

急性冠脉综合征关联生化标记物的研究进展

肖智谦

(广西北海市卫生学校附属医院心血管内科, 广西 北海 536100)

摘要:急性冠状动脉综合征是冠心病的一种严重类型,是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发不同程度闭塞性血栓形成成为病理基础的一组临床综合征,易损斑块、冠脉腔内血栓形成在 ACS 病程进展扮演重要角色。临床更迫切需要能在心肌损伤之前快速反映严重心肌缺血的标记物。本文旨在综述 P 选择素和超敏 CRP 等 ACS 关联生化标记物的研究进展,此类标记物因为与冠脉 VP 破裂和腔内血栓密切相关,引起血运的终止,导致恶性不良事件,所以能有助于方便快捷判断 ACS 预后和危险分层。随着检测技术改良,生化标记物更易于检测,我们应该联合检测多种指标,运用多种危险分层方法科学综合判断 ACS 危险性,才能正确指导 ACS 个体化诊治。

关键词:急性冠状动脉综合征;标记物;危险分层

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.20.008

文章编号:1006-1959(2018)20-0023-04

Advances in Research on Biochemical Markers Associated with Acute Coronary Syndrome

XIAO Zhi-qian

(Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Beihai Health School, Beihai 536100, Guangxi, Guangxi)

Abstract: Acute coronary syndrome is a serious type of coronary heart disease. It is a group of clinical syndrome, which is characterized by rupture or invasion of coronary atherosclerotic plaque and secondary occlusion thrombosis. Intracoronary thrombosis plays an important role in the progression of ACS. There is an urgent need for markers that can quickly reflect severe myocardial ischemia before myocardial injury. The purpose of this article is to review the research progress of P-selectin and hypersensitive CRP related biochemical markers of ACS. These markers are closely related to the rupture of coronary VP and intraluminal thrombus, which lead to the termination of blood circulation and lead to malignant adverse events. So it can help to judge the prognosis and risk stratification of ACS conveniently and quickly. With the improvement of detection technology and the easier detection of biochemical markers, we should jointly detect a variety of indicators and use a variety of risk stratification methods to scientifically and synthetically judge the risk of ACS in order to correctly guide the individualized diagnosis and treatment of ACS.

Key words: Acute coronary syndrome; Markers; Risk stratification

目前,冠心病(coronary heart disease, CHD)是威胁人类健康的常见疾病及致死的主要原因之一。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病的一种严重类型,是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发不同程度闭塞性血栓形成成为病理基础的一组临床综合征,包括从不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UA)、非 ST 段抬高型急性心肌梗死(non ST segment elevation acute myocardial infarction, NSTEMI)和 ST 段抬高型急性心肌梗死(ST segment elevation acute myocardial infarction, STEMI)等一系列病理生理状态,其基础是冠脉粥样硬化斑块不稳定,发生破裂引起血栓形成,不同程度堵塞病变血管,从而导致不同程度的心肌缺血损伤。易损斑块(vulnerable plaque, VP)是 ACS 的罪犯因子,比冠脉狭窄程度及病变范围更能反映 ACS 发生

急性冠脉事件的可能性,因此,寻找能反映 VP 特点的特异性心血管生化标记物,可早期识别 VP 并预防其进展对降低 ACS 的发生率、致残率和病死率具有极重要的意义。VP 和冠脉腔内血栓形成在 ACS 病程进展扮演重要角色。当冠脉供血不够心肌代谢的所需,就引起心肌急剧而暂时的缺血缺氧时,即可发生心绞痛。当冠脉粥样硬化造成一支或多支血管腔狭窄和心肌血供不足,血供急剧减少或中断引起心肌急性严重而持久缺血,即发生急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)^[1-4]。

ACS 患者症状主要是胸痛,还有胸闷、心前区压榨感、心慌、后背部疼痛、晕厥等,严重还导致恶性心律失常、心力衰竭、甚至猝死。如果能正确预测危险分层及时采取正确恰当的治疗方式,则可提高诊疗效率,节约医疗费用,减轻并发症,改善预后,降低病死率。当上述症状的 ACS 患者就诊时,是否能够快速准确地判断出严重心肌缺血很关键,特别是那些胸痛时心电图正常并无 AMI 证据的患者,原有临床

基金项目:北海市科学研究与技术开发计划项目(编号:北科合 20090210)

作者简介:肖智谦(1968.7-),男,广西合浦人,硕士,副主任医师,院长,研究方向:冠心病治疗

检测指标如心电图、心肌损伤标记物和普通影像学技术都不是心肌缺血早期诊断的“金标准”。其中心电图的灵敏度一般低于 50%;肌酸激酶 CK、肌酸激酶同工酶 CK-MB 的特异性较差,在横纹肌也存在;肌钙蛋白 cTnT、cTnI 的特异性最高,在不可逆的严重心肌细胞损害后 6~12 h 后才能被检测到升高;作为诊断“金标准”的冠状动脉造影术,不但费用高而且在广大基层医院尚未普及,因此,临床更迫切需要能在心肌损伤前快速反映严重心肌缺血的标记物^[3-5]。

血液中与 ACS 发生进展、病理生理变化、诊断、治疗和预后相关生化标记物的研究热点^[6]。本文目的是综述 P 选择素和超敏 CRP 等 ACS 关联生化标记物研究进展,这些标记物因为与冠脉 VP 破裂和腔内血栓形成关联,引起血运终止,导致恶性不良事件,所以有助于方便快捷判断 ACS 预后和危险分层,指导胸痛鉴别诊断,科学高效选择利用冠脉介入和血运重建医疗资源,防止恶性冠脉事件发生。

1 P 选择素

1.1 P 选择素的生物学特性 P 选择素(P-selectin)是一种主要分布在血管内皮细胞 Weibel-IPalade 小体膜及血小板 α 颗粒膜上的糖蛋白,当受到组织胺、凝血酶和钙离子载体的刺激后,P 选择素在质膜上迅速表达,缺氧再氧化或氧自由基也可诱导表达。P 选择素能介导粒细胞和单核细胞滚动、血小板与粒细胞和单核细胞黏附,在血栓形成中起始动作用,加快单核细胞与缺损处血小板粘附,促使纤维沉积;P 选择素能促使组织因子释放,全过程促进整个反应,加速组装止血所需的各种细胞成分;P 选择素还能促进直接血小板粘合。总而言之,P 选择素促进血小板的聚集和粘附,在血栓形成中扮演重要角色。多项研究表明^[5-7],P 选择素与炎症反应密切相关,也是一种反映血小板活化状态的新型生物标记物。

1.2 P 选择素与 ACS 研究表明^[6-9],P 选择素为临床中反映血小板激活和释放特异性指标,血小板激活和释放能够促进冠状动脉血栓发生,与动脉粥样硬化病变程度相关,促进动脉粥样硬化发生和发展。P 选择素升高时 ACS 患者机体内血小板激活和释放水平较明显,血栓形成风险高,导致冠状动脉不同程度堵塞引起心肌缺血缺氧,ACS 病情进展恶化出现主要不良心血管事件(MACE)包括严重心律失常、心肌梗死、心源性死亡等。

2 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)

2.1 hs-CRP 的生物学特性 C-反应蛋白(C-reactive

protein,CRP)是肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的标记物,生理状态以微量形式存在于血清中。当机体受到炎症刺激时由肝细胞大量合成能反映上游炎症因子活性的 CRP,直接激活补体,能诱导粘附分子和组织因子的表达,能促进内皮、巨噬细胞吞噬脂质并促进基质金属蛋白酶分泌,能聚集巨噬细胞到血管壁。hs-CRP 是采用超敏感检测技术提高灵敏度和准确度才准确检测到的低浓度 CRP,hs-CRP 因为灵敏度比 CRP 高而得以广泛应用,是炎症状态的灵敏指标,已被临床广泛应用于心血管疾病、新生儿细菌感染、肾移植等病情评估^[6,7]。

2.2 hs-CRP 与 ACS 冠脉壁的炎症反应促进粥样硬化和血栓形成,斑块内炎症细胞及其产物对粥样斑块脂质中心的扩大、纤维组织完整性的破坏和细胞外基质的降解等起重要作用。研究证实^[5,7,9],hs-CRP 在 AMI 老年患者中,CRP 升高者预后不佳;hs-CRP 水平与梗死面积、心功能缺损程度正相关,是 AMI 病变程度的指标之一,hs-CRP 水平在 ACS 患者中明显高于对照组,同时 ACS 组中 AMI 亚组的 Hs-CRP 水平也明显高于 UA 亚组,这说明 ACS 可以刺激 CRP 的大量表达,表达量也与心肌坏死损伤的程度密切相关,显示 hs-CRP 能用来预测 ACS 发生的风险及程度。VP 和冠脉血栓形成是 ACS 进展重要病理过程,CRP 参与这过程,是一种危险分层的标志物。冠脉斑块炎症反应促进斑块破裂和不稳定,在 VP 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 和脂蛋白结合成复合体能激活补体系统,产生大量炎症介质,释放氧自由基,造成血管痉挛内膜损伤及 VP 脱落,加重动脉粥样硬化所致的管腔狭窄,冠脉供血不足,ACS 加重,因此,hs-CRP 水平与冠脉供血不足严重程度及 AMI 的发生及预后密切相关,可作为 AMI 的独立预测因子。

3 B 型尿钠肽(BNP)

3.1 BNP 的生物学特性 BNP 又称脑利钠肽,是由心肌细胞合成和分泌的生物学活性天然激素,主要在心室表达,脑组织也有但少。心肌细胞所分泌的 BNP 先以 108 个氨基酸组成的前体形式存在,当心肌细胞拉伸时,在活化酶催化下裂解为无活性直线多肽 NT-proBNP 和活性环状多肽 BNP,释放入血调节心脏功能。当左心衰时,室壁张力升高,心肌细胞拉伸,BNP 迅速生成释放入血导致外周血 BNP 水平升高。BNP 作为心衰定量标记物,BNP 低于 100 pg/ml 可排除心衰。BNP 能反映左室收缩功能障碍、左室

舒张功能障碍、瓣膜功能障碍和右室功能障碍等情况^[10]。

3.2 BNP 与 ACS 当心肌急性缺血时,收缩力下降,心室肌负荷增加和室壁张力改变,心肌细胞拉伸,促进 BNP 的分泌,外周血 BNP 水平升高,BNP 水平已作为心肌缺血标志物。刘子源等^[11]回顾性研究表明,ACS 患者 3 个月内发生 MACE 组的 NT-proBNP 高于无 MACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。另外,国外学者 Rahman MM 研究 cohort study 表明^[12],BNP ≥ 135 pg/ml 的新诊断 UA、AMI 患者 3 个月内死亡率显著高于对照组,AMI 中 BNP 水平越高,说明患者预后越差,死亡率越高,BNP 能够评价 ACS 的近期预后。刘文娟等研究表明^[16],NSTEMI-ACS 患者 NT-proBNP 水平越高,全球急性冠状动脉事件(global registration of acute coronary events,GRACE)积分越高,NT-proBNP 的检测能够对 NSTEMI-ACS 患者进行早期、快速的危险度分层,基线 NT-proBNP 明显升高的 NSTEMI-ACS 患者,其在随访期发生 MACE 的危险度增加,NT-proBNP 是 NSTEMI-ACS 患者近期发生 MACE 的预测因素^[13,14]。

4 胎球蛋白 A(Fetuin A)

4.1 Fetuin A 的生物学特性 Fetuin A 由是一种肝脏合成的能调节炎症反应、诱导胰岛素抵抗和抑制细胞组织异常钙化的多功能糖蛋白,可对抗促炎性细胞因子的产生,主要普遍大量分布于细胞外液^[15,16]。

4.2 Fetuin A 与 ACS 冠脉壁的炎症反应促进粥样硬化和血栓形成,Fetuin A 具有强效抗炎性,因此有助于维护 VP 稳定和防止血栓形成。Afsar CU 等研究表明^[15],ACS 患者 Fetuin A 水平明显低于健康对照组,多因素 Logistic 回归分析显示,Fetuin A 水平与 ACS 病变程度呈负相关。Lim P 等研究表明^[16],在法国 NSTEMI 或 NSTEMI 登记中,对 754 例 MI 观察病后 1 年进行队列研究,发现总体心血管死亡率为 10%,但低 Fetuin A 组死亡率为 17%,低 Fetuin A 伴高 CRP 组死亡率为 23%,对 GRACE 风险评分进行多因素分析显示,低 Fetuin A 伴高 CRP 组仍然与预后相关,低 Fetuin A 联合或不联合伴高 CRP 的 ACS 的心血管死亡率均高于 ACS 总体心血管死亡率,反映 Fetuin A 能作为 ACS 危险分层的标志物。

5 糖原磷酸化酶 BB 型(GPBB)

5.1 GPBB 的生物学特性 糖原磷酸化酶(glycogen phosphorylase,GP)作为糖原分解反应的关键酶,催化糖原分解起始反应,使糖原转化为 G-1-P,为肌

肉收缩提供能量来源。GP 存在三种功能与免疫学特性各不相同的同功酶:GPBB(心肌、脑型)、GPMM(肌型)和 GPLL(肝型)。GPBB 存在于心肌细胞及脑细胞中,心肌细胞 GPBB 比脑细胞多许多。心肌细胞中虽同时存在 GPBB 和 GPMM,但是 GPBB 占绝大多数,GPMM 含量极低。GPBB 在生理条件下以同亚基组成的二聚体形式存在,具有高度心肌特异性结构。正常生理状态下,GPBB 在心肌细胞内以糖原复合物的形式和肌浆网结合^[17]。

5.2 GPBB 与 ACS 心肌细胞缺血缺氧降低线粒体内呼吸链酶系活性,抑制氧化磷酸化,使 ATP 生成减少,然而心肌活动继续消耗 ATP,使 ATP 储备急剧减少,糖原随即分解^[17,18]。因为在糖原氧化分解中 GPBB 作用重要,所以对缺血性心肌损伤高度敏感,能应用于缺血性心肌损伤及 AMI 早期诊断。生理状态外周血 GPBB 含量极少难以检测到,当心肌缺血缺氧时心肌细胞细胞膜结构改变,大量 GPBB 入血,就能够检测到血清 GPBB 水平升高。Lillpopp L 等研究表明^[17],随访 6 个月,高水平 GPBB 的 ACS 的再次住院血运重建、AMI、死亡等事件发生率均高于对照组。Bozkurt S 等研究表明^[19],对入院 1 h 内 ACS 患者采血检测 GPBB 浓度,随访观察高水平(>10 ng/ml)组的 UA 发生 AMI、UA 发生死亡、AMI 发生死亡均明显高于对照组。

6 白介素-10(IL-10)

6.1 IL-10 的生物学特性 IL-10 是一种响应于炎症刺激由巨噬细胞、T 淋巴细胞、其他炎性细胞、脂肪细胞、血管细胞产生的可溶性短效蛋白,是具有多种免疫调节活性的细胞因子,与 IL-10 受体(IL-10R)结合,能抑制系列炎症反应。IL-10 具有强效抗炎作用,抑制巨噬细胞、T 淋巴细胞和粘附分子活化,阻碍促炎细胞因子合成,阻碍趋化因子释放和金属蛋白酶迁移,减缓长时间炎症刺激的细胞增殖。IL-10 在炎症反应中起反调节作用,防止巨噬细胞、T 淋巴细胞和促炎细胞因子共同作用下引发动脉斑块破裂,在抗动脉粥样硬化和稳定斑块方面起重要作用^[20,21]。

6.2 IL-10 与 ACS ACS 导致不良事件主要是在动脉粥样硬化基础上,血管壁复杂严重炎症反应作用使 VP 易损性增加,血清 IL-10 水平的降低显示 VP 易损性增加,也预示 ACS 预后差。Chalikias GK 等^[20]研究表明,与健康对照组相比,ACS 中 IL-10 水平低下而促炎因子显著升高组预后差,IL-10 降低预示 VP

不稳定型增加,急性缺血事件发生率高预后不佳。李巧汶等^[20]研究表明,低浓度 IL-10 的 ACS 患者,VP 易损因素强或维持 VP 稳定性因素弱,近期冠脉事件发生率高预后差。

7 总结

随着检测技术改良,P 选择素、hs-CRP、BNP、Fetuin A、GPBB、IL-10 等标志物越便于检测,为探讨其在心血管事件发生发展中的作用夯实基础,有利于评估 ACS 疾病严重程度、科学预测 ACS 发生心血管事件危险性并进行危险分层、正确指导合理选择医疗资源及时治疗。临床实践中,ACS 的危险性会随疾病本身演变及给予的治疗而变化,危险分层必须动态调整。在 ACS 预后风险评估方法中,无论是来源于临床试验、注册研究、诊疗指南的生化标记物,其产生都有其特定环境和适用人群,单一标记物还受敏感性和特异性局限,因此,我们应该联合检测多种指标,运用多种危险分层方法科学综合判断 ACS 危险性,才能正确指导 ACS 个体化诊治。

参考文献:

- [1]中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J].中华心血管病杂志,2017,45(5):359-376.
- [2]刘群,赵冬,刘军,等.中国 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊疗现状调查[J].中华心血管病杂志,2009,37(03):213-217.
- [3]方芳,张伟,乔旭柏,等.急性冠状动脉综合征患者易损斑块的临床病理分析[J].中华心血管病杂志,2011,39(09):802-806.
- [4]丁士芳,张运,张梅,等.斑块稳定性与炎症反应在急性冠状动脉综合征中作用的研究[J].中华心血管病杂志,2006,34(06):512-514.
- [5]肖智谦,龙运玲,彭湘南,等.不稳定心绞痛患者血 hsCRP、P 选择素水平与近期预后关系[J].心血管病防治知识,2018,4(5):19-21.
- [6]马建林,马立宁,张银环,等.不稳定型心绞痛合并高血压病患者血浆 P-选择素和血小板变化的研究[J].中国医药,2014,9(2):145-148.
- [7]刘芳.老年急性冠脉综合征患者氨基末端脑钠肽前体、血小板 P 选择素、超敏 C 反应蛋白检测及对预后的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(9):1062-1063.
- [8]肖智谦,龙运玲,彭湘南,等.P-选择素水平对不稳定心绞痛患者 MACE 发生率的影响[J].广西医科大学学报,2018,35(5):693-695.
- [9]杨礼,黄怡,罗立,等.P-选择素、高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征发病的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2014,24(8):91-93.
- [10]Khan SQ,Dhillon O,Kelly D,et al.Plasma N-terminal B-Type natriuretic peptide as an indicator of long-term survival after acute myocardial infarction:comparison with plasma mid-regional pro-atrial natriuretic peptide:the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide)study [J].J Am Coll Cardiol,2008,51(19):1857-1864.
- [11]刘子源,刘帅,张艳丽,等.sST2、NT-proBNP 及 sCD40L 在急性冠脉综合征危险分层及预后评估中的临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(2):180-182.
- [12]Rahman MM,Alam MM,Jahan NA,et al.Prognostic Role of Multiple Cardiac Biomarkers in Newly Diagnosed Acute Coronary Syndrome Patients[J].Mymensingh Med J,2016,25(2):326-333.
- [13]孙艺红,王桂莲,傅媛媛,等.床旁 B 型利钠肽检测与全球急性冠状动脉事件注册评分对急性冠状动脉综合征患者的预后价值[J].中华心血管病杂志,2009,37(08):716-720.
- [14]刘文娟,赵晗.非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者血浆 N 末端 B 型利钠肽原与 GRACE 评分的相关研究[J].中华心血管病杂志,2012,40(05):373-377.
- [15]Afsar CU,Uzun H,Yurdakul S,et al.Association of serum fetuin-A levels with heart valve calcification and other biomarkers of inflammation among persons with acute coronary syndrome [J].Clin Invest Med,2012,35(4):E206-E215.
- [16]Lim P,Moutereau S,Simon T,et al.Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes(from the French Registry of Acute ST-Elevation Non ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST MII])[J].Am J Cardiol,2013,111(1):31-37.
- [17]Lillpopp L,Tzikas S,Ojeda F,et al.Prognostic information of glycogen phosphorylase isoenzyme BB in patients with suspected acute coronary syndrome[J].Am J Cardiol,2012,110(9):1225-1230.
- [18]Meune C,Wahbi K,Weber S,et al.Performance of glycogen phosphorylase isoenzyme BB is weak in the detection of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome [J].Clin Biochem,2011,44(16):1343-1345.
- [19]Bozkurt S,Kaya EB,Okutucu S,et al.The diagnostic and prognostic value of first hour glycogen phosphorylase isoenzyme BB level in acute coronary syndrome [J].Cardiol J,2011,18(5):496-502.
- [20]Chalikias GK,Tziakas DN,Kaski JC,et al.Interleukin-18/interleukin-10 ratio is an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-Year follow up in patients with acute coronary syndrome[J].Int J Cardiol,2007,117(3):333-339.
- [21]李巧汶,邱健,马骏,等.急性冠脉综合征患者血浆白介素 18、白介素 10 及其比值的变化和意义 [J].中国误诊学杂志,2008,8(14):3282-3284.

收稿日期:2018-8-24;修回日期:2018-9-8

编辑/杨倩