

doi: 10.16118/j.1008-0392.2015.05.018

· 临床研究 ·

## 心肌梗死后心室重构与 CD138<sup>+</sup> 浆细胞的相关性研究

黄飞飞<sup>1</sup>, 蒋金法<sup>1</sup>, 孙冰<sup>1</sup>, 沈筱云<sup>2</sup>

(1. 同济大学附属同济医院心内科, 上海 200065; 2. 同济大学附属同济医院药剂科, 上海 200065)

**【摘要】目的** 研究心肌梗死后心室重构与静脉血 CD138<sup>+</sup> 浆细胞的相关性。**方法** 选取急性前壁心肌梗死且急诊行 PCI 治疗的患者 40 例为心肌梗死组, 另外选取健康者 40 例为对照组。使用流式细胞技术检测静脉血 CD138<sup>+</sup> 浆细胞数量, 超声心动图测定左室舒张末期容积(left ventricle end-diastolic volume, LVEDV)。**结果** 急性期心肌梗死组患者静脉血 CD138<sup>+</sup> 浆细胞数量较对照组显著升高( $P < 0.01$ ), 且第 3 天达到高峰。心肌梗死后非重构组的静脉血 CD138<sup>+</sup> 浆细胞数量较心肌梗死后重构组高( $P < 0.01$ ), 但在 1 个月后均恢复基础水平。**结论** 心肌梗死患者血 CD138<sup>+</sup> 浆细胞数量明显升高, 但其数量与心肌梗死后心室重构呈负相关。

**【关键词】** 心肌梗死; 心室重构; CD138; 浆细胞

**【中图分类号】** R 542.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2015)05-0085-05

## Association of peripheral blood CD138<sup>+</sup> plasmacytoid cells with ventricular remodeling after myocardial infarction

HUANG Fei-fei<sup>1</sup>, JIANG Jin-fa<sup>1</sup>, SUN Bin<sup>1</sup>, SHEN Xiao-yun<sup>2</sup>

(1. Dept. of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China;

2. Dept. of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the association of peripheral blood CD138<sup>+</sup> plasmacytoid cells with ventricular remodeling after myocardial infarction. **Methods** Forty patients with myocardial infarction and 40 healthy subjects (control group) were enrolled in the study. Flow cytometry was adopted to assay the amount of CD138<sup>+</sup> plasmacytoid cells in venous blood. Left ventricle end-diastolic volume(LVEDV) of patients were measured by echocardiography. **Results** The amount of CD138<sup>+</sup> plasmacytoid cells in venous blood of patients was increased as compared to control group( $P < 0.01$ ), and reached the peak on the 3rd day. The amount of CD138<sup>+</sup> plasmacytoid cells in patients with ventricular remodeling was higher than that in patients without ventricular remodeling, and returned to normal level after 1 month. **Conclusion** The increased amount of CD138<sup>+</sup> plasmacytoid cells in patients with myocardial infarction may be related to ventricular remodeling.

收稿日期: 2015-04-22

基金项目: 上海市科委引导项目(14411971600)

作者简介: 黄飞飞(1981—), 男, 主治医师, 硕士. E-mail: af4782@sina.com

通信作者: 蒋金法. E-mail: jiangjinf83@163.com

**[Key words]** myocardial infarction; ventricular remodeling; CD138; plasmacytoid cells

心肌梗死(myocardial infarction, MI)后由于血流动力学的改变和神经体液调节机制的激活,反应性地引起心脏细胞基因表达的变化,分子、细胞和间质发生改变,使得左心室进行性扩张和外形改变,进而出现的功能、代谢的变化,这种现象被称为“梗死后心室重构”<sup>[1]</sup>。心室重构(ventricular remodeling, VR)是一种长期性代偿机制,是心脏功能和预后的决定性因素<sup>[2]</sup>。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后3 h,左心室即可有不同程度扩张。

CD138(Syndecan-1, Sdc-1)是跨膜硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPGs)家族成员,为黏附分子。白细胞通过细胞黏附分子作用黏附于血管内皮细胞表面,对内皮细胞造成损害<sup>[3]</sup>。Sdc-1在白细胞表面呈调节性表达<sup>[3-5]</sup>,在炎症过程中起着重要作用<sup>[4]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明,随着炎症水平增强,多种细胞因子、炎症因子可促进提高中性粒细胞表面Sdc-1的表达。近年来,研究<sup>[7-8]</sup>提示,Sdc-1在心肌损伤修复过程中作为炎症和基质重构的中心调节因子出现,在病理性心室重构中起负性调节作用。Sdc-1基因的过表达抑制心室扩张和功能障碍,提示Sdc-1可能参与其心肌损伤修复过程。

CD138<sup>+</sup>浆细胞是否具有与游离Sdc-1类似的作用,尚不明确。目前国内外研究较多集中于CD138<sup>+</sup>在多发性骨髓瘤以及特发性血小板减少性紫癜中的表达。一些动物研究也表明CD138<sup>+</sup>浆细胞可能在血管生成、组织再生等一系列生理过程中具有重要调节作用。本研究探讨CD138<sup>+</sup>浆细胞与心肌梗死后心室重构的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2014年5月至11月同济大学附属同济医院CCU收治的急性前壁心肌梗死且急诊行经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的患者40例,其中女性9例,男性31例,年龄39~75岁,平均年龄( $62.2 \pm 1.1$ )岁。对照组患者40例,女性11例,男性29例,年龄47~72岁,平均( $65.3 \pm 2.1$ )岁。所有入组患者均签署知情同

意书。两组患者年龄、性别构成比等基本资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。心肌梗死组纳入标准:年龄18~75岁;急性前壁心肌梗死;急诊行PCI治疗;排除标准:伴有恶性肿瘤的患者;心肌梗死前3个月内行外科手术或严重创伤的患者;1个月内再次发生心肌梗死患者;未能配合完成心脏超声检查的患者。

对照组患者纳入同时期住院的高血压、心律失常、心绞痛等心超提示左室大小和功能正常的患者。排除标准:有心肌梗死病史的患者;心肌酶升高;伴有恶性肿瘤的患者;3个月内行外科手术或严重创伤的患者。

根据左心室舒张末期容量(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)增加的百分比,将心肌梗死组分为左室重构组( $\Delta$ LVEDV女性>10.4%、男性>15.5%),非左室重构组( $\Delta$ LVEDV女性<10.4%、男性<15.5%)。

### 1.2 试剂与仪器

Ficoll分离液购自美国GE公司;PBS缓冲液购自北京中杉金桥生物技术有限公司;CD138-藻红蛋白(phycoerythrin, PE)、流式细胞仪购自美国Beckman公司;Acuson Sequoia 512型超声诊断仪购自德国西门子公司。

### 1.3 方法

1.3.1 一般治疗 入院后所有患者均采用统一的调查表进行相关信息及病史的调查,并给予积极治疗措施。心肌梗死组均在诊断明确后急诊行PCI治疗,且术后均接受相同的药物治疗,包括阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和β受体阻滞剂(β-block)、营养心肌药物。

1.3.2 CD138<sup>+</sup>浆细胞的测定 空腹采血用乙二胺四乙酸抗凝管保存。将血液标本在Ficoll分离液的作用下离心,离心半径5 cm,2 000 r/min,离心20 min,吸取单个核细胞层细胞,用1% PBS缓冲液洗涤,将CD138-藻红蛋白(phycoerythrin, PE)荧光抗体标记单个核细胞。细胞均孵育1~2 h后,采用流式细胞仪检测。

1.3.3 心功能指标的测定 入组患者采用 Acuson Sequoia 512 型超声诊断仪进行超声心动图检查, 探头频率为 2~4 MHz, 常规测定各房室腔的结构、大小和各项功能指标, 记录下左室超声参数。

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析。计量资料服从正态分布且方差齐, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组内比较用方差分析, 各组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

心肌梗死组患者, 在发病 72 h 内及 1 个月后行超声心动图检查, 根据左室舒张末容量的变化分为心室重构组(24 例)与非心室重构组(16 例)。应用

双平面辛普森法计算 LVEDV。根据 LVEDV 增加的百分比分组, 其标准遵循美国心脏超声指南与标准委员会房室腔定量测定写作组联合欧洲心脏学会心脏超声分会的报告<sup>[9-10]</sup>。

#### 2.1 基线资料

各组患者的体质量指数及肌酐清除率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。心肌梗死患者 LDL-C 值较对照组高( $P < 0.05$ ), 各炎症因子 IL-2、IL-6、TNF 及 CRP 均高于对照组。与非心室重构组相比, 心室重构组 LDL-C、TnI 峰值水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 炎症因子 IL-2、IL-6、TNF 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), CRP 水平则较高( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 各组一般基线资料  
Tab. 1 General information of patients in different groups

( $\bar{x} \pm s$ )

项目	心室重构组	非心室重构组	对照组	$P_1$ 值	$P_2$ 值
男/女	24(16/8)	16(10/6)	40(23/17)	—	—
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	24.50 ± 0.34	25.10 ± 0.17	24.80 ± 0.29	0.168	0.125
CCr/(ml·min <sup>-1</sup> )	84.30 ± 4.70	82.30 ± 7.20	85.30 ± 6.90	0.076	0.084
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.18 ± 0.28	3.23 ± 0.36	2.52 ± 0.14	0.074	0.027
TnI 峰值/(ng·ml <sup>-1</sup> )	42.85 ± 4.69	45.21 ± 3.78	0.02 ± 0.01	0.128	0.014
IL2/(ng·L <sup>-1</sup> )	44.02 ± 1.54	52.57 ± 2.34	4.24 ± 1.33	0.158	0.006
IL6/(ng·L <sup>-1</sup> )	32.54 ± 4.33	31.82 ± 6.33	9.42 ± 1.23	0.112	0.008
TNF/(ng·L <sup>-1</sup> )	69.45 ± 8.21	64.7 ± 11.13	5.84 ± 2.05	0.105	0.010
CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	64.32 ± 10.32	73.8 ± 13.56	6.50 ± 1.20	0.124	0.005

$P_1$  为心室重构组与非心室重构组相比;  $P_2$  为心室重构组与对照组相比

#### 2.2 LVEDV 变化对比

心肌梗死后 72 h 及 1 个月, 心室重构组无论男女, LVEDV 变化均明显大于其他两组( $P < 0.01$ )。

心肌梗死 1 个月后, 心室重构组无论男女 LVEDV

变化均明显小于 72 h 时, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ), 其他各组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 各组 LVEDV 比较  
Tab. 2 Comparison of left ventricular end-diastolic volume in different groups

(%)

时间	心室重构组		非心室重构组		对照组	
	男	女	男	女	男	女
72 h	18.8 ± 1.34	12.6 ± 2.1	14.1 ± 1.12	9.9 ± 1.02	13.36 ± 1.85	8.64 ± 1.28
1 个月	16.9 ± 1.12	11.3 ± 2.45	13.8 ± 1.14	9.7 ± 1.05	13.36 ± 1.85	8.64 ± 1.28

#### 2.3 各组 CD138<sup>+</sup> 浆细胞比较

对照组 B 组第 1、3、5 天及 1 个月时 CD138<sup>+</sup> 浆细胞数差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。心室重构组、非心室重构组 CD138<sup>+</sup> 浆细胞数在第 1、3、5

天明显高于对照组( $P < 0.01$ )。1 个月时心室重构组、非心室重构组与对照组相比, 血 CD138<sup>+</sup> 浆细胞数差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。心室重构组、非心室重构组在第 3 天达到高峰, 此后逐渐下

降,与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。非心室重构组在第1、3、5天CD138<sup>+</sup>浆细胞数分

别较心室重构组高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表3。

表3 各组CD138<sup>+</sup>浆细胞数的比较  
Tab.3 Comparison of quantity of CD138<sup>+</sup> cells in different groups (%)

组别	n	第1天	第3天	第5天	1个月
心室重构组	24	1.90 ± 0.23 <sup>*</sup>	3.60 ± 0.42 <sup>*</sup>	2.30 ± 0.36 <sup>*</sup>	0.80 ± 0.17
非心室重构组	16	2.50 ± 0.35 <sup>*#</sup>	4.70 ± 0.63 <sup>*#</sup>	3.10 ± 0.43 <sup>*#</sup>	0.76 ± 0.14
对照组	40	0.88 ± 0.14	0.91 ± 0.31	0.84 ± 0.12	0.81 ± 0.20

与对照组相比,<sup>\*</sup> $P < 0.01$ ;与心室重构组相比,<sup>\*#</sup> $P < 0.01$

### 3 讨 论

心肌梗死患者由于VR所致心功能严重减退,病死率明显增高。因此,减少或者限制AMI后VR的发生是一项非常重要的研究。VR是AMI后心肌和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)发生适应不良性改变导致心室病理性重构。其中,以前壁心肌梗死时对LVEDV、LVESV、LVEF影响较大。这是本实验选择前壁心肌梗死的依据。心肌梗死后梗死区域心肌细胞发生水肿和炎症,随后纤维母细胞增殖和胶原纤维沉着,最后整个梗死区域被疤痕组织代替,在胶原纤维沉着以前,梗死区域心肌可发生扩张和变薄,心肌纤维变长。根据Frank-starling定律,心肌只有在最适合的初长度下才表现最大收缩力,且按照Lalace公式,左室张力与左室半径和压力成正比,与左室壁厚度成反比。而左室重构往往发生在前壁心肌梗死患者,其机制是:(1)前壁心尖区是整个左室肌最薄和曲度最大区,对变形力作用的反应最明显;(2)前壁的血供主要来源于前降支,往往梗死面积大。

心肌梗死后预防VR,可明显降低病死率及并发症。预防VR措施主要有减少MI范围、促进MI愈合、降低心肌张力等<sup>[11]</sup>。除了再灌注治疗,药物是极为重要的。ACEI具有抑制肾素-血管紧张素(renin-angiotensin system, RAS)系统、抗炎等作用<sup>[12]</sup>,是目前公认的防止VR和心力衰竭的首选药物。其机制尚不完全清楚,但无法完全阻断RAS系统;在使用ACEI后仍发现有血管紧张素Ⅱ的合成及危害作用。 $\beta$ 受体阻滞剂( $\beta$ -block)能降低心率和心肌收缩力,减少心肌耗氧及梗死范围,有效预防VR。虽然上述药物具有一定疗效,但仍不能完全阻

止VR的发生。除了目前众多研究所证实的TNF超家族、IL-1超家族以及IL-6等参与AMI后VR外<sup>[13]</sup>,尚有许多因素仍然未知。

CD138通过与肝素结合生长因子、可溶性基质成分等多种效应器相互作用来调节细胞行为。Syndecan家族成员有Syndecan-1、Syndecan-2、Syndecan-3、Syndecan-4,其中对Syndecan-1(CD138)的研究最为广泛。

研究表明,血流动力学超载激活RAS系统,释放强的纤维化信号,导致心肌细胞中成纤维细胞和胶原沉积。血管紧张素Ⅱ是RAS的主要效应分子,刺激成纤维细胞增殖,通过AT1受体的相互作用促进基质蛋白的合成。Schellings等<sup>[14]</sup>确定了Scd-1是血管紧张素Ⅱ诱导的心肌纤维化的重要介质。在敲除Scd-1的心脏中,血管紧张素Ⅱ诱导的纤维化和功能障碍减弱。失去Scd-1的保护,使得TGF-β诱导生成结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达减弱。Syndecan-1的缺失降低血管紧张素Ⅱ刺激心脏成纤维细胞合成基质蛋白。研究表明,在受伤的组织中Scd-1诱导和调节炎症及修复反应。由于损伤部位的蛋白酶被激活,导致胞外结构域脱落,这对调节Scd-1介导的相互作用是个关键环节<sup>[15]</sup>。使用Scd-1缺失小鼠的实验<sup>[16]</sup>表明,心肌梗死后,内源性Scd-1是防止过度炎症反应,减少不良心脏重构和功能障碍的重要保护机制。这与它抑制心肌梗死区域P38MAPK信号传导通路的活性可能有关。

本实验证实,心肌梗死患者其表达的炎症因子IL-2、IL-6、TNF、CRP明显升高,CD138<sup>+</sup>浆细胞亦高于对照组。心肌梗死后心室重构患者,表现

LVEDV 明显增大, EF 及 FS 明显降低, 其表达的炎症因子 IL2、IL6、TNF、CRP 明显高于对照组, CRP 亦明显高于非重构组, 而 CD138<sup>+</sup>浆细胞则低于心肌梗死后非重构组。本研究证实, 心肌梗死后 CD138<sup>+</sup>浆细胞明显升高, 而在心室重构组中其升高幅度不如非重构组。

由此推断, 心肌梗死后包括 TNF、IL-6、IL-2、CRP 等一系列炎性因子的变化, 可能刺激浆细胞的分化、成熟、分泌抗体, CD138<sup>+</sup>浆细胞在心肌梗死后急性期持续增多, 这一抗体产生一系列免疫反应后通过某些机制作用于心肌细胞。心肌梗死后, CD138<sup>+</sup>浆细胞表达的上调, 可能对防止过度炎症、参与损伤后的修复有一定作用, 从而对抗心室重构、改善心脏功能。当然, 这一结论尚需要通过进一步研究来支持。如检测血浆可溶性 Scd-1、研究其在心肌重构中的作用及机制, 寻找抑制 VR 更有效的方法, 这可能将成为治疗心肌重构的一大重要突破, 尚待进一步探讨。

## 【参考文献】

- [ 1 ] 陈灏珠译. 心脏病学 [M]. 5 版, 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1084–1085.
- [ 2 ] Lee Goldman & Dennis Ausiello. Cecil Medicine [M]. 23rd ed. Amsterdam: Saunders Elsevier, 2008.
- [ 3 ] Wang JB, Guan J, Shen J, et al. Insulin increases shedding of syndecan-1 in the serum of patients with 2 diabetes mellitus [J]. Diab Res Clin Prac, 2009, 86 (2): 83–88.
- [ 4 ] Wang JB, Zhang YJ, Zhang Y, et al. Negative correlation between serum syndecan-1 and apolipoprotein A1 in patients with type2 diabetes mellitus [J]. Acta Diabetol, 2013, 50(2): 111–115.
- [ 5 ] Wang JB, Tian CW, Guo CM, et al. Increased level of soluble syndecan-1 in the subretinal fluid and the vitreous of eyes with rhegmatogenous retinal detachment [J]. Curr Eye Res, 2008, 33(1): 101–107.
- [ 6 ] 王静波, 关娟, 张妍, 等. Syndecan-1 在 2 型糖尿病患者白细胞表面表达的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(1): 57–59.
- [ 7 ] Vanhoutte D, Schellings MW, Gotte M, et al. Increased expression of syndecan-1 protects against cardiac dilatation and dysfunction after myocardial infarction [J]. Circulation, 2007, 115(4): 475–482.
- [ 8 ] Gotte M, Joussen AM, Klein C, et al. Role of syndecan-1 in leukocyte endothelial interactions in the ocular vasculature [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(4): 1135–1141.
- [ 9 ] De Castro S, Pelliccia A, Caselli S, et al. Remodeling of left ventricle in athlete's heart: a three dimensional echocardiographic and magnetic resonance imaging study [J]. Heart, 2006, 92(7): 975–976.
- [ 10 ] De Castro S, Caselli S, Maron M, et al. Left ventricular remodeling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study [J]. Heart, 2007, 93 (2): 205–209.
- [ 11 ] 祝善俊. 心肌梗死后心肌重构防治进展 [J]. 岭南心血管病杂志, 2001, 7(5): 321–323.
- [ 12 ] 王易, 杨跃进. 细胞因子在冠心病中的作用研究进展 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(12): 950–952.
- [ 13 ] Martinez Rosas M. Cardiac remodeling and inflammation [J]. Arch Cardiol Mex, 2006, 76(4): S58–66.
- [ 14 ] Schellings M, Vanhoutte D, van Almen GC, et al. Syndecan-1 amplifies Angiotensin II-induced cardiac fibrosis [J]. Hypertension, 2010, 55(2): 249–256.
- [ 15 ] Fears CY, Woods A. The role of syndecans in disease and wound healing [J]. Matrix Biol, 2006, 25 (7): 443–456.
- [ 16 ] Vanhoutte D, Schellings MW, Gotte M, et al. Increased expression of syndecan-1 protects against cardiac dilatation and dysfunction after myocardial infarction [J]. Circulation, 2007, 115(4): 475–482.