

• 综 述 •

非酶类生物标志物在心肌损伤中的应用进展

宋焰桃¹ 综述, 胡安群² 审校

1. 安徽省桐城市人民医院检验中心, 安徽桐城 231400; 2. 安庆市立医院检验科, 安徽安庆 246003

摘 要:急性冠状动脉综合征(ACS)是一组急性心肌缺血引起的临床综合征, 给人类生命健康带来极大威胁, 而急性心肌梗死(AMI)是 ACS 中最严重的一种, 具有进展快、预后差、死亡率高的特点。心肌损伤标志物的应用对早期诊断和及时治疗 AMI 具有重要的意义。每种标志物诊断 AMI 的时间窗和诊断效能有所差异, 该文综述了非酶类生物标志物在心肌损伤中的应用进展, 以期为准、及时诊断 AMI 并进行预后评估提供理论依据。

关键词:急性冠状动脉综合征; 急性心肌梗死; 心肌损伤; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.022

中图法分类号:R541.4; R446.1

文章编号:1673-4130(2023)08-1007-07

文献标志码:A

Application progress on non-enzymatic biomarkers in myocardial injury

SONG Yantao¹, HU Anqun²

1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Tongcheng, Tongcheng, Anhui 231400, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Anqing Municipal Hospital, Anqing, Anhui 246003, China

Abstract: Acute coronary syndrome (ACS) is a group of clinical syndromes caused by acute myocardial ischemia, which poses a great threat to human life and health. Acute myocardial infarction (AMI) is the most serious kind of ACS, with rapid progress, poor prognosis and high mortality. The application of myocardial injury markers is of great significance for early diagnosis and timely treatment of AMI. The release time window and diagnostic efficacy of each marker are different. This paper reviews the application progress of non-enzymatic biomarkers in myocardial injury, in order to provide theoretical basis for accurate and timely diagnosis of AMI and the evaluation of its prognosis.

Key words: acute coronary syndrome; acute myocardial infarction; myocardial injury; biomarker

冠状动脉病变是全球临床死亡最常见病因^[1], 2019 年中国冠心病(CHD)患者达 1 100 万例^[2]。急性冠状动脉综合征(ACS)是冠状动脉斑块不稳定继发血栓而引起的急性心肌缺血综合征^[3], 而急性心肌梗死(AMI)是其中最严重的一种, 其进展快, 如果诊断和治疗不及时, 将危及患者生命, 影响预后。AMI 发病率极高, 美国每年约有 90 万新增或复发 AMI 病例^[4]。由于心电图诊断 AMI 的灵敏度和特异度较低, 欧洲心脏病学会(ESC)和美国心脏病学会(ACC)制订了 AMI 的诊断标准, 患者至少满足以下两项: 典型胸痛症状、心脏标志物水平特征性升高或先升高后降低, 或具有符合 AMI 诊断的心电图改变^[5]。心肌细胞膜的损伤导致心肌酶类和蛋白质释放到外周血, 它们被临床广泛作为诊断心肌损伤的可靠生物标志物^[6]。自 1954 年天门冬氨酸氨基转移酶(AST)作为 AMI 的诊断标志物后, 多种血清酶如乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)^[7-8]、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)^[9]、糖原磷酸化酶同工酶脑型(GPBB)^[10]、髓过氧化物酶(MPO)^[11]、基质金属蛋白酶(MMP)亚型 2 与亚型 9^[12]、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)^[13], 以及相应同工酶被临床陆续用于评估心肌损伤。除血

清酶外, 多种非酶物质是诊断心肌损伤的良好标志物。目前尚无一种标志物可完全满足临床需求, 一般运用多个指标联合检测, 综合分析^[14]。本文综述了非酶类生物标志物在心肌损伤中的应用, 以期为准、及时诊断 AMI 并对其预后做出评估提供理论依据。

1 蛋白、肽类、氨基酸类标志物

1.1 肌红蛋白(Mb) Mb 是一种单体血红素蛋白, 呈紧密球形, 含 153 个氨基酸(AA)残基, 由珠蛋白和一个血红素辅基构成。血红素是铁卟啉化合物, Fe^{2+} 的 1 个配位键与 O_2 可逆结合, 通过储存和运输氧气到心肌细胞内的线粒体以维持氧化磷酸化^[15]。Mb 的结构蛋白与血红蛋白的 α 链相似, 相对分子质量仅为 16.7×10^3 。Mb 主要分布于骨骼肌(使肌肉颜色呈现棕红色)与心肌细胞的细胞质中, 其中心肌组织 Mb 含量较为丰富。心肌损伤后 Mb 迅速释放入血液循环, 在急性事件最初 30 min 内其水平由于快速动力学而升高, 所有 AMI 患者血中 Mb 水平在 6~10 h 内均升高, 12 h 达高峰, 血清或尿中 Mb 水平升高是诊断 AMI 的灵敏标志物, 是心肌和全身肌肉损伤的重要生化指标^[16], 但骨骼肌损伤、多发性心肌炎、急慢性肾衰竭等均可引起 Mb 水平升高, 因而 Mb 特异度较

低。如急性胸痛超过 8 h 而 Mb 水平未出现异常,即可排除 AMI 的可能。因此, Mb 可作为排除 AMI 的重要标志物。血中 Mb 清除迅速, 24 h 内恢复正常,有助于观察有无再梗死及扩展。

1.2 心肌肌钙蛋白(cTn) 肌钙蛋白(Tn)是骨骼肌和心肌的结构蛋白,心脏通过调节肌动蛋白和肌球蛋白的钙依赖作用使肌肉收缩。cTn 由 3 种球形亚基组成,分别是 cTnC(与钙离子结合,相对分子质量 18×10^3)、cTnI[肌原纤维三磷酸腺苷(ATP)酶的抑制性亚单位,阻断肌动蛋白-肌球蛋白相互作用,相对分子质量为 22×10^3]和 cTnT(与原肌球蛋白结合,相对分子质量为 37×10^3)。cTnT 和 cTnI 是心肌细胞特有的抗原,与骨骼肌中 Tn 完全不同,包括编码基因与氨基酸序列,可用于特异性诊断 ACS。cTnC 与骨骼肌中 Tn 亚型相同,无心脏特异性。每克心肌 cTnC 含量为肌酸激酶同工酶(CK-MB)的 13~15 倍,因而 cTn 比 CK-MB 灵敏度更高,当 <1 g 的心肌组织损伤,尽管 CK-MB 水平正常,但外周血 cTn 水平已升高。因此,ACC 和 ESC 认为 cTn 是诊断 AMI 的重要生化标志物。急性心肌损伤后血液 cTn 水平 2~4 h 内升高,24 h 内达到峰值。肌原纤维降解出 cTn 时间长,血液 cTn 在 2~3 周内可达到高水平,兼有 CK-MB 水平升高较早和乳酸脱氢酶(LDH)1 水平升高时间窗长的优点。临床上以血中高敏感 cTnT 和 cTnI 水平高于健康人群参考上限第 99 百分位值作为诊断心肌损伤的一个标准^[17-18]。心肌损伤灵敏度、特异度最高的生物标志物是 cTn 测定^[19],其被认为是实验室诊断 AMI 的“金标准”。由于 cTn 水平在 AMI 后 2~4 h 才开始升高,故早期诊断 AMI 较难^[20]。cTnI 和 cTnT 均与心血管疾病死亡和心力衰竭密切相关。相对于常规方法测定 cTn,高敏感 cTn 采用化学发光或荧光免疫方法,可检测到微小的 cTn 水平变化,用于诊断 AMI 及评估预后灵敏度更高。

1.3 心脏型脂肪酸结合蛋白(hFABP) 脂肪酸结合蛋白是一组负责脂肪酸和亲脂性物质进出细胞的蛋白质,存在于多种组织中,家族成员目前已知有 12 种,在哺乳动物中至少发现 9 种,根据组织表达特异性分别命名,其中 hFABP 也称为 FABP3。hFABP 含 132 个 AA,相对分子质量为 15×10^3 ^[21],可结合两个脂肪酸分子运输至细胞内,确保心肌能量供应。另外,长链脂肪酸经 hFABP 运输至细胞代谢后可防止其脂质毒性^[22],尤其是缺血期间长链脂肪酸水平高时。hFABP 是心脏含量最丰富的非酶蛋白质之一,主要位于心室内,具有高度心脏特异性。心肌损伤早期,心肌缺血缺氧使脂肪酸功能性增加,刺激心肌细胞释放 hFABP 增加。同时,心肌缺血缺氧增加细胞膜通透性,细胞质中 hFABP 因相对分子质量小,可迅速穿透细胞膜,使血液 hFABP 水平增加。心肌损伤

0~3 h 后,血液 hFABP 水平显著升高,6~8 h 达高峰,12~24 h 后逐渐恢复正常,血液 hFABP 水平可用于心肌损伤的早期诊断,较传统心肌标志物具有更高的特异度和灵敏度^[10]。急诊患者症状出现后 4 h 内, hFABP 对 AMI 的诊断准确率高与其他心脏标志物^[23],hFABP 检测可以弥补急性胸痛患者早期 cTn 检测的不足。床旁快速检测 hFABP,可在 10~15 min 获得结果,但无法达到高灵敏度 cTnI 的诊断效能。因 hFABP 代谢主要受肾脏影响,应与其他指标综合分析。

1.4 缺血修饰清蛋白(IMA) 清蛋白是一种单链多肽,含 585 个 AA 残基,分子呈椭圆形,有 17 个二硫键,相对分子质量约 66×10^3 。清蛋白由肝脏合成,是人体血浆中最主要的蛋白质,主要功能是维持血浆胶体渗透压和运输功能。健康人血清清蛋白 N 端能与二价钴结合,有研究发现,心肌缺血患者血中清蛋白 N 端 2~4 个 AA 结构改变,与钴金属结合能力较低,称此清蛋白为 IMA。这种改变可能是由于氧化自由基降低清蛋白与过渡金属尤其是钴的结合能力导致^[24]。组织缺血后,细胞无氧代谢产生大量乳酸,心肌组织受损释放大量自由基,破坏清蛋白氨基酸序列产生 IMA,心肌缺血 6~10 min 内可在外周血中检出 IMA,其水平可迅速上升,是一种重要的心肌缺血生物标志物^[25],尤其适用于早期 cTn 阴性时,可灵敏反映心肌缺血。有研究表明,胸痛后 3、6、12 h, IMA 水平明显高于正常水平($P < 0.05$)^[26]。但癌症、感染、脑缺血、肝病和终末期肾病患者血液中 IMA 水平均可升高,限制了 IMA 诊断 AMI 的特异性。

1.5 氧化低密度脂蛋白(ox-LDL) 低密度脂蛋白(LDL)是一种球形脂蛋白颗粒,为运输内源性胆固醇至外周组织的主要载体,通过细胞膜受体在肝脏被降解和转化。LDL 约占血浆脂蛋白的 2/3,富含胆固醇,其水平与心血管疾病密切相关,是动脉粥样硬化(AS)的独立危险因素。不饱和脂肪酸经自由基作用发生过氧化反应产生丙二醛,LDL 中载脂蛋白 B 的赖氨酸残基与丙二醛结合,经化学修饰形成 ox-LDL。有观点认为,自由基引起的脂质过氧化产生的 ox-LDL 与丙二醛修饰产生的 ox-LDL 不是同一种物质。当 LDL 尤其是 ox-LDL 过量时,易导致胆固醇积聚在动脉壁,巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞,逐渐发展为 AS 性斑块。ox-LDL 具有较强的细胞毒性,损伤内皮细胞,并刺激单核巨噬细胞表达 MMP,降解纤维帽内细胞外基质(ECM),导致斑块不稳定,影响冠状动脉病变程度,在 AS 的发病机制中起着关键作用^[27]。ox-LDL 通过凝集素样 ox-LDL 受体-1 介导的 MAPK/NF- κ B 途径诱导树突状细胞成熟,促进促炎细胞因子的表达,促使 AS 的发生和发展^[28]。

1.6 S100 蛋白(S100) S100 蛋白是一类二聚体酸

性钙结合蛋白,具有特定 Ca^{2+} 结合结构域,1965 年由 MOORE 首次从牛脑中分离,因其中性 pH 下溶解于 100% 饱和硫酸铵而得名,相对分子质量为 21×10^3 。S100 蛋白有 21 个成员,广泛分布于不同组织。S100 蛋白与 Ca^{2+} 结合后构象改变暴露靶位,结合相应靶蛋白发挥生物学效应,在肌肉收缩、细胞增殖与分化、凋亡及基因表达中发挥重要作用。S100 蛋白主要由两个单体亚基 α 和 β 组成 3 种异构二聚体。S100A0(S-100 $\alpha\beta$) 主要存在于神经胶质细胞, S100A(S-100 $\alpha\alpha$) 主要存在于横纹肌、心脏和肾脏, S100B(S-100 $\beta\beta$) 存在于胶质细胞和 Schwann 细胞。S100A 家族由 17 个成员组成,编码基因位于 1 号染色体^[29]。S100A4、S100B 和 S100P 与受体/配体结合刺激炎症因子表达,导致心肌细胞损伤和重构,其家族成员广泛参与多种炎症性疾病的调节过程,包括缺血性心肌炎、川崎病、眼部炎症和绒毛膜羊膜炎等^[30]。有研究发现,血清 S100A4、S100B 和 S100P 水平在预测 AMI 患者发生主要心血管不良事件方面具有较高的效能,联合检测灵敏度为 91.3%,特异度为 95.1%,曲线下面积(AUC)为 0.981^[31]。

1.7 纤维蛋白原(FIB) FIB 是一种糖蛋白,主要由肝细胞合成,相对分子质量约 340×10^3 。FIB 呈三球形,分子结构为两个相同亚单位组成的二聚体($\alpha 2\beta 2\gamma 2$), α 、 β 、 γ 多肽链每条分别含 610、461 及 411 个 AA 残基。FIB 即凝血因子 I,是血液中水平最高的凝血因子,血浆水平 2~4 g/L,半衰期近 4 d。FIB 分子中含有 4 个凝血酶酶切位点,经凝血酶作用后形成纤维蛋白单体,经凝血因子 XIII 作用共价交联形成稳定的长链。FIB 是血浆黏度和诱导红细胞聚集的主要决定因素,可增加血液黏滞度,增强血小板聚集性,导致血栓易于形成。FIB 损伤血管内皮细胞,并通过与 LDL 或脂质结合,参与冠状动脉粥样斑块中核心脂质的形成。FIB 是一种标准正性急性期反应蛋白,也是冠状动脉疾病的独立预测因子,在凝血、纤溶和炎症反应中起重要作用,是心肌梗死和卒中的危险因素^[32],也是目前唯一可干预的独立危险因素。

1.8 D-二聚体(D-D) D-D 是交联纤维蛋白经纤溶酶水解后的特异性降解产物,经凝血酶、凝血因子 XIII 与纤溶酶的系列作用而形成。纤溶酶是一种丝氨酸蛋白酶,降解纤维蛋白后产物总称为纤维蛋白降解产物(FDP)。FDP 由 X-片段、Y-片段、D-片段、D-D 等组成。D-片段共价结合即为 D-D,是 FDP 最简单的形式,相对分子质量 190×10^3 ,等电点 4.9~5.3,体内半衰期 >3 h,主要经肾脏排泄。D-D 为继发性 FDP,通过纤溶系统降解血管血栓,临床可作为凝血和纤溶激活的有价值标志物^[33-34]。D-D 水平异常提示深静脉血栓形成^[35],已被广泛用于诊断弥散性血管内凝血、静脉血栓栓塞,以及癌症、心肌梗死、感染、妊娠等疾

病。当发生急性心肌缺血时,D-D 水平显著上升,较其他标志物升高更早,可作为 AMI 的早期诊断指标。

1.9 可溶性肿瘤抑制素 2(sST2) 肿瘤抑制素 2(ST2),又称为生长刺激表达基因 2 蛋白,于 1989 年被首次报道,是一种 Toll 样受体(TLR)/白细胞介素(IL)-1 受体超家族成员,是 IL-33 的可溶性受体,由心肌细胞和成纤维细胞分泌,在炎症和变态反应疾病中发挥重要作用。ST2 编码基因位于人类 2 号染色体,主要编码两种异构体:膜结合受体型 ST2(ST2L)和可溶性 ST2(sST2),二者特异性配体均为 IL-33。IL-33 是 IL-1 家族的一员,与由 ST2 和 IL-1 受体辅助蛋白 IL-1RAcP 组成的受体复合物结合,参与诱导炎症、自身免疫反应和内环境稳定等多种生物学功能。在创伤、感染或炎症时,IL-33 可由多种细胞释放,包括角质形成细胞、上皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞等^[36]。IL-33 是免疫反应和血管炎症性疾病的调节因子,而内皮细胞是 IL-33 调节炎症的主要靶点之一^[37]。ST2L 含有跨膜片段和 TLR/IL-1 受体胞内结构域,与 IL-33 结合调控 Th1/Th2 细胞均衡,抑制 MMP 活化与 ECM 降解,强化斑块稳定性,IL-33/ST2 信号通路与 AS 密切相关。sST2 无跨膜结构和胞内受体结构域,可作为 IL-33 的诱饵受体分泌到细胞外抑制 ST2L 与 IL-33 结合,阻断下游信号对 AS 的保护作用,加重患者心功能损伤。AS 是炎症反应的重要体现,炎症反应可增加斑块不稳定性,导致心肌损伤或梗死。sST2 在缺血损伤后的心肌重构中起重要作用。AMI 机械超负荷时 sST2 水平明显升高,其已被证明是心肌纤维化的标志物,但其水平升高在 AMI 中并非特异,因此早期诊断心肌梗死价值有限。

1.10 脑钠肽(BNP)和脑钠肽前体 N 末端(NT-proBNP) BNP 是一种肽类神经激素,具有利钠、利尿、扩张血管作用,最初于 1988 年从猪脑组织中分离而命名,广泛分布于脑、脊髓、心肺等组织,编码基因位于人类 1 号染色体。BNP 主要由左心室心肌细胞合成和分泌,作为对心室压力超负荷或容积膨胀所做出的心肌细胞反应。AMI 时心肌缺血坏死影响心脏收缩功能,心室容积扩大,压力负荷增加,BNP 开始分泌^[38]。编码 BNP 的 mRNA 先表达 BNP 前体原(pre-proBNP,134 个 AA),脱去 N 端 26 个 AA 的信号肽后产生 BNP 前体(proBNP,108 个 AA),再经转化酶分解为等摩尔的具有生物学活性的 BNP(C 端片段,32 个 AA,相对分子质量为 4×10^3)及无生物学活性的 NT-proBNP(N 末端片段,76 个 AA,相对分子质量为 10×10^3)。BNP 和 NT-proBNP 临床价值相似,高表达预示心力衰竭危险性大,BNP 半衰期仅 20 min,而 NT-proBNP 半衰期长达 90~120 min,NT-proBNP 具有相对分子质量大、稳定性好、检测简便等特点,可作为心力衰竭诊断与预后评价的标志物,效

果更为理想。

1.11 同型半胱氨酸(Hcy) Hcy 是一种含硫氨基酸,即 2-氨基-4-硫基丁酸,于 1932 年由 DE VGNEAUD 发现,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程的中间产物。Hcy 主要生理作用是为体内多种物质如 DNA、蛋白质及磷脂代谢等提供甲基,是甲基化循环的关键决定因素,其代谢涉及多种调节酶及辅因子。健康人体内 Hcy 水平很低,参考范围为 $5 \sim 15 \mu\text{mol/L}$,由于多种病因如胱硫醚 β 合成酶基因突变或辅因子缺乏时,Hcy 转化受阻,其血清水平升高。Hcy 可通过不同机制介导心血管疾病发生,包括血管平滑肌细胞增殖、胶原合成增加和动脉壁弹性退化,主要机制有氧化应激及促炎作用引起的内皮损伤^[39]。Hcy 代谢紊乱形成同型半胱氨酸硫基内脂,与 LDL 形成复合体,被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,最终导致 CHD 的发生。有研究发现,Hcy 水平升高会导致冠状动脉事件及卒中发生风险增加,其为评估冠状动脉病变的独立危险因素,在 AMI 发生发展过程中充当着重要角色。

1.12 心肌肌球蛋白结合蛋白-C(cMyBP-C) 成人 cMyBP-C 有 3 种亚型,分别为快速骨骼肌型和慢速骨骼肌型(分别由染色体 12q23.3 和 19q33.3 上的 MYBPC1 和 MYBPC2 基因编码)和 cMyBP-C(染色体 11p11.2 上 MYBPC3 基因编码)。cMyBP-C 相对分子质量为 140×10^3 ,整个蛋白质由 12 个结构域组成,NH2 端(C0)含有免疫球蛋白样结构域,在结构域 C1 和 C2 之间含有磷酸化位点^[40]。cMyBP-C 是一种影响肌节硬度并通过磷酸化调节心脏收缩舒张的粗纤维蛋白,其 NH2 末端与几种功能相关的肌节蛋白结合:肌动蛋白、肌球蛋白 S2 亚片段和肌球蛋白调节轻链。cMyBP-C 的 NH2 末端经蛋白激酶 A 磷酸化导致结构重排,降低了其与肌动蛋白和肌球蛋白 S2 亚片段的结合力,从而调节心肌的收缩和松弛。cMyBP-C 是心肌收缩的调节器,也是已知的心力衰竭的关键因素^[41-42]。cMyBP-C 与 cTn 比较,在心肌组织和循环中更为丰富,在心肌肌节的组装和功能中发挥重要作用,其血清水平与心肌肥厚、纤维化和主动脉狭窄死亡率增加相关^[43]。cMyBP-C 是目前心肌损伤新的高度特异性标志物,可用于早期评估经皮冠状动脉介入治疗效果及评判是否发生再梗死,价值优于 cTnI。体外检测人血浆中 cMyBP-C 有助于心肌损伤诊断和鉴别,对早期排除 AMI 具有很大潜力^[40]。2021 年 ESC 即提出将 cMyBP-C 作为诊断 AMI 的新标志物。

1.13 心肌肌球蛋白轻链-1(CMLC-1) 心肌肌球蛋白(cM)是最广为人知的为心脏收缩提供动力的分子马达,通过将 ATP 水解产生的化学能转化为机械能驱动心脏收缩。cM 是肌球蛋白 II 家族的一员,包括

两个头部、肌肉纤维和非肌肉肌球蛋白。cM 是一种六聚体蛋白,含两条重链、两条必需轻链和两条调节轻链。重链相对分子质量约 200×10^3 ,轻链相对分子质量为 $16 \times 10^3 \sim 27 \times 10^3$,其中必需轻链即为 CM-LC-1,调节轻链即为磷酸化调节轻链,而心室肌含有 CMLC-1。cM 位于肌节内,是肌原纤维粗丝的主要单位,伴随有 ATP 酶活性,在调节心肌收缩方面起着重要作用^[44]。每个重链 S1 亚片段头部包含一个核苷酸(ATP)结合囊袋和一个肌动蛋白结合位点。心肌的基本收缩单位是肌节,cM 与 cMyBP-C 相互作用。cMyBP-C 通过其 C 末端区域锚定在粗纤维上,而 N 末端区域通过其与肌球蛋白头部结构域或细纤维的相互作用调节肌肉收缩。cM 不仅促进心脏收缩,而且在肌肉调节、发育和机械传导中起着关键作用^[45]。健康人血清中不含 cM。在心肌水肿患者中,由于坏死、凋亡和 cM 蛋白酶分解等多种因素,高水平 CM-LC-1 通过受损的细胞膜释放到血液中。心肌损伤早期 CMLC-1 水平显著升高,在暴发性心肌炎患儿连续血液净化过程中 CMLC-1 水平变化与 CK-MB、cTn、Mb 和 NT-proBNP 水平呈正相关($r=0.528, 0.726, 0.702, 0.589$)^[44],是急性心肌损伤的潜在生物标志物之一^[46],诊断心肌损伤具有极高的特异度和灵敏度。

2 炎症标志物

2.1 高敏 C 反应蛋白(hs-CRP) C 反应蛋白(CRP)为急性期炎症蛋白超家族成员之一^[14],最初由 TILLET 和 FRANCIS 于 1930 年发现,因与肺炎链球菌荚膜 C 多糖发生沉淀反应而得名。CRP 为相同五聚体蛋白,由 5 个多肽链亚单位(每个含 206 个 AA)非共价结合为盘形多聚体,相对分子质量为 $115 \times 10^3 \sim 140 \times 10^3$ 。CRP 主要在促炎细胞因子 IL-6 刺激下由肝脏合成。当机体发生感染或炎症时,CRP 于 12~24 h 内升高并保持高水平,临床上常作为急性感染性疾病诊断及鉴别的参考指标。CRP 属于 pentraxin 蛋白家族,与死亡细胞和细菌表面的溶血磷脂酰胆碱结合,激活补体系统促进吞噬作用^[47],被认为是感染和心血管事件的标志物。炎症因子可促进血管内皮损伤、胶原暴露和血小板黏附与活化。炎症贯穿 CHD 全过程,在钙离子存在时,CRP 促进中性粒细胞黏附,激活补体产生膜攻击复合体,损伤血管内膜,是血管炎性反应的灵敏指标。CRP 易导致血栓与 AS 斑块形成并使斑块不稳定。hs-CRP 通过酶或荧光标记或化学发光技术检测 CRP 的微量变化,其本质仍为 CRP。hs-CRP 水平与 AS 的发生、严重程度和预后密切相关,是心血管事件最有效的预测指标之一^[48]。心肌细胞损伤轻微时,CRP 水平只轻度升高,通过检测 hs-CRP 可观察到 CRP 的微量变化,主要用于评估 CHD 发生的危险性。

2.2 IL-6 IL-6 含 212 个 AA 残基,由 2 条糖蛋白链

组成,1 条 α 链和 1 条 β 链,编码基因位于人第 7 号染色体。IL-6 由单核巨噬细胞、血管内皮细胞及滋养层细胞产生,是趋化因子家族的一种细胞因子。IL-6 在炎症初始阶段合成,并诱导急性期蛋白(如 CRP)表达,炎症期间 IL-6 与 CRP 水平呈正相关。AS 时 CRP 水平升高也可诱导巨噬细胞表达 IL-6。IL-6 还可以抑制纤维连接蛋白、清蛋白和转铁蛋白的产生。IL-6 靶细胞包括巨噬细胞、肝细胞、T 细胞、B 细胞等,可调节多种细胞生长与分化、免疫应答及造血功能。IL-6 炎症信号通过糖蛋白 130(gp130)和膜结合或可溶性 IL-6 受体触发。IL-6 是一种感染急性期反应物和促炎细胞因子,在机体抗感染免疫中起重要作用,控制慢性炎症疾病如类风湿关节炎、哮喘或炎症性肠病的发展,还与包括 AS 在内的心血管疾病及肿瘤的发生和发展有关^[49]。IL-6 被认为是炎症反应启动和调节的关键因素^[50],通过促进内皮细胞和中性粒细胞黏附而加重心肌损伤^[48]。IL-6 可发挥抗炎性肌球蛋白作用,心肌梗死时释放大量炎症因子,IL-6 水平显著变化,与 cTnI 的变化显著相关。

2.3 血清淀粉样蛋白 A(SAA) SAA 为一种非特异性急性时相反应蛋白,属于高密度脂蛋白相关载脂蛋白,主要由肝脏合成,含 104 个 AA,相对分子质量为 12×10^3 。SAA 编码基因位于 11 号染色体,其前端 76 个 AA 被酶切后成为淀粉样蛋白 A(AA)。SAA 与肠道微生态和炎症相关,并至少由 4 个可能由基因复制事件引起的紧密连锁基因编码。SAA1、SAA2 和 SAA3 由炎症信号引起,而 SAA4 的生成和调节独立于炎症状态^[51],其在肝脏低水平表达,其水平不随病情变化而变化。SAA 主要由细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 诱导肝细胞产生。炎症活动时,SAA 可诱导巨噬细胞促炎基因表达,促凝物质大量释放,使血液处于高凝状态,加重冠状动脉血管堵塞。AMI 患者冠状动脉病变程度及预后不良与血清 SAA 水平有关。

3 结 语

在蛋白、肽类、氨基酸类及炎症标志物中,Mb 诊断 AMI 的特异度不高,但可用于阴性排除诊断;cTnI 能灵敏、特异地反映心肌损伤,已逐渐成为实验室诊断心肌损伤的“金标准”;hFABP 可用于心肌损伤的早期诊断;NT-proBNP 主要用于心力衰竭的评估;hs-CRP 与 IL-6 是血管炎症反应的灵敏指标,与心血管疾病包括 AS 的发生和发展密切相关;cMyBP-C 是目前急性心肌损伤新的标志物,已成为国内外 AMI 研究的热点之一。

参考文献

[1] LIU X,JIANG Y,FU W,et al. Combination of the ginsenosides Rb3 and Rb2 exerts protective effects against

myocardial ischemia reperfusion injury in rats[J]. Int J Mol Med,2020,45(2):519-531.

[2] 张茜林,沈逸枫,朱晶,等. 血清 AST、m-AST 水平和 m-AST/AST 比值在 CHD 患者及 AMI 患者术前、术后评估中的价值[J]. 检验医学,2021,36(5):471-476.

[3] LI J,ZHAO Z,JIANG H,et al. Predictive value of elevated alanine aminotransferase for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. BMC Cardiovasc Disord,2021,21(1):82.

[4] NI X Q,HU Z Y. Remifentanyl improves myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through inhibiting IL-18 signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(7):3915-3922.

[5] AYDIN S,UGUR K,AYDIN S,et al. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives [J]. Vasc Health Risk Manag,2019,15:1-10.

[6] BAI Y,LI Z,LIU W,et al. Biochanin A attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. Acta Cir Bras,2019,34(11):e201901104.

[7] WANG F,SHU F,WANG X Q,et al. Sevoflurane ameliorates adriamycin-induced myocardial injury in rats through the PI3K/Akt/GSK-3 β pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2021,25(2):968-975.

[8] WANG X,LIU Y,ZHANG C,et al. Protective effect of L-carnitine on myocardial injury in rats with heatstroke [J]. Acta Cir Bras,2021,35(12):e351206.

[9] LIU Z,LI J,LI M,et al. Elevated α -hydroxybutyrate dehydrogenase as an independent prognostic factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 [J]. ESC Heart Fail,2021,8(1):644-651.

[10] HUANG C,XIAO S,XIA Z,et al. The diagnostic value of plasma miRNA-497,cTnI,FABP3 and GPBB in pediatric sepsis complicated with myocardial injury[J]. Ther Clin Risk Manag,2021,17:563-570.

[11] XIAO B,HUANG X,WANG Q,et al. Beta-asarone alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammatory response and NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis[J]. Biol Pharm Bull,2020,43(7):1046-1051.

[12] HUANG S,CHEN M,YU H,et al. Co expression of tissue kallikrein 1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 improves myocardial ischemia reperfusion injury by promoting angiogenesis and inhibiting oxidative stress [J]. Mol Med Rep,2021,23(2):166.

[13] YIN Y J,CHEN Y C,XU L,et al. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. Int J Cardiol Heart Vasc,2020,28:100541.

[14] 孔金凤. 病毒性心肌炎患儿血清 PTX-3 及 IL-35 水平及其与心功能、心肌损伤的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(3):352-356.

- [15] QUESNELLE K, GUIMARAES D A, RAO K, et al. Myoglobin promotes nitrite-dependent mitochondrial S-nitrosation to mediate cytoprotection after hypoxia/reoxygenation[J]. *Nitric Oxide*, 2020, 104/105: 36-43.
- [16] ZHU F, LI W, LIN Q, et al. Myoglobin and troponin as prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia[J]. *Med Clin*, 2021, 157(4): 164-171.
- [17] WELSH P, PREISS D, HAYWARD C, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the general population[J]. *Circulation*, 2019, 139(24): 2754-2764.
- [18] SHI S, QIN M, SHEN B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7): 802-810.
- [19] BEAMISH D, MANIUK T, MUKARRAM M, et al. Role of creatine kinase in the troponin era: a systematic review[J]. *West J Emerg Med*, 2021, 22(6): 1291-1294.
- [20] SUN Z, ZHANG Z, WEI S. Comparison between different tricuspid valve procedures through postoperative inflammation and myocardial enzymes[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2021, 36(2): 212-218.
- [21] YE X D, HE Y, WANG S, et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1155-1163.
- [22] ZHUANG L, MAO Y, LIU Z, et al. FABP3 deficiency exacerbates metabolic derangement in cardiac hypertrophy and heart failure via PPAR α pathway[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 722908.
- [23] MOON M G, YOON C H, LEE K, et al. Evaluation of heart-type fatty acid-binding protein in early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(8): e61.
- [24] KARASIN S S, ÇIFT T. The role of ischemia-modified albumin as a biomarker in preeclampsia[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2020, 42(3): 133-139.
- [25] JIAO D, GUO F, YUE M, et al. Ischemia-modified albumin is associated with arterial stiffness in hemodialysis patients[J]. *Int Heart J*, 2020, 61(2): 332-337.
- [26] 曾炎炎. 血浆肌红蛋白联合缺血修饰白蛋白检测在急性心肌梗死临床检验中的应用[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(15): 87-89.
- [27] BURCHILL M A, FINLON J M, GOLDBERG A R, et al. Oxidized low-density lipoprotein drives dysfunction of the liver lymphatic system[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(2): 573-595.
- [28] HUANG D, GAO W, LU H, et al. Oxidized low-density lipoprotein stimulates dendritic cells maturation via LOX-1-mediated MAPK/NF- κ B pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(9): e11062.
- [29] ZHUANG H, CHEN X, DONG F, et al. Prognostic values and immune suppression of the S100A family in pancreatic cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6): 3006-3018.
- [30] ZHANG Y, YANG X, ZHU X L, et al. S100A gene family: immune-related prognostic biomarkers and therapeutic targets for low-grade glioma[J]. *Aging*, 2021, 13(11): 15459-15478.
- [31] 仇颖, 何森. 血清 S100A4、S100B 和 S100P 水平在预测急性心肌梗死预后中的价值[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(17): 2517-2520.
- [32] KUYUMCU M S, AYDIN O. Fibrinogen-to-albumin ratio may be a predictor for ascending aortic aneurysm[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2021, 67(6): 868-872.
- [33] ZHANG L, YAN X, FAN Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(6): 1324-1329.
- [34] JOHNSON E D, SCHELL J C, RODGERS G M. The D-dimer assay[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(7): 833-839.
- [35] LI Y, ZHAO K, WEI H, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(1): e24-e27.
- [36] YIN C, LIU B, LI Y, et al. IL-33/ST2 induces neutrophil-dependent reactive oxygen species production and mediates gout pain[J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 12189-12203.
- [37] SHAREBIANI H, MOHARERI M, MIRHOSSEINI A, et al. The IL-33/sST2 axis in thromboangiitis obliterans[J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 317-323.
- [38] LIU J, WANG C J, RAN J H, et al. The predictive value of brain natriuretic peptide or N-terminal pro-brain natriuretic peptide for weaning outcome in mechanical ventilation patients: evidence from SROC[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2021, 22(1): 1470320321999497.
- [39] LARSSON S C, TRAYLOR M, MARKUS H S. Homocysteine and small vessel stroke: a mendelian randomization analysis[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(4): 495-501.
- [40] 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.
- [41] BUNCH T A, GUHATHAKURTA P, LEPAK V C, et al. Cardiac myosin-binding protein C interaction with actin is inhibited by compounds identified in a high-throughput fluorescence lifetime screen[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(1): 100840.
- [42] TANNER B C W, PREVIS M J, WANG Y, et al. Cardiac myosin binding protein-C phosphorylation accelerates β -cardiac myosin detachment rate in mouse myocardium[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(5): H1822-H1835.
- [43] ANAND A, CHIN C, SHAH A S V, et al. Cardiac myosin-binding protein C is a novel marker of myocardial injury and fibrosis in aortic stenosis[J]. *Heart*, 2018, 104(13): 1101-1108.

TAT。

当仪器状态和项目发生变化时,自动审核规则一定要及时更新。本实验室从 2018 年开始设置自动审核规则,学习其他大型医院或第三方检验机构的自动审核经验,结合本实验室特点,前后修改十余次,在 2020 年底实验室 LIS 更新后,笔者将其优化为 3 个院区不同方案管理。在验证自动审核方案过程中,最高的自动审核通过率达到 87.3%,笔者出于对审核风险的考量,针对临床用药可能带来的不同影响,仪器状态可能存在的光路问题、水源问题,以及特殊患者标本检验前质量不同,将自动审核条件严格化,人为降低了通过率。

总之,随着检验流程标准化和规范化,检验前、中、后 3 个阶段都需要设定明确的规则和要求,患者的检验结果直接影响着临床决策。尤其在检验标本量持续增大,临床对检验结果的需求日益增高的情况下,实验室通过设定适合本实验室的自动审核规则,能够更好地规避人员审核风险,提高检验报告审核的一致性和规范性。在此过程中,各实验室需要反复验证规则,定期评估,优化流程,在保证检验质量的情况下,引导自动审核规则的逐步完善。

参考文献

[1] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于推动公立医院高质量发展的意见[EB/OL]. (2021-06-04)[2022-05-02]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-06/04/content_5615473.htm.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T616-2018 临床实验室定量检验结果的自动审核[S]. 北京:中国标准出版社,2018.

[3] 朱晶,潘柏申. 临床检验结果自动审核应用进展[J]. 临床检验杂志,2018,36(12):886-890.

[4] Clinical and Laboratory Standard Institute. Autoverification of clinical laboratory test results: approved Guideline

[S]. Wayne, PA: CLSI, 2006

[5] DENIZ I L, TOPCU O, OZLEM, et al. A model to establish autoverification in the clinical laboratory[J]. Clin Biochem, 2021, 93: 90-98.

[6] EDWARD W, RANDEL L, SEDEF, et al. Autoverification of test results in the core clinical laboratory[J]. Clin Biochem, 2019, 73: 11-25.

[7] PALMIERI R, FALBO R, FABRIZIO C, CAPPELLINI, et al. The development of autoverification rules applied to urinalysis performed on the AutionMAX-SediMAX platform. [J]. Intern J Clin Chem, 2018, 485: 275-281.

[8] MATTHEW D, KRASOWSKI I, SCOTT R, et al. Autoverification in a core clinical chemistry laboratory at an academic medical center. [J]. J Pathol Inform, 2014, 5 (1): 13.

[9] JIN D, WANG Q, PENG D Z, et al. Development and implementation of an LIS-based validation system for autoverification toward zero defects in the automated reporting of laboratory test results[J]. BMC Med, 2021, 21 (1): 174.

[10] 夏良裕, 程歆琦, 刘茜, 等. 临床实验室生化免疫项目自动审核程序的建立与应用[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(8): 616-621.

[11] 温冬梅, 张秀明, 王伟佳, 等. 临床实验室生化免疫自动审核系统的建立及应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41 (2): 141-148.

[12] 叶俏霞, 邓秋萍, 张间霞, 等. 临床生化检验结果自动审核软件系统的建立与评价[J]. 检验医学与临床, 2020, 17 (12): 1718-1722.

[13] LISELOTT E, ONELOV, GUSTAFSSON E, et al. Antovic. Autoverification of routine coagulation assays in a multi-center laboratory[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2016, 76(6): 500-502.

(收稿日期:2022-09-10 修回日期:2023-02-09)

(上接第 1012 页)

[44] SHENG C, ZHANG Z, JIA Y, et al. Changes in serum cardiac myosin light chain 1 levels in children with fulminant myocarditis during continuous blood purification [J]. Rev Assoc Med Bras, 2017, 63(10): 904-909.

[45] BARRICK S K, GREENBERG M J. Cardiac myosin contraction and mechanotransduction in health and disease [J]. J Biol Chem, 2021, 297(5): 101297.

[46] SHIROORKAR P N, AFZAL O, KAZMI I, et al. Cardioprotective effect of tangeretin by inhibiting PTEN/AKT/mTOR axis in experimental sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. Molecules, 2020, 25(23): 5622.

[47] HERWALD H, EGESTEN A. C-reactive protein: more than a biomarker[J]. J Innate Immun, 2021, 13(5): 257-258.

[48] WANG R, WANG M, ZHOU J, et al. Shuxueining injection

protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through reducing oxidative stress, inflammation and thrombosis[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20): 562.

[49] BARAN P, HANSEN S, WAETZIG GH, et al. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6 • soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6 • sIL-6R • sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling[J]. J Biol Chem, 2018, 293(18): 6762-6775.

[50] LONG X, HUANG Y, HE J, et al. Upregulation of miR-335 exerts protective effects against sepsis induced myocardial injury[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 806.

[51] LEE J Y, HALL J A, KROEHLING L, et al. Serum amyloid A proteins induce pathogenic Th17 cells and promote inflammatory disease[J]. Cell, 2020, 180(1): 79-91.

(收稿日期:2022-06-26 修回日期:2022-12-13)