

ATP 合酶 C 亚基在缺血性心脏病患者血清中的表达及临床意义

黄大伟¹ 高子弟¹ 林国¹ 郭燕峰¹ 林俊亮² 陈时强² 张孝兵² 黄锡通²

¹玉环市人民医院检验科,浙江台州 317600; ²玉环市人民医院急诊科,浙江台州 317600

通信作者:黄锡通, Email: hxtzwf@sina.com.cn

【摘要】 目的 探讨 ATP 合酶 C 亚基(Csub)在缺血性心脏病(IHD)患者血清中的表达及临床意义。方法 选择 2019 年 5 月至 2020 年 12 月玉环市人民医院急诊科收治的 101 例胸痛患者,其中急性心肌梗死(AMI)59 例,不稳定型心绞痛(UAP)42 例;同时选择体检中心年龄匹配的 50 例健康体检者作为健康对照(HC)。所有患者均于急诊抢救室药物及介入措施干预前完成抽血,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Csub 含量,分析 Csub 与临床特征之间的关系,同时用电化学发光法检测血中超敏心肌肌钙蛋白 T(hs-cTnT)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)含量。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),评估 Csub、hs-cTnT 及 CK-MB 对 IHD 的早期诊断价值。结果 3 组受试者年龄、性别、既往史等基线资料均衡,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、CK-MB、hs-cTnT 及 B 型钠尿肽(BNP)差异具有统计学意义,其余生化指标差异均无统计学意义。AMI 组及 UAP 组 Csub 含量均明显高于 HC 组[8.96% (6.37%, 11.53%), 4.27% (3.23%, 6.49%) 比 1.56% (1.07%, 2.33%), 均 $P < 0.01$],且心肌缺血更为严重的 AMI 组 Csub 含量较 UAP 组进一步升高[8.96% (6.37%, 11.53%) 比 4.27% (3.23%, 6.49%), $P < 0.01$]。59 例 AMI 患者均接受了经皮冠状动脉介入治疗(PCI),根据 Csub 中位数将 AMI 患者分为高于中位数组(29 例)和低于中位数组(30 例),结果显示,两组冠状动脉病变支数、支架植入数量及术后用药情况差异均无统计学意义。ROC 曲线分析显示, Csub 对 IHD 的诊断效能[曲线下面积(AUC)=0.98, 95% 可信区间(95%CI)为 0.95~1.00]略低于 hs-cTnT(AUC=0.99, 95%CI 为 0.99~1.00),却高于 CK-MB(AUC=0.94, 95%CI 为 0.89~0.99)。Csub 最佳截断值为 4.74% 时,诊断 IHD 的敏感度为 100%,特异度为 87.0%。结论 Csub 在 IHD 患者血清中显著升高,且随着缺血程度的加剧进一步升高,其可作为诊断以及评估心肌缺血发展的新型诊断标志物。

【关键词】 缺血性心脏病; ATP 合酶 C 亚基; 超敏肌钙蛋白

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY794)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210629-00976

Expression of F0 ATP synthase C subunit in serum of patients with ischemic heart disease and its clinical implications

Huang Dawei¹, Gao Zidi¹, Lin Guo¹, Guo Yanfeng¹, Lin Junliang², Chen Shiqiang², Zhang Xiaobing², Huang Xitong²

¹Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Yuhuan, Taizhou 317600, Zhejiang, China; ²Department of Emergency, the People's Hospital of Yuhuan, Taizhou 317600, Zhejiang, China

Corresponding author: Huang Xitong, Email: hxtzwf@sina.com.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression and clinical significance of F0 ATP synthase C subunit (Csub) in patients with ischemic heart disease (IHD). **Methods** The 101 patients with chest pain admitted to the department of emergency of the People's Hospital of Yuhuan from May 2019 to December 2020 were enrolled, including 59 patients with acute myocardial infarction (AMI) and 42 patients with unstable angina pectoris (UAP). At the same time, 50 age-matched healthy subjects in the health examination center were selected as the healthy control (HC). All patients had completed blood sampling before the intervention of drugs or other intervention measures in the emergency room. The content of serum Csub was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the relationship between Csub and clinical characteristics was analyzed. At the same time, the contents of hypersensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) and MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB) in blood were detected by electrochemical luminescence. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the value of Csub, hs-cTnT, and CK-MB in the early diagnosis of IHD. **Results** The baseline data such as age, gender, and history of the three groups were balanced. There were significant differences in low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), CK-MB, hs-cTnT and B-type natriuretic peptide (BNP), but there were no significant differences in other biochemical indexes. The Csub content in the AMI group and the UAP group were significantly higher than those in the HC group [8.96% (6.37%, 11.53%), 4.27% (3.23%, 6.49%) vs. 1.56% (1.07%, 2.33%), both $P < 0.01$]. Moreover, the Csub in the AMI group with more severe myocardial ischemia was higher than UAP group [8.96% (6.37%, 11.53%) vs. 4.27% (3.23%, 6.49%), $P < 0.01$]. A total of 59 patients with AMI were treated with percutaneous coronary intervention (PCI). According to the median of Csub, AMI patients were subdivided into above-median group (29 cases) and below-median group

(30 cases). The results showed that there were no significant differences in the number of coronary artery lesion branches, the number of stent implantation and postoperative medication between the two groups. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) and 95% confidence interval (95%CI) of Csub, hs-cTnT and CK-MB in the diagnosis of IHD were 0.98 (0.95–1.00), 0.99 (0.99–1.00), 0.94 (0.89–0.99), respectively. The diagnostic efficacy of Csub was slightly lower than that of hs-cTnT but higher than that of CK-MB. When the cut-off value of Csub was 4.74%, the sensitivity and specificity for the diagnosis of IHD were 100% and 87.0%, respectively. **Conclusions** Csub increased significantly in the serum of IHD patients, and further increased with the severity of ischemia. It can be used as a new diagnostic biomarker for the diagnosis and evaluation of the development of myocardial ischemia.

【Key words】 Ischemic heart disease; F0 ATP synthase C subunit; Hypersensitivity cardiac troponin

Fund program: Zhejiang Provincial Medicine and Health Science and Technology Program of China (2019KY794)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20210629-00976

缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD) 是全球公认的导致人群死亡的主要原因之一^[1]。在全球范围内,每年由 IHD 引发的心肌梗死约有 1 700 万人,其中约有 40% 为 ST 段抬高心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)。经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 已经成为治疗冠心病的主要方法之一^[2],但部分经过 PCI 治疗的患者却出现了不同程度的心肌功能损伤,更大面积的心肌梗死,甚至心力衰竭,这种现象统称为心肌缺血/再灌注损伤 (ischemia/reperfusion injury, IRI)^[3]。IRI 的成因较为复杂,目前主流观点认为由线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 开放并介导线粒体通透性转换,引发 Ca^{2+} 内流促使线粒体膜电位去极化,抑制 ATP 合成在其中发挥着至关重要的作用^[4]。近年来许多研究报道,ATP 合酶 C 亚基 (F0 ATP synthase C subunit, Csub) 是组成 MPTP 中不可或缺的一环^[5-7]。本研究中通过检测血清 Csub、超敏心肌肌钙蛋白 T (hypersensitivity cardiac troponin T, hs-cTnT) 和肌酸激酶同工酶 (MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB) 含量,探讨 Csub 在心肌缺血发生发展中的作用,以期为 IHD 的诊断提供新的参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择 2019 年 5 月至 2020 年 12 月本院急诊科收治的 101 例胸痛患者,同时选择体检中心年龄匹配的 50 例健康体检者作为健康对照 (health control, HC)。

1.1.1 纳入标准: ① 年龄 50~75 岁,无其他重要器官功能衰竭;② 数字减影血管造影、心电图、实验室检查结果及临床表现符合急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 及不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 诊断标准;③ AMI 患者成功实施 PCI;④ 对照者体检结果均在正常范围,

且既往无明确心脏病及其他重要器官衰竭病史。

1.1.2 排除标准: ① 合并其他心血管系统疾病,如先天性心脏病、心肌病、主动脉夹层动脉瘤、心脏瓣膜病等;② 伴有自身免疫系统疾病、造血系统疾病、恶性肿瘤及肝肾功能明显异常者;③ 合并严重感染或者传染性疾病者。

1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,通过医院伦理委员会审批并备案 (审批号: 2019-Z003),所有受试者均被详细告知试验流程并签署知情同意书。

1.3 血清 Csub 含量检测: 所有患者于急诊抢救室药物及介入措施干预前完成抽血。所有受试者全血样本置于负压促凝管内, $1\ 700\times g$ 离心 15 min,取血清并于 $-20\ ^\circ C$ 冻存备检。用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 Csub 含量。将人 ATP 合成酶脂质结合蛋白、线粒体 (ATP5G1) 酶联免疫试剂盒 (武汉华美生物工程有限公司) 中的标准品配置成不同浓度梯度,并与样品一起加入包被好特异性抗体的 96 孔板内, $37\ ^\circ C$ 孵育 2 h; 加入生物素标记抗体 $37\ ^\circ C$ 孵育 1 h,洗板 3 次; 加入辣根过氧化物酶标记抗体 $37\ ^\circ C$ 孵育 1 h,洗板 5 次; 加入底物显色 10 min 并终止,于 Molecular Devices 酶标仪 (型号 SpectraMax plus384) 波长 450 nm 处读取吸光度值; 绘制标准曲线并换算样品浓度,计算浓度与标准曲线线性范围最大值的比值用于后续统计分析。

1.4 指标收集: ① 基本资料: 从最新病历资料中获取患者年龄、性别、吸烟史、陈旧性心肌梗死、既往 PCI 史及糖尿病、高血压、高脂血症等合并症;② 血管病变情况: 从术前影像学检查结果及术后医嘱中获取病变支数、病变血管部位及术后用药情况;③ 生化指标: 从术前血生化检测结果中获取总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high

density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、D-二聚体、B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、CK-MB 和 hs-cTnT(CK-MB、hs-cTnT 用电化学发光法检测);④ PCI 治疗措施:从病历资料及手术记录中获取支架植入数量、球囊扩张压力、支架总长度等。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。定量资料先进行正态分布检验和方差齐性检验,符合正态分布者以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析及独立样本 *t* 检验;符合偏态分布者以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验及 Mann-Whitney *U* 检验。定性资料以绝对计数、百分比或构成比表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。以受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评价传统心肌损伤标志物 hs-cTnT、CK-MB 以及 Csub 对 IHD 的诊断价值,计算曲线下面积(area under the curve, AUC), AUC=1.0 作为最佳检测指标, AUC<0.5 则无诊断价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者基线资料比较(表 1):AMI、UAP 及 HC 组间年龄、性别、吸烟史、陈旧性心肌梗死、既往 PCI 史及合并糖尿病、高血压、高脂血症等基线资料比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),说明基线资料均衡,具有可比性。

组别	例数(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	陈旧性心肌梗死 [例(%)]
HC 组	50	63.76 ± 9.66	33(66.0)	32(64.0)	1(2.0)
UAP 组	42	58.60 ± 15.11	33(78.6)	24(57.1)	5(11.9)
AMI 组	59	62.86 ± 13.79	44(74.6)	35(59.3)	6(10.2)
<i>F</i> / χ^2 值		1.898	1.957	0.481	3.690
<i>P</i> 值		0.387	0.376	0.786	0.158

组别	例数(例)	既往 PCI 史 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高血压 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]
HC 组	50	1(2.0)	13(26.0)	28(56.0)	16(32.0)
UAP 组	42	5(11.9)	12(28.6)	22(52.4)	15(35.7)
AMI 组	59	3(5.1)	10(16.9)	34(57.6)	22(37.3)
χ^2 值		4.100	2.181	0.276	0.340
<i>P</i> 值		0.129	0.336	0.871	0.844

注:HC 为健康对照, UAP 为不稳定型心绞痛, AMI 为急性心肌梗死, PCI 为经皮冠状动脉介入治疗

2.2 3 组受试者血生化指标比较(表 2):AMI、UAP 及 HC 组间血清 LDL-C、HDL-C、CK-MB、hs-cTnT、

BNP 水平比较差异有统计学意义(均 *P*<0.05),而其他指标如 TG、TC、SCr、CRP、D-二聚体等差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。

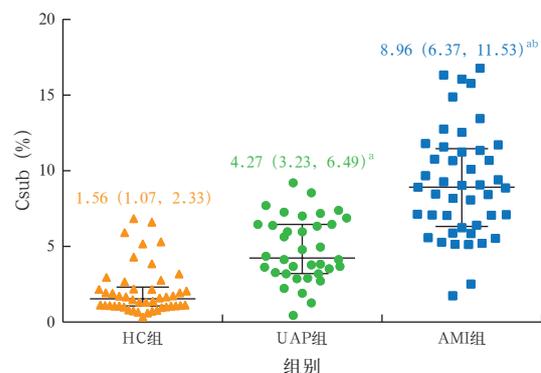
组别	例数(例)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
HC 组	50	1.14 ± 0.41	4.22 ± 0.56	1.29 ± 0.17	2.66 ± 0.46
UAP 组	42	1.13 ± 0.36	4.77 ± 1.27	1.19 ± 0.28	3.11 ± 1.02
AMI 组	59	1.24 ± 0.39	4.60 ± 0.93	1.06 ± 0.20 ^a	3.08 ± 0.74 ^a
<i>F</i> 值		1.067	5.168	14.376	7.500
<i>P</i> 值		0.347	0.075	<0.001	0.024

组别	例数(例)	SCr (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	CK-MB [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	hs-cTnT [μg/L, $M(Q_L, Q_U)$]
HC 组	50	68.55 ± 13.93	9.6(8.1, 11.0)	4(3, 5)
UAP 组	42	72.45 ± 18.45	15.0(11.0, 20.0)	9(4, 3322)
AMI 组	59	75.76 ± 24.02 ^{ab}	38.0(15.0, 165.0)	34 456(6 156, 73 216) ^{ab}
<i>F</i> / <i>Z</i> 值		1.534	59.608	74.209
<i>P</i> 值		0.464	<0.001	<0.001

组别	例数(例)	CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	D-二聚体 [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	BNP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]
HC 组	50	1.3(1.3, 9.5)	0.35(0.30, 0.39)	5(4, 6)
UAP 组	42	1.7(1.3, 8.0)	0.26(0.19, 0.59)	147(38, 613) ^a
AMI 组	59	4.4(1.3, 14.3)	0.38(0.20, 0.85)	120(56, 278) ^c
<i>Z</i> 值		3.851	3.646	70.390
<i>P</i> 值		0.146	0.162	<0.001

注:HC 为健康对照, UAP 为不稳定型心绞痛, AMI 为急性心肌梗死, TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, SCr 为血肌酐, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, hs-cTnT 为超敏心肌肌钙蛋白 T, CRP 为 C-反应蛋白, BNP 为 B 型钠尿肽;与 HC 组比较, ^a*P*<0.01;与 UAP 组比较, ^b*P*<0.01, ^c*P*<0.05

2.3 3 组受试者血清 Csub 含量比较(图 1):AMI 组、UAP 组 Csub 含量均显著高于 HC 组(均 *P*<0.01),且 AMI 组 Csub 含量较 UAP 组进一步升高(*P*<0.01)。



注:HC 为健康对照, UAP 为不稳定型心绞痛, AMI 为急性心肌梗死, Csub 为 ATP 合酶 C 亚基;与 HC 组比较, ^a*P*<0.01;与 UAP 组比较, ^b*P*<0.01

图 1 各组受试者血清 Csub 含量比较

表3 不同 Csub 含量两组 AMI 并接受 PCI 治疗患者血管病变及 PCI 治疗情况比较

组别	例数 (例)	置入支架 [例(%)]				扩张压力 [kPa, M(Q _L , Q _U)]	支架总长度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	左主干 [例(%)]	左前降支 [例(%)]	回旋支 [例(%)]
		0个	1个	2个	>2个					
Csub 低于中位数组	30	1(3.3)	24(80.0)	2(6.7)	3(10.0)	810.6(760.0, 962.6)	25.34 ± 10.08	3(10.0)	10(33.3)	6(20.0)
Csub 高于中位数组	29	3(10.4)	19(65.5)	5(17.2)	2(6.9)	861.3(709.3, 962.6)	28.93 ± 14.62	2(6.9)	11(37.9)	4(13.8)
$\chi^2/Z/t$ 值			2.867			-0.181	1.066	0.219	0.075	0.483
P 值			0.413			0.856	0.281	0.640	0.785	0.487

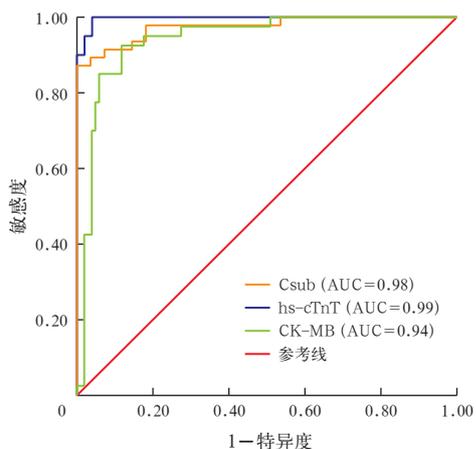
组别	例数 (例)	右冠脉 [例(%)]	多支血管病变 [例(%)]	阿司匹林 [例(%)]	氯吡格雷 [例(%)]	替格瑞洛 [例(%)]	ACEI [例(%)]	β 受体阻滞剂 [例(%)]	II b/III a受体拮抗剂 [例(%)]	他汀类药物 [例(%)]
Csub 高于中位数组	29	12(41.4)	14(48.3)	27(93.1)	15(51.7)	12(41.4)	16(55.2)	18(62.1)	0(0)	27(93.1)
χ^2 值		0.672	0.276	0.352	0.069	0.070	0.621	0.075		0.219
P 值		0.412	0.599	0.553	0.792	0.791	0.431	0.785		0.640

注: Csub 为 ATP 合酶 C 亚基, AMI 为急性心肌梗死, PCI 为经皮冠状动脉介入治疗, ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂; 空白代表未测

2.4 AMI 患者血管病变及相关治疗情况(表3):

59 例 AMI 患者均接受了 PCI 治疗, 根据 Csub 中位数将 AMI 患者分为 Csub 低于中位数组和 Csub 高于中位数组, 结果显示, 两组间冠状动脉病变支数、支架植入数量以及术后用药情况差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.5 Csub、hs-cTnT、CK-MB 诊断 IHD 的价值(图2; 表4): ROC 曲线分析显示, Csub 及传统心肌损伤标志物 hs-cTnT、CK-MB 对 IHD 均有较高的诊断价值, AUC 均 > 0.9 (均 $P < 0.01$)。



注: Csub 为 ATP 合酶 C 亚基, hs-cTnT 为超敏心肌肌钙蛋白 T, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, IHD 为缺血性心脏病, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图2 Csub、hs-cTnT、CK-MB 诊断 IHD 的 ROC 曲线

表4 Csub、hs-cTnT、CK-MB 对 IHD 的诊断价值

指标	AUC	95%CI	P 值	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
Csub	0.98	0.95 ~ 1.00	< 0.01	4.74	100.0	87.0
hs-cTnT	0.99	0.99 ~ 1.00	< 0.01	14.90	96.0	100.0
CK-MB	0.94	0.89 ~ 0.99	< 0.01	12.87	88.0	93.0

注: Csub 为 ATP 合酶 C 亚基, hs-cTnT 为超敏心肌肌钙蛋白 T, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, IHD 为缺血性心脏病, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

近年来, 以心绞痛、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)为代表的 IHD 的发病率一直居高不下, 甚至大有愈演愈烈的趋势, 尤其是在诸如高血糖、高血脂、高血压、吸烟饮酒等不良生活习惯为代表的危险因素普遍暴露的情况下, 开始出现在低收入及低龄群体中快速增长的现象^[8]。

心肌肌钙蛋白是公认的反映心肌损伤的敏感指标, 当心肌细胞受损后 hs-cTnT 和 cTnI 大量释放入血, 于发病后 3 ~ 6 h 升高, 10 ~ 48 h 达峰值并且可在血液中持续 2 周, 最高值甚至可以达到正常参考值 30 倍以上^[9-10]。心肌肌钙蛋白除了在判断心肌损伤方面具有重要作用外, 其与心功能受损及患者预后的关系也逐渐被临床所重视, 高水平的肌钙蛋白往往预示着严重的心功能损伤及不良预后^[11]。由于检测方法的进步, hs-cTnT 以其较高的特异度、敏感度得到了临床更多的认可^[12], 但不可否认的是, hs-cTnT 也存在着一定局限性。首先, hs-cTnT 升高往往出现在发病 3 ~ 6 h 后, 这对于早期诊断治疗是不利的; 其次, 在其他因素干扰下也会检出低水平的 hs-cTnT, 如心肌炎、肺栓塞、自身免疫性疾病等。

心肌泵血功能的发挥需要充足的能量供给, 这也意味着心肌细胞中作为能量代谢中心的线粒体含量非常丰富。在有氧情况下, ATP 合成的主要途径是氧化磷酸化, 而氧化磷酸化的末端反应是由 FOF1-ATP 合酶催化的。ATP 合成酶主要由两部分组成, 即水溶性蛋白复合物 F1 和疏水性蛋白 FO, 二者均为旋转马达蛋白。在这些基因中, F1 亚基由核基因编码, FO 亚基由 ATP6、ATP8 和核基因共同编码。这种酶利用线粒体内膜两侧的质子梯度形成的势能, 可以通过不同的结合方式来调控 ATP 的合成, 从而使能量转换效率达到最大化^[13]。Csub 是

FO 的重要组成部分,其围绕成圈形成环形复合体充当了质子通道^[14]。除在能量代谢方面广为人知的作用外,Csub 形成的环状通道也被认为是 MPTP 的重要组成部分^[7, 15]。MPTP 的开放导致 Ca²⁺ 大量内流,造成线粒体去极化破坏了膜电位水平,引起细胞损伤甚至死亡,并导致一系列严重的后果,如脑卒中和 IHD^[4]。本研究中通过检测受试者血清 Csub 含量显示,AMI 组和 UAP 组 Csub 含量明显高于 HC 组,且 AMI 组 Csub 含量相对 UAP 组进一步升高,提示 Csub 可能与心肌缺血程度呈正相关;通过进一步绘制 Csub、hs-cTnT、CK-MB 诊断 IHD 的 ROC 曲线发现,Csub 的诊断效能相较 hs-cTnT 略低,但高于 CK-MB,是具有潜力的新型诊断标志物。

PCI 对于降低 IHD 病死率、改善患者预后等具有十分积极的作用,但 PCI 术后仍有部分患者会出现 IRI 而导致心肌梗死面积扩大并进一步发展引起心力衰竭等并发症。IRI 的成因目前普遍认为与 MPTP 开放有关,MPTP 开放引起 Ca²⁺ 内流除了导致线粒体功能严重损伤,引发线粒体肿胀、膜电位降低之外,也会引发线粒体融合分裂失衡,使线粒体趋向分裂呈现片段化状态,线粒体功能进一步损伤^[16-17];而 Csub 可作为评估 IRI 的重要生物标志物,高水平的 Csub 与 IRI 程度呈正相关^[18]。基于此开发可以靶向结合 Csub 的药物,通过抑制 MPTP 的开放且不影响 ATP 的合成,并抑制线粒体分裂过程^[19],可为治疗 IHD 及其治疗后 IRI 提供新的方案^[20]。

综上所述,Csub 除了作为判断 IRI 的重要指标外,也可以作为诊断 IHD 心肌损伤的生物标志物,虽然其诊断效能略低于 hs-cTnT,但仍有许多可供挖掘的潜在价值,如:是否相较 hs-cTnT 会更早出现在血液中;是否会被其他因素干扰造成不必要的假阳性或者假阴性;是否可以作为判断患者预后的重要依据;结合 Csub 本身就是具有价值的治疗 IRI 的靶点。我们相信,通过进一步研究,Csub 作为一种血清学标志物,在评估心肌缺血程度、IHD 治疗及预后方面的作用将会受到越来越多的重视。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality from ischemic heart disease [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2019, 12 (6): e005375. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
 [2] 苑飞,宋现涛,吕树铮.中国内地 2008 年经皮冠状动脉介入治疗调查注册研究分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38 (7): 629-632. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2010.07.014.
 Yuan F, Song XT, Lyu SZ. Percutaneous coronary intervention in mainland China in 2008: register results [J]. *Chin J Cardiol*, 2010, 38 (7): 629-632. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2010.07.014.

[3] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (11): 1121-1135. DOI: 10.1056/NEJMra071667.
 [4] Bernardi P, Krauskopf A, Basso E, et al. The mitochondrial permeability transition from *in vitro* artifact to disease target [J]. *FEBS J*, 2006, 273 (10): 2077-2099. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05213.x.
 [5] Bonora M, Bononi A, De Marchi E, et al. Role of the c subunit of the FO ATP synthase in mitochondrial permeability transition [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12 (4): 674-683. DOI: 10.4161/cc.23599.
 [6] Elustondo PA, Nichols M, Negoda A, et al. Mitochondrial permeability transition pore induction is linked to formation of the complex of ATPase C-subunit, polyhydroxybutyrate and inorganic polyphosphate [J]. *Cell Death Discov*, 2016, 2: 16070. DOI: 10.1038/cddiscovery.2016.70.
 [7] Alavian KN, Beutner G, Lazrove E, et al. An uncoupling channel within the c-subunit ring of the F1FO ATP synthase is the mitochondrial permeability transition pore [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (29): 10580-10585. DOI: 10.1073/pnas.1401591111.
 [8] 马丽媛,吴亚哲,陈伟伟.《中国心血管病报告 2018》要点介绍[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27 (8): 712-716. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.08.006.
 Ma LY, Wu YZ, Chen WW. Introduction to the main points of *Chinese cardiovascular disease report 2018* [J]. *Chin J Hypertension*, 2019, 27 (8): 712-716. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.08.006.
 [9] Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, et al. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1995, 119 (9): 799-806.
 [10] Jaffe AS, Ordóñez-Llanos J. High sensitivity troponin in chest pain and acute coronary syndromes. A step forward? [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2010, 63 (7): 763-769. DOI: 10.1016/s1885-5857(10)70160-2.
 [11] Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I [J]. *Circulation*, 2017, 135 (17): 1597-1611. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025661.
 [12] 袁学进,孙恒亮,解啸明.急性心肌梗死应用超敏肌钙蛋白 T 与肌钙蛋白 I 的诊断价值研究[J/CD]. *临床检验杂志(电子版)*, 2019, 8 (4): 1-3.
 Yuan XJ, Sun HL, Xie XM. The diagnostic value of high-sensitivity troponin T and troponin I in acute myocardial infarction [J/CD]. *Clin Lab J (Electronic Edition)*, 2019, 8 (4): 1-3.
 [13] Yoshida M, Muneyuki E, Hisabori T. ATP synthase: a marvellous rotary engine of the cell [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2 (9): 669-677. DOI: 10.1038/35089509.
 [14] Diez M, Zimmermann B, Börsch M, et al. Proton-powered subunit rotation in single membrane-bound FOF1-ATP synthase [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, 11 (2): 135-141. DOI: 10.1038/nsmb718.
 [15] Neginskaya MA, Solesio ME, Berezhnaya EV, et al. ATP Synthase C-subunit-deficient mitochondria have a small cyclosporine A-sensitive channel, but lack the permeability transition pore [J]. *Cell Rep*, 2019, 26 (1): 11-17. e2. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.033.
 [16] Zhang Q, Itagaki K, Hauser CJ. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase [J]. *Shock*, 2010, 34 (1): 55-59. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cd8c08.
 [17] 肖雯,蒋宇,邹联洪,等.线粒体介导心肌细胞损伤在急性心肌梗死合并心源性休克中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (7): 885-889. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200108-00120.
 Xiao W, Jiang Y, Zou LH, et al. Role of mitochondrial-mediated cardiomyocytes injury in acute myocardial infarction with cardiogenic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (7): 885-889. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200108-00120.
 [18] Campo G, Morciano G, Pavaresi R, et al. Fo ATP synthase C subunit serum levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: preliminary findings [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 993-997. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.125.
 [19] 杨艳丽,马骏,林多茂.线粒体分裂蛋白 1 在大鼠心肌缺血/再灌注损伤中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (10): 902-906. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.10.008.
 Yang YL, Ma J, Lin DM. Effect of dynamin-related protein 1 in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (10): 902-906. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.10.008.
 [20] Morciano G, Preti D, Pedriali G, et al. Discovery of novel 1,3,8-triazaspiro[4.5]decane derivatives that target the C subunit of F1/FO-adenosine triphosphate (ATP) synthase for the treatment of reperfusion damage in myocardial infarction [J]. *J Med Chem*, 2018, 61 (16): 7131-7143. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00278.
 (收稿日期: 2021-06-29)