

# 急性冠脉综合征生化诊断标志物临床研究进展

何家艳 李丹 敬华

作者单位:230032 合肥市,安徽医科大学研究生学院(何家艳)

100101 北京市,解放军第 306 医院检验科(李丹 敬华)

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.02.016

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是包括不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、非 ST 段抬高型心肌梗死和 ST 段抬高型心肌梗死等的一组临床综合征,他们虽然症状轻重不一,临床表现各异,但具有相似的临床病理生理过程,即由于不稳定的冠脉粥样斑块破裂,引起血小板等聚集,进而血栓形成、冠脉痉挛、管腔狭窄、导致心肌缺血缺氧,病程进一步延续则导致心肌梗死。ACS 的诊断主要依靠急性胸痛的临床表现、心电图的动态变化以及实验室诊断指标的动态变化。在 2011 年修订的美国心脏学会《急性冠脉综合征诊疗指南》中提到:ACS 的实验室诊断中,心脏生化标志物的作用最为重要。目前临床上常用的心脏标志物主要分为以下几种:反映心血管炎症的标志物、反映粥样硬化斑块脱落的标志物、反映心肌缺血缺氧的标志物、反映心肌梗死的标志物以及反映心脏功能的标志物等。从冠脉斑块破裂、血栓形成到心肌梗死,实际上经历了一个连续的过程。在以往寻找心肌损伤标志物的过程中,人们往往致力于寻找一些在心肌梗死后释放出来的心肌特异酶或蛋白质,而忽视了发病后短时间内的早期心肌损伤标志物。然而要想使治疗措施获益最大,早期诊断至关重要。因此,近年来,诊断 ACS 的早期标志物的作用越来越受到重视。理想的心脏生化标志物应具备以下几点:(1)具有较高的诊断灵敏度和特异性;(2)能够在心肌损伤后短时间内释放到血中,并在 24 h 内回落到基线水平,以便于诊断再梗死;(3)能够判断梗死面积,进而用于危险分层;(4)价格经济合理,能被大多数人所接受。本文就几类心脏生化标志物对 ACS 的诊断价值以及心脏标志物联合检测的作用予以阐述。

## 1 反映心血管炎症反应的标志物

研究<sup>[1]</sup>发现,粥样硬化斑块的形成除了脂肪积累的过程外,还是一个炎症慢性发展的过程。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)可以成为反映动脉粥样硬化、血栓形成的较好指标。ACS 是由于不稳定的斑块破裂引起,在驱使冠脉斑块破裂或侵蚀,引起冠脉闭塞的一系列级联反应中,斑块部位的炎症反应是罪魁祸首。在无心脏病症状的人群中,CRP 的升高与心血管疾病发生的危险性相关。CRP 本身可以介导

并加重动脉粥样硬化的形成;在动脉粥样硬化斑块的形成过程中,CRP、补体复合物和泡沫细胞等沉积在动脉壁内,CRP 可与脂蛋白结合,激活补体系统,产生大量炎症介质,释放氧自由基,造成血管内膜损伤、血管痉挛及不稳定斑块脱落,加重动脉粥样硬化所致的管腔狭窄以及 ACS 的发生<sup>[2]</sup>。新的检测技术使可检测到的 CRP 的浓度低至 0.3 mg/L,即高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP),借此项目可以将患者进行危险分层。目前认为用于心血管疾病危险性评估时,hs-CRP < 1.0 mg/L 为低危险性;1.0~3.0 mg/L 为中度危险性,> 3.0 mg/L 为高度危险性。如果 hs-CRP > 10 mg/L,表明可能存在其他感染,应在其他感染控制以后重新采集标本检测<sup>[3]</sup>。CRP 水平在 ACS 患者心肌细胞坏死后明显升高,暗示炎症反应的存在。Hage 等<sup>[4]</sup>的研究表明,ACS 患者中 hs-CRP 水平超过平均值 3.23 mg/L 者比低于此值者 3 年内死亡的危险性增加了 18%,这表明炎症在心衰进展中起到了重要作用。CRP 水平(心血管事件发生后的 12~24 h 内)能够预测心衰的发生率,但这些指标和心衰的因果关系现在还不是很清楚。有研究<sup>[5]</sup>发现,对 UA 患者血清 hs-CRP 水平进行连续监测,对预防心绞痛发作具有一定价值。一般情况下,心梗后 2~4 d CRP 达峰值,经过 8~12 w 回落到基线水平。

虽然 CRP 能够反映心血管的炎症反应及判断预后,但其诊断特异性不高,不能和其他炎症状态如风湿性关节炎,恶性肿瘤及脉管炎等相鉴别<sup>[6]</sup>。因此期待更多更深入的研究以使其能更好地服务于临床。

## 2 反映动脉粥样硬化斑块脱落的标志物

### 2.1 髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)

白细胞在粥样斑块的破裂中发挥重要作用,一方面,白细胞中的 MPO 能够激活金属蛋白酶并且抑制血浆酶原激活抑制剂;另一方面,白细胞也能促进一氧化氮的消耗,引起血管收缩和内皮细胞功能障碍<sup>[7]</sup>。近来有研究<sup>[8]</sup>发现 MPO 也存在于动脉粥样硬化斑块中,与健康人相比,UA 或急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者发病后血中 MPO 水平显著升高,过后明显下降。在 AMI 后 MPO 水平超过正常值意味着死亡风险增加<sup>[9]</sup>;随着 MPO 水平升高(> 350 μg/L),心血管发病风险明

显升高(31.3%),对判断肌钙蛋白 T(troponin T, TnT)水平低的 ACS 患者的危险性预测意义更大。MPO 表达和活性增加先于 TnT 和肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB),甚至在患者发生胸痛的 2 h 内,其水平明显升高,所以对胸痛患者而言,MPO 预测其是否发生 ACS 具有更重要的临床意义。一项对慢性胸痛患者随访 2 年的研究<sup>[10]</sup>结果表明,在慢性胸痛患者中,MPO 可以成为预测 AMI 发生的独立危险因素。Roman 等<sup>[11]</sup>研究显示,稳定型心绞痛(stable angina, SA)和 ACS 患者血浆 MPO 水平均升高,然而另一项研究<sup>[12]</sup>却显示 SA 患者 MPO 水平与正常对照组比较无明显差别。因此,在各组试验结果之间直接比较 MPO 仍是一个难题,因为在各组试验中收集标本的方法及检测技术各不相同,尚需要更多的随机临床对照试验支持。

**2.2 妊娠相关性血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP)** PAPP 很可能是由血管内皮细胞和平滑肌细胞分泌的,在不稳定斑块和细胞外基质中高度表达的金属蛋白酶。研究<sup>[13]</sup>发现,在 UA 和 AMI 患者血中 PAPP 水平升高很多,6 个月后其水平降至正常,各组与正常对照组间相比没有明显差异。PAPP 是预测 AMI 后发生不良后果的独立危险因素,并与 ACS 或 SA 患者发生死亡或心梗的风险性增加有关,值得关注的是,PAPP 水平 > 2.9 mmol/L 时,使心血管疾病的死亡风险,发生心梗或血管重塑的风险升高 4.6 倍<sup>[14]</sup>。PAPP 在血中以络合和非络合形式存在,其中非络合形式对于临床心血管疾病的研究更加重要,在以后的研究中应加以区别重视。

### 3 反映心肌缺血缺氧的标志物

缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)是近年来研究比较多的一种能够反映心肌坏死前缺血缺氧阶段的生化标志物。在 20 世纪早期,人们首次发现,人血清白蛋白暴露于缺血组织中能够使其氨基末端构象发生改变,导致其与过渡金属元素如铜、钴、镍等的结合能力下降,进而产生了 IMA<sup>[15]</sup>。IMA 形成的机制可能与缺血导致低氧、酸中毒、超氧自由基损伤、细胞通透性增加等因素有关。Bar-Or 等<sup>[15]</sup>首先报道此发现,并且利用白蛋白-钴结合试验来间接测定 IMA 水平。在非病理情况下,IMA 大约占人血浆白蛋白含量的 1%~2%。然而缺血可使 IMA 含量升高到 6%~8%。据报道<sup>[16]</sup>,心肌缺血后 6~10 min IMA 检测即可出现阳性,并且持续 6 h,另一项研究<sup>[17]</sup>指出 IMA 对于 ACS 的早期诊断具有重要意义,尤其是对伴有急性胸痛的急诊患者。IMA 的形成并不是不可逆的,当自由基清除或 IMA 代谢加速,其水平在短时间内(12~24 h)降至正常<sup>[18]</sup>。对于 ACS 患者,胸痛发作后 3~24 h 内测定 IMA 水平,具有较高的灵敏度和阴性预测值,无论肌钙蛋白(troponin, Tn)水平升高与否<sup>[19]</sup>。与 Tn 相比,IMA 特异性不高,但 IMA 能识别亚临床缺血,而这正是其他心肌标志物

无法做到的<sup>[20]</sup>。IMA 能够预测接下来的 Tn 水平,而 Tn 在心肌梗死症状发作后短时间内诊断 ACS 的敏感性不高。目前认为 IMA 是诊断不伴有心肌坏死的心肌缺血的最可靠指标,但关于 IMA 的形成机制、心脏特异性、代谢机制、用于临床诊断的最佳截断值等问题仍未得到解决,期待更多更深入的研究。

### 4 反映心肌坏死的标志物

**4.1 Tn** 现广泛用于临床诊断 AMI 的心肌标志物包括肌酸激酶(creatine kinase, CK)、CK-MB 和 Tn 等。近十年的研究数据表明,Tn 可以代替 CK-MB 成为辅助诊断心肌坏死的生化标志物。当不可逆的心肌损伤发生时,Tn 从心肌细胞中释放出来。与其他反映心肌细胞坏死的生化标志物相比,Tn 具有较高的特异性,并且对于诊断伴有缺血性胸痛或心电图改变的心肌损伤具有较高准确性,Tn 浓度的高低还能反映梗死面积的大小,因此能够用于判断 AMI 的预后。有研究<sup>[21]</sup>发现,各种心脏标志物对于 AMI 与心绞痛的鉴别诊断效率依次为 TnI、肌红蛋白(myoglobin, Myo)、CK-MB、CK,但 Myo 在 AMI 发作 6 h 后的诊断效率降低。ACS 发生后 12 h Tn 水平达高峰,持续升高达 10 d 或更久。虽然 Tn 用于 AMI 的诊断、危险分层、治疗选择等有卓越的优势,但发病后 12 h 才达峰值成为其诊断缺陷。

**4.2 心型脂肪酸结合蛋白 (heart type fatty acid binding protein, H-FABP)** H-FABP 是一种与心脏脂脂肪酸代谢有关的低分子量蛋白,在脑、肾和骨组织中也少量存在,因此,在急性缺血性卒中、剧烈运动后血中含量会有所增加。心肌梗死的细胞坏死以后,由于分子量小,H-FABP 较其他心肌损伤标志物更迅速地释放入血,与 Myo 增高的机制类似,但由于其具有较高的心肌特异性,所以能更准确地反映心肌细胞的损伤。因此 H-FABP 是反映心肌缺血坏死的良好指标,可以协助更早期诊断 AMI<sup>[22]</sup>。一项研究<sup>[23]</sup>表明 AMI 发作后 24 h 内,测定血浆 H-FABP 水平可以反映梗死面积的大小。近来的研究<sup>[24]</sup>也表明,H-FABP 浓度与 10 月内最终的病死率、心肌梗死和心衰发生率明确相关。H-FABP 与 Tn 联合用于 AMI 的诊断效果更佳。一项研究<sup>[25]</sup>指出,心肌标志物组合 cTn I + H-FABP 对 AMI 具有较高的诊断特异性和诊断符合率,在临床出现急性胸痛症状人群中诊断 AMI 的价值优于目前临床使用的心肌损伤标志物组合 cTn I + Myo。H-FABP 用于临床的前景非常值得期待。

### 5 反映心脏功能的标志物

B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)是由心肌细胞合成的一种神经激素,当心脏受到牵拉后释放,是一种较好的反映心脏受到生物机械压力的指标。BNP 半衰期比较短,不容易检测,而 B 型脑钠肽前体(N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)与 BNP 同时释放入血,但其稳定性好得多,更利于检测。研究<sup>[26]</sup>表明,BNP 或 NT-

proBNP 升高的患者近期或远期内发生心衰或死亡的风险明显增加,不论 Tn 水平升高与否,有无临床上心衰的证据,BNP 或 NT-proBNP 均能够判断 ACS 患者的预后,其作用超过传统的危险因素(如年龄、Killip 分级和左心室射血分数)。国内一项研究<sup>[7]</sup>表明,心衰患者的 BNP 和 hs-CRP 较对照组明显升高,随着心功能状态的恶化,BNP 和 hs-CRP 逐渐升高,且心力衰竭越重,BNP 和 hs-CRP 水平越高。因此,血清 BNP 和 hs-CRP 测定可以作为临床上判断心力衰竭程度的一个参考指标,对评估心衰患者的病情和临床疗效具有一定的价值。

## 6 心肌损伤标志物的联合检测

单一的心脏生化标志物既有自己的优势,但也有很多不足,将其单独用于临床检测已经不能满足临床诊断要求。不同的生化标志物反映疾病进展过程中不同的病理过程,因此,多种生化标志物联合检测往往能够更好的服务于临床。研究<sup>[28]</sup>表明,在急性胸痛患者入院 4 h 内,联合检测 hs-CRP、cTnI、Myo 及 CK-MB 对 ACS 诊断的敏感性为 100%,特异性为 92.7%,显著高于单独应用以上 4 种生化标志物。在进行心血管事件危险评估中,从不同病理机制进行分析,联合测定上述 4 种标志物能够更加有效、准确和快速,尤其在 AMI 诊断中表现出高度的灵敏度和特异性。国内也有研究<sup>[29]</sup>指出,IMA 诊断 ACS 的敏感性为 83%,高于 cTnT (23%)、ECG (42%),而三者联合诊断的敏感性提高到 98%,与三者单独诊断差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),并且有相对较高的阴性预测值。心脏标志物的联合检测能够提高心肌损伤诊断水平,有助于对患者进行危险分层及判断预后,已成为一种临床趋势<sup>[6,28,29]</sup>。

总之,各类心脏标志物各有其特点,但也有其不足,比如 Myo 在心肌梗死后 1-2 h 便开始升高,但其心肌特异性较差,难以与骨骼肌等疾病鉴别。Tn 和 CK-MB 的心肌特异性较高,但在心肌损伤后开始升高的时间较晚,难以用于早期诊断 ACS。因此,一方面,对心肌特异性以及敏感性都相对较高的能够诊断早期 ACS 的心脏标志物的作用越来越受到重视,这类标志物主要包括反映心肌坏死前缺血缺氧阶段的 IMA、反映动脉粥样硬化斑块破裂、血栓形成阶段的可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 等;另一方面,心脏标志物的联合检测能够弥补单一心脏标志物作用的不足,取长补短,能够更好地发挥作用,进一步提高 ACS 的诊断水平。发现和应用早期、更敏感、更特异的心肌损伤标志物以及选择合适的联合检测指标是我们面临的艰巨任务。

## 7 参考文献

- Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, et al. Relation between high-sensitivity C-reactive protein and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome: virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *Korean Circ J*, 2011, 41: 440-446.
- Lai CL, Ji YR, Liu XH, et al. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 2452-2456.
- Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, et al. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians. *Postgrad Med*, 2011, 123: 114-119.
- Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 1115-1122.
- 李丹,敬华,陈兴明,等.不稳定型心绞痛患者血清超敏 C-反应蛋白含量的连续监测. *总装备部医学学报*, 2005, 1: 12-14.
- 黄小兵,冯丽春,屈冬艳. cTnT、Mb、CK-MB、CRP 联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的应用价值分析. *中国医学创新*, 2010, 2: 71-73.
- Haslachner H, Perkmann T, Gruenewald J, et al. Plasma myeloperoxidase level and peripheral arterial disease. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42: 463-469.
- Pawlus J, Rusak M, Chocieł-Stypulkowska J, et al. Parameters of platelets activation and myeloperoxidase concentration as markers of coronary disease. *Pol Merkur Lekarski*, 2010, 29: 259-262.
- Rudolph V, Goldmann BU, Bos C, et al. Diagnostic value of MPO plasma levels in patients admitted for suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2011, 153: 267-271.
- Cavusoglu E, Ruwende C, Eng C, et al. Usefulness of baseline plasma myeloperoxidase levels as an independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome. *American Journal of Cardiology*, 2007, 99: 1364-1368.
- Roman RM, Camargo PV, Borges FK, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in coronary artery disease: comparison of unstable and stable angina patients. *Coron Artery Dis*, 2010, 21: 129-136.
- 王继贵. 急性冠脉综合征生物标志物研究的进展. *实验与检验医学*, 2009, 27: 514-516.
- Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1022-1029.
- Consuegra-Sanchez L, Petrovic I, Cosin-Sales J, et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (pro-MBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris. *Clinica Chimica Acta*, 2008, 391: 18-23.
- Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the Co (2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem*, 2001, 268: 42-47.

- 16 Maguire OC, Cunningham SK. Ischaemia-modified albumin: fact or fiction? *Ann Clin Biochem*, 2010, 47: 182-183.
- 17 Shen XL, Lin CJ, Han LL, et al. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*, 2011, 149: 296-298.
- 18 Dawie J, Chawla R, Worku Y, et al. Diagnosis of ischemic heart disease using CK-MB, troponin-I and ischemia modified albumin. *Ethiop Med J*, 2011, 49: 25-33.
- 19 Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes -review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49: 177-184.
- 20 Dekker MS, Mosterd A, van't Hof AW, et al. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. *Heart*, 2010, 96: 1001-1010.
- 21 敬华, 李丹, 王晓菲, 等. 心肌损伤标志物对心肌梗死与心绞痛的鉴别诊断效率评价. *中国实用内科杂志*, 2006, 10: 1510-1513.
- 22 Viswanathan K, Hall AS, Barth JH. An evidence-based approach to the assessment of heart-type Fatty Acid binding protein in acute coronary syndrome. *Clin Biochem Rev*, 2012, 33: 3-11.
- 23 Wodzig KW, Kragten JA, Hemens WT, et al. Estimation of myocardial infarct size from plasma fatty acid-binding protein: influence of renal function. *Eur J clin chem clin Biochem*, 1997, 35: 191-198.
- 24 Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 2061-2067.
- 25 郑磊, 张鹏, 王前, 等. 心肌型脂肪酸结合蛋白与肌钙蛋白 I 联合检测对于急性心肌梗死的诊断价值评价. *解放军医学杂志*, 2009, 1: 38-40.
- 26 Luckenbill KN, Christenson RH, Jaffe AS, et al. Cross-reactivity of BNP, NT-proBNP, and proBNP in commercial BNP and NT-proBNP assays: preliminary observations from the IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage. *Clin Chem*, 2008, 54: 619-621.
- 27 张祖峰, 郝晓慧, 王晓红, 等. 高敏 C 反应蛋白血清 BNP 水平与心衰程度关系的研究. *医药论坛杂志*, 2011, 11: 42-44.
- 28 Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*, 2002, 105: 1760-1763.
- 29 刘春明, 孙一帆, 朱胜波. 缺血修饰白蛋白、肌钙蛋白和心电图联合检测诊断早期急性冠状动脉综合征的应用价值. *江西医学检验*, 2005, 25: 426-428.

(收稿日期: 2011-10-28)

(本文编辑: 张志成)

## 消 息

### 2013 年全国儿科病理进展继续教育学习班暨学术交流会

由中华医学会病理分会儿科学组及复旦大学附属儿科医院共同主办 2013 年全国儿科病理进展继续教育学习班暨学术交流会(国 2013-01-04-023)将于上海召开,会议将邀请中外知名病理专家及学者进行儿科病理专题讲座。

本次会议将儿科常见疾病病理诊断、鉴别诊断、疑难疾病诊断的思路、分子病理诊断及儿科病理的进展等进行讨论和交流。

#### 1 会议征文

征文内容:先天性畸形、感染性疾病、儿童肿瘤、疑难病例等。

征文要求:(1)尚未公开发表的论文;(2)内容具有科学性、先进性和实用性,数据准确无误;(3)接受论文摘要,500 字左右;(4)稿件请务必注明作者、工作单位、地址和邮政编码,

以方便邮寄会议通知。

截稿时间:2013 年 7 月 31 日

#### 2 会议时间及地点

会议时间:2013 年 9 月 12 日至 15 日

会议地点:上海

#### 3 联系方式

联系人:陈莲、马阳阳

联系电话:021-64931728, 13818881225, 15921539736

E-mail:doctchenlian@163.com

邮寄地址:上海市闵行区万源路 399 号上海复旦大学附属儿科医院病理科

邮编:201102