

吴晗, 于波, 孙欢. 急性心肌梗死后非梗死区心肌功能障碍研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 138-146.
Wu H, Yu B, Sun H. Research progress of non-infarct myocardial dysfunction after acute myocardial infarction [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(5): 138-146.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 05. 021

急性心肌梗死后非梗死区心肌功能障碍研究进展

吴 晗, 于 波*, 孙 欢

(吉林大学中日联谊医院心内科, 长春 130033)

【摘要】 急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)对心脏结构与功能产生严重的不利影响,这些影响不但存在于缺血梗死区,也存在于非梗死区域。非梗死区的心肌功能障碍广泛存在于心肌梗死患者,非梗死区功能异常也是心肌梗死患者预后的重要预测因子。一系列的临床研究和动物实验结果提示了针对非梗死区心肌对维护心功能的重要性。由此可见,对非梗死区心肌功能障碍的表现、机制和干预方法等的深入研究可为有效保存心肌功能、改善心肌梗死患者长期预后提供新的途径。我们就急性心肌梗死后的非梗死心肌相关的临床研究和动物实验机制研究做一综述,以期对心肌梗死的治疗和新的干预思路研究提供依据和启迪。

【关键词】 急性心肌梗死;非梗死区心肌;心功能

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 05-0138-09

Research progress of non-infarct myocardial dysfunction after acute myocardial infarction

WU Han, YU Bo*, SUN Huan

(Cardiovascular Medicine, China-Japan Union Hospital Of JiLin University, Changchun 130033, China)

【Abstract】 Acute myocardial infarction (AMI) can cause dramatic remodeling of the heart function and structure. These effects not only exist in the infarcted area, but also in the non-infarcted area. Myocardial dysfunction in the non-infarcted zone widely exists in patients with myocardial infarction, and the abnormal function of the non-infarcted area is an important predictor for the prognosis of AMI patients. Several related clinical and animal studies have also suggested that the regulation of non-infarcted areas is important to maintain cardiac function. Hence, studies on the manifestation, mechanism, and treatment of myocardial dysfunction in the non-infarcted area can provide valuable insights and guidance for myocardial function preservation in myocardial infarction patients. We reviewed the clinical and animal studies related to non-infarcted myocardium after acute myocardial infarction to provide ideas for the treatment and new intervention ideas of AMI.

【Keywords】 acute myocardial infarction; non-infarcted myocardium; cardiac function

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后,心脏重构涉及整个心室的结构改变,包括整体收缩功能受损和心腔扩张^[1]。左室重构被认为是心力衰竭和死亡的主要原因,不良重构在心梗

后数小时内即可发生^[2],可持续数周至数月。而当左室射血分数<50%时,收缩末期容积表现出比左室射血分数更优的预测价值^[3]。人们普遍认为心肌梗死对心脏结构与功能的影响主要集中在梗死

【基金项目】 吉林省科技厅项目(20200403091SF)。

【作者简介】 吴晗(1996—),女,硕士研究生,研究方向:心血管内科临床与研究。E-mail: wuhan19@mails.jlu.edu.cn

【通信作者】 于波(1969—),男,主任医师,硕士生导师,研究方向:心血管内科临床与研究。E-mail: yubo6912@163.com

区,但研究者逐渐观察到非梗死区心肌(non-infarcted myocardium, NIM)也可受到影响。早期的研究认为重塑期间左心室扩张和离心性肥大与 NIM 之间节段性功能差异的持续存在相关^[4]。新近的研究对于 NIM 在与心脏整体功能的关系方面取得了突破性新认识,并发现了 NIM 功能障碍是导致整体心功能丧失的重要原因。NIM 功能障碍可能继发于梗死区的形态及功能重构^[5]。Yan 等^[6]研究表明非梗死区范围,特别是梗死交界区(adjacent non-infarcted myocardium, ANM)的范围,是心肌梗死后死亡率的一个强有力的预测因子,同时该类区域收缩功能的恢复可以使心梗后的整体心功能受益^[7]。NIM 在形态、力学、电活动等方面,具有不同于梗死区的特点。然而目前的临床和基础研究集中在对 NIM 的失调机制和诊疗上,其功能改变的病理生理机制尚未完全明确,同时 NIM 的功能改变对于心肌梗死患者的预后及不良事件的发生尚未引起足够重视^[6]。因此,更好地了解 NIM 的重构过程及其对心功能改变的影响对于改进目前的治疗方法和指导临床决策,达到减少心梗后充血性心力衰竭的发展意义重大。本文将 NIM 的相关进展进行综述,以期提高对心肌梗死病人非梗死区心肌保护重要性的认识。

1 流行病学

目前关于 NIM 的功能改变尚缺少大规模的临床研究,但从目前相关研究结果来看心肌梗死后 NIM 功能改变并不在少数。2019 年一篇关于 NIM 的纵向应变研究中,所有位于非梗死区的节段中,约 37% 在 1 周出现了应变的异常,而其中一半的患者都出现了 NIM 应变的降低^[8]。在一篇关于灌注-收缩不匹配的研究中得出结论:超过一半的运动减退的 NIM 左心室节段不是由“罪魁祸首”冠状动脉供血的^[9]。虽然目前还没有大规模的临床研究,但迄今为止观察到的 NIM 功能减退并不是个例现象,关于具体的流行病学数据需要进一步的大规模研究数据证实。

2 梗死区与非梗死区的界定和检测方法

目前对于心肌梗死后梗死区及 NIM 的检测方法并不完全统一,NIM 包括 ANM 及远隔非梗死区(remote non-infarcted myocardium, RNM):一般认为与梗死区解剖上直接相邻,伴有或不伴有功能改变

的心肌为 ANM;而其余解剖上远离梗死区的心肌为 RNM。由于应用的检测方法不尽相同,其敏感度也各不相同,以下为常用的区分梗死区与 NIM 的方法。

2.1 缺血坏死的运动及病理染色

在动物实验中,人为的造成急性心肌梗死模型,后取离体心肌进行切片、固定、染色。根据区域心肌的染色情况不同,判定不同区域的血流量,心肌存活情况等变化^[10]。一些动物研究中根据心肌灌注断层显像判定心肌的缺血程度,以此定义梗死区及 NIM^[11]。在此类方法中,人为造成目标血管的闭塞,应用单星蓝溶液组织染色判定缺血及坏死程度,并以此为依据界定梗死区及 NIM。三苯基氯化四唑溶液(triphenyl tetrazolium chloride, TTC)灌注基于坏死心肌细胞的心肌脱氢酶活性丧失对梗死区、非梗死区进行判定^[2]。该方法用于动物实验中,在离体心肌中进行判定,因此临床应用时具有局限性。大鼠心肌梗死模型中,经磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)测量术后 6 周收缩末期无运动和径向增厚的区域为梗死区^[12],Kramer 等^[13]应用绵羊梗死模型于术后 6 个月应用 MRI 测量变薄的组织判定为梗死区域,余为 NIM。

2.2 根据梗死相关动脉的空间分布判定

冠状动脉各分支的供血范围及其与心室各节段的对应关系已经被诸多文献报道^[14-15],其中一些充分考虑了冠脉走行变异对供血区域的影响^[16]。根据冠状动脉病变与心室节段的对应关系来判断梗死区与 NIM 的做法不在少数,一般认为罪犯血管供血区域为梗死相关区域,并结合磁共振^[8]或冠状动脉解剖^[9]等对梗死区、NIM 进行判定。

2.3 结合磁共振延迟强化判定

此类方法根据心肌强化程度的不同界定 NIM。在一些动物实验中,晚期钆增强心脏磁共振成像(late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance, LGE CMR)图像中的梗死范围和梗死质量是根据信号强度来定义 NIM^[17]。另一种利用 CMR 来进行 NIM 的判定方法为根据瘢痕组织所占比例判定^[18],瘢痕组织 $\geq 25\%$ 的节段被认为是梗死区,而瘢痕组织 $\leq 25\%$ 的节段,并与梗死区直接相连被认为是 ANM,其余心肌为 RNM。另外 LGE-CMR 可判定微血管阻塞区域(定义为心内膜下低强化区域,周围为高强化),在有些研究中将微血管阻塞区域判定为梗死区的一部分^[6]。

2.4 根据正电子发射断层显像-X 线计算机体层成像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 代谢率判定

PET-CT 可以根据葡萄糖利用率比值判定梗死区域,计算血流与代谢比值^[19],并根据此来进行 NIM 的判定。血流指数>80%的地区被认为是正常的^[19],血流与代谢比值>1.2 被认为是匹配模式,其中血流量减少的区域(即 PET 上的匹配或不匹配模式)被认为是梗死区。梗死相关区域周围的一排长方体被标记为 ANM,其余心肌被认为是 RNM。

3 非梗死区心肌功能障碍的病理生理与评价方法

3.1 非梗死区组织学改变

急性心肌梗死后组织水平的改变不止局限于梗死区,经报道 NIM 的心肌细胞可出现不成比例的细胞肥大,ANM 心肌细胞体积大于 RNM,这些区域的机械功能障碍被认为与细胞肥大有关^[20]。在正常灌注的 ANM 中观察到凋亡的空泡化心肌细胞,这与 caspase-3 的上调有关^[21]。ANM 心肌细胞比 RNM 区心肌更长^[22]。Masson 组织染色示 ANM 区的心肌组织水肿、组织间隙增大,以及心肌纤维的断裂、溶解和结缔组织增生^[23]。

3.2 非梗死区灌注及冠状动脉血流储备改变

关于 NIM 的血流灌注及微血管的改变目前逐渐受到研究者关注。梗死心肌中的微血管功能障碍在心肌梗死的慢性期可起着增加梗死范围、阻碍左心室功能并促进左心室重构的功能作用。据报道,即使在由正常冠状动脉供应的 RNM 区域,微血管功能也受到了损害^[24]。NIM 心肌微血管功能障碍可表现为更广泛的坏死和心功能恶化^[25]。在 2020 年一篇关于基于 CT 灌注成像的心肌血流量研究中得出了相似的结论:研究显示急性心肌梗死后,受损心肌可能有不同程度的损伤和广泛的心肌微循环损害,结果表明,心肌微血管损伤与心肌损伤程度密切相关,RNM 至梗死区的灌注梯度降低^[26]。尽管 NIM 的微血管灌注是受损的,但只根据灌注的改变似乎并不能解释 NIM 功能改变的原因。Qiu 等^[9]研究中提及一些急性心肌梗死的患者心室扩张的范围可能超过罪犯血管供血区域,实时心肌灌注造影结果显示约有 38.0% 的运动不足的心室节段有正常的心肌灌注,同时 Jackson 等^[21]的研究也表明收缩功能下降的 ANM 区域并未观察到明显的灌注受损,且在该部分心肌中,增加血流量

并未观察到收缩功能的改善。Schmidt 等^[27]观察到在注射造影剂后 ANM 区域的血流动力学与 RNM 区域的血流动力学是相同的,这表明 ANM 区域内的毛细血管灌注和/或密度得到了充分的保护。这些证据都提示急性心肌梗死后的患者广泛的功能异常与心肌微循环灌注缺陷之间的关系有待进一步阐明。此外,新的动物实验表明梗死后的血管生成反应始于 ANM 区域,并延伸到坏死的梗死核心。这种反应在梗死后 2~4 d 即可发生^[28]。

3.3 非梗死区机械应力和收缩功能改变

ANM 区域的壁应力升高^[20,29],这被认为与神经体液激活因素一起刺激了细胞肥大。左心室容积与室壁厚度比例增加,提示壁应力升高。由于几何因素的变化,梗死区和 NIM 交界处的壁应力可能最大。Jackson 等^[30]研究表明急性心肌梗死后交界区心肌的心肌壁应力立即增加,这种增加主要是由于心内膜曲率的减少,应力的改变被认为与收缩功能障碍有一定关系。梗死区和 ANM 之间周向应变和周向应变达峰时间有显著差异^[17],这也提示了在存活组织和梗死组织的交界处心肌的机械应力增加。

Yang 等^[31]在动物实验中发现 AMI 后 24 h NIM 出现收缩降低,Karthikeyan 等^[11]在动物实验中应用 CMR 定量评价急性心肌梗死后局部力学改变,证实与梗死前相比,NIM 的收缩期壁厚较基线减少。同时 NIM 区域降低了心肌的速度、周向应变和应变率,这反应了区域运动的减弱。Kramer 等^[32]利用 MRI 评估急性前壁心肌梗死患者收缩功能,发现再灌注后 1 周内出现的 NIM 收缩功能障碍在 8 周内得到了显著改善,这被认为与及时的再灌注治疗及血管紧张素转换酶抑制剂的应用缓解了心肌顿抑相关。

ANM 区域的收缩功能障碍在急性心肌梗死后较早出现,并且其严重程度已被证实是不利重构过程的重要病理生理学特征之一^[33]。Jackson 等^[30]在绵羊心尖梗死模型中观察到灌注正常 ANM 的收缩力下降,且该功能下降区域在 8 周内不断扩大,这被认为与心肌梗死后左室不良重构密切相关。在 ANM 区域,收缩变形的径向和周向峰值应变时间明显较梗死区提前^[34]。

Ito 等^[35]发现心肌梗死后经皮冠状动脉成形术后 1 个月 RNM 出现了代偿性过度收缩,相似的结论出现在 Jaarsma 等^[36]研究中,他们发现约 67% 的患

者入院 12 h 内出现了 RNM 的运动亢进。而 Husser 等^[37]应用 CMR 分析梗死面积及收缩期室壁增厚,显示 ST 段抬高型心肌梗死的患者发生心梗后 1 周时,无论梗死面积大小如何,RNM 收缩与对照组均无差异。6 个月后仅在小面积梗死中可观察到 RNM 轻微的过度收缩,在中度和大面积梗死患者中,RNM 运动与对照组无明显差异。以上研究表明心肌梗死对 RNM 局部收缩力的变化及机制仍具争议性(部分相关研究可见表 1),相关问题有待进一步阐明。

3.4 非梗死区电活动改变

梗死后心肌可能具有明显的空间异质性,研究证明部分患者的 ANM 区域分布着岛状存活心肌^[27],这可能会造成传导缓慢的区域,从而成为发生致命性折返性心律失常的基质。ANM 区存在岛

状存活心肌的患者心率变异性分析的极低频频段(very low frequency, VLF)降低——被认为是室性心律失常风险的评价指标,这一指标在 ANM 区域不存在岛状存活心肌的患者中明显升高^[18],而多变量分析显示,ANM 区域岛状存活心肌的存在是 VLF 最强的独立预测因子。针对 ANM 区传导速度的动物实验研究中,在距梗死边界 ± 2 mm 的 ANM 区域中,起搏成功率和 ECP 形态发生了明显变化,ANM 区域的刺激与其内的低振幅电活动和周围心肌的延迟激活有关,但该区域传导速度并未降低^[38]。这可能提示着这些区域中的心脏电活动异质性明显增加,随之而来的折返性心律失常的风险也相应增加。

3.5 非梗死区心肌的代谢改变

对于 NIM 的代谢改变较早的研究提示 NIM 葡

表 1 非梗死区心肌功能障碍的研究列表
Table 1 Research list of non-infarct myocardial dysfunction

作者 Author	研究类型 Article type	研究目的 Research purpose	非梗死区判定 Determination of NIM	研究结论 Research conclusion
Geshi 等 ^[24]	临床研究 Clinical research	NIM 的微血管功能障碍与心肌梗死后左心室重构相关性 Relationship between impaired microvascular function in NIM and left-ventricular remodeling in patients with myocardial infarction	梗死相关动脉的空间分布 Distribution of IRA	NIM 的微血管损伤可能与左心室重构有关 Microvascular impairment in NIM might have contributed to left-ventricular remodeling
Gavara 等 ^[8]	临床研究 Clinical research	通过 CMR 评估心肌动力学及其预后意义 Characterize myocardial dynamics and prognostic implications by CMR	梗死相关动脉的空间分布 Distribution of IRA	NIM 纵向应变降低与更严重的短期和长期结构损伤相关 The reduce of NIM longitudinal strain is associated with more severe short and long term structural damage
Wong 等 ^[18]	临床研究 Clinical research	探讨 STEMI 后交界区与室性心律失常风险相关性 To investigate the correlation between peri-infarct region and the risk of ventricular arrhythmia after STEMI	心血管磁共振 Cardiac magnetic resonance	交界区的存在与 STEMI 后心律失常风险升高的替代标志物相关 Presence of peri-infarct region correlated with a surrogate marker of heightened arrhythmia risk following STEMI
Husser 等 ^[37]	临床研究 Clinical research	探讨 STEMI 后远隔心肌功能 To evaluate remote myocardial function after STEMI	梗死相关动脉的空间分布 Distribution of IRA	远端心肌与 STEMI 后心肌收缩力无明显差异。 In remote myocardium there was no difference in contractility compared to controls after STEMI
Yan 等 ^[6]	临床研究 Clinical research	探讨梗死周围区与心肌梗死后死亡率相关性 To investigate the correlation between peri-infarct zone and post-MI mortality after STEMI	心血管磁共振 Cardiac magnetic resonance	梗死周围区具有更好的预后价值 The peri-infarct zone provides incremental prognostic value

注:STEMI: ST 段抬高型心肌梗死;CMR:心血管磁共振;NIM:非梗死区心肌;IRA:梗死相关动脉。

Note. STEMI, ST-elevation myocardial infarction. CMR, Cardiac magnetic resonance. NIM, Non-infarct myocardium. IRA, Infarct-related artery.

葡萄糖摄取增加, Fragasso 等^[39]针对 35 例既往心肌梗死患者研究中, 显示 9 名没有表现出明显的灌注缺陷患者中 NIM 的葡萄糖摄取增加。Glogar 等^[40]研究认为, 由于 ANM 侧支循环的增加, ANM 的代谢变化晚于梗死区出现, 且变化幅度小于梗死区。

可见梗死区与非梗死区心肌在力学、功能、组织和形态等方面存在不同的病理生理变化, 此种变化势必对心肌梗死患者心功能异常产生影响, 也是今后改善心肌梗死病人心功能和预后的干预要点。

4 非梗死区心肌功能障碍的机制

关于 NIM 的功能改变, 特别是 ANM 的力学、电活动等功能障碍及其扩展、恶化有较多的解释。冠状动脉闭塞后即刻 NIM 间的区域功能差异被归因于急性心肌梗死后局部壁应力分布的差异, 而后 ANM 区域可能在生化和细胞水平上发生根本性改变, 可表现为心肌的肥大和凋亡。NIM 的功能改变是进行性过程, 是由于拉伸引起的心肌细胞凋亡最终导致整体性心室功能障碍^[41]。

Hu 等^[42]研究提示 ANM 心肌能量产生的异常可能是持续的心肌细胞功能障碍的原因之一。动物实验研究显示 ANM 区域的 ATP 含量下降, 心肌肌酸激酶异构体蛋白表达的降低也更为严重。ATP 含量和 ATP 生产关键酶表达的下降提示 ANM 区域的能量不足可能导致了从代偿性左室重构向充血性心力衰竭的转变。心肌梗死后, NIM 功能的异常可能与酪氨酸激酶途径激活的区域差异有关^[22]。同样 Yang 等^[43]研究发现 ANM 区域内存在大量提示整体线粒体功能障碍和高能磷酸盐穿梭和利用受损的变化, 这可能导致 ANM 心肌能量异常和收缩功能障碍。

蛋白质组学分析表明, ANM 区域还存在一些可能导致细胞损伤和凋亡的蛋白质水平变化^[43]。如肌营养不良蛋白(DMD)-肌聚糖复合物的组成部分, 包括 DMD 本身, 在 ANM 区域显著下调, 这可能使心肌膜容易受到损伤, 同时蛋白质组学分析也证实, 在 ANM 区域中, 共伴侣蛋白 Bcl-2 相关的 *athanogene 3* (BAG3) 的表达显著下调。BAG3 被证明与 Hsc70 相互作用, 对于维持肌原纤维的完整性至关重要^[44]。ANM 区域中 DMD-肌聚糖复合物和 BAG3 成分的下调表明, 心肌梗死后不能保持肌膜和肌原纤维的完整性可能是导致该组织细胞死亡增加的原因之一。在 ANM 区域, 金属蛋白酶及其

组织抑制剂相关的调节因子活性改变被认为是导致基质重构的机制之一^[45-46]。Cheng 等^[47]认为心肌牵张导致氧化应激和诱导细胞凋亡, 可能在心室重构过程中发挥一定作用。

炎症的参与可能和 NIM 的功能改变密切相关, 最近研究的证据表明, 炎症标志物的显著增加和 ANM 功能障碍的出现都可以预测死亡风险, 而这两种现象是密切相关的, 且心肌梗死后 ANM 区域炎症反应的增强与室性心律失常底物的产生和心源性猝死的易感性有关^[48]。

关于 NIM 微血管障碍的机制有诸多解释, 部分观点认为 RNM 的微循环改变可能是更广泛坏死的一部分, 研究认为微血管系统在梗死区和 NIM 区域之间共享, 微循环的改变可能是局部神经体液反射介导的血管收缩的结果。在心脏选择性表达血管紧张素 II 1 型受体的转基因心肌梗死大鼠模型中^[49], NIM 心肌微血管密度降低, 提示梗死后肾素-血管紧张素系统的激活直接导致 RNM 区域的微血管功能障碍。实验研究表明, 急性冠脉闭塞激活了冠脉间反射, 增加了由正常冠状动脉灌注的 NIM 的 α -肾上腺素能活性^[50-51], 这些报道提示神经机制可能与 NIM 微循环血流抑制和左心室功能不全有关。

动物研究为组织异质性在心肌梗死后心律失常发生中的潜在作用提供了有价值的见解。电重构发生在 ANM 区域, 来自既往心肌梗死和药物难治性室性心动过速患者的心肌标本的组织学检查进一步佐证了这一点^[52], 发现存活的心肌细胞孤立的束状交织在纤维组织中。这些存活的细胞可以作为潜在的通道, 在纤维组织内形成折返回路, 从而引发室性心动过速。ANM 区域坏死和存活心肌细胞夹杂可能是一个重要的致心律失常底物^[27]。有研究示 ANM 区域心肌细胞间 I_{Na} 电流密度下降和失活的不一致性增加了电生理异质性, 容易发生跨壁心肌间的冲动传导速度不一致而造成壁内冲动折返, 从而诱发折返性室性心律失常^[53]。(本次综述所涉及部分动物研究见表 2)。

5 临床意义

目前, 多数心肌梗死研究的焦点主要集中在梗死区, 但对于 NIM 的病理生理变化及其意义仍缺乏有力的探索。众多报道都证明心肌梗死后 NIM 功能也会受到累及, NIM 与梗死区在多种方面均存在不同的病理生理变化(见表 3), 可表现为收缩能力

表 2 非梗死区心肌功能障碍的动物研究列表
Table 2 Animal research list of non-infarct myocardial dysfunction

作者 Author	动物模型 Animal models	研究目的 Research purpose	评估对象 Evaluation object	研究结论 Research conclusion
Kramer 等 ^[13]	绵羊心尖部梗死模型 Anteroapical infarcts in sheep model	探讨左心室重构过程中 ANM 与 RNM 的功能差异 To investigate the differences in function between ANM and RNM during left ventricular remodeling	梗死节段和非梗死节段长度 The lengths of infarcted and NIM segments	左室重构过程与 ANM 与 RNM 的节段功能持续存在差异有关 Left ventricular remodeling are associated with persistent differences in segmental function between ANM and remote RNM
Soleimanifard 等 ^[54]	猪心肌梗死模型 Porcine myocardial infarction	探讨基于 CMR 的 3D 应变的增量值 To investigate the incremental value of CMR-based 3D strain	三维区域应变 Three-dimensional regional strain	三维应变可识别 ANM 3D strain can accurately identifies ANM
Schuleri 等 ^[17]	猪心肌梗死模型 Porcine myocardial infarction	描述 ANM 区域瘢痕形态和局部功能的早期时间变化 To characterize early temporal changes in scar morphology and regional function in the ANM	NIM 面积及周向应变 NIM area and regional circumferential strain	ANM 的重塑特征可能为心肌梗死后危及生命的心律失常和心源性猝死的发生提供见解 Remodeling characteristics of the ANM may provide insights into the development of life threatening arrhythmias and sudden cardiac death post-MI
Yang 等 ^[43]	猪心肌梗死模型 Porcine myocardial infarction	观察梗死后 ANM 重构的过程 To observe postinfarction remodeling of ANM after MI	蛋白质组学分析 Quantitative proteomics approach	心肌梗死后的 ANM 区域蛋白质发生改变 Protein changes in ANM after MI
Hu 等 ^[42]	猪心肌梗死模型 Porcine myocardial infarction	探讨心梗后 ANM 区能量代谢变化 To investigate the changes of energy metabolism in ANM	高能磷酸盐和线粒体酶亚基 High-energy phosphates and mitochondria subunits	ANM 与 RNM 能量代谢呈现出区域异质性 The energy metabolism show regional heterogeneity in ANM and RNM zone

注:CMR:心血管磁共振; NIM: 非梗死区心肌; ANM: 梗死交界区; RNM:远隔非梗死区。
Note. CMR, Cardiac magnetic resonance. NIM, Non-infarct myocardium. ANM, Adjacent non-infarcted myocardium. RNM, Remote non-infarcted myocardium.

表 3 梗死区、非梗死区心肌病理生理学改变
Table 3 Pathophysiological changes in infarct and non-infarcted myocardium

心肌类型 Type of myocandium	力学改变 Mechanical changes	功能改变 Function change	形态改变 Morphological change	组织学改变 Histological change
梗死区心肌 Infarct myocardium	径向应变和纵向应变均显著降低 ^[11] Radial and longitudinal strain had significantly reduced	收缩功能丧失 ^[12] Systolic dysfunction	平均室壁厚度明显减少 ^[55] Mean wall thickening decreased significantly	由坏死的心肌细胞组成,明显心肌瘢痕形成 ^[11] Consists of necrosis of myocardial cells, obvious myocardial scarring
非梗死区心肌 Non-infarcted myocardium	ANM 区径向、纵向应变均降低。RNM 径向应变增加而纵向应变无明显差异 ^[11] Radial and longitudinal strain had both decreased in ANM, radial strain increased but longitudinal strain shows no significant change in RNM	ANM 和 RNM 壁厚减少,收缩和松弛速度降低 ^[11] The ANM and RNM zone had reduced wall thickening and lower contractile and relaxation velocities	ANM 区室壁厚度减少,远端节段室壁厚度明显增加 ^[55] Mean wall thickening decreased in ANM, but increased significantly in remote area	存活细胞和非存活细胞的混合区域,心肌组织水肿、组织间隙增大,心肌纤维的断裂、溶解和结缔组织增生 ^[11, 23] Containing a mixture of viable and nonviable cells, myocardial tissue edema, tissue space enlargement, myocardial fiber rupture, dissolution and connective tissue hyperplasia

注:ANM: 梗死交界区; RNM:远隔非梗死区。
Note. ANM, Adjacent non-infarcted myocardium. RNM, Remote non-infarcted myocardium.

的下降、力学及代谢改变、微血管灌注受损、不良重构进行性扩展及恶性心律失常发生的增加等等。值得提出的是经研究证明以上改变并不是一过性的,而是持续进展的^[29],这种持续进展被认为和左室整体不良重构密切相关,ANM 的延伸对患者梗死后心室重构发生有重要的促进作用。左室重构时左心室扩大和偏心性肥厚与 ANM 与 RNM 节段功能的持续差异有关,因此,对梗死面积进一步扩大的预防和控制梗死交界区面积扩大是改善心肌梗死后心功能障碍的新途径,值得我们思考和探索。

尽管近年来冠状动脉血运重建的成功率很高,但危及生命的室性心律失常仍然是心肌梗死后死亡的重要原因。应用 CMR 检测到 ANM 区域存在组织异质性,这种异质性可能代表存活的心肌细胞与不存活的纤维组织混合的区域,被认为是潜在的心律失常发生的标志物。许多研究调查了 CMR 检测到的心肌梗死后异质性对预后的价值,心肌梗死 LGE 的异质性与长期预后不良存在显著的相关性^[18]。ANM 的功能障碍对各种原因的死亡率以及非致命性心律失常的结果有显著的预测作用;即使将年龄和左室射血分数作为混杂因素进行调整后,ANM 面积占总梗死面积的百分比仍与全因死亡率显著相关^[34]。可见,探索 NIM 的功能与分布能够对心肌梗死患者的心律失常发生风险和远期预后评价提供依据,并为进一步提高诊疗水平提供新的途径。

由 CMR 定义的 ANM 范围是心肌梗死后死亡率的独立预测因子,这为发现高风险人群和治疗提供了新的可能。NIM 的功能改变可能成为一种有价值的风险分层工具,以指导针对心肌梗死后个体患者量身定做的最佳治疗。

由此可见,关于急性心肌梗死后功能障碍区域的研究和探索具有重要意义。NIM 可在没有明显的灌注缺损的情况下出现功能损害,可以表现为收缩功能的受损,室壁功能障碍,局部应变的降低以及电活动的异常等。NIM 的功能损害可能有多种因素的相关,其中包括应激、全身炎症反应、细胞重构与凋亡、细胞外基质的改变及局部心肌应力的改变等。由此可见,我们对 NIM 功能障碍及其机制的探索有着重要意义的指导作用,从而为改善心肌梗死患者预后提供新的途径和方法。

参考文献:

[1] McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular

remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion [J]. *Circulation*, 1986, 74(4): 693-702.

- [2] Migrino RQ, Zhu X, Morker M, et al. Myocardial dysfunction in the periinfarct and remote regions following anterior infarction in rats quantified by 2D radial strain echocardiography: an observational cohort study [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2008, 6: 17-29.
- [3] White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1987, 76(1): 44-51.
- [4] Kramer CM, Lima JA, Reichek N, et al. Regional differences in function within noninfarcted myocardium during left ventricular remodeling [J]. *Circulation*, 1993, 88(3): 1279-1288.
- [5] Kramer C, Rogers W, Theobald T, et al. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study [J]. *Circulation*, 1996, 94(4): 660-666.
- [6] Yan A, Shayne A, Brown K, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality [J]. *Circulation*, 2006, 114(1): 32-39.
- [7] Zhang Z, Sun K, Saloner DA, et al. The benefit of enhanced contractility in the infarct borderzone: a virtual experiment [J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 86.
- [8] Gavara J, Rodriguez-Palomares J, Rios-Navarro C, et al. Longitudinal strain in remote non-infarcted myocardium by tissue tracking CMR: characterization, dynamics, structural and prognostic implications [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(1): 241-253.
- [9] Qiu Q, Abdelghany M, Subedi R, et al. Discrepant myocardial microvascular perfusion and mechanics after acute myocardial infarction: Characterization of the "Tako-tsubo effect" with real-time myocardial perfusion contrast echocardiograph [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 276: 1-7.
- [10] Lima J, Becker L, Melin J, et al. Impaired thickening of nonischemic myocardium during acute regional ischemia in the dog [J]. *Circulation*, 1985, 71(5): 1048-1059.
- [11] Karthikeyan B, Sonkawade S, Pokharel S, et al. Tagged cine magnetic resonance imaging to quantify regional mechanical changes after acute myocardial infarction [J]. *Magn Reson Imaging*, 2020, 66: 208-218.
- [12] Espe E, Aronsen J, Eriksen G, et al. Assessment of regional myocardial work in rats [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(2): e002695.
- [13] Kramer C, Lima J, Reichek N, et al. Regional differences in function within noninfarcted myocardium during left ventricular remodeling [J]. *Circulation*, 1993, 88(3): 1279-1288.
- [14] Pereztol-Valdés O, Candell-Riera J, Santana-Boado C, et al. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(24): 2637

- 2643.
- [15] Ortiz-Pérez J, Rodríguez J, Meyers S, et al. Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2008, 1(3): 282-293.
- [16] Cerci R, Arbab-Zadeh A, George R, et al. Aligning coronary anatomy and myocardial perfusion territories: an algorithm for the CORE320 multicenter study [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2012, 5(5): 587-595.
- [17] Schuleri K, Centola M, Evers K, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of peri-infarct zone remodeling following myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2012, 14: 24.
- [18] Wong D, Weightman M, Baumert M, et al. Electro-mechanical characteristics of myocardial infarction border zones and ventricular arrhythmic risk: novel insights from grid-tagged cardiac magnetic resonance imaging [J]. Eur Radiol, 2012, 22(8): 1651-1658.
- [19] Bogaert J, Bosmans H, Maes A, et al. Remote myocardial dysfunction after acute anterior myocardial infarction: impact of left ventricular shape on regional function: a magnetic resonance myocardial tagging study [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(6): 1525-1534.
- [20] Kramer C, Rogers W, Park C, et al. Regional myocyte hypertrophy parallels regional myocardial dysfunction during post-infarct remodeling [J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30(9): 1773-1778.
- [21] Jackson B, Gorman J, Moainie S, et al. Extension of borderzone myocardium in postinfarction dilated cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(6): 1160-1167, 1168-1171.
- [22] Melillo G, Lima J, Judd R, et al. Intrinsic myocyte dysfunction and tyrosine kinase pathway activation underlie the impaired wall thickening of adjacent regions during postinfarct left ventricular remodeling [J]. Circulation, 1996, 93(7): 1447-1458.
- [23] 谭伟江, 王静, 李想, 等. 藏麻小型猪心肌梗模型的建立及梗死边缘区的基因表达谱分析 [J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(6): 558-566.
- [24] Geshi T, Nakano A, Uzui H, et al. Relationship between impaired microvascular function in the non-infarct-related area and left-ventricular remodeling in patients with myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2008, 126(3): 366-373.
- [25] Cheng R, Wei G, Yu L, et al. Coronary flow reserve in the remote myocardium predicts left ventricular remodeling following acute myocardial infarction [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(4): 904-911.
- [26] Yang M, Xu H, Zhang L, et al. Myocardial perfusion assessment in the infarct core and penumbra zones in an *in vivo* porcine model of the acute, sub-acute, and chronic infarction [J]. Eur Radiol, 2021, 31(5): 2798-2808.
- [27] Schmidt A, Azevedo C, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction [J]. Circulation, 2007, 115(15): 2006-2014.
- [28] Wu X, Rebol M, Korf-Klingebiel M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction [J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(5): 1257-1273.
- [29] Walker J, Ratcliffe M, Zhang P, et al. MRI-based finite-element analysis of left ventricular aneurysm [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289(2): 692-700.
- [30] Jackson B, Gorman J, Salgo I, et al. Border zone geometry increases wall stress after myocardial infarction: contrast echocardiographic assessment [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(2): 475-479.
- [31] Yang Z, Berr SS, Gilson WD, et al. Simultaneous evaluation of infarct size and cardiac function in intact mice by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging reveals contractile dysfunction in noninfarcted regions early after myocardial infarction [J]. Circulation, 2004, 109(9): 1161-1167.
- [32] Kramer C, Rogers W, Theobald T, et al. Dissociation between changes in intramyocardial function and left ventricular volumes in the eight weeks after first anterior myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(7): 1625-1632.
- [33] Wenk J, Klepach D, Lee L, et al. First evidence of depressed contractility in the border zone of a human myocardial infarction [J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(4): 1188-1193.
- [34] Inoue Y, Yang X, Nagao M, et al. Peri-infarct dysfunction in post-myocardial infarction: assessment of 3-T tagged and late enhancement MRI [J]. European radiology, 2010, 20(5): 1139-1148.
- [35] Ito S, Suzuki T, Hosokawa H, et al. Increased hyperkinesis in noninfarcted areas during short-term follow-up in patients with first anterior acute myocardial infarction treated by direct percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. Jpn Heart J, 1999, 40(5): 549-560.
- [36] Jaarsma W, Visser C, Eenige van M, et al. Prognostic implications of regional hyperkinesia and remote asynergy of noninfarcted myocardium [J]. Am J Cardiol, 1986, 58(6): 394-398.
- [37] Husser O, Chaustre F, Sanchis J, et al. Function of remote non-infarcted myocardium after STEMI: analysis with cardiovascular magnetic resonance [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2012, 28(8): 2057-2064.
- [38] Trew M, Engelman Z, Caldwell B, et al. Cardiac intramural electrical mapping reveals focal delays but no conduction velocity slowing in the peri-infarct region [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 317(4): H743-H753.
- [39] Fragasso G, Chierchia S, Landoni C, et al. Regional glucose utilization in infarcted and remote myocardium: its relation to coronary anatomy and perfusion [J]. Nucl Med Commun, 1998, 19(7): 625-632.
- [40] Glogar D. Definition and significance of the area at risk in myocardial infarct and the ischemic border zone in acute myocardial infarct [J]. Acta Med Austriaca Suppl, 1986, 36: 1-40.

- [41] Guccione J, Moonly S, Moustakidis P, et al. Mechanism underlying mechanical dysfunction in the border zone of left ventricular aneurysm: a finite element model study [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(2): 654-662.
- [42] Hu Q, Wang X, Lee J, et al. Profound bioenergetic abnormalities in peri-infarct myocardial regions [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(2): H648-657.
- [43] Yang L, Gregorich Z, Cai W, et al. Quantitative proteomics and immunohistochemistry reveal insights into cellular and molecular processes in the infarct border zone one month after myocardial infarction [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(5): 2101-2112.
- [44] Knöll R, Hoshijima M, Chien K. Cardiac mechanotransduction and implications for heart disease [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2003, 81(12): 750-756.
- [45] Wilson E, Moainie S, Baskin J, et al. Region-and type-specific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling [J]. *Circulation*, 2003, 107(22): 2857-2863.
- [46] 李广斌, 谷岩, 孟庆楠, 等. 大鼠心肌梗死后非梗死区基质重构及相关调节因子变化的研究 [J]. *天津医药*, 2011, 39(5): 452-454, 484.
- [47] Cheng W, Li B, Kajstura J, et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death [J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(5): 2247-2259.
- [48] Quinaglia e Silva JC, Coelho-Filho OR, Andrade JM, et al. Peri-infarct zone characterized by cardiac magnetic resonance imaging is directly associated with the inflammatory activity during acute phase myocardial infarction [J]. *Inflammation*, 2014, 37(3): 678-685.
- [49] de Boer RA, Pinto YM, Suurmeijer AJ, et al. Increased expression of cardiac angiotensin II type (AT₁) receptors decreases myocardial microvessel density after experimental myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57(2): 434-442.
- [50] Feldman RL, Macdonald RG, Nichols WW, et al. Effects of acute coronary occlusion on hemodynamics in an adjacent coronary artery in dogs [J]. *Am J Cardiol*, 1984, 54(8): 1103-1107.
- [51] Brown AM. Excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibres during myocardial ischaemia [J]. *J Physiol*, 1967, 190(1): 35-53.
- [52] de Bakker J, van Capelle F, Janse M, et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation [J]. *Circulation*, 1988, 77(3): 589-606.
- [53] 张铁军, 李学斌, 李霞, 等. 心肌梗死 1 周后梗死边缘区心室肌细胞快钠通道电流跨壁异质性的变化 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2009, 1(03): 221-224, 230.
- [54] Soleimanifard S, Abd-Elmoniem K, Sasano T, et al. Three-dimensional regional strain analysis in porcine myocardial infarction: a 3T magnetic resonance tagging study [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14: 85.
- [55] Pahlm U, Ubachs J, Heiberg E, et al. Regional wall function before and after acute myocardial infarction; an experimental study in pigs [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 118.

[收稿日期] 2021-03-13