

急性冠脉综合征相关血清学标志物研究进展

刘 嘉

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月21日; 录用日期: 2023年4月17日; 发布日期: 2023年4月24日

摘 要

急性冠脉综合征(ACS)是由急性心肌缺血引起的一组临床综合征, 具有起病急、病情变化快、病死率高等特点, 主要包括ST段抬高型心肌梗死(STEMI)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和不稳定性心绞痛(UA)。临床表现为胸骨后闷痛、恶心、呼吸困难、窒息感等, 严重者甚至会晕厥, 严重影响患者的生活质量。急性冠脉综合征的血清标志物主要有肌钙蛋白、超敏C反应蛋白、高迁移率族蛋白B1、脑钠肽。心肌肌钙蛋白水平与急性心肌梗死的发病有显著的相关性, 能敏感地反应心肌损伤, 是诊断心肌缺血的首选标志物。超敏C反应蛋白是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物, 与心血管疾病的发生有着密切的关系。高迁移率族蛋白B1是近几年发现的一种致炎细胞因子, 参与了诸多炎症免疫应答。脑钠肽是反应心功能的可靠指标, 是急性冠脉综合征患者死亡最强大的预测物。

关键词

急性冠脉综合征, 心肌肌钙蛋白, 超敏C反应蛋白, 高迁移率族蛋白B1, 脑钠肽

Advances in Serological Markers Associated with Acute Coronary Syndrome

Jia Liu

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 21st, 2023; accepted: Apr. 17th, 2023; published: Apr. 24th, 2023

Abstract

Acute Coronary Syndromes (ACS), a group of clinical syndromes caused by acute myocardial ischemia, are characterized by rapid onset, rapid disease change and high mortality, mainly including ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina pectoris (UA). Clinical manifestations include post-sternal pain, nausea, dyspnea, asphyxia, etc., and even syncope in severe cases, which seriously

affects patients' quality of life. The main serum markers of acute coronary syndrome were troponin, hypersensitive C-reactive protein, high mobility group protein B1 and brain natriuretic peptide. Myocardial troponin level has a significant correlation with the incidence of acute myocardial infarction, can sensitively reflect myocardial injury, and is the preferred marker for the diagnosis of myocardial ischemia. Hypersensitive C-reactive protein is a nonspecific marker of the acute phase of systemic inflammatory response synthesized by the liver, which is closely related to the occurrence of cardiovascular diseases. High mobility group protein B1 is a kind of inflammatory cytokine discovered in recent years, which is involved in many inflammatory immune responses. Brain natriuretic peptide is a reliable indicator of cardiac function and the strongest predictor of death in patients with acute coronary syndrome.

Keywords

Acute Coronary Syndrome (ACS), Cardiac Troponin (cTn), Hypersensitive C-Reactive Protein (hs-CRP), High Mobility Group Box Protein B1 (HMGB1), Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着现今社会经济水平的提高和人类饮食习惯的改变, 心血管疾病发病率逐年递增[1], 已经成为导致死亡的主要原因之一。2021年美国心脏协会(AHA)发布的最新版心脏及卒中数据文件[2]中显示, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)已成为全球重大的公共卫生问题, 美国、芬兰等CHD发病率高, 日本、希腊为低发国, 中青年人群CHD发病率逐年增加。据《中国心血管健康与疾病报告2021》[3]显示, 2019年农村、城市心血管病(CVD)分别占死因的46.74%和44.26%, 推算CVD现患人数3.3亿, 其中冠心病1139万, 2002~2018年AMI死亡率总体呈上升态势, 2019年略有降低。急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndromes, ACS)是冠心病的一种类型, 由急性心肌缺血引起, 主要病理基础是冠状动脉形成硬化斑块, 且斑块发生破裂后形成血栓, 导致冠状动脉部分甚至完全闭塞[4]。急性冠脉综合征可分为ST段抬高型心肌梗死(STEMI)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和不稳定性心绞痛(UA), 其中后两者又合称为非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI) [5]。该病的主要症状表现为胸痛、胸闷、恶心、呼吸困难及窒息感等, 严重者甚至出现晕厥, 严重影响了患者的生命健康和生活质量[6]。急性冠脉综合征早期无典型表现, 具有起病急、进展快的特点, 发病率及致死率极高, 是急诊科急危重症疾病的主要致死疾病之一[7]。因此, 对ACS的早发现、早诊断在临床上具有重大意义。

急性冠脉综合征的常规检查包括心电图、超声等, 但却并不准确, ACS是一种全身性的炎症反应, 许多炎症介质都参与了动脉粥样硬化和ACS的发病过程, 这些炎症介质激活了炎症细胞, 使冠脉斑块受到侵蚀, 脱落或破裂, 从而激活血小板的活性, 形成血栓导致急性冠脉综合征的发生[8]。目前, ACS患者的预后评估缺乏可靠指标, 而有效的评估指标能够对临床决策产生重要的指导作用。因此, 掌握新颖、准确和易于获取的心脏标记物, 对于改善患者预后和减少并发症具有十分重要的意义[9]。

2. 心肌肌钙蛋白(cTn)

cTn是心肌损伤的特异性标志物, 在心肌细胞损伤5~8h后开始升高, 10~20h达到峰值, 在心肌受损方面具有较高的灵敏度和特异度, 主要由cTnT、cTnI、cTnC等亚单位构成, 起到调节心肌收缩情况

的作用,其中有 3%的 cTnI 游离在胞浆当中,存在于心肌细胞内[10]。通常状况下循环血液里面的 cTn 浓度较低,不易被检测出,倘若心肌细胞受到损伤,细胞膜就会出现破裂情况,游离的 cTn 就会进入附近的心肌间质、微血管等位置中,借助血液循环的力量抵达外周血,此时 cTn 容易被检测[11]。研究表明[12],心肌肌钙蛋白水平与急性心肌梗死的发病有显著的相关性,因此常将心肌肌钙蛋白 I (cTnI)和心肌肌钙蛋白 T (cTnT)作为诊断 AMI 的关键标志物。cTnI 和 cTnT 在正常血清中含量极微,在急性心肌梗死时快速增高并可在血液中保持较长时间,所以具有早期易检测和诊断窗口期长的优点[13]。cTnT 对调节心肌舒缩具有重要作用。急性心肌梗死发生时,cTnI 水平异常增加,并可用于诊断急性心肌梗死。一些研究认为[14] [15] [16],cTnI 属于察觉心肌存在微小损伤的敏感性及特异性较高的生化指标,其过表达可反馈心肌受损面积较大,受损程度较重。以上研究表明,心肌肌钙蛋白是 ACS 心肌损伤的重要诊断指标,并且可预测 ACS 患者并发心血管事件的发生,是诊断急性心肌梗死的首选标志物。

3. 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)

C 反应蛋白是一种球蛋白,由肝细胞和上皮细胞受到炎症因子的刺激后产生,是炎症急性期的反应产物,它参与了动脉粥样硬化斑块的破裂和血栓的形成,能够反映心肌细胞的损伤程度[17]。hs-CRP 是一种非特异性的炎症标志物,在没有炎症(如感染或肿瘤)的情况下,能够可靠的评估心血管疾病的风险[18]。hs-CRP 具有高敏感性,具有促粒细胞、巨噬细胞吞噬作用,机体受到炎症刺激及感染时,其水平迅速升高,是反映炎症水平的重要指标。hs-CRP 能够直接反映心肌梗死患者冠状动脉粥样硬化患者斑块的稳定性与炎症状态,当血管损伤后或机体组织发生炎症反应时,会释放大量炎症细胞,引起炎症级联反应,表现为 hs-CRP 升高[19]。Huang 等人[20]研究认为,hs-CRP 水平升高与冠状动脉疾病患者的长期死亡率相关。郭岑等人[21]研究发现,根据血清 hs-CRP 含量高低来协助诊断 ACS,可更好地预测冠心病变严重程度及院内、院外死亡风险,以便尽早地进行干预和治疗。综上认为,hs-CRP 在血栓形成、动脉粥样硬化等过程中具有重要意义,在预测心血管疾病中发挥重要作用,有望在急性冠脉综合征的早期诊断中成为可靠的血清标志物。

4. 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)

HMGB1 是一种炎症标志物,属于高迁移率族蛋白的成员,是一种典型的核内非组蛋白,广泛分布于淋巴、肺、心、脾、肾等组织细胞内,能调节基因复制、重组及修复,其作为一种重要的炎症介质引起广泛关注[22] [23]。HMGB1 主要储存在单核巨噬细胞中,在静止的细胞中持续表达,同时在动脉粥样硬化斑块中也被检测到,是由泡沫细胞、损伤的巨噬细胞和坏死细胞所释放。HMGB1 能够通过肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等途径维持炎症反应处于持续激活的状态[24]。有研究显示[25],HMGB1 是炎症引发的血管重构的强力刺激因子,参与急性冠脉综合征的发生。已有研究证实[26],急性心肌梗死及 ACS 患者血清中 HMGB1 的水平明显升高。Angela Raucci 等[27]认为,急性心肌梗死后早期血清 HMGB1 浓度可预测梗死大小和死亡风险,是梗死患者风险分层和心血管死亡的可靠预后生物标志物。一些临床报道,急性心肌梗死后循环 HMGB1 水平升高,Goldstein 等人率先报道[28],与年龄和性别匹配的健康对照组相比,少数心肌缺血患者的血清 HMGB1 水平显著升高。一些研究认为[29] [30],ACS 患者血清中 HMGB1 水平明显高于健康人群,病情越重,血清 HMGB1 含量越高,血清 HMGB1 含量的升高与 ACS 的病情加重有关。以上研究表明,HMGB1 的表达水平有助于及时且准确的诊断 ACS,有利于疾病的早期治疗干预,延缓病情发展。

5. 脑钠肽(BNP)

BNP 是由心室肌细胞分泌的神经激素,是钠尿肽家族的成员之一,由 32 个氨基酸组成,具有降低

血压、排钠利尿、抑制交感神经以及抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的作用[31]。生理情况下, BNP 的浓度很低, 但在病理情况下, 心室会迅速合成和分泌 BNP, 其浓度与心室舒张末压呈正相关[32]。急性心肌梗死时会激活心肌利钠肽系统, 24 h 内 BNP 水平会异常升高, 且 BNP 对心肌缺血情况非常敏感。何汉康等人[33]研究显示, BNP 对发生心肌梗死后心室负荷肌张力变化敏感, 能够反映心肌缺血的范围及严重程度。李富利等人[34]研究后认为, 检测 ACS 患者血中 BNP 水平并给予治疗, 对改善 ACS 患者预后具有重要临床意义。鞠丹丹等人[35]研究显示, ACS 患者血清 BNP 水平显著高于对照组, 且随着冠状动脉病变的加剧进一步升高, 与病情严重程度呈明显正相关。近几年研究发现, BNP 也是冠心病重要的独立预后因素, 有助于预测以后发生心力衰竭和死亡的风险。根据以上研究可以认为, BNP 可作为 ACS 病情严重程度的判断依据及 ACS 死亡的独立危险因素, 也逐渐成为急性心肌梗死患者危险分层的一个敏感指标。

6. 小结

通过对急性冠脉综合征国内外相关知识的具体回顾与相关分析, 我们对 ACS 这类疾病有了更加清楚的认识, 也对 ACS 的许多血清标志物有了更加系统的了解。血清肌钙蛋白、超敏 C 反应蛋白、高迁移率族蛋白 B1、脑钠肽在 ACS 的发生、发展及预后中发挥了重要的作用, 对于 ACS 的早诊断、早治疗具有重大的临床意义。

参考文献

- [1] 翟明霞, 李文芳. 替格瑞洛联合阿托伐他汀治疗急性冠状动脉综合征临床研究[J]. 中国药业, 2020, 29(2): 86-88.
- [2] Virani, S.S., Alvaro, A., Aparicio, H.J., et al. (2021) Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **143**, e254-e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20-36, 40.
- [4] 王倩. 替格瑞洛联合阿托伐他汀治疗急性冠脉综合征的临床效果探究[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(1): 68-70.
- [5] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019) [J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(4): 253-262.
- [6] Toyoda, S., Takekawa, H., Asakawa, Y., et al. (2018) Comparison of Carotid Artery Ultrasonography Findings between Acute Coronary Syndrome and Atherothrombotic Cerebral Infarction. *Journal of Medical Ultrasonics*, **45**, 149-154. <https://doi.org/10.1007/s10396-017-0781-x>
- [7] 董潇玲, 潘甜, 彭学军. 早发急性冠脉综合征的研究进展[J]. 中国实用医药, 2021, 16(32): 200-202.
- [8] 王妮. 血栓通注射液对急性冠脉综合征患者介入术后血脂、炎症因子及内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 728-730.
- [9] Aydin, S., Eren, M.N., Yilmaz, M., et al. (2016) Adropin as a Potential Marker of Enzyme-Positive Acute Coronary Syndrome. *Cardiovascular Journal of Africa*, **28**, 40-47. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-055>
- [10] 王志兴, 王国良. 沙库巴曲缬沙坦对经皮冠状动脉介入术后血管内皮功能、心肌损伤和近期预后的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(4): 821-825.
- [11] 陈福生, 孙秀成, 杨天伦. 替米沙坦对冠心病病人经皮冠状动脉介入术后心型脂肪酸结合蛋白的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(12): 1932-1934.
- [12] 杨淑娟, 梁锦荣, 李盘石, 覃炳军. 血清 cTnI、hs-CRP、NT-pro BNP 联合检测对急性心肌梗死的诊断价值[J]. 山东医药, 2020, 60(2): 75-77.
- [13] Szunerits, S., Mishyn, V., Grabowska, I. and Boukherroub, R. (2019) Electrochemical Cardiovascular Platforms: Current State of the Art and beyond. *Biosensors and Bioelectronics*, **131**, 287-298. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.02.010>
- [14] 吴宇波, 黄飞雄. 探讨对 ACS(急性冠状动脉综合征)患者在实施 PCI(经皮冠状动脉介入)治疗期间给予替格瑞洛治疗的可行性[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2020, 8(26): 56-57.
- [15] 段云鹏, 刘娜, 马志刚, 张家安. 血清 LP-PLA2、cTnI 及 LOX-1 对老年急性冠脉综合征患者早期诊断的价值分

- 析[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(13): 1636-1640.
- [16] Chapman, A.R., Fujisawa, T., Lee, K.K., *et al.* (2018) Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Heart*, **105**, 616-622. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314093>
- [17] 游志刚, 黄琳, 姜醒华. 联合检测 CRP、BNP 和 cTnI 在急性心肌梗死患者中的临床意义[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(1): 56-58.
- [18] Sethwala, A.M., Goh, I. and Amerena, J.V. (2020) Combating Inflammation in Cardiovascular Disease. *Heart, Lung and Circulation*, **30**, 197-206. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.003>
- [19] 曹亮亮, 严卫国. 心电图联合脑钠肽前体、肌钙蛋白 T 对早期急性心肌梗死的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2022, 19(2): 67-70.
- [20] Huang, H.Z., Yu, Y.R., Chen, L.L., *et al.* (2021) Independent and Joint Effects of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Hypoalbuminemia on Long-Term All-Cause Mortality among Coronary Artery Disease: A Prospective and Multi-center Cohort Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, Article No. 613. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02431-6>
- [21] 郭岑, 周白丽. 西宁地区 ACS 患者血清 APN、hs-CRP 含量与冠脉病变严重程度的关系[J]. 现代临床医学, 2020, 46(6): 419-421, 424.
- [22] 柯慧慧, 段迎春, 胡花, 等. HMGB1/TLR4 在卵巢癌中的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 2349-2353.
- [23] Davlouros, P., Xanthopoulou, I., Goudevenos, J., *et al.* (2017) Contemporary Antiplatelet Treatment in Acute Coronary Syndrome Patients with Impaired Renal Function Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiology*, **138**, 186-194. <https://doi.org/10.1159/000477798>
- [24] Jia, C., Zhang, J., Chen, H.W., *et al.* (2019) Endothelial Cell Pyroptosis Plays an Important Role in Kawasaki Disease via HMGB1/RAGE/Cathepsin B Signaling Pathway and NLRP3 Inflammasome Activation. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 778. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2021-3>
- [25] 张英武, 段军仓, 陈少泽, 瞿德涛. PCI 术对老年急性冠状动脉综合征患者血清 HMGB1 与 SAA 水平表达的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(18): 2510-2512.
- [26] Rath, D., Geisler, T., Gawaz, M. and Vogel, S. (2017) HMGB1 Expression Level in Circulating Platelets Is Not Significantly Associated with Outcomes in Symptomatic Coronary Artery Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **43**, 1627-1633. <https://doi.org/10.1159/000482026>
- [27] Raucci, A., Di Maggio, S., Scavello, F., *et al.* (2019) The Janus face of HMGB1 in Heart Disease: A Necessary Update. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 211-229. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2930-9>
- [28] Kohno, T., Anzai, T., Naito, K., *et al.* (2008) Role of High-Mobility Group Box 1 Protein in Post-Infarction Healing Process and Left Ventricular Remodelling. *Cardiovascular Research*, **813**, 565-573. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn291>
- [29] 江文科, 程卓, 李锦良, 张光平. 急性冠脉综合征患者血清 HMGB1、cTnI、BNP、hs-CRP 表达及其诊断价值[J]. 海南医学, 2020, 31(12): 1530-1533.
- [30] 高海超, 韩婷婷, 王虹. 血清 HMGB1、sCD40L 对急性冠脉综合征病情及经皮冠脉介入术预后的评估价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(9): 937-941.
- [31] 郭向伊, 刘威, 程建新. NSTEMI 患者 GRACE 评分与 cTnI、BNP、GA 水平相关性及其预测价值[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(5): 506-509.
- [32] Suzuki, T., Yamazaki, T. and Yazaki, Y. (2001) The Role of the Natriuretic Peptides in the Cardiovascular System. *Cardiovascular Research*, **513**, 489-494. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00238-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00238-3)
- [33] 何汉康, 叶巍, 陈剑, 等. 血清脑钠尿肽、氨基末端脑钠尿肽前体、血管紧张素(1-7)水平与急性冠状动脉综合征患者心功能和预后的关系[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(5): 470-474.
- [34] 李富利, 赵艳军, 于健, 王一冰. 血浆 Hcy、BNP、CK-MB 联合检测在急性冠脉综合征患者预后评价中的价值[J]. 河北医药, 2021, 43(3): 394-396, 400.
- [35] 鞠丹丹, 张玥, 国莉莉, 张艳艳. ACS 患者血清 GGT、BNP 及 CRP 水平与冠状动脉病变程度的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1): 137-140.