

# 多种心血管缺血标记物在急性冠脉综合征诊断中的应用

图尔荪古丽·多力坤<sup>1\*</sup>, 王晓迪<sup>1</sup>, 王玉玲<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第一附属医院急救创伤中心, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第一附属医院干部保健中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月20日

## 摘要

急性冠脉综合征发病急, 早期诊断及干预极其重要。目前肌钙蛋白或高敏肌钙蛋白是诊断急性冠脉综合征的早期心肌标记物, 虽然具有很高的敏感性, 但特异性低, 误诊率高。本篇对肌钙蛋白, 敏感肌钙蛋白, 髓过氧化物酶, 心型脂肪酸结合蛋白, 脂蛋白磷脂酶A2心血管缺血标记物在急性冠脉综合征诊断中价值进行综述。

## 关键词

心肌缺血标记物, 急性冠脉综合征

# The Use of Multiple Cardiovascular Ischemia Markers in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome

Tuersunguli·Duolikun<sup>1\*</sup>, Xiaodi Wang<sup>1</sup>, Yuling Wang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Emergency Trauma Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Cadre Health Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 18<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 13<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The timely diagnosis and intervention of acute coronary syndrome is crucial. Currently, troponin

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 图尔荪古丽·多力坤, 王晓迪, 王玉玲. 多种心血管缺血标记物在急性冠脉综合征诊断中的应用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11492-11498. DOI: 10.12677/acm.2023.1371606

or highly sensitive troponin is used as an early myocardial marker for diagnosis. However, while it has high sensitivity, its specificity is low, leading to a high misdiagnosis rate. This article provides an overview of the diagnostic value of various cardiovascular ischemic markers including cardiac troponin, sensitive cardiac troponin, myeloperoxidase, cardiac fatty acid binding protein, and lipoprotein phospholipase A2 in the diagnosis of acute coronary syndrome.

## Keywords

### Myocardial Ischemic Markers, Acute Coronary Syndrome

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

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)的急危症之一。发病机制目前较为清楚。在冠状动脉粥样硬化、粥样斑块基础上、斑块不稳定性增加、进而破裂或糜烂、继发引起血小板聚集、形成急性新鲜血栓。而引起斑块破裂主要原因有内皮功能失调、斑块脂质含量、局部炎症程度、不规则斑块位于易受局部剪切力影响的部位,以及血小板功能和凝血系统状态。另外,过度体力与精神压力是诱发 ACS 的易患因素[1]。血管完全闭塞即将导致 ST-段抬高性心肌梗死(STEMI),不完全闭塞或狭窄血管痉挛将导致非 ST 段抬高性急性冠脉综合征(NSTEACS),即非 ST 段抬高性心肌梗死(NSTEMI)和不稳定性心绞痛(UAP)。

## 2. ACS 诊断指标

ACS 在早期诊断主要诊断依据有典型缺血症状,首次床旁 12 导或 18 导心电图、肌钙蛋白(cTn)或敏感肌钙蛋白(hs-cTn)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。除此外心脏超声(节段性室壁活动异常)、冠状动脉 CTA 和冠状动脉造影(血管狭窄  $\geq 50\%$ )异常具有协助和确诊意义,但后者在早期诊断中施行极难[2]。其中床旁心电图作为最便捷及重要辅助检查,在早期评估中提供最早信息,在 ACS 分型,治疗方法选择中起重要作用。针对心电图未见明显演变、症状仍未缓解、高度怀疑 ACS 患者通过 0 h/1~3h 算法动态观察、以提高诊断准确性。而此算法在国内国外统一被认可的,尽管对复查时间仍未完全统一,但其基本原理是一致的[3] [4]。是基于首次浓度和 1~3 小时内第二次检测值的绝对变化[5] [6]。若条件允许,首选具有高敏感性、高特异性的敏感肌钙蛋白。若无法检测肌钙蛋白,或高度怀疑短期二次心肌梗死患者可替代 CK-MB 检测[5]。冠脉造影作为最终确诊手段,特别是对首次胸痛患者,同时给予治疗,全方面优于冠状动脉 CTA。

## 3. 心肌肌钙蛋白在 ACS 中的地位

心肌肌钙蛋白 I 或 T (cTnI/T)作为最接近理想的心肌缺血标记物,从 1900 年开始强烈推荐,将健康人群中 cTn 水平的第 99 百分位作为推荐的参考上线,并联合心电图应用于 ACS 的诊断[2]。但 cTn 在心肌损伤后 4~6 小时后才开始升高,虽然具有很高的心肌特异性,在早期其敏感性低,假阴性率高,易漏诊超早期就诊患者。更重要是心肌 cTn 在急性心血管事件后持续升高 7~10 天或更长,无法判断是否发生再次梗死。更重要的是 cTn 是心肌缺血标记物,并非 ACS 特异性诊断标记物。在没有 ACS 的情况下,

cTn 升高可能是多因素的, 包括心肌慢性缺血、壁张力和心室劳损增加、直接肌细胞创伤、儿茶酚胺过量以及可能的肾清除受损。在心肌存在可逆性损伤、无心肌缺血证据时也可被释放到血液病被检测到。

#### 4. 高敏肌钙蛋白在 ACS 中的地位

随着检测 cTn 水平应用于急性心血管病诊断中的提出, 其高灵敏度检测方法也逐渐被探究发现并逐渐替代肌钙蛋白在 ACS 诊断中的地位[7]。灵敏度检测方法有助于检测浓度低于 1 ng/L 的 cTn, 并同样将第 99 百分位作为推荐的参考上线[7], 在超早期发病就诊 ACS 患者中可更早发现升高的 cTn 水平, 更早指导临床决策。欧洲心脏病协会(ESC)、国内 2019 快速诊治指南中强烈推荐首选。根据 Gimenez 等人的说法[8], 与 hs-cTnT 相比, hs-cTnI 具有显著更高的诊断准确性。但惋惜的是, 因检测指标仍为 cTn, 因更低浓度的 cTn 被检测到, 高灵敏度、低特异性在临床指导中增加本不需要重复检测和治疗。

#### 5. 算法联合心肌标记物在 ACS 诊断中现状

在欧洲心脏病协会(ESC)2015 年[3]和 2020 年[9]指南、国内 2019 快速诊治指南[5]在 ACS 诊断中均强烈推荐 hs-cTn 与 0 h/1~3h 算法联合使用。但在 2020 年指南[9]中更强烈建议首选的 0 h/1h 算法被人质疑, 虽然更早发现或排除 ACS 势在必得, 但首先因全世界范围第二次采血很少在 1 小时, 其次根据临床经验许多患者 3~4 小时评估结果比 1~2 小时的评估结果更接近[10], 再次, hs-cTn 检测方法敏感性高, 与更高敏感性的算法结合, “假阳性”患者数量大大增加, 为明确确诊, 更多病人需要反复检测心肌标记物或住院进一步完善有创检查, 最终增加患者经济负担、导致医院科室床位紧张和医疗服务水平降低。因此不能只根据 0 h/1h 算法结果排除或诊断 ACS [11]。

#### 6. 心脏型脂肪酸结合蛋白在 ACS 诊断上应用价值

心脏型脂肪酸结合蛋白[12](heart-type fatty acid binding protein, h-FABP)是心肌细胞胞质中一种可溶性、非结合、低分子量蛋白, 具有高度心脏特异性, 在脑、肾和骨骼组织中少量存在。心肌损伤后 0.5 小时即可以速释放到血液中, 4~6 小时到达高峰, 主要经肾脏代谢排除。自从 1988 年首次有证据表明心肌受损后富含在心肌的 H-FABP 迅速释放入血后, 诸多研究进一步发现并证实在 AMI 中的敏感性和时间效益性[13] [14], 但其在胸痛患者中的效能仍存在争议[15]。H-FABP 和 cTn 之间的早期比较, 在 cTn 成为 AMI 的通用定义的一部分之前, 在早期灵敏度显示 H-FABP 远远超过 cTn, 特别是在高风险和低风险队列中出现症状发作 3 小时的患者中[16]。但 Schoenenbergerde 等人研究发现, 在胸痛后 3 小时内 H-FABP (截断值为 2.4  $\mu\text{g/l}$ )排除心肌梗死的灵敏度为 94%, 与 hs-TnT (截断值为 5 ng/l)相似[17]。同样发现, 虽然在 28 例男性 cTnI 阴性的 AMI 患者(其中 82%为 STEMI) [15]和怀疑 AMI 患者中明显症状出现后 1 小时内 H-FABP 敏感性明显高于 cTnI 和 hs-cTnT, 但同时表示随着时间的流逝, H-FABP 的敏感性逐渐降低, H-FABP 不优于 hs-cTnT 或无增益价值[17] [18]。H-FABP 与 hs-cTnT 的相关性高, 病理生理触发原理及其相似, 因此在早期 hs-cTnT 水平阴性 AMI 患者中其水平未见升高。

#### 7. 髓过氧化物酶在 ACS 诊断中应用价值

髓过氧化物酶(MPO)是亚铁血红素过氧化物酶超家族成员之一, 作为炎症因子, 富含在中性粒细胞和单核细胞中, 在生理条件下, 参与人体宿主防御[19]。当机体处于应激、炎症状态时 MPO 产生的氧化物超过机体的抗氧化能力时, 引起机体损伤特别是在血管内皮。MPO 通过在血管内皮细胞或其周围催化或消耗血管内皮的一氧化氮合酶(NOS), 通过影响一氧化氮(NO)浓度并抑制活性, 干扰 NO 对血管信号传递和舒张血管作用, 最后导致内皮功能障碍, 冠脉痉挛, 心肌缺血, 甚至心肌梗死。其次, MPO 可以与载脂蛋白 B-100 和其产生的氮化物修饰 LDL 形成 OX-LDL 和 NO<sub>2</sub>LDL, 最后被巨噬细胞摄取, 在血管内皮

形成泡沫细胞进而引起动脉粥样硬化斑块。MPO 可以通过氧化 apoA-1, 对氧磷酶等多种途径, 最终降低 HDL 的抗动脉粥样硬化作用[20] [21] [22]。粥样硬化早期粥样斑块巨噬细胞不含或含有少量 MPO, 易损或破裂斑块巨噬细胞内富含 MPO, 其分泌入血早于心肌缺血, 早于 cTn 释放[23]。特别是在存在典型症状, cTn 阴性[21] [23]或无明显 ST 段改变[19]患者中, MPO 水平明显升高。Mihir D [24]等在探究胸痛后 6 小时内 MPO 和 hs-cTnT 水平在 ACS 中的诊断的价值中, 发现 MPO 的 AUC 为 0.971, 而明显高于 hs-cTnT (AUC 为 0.797)和两项组合(AUC 为 0.904)。在临床上, 特别是在无法检测 hs-cTn 时, 避免因等待结果或假阴性而耽误病情治疗提供理论基础。而更多的研究一致表示, MPO 相对于在 ACS 诊断中价值, 在病情严重性分析和预后分析中提供更重要的价值[25]。随着 MPO 水平升高, 冠脉狭窄  $\geq 70\%$  的官腔狭窄、斑块破裂、血栓形成以及需要 PCI 干预的情况更为常见[19]。虽然 MPO 在动脉粥样硬化中的作用被研究多年, 其存在的生物特异性差异对结果的影响同样值得考虑[26]。其次, MPO 不同的检测方法, 血清被分离和留置室温时长等明显影响 MPO 水平, 因此, 不同研究方法、不同检测出方法诊断 ACS 截值不同, 但在 ACS 诊断中的价值是确定的。故建议在低温下尽快分离血浆并检测其水平或冰冻保存[27], 确保结果准确性。

## 8. 脂蛋白磷脂酶 A2 在 ACS 诊断中应用价值

脂蛋白磷脂酶 A2 (LP-PLA2)属于磷脂酶 A2 家族由巨噬细胞、淋巴细胞共同合成分泌的。血浆 LP-PLA2 大部分(80%~85%)与 LDL 结合, 小部分(15%~20%)与 HDL 结合, 与 OX-LDL 结合后活性明显增加。LP-PLA2 水解斑块中 LDL/OX-LDL 颗粒和血管内膜上的氧化磷脂产生促炎症介质, 促炎并导致细胞毒性, 促使凋亡信号, 导致内皮功能障碍, 破坏其结构和功能完整性, 减少 OX-LDL 蓄积[28]。与其他炎症因子共同参与泡沫细胞、斑块形成和纤维帽变薄, 增加斑块不稳定性, 进而引起 ACS。LP-PLA2 是炎症反应的生物标记物, 更是血管特异性炎症生物标记物[29]。与非特异性炎症标记物敏感 C-反应蛋白(hs-CRP)具有轻微相关性, 推测可能与 ACS 中不同的病理生理机制有关[30]。其水平轻微升高与斑块炎症和体积, 内皮功能障碍相关[29] [31], 易损斑块中其水平明显高于稳定斑块, 而不稳定斑块破裂进一步血栓形成是 ACS 主要发病机制[32] [33]。因破裂斑块逐渐释放 LP-PLA2, 随着 ACS 病情严重性, LP-PLA2 逐渐升高, UA 患者水平明显高于稳定性心绞痛(SAP)患者, 急性心肌梗死(AMI)患者水平明显高于 UA 患者[31] [34]。在 LP-PLA2 相关的基因多态性研究中发现 D166E 突变与 ACS 发生密切相关, 进一步推测 LP-PLA2 水平和其基因检测在早期预防 ACS 重提供新方法、新方向, 更加证明 LP-PLA2 成为 ACS 诊断和早期预防有效新型生物标记物可能性[2] [35]。

## 9. 其他心肌缺血标记物在 ACS 诊断中价值

国内外有关心肌缺血标记物在 ACS 诊断中的研究中, 除了 cTn 和 hs-cTn 外, 和肽素(copeptin), C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA), 非结合游离脂肪酸(unbound free fatty fraction, FFAu), B 型利钠肽、胱抑素 C (Cys C), 生长分化因子-15 (growth-differentiation factor-15, GDF-15), 肾上腺髓质前体中段肽(MR-pro ADM), MicroRNA, 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9), CD4 和 CD40L, 妊娠相关蛋白-A(PAPP-A)等新型心血管标记物在 ACS 诊断中作用广泛被研究。

其中和肽素(copeptin)是 ESC 表示在无法检测 cTn 是可替代标记物。和肽素是前精氨酸加压素原 C 末端的一部分, 在急性心肌梗死等急性内源性应激时早期即可释放入血, 4~12 小时后可降至正常水平。其释放动力学恰恰与肌钙蛋白相反。在 ESC 指南[9] ACS 诊断中提及的和肽素被推荐指数仅次于 hs-cTn, 具有很高的阴性预测值(NPV) [12], 与 hs-cTnT 的联合检测在排除 NSTEMI 中更为敏感[12] [36] [37] [38], 阴性预测值可高达 100% [39], 可改变目前动态监测排除 ACS 模式[40]。虽然无法替代 cTn, 但在低-中



危胸痛患者排除 ACS 中表现出巨大潜力。前期国外发起了一项多中心, 随机, 对照研究试图通过大量研究验证联合检测在安全排除 ACS 以及挖掘院前急救中的应用潜力[41]。

## 10. 联合检测在 ACS 中诊断价值

cTn 和 H-FABP 分泌高峰不同步, 早期 H-FABP 优于 cTn, 在无法检测 hs-cTn 时, 其诊断价值优于 cTn, 其组合更能填补 cTn 早期空白窗口[13], 丘江等发现, hs-cTnI 与 H-FABP 组合敏感性明显高于单项检测, 特异性高达 100%, 在诸多新型心血管标记物组合中脱颖而出[42]。而与 hs-cTn 的组合未见相同结果[17]。cTnT 和 H-FABP 的快速联合检测方法取得巨大进步, 成本低、操作简单易学、短时间内检测方法或试剂不断被推出, 能够满足无法检测 hs-cTn 的院前或急诊室需求, 值得广泛推广[43]。

## 11. 小结与展望

综上, 据 ESC 2020 年指南尽管通过 0 h/1h 计算方法可以排除 ACS, 需要对于临床高度怀疑或复发胸痛患者再进行系列的 cTn 检测[9] [10]。虽然不同性别、肾功能不全具有特异性诊断截值, 但仍未有效改善漏诊率和误诊率等问题。由于参考人群中的第 99 个百分位值和心肌肌钙蛋白的检测率因每种测定而异, 因此应提及检测试剂盒的名称或所用检测仪器作为检测参考[9]。ESC 还提出, 首选 hs-cTn, 不推荐其他心血管标记物。只有在无法检测 hs-cTn 水平时才推荐血管加压素激素原作为早期排除“心肌梗死”值额外生物标记物[9]。然而, 国内 2019 年指南[5]中表示检测 BNP 或 NT-proBNP、D-二聚体、H-FABP、及凝血、肾功等标记物检测对早期评估有一定帮助。

尽管对各种病理生理途径(包括炎症, 缺血, 心肌特异性)的标记物进行了广泛的研究, 但之前评估的任何标记物都未能显示满意诊断溢出, 令人最满意的 hs-cTn 具有较低的特异性, 与高特异性心肌缺血标记物联合检测或许提高其特异性。在 ACS 诊断中普遍公认并广泛应用的标记物有肌钙蛋白和高敏肌钙蛋白。但仍不是最理想的标记物。在理想标记物探索中不断挖掘新的心肌标记物在 ACS 诊断中的潜力。

## 基金项目

自治区区域协同创新专项(科技援疆计划)项目(2021E02068)。

## 参考文献

- [1] 王同成, 唐元升. 急性冠脉综合征的研究进展[J]. 山东医药, 2004, 44(31): 68-69.
- [2] 乌云嘎, 魏君, 常宏, 等. LP-PLA2: 预测心血管疾病的新兴标志物[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(9): 1417-1419.
- [3] Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.P., et al. (2016) 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **37**, 267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- [4] Collet, J.P., Thiele, H., Barbato, E., et al. (2021) 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *European Heart Journal*, **42**, 1289-1367.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 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] Mueller, C., Giannitsis, E., Christ, M., et al. (2016) Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction with High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Annals of Emergency Medicine*, **68**, 76-87.e4.
- [7] Dalal, J.J., Ponde, C.K., Pinto, B., et al. (2016) Time to Shift from Contemporary to High-Sensitivity Cardiac Troponin in Diagnosis of Acute Coronary Syndromes. *Indian Heart Journal*, **68**, 851-855. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.03.013>
- [8] Claeys, M.J. (2014) High-Sensitivity Troponin: Does It Predict the Shape of the Iceberg Underneath the Surface? *Eu-*

- ropean Heart Journal*, **35**, 2273-2275. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu201>
- [9] Thiele, H. and Jobs, A. (2021) ESC Guidelines 2020: Acute Coronary Syndrome without Persistent ST-Segment Elevation: What Is New? *Herz*, **46**, 3-13.
- [10] Apple, F.S., Collinson, P.O., Kavsak, P.A., *et al.* (2021) Getting Cardiac Troponin Right: Appraisal of the 2020 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. *Clinical Chemistry*, **67**, 730-735. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa337>
- [11] Kienbacher, C.L., Fuhrmann, V., van Tulder, R., *et al.* (2021) Impact of More Conservative European Society of Cardiology Guidelines on the Management of Patients with Acute Chest Pain. *International Journal of Clinical Practice*, **75**, e14133. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14133>
- [12] Szarpak, L., Lapinski, M., Gasecka, A., *et al.* (2021) Performance of Copeptin for Early Diagnosis of Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of 14,139 Patients. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **9**, Article 6. <https://doi.org/10.3390/jcdd9010006>
- [13] 边美琪, 马根山. 急性冠脉综合征生物标志物的研究[J]. 现代医学, 2017, 45(1): 157-162.
- [14] Da Molin, S., Cappellini, F., Falbo, R., Signorini, S. and Brambilla, P. (2014) Verification of an Immunoturbidimetric Assay for Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) on a Clinical Chemistry Platform and Establishment of the Upper Reference Limit. *Clinical Biochemistry*, **47**, 247-249. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.07.011>
- [15] Agnello, L., Bivona, G., Novo, G., *et al.* (2017) Heart-Type Fatty Acid Binding Protein is a Sensitive Biomarker for Early AMI Detection in Troponin Negative Patients: A Pilot Study. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **77**, 428-432. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1335880>
- [16] Goel, H., Melot, J., Krinock, M.D., *et al.* (2020) Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein: An Overlooked Cardiac Biomarker. *Annals of Medicine*, **52**, 444-461. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1800075>
- [17] Kellens, S., Verbrugge, F.H., Vanmechelen, M., *et al.* (2016) Point-of-Care Heart-Type Fatty Acid Binding Protein versus High-Sensitivity Troponin T Testing in Emergency Patients at High Risk for Acute Coronary Syndrome. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, **5**, 177-184. <https://doi.org/10.1177/2048872615570221>
- [18] Schoenenberger, A.W., Stallone, F., Walz, B., *et al.* (2016) Incremental Value of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein in Suspected Acute Myocardial Infarction Early after Symptom Onset. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, **5**, 185-192. <https://doi.org/10.1177/2048872615571256>
- [19] Ndrepepa, G. (2019) Myeloperoxidase—A Bridge Linking Inflammation and Oxidative Stress with Cardiovascular Disease. *Clinica Chimica Acta*, **493**, 36-51. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.022>
- [20] Chaikijurajai, T. and Tang, W.H.W. (2020) Myeloperoxidase: A Potential Therapeutic Target for Coronary Artery Disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **24**, 695-705. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1762177>
- [21] Li, J., Cao, T., Wei, Y., *et al.* (2021) A Review of Novel Cardiac Biomarkers in Acute or Chronic Cardiovascular Diseases: The Role of Soluble ST2 (sST2), Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2), Myeloperoxidase (MPO), and Procalcitonin (PCT). *Disease Markers*, **2021**, Article ID: 6258865. <https://doi.org/10.1155/2021/6258865>
- [22] Chen, W., Tumanov, S., Kong, S.M.Y., *et al.* (2022) Therapeutic Inhibition of MPO Stabilizes Pre-Existing High Risk Atherosclerotic Plaque. *Redox Biology*, **58**, Article ID: 102532. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102532>
- [23] 赵倩, 陈还珍. 髓过氧化物酶在心血管疾病中作用的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(6): 1021-1024.
- [24] Mehta, M.D., Marwah, S.A., Ghosh, S., *et al.* (2016) A Synergistic Role of Myeloperoxidase and High Sensitivity Troponin T in the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **31**, 75-80. <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0490-4>
- [25] Kolodziej, A.R., Abo-Aly, M., Elsawalhy, E., *et al.* (2019) Prognostic Role of Elevated Myeloperoxidase in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 2872607. <https://doi.org/10.1155/2019/2872607>
- [26] Frangie, C. and Daher, J. (2022) Role of Myeloperoxidase in Inflammation and Atherosclerosis (Review). *Biomedical Reports*, **16**, Article No. 53. <https://doi.org/10.3892/br.2022.1536>
- [27] 薄磊, 单既刚, 赵志文. 心血管疾病中髓过氧化物酶的研究进展[J]. 检验医学, 2017, 32(8): 738-743.
- [28] 王志谦, 汪晶彩. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在心血管疾病中的相关进展[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(6): 703-706.
- [29] Acar, T., Koçak, S., Cander, B., *et al.* (2016) Lipoprotein-Associated Phospholipase-A2 Can Be a Diagnostic Marker in the Early Stage Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **46**, 120-125. <https://doi.org/10.3906/sag-1412-29>

- [30] Cen, J.M., Cheng, J., Xiong, Q.Y., *et al.* (2015) Study on the Correlation between the Concentration of Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Coronary Heart Disease. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **1**, 105-109. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2015.02.009>
- [31] Zhang, H., Gao, Y., Wu, D. and Zhang, D.G. (2020) The Relationship of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity with the Seriousness of Coronary Artery Disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, Article No. 295. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01580-4>
- [32] 方顺淼, 葛兴利, 李运田, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和心型脂肪酸结合蛋白诊断急性心肌梗死的价值及与预后的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(2): 148-150.
- [33] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 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.
- [34] Yang, L., Liu, Y., Wang, S.F., Liu, T. and Cong, H.L. (2017) Association between Lp-PLA2 and Coronary Heart Disease in Chinese Patients. *Journal of International Medical Research*, **45**, 159-169. <https://doi.org/10.1177/0300060516678145>
- [35] Zhang, M.M., Zhang, C.G., Yang, C.J., Zhao, P. and Li, Y.L. (2019) The Association between the D166E Polymorphism of the Lipoprotein Associated Phospholipase A2 and Risk of Myocardial Infarction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 3960-3966.
- [36] Sebbane, M., Lefebvre, S., Kuster, N., *et al.* (2013) Early Rule Out of Acute Myocardial Infarction in ED Patients: Value of Combined High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Ultrasensitive Copeptin Assays at Admission. *The American Journal of Emergency Medicine*, **31**, 1302-1308. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.04.033>
- [37] Giannitsis, E., Slagman, A., Hamm, C.W., *et al.* (2020) Copeptin Combined with Either Non-High Sensitivity or High Sensitivity Cardiac Troponin for Instant Rule-Out of Suspected Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Biomarkers*, **25**, 649-658. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1833084>
- [38] Stengaard, C., Sørensen, J.T., Ladefoged, S.A., *et al.* (2017) The Potential of Optimizing Prehospital Triage of Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Copeptin. *Biomarkers*, **22**, 351-360. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1265008>
- [39] Kankra, M., Mehta, A., Sawhney, J.P.S., *et al.* (2022) Improving the ACS Triage-Using High Sensitivity TroponinI and Copeptin for Early 'Rule-Out' of AMI. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **37**, 449-457. <https://doi.org/10.1007/s12291-021-01015-7>
- [40] Giannitsis, E., Garfias-Veitl, T., Slagman, A., *et al.* (2022) Biomarkers-in-Cardiology 8 RE-VISITED—Consistent Safety of Early Discharge with a Dual Marker Strategy Combining a Normal hs-cTnT with a Normal Copeptin in Low-to-Intermediate Risk Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome—A Secondary Analysis of the Randomized Biomarkers-in-Cardiology 8 Trial. *Cells*, **11**, Article 211. <https://doi.org/10.3390/cells11020211>
- [41] Pedersen, C.K., Stengaard, C., Sondergaard, H., *et al.* (2018) A Multicentre, Randomized, Controlled Open-Label Trial to Compare an Accelerated Rule-Out Protocol Using Combined Prehospital Copeptin and in-Hospital High Sensitive Troponin with Standard Rule-Out in Patients Suspected of Acute Myocardial Infarction—The AROMI Trial. *Trials*, **19**, Article No. 683. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2990-z>
- [42] 丘江. 高敏肌钙蛋白 I 联合心型脂肪酸结合蛋白在诊断早期非 ST 段抬高急性冠脉综合征中的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(2): 240-242, 321.
- [43] 孙雪梅, 许强, 孙晓萌, 等. 心脏疾病标志物 cTnT 和 H-FABP 联合检测微流体测试卡的开发及评价[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1): 59-63.