

急性冠状动脉综合征生物标志物的研究现状

唐 锴^{1,2}, 帅 壮^{1,2}, 李宗宇^{1,2}, 绉璐蔚^{1,2}, 苟峻琦^{1,2}, 王玉泉^{1,2}, 吕 湛^{1,2}

(1. 川北医学院临床医学系, 四川省南充市 637000; 2. 川北医学院第一附属医院心内科, 四川省南充市 637000)

[关键词] 冠心病; 急性冠状动脉综合征; 心脏生物标志物

[摘 要] 随着冠心病发病率的逐年升高, 人们对急性冠状动脉综合征生物标志物的研究也不断深入。目前临床上常用于诊断急性冠状动脉综合征的生物标志物有肌红蛋白、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白、高敏肌钙蛋白等。越来越多的生物标志物被发现可用于急性冠状动脉综合征的早期诊断、风险分层和预后评估。目前研究发现的心脏生物标志物按其产生机制和生理效应分为心肌细胞损伤生物标志物、内皮细胞相关生物标志物、生物机械应变标志物、炎症因子相关标志物等几大类, 文章对该领域近年来研究进展进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research status of biomarkers for acute coronary syndrome

TANG Kai^{1,2}, SHUAI Zhuang^{1,2}, LI Zongyu^{1,2}, ZHOU Luwei^{1,2}, GOU Jungqi^{1,2}, WANG Yuquan^{1,2}, LYU Zhan^{1,2}

(1. Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000)

[KEY WORDS] coronary heart disease; acute coronary syndrome; cardiac biomarkers

[ABSTRACT] With the incidence rate of coronary heart disease increasing year by year, the research on biomarkers of acute coronary syndrome has been deepened. At present, the clinical biomarkers commonly used in the diagnosis of acute coronary syndrome are myoglobin, creatine kinase isoenzyme, troponin, hypersensitive troponin and so on. More and more biomarkers have been found to be useful for early diagnosis, risk stratification and prognosis evaluation of acute coronary syndrome. According to the mechanism and physiological effect of cardiac biomarkers, they can be divided into myocardial cell injury biomarkers, endothelial cell related biomarkers, biomarkers of biological mechanical strain, inflammatory factor related biomarkers and so on. This paper reviews the research progress in this field in recent years.

根据世界卫生组织的报告, 中国地区的冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)发病率逐年上升^[1]。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的早期诊断和及时救治, 是降低死亡率的关键, 而心脏生物标志物在急性冠状动脉综合征的诊断、治疗和预后评估中起着非常重要的作用^[2]。

1 心肌梗死生物标志物

心脏生物标志物用于诊断急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)已超过半个世纪。Karmen 等^[3]于 1954 年首次报道了 AMI 患者的天冬

氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高。AST 是临床实践中使用的第一个心脏生物标志物。现已知道这种酶广泛存在于肝脏、骨骼肌、红细胞和许多其他组织中, 而非心脏特异性的, 但是 Karmen 等^[4-5]的这一发现开创了心肌损伤生物标志物领域的研究。随后, 敏感性更高的肌酸激酶(creatine kinase, CK)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)相继被发现, 但由于其广泛存在于横纹肌损伤和肝脏疾病患者, 心肌特异性仍然较低, 逐渐被临床淘汰。肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)被鉴定为具有更高诊断准确性的生物标志物, 但 CK-MB 用于诊断 AMI 仍然缺乏特异性。

2000 年, 心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)

[收稿日期] 2020-02-04

[修回日期] 2020-12-28

[基金项目] 四川省科技计划项目(2020YJ0381)

[作者简介] 唐锴, 硕士研究生, 主要从事冠心病研究, E-mail 为 doctor_tk@163.com。通信作者吕湛, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病研究, E-mail 为 doctor_lz@163.com。

取代 CK-MB, 成为诊断心肌梗死的首选生物标志物。cTn 在心肌发生不可逆损伤时释放入血, 它具有心肌组织高度特异性, 可以准确诊断出仅有缺血性胸痛或仅有局部缺血心电图变化的心肌梗死。研究证明, cTn 是比 CK、CK-MB、肌红蛋白更敏感、更特异的心肌细胞损伤标志物^[6]。但 cTn 在心肌损伤 12 h 后才能达到峰值, 这使其用于早期诊断 ACS 存在不足。随着临床对 ACS 早期诊断的迫切需求, 高敏肌钙蛋白 (high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTn) 应运而生。与传统的 cTn 检测相比, hs-cTn 检测提高了 AMI 早期诊断的准确性, 减少了肌钙蛋白盲间隔, 并制定出 hs-cTn 用于 AMI 的快速排除或早期诊断的新策略^[7]。2015 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 指南中指出, 在所有疑似非 ST 段抬高的 ACS 患者中都必须测量心肌细胞损伤的生物标志物, 优先选择 hs-cTn^[8]。多中心的研究表明 hs-cTn 的测定大大提高了 AMI 诊断的准确性。为了将急性心肌梗死与其他原因胸痛区分开来, 推荐连续测量^[9-10]。但是除 ACS 和缺血性心肌损伤外, 临床上还有一些情况也可能导致 cTn 升高, 包括败血症、脑血管意外、心脏毒性药物、肾衰竭、横纹肌溶解、呼吸衰竭、过度劳累、超过 30% 体表面积烧伤、一氧化碳中毒、心肌病、心内膜炎、心肌炎、心力衰竭等, 葱环类、曲妥珠单抗类等心脏毒性药物的使用也可导致 cTn 升高^[11]。

除此之外, 临床上常用的标志物还有肌红蛋白, 它是一种低分子量的细胞质血红蛋白, 对心脏坏死的特异性较 cTn 低, 在骨骼肌疾病或慢性肾脏疾病等非心脏疾病中, 其表达也可能上调^[12-13]。肌红蛋白和肌钙蛋白联合使用能显著提高临床医生对高危人群的识别能力^[14]。

2 心肌细胞损伤生物标志物

2.1 心肌肌球蛋白结合蛋白 C

心肌肌球蛋白结合蛋白 C (cardiac myosin-binding protein C, cMyC) 是由 Offer 等^[15]在 1973 年发现的心肌损伤生物标志物。cMyC 在肌肉中存在三种亚型, 其中一种在心肌细胞中表达, 另外两种亚型都在骨骼肌中表达。已有研究证实心肌细胞损伤后循环中 cMyC 比 cTnT 更早释放入血, 这使得 cMyC 在早期诊断 ACS 成为可能^[16]。Kaier 等^[17]在研究中发现 AMI 患者中 cMyC 浓度明显高于非 AMI 患者, 并且在 AMI 早期阶段 cMyC 比 hs-cTnI 更具有动态性的上升特点。预测 3 年死亡方面, cMyC 与

hs-cTnT 相似, 明显优于 hs-cTnI 和 cTnI^[18]。由此可见, cMyC 已经具备早期分类 ACS 患者及预测 AMI 患者预后的能力, 但是目前仍缺乏大规模的临床应用。

2.2 心脏型脂肪酸结合蛋白

心脏型脂肪酸结合蛋白 (heart-type fatty acid binding protein, H-FABP) 是一种参与心肌脂肪酸代谢的低分子量蛋白。一旦心肌出现损伤, 它会迅速从心肌细胞释放到体循环中, 最终被肾脏清除。因此血清 H-FABP 的水平可在一定程度上反映心肌细胞的损伤^[19]。据 Kleine 等^[20]研究发现 AMI 患者 H-FABP 血浆浓度在发生 AMI 后不到 3 h 就明显升高, 并在出现症状后 20 h 内, H-FABP 就恢复到基线水平。Ecollan 等^[21]在 AMI 患者血清中测试了 H-FABP、CK-MB 和 cTnI 的水平, 发现 H-FABP 的敏感性明显优于其他标志物。Vupputuri 等^[22]对急性缺血性胸痛患者进行了评估, 他们发现胸痛 6 h 内 H-FABP 的敏感性远远优于 cTnI 和 CK-MB, 并提出 H-FABP 是 AMI 早期诊断高度敏感的生物标志物。总之 H-FABP 应用前景很好, 然而在广泛应用于临床之前, 还需要开发出更灵敏、快捷、经济的检测方法。

3 内皮细胞相关生物标志物

3.1 内皮细胞特异性分子

内皮细胞在 CAD 的发展中起关键作用, 内皮细胞正常平衡的破坏、血管结构的改变和功能异常是 AMI 发生和发展的重要因素^[23]。内皮细胞特异性分子 1 (endothelial cell-specific molecule 1, ESM-1) 是由血管内皮细胞分泌的可溶性硫酸皮肤蛋白聚糖^[24], 已有研究发现在 ACS 患者的血清中 ESM-1 水平明显增加^[25]。Tadziec 等^[26]研究表明降低 ESM-1 水平可能改善内皮功能, 从而降低动脉粥样硬化的风险。Qiu 等^[27]纳入 216 名 AMI 患者和 60 名非 AMI 患者, 通过改良的 Gensini 狭窄评分系统评估 AMI 的严重程度, 发现 AMI 组血清 ESM-1 水平和高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 水平都升高。但是在 AMI 患者中, 血清 ESM-1 水平与 hs-CRP 水平、Gensini 评分之间都没有显著相关性。结果表明, 血清 ESM-1 水平可能是 AMI 患者内皮功能障碍新的生物标志物。

4 生物机械应变标志物

4.1 脑钠肽和氨基末端脑钠肽前体

脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 是 1988

年日本学者 Subon 发现的一种激素,它由心肌细胞在心室所受压力增大或是牵扯情况下释放,氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)比 BNP 的半衰期更长、稳定性更好^[28]。研究证明 BNP 和 NT-proBNP 在心血管疾病中的发展及预后中起重要作用,它们是国内外心衰指南均推荐的心力衰竭首选生物标志物^[1]。Goyal 等^[29]研究左心室收缩功能正常的非 ST 段抬高型 ACS 患者血清 BNP 水平与血管病变相关性,发现随着病变血管数量的增加,BNP 水平明显上升。由此证明 BNP 水平在即使没有左心室收缩功能障碍的非 ST 段抬高型 ACS 患者中仍然升高,高水平的 BNP 可以预测血管病变严重程度。Kvisvik 等^[30]综合评估了非 ST 段抬高型 ACS 患者的 NT-proBNP 和 hs-cTn 血清水平与主要不良心血管事件,发现相对于 hs-cTn, NT-proBNP 作为长期预后的指标更具优势。

4.2 和肽素

和肽素(copeptin)是精氨酸加压素的促激素,与 H-FABP 相似,心肌损伤后和肽素水平迅速升高,随后迅速下降^[31]。2015 年 ESC 指南中,推荐用于诊断非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)的标志物中除了 cTn 以外,和肽素是唯一的生物标志物^[8]。一项多中心的前瞻性研究共纳入 2 294 名可疑 ACS 患者,结果证实和肽素和 cTn 对疑似 ACS 患者的双重测量排除标准可以缩短患者在急诊科的停留时间,且没有任何的安全隐患,并且和肽素水平升高与 30 天全因死亡率相关,和肽素提供了与 cTn 互补的预后信息^[32]。Yildirim 等^[33]将首次接受经皮冠状动脉介入治疗的 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者分为造影剂肾病组和非造影剂肾病组,造影剂肾病组和肽素水平明显高于非造影剂肾病组,该结果表明,和肽素水平是 STEMI 患者发生造影剂肾病的预测指标。Cakmak 等^[34]对院外非创伤性心脏骤停患者的体内和肽素水平进行研究,发现患者体内和肽素水平明显高于健康组,存活时间超过 24 h 者与 24 h 内死亡者相比,血清和肽素水平明显较低,提示和肽素水平可以引导院外非创伤性心脏骤停患者接受心肺复苏的决策,并且能够反映非创伤性院外心脏骤停患者的短期预后。虽然和肽素在 ACS 患者中的早期诊断、预后判断中都是一个非常有潜力的生物标志物,但是其诊断 ACS 还缺乏特异性,还需更多研究来证明它在临床应用的价值。

4.3 致癌抑制因子 2

致癌抑制因子 2(suppressor of tumorigenicity 2, ST2)是白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)受体家族成员。心肌细胞机械应力增加时 ST2 血清水平会升高。ST2 有两种亚型:可溶性 ST2(soluble isoform of ST2, sST2)和膜结合受体 ST2(transmembrane isoform ST2, ST2L)。2017 年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会指南纳入 sST2 用于急性和慢性心力衰竭患者的风险分层^[35]。一项前瞻性研究发现 AMI 患者体内 sST2 水平明显升高,高水平的 sST2 会导致死亡风险及心衰风险增加, sST2 是 AMI 患者的预测指标,提示在对 AMI 患者危险分层时应该考虑纳入 sST2 指标^[36]。另一项前瞻性观察性研究发现 ACS 发生 1 年后的稳定型冠心病患者体内 hs-CRP 和 NT-proBNP 的变异性较大,而 ST2 的患者体内变异性较低,ST2 可能是稳定型冠心病患者个性化风险预测的有用生物标志物^[37]。sST2 的血浆水平在心脏病、肺部疾病、烧伤和移植物抗宿主病等疾病中都会升高,因此 sST2 对心脏疾病诊断缺乏特异性,还需要大量的基础研究明确 sST2 的来源,才能更好的应用于临床。

5 炎症因子相关标志物

5.1 C 反应蛋白

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在机体受到感染或损伤时血浆中水平急剧上升,是临床上常用的炎症标志物。已有研究证明 CRP 是心脏死亡、AMI 和充血性心力衰竭的预测因子^[1]。一项单中心前瞻性研究共纳入 10 724 名接受经皮冠状动脉介入治疗的患者,结果发现 hs-CRP 与 CAD 严重程度呈正相关,高水平的 hs-CRP 与主要不良心血管事件发生率呈正相关,据此得出 hs-CRP 可以作为 CAD 严重程度的生物标志物,而且有助于风险分层^[38]。Zhuang 等^[39]通过孟德尔随机研究探讨 hs-CRP 与冠心病的因果关系,发现 hs-CRP 是冠心病发生的预测指标。同时 Xie 等^[40]发现高尿酸血症患者血清中的 hs-CRP 水平高,发生冠心病风险相对较高。hs-CRP 作为临床上常用炎症指标,能够提示 CAD 的严重程度,帮助临床医师风险分层和预后评测。

5.2 生长分化因子 15

生长分化因子 15(growth differentiation factor 15, GDF-15)是转化生长因子超家族的应激反应成

员。心血管事件的发生率与 GDF-15 的水平呈正相关^[41],表明 GDF-15 可作为心血管疾病的标志物。荟萃分析显示,高水平的 GDF-15 可能会增加心血管患者的死亡风险^[42]。Bodde 等^[43]对接受经皮冠状动脉介入治疗的 STEMI 患者进行研究发现,STEMI 患者入院时 GDF-15 水平与 10 年全因死亡率独立相关,是冠心病全因死亡率的独立预测因子,同时与其他生物标志物(如 NT-proBNP、CRP)联用可以增加其在临床上提供预后信息的价值。

5.3 白细胞介素 6

白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)由 IL-6 基因编码,并由巨噬细胞和 T 细胞分泌^[31]。Kaminska 等^[44]研究证明 IL-6 和 CRP 在 ACS 患者体内水平明显升高。一项大型的纳入 15 828 名冠心病患者的研究^[45]发现 IL-6 与稳定型冠心病患者的主要不良心血管事件、全因死亡率风险相关。SOLID-TIMI 52 试验^[46]发现在 ACS 发生后,IL-6 浓度与心血管不良结局有关,并且独立于已建立的风险预测因子和其他生物标志物。

6 结 语

生物标志物的测量已成为心血管疾病诊疗当中不可或缺的部分,尽管有大量新型生物标志物出现,但目前只有少数生物标志物常规用于临床。心肌细胞损伤标志物如:H-FABP、cMyC 在心肌细胞损伤早期即释放入血,因此可能在心肌梗死的早期诊断中提供帮助。NT-proBNP 被用作诊断心力衰竭的生物标志物。高水平的和肽素提示患者发生造影剂肾病的可能性。CRP 与 GDF-15 等炎症因子相关标志物可用于评估心脏病患者预后的指标。IL-6 作为一种预测心血管不良结局的风险因子,若将 IL-6 作为治疗的靶点,可能会改变心血管不良结局。随着分子研究水平的发展以及检验水平的提升,越来越多的生物标志物将被用于临床,使患者能够得到更精准的治疗。

[参考文献]

- [1] Wang XY, Zhang F, Zhang C, et al. The biomarkers for acute myocardial infarction and heart failure[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 2018035.
- [2] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [3] Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood[J]. J Clin Invest, 1955, 34(1): 126-131.
- [4] Nowakowski JF. Use of cardiac enzymes in the evaluation of acute chest pain[J]. Ann Emerg Med, 1986, 15(3): 354-360.
- [5] Troponin T and myocardial damage[J]. Lancet, 1991, 338(8758): 23-24.
- [6] Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update[J]. Eur Heart J, 2014, 35(9): U13-552.
- [7] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. Kardiolog, 2018, 76(10): 1383-1415.
- [8] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 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)[J]. Eur Heart J, 2016, 37(3): 267-315.
- [9] Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. Eur Heart J, 2014, 35(6): 365.
- [10] Shah AV, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study[J]. Lancet, 2015, 386(10012): 2481-2488.
- [11] Sternberg M, Pasini E, Chen-Scarabelli C, et al. Elevated cardiac troponin in clinical scenarios beyond obstructive coronary artery disease[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 7115-7125.
- [12] Rebalka IA, Hawke TJ. Potential biomarkers of skeletal muscle damage[J]. Biomark Med, 2014, 8(3): 375-378.
- [13] Zager RA. Marked protection against acute renal and hepatic injury after nitrated myoglobin + tin protoporphyrin administration[J]. Transl Res, 2015, 166(5): 485-501.
- [14] Chen Y, Tao Y, Zhang L, et al. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction[J]. Postgrad Med J, 2019, 95(1122): 210-216.
- [15] Kaier TE, Alaour B, Marber M. Cardiac myosin-binding protein C-from bench to improved diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(2): 221-230.
- [16] Baker JO, Tyther R, Liebetrau C, et al. Cardiac myosin-binding protein C: a potential early biomarker of myocardial injury[J]. Basic Res Cardiol, 2015, 110(3): 23.
- [17] Kaier TE, Anand A, Shah AS, et al. Temporal relationship between cardiac myosin-binding protein C and cardiac troponin I in type 1 myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2016, 62(8): 1153-1155.
- [18] Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, et al. Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2017, 136(16): 1495-1508.
- [19] Rezar R, Jirak P, Gschwandtner M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and its role as a biomarker in heart failure: what do we know so far? [J]. J Clin Med, 2020, 9(1): 164.
- [20] Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, et al. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial

- infarction in man [J]. *Mol Cell Biochem*, 1992, 116 (1/2): 155-162.
- [21] Ecollan P, Collet JP, Boon G, et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 119 (3): 349-354.
- [22] Vupputuri A, Sekhar S, Krishnan S, et al. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain [J]. *Indian Heart J*, 2015, 67 (6): 538-542.
- [23] Smolders VF, Zodda E, Quax PH, et al. Metabolic alterations in cardiopulmonary vascular dysfunction [J]. *Front Mol Biosci*, 2018, 5: 120.
- [24] Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan--a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension; a pilot study [J]. *Angiology*, 2014, 65 (9): 773-777.
- [25] Kose M, Emet S, Akpinar TS, et al. Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study [J]. *Angiology*, 2015, 66 (8): 727-731.
- [26] Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, et al. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37 (2/3): 103-115.
- [27] Qiu CR, Fu Q, Sui J, et al. Serum endothelial cell-specific molecule 1 (endocan) levels in patients with acute myocardial infarction and its clinical significance [J]. *Angiology*, 2017, 68 (4): 354-359.
- [28] Wong PC, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides [J]. *Adv Physiol Educ*, 2017, 41 (2): 179-185.
- [29] Goyal BM, Sharma SM, Walia M. B-type natriuretic peptide levels predict extent and severity of coronary artery disease in non-ST elevation acute coronary syndrome and normal left ventricular function [J]. *Indian Heart J*, 2014, 66 (2): 183-187.
- [30] Kvisvik B, Mørkrid L, Røsjo H, et al. High-sensitivity troponin T vs I in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis [J]. *Clin Chem*, 2017, 51 (3): 395-407.
- [31] Lyngbakken MN, Myhre PL, Rosjo H, et al. Novel biomarkers of cardiovascular disease: applications in clinical practice [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56 (1): 33-60.
- [32] Giannitsis E, Clifford P, Slagman A, et al. Multicentre cross-sectional observational registry to monitor the safety of early discharge after rule-out of acute myocardial infarction by copeptin and troponin: the Pro-Core registry [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (7): e028311.
- [33] Yildirim E, Cabbar AT. Association between copeptin and contrast-induced nephropathy in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Rev Port Cardiol*, 2019, 38 (12): 873-879.
- [34] Cakmak S, Sogut O, Albayrak L, et al. Serum copeptin levels predict the return of spontaneous circulation and the short-term prognosis of patients with out-of-hospital cardiac arrest: a randomized control study [J]. *Prehosp Disaster Med*, 2020, 35 (2): 120-127.
- [35] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (6): 776-803.
- [36] Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, et al. Prognostic value of soluble ST2 after myocardial infarction: a community perspective [J]. *Am J Med*, 2017, 130 (9): 1112E9-1112E15.
- [37] Van Den Berg VJ, Umans V, Brankovic M, et al. Stabilization patterns and variability of hs-CRP, NT-proBNP and ST2 during 1 year after acute coronary syndrome admission: results of the BIO-MArCS study [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58 (12): 2099-2106.
- [38] Liu Y, Jia SD, Yao Y, et al. Impact of high-sensitivity C-reactive protein on coronary artery disease severity and outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *J Cardiol*, 2020, 75 (1): 60-65.
- [39] Zhuang Q, Shen C, Chen Y, et al. Association of high sensitive C-reactive protein with coronary heart disease: a Mendelian randomization study [J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20 (1): 170.
- [40] Xie M, Xie D, Yang Y, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged and elderly Chinese people with hyperuricaemia and risk of coronary heart disease: a cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (10): e028351.
- [41] Wang X, Chen LL, Zhang Q. Increased serum level of growth differentiation factor 15 (GDF-15) is associated with coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Ther*, 2016, 34 (3): 138-143.
- [42] Xie S, Lu L, Liu L. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: a Meta-analysis of prospective studies [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42 (5): 513-523.
- [43] Bodde MC, Hermans M, Van Der Laarse A, et al. Growth differentiation factor-15 levels at admission provide incremental prognostic information on all-cause long-term mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiol Ther*, 2019, 8 (1): 29-41.
- [44] Kamińska J, Koper OM, Siedlecka-Czykier E, et al. The utility of inflammation and platelet biomarkers in patients with acute coronary syndromes [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25 (7): 1263-1271.
- [45] Held C, White HD, Stewart RH, et al. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: experiences from the STABILITY (stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (10): e005077.
- [46] Fanola CL, Morrow DA, Cannon CP, et al. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: observations from the SOLID-TIMI 52 (stabilization of plaque using darapladib-thrombolysis in myocardial infarction 52) trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (10): e005637.