



急性冠脉综合征诊治 临床关键技术

主编 聂如琼 蒋龙元 王景峰

 科学技术文献出版社

急性冠脉综合征诊治 临床关键技术

主 编 聂如琼 蒋龙元 王景峰
副主编 袁沃亮 李国照 黄至斌
编 委 (按章节顺序)
 邓文国 聂如琼 陈基华 李国照

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

急性冠脉综合征诊治临床关键技术/聂如琼,蒋龙元,王景峰主编.-北京:科学技术文献出版社,2009.4

ISBN 978-7-5023-6289-8

I. 急… II. ①聂… ②蒋… ③王… III. 冠状血管-综合征-诊疗 IV. R543.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 005982 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038
图书编务部电话 (010)51501739
图书发行部电话 (010)51501720,(010)51501722(传真)
邮 购 部 电 话 (010)51501729
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail:stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 李 洁 周 玲 王亚琪
责 任 编 辑 李 洁
责 任 校 对 唐 炜
责 任 出 版 王杰馨
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京国马印刷厂
版 (印) 次 2009 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 787×1092 16 开
字 数 632 千
印 张 27.25 彩插 8 面
印 数 1~3000 册
定 价 65.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

前 言

急性冠脉综合征是一组在冠状动脉粥样硬化基础上,以易损斑块为病理特征,斑块破裂、血栓、栓塞或血管痉挛导致急性心肌缺血事件的临床综合征。目前认为,急性冠脉综合征是一组不同特征的急性心肌缺血的连续疾病谱,包括不稳定性心绞痛、非 ST 段抬高性心肌梗死和 ST 段抬高性心肌梗死。

随着生活水平的日益提高,我国冠心病的发病率有日益增多的趋势,而急性冠脉综合征患者发病急、危险性高,部分患者无明显先兆或症状不典型,故早期诊断和危险分层评估,以及制定合理的治疗策略至关重要。近 10 年来,在循证医学指导下,急性冠脉综合征的药物治疗和介入治疗取得了良好的治疗效果。

本书作者都是在一线工作的中青年专家,具有丰富的临床工作经验和基础研究成就,撰写内容不仅结合了自己的实践体会,同时也参考了国内外最新研究成果。本书内容涵盖急性冠脉综合征的遗传学、病理生理基础以及最新的诊断手段和治疗进展。在循证医学证据的基础上,阐述了急性冠脉综合征的临床特征、危险评估和治疗选择。同时,探讨相关疾病与急性冠脉综合征的关系,以及斑块稳定、干细胞移植等前沿问题。由于本书由 20 余位专家共同执笔,分章节编写,内容上难免有重复或遗漏之处,恳切希望同道予以批评指正。

由于卫生部国家医学发展中心和科学技术文献出版社的重视和支持,通过所有作者的大力合作和责任编辑的出色工作,使得本书能顺利完成编写和出版工作。中山大学附属第二医院谢双伦医师、姚友杰医师、程凌医师、陈基华医师和王芳芳女士在本书稿件的编写和整理工作中付出了辛勤的劳动,特此致谢。

中山大学附属第二医院 聂冰琼
2009 年 1 月

目 录

第 1 章 遗传学基础	(1)
第 1 节 心肌梗死中的孟德尔遗传与非孟德尔遗传学	(1)
第 2 节 基因检测方法	(2)
第 3 节 候选基因的方法	(4)
第 2 章 炎症与急性冠脉综合征	(14)
第 1 节 炎症在急性冠脉综合征中的作用	(15)
第 2 节 炎症标志物与 ACS:炎症因子和炎症介质	(19)
第 3 节 检测动脉炎症的其他方法	(24)
第 4 节 针对冠脉炎症的治疗	(25)
第 5 节 炎症的基因水平机制	(29)
第 3 章 易损斑块与斑块破裂	(35)
第 1 节 动脉粥样硬化发展的病理过程	(35)
第 2 节 易损斑块的定义及标准	(36)
第 3 节 易损斑块的归转	(37)
第 4 节 易损斑块的检测	(40)
第 4 章 非 ST 段抬高性急性冠脉综合征	(51)
第 1 节 概述	(51)
第 2 节 病理生理	(54)
第 3 节 临床症状和实验室检查	(59)
第 4 节 非 ST 段抬高的 ACS 危险分层	(64)
第 5 节 非 ST 段抬高性 ACS 治疗	(65)
第 5 章 ST 段抬高性心肌梗死	(81)
第 1 节 发病机制	(81)
第 2 节 临床表现	(83)

第3节 辅助检查	(86)
第4节 诊断与鉴别诊断	(91)
第5节 治疗	(92)
第6章 胸痛的鉴别诊断	(109)
第1节 发病机制	(109)
第2节 胸痛的鉴别诊断	(110)
第3节 胸痛的早期识别	(114)
第4节 急性冠脉综合症的危险分层	(116)
第5节 胸痛病人的处理流程	(123)
第7章 血清心肌坏死标志物	(131)
第1节 历史演变	(131)
第2节 传统的心肌酶谱	(132)
第3节 心肌肌钙蛋白	(134)
第4节 肌红蛋白	(137)
第5节 缺血修饰白蛋白	(138)
第6节 血栓形成标志物	(141)
第7节 其他血清标记物	(142)
第8章 急性心肌梗死合并心力衰竭、心源性休克	(146)
第1节 急性心肌梗死合并心力衰竭	(146)
第2节 急性心肌梗死合并心源性休克	(153)
第9章 急性心肌梗死合并心律失常与心脏骤停	(165)
第1节 快速性心律失常	(165)
第2节 缓慢性心律失常	(176)
第3节 心脏骤停与猝死	(182)
第10章 危险评估:肌钙蛋白的应用	(189)
第1节 肌钙蛋白在心肌梗死诊断中的应用及演变	(189)
第2节 肌钙蛋白 I 与肌钙蛋白 T	(192)
第3节 肌钙蛋白在 NSTEMI 中的应用	(195)
第4节 肌钙蛋白指导 ACS 治疗	(198)
第5节 相关问题	(199)

第 11 章 炎症标志物与急性冠脉综合征	(203)
第 1 节 C-反应蛋白	(204)
第 2 节 氧化应激与髓过氧化物酶	(207)
第 3 节 CD40/CD40 配体	(209)
第 4 节 白介素-6	(210)
第 5 节 其他潜在的炎症标记物	(211)
第 6 节 “CDC/AHA 指南”中炎症标记物和心血管疾病	(217)
第 12 章 钠尿肽与急性冠脉综合征	(222)
第 1 节 B 型钠尿肽的研究进展	(223)
第 2 节 ST 段抬高型心梗中的 B 型钠尿肽	(226)
第 3 节 非 ST 段抬高型心梗和不稳定性心绞痛中的 B 型钠尿肽	(228)
第 13 章 抗血小板治疗	(236)
第 1 节 阿司匹林治疗	(236)
第 2 节 噻吩并吡啶衍生物	(241)
第 3 节 血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂	(248)
第 4 节 磷酸二酯酶 III 抑制剂	(250)
第 5 节 抗血小板药物的联合应用	(251)
第 6 节 特殊情况下的抗血小板治疗	(251)
第 14 章 抗凝治疗	(256)
第 1 节 抗凝治疗基础	(256)
第 2 节 抗凝药物临床应用	(265)
第 15 章 GP II b/III a 拮抗剂的临床应用	(276)
第 1 节 受体 $\alpha_{IIb}\beta_3$	(276)
第 2 节 GP II b/III a 受体拮抗剂	(279)
第 16 章 溶栓治疗	(289)
第 1 节 历史回顾	(289)
第 2 节 溶栓剂的发现及早期临床应用	(290)
第 3 节 溶栓药物	(292)
第 4 节 溶栓剂的临床疗效	(297)
第 5 节 溶栓剂的临床应用	(302)
第 6 节 院前溶栓	(306)

第 17 章 急性冠脉综合症的介入治疗	(312)
第 1 节 ST 段抬高急性心肌梗死的介入治疗	(312)
第 2 节 非 ST 段抬高急性冠脉综合症的介入治疗	(325)
第 18 章 斑块稳定治疗	(334)
第 1 节 药物治疗稳定斑块	(334)
第 2 节 光力学治疗	(343)
第 3 节 药物洗脱支架	(347)
第 19 章 细胞移植	(355)
第 1 节 可供移植的种子细胞种类	(355)
第 2 节 细胞移植途径	(362)
第 3 节 细胞移植的最佳时机	(363)
第 4 节 细胞移植治疗心肌梗死的可能机制	(364)
第 5 节 细胞移植的临床应用	(364)
第 6 节 细胞移植与基因治疗相结合	(367)
第 7 节 问题与展望	(368)
第 20 章 调脂治疗与急性冠脉综合征	(373)
第 1 节 基础部分	(373)
第 2 节 他汀应用临床证据	(379)
第 3 节 他汀治疗—目前“指南”与现状	(386)
第 21 章 急性心肌梗死的手术治疗	(397)
第 1 节 概述	(397)
第 2 节 急性心肌梗死的手术治疗	(398)
第 3 节 急性心肌梗死患者心脏手术的监护	(403)
第 22 章 糖尿病与急性冠脉综合征	(409)
第 1 节 糖尿病伴急性冠脉综合症的病理生理和发病机制	(410)
第 2 节 糖尿病伴急性冠脉综合症的临床特点	(411)
第 3 节 糖尿病伴急性冠脉综合症的治理	(412)
第 4 节 关于糖尿病合并急性冠脉综合征患者的综合处理建议	(423)
第 5 节 糖尿病合并冠心病的一级预防	(423)

遗传学基础

冠心病的重要危险因素之一是遗传缺陷,该因素与目前所有已知危险因素都无相关性。尽管过去几十年里在鉴定和分析冠心病相关危险因素方面取得了巨大的成就,但在鉴定冠心病的特异性遗传易感因素上却进步很小。然而,近年来随着在高通量基因型鉴定,分子遗传学和人类第一份基因组测序这三方面所取得的一系列进步,对冠心病遗传基础的认识将会在未来几十年内取得重要成果。

虽然传统上认为冠心病(Coronary Artery Disease, CAD)和心肌梗死(Myocardial Infarction, MI)具有相同的病程进程,但临床上开始认同:对于动脉粥样硬化的大多数病人而言,心肌梗死可能不是一个必然结果。例如对于相同程度的阻塞病变,血清炎症因子能区分出高风险和低风险门诊病人。动脉粥样硬化和心肌梗死也可以通过其各自独特的病理生理学表现而分开。一方面动脉粥样硬化被认为是几十年动脉持续性损伤,而另一方面心肌梗死被认为是一个不连续的事件,当血液动力加速、感染、细胞外基质的系列凝血因子,导致了斑块破裂、血小板活化和凝血。尽管许多基因都参与了这两种疾病的进程,但是每个基因对每个疾病进程的作用是不一样的。正因为如此,从遗传角度上讲,两种疾病的病理生理过程和遗传危险因素都不同。这一章中我们主要讨论心肌梗死的遗传易感因素。(见彩色插页图 1-1)

第 1 节 心肌梗死中的孟德尔遗传与非孟德尔遗传学

动脉粥样硬化和心肌梗死都被认为具有复杂遗传的特性。“复杂性”这个词归因于对于任何一个基因位点的显型,既不表现为经典的孟德尔显性遗传又不表现为孟德尔隐性遗传方式。复杂性状产生于当基因型与表型之间的简单关系不存在了,要么是因为相同的基因型导致了不同的表型(由于偶然,环境或与其他基因的相互作用),要么是不同的基因型导致相同的表

型。虽然复杂性疾病常有家族聚集性,但是他们不以孟德尔方式分离。此外,大多数易感等位基因对疾病来说既不是充分也不是必要条件,它们只是适度的增加患病的风险。

因此作为一种复杂遗传特性的疾病,大多数心肌梗死病人不遵循经典的孟德尔遗传规律。有一些罕见的综合征,它遵循经典的孟德尔遗传规律,又有心肌梗死的许多临床表现(见表 1-1);但没有一种综合征仅仅表现为心肌梗死。至今惟一例外的是笔者一篇关于敲除编码心脏转录因子基因 MEF-2A(肌细胞增强子)的报道,敲除这种基因的个体在一生中对心肌梗死有完全的外显性,但没有其他值得注意的临床表现。

在大多数心肌梗死病人中,多个基因与环境因素相互作用影响心肌梗死的临床表现。因此本书中对单个基因的研究只能得出一个出现目前这种情况的相对危险度。为了发现遗传易感基因,所采用的遗传学方法被大致分为两种:连锁分析和候选基因相关性分析。下面简要讨论这两种方法,然后利用两种方法总结出与 MI 相关的潜在致病基因。

表 1-1 有心肌梗死症状的孟德尔式遗传异常

症 状	心肌梗死以及其他临床表现	遗传方式
动脉纤维肌性发育异常	主动脉壁夹层,跛行,休克,高血压,心肌梗死	常染色体显性
郝-吉二氏综合征	生长发育迟缓,小颌,早发型 CAD,充血性心力衰竭,早期死亡(<13 岁)心肌梗死	常染色体显性 1q23 (核纤层蛋白 A/C)
Snedden 综合征	特发性白色萎缩伴特发性网状青斑,非炎性的动脉病, CVA,心肌梗死	常染色体显性
脑腱性黄瘤病	青年型白内障,呼吸功能不全,骨质疏松症,腱和块茎状的黄色瘤,痴呆,小脑共济失调,智力迟钝,心肌梗死	常染色体隐性 2q35 细胞色素 p450, A1 型
泛发性动脉钙化,婴儿型	冠状动脉钙化,早期死亡(<6 个月)心肌梗死	常染色体隐性 6q
动脉硬化,严重的,青年型	早发中层钙化,身材矮小症,高血压,心肌梗死	常染色体隐性
法布里病	生长发育迟缓,角膜营养不良,左心室营养不良,自律障碍,癫痫发作,休克,肾衰竭,二尖瓣病变,心肌梗死	X 连锁隐性 Xq22 α -半乳糖苷酶 A
MEF-2A	冠状动脉疾病	常染色体显性 15q26, MEF-2a

第 2 节 基因检测方法

连锁分析基于以下假设:在笔者研究的家系中,一种常见的是祖先突变导致了疾病。因此患者染色体上携带有致病基因的概率比随机概率要大,这种携带有致病基因的概率与随机概率的差别就叫连锁。这种方法不需要预先知道致病基因在基因组中的位置,它是一种全基因组系统的分析,又叫全基因组扫描。

连锁分析(全基因组扫描)传统上用于鉴定一些有高外显率的单基因疾病的致病基因。为

了克服这些限制,并让它适用于像心肌梗死这样一些与环境(或)多基因特性相关的复杂性疾病,就要对经典的连锁分析方法进行一些改变,即所谓的混合模型(例如同胞对法分析)。最近这些方法被成功的用于鉴定一些多基因疾病的易感基因,如克罗恩病、哮喘、休克和精神分裂症。然而全基因组扫描用于像心肌梗死这样的多基因病还会受到以下情况的限制:

- 大多数全基因组扫描只能找到易感基因在基因组中的区域,最好的情况也只是把它缩窄到一个几百或几千个碱基的范围。总之,困难在于在这么一个大面积中怎么找到一个确切的致病基因。

- 不完全的外显率。尽管有遗传易感性,家系中年轻的患者可能不会表现疾病的症状。

- 可能存在重叠。与高血压、糖尿病、血脂障碍等这些冠心病危险因素有关的基因位点,可能会与心肌梗死易感基因有重叠。这样就会限制找到一些与心肌梗死有关的新的遗传方式,尤其是当入选的标准是动脉粥样硬化而不是心肌梗死时更是如此。

- 如果在研究中用了很多家庭,不同的家庭可能有不同的遗传缺陷,这样就会减弱单个基因位点(单个遗传缺陷)在整个人群中的作用。

尽管有以上限制,5个课题组还是成功的用全基因组扫描鉴定出一些与心肌梗死有关的连锁高峰,见表 1-2。

表 1-2 用全基因组扫描鉴定的与心肌梗死有关的基因位点

队 列	染色体位置
印度东部和北部家庭	16q13
澳大利亚同胞对	2q36-37
西欧家庭	14q
高加索人家庭	1q34-36
高加索人家系	15q26(MEF-2A 基因)

一个 MI 的染色体连锁高峰被定位在 6 号染色体短臂上 6p21。超过 50 种疾病与这个染色体区域中的一些标记和(或)基因有关,可能是因为这个区域有 MHC 基因和参与免疫的基因。最初这个区域与一些高加索高血压病人的冠脉钙化存在连锁,最近一项用 SNP 高密度图的研究鉴定出:在日本人中这个区域中淋巴毒素- α 基因的两个突变与心肌梗死危险因素增加有关。

第二个感兴趣的染色体区域是 1p34-36。最初 Yamada 等人,用病例对照研究一些散发 MI 病人,报道这个染色体区域中连接蛋白-37 的一个突变与日本男性 MI 病人存在相关。近来 Topol 等人,对 428 个早发的心肌梗死家系(大多是高加索人)进行全基因组扫描,发现在同一个染色体这个区域中的一个标记存在连锁高峰,LOD 值达到了 11.7。正在进行的研究将进一步确定:究竟是连接蛋白-37 基因还是这个区域中另一个基因是这些高加索人 MI 的致病因素。

最后,在一个 3 代人都有心肌梗死的家系中,Topol 等人利用全基因组扫描并成功鉴定出 15-q26 这个区域与心肌梗死存在连锁。然后对这个区域候选基因直接测序,发现在一个心脏

转录因子(MEF-2A 基因)上存在着 21 个碱基的缺失,缺失与这个家系中心肌梗死有关。最初的报道并不支持这个突变在普通人群中有很高的频率,但是 MEF-2A 上其他更常见的突变可能与心肌梗死有关,进一步的研究还在继续。有趣的是这个大家系呈孟德尔显性遗传模式,对心肌梗死有完全的外显率,但没有其他值得注意的临床表现(见表 1-1)。正如其他复杂性疾病,发现一个有致病性的孟德尔基因,对发现一些不表现为经典的孟德尔遗传模式的基因很有帮助。

第 3 节 候选基因的方法

关联分析是一种病例对照研究,它是用于比较一种遗传突变(经常是 SNP)在具有这种表型的个体中和对照人群中的频率差别。这种方法可以不用考虑这个基因的遗传方式,它又分为人群基础研究和家庭基础研究。

到目前为止,大多数对鉴定心肌梗死基因的研究是关联分析。尽管有很多刊物和报道发现一些与心肌梗死有关的易感性等位基因,但很少有基因的变异能在研究中具有可重复性。大多数报道最主要的局限性(例如缺少重复性)在于实验设计。下面指出的是其中一些问题:

- 对照组——对大多数病例对照研究,缺乏适当的对照组是一个主要缺陷。除了对年龄和性别进行传统配对外,其他可能影响致病基因或与致病基因有相互作用的临床和环境因素,也要进行配对。此外,不同种族之间,任何一个 SNP 都有明显不同的频率,所以病例对照之间应该对种族进行配对,以防人群的分层。而且,冠脉疾病中的对照组很可能有问题,因为冠心病是一个晚发的疾病,它可能没有任何症状,所以可能要进行冠脉血管造影才能确定。

- 表型的定义——由于缺乏对临床表型的统一定义,这可能会改变研究结论。例如,心肌梗死在不同的研究中分别用血清检查、出院诊断、血管造影表现和尸检来确诊。这种缺乏对表型定义的一致性可能导致敏感性的降低,以及各个研究之间没有可比性。

- 样本量——大多数研究利用约数百个病人作为患者组,假设我们研究的突变是一个常见突变频率(0.1~0.5),它们可以检测到的 RR 值在 2.0~4.0。这样就会导致一些假阴性的结果,尤其当遗传突变作用较小时($RR < 2.0$)。此外大多数文章在检测许多 SNP 之后没有进行多组比对的校正,只报道阳性结果,这样假阳性的机会就大大增加。

- 基因-环境的交互作用——某个特定的等位基因可能只在特定的环境中影响基因的表达;在这种情况下,只有当环境的影响已知,并加以考虑了,才能发现这个等位基因与一种表型的关联。因此,了解基因与环境的交互作用可能是阐述候选基因在复杂表型如心肌梗死中作用的关键。

了解这些局限性之后,表 1-3 总结了一些病例对照研究与心肌梗死有关的 SNP。从综合性观点来看,这些基因突变可以被大致分为 8 大类基因。因为有些基因可能和这种分类中某些有重复,所以这种分类只能作为一个大概的框架。各组中一些和心肌梗死关联性较强的 SNP 将在后面讨论。

表 1-3 用候选基因得到的与心肌梗死有关的基因突变

血小板表面蛋白和酶	GPⅢ _a /Pla2 GP I _β _a /VNTR GP I _β _a /HPA-2 GP I _a /C807T TSP- I /A8831G HRG/A-G Rrost, Syn C1117A PAF/V279F	-/+ + -/+ -/+ + + + +	基质调节蛋白	MMP-3/5A6A MMP-9/C-1562T TGF-B1/T29C Thrombosp II /t-g ThrombospⅣ/G-C	+ -/+ + + +
凝血因子	Fact, V /G1691A Fact, Ⅶ /R353Q Fact, Ⅷ /V34L Prothrom, /G202210A PAI-1/4G-5G PAI-2/u5C-G PAI-2/u4C-G PAI-2/u1A-G Throm, Syn, /-386T-G Thrombomd, /C1418T Thrombomd, /G-33A Thrombomd, /A5713G Fibrinogen/BCL-1 Fibrinogen/G-455A	-/+ -/+ -/+ -/+ -/+ + + + + + + + + -/+	内皮功能	ACE/I-D AT1Rec, /A1166C Angiotensin/T235M eNOS/Int4 eNOS/G298A NOS/T-786C ANP/T2238C	-/+ -/+ -/+ -/+ + + +
细胞因子和炎症因子	Phospholip, γ1/T-C CD1U/C-260T CD14/T-159C IL-1/RN IL-6/G-174C Thrombopo. /G5713A TNF-α/G-308A	+ -/+ + -/+ -/+ + -/+	脂质代谢	LDL R, P/G-T ApoE/e4 ApoE/G-1219T ApoAPNR/-1373 PON1/G192A CETP/Taq1b ApoB/SP-D OLR1/G501C	+ + + + -/+ -/+ + +
黏附分子	P-选择素/T715P P-选择素 S290N P-选择素 N562D E-选择素/S128R PECAM-1/V125L PECAM-1/N563S PECAM-1/G670R ICAM/W478R	-/+ + + + + + + +	系统因素	MTHFRp667/C-T Met, Synthase α 2-adrenergicrec, /d d B2adrenergic rec/E27 P22phox/C272T Glycop/PC-1, K121Q GSTM1/del NADH/A518C Connexin37/C1019T Annexin Ⅳ, C-T Annexin V/C-1T	-/+ + + + + + + + + +

一、血小板表面蛋白和酶

在斑块破裂处形成血小板血栓是临床上出现心肌梗死的病理学证据。血小板表面蛋白在引发这个级联反应中起着重要作用,因此很多对 ACS 病人治疗方案都以它作为靶点。这些蛋白之中最重要的是糖蛋白 GP II b-III a 受体,它与血纤蛋白原连接有关。最近发现在 GP II b 和 GP III a 上有一些 SNP;值得注意的是 GP III a 分子上编码区 196(T-C)的 PLA(蛋白质亮氨酸 33)多态性。虽然这种多态性和蛋白表达水平或活性没有很确定的关系,还是有很多报道指出它可能影响血纤蛋白原连接和聚集。很多研究发现它和一系列临床状况有关,包括不稳定心绞痛、心肌梗死、休克、冠脉颈动脉硬化、血管成形术后再狭窄、原位血栓症和腹部动脉瘤。不幸的是尽管 PLA 等位基因具有明显作用,但大规模的病例对照和前瞻性研究还没发现这种多态性与 MI 存在相关性。

其他感兴趣的血小板表面蛋白包括 TSP 凝血酶敏感素。不止一个报道指出 TSP-1 中钙结合模序的突变是心肌梗死一个危险因素。进一步的研究指出这种多态性影响了钙结合能力和 TSP-1 蛋白的二级结构。

血小板活化因子 PAF 是一种炎性磷脂,有化学趋化和白细胞活化的能力。PAF 通过已酰水解酶的激活是 ACS 的一个标志,这个基因的一个功能性突变(主要存在于日本人群中),引起第 279 位氨基酸替换(V279F),与许多疾病过程有关,包括哮喘、休克和心肌梗死。

二、凝血和纤维蛋白溶解

血栓形成因子基因突变作为一个可能导致心肌梗死的因素被广泛的研究。因为一些凝血因子的增高会导致心肌梗死发病风险的增加,所以许多研究试图证明血栓形成因子基因中的一些 SNP 与这些基因表达的蛋白水平有关。调查研究中一个焦点是:这些基因 5'上游或 3'下游区域中的一些 SNP 可能影响这些基因的表达。下面将讨论关于这些基因突变的一些更广泛的研究。

因子 VA506G,因子 2 和 G20210A 的基因突变已被证实都会影响各自的蛋白活性和水平,此外这两种突变还被表明是动脉血栓形成的危险因素。尽管这些突变可能影响其蛋白功能,以及它们在动脉血栓形成中的明确作用,但尚没有充分的证据来说明这些突变在心肌梗死中所起的作用,也还不能排出它们可能增加一些心肌梗死低风险组(特别是年轻病人)的患病风险。

纤维蛋白素原水平被认为是脉粥样硬化病和心肌梗死的一个重要的危险因素。有研究表明纤维蛋白素原基因 G-455A 启动子区的一个突变会增加这个基因的表达。但是还没有发现这个突变与临床上的心肌梗死存在直接的相关,可能的解释是这个突变只是适度的增加这个基因的表达(增加少于 20%)。另外,有一些报道指出环境因素之间的相互作用,比如吸烟,慢性的感染(牙周病)和这个突变引起的纤维蛋白素原基因表达增高这三者之间,因此在讨论这些基因突变增加心肌梗死患病风险时,需要考虑基因和环境的交互作用。

研究表明血浆中 PAI-1 的水平增高是许多临床症状的危险因素,包括心肌梗死,再狭窄。成功的血纤蛋白溶解,心肌梗死生存和血管成形术后凝固。还有报道指出 PAI-1 基因启动子

区域的一个鸟嘌呤的插入/缺失突变会增加这个蛋白的表达。有些研究试图找到这种基因显型与心肌梗死发病危险的关系,但是结果都不相同,没有一致性。

最后,一些研究者认为因子Ⅻ的 Val34Leu 突变是心肌梗死的一个保护因素,但是各种研究的结论不一致。由于这个突变与凝血酶素分裂位点相似,人们认为亮氨酸的这种替代可能会增强凝血因子Ⅻ的活性,但自相矛盾的是它在服用阿司匹林的病人中会降低因子Ⅻ的活性,这是一种保护作用。

三、内皮功能

研究心血管疾病基因突变中最简单的例子是 ACE 基因中第 16 外显子的一个插入/缺失 (I/D) 突变。有双重缺失 DD 的个体,其血浆 ACE 水平将增加。Cambien 首次报道杂合子 DD 病人中会适度增加心肌梗死的危险,相对危险度增加 1.1。其后, Kearny 对一组 10 000 个病人的研究证实了这个发现。这个突变对一些有低心肌梗死患病风险的人来说意义重大(相对危险度增加 3.2),因为 ACE 抑制剂在治疗许多疾病有重要作用,包括血管病、左心室肥大、心肌重构和高血压,所以许多研究试图找到 ACE I/D 在药物遗传学的作用以及 ACE 抑制剂无效的原因。

另一个有意义的方面是,考虑到这个突变可能与上游和下游的受体有交互作用,所以它可能是基因-基因交互作用从而表达表型的一个例子。Tiert 和他的同事们在一项研究中发现 ACE I/D 的突变和它受体的一个突变 AT-1 A1666C 有交互作用。以上两个突变中,只有一个突变的个体心肌梗死的危险性只稍稍增加,而同时有两个突变的个体会因为协同作用而导致相对危险度增加了 3~4。另一项由 Fomicheva 等人做的研究表明:ACE I/D 这种多态性和其上游底物血管紧张素原基因 M235T 的 SNP 也有交互作用。一项对另一组 142 个有青年心肌梗死(<55 岁)病人的小规模研究也证实了 ACE I/D 与 AT-1 A1666C 或 M235T 在增加心肌梗死的危险上有协同作用。

四、脂质代谢

早期对青年动脉粥样硬化家系的研究主要集中在一些罕见的 SNP 上,这些 SNP 位于影响胆固醇转运和吸收的基因上,这些研究使我们发现了一些罕见的单基因性状。然而最近的研究开始注意这些基因更常见的突变,以及最近发现的一些与胆固醇代谢有关的新基因,在大多数研究中特异性 SNP 与中间表型和胆固醇特性有关。然而一些研究也发现这些突变与临床症状有着直接关系,比如与动脉粥样硬化,并且与我们讨论的心肌梗死关系更明显。

一些候选基因包括载脂蛋白 E(ApoE),脂蛋白脂肪酶,脂蛋白受体相关蛋白,ApoB 氧化型低密度脂蛋白(OLR),ApoA,PON 以及一些参加胆固醇反向转运的基因包括胆固醇酯转移蛋白(CETP),是迄今为止已经被研究过的。这些基因中研究最多的是 ApoE。研究中发现 ApoE4 基因在高加索人群中,该等位基因存在 15% 的突变频率,与青年动脉粥样硬化、短寿、休克和心肌梗死有关。此外尽管有人已经证实这个基因突变会影响中间表型而增加 LDL 的水平,但是这个基因突变对疾病特征的作用,不仅仅局限于它会增加 LDL 的水平。

参与胆固醇反向转运的 CETP 基因的突变,是脂质调节基因功能性突变的另外一个例

子。这个基因的突变不仅和酶的活性,还和中间表型-高密度脂蛋白的水平存在相关。一些研究进一步揭示了 this 突变与动脉粥样硬化和心肌梗死等临床表型的关系。有趣的是在显示这个突变作用时,基因-环境有很明显的交互作用,特别是携带这个突变基因的患者中存在着饮酒和高 LDL 的协同作用。此外,不止一项研究指出只有具有这个基因突变的病人才能看到帕伐他丁可以选择性地阻止动脉粥样硬化。如果这些被证实,那么这个 SNP 的检测可能将来在药物遗传学上有应用前景。

五、细胞因子类

在过去的 10 年里,感染被揭示是保持斑块稳定性的一个关键机制。尽管最近的数据表明许多炎症因子和心肌梗死的患病危险性之间存在很强的关系,却始终没有数据表明各种炎症基因的突变和心肌梗死的患病危险性之间存在关联。一个可能的解释是在 ACS 中环境因素(而不是遗传因素)对这些基因的表达有强烈作用;因此不能证明这些突变与心肌梗死的患病危险性之间具有相关性。但是,至少有一种很确定的炎症因子(C-反应蛋白),它存在很强的遗传性。另一个解释是可能在 ACS 中各种细胞因子存在着很复杂的相互作用,而不是迄今所寻找的这种简单而直接的作用。进一步的研究将会更广泛地关注其他的细胞因子及其受体和共激活剂的突变,以及这些突变与一些事件的潜在相互作用,这样才可能对这个观点有更进一步了解。

六、黏附分子

参与细胞间信号转导和相互作用的黏附分子,在聚集炎症反应细胞到动脉粥样硬化斑块中起重要的作用。在这组基因突变中有意义的一个是 P-选择素基因编码区的一个突变,它在 715 位的一个突变导致了一个氨基酸的替换(T715P)。这个基因突变与中间表型(低溶解度的 P-选择素)有关,并且与心肌梗死的保护因素有关。到目前为止,这个突变的保护作用在两个不同种族的人群中已得到了证实。

七、基质调节蛋白

斑块破裂的一个必要条件是基质降解,随着对动脉粥样硬化分子机制的进一步了解,我们知道斑块在基质降解酶和基质稳定因素的不断对抗中进行重塑。在此过程中基质金属蛋白酶(MMP-3),在复合斑块尤其是纤维帽(斑块中容易受损的部位)中存在。MMP-3 基因启动子区的一个多态会影响它的表达。这个多态增加动脉粥样硬化,冠状动脉瘤和心肌梗死的危险性。值得注意的是这种相关性在许多不同人种的大规模实验中都得到了证实,而且有两个不同的研究都证实这个等位基因和吸烟有协同作用。然而,这个遗传-环境相互作用的潜在机制还没被阐明。

血浆 MMP-9 的水平被报道是心肌梗死相关的一个危险因素。这个酶启动子区的一个突变 C-1562T,据报道会影响它的表达。虽然有一些研究表明这个 SNP 会影响动脉粥样硬化,冠状动脉瘤的临床表型,以及尸检中复合斑块的存在,但它与心肌梗死的直接关系还没找到。

八、其他的系统因素

在这些基因中,两个与心肌梗死有关的基因值得注意,因为它们的实验方法非常严格。Yamada 等人,对一组 2819 个心肌梗死的日本患者进行了一项两个阶段的研究。在研究的第一阶段,为了找到一些与心肌梗死有关系的突变,他们扫描了 909 个标本中的 112 个 SNPs。37 个 SNPs 在第一阶段被挑选出来,并在第二阶段中用 2000 个标本进行了进一步证实。在第二阶段研究完成时,发现连接蛋白 37 的一个突变和 P22^{Phox} 基因的一个突变与男性的心肌梗死有显著的关系,而另两个 SNPs(MMP-3 5A-1171/6A 和 PAI-1 4G-668/5G)与女性的心肌梗死存在相关。这种性别上的截然不同结果可能是在研究中筛查阶段中,男性与女性患者临床表现的巨大差别引起的。两种结论都需要其他的研究,可能还需要其他人种的研究来加以进一步证实。

九、进一步的讨论

诊断和初级干预:哪些人需要筛查? 关键性在于敏感性的大小。大多数与心肌梗死有关的突变看起来只是稍稍的增加了心肌梗死的危险(相对危险度 <2),就这点看来普遍的筛查似乎不太恰当。

然而,在未来的 5 年内与心肌梗死相关的常见基因突变数量很可能会增加。假设如此,就可以构造一个基因芯片,病人可以一次对所有的与心肌梗死有关的已知基因突变进行筛查。但是要进行这样的筛查,必须对各种突变和环境因素的相互作用进行考虑。因此研究基因-基因之间和基因-环境之间的交互作用是这个问题的关键。至今已经有一些小型的,就某个特定基因与环境的相互作用的研究开始了。最后,只有当干预措施的确能减小患病风险时,这种筛查才变得有价值并在伦理(学)上是正当的。

如果未来能解决这些复杂的问题,那么心肌梗死的筛查最终会从实验室走到商业性用途。

十、治疗以及二级干预:药物遗传学

遗传筛查对心肌梗死病人来说还有用吗?

首先,从这种筛查得到的信息可以进行第二次危险分层计算,从而在遗传危险的基础上找到需要进一步治疗和干预的病人。一个相关的例子是在有静脉血栓的病人中进行对凝血因子 V Leiden 突变的进一步的干预性筛查。如果致病基因被发现且传到了下一代,筛查者的后代也同样可以从提前性的干预中获益。

其次,对 MI 具有遗传性危险的基因突变进行筛查,可能让我们找到影响某种特殊通路的特定基因,当它可能是这个患者的发病机制时。个性化的再次干预可以直接以这个通路为靶点,从而最大限度地降低发病风险。例如前列腺环素合成基因缺陷的个体可能因为有阿司匹林抵抗从而易患心肌梗死,如果他使用与另一个病人不同的干预方案时可能更有好处,因为另一个病人是血管紧张素转化酶存在缺陷。

最后,许多临床实验表明不同病人对同一种治疗方法有不同的反应。这种差异绝大部分是由于药物遗传学的不同而导致个体的药物代谢和药物活性不同。在任何一个人群中,药物