

文章编号: 1001-764X(2013)05-321-03

# 生物标志物与心血管疾病危险评估

郑芳<sup>1</sup>, 鄢盛恺<sup>2,3</sup> (1. 武汉大学中南医院检验科, 武汉 430071; 2. 北京豪迈生物工程有限公司, 北京 101318; 3. 卫生部中日友好医院检验科, 北京 100029)

**摘要:** 目前, 越来越多的针对心血管疾病(CVD)的生物标志物不断被发现与研究。本文对与 CVD 危险评估相关的新生物标志物特别是炎症因子、纤溶相关蛋白、脂蛋白及其亚型、肾功能标志物及 microRNAs 等的临床应用进展进行简述。以期缩小 CVD 诊断的窗口期、发现更好的方法来指导治疗和评估预后。

**关键词:** 生物标志物; 心血管疾病; 危险评估; C 反应蛋白; 载脂蛋白; 纤维蛋白原; D-二聚体; 小而密低密度脂蛋白; microRNAs  
**中图分类号:** R446.1      **文献标志码:** A

随着对心血管疾病(cardiac vascular diseases, CVD)生物标志物病理生理学作用的深入研究,其临床应用已从辅助诊断扩展到危险评估和预后判断。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)和美国国家胆固醇教育计划(NCEP)成人治疗组第3次指南(ATP III)报告了对鉴别无症状或无冠心病临床表现但未来有发生冠脉事件高风险人群的建议<sup>[1]</sup>,利用一些传统危险因素,如总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等评估与预测(如 Framingham 危险评分)冠脉事件危险程度。但基于传统危险因素进行预测的准确性比期望的低,促使人们寻找新的生物标志物和评价体系来改善 CVD 的危险评估及预测效果。

## 1 新生物标志物的分类

与 CVD 相关的新生物标志物大致可分为炎症因子、纤溶相关蛋白、脂蛋白及其亚型、肾功能标志物及其他。但其是否为预测 CVD 的独立危险因素、与 CVD 相关的原因与机制及对 CVD 发生发展的贡献程度,尚不如传统危险因素(如血脂紊乱、高血压、吸烟)清楚和明确。

本期由鄢盛恺教授牵头并组织专家翻译的《美国临床生化科学院检验医学实践指南:心血管疾病和卒中一级预防的新生物标志物》<sup>[2]</sup>中,美国临床生化科学院(American Academy of Clinical Biochemistry, NCAB)专家组重点介绍了脂蛋白亚型和颗粒浓度、脂蛋白(a)[Lp(a)]、载脂蛋白 AI(apo AI)、载脂蛋白 B(apo B)、C 反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原(Fib)、白细胞计数(WBC)、高半胱氨酸(Hcy)、B 型钠尿肽(BNP)和 N 末端 B 型钠尿肽前体

(NT-proBNP)等指标对外观健康人群进行 CVD 及卒中一级预防的临床应用和实验室检测的建议。

## 2 炎症细胞因子与其他炎症反应物

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)性 CVD 是一种慢性炎症性疾病,从 As 斑块形成到破裂,炎症细胞因子和其他炎症反应物都发挥了突出作用,包括 IL-6、IL-8、IL-18、肿瘤坏死因子  $\alpha$  受体 1(TNF- $\alpha$ -R1)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  受体 2(TNF- $\alpha$ -R2)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、P-选择素、E-选择素、髓过氧化物酶(MPO)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、CD40 配体、WBC、CRP 与血清淀粉样蛋白 A(SAA)等。临床应注意对这些炎症反应物的动态监测,对其预测 CVD 风险的价值进行评估,同时还需考虑与其他传统危险因素(如性别、年龄、种族、高血压、TC、HDL-C、糖尿病、吸烟等)的相关性。

CRP 目前仍然是被推荐用于评估 CVD 危险的生物标志物。应特别注意 CRP 检测的条件,应在患者代谢稳定、无感染或无急性疾病的状态下测定 CRP。若 CRP < 3 mg/L,则不需要复检;若 > 3 mg/L,则 2 周后在代谢稳定、无感染或无急性疾病的状态下复检,两次检测结果取较低值作为检测值。若 CRP  $\geq$  10 mg/L,可能与 CVD 高危相关,也可能是由于急性期反应或感染。

HDL 的抗炎症作用受到学者广泛关注,而载脂蛋白 M(apo M)作为新发现的一种载脂蛋白超家族成员,主要存在于 HDL。研究表明 apo M 表达受瘦素(leptin)、血小板活化因子(PAF)、生长因子

**作者简介:** 郑芳, 1974 年生, 女, 主任技师, 教授, 博士, 研究方向为心血管疾病易感基因分析和遗传病基因诊断。

**通信作者:** 鄢盛恺, 研究员, 教授, 首席科学家, 博士, 研究方向为临床心血管疾病的发病机制与实验诊断、临床生化与免疫检验方法学及临床检验医学装备核心技术, E-mail: yanshengkai@sina.com。

(GF)、TNF、IL 等多种炎症因子调节,其血浆或组织表达水平在冠心病、糖尿病、肝硬化、乙型肝炎、肝缺血再灌注损伤、脓毒血症、重症下肢缺血等炎症相关疾病中有所改变,可能是 HDL 具备抗炎作用的机制之一<sup>[3]</sup>,但其具体抗炎途径尚不明确。

### 3 纤溶相关蛋白

Fib、纤溶酶原激活抑制物 1 (PAI-1)、D-二聚体 (D-D)、组织型纤溶酶原激活物 (tPA)、凝血因子 V (FV)、凝血因子 VII (FVII)、凝血因子 VIII (FVIII)、血管性血友病因子抗原 (vWF:Ag)、纤维蛋白肽 A (FPA) 和血液黏度等是通过纤溶机制参与 CVD 发病的危险因素。

Fib 是 CVD 的独立危险因素,但由于分析方法未完全标准化,鉴别及治疗策略的不确定性,尚不推荐将该指标纳入 CVD 一级预防的常规检测。但纤溶相关蛋白是抗凝治疗重点监测的指标,抗凝治疗能给 CVD 患者特别是具有卒中高危风险的 CVD 患者带来益处。抗凝治疗中细胞色素 P450C9 (CPY2C9) 和维生素 K 环氧化物还原酶 (VKOR) 基因多态性对华法林的代谢及抗凝作用的影响较重要,也是临床个体化治疗中关注的热点。

D-D 是纤维蛋白单体经活化的因子 XIII 交联后,再经纤溶酶水解产生的降解产物,是特异性的纤溶标志物,长期用于静脉血栓和肺栓塞的排除诊断。随着 D-D 检测的高灵敏方法的普及,其水平变化与心肌损伤的关系也引起重视。研究表明高水平 D-D 有可能是急性冠脉综合征 (ACS) 患者死亡风险的独立预测指标,预示未来有较高的心肌梗死风险<sup>[4]</sup>。

### 4 脂蛋白及其亚型

脂蛋白亚型的检测技术随着不同脂蛋白颗粒检测方法的发展而建立起来,如梯度凝胶电泳、试管凝胶电泳、密度梯度超速离心法和核磁共振法等。不同的分离方法可将脂蛋白分成越来越多的亚型。小而密低密度脂蛋白 (sdLDL) 颗粒的数量和浓度在 As 的发生发展过程中起重要作用,是冠心病新的危险因素。现已有商品试剂盒可检测出 LDL 亚组分及其颗粒浓度,如 sdLDL-C 均相酶法试剂盒可用自动生化分析仪直接定量检测 sdLDL-C<sup>[5-6]</sup>。

监测调脂疗效,首先要测定 LDL-C 及高三酰甘油 (TG) 血症患者的血清 non-HDL-C 水平。apo B 作为一个可替代 non-HDL-C 的指标,用于监测高 TG 患者的调脂疗效。apo B 与 apo AI 的比值可代替

TC/HDL-C 用于脂蛋白相关 CVD 的危险评估。生产 apo B、apo AI 检测试剂的厂家应建立溯源体系以确保结果的准确性和重复性。在冠心病的一级预防和危险评估时,不建议筛查 Lp(a)。但评估个体整体危险后,针对具有早发 CVD 家族史的患者测定 Lp(a),有助于识别具有 CVD 遗传倾向的个体。Lp(a) 检测的标准化是目前国内外的研究重点之一。此外,针对目前传统危险因素存在的不足,如 HDL-C 水平不能有效地反映 HDL 的异质性及 HDL 相关 As 的危险,可通过测定血清或 HDL 介导的胆固醇逆向转运 (RCT),即胆固醇从巨噬细胞的流出或 RCT 的主要组成部分,来评价 HDL 功能并用于 As 的危险分析<sup>[7]</sup>。

### 5 肾功能标志物

肾功能不全与发生 CVD 事件及卒中风险的研究结果表明两者之间存在联系,但此联系是否为因果关系,肾功能损伤指标是否为 CVD 的潜在标志物尚不清楚。为达到一级预防的目的,应对有高血压、糖尿病、慢性肾脏病 (CKD) 家族史及有 CVD 风险的患者进行肾功能指标的检查,包括评估肾小球滤过率 (GFR) 的血清肌酐 (Cr) 及尿微量清蛋白 (mAlb) 的测定。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (cystatin C, Cys C) 可能是 CVD 事件更有效的预测因子。但如果 10 年预测风险 < 5%, 且无明确的 CVD 或 CKD 危险因素,则不建议进行常规的肾功能检测。

### 6 microRNAs

除上述生物标志物外,随着 CVD 遗传易感性研究的深入和普遍,越来越多的表观遗传靶标,如同早年发现的载脂蛋白 E 基因型一样被发现与 CVD 的发生、发展及转归相关,特别是最近一直受到关注的微小 RNA (microRNAs) 与 CVD 的关系<sup>[8-10]</sup>。microRNAs 是长度为 19 ~ 25 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA,人体中发现了 1 000 多种 microRNAs。大多数 microRNAs 通过降解靶 mRNA 抑制靶基因的表达水平。microRNAs 可在血液、尿液等体液中稳定存在,被称为循环 microRNAs。《Science》、《Nature》杂志多篇文章均提及 microRNA33b 在 CVD 发生发展中的作用,且有可能成为一个很好的诊断和治疗的表观遗传学靶标。2011 年 miR-133a、miR-499 被报道在心肌梗死患者血清和尿液中显著升高<sup>[10]</sup>,随后被多篇报道证实。microRNAs 有望成为 CVD 的新生物标志物。

随着如核磁共振及质谱技术等的发展,特别是代谢组学应用研究的深入,针对 CVD 这一复杂的多因素疾病,已有越来越多与之相关的生物标志物被不断挖掘和发现。但正如 NCAB 专家组所言,一个新的标志物可能不是指它是一个新被发现的标志物,而可能是一个现存的标志物,但现在有证据显示它可以有效地独立用于危险鉴别或疗效监测。因此,需要基础医学、检验医学和临床医学跨学科的协同研究与配合,共同深入研究与评价这些新的生物标志物真正的临床应用价值。不同标志物按贡献量的组合来计算预测 CVD 危险的评分,将缩小 CVD 的诊断窗口期、发现更好的方法来指导 CVD 治疗和评估预后。探求更好、更敏感的标志物将是心血管领域医务工作者未来努力的方向与研究热点。

## 7 参考文献

- [1] NACB LMPG Committee Members, Myers GL, Christenson RH, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(2): 378-384.
- [2] 鄢盛恺. 美国临床生化科学院检验医学实践指南: 心血管疾病和卒中一级预防中新的生物标志物 [J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(5): 363-400.
- [3] 王玲, 胡敏. 载脂蛋白 M 与炎症疾病 [J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(5): 341-343.
- [4] 任静, 姚朱华. 血浆 D-二聚体检测在急性冠脉综合征中的临床价值 [J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(5): 328-331.
- [5] 李江, 鄢盛恺. 临床血脂分析与应用新进展 [J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(5): 324-327.
- [6] 于群, 王惠民. 小而密低密度脂蛋白胆固醇的检测方法 [J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(5): 339-340, 343.
- [7] 王默, 董军, 陈文祥. 血清-巨噬细胞胆固醇流动与高密度脂蛋白功能及动脉粥样硬化 [J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(5): 336-338.
- [8] 汪俊军. microRNAs 与心血管疾病 [J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(5): 332-335.
- [9] Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, *et al.* MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Science Signaling*, 2010, 328(5985): 1570-1573.
- [10] Gidlöf O, Andersson P, van der Pals J, *et al.* Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patients with ST elevation myocardial infarction, are selectively dependent on renal elimination, and can be detected in urine samples. [J] *Cardiology*, 2011, 118(4): 217-226.

(收稿日期: 2013-03-26)

(本文编辑: 王海燕, 陈维忠)