

# 冠心病血浆主要标志物研究现状

赵慧辉, 王伟

(北京中医药大学, 北京市 100029)

[关键词] 内科学; 冠状动脉疾病; 血浆标志物; 综述; 心脏肌钙蛋白

[摘要] 血浆检测对患者无创, 临床易得, 对于冠心病的临床监测具有重大意义。目前, 冠心病血浆标志物主要有以下几类: (1) 心肌损伤标志物; (2) 炎症因子、黏附分子和细胞因子; (3) 血浆脂蛋白及载脂蛋白; (4) 凝血相关蛋白; (5) 其它。这些标志物从不同角度反应了冠心病的病理状态, 不断地丰富着人类对冠心病的认识。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

血浆检测对患者无创, 临床易得, 对于冠心病的临床监测具有重大意义。目前, 国内外对冠心病血浆标志物的研究较为活跃, 本文就冠心病血浆标志物的研究现状作个综述。

## 1 心肌损伤标志物——心脏肌钙蛋白

肌钙蛋白(troponin, Tn)是横纹肌功能蛋白之一, 主要由TnT、TnI、TnC三个亚基组成, 大部分以结合型形式存在于心肌丝中, 少部分以游离形式存在于细胞浆内。其中TnT及TnI是心肌特有的, 与骨骼肌无交叉反应。cTnT在心肌胞浆中含量丰富, 因其分子质量比CK-MB小, 当心肌细胞发生微小损伤时, 容易释放到血液中。检测血清cTnT对心肌的微小损伤具有较高的敏感性和特异性。研究发现, 血清cTnT阳性的不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者住院期间心脏事件的发生率显著高于cTnT阴性组<sup>[1]</sup>。TnT阳性组入院前24h内心绞痛的发作次数明显较TnT阴性组为多, 最重要一次心绞痛发作持续的时间亦明显长于TnT阴性组<sup>[2]</sup>。

肌钙蛋白I(cTnI)是近年来发现的高敏感性、高特异性、反映心脏坏死物的标志物, 对UAP的诊断及预后判断等具有重要意义。这是因为cTnI的心肌特异性最强, 在健康人的血液中几乎测不到。心肌细胞受损早期, 游离于胞浆中的cTnI快速释放入血液循环, 平均4h~6h升高, 其后以结合形式存在的cTnI不断释放入血, 18h~24h达到高峰可持续7d~10d。cTnI在诊断心肌损伤方面, 特别在微小心肌损害方面具有较高的敏感性和特异性, 可用于UAP患者临床危险度区分和预后评价。

## 2 炎症因子和黏附分子

### 2.1 高敏C反应蛋白

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是炎症的一种非特异但敏感的生物标志物<sup>[3]</sup>。大量研究发现其与心血管疾病

相关。CRP对冠心病的发病率、病死率、预后具有重要的独立预测价值。CRP本身可以促进单核细胞释放组织因子, 该因子是外源性凝血途径的重要启动因子, 其释放的增加势必加强局部血栓的形成。

### 2.2 可溶性黏附分子

细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)属于免疫球蛋白超家族, 主要在内皮细胞上表达。通过白细胞上配体CD11/CD18复合物介导单核细胞、中性粒细胞在血管壁募集的第二阶段即细胞间识别与特异性结合, 使白细胞不可逆黏附到内皮下, 最终成为泡沫细胞, 在动脉粥样硬化形成中起决定作用。血管细胞黏附因子(vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1)在单核细胞及中性粒细胞的黏附中起着类似的作用。sICAM-1、sVCAM-1等则是这一环节的关键黏附分子。ICAM-1和VCAM-1可作为斑块不稳定指标<sup>[4]</sup>。通心络胶囊能明显降低不稳定型心绞痛病人血清sICAM-1和sVCAM-1含量<sup>[5]</sup>, 是药物作用机制之一。

## 3 脂蛋白(a)

研究表明, 脂蛋白(a)与粥样斑块稳定性有关, 血浆脂蛋白(a)水平增高是冠心病的独立易患因素。由于脂蛋白(a)的载脂蛋白与纤溶酶原结构相似, 因此其水平增高有可能会抑制纤溶酶原的溶栓活性而导致血栓形成。

有学者发现, UAP患者血浆脂蛋白(a)水平高于正常对照组, 且血浆脂蛋白(a)水平与其它血脂没有相关性。认为脂蛋白(a)在UAP发病中具有一定作用, 对冠心病的诊断判断具有一定意义<sup>[6]</sup>。联合纤维蛋白原和高敏CRP等指标进行检测, 可进一步提高临床诊断率<sup>[7]</sup>。

## 4 凝血相关蛋白

### 4.1 纤维蛋白原

近年来大量临床及流行病学研究发现, 血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)水平升高是冠心病(CHD)的独立危险因素和炎症活性的标志, 并且与冠状动脉粥样硬化严重程度密切相关。Fg在UAP发病机制中占有重要地位, 可能是UAP进一步发展为急性心肌梗死的危险因素之一, 并对冠状动脉内血栓形成有一定的预测价值<sup>[8]</sup>。在非ST段抬高的急性冠状动脉综合征患者, Fg与主要心血管事件发生的风险强烈相

[收稿日期] 2007-05-22 [修回日期] 2008-03-26

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2003CB517105)

[作者简介] 赵慧辉, 1977年出生, 北京中医药大学, 医学博士, 主要从事冠心病生物学基础研究, E-mail为hh686@126.com。通讯作者王伟, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中西医结合基础研究, E-mail为wangwei26960@126.com。

关<sup>[9]</sup>。Fg 参与凝血过程,是体内重要的凝血因子,是血栓的主要成分。Fg 升高提示机体纤溶活性降低,可增加血液黏稠度,促进血小板聚集和血栓形成,增大粥样斑块,甚至堵塞管腔造成 AMI。Fg 作为血栓形成或降解的标志,可反映凝血功能和纤溶活性的改变。辛伐他汀或丹红注射液治疗后血浆 Fg 等较治疗前明显下降<sup>[10,11]</sup>。

#### 4.2 血栓前体蛋白

血栓前体蛋白(thrombusprecursorprotein, TpP)是凝血酶作用于 Fg 所产生的纤维蛋白单体彼此聚合形成的可溶性多聚体,这些多聚体最后交联成不溶性纤维蛋白而成为血栓的一部分。血栓形成的最后关键步骤是血浆中可溶性纤维蛋白单体形成,即 TpP。血浆 TpP 水平的改变,可反映体内有内皮损伤、凝血激活、TpP A 肽和 B 肽释放现象,提示存在血栓即将形成的前兆,但尚未形成血栓纤维蛋白,是血栓即将形成最直接的证据之一。TpP、磷酸肌酸激酶及其同工酶含量在 AMI 患者明显高于 UAP 患者,说明 TpP 用于这两种疾病的鉴别诊断,与磷酸肌酸激酶及其同工酶具有同样的价值<sup>[15]</sup>。

### 5 其它

#### 5.1 B 型钠尿肽

B 型钠尿肽(BNP)是在心室壁受牵张时由心室分泌的一种激素,反映心室功能。BNP 以激素原的形式分泌,然后等比例分解成 BNP 分子和 NT-proBNP,由于 NT-proBNP 代谢速度较 BNP 慢,因此,血中 NT-proBNP 浓度高于 BNP。NT-proBNP 和 BNP 作为充血性心力衰竭的危险分层和疗效判断的敏感指标已经有很多的研究加以证实。近年研究发现,NT-proBNP 对非 ST 段抬高 AMI 和 UAP 患者的预后亦有重要作用<sup>[16]</sup>。最初研究认为 NT-proBNP 只有在左心室功能下降的时候,其血浆浓度升高,而且它的浓度和 NY-HA 心脏功能分级之间有很好的对应关系,BNP 与 NT-proBNP 在慢性心力衰竭的诊断、治疗以及预后中起到的作用是划时代的<sup>[17]</sup>。然而心脏功能不是影响血浆 NT-proBNP 水平的惟一因素,近年来许多研究发现,除慢性心力衰竭外,心肌缺血同样能引起 NT-proBNP 浓度的升高。B 型钠尿肽水平随着病情加重而逐渐升高,它与心功能级别、冠状动脉的病变呈正相关<sup>[18]</sup>。在 UAP 患者,血浆 NT-proBNP 浓度与患者危险性有关<sup>[19]</sup>,高危组患者 NT-proBNP 浓度显著高于中低危组患者<sup>[20]</sup>。UAP 患者由于冠状动脉不同程度堵塞而供血不足,心肌细胞缺血、缺氧而导致一系列细胞功能改变。这种改变可以在相关辅助检查呈阳性改变或临床表现出现之前。心室细胞分泌 BNP 增多可视为一种代偿反应,因此,BNP 可作为 UAP 近期预后判断的高敏感性血液生物化学指标。

#### 5.2 血同型半胱氨酸

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一个重要中间产物。在细胞内,蛋氨酸代谢脱去甲基后形成 Hcy,正常情况下细胞外液(血浆)含量很少。如果 Hcy 的代谢发生障碍,血浆中的 Hcy 含量发生明显的改变。现研究发现 Hcy 可以影响 LDL 的氧化,增强血小板功能

促进血栓形成。血 Hcy 与心脑血管疾病的关系近年受到关注并成为研究的热点,越来越多的研究表明高 Hcy 血症是心脑血管疾病的一个独立的危险因素<sup>[21]</sup>。有学者发现 UAP 组血 Hcy 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),受试者的 UAP 发生率与高血 Hcy 水平有相关性<sup>[22]</sup>。

综上所述,冠心病的相关指标很多,然而,作为特异性标志物仍缺乏。期待更多、特异性更高的指标群的发现,对冠心病的防治起到积极的作用。

#### [参考文献]

- [1] 杨敏. 血清心肌钙蛋白 T 与不稳定型心绞痛患者预后有关[J]. 心脏杂志, 2007, 19 (2): 229.
- [2] 杨海, 梁宗夏, 钟思干, 等. 心肌钙蛋白 T 检测在不稳定型心绞痛患者中预测价值[J]. 海南医学, 2008, 19 (1): 119-120.
- [3] Mayumi S, Toshihiko I, Junichi M, et al. Relations of plasma high sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 167: 73-79.
- [4] 李超凡, 尹刚, 史春雷. 不稳定型心绞痛患者 hs-CRP、sICAM-1、sVCAM-1、MMP-9、Ps 的临床分析[J]. 河北医学, 2006, 12 (10): 980-982.
- [5] 李星群, 匡永东, 王永光. 通心络胶囊对冠心病患者可溶性细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (1): 99-100.
- [6] 张建, 王君. 脂蛋白 a 与不稳定心绞痛关系研究[J]. 海南医学, 2007, 18 (1): 17-18.
- [7] 袁洪, 阎宏伟, 桑海强, 等. 脂蛋白(a)、纤维蛋白原和高敏 C 反应蛋白联合检测在冠心病诊断中的应用价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14 (7): 607-609.
- [8] 任爱平, 杨叶, 叶阳. 不稳定型心绞痛患者凝血纤溶指标的变化[J]. 西部医学, 2007, 19 (5): 791-792.
- [9] Vicent Bod, Juan Sanchis, Angel Lla' Cer, et al. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine [J]. *Intern J Cardiol*, 2005, 98: 277-283.
- [10] 王峻, 姜德谦, 方臻飞, 等. 早期辛伐他汀治疗对不稳定型心绞痛患者凝血纤溶及高敏 C 反应蛋白水平的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14 (4): 351-352.
- [11] 王津文, 史卫国, 毕建亭. 丹红注射液对不稳定型心绞痛病人炎症反应物及纤溶活性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5 (8): 673-675.
- [12] 褚俊, 何晓东, 叶书来, 等. 急性心肌梗死与不稳定型心绞痛患者血栓前体蛋白和肌酸激酶的检测[J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (2): 165-166.
- [13] Galvani M, Ottani F, Olt rona L, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2004, 110: 128-134.
- [14] McCullough PA, Hollander J E, Nowak RM, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B type natriuretic peptide in the emergency department [J]. *Acad Emerg Med*, 2003, 10 (3): 198-204.
- [15] 赵季红, 陈少伯, 柴小红, 等. 冠心病心绞痛患者血浆 B 型钠尿肽的临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (5): 642-643.
- [16] 于靖, 任文林. 不同性别心绞痛患者肌钙蛋白 I 和脑钠尿肽检测的临床意义[J]. 中国心血管杂志, 2007, 12 (6): 427-429.
- [17] 姚海木, 张晓霞, 韩智红. NT-proBNP 在不稳定型心绞痛患者危险分层中的作用[J]. 医学临床研究, 2007, 24 (7): 1118-1120.
- [18] 李莉英, 姜德谦, 刘赵云, 等. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸及亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (2): 210-214.
- [19] 叶辉, 周向京, 田耕, 等. 血同型半胱氨酸与不稳定型心绞痛关系的研究[J]. 中国医药, 2006, 1 (10): 577-578.

(此文编辑 胡必利)