>。这种低信号区域持续约 1min,位于心内膜下或梗死中心区域。在注射磁显葡胺后 5~10min 出现的心肌高显影区为心肌梗死的部位,计算其占左室质量的百分比来表示心肌梗死的面积。

1.3 统计学处理 所有结果均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确 P 检验;成组计量资料的比较采用 Student t 检验。

2 结果

2.1 一般情况 本组 44 例 AMI 患者中,合并 MO 与不合并 MO 的患者相比较,性别、年龄和体重均

无显著性差异( $P > 0.05$ )。在 19 例老年患者中,合并 MO 与不合并 MO 的患者相比较,其性别、年龄和体重也无统计学差异( $P > 0.05$ )。

2.2 老年 AMI 患者 MO 的发病率 从表 1 可见,老年 AMI 中  $\geq 60$  岁和  $\geq 65$  岁组合并 MO 的比例与非老年 AMI 合并 MO 的比例相似( $P = 1.00$ ),但  $\geq 70$  岁组合并 MO 的比例却高于  $< 60$  岁组,似表明高龄 AMI 患者合并 MO 的比例可能较其他年龄组高,但无统计学差异( $P = 0.30$ )。

表 1 老年 AMI 与非老年 AMI 合并 MO 的比较

年龄段	例数	合并 MO(%)	不合并 MO(%)
<60	25	6(24.00)	19(76.00)
$\geq 60$	19	5(26.32)	14(73.68)
$\geq 65$	12	3(25.00)	9(75.00)
$\geq 70$	4	2(50.00)	2(50.00)

注:经统计学检验,无显著性差异  $P > 0.05$

2.3 老年 AMI 合并 MO 患者心肌酶特点  $\geq 60$  岁组合并 MO 的患者共有 5 例,血清 CK 峰值为(778.4±269.8)U/L,明显低于合并 MO 的  $< 60$  岁组 6 例(1 924.2±1 094.2)U/L,差异具显著性意义( $P = 0.049$ )。在  $\geq 60$  岁 AMI 患者中,合并 MO 患者(5 例)的血清 CK 峰值也低于无 MO 的患者 14 例(1 341.8±987.4)U/L( $P = 0.233$ )。在  $< 60$  岁 AMI 患者中,合并 MO 患者 6 例的血清 CK 峰值为(1 924.2±1 094.2)U/L 与无 MO 的 19 例患者相近(1 554.2±1 273.4)U/L( $P = 0.845$ )。这提示老年 AMI 患者合并 MO 时 CK 峰值较低。

2.4 心肌梗死面积与 MO 的关系 从表 2 可见, $\geq 60$  岁组合并 MO 的心肌梗死面积低于  $< 60$  岁( $P = 0.188$ ),但高于  $\geq 60$  岁不合并 MO 的患者( $P = 0.387$ )。与  $< 60$  岁不合并 MO 组相比, $\geq 60$  岁组合并 MO 的心肌梗死面积较大( $P = 0.216$ )。

表 2 心肌梗死面积与 MO 的关系

年龄组	合并 MO		不合并 MO	
	例数	梗死面积(%)	例数	梗死面积(%)
$\geq 60$ 岁	5	28.3±5.9	11	23.8±10.5
<60 岁	6	36.1±11.0	16	22.3±9.8

3 讨论

老年 AMI 患者梗死区域存在 MO,常是老年人多器官衰竭的诱发因素。已有研究表明,合并 MO

的患者占有所有 AMI 的 25% 左右<sup>[2]</sup>, 合并 MO 时常会影响梗死心肌的功能恢复, 出现更多的并发症, 从而影响患者的预后<sup>[2,4]</sup>。本研究探讨了老年人 AMI 合并 MO 的临床特点, 主要有: ① 合并 MO 时,  $\geq 70$  岁老年组的比例明显高于青年人, 表明高龄老年人 AMI 合并 MO 的比例可能要高于其他年龄组; ② 老年合并 MO 时 CK 峰值低于年轻患者, 提示老年合并 MO 时的 CK 峰值低; ③ 老年合并 MO 时心肌梗死面积比青年合并 MO 时小, 但大于无 MO 的老年及年轻患者, 这提示老年合并 MO 时心肌酶的释放较少。

最近人们发现, 应用溶栓疗法以及介入性治疗等再通手段, 即使达到了心梗溶栓研究 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 3 级的再灌注, 许多患者的临床预后还是很差。进一步研究表明其原因与梗死区冠状动脉细微分支存在 MO 有关, 临床上称为无复流现象 (no-reflow phenomenon)。所以人们对 AMI 的研究兴趣已由梗死相关冠脉的开通转移到恢复梗死部位微血管灌注上来。除了传统的 TIMI 分级外, 已出现了许多手段来评价微血管的功能, 如 TIMI 帧记数、血管造影心肌灌注分级、心肌造影对比超声心动图 (CE)、多普勒血流研究、核素扫描、MRI 等技术。Wu 等<sup>[4]</sup> 比较了 MRI 与对比增强 CE 判断 MO 的有效性, 并和放射性微粒阻塞微血管后心肌病理学结果对比, 结果显示, MRI、CE 都能准确检测 MO, MRI 在复灌血流  $< 40\%$  时可以检测到, CE 在复灌血流  $< 60\%$  时可以检测到。Galiuto 等<sup>[5]</sup> 的研究也发现心肌造影对比 CE 对检测微血管的结构和功能状态非常有效。但是 MRI 仍然是目前诊断 MO 最有效的临床检测技术<sup>[6,7]</sup>。

有研究探讨了 AMI 后 MO 的存在是否可以预测 2 年后的心血管事件的发病率和死亡率<sup>[2]</sup>。结果表明, 心肌梗死后 MRI 检测到的 MO 可以预测到更多的心血管并发症; 且 MRI 检测的 MO 范围可以直接预测 AMI 患者的长期预后, 即使 AMI 的梗死范围相同, 其微血管状态也可以作为预后的有效标志。亦有学者通过对心肌酶峰值、心电图 ST 段及 T 波的改变等间接反映冠脉再通指标的研究, 发现成功进行血管成形术后存在微血管阻塞的病例, 住院期间及 1 年期内的预后明显差于不合并微血管阻塞的患者<sup>[5]</sup>。Rochitte 等<sup>[6]</sup> 应用钆-DTPA 增强的 MRI 检查, 结果表明, MO 的范围及心肌梗死面积是在 AMI 后 48h 内进行性发展起来的, 其过程与微血管以及心肌在复灌后很长一段时间内的进行性损伤是

一致的<sup>[6-8]</sup>。Wu 等<sup>[4]</sup> 的研究表明, MO 的范围在复灌后的第 2 天和第 9 天无明显变化。然而静脉溶栓及介入性治疗对 MO 的形成有何作用和影响, 尚待进一步研究。

虽然人们对 AMI 合并 MO 的现象和机制有了较多的研究, 但对老年人 AMI 合并 MO 的研究较少。本研究对老年人 AMI 合并 MO 的发生率、心肌酶学、梗死面积等临床特点进行了探讨, 结果表明, 对老年人 AMI, 尤其是高龄老年人, 合并 MO 的可能性较大。故在溶栓或介入治疗后, 要注重保护和治疗心肌微血管的损害。其次, 老年患者合并 MO 时, 虽然梗死面积明显增大, 但心肌酶的峰值并未增加。这可能与微血管阻塞后, 心肌酶的释放障碍有关。因此心肌酶峰值活力与梗死面积间存在不平行的关系, 即心肌酶峰值较低的老年患者, 很可能存在较大的梗死范围和微血管循环障碍。故在临床上, 对于梗死面积不大, 且有较明显临床症状的老年 AMI, 需要考虑是否合并有 MO。

#### 参考文献

- 1 Meng QY, Lai H, Tong WJ, et al. Changes of nitric oxide in angina patients before and after taking nitroglycerine. *Can J Cardiol*, 2001, 17: 164C.
- 2 Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1998, 97: 765-772.
- 3 Judd RM, Reeder SB, Atalar E, et al. A magnetization-driven gradient echo pulse sequence for the study of myocardial perfusion. *Magn Reson Med*, 1995, 34: 276-282.
- 4 Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, et al. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32: 1756-1764.
- 5 Galiuto L, DeMaria AN, Illiceo S. Microvascular damage during myocardial ischemia-perfusion: pathophysiology, clinical implications and potential therapeutic approach evaluated by myocardial contrast echocardiography. *Ital Heart J*, 2000, 1: 108-116.
- 6 Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*, 1998, 98: 1006-1014.
- 7 Rochitte CE, Kim RJ, Hillenbrand A, et al. Microvascular integrity and the time course of myocardial sodium accumulation after acute infarction. *Cir Res*, 2000, 87: 648-655.

8 Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, et al. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after myocardial infarction. *Circulation*, 2000, 101: 2734-2741.

(收稿日期:2002-03-11)

(本文编辑 李娜)

·论著摘要·

### 时间温度梯度凝胶电泳结合基因测序对乳腺癌体细胞全线粒体 DNA 扫描及突变检测

谭端军 白仁奎 LJC Wong

**目的** 线粒体主要通过氧化磷酸化途径以三磷酸腺苷(ATP)的形式产生能量在细胞内发挥作用。它是活性氧产生的主要场所,对 DNA 氧化性损伤十分敏感,同时缺乏保护性组蛋白和有限的 DNA 修复机制,其突变率至少是核基因组的 10 倍以上。线粒体在能量代谢、活性氧产生、衰老和凋亡的起始过程均起着重要作用,提示其在细胞的死亡和异常生长方面有着关键性的作用,可能参与肿瘤的发生过程。本研究目的在于采用新的方法对整个线粒体基因进行扫描,结合基因测序对乳腺癌组织突变情况进行检测。

**方法** 所有 19 例乳腺癌和癌旁冷冻组织采用蛋白酶 K 和酚、氯仿抽提 DNA,利用 32 对重叠引物 PCR 扩增线粒体 16.6kb 全长基因,采用时间温度梯度变性凝胶电泳技术扫描线粒体全基因,进行初步突变筛选,如发现癌及癌旁正常组织具有不同电泳图谱(如条带的迁移变异或杂合体),则对其进行序列测定判明确突变位点。

**结果** 19 例乳腺癌有 14 例发生突变(74% 阳性),总突变数为 27 个,其中 22 个发生在高变 D 环区(占 81.5%)、1 个于 16s rRNA 区、4 个在 mRNA 区,其中一个错义突变位于 ATP 合成酶 6 基因(T9131C,氨基酸位点 L122P),其他 3 个同义突变均位于 NADH 脱氢酶 2 基因(T4973C,G5285A,氨基酸位点 G168 和 K272)。6 个肿瘤有 1 个体细胞突变,余下的肿瘤具有多个突变。另外,发现 102 个

种系传代变异,其中 7 个变异出现率在 50% 以上,23 个变异为首次发现,该结果尚未见文献和线粒体基因文库中报道。采用特殊设计的引物进行 PCR 检测,在所有肿瘤中均未发现常见的线粒体 4 977bp 缺失突变。在 11 个微卫星区体细胞线粒体基因不稳定的检测显示其插入和缺失突变仅存在于接近 H 链启动子、且有 7 个多聚 C 存在 D 环区 303~309 位点(4 例、占 21%),在其他微卫星区均未发现任何突变。

**讨论** 本研究提示乳腺癌组织具有体细胞线粒体 DNA 高突变率,不仅发生在非编码的高变 D 环区,而且也存在于 ATP 合成酶和 NADH 脱氢酶基因编码区。21% 的肿瘤 D 环区 np303~309 发生插入或缺失突变,而其他微卫星区并无突变,提示 303~309 位点的变异可能是肿瘤的突变热点而非真正反映微卫星不稳定。在线粒体基因组中任何位点的突变可能影响线粒体 DNA 复制、转录和翻译的效率。在编码区的基因突变可能产生明显的功能效应,导致肿瘤细胞中突变的线粒体获得生长优势。由于线粒体 DNA 的高拷贝数,因此,体细胞线粒体 DNA 突变的辨明结合临床病理结果,可望为乳腺癌的早期检测和诊断提供良好的分子标志。本研究结果对线粒体 DNA 是否可作为肿瘤治疗的潜在靶点进行评价。

(收稿日期:2002-05-16)

(本文编辑 周国泰)

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院老年心血管病研究所(谭端军);Georgetown University Medical Center, Institute for Molecular and Human Genetics, Washington DC. (白仁奎, LJC Wong)

作者简介:谭端军,男,医学博士,副主任医师