

急性心肌梗死新型标志物的研究进展

谷梦 魏丹 陈文 董宁征

【摘要】 急性心肌梗死的早期诊断对疾病的控制及预后改善至关重要。新型生物标志物的研发有助于急性心肌梗死的早期诊断。该文介绍了近年来急性心肌梗死的新标志物,包括微小 RNA、和肽素、Corin 及正五聚蛋白 3 等的研究进展。

【关键词】 急性心肌梗死;标志物;微小 RNA;Corin;和肽素

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.05.002

急性心肌梗死(AMI)是冠状动脉的急性、持续性缺血。心电图上出现 ST 段抬高提示相应区域的冠状动脉已经出现闭塞且已有心脏全层损伤;而心肌缺血不伴有 ST 段抬高则提示相应区域的冠状动脉未完全闭塞,心肌缺血尚未波及心脏全层,但心电图可进一步发展为 ST 段抬高型。AMI 心肌缺血的早期发现,对疾病的控制与治疗至关重要。

目前临床常用的 AMI 标志物有心肌肌钙蛋白(cTn)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及肌红蛋白(Myo)等。cTn 是诊断 AMI 的首选生物标志物,在 AMI 后 2~4 h 开始升高,10~24 h 达到峰值,持续 5~10 d 后恢复正常^[1]。超敏肌钙蛋白(hs-cTn)大幅提高了 cTn 在诊断 AMI 方面的敏感性,但在梗死 2 h 以上才能在外周血中检测到^[2]。CK-MB 在判断心肌坏死时的临床特异性较高,AMI 时患者外周血 CK-MB 升高并呈动态变化^[3]。Myo 在 AMI 发生 30 min~2 h 即可升高,可用于疾病的早期诊断,但特异性较差^[1]。这些现有的标志物各有局限性,本文介绍 AMI 新型标志物的研究进展。

1 微小 RNA(miRNA)

成熟的 miRNA 是包含 19~25 个核苷酸的内源性非编码核糖核酸,与靶 mRNA 的 3' 非翻译区以半互补的方式结合,促使靶 mRNA 降解或抑制靶 mRNA 转录,在转录后水平参与基因的表达调控。具有组织和细胞特异性是 miRNA 作为生物标志物的一大优势^[4]。目前,miRNA 被认为是 AMI 早期诊断中最有希望的新型生物标志物^[5]。

1.1 miR-1

miR-1 是特异性表达于心肌组织和肌肉中的 miRNA。Cheng 等^[6]研究发现,在心肌梗死大鼠模型中,miR-1 在心肌梗死后迅速表达,梗死 6 h 后达到峰值,且较基线水平增高 200 倍以上,3 d 后逐渐降至基线水平,大鼠血浆 miR-1 的水平与心肌梗死面积呈正相关。D'Alessandra 等^[7]发现 AMI 患者血浆 miR-1 升高,其峰值出现时间早于心肌肌钙蛋白 I(cTnI);在闭塞冠状动脉 AMI 大鼠模型中也同样发现 miR-1 的升高。Liebtrau 等^[8]研究发现,在模拟 AMI 患者模型中,15 min 后即可出现 miR-1 的升高,75 min 达峰值。这些研究提示 miR-1 可用于 AMI 的早期诊断。

1.2 miR-208

miR-208a 是已知的唯一在心脏特异性表达的 miRNA,它表达于受损的心肌组织,在正常心肌以及其他组织中均不能检测到。在 AMI 1 h 后,患者血浆中就可检测到 miR-208a 升高,且在出现症状后的 4 h 内均可检测到该指标升高。与 cTnI 和 CK-MB 相比,miR-208a 的特异性较高,而且有较长的检测窗口期^[9],因此,miR-208a 在 AMI 的早期诊断方面具有一定优势。

1.3 miR-499

miR-499 主要表达于心肌组织。AMI 患者血浆中能检测到 miR-499 显著升高^[7]。血浆 miR-499 在 AMI 患者胸痛发作后 1 h 就可检测到,并在 9 h 内持续升高,无明显下降趋势,与心肌肌钙蛋白 T(cTnT)相比,miR-499 诊断 AMI 的准确性更高,是有效的生物标志物^[10]。

1.4 其他 miRNA

除了上述 miRNA,miRNA 家族还有很多成员

基金项目:国家自然科学基金(81570457)

作者单位:215123 苏州大学唐仲英血液研究中心

通信作者:董宁征,Email:ningzhengdong@suda.edu.cn

与 AMI 关系密切,如 miR-99a^[11]、miR-124^[12] 和 miR-133^[13]等 20 多种 miRNA。但这些研究结果尚存在争议,需要进一步的研究以证实 miRNA 在 AMI 诊断中的作用。

2 和肽素

和肽素(Copeptin)是与精氨酸加压素(AVP)同源的包含 39 个氨基酸残基的多肽,是精氨酸加压素原(pro-VAP)的 C 端肽段,与 AVP 一起由神经垂体等量释放入血。和肽素在血液中稳定性较好且检测方便,因而迅速成为检测循环 AVP 水平的替代标志物。

研究发现,和肽素在 AMI 及心力衰竭的诊断及预后判断中具有重要意义。AMI 早期,患者血浆中即可检测到和肽素的升高,且很快达到峰值,3 h 内变化明显,之后逐渐降低,6 h 后基本恢复至基线水平^[14]。与 cTn 以及 CK-MB 相比,和肽素峰值出现的时间更早,在血浆中相对较稳定,检测方便快捷。临床研究发现,和肽素与 cTnI、CK-MB 等传统心肌梗死标志物联合应用,可以显著提高 AMI 诊断的准确度和灵敏度^[14-15]。有研究提出,可以将和肽素用作 AMI 的排除指标^[16]。在 2010 年时,美国国家临床生化协会就曾将和肽素推荐为最有潜力的标志物,用于因胸闷或胸痛就诊且疑为冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者,和肽素与 cTn 联合检测有助于早期诊断或排除 AMI。

3 Corin

Corin 是在心肌细胞中发现的一种跨膜丝氨酸蛋白酶,其主要功能是将心房钠尿肽前体(pro-ANP)转化为有活性的心房钠尿肽(ANP),从而调节心脏功能和血压^[17]。锚定在细胞膜上的 Corin 可被自身及去整合素金属蛋白酶 10(ADAM10)切割,生成相对分子质量约为 180 000、160 000 和 100 000 的可溶性片段,故血浆及细胞培养上清中可检测到可溶性 Corin^[18]。

Peleg 等^[19]研究发现,非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者血清 Corin 水平明显降低。术后随访发现,患者血清 Corin 水平与主要心血管不良事件(MACE)的发生相关,MACE 患者血清 Corin 水平显著低于未发生 MACE 的患者,提示 Corin 可作为一种心血管保护指标。Zhou 等^[20]进一步研究发现,低血浆 Corin 水平是 AMI 主要终点事件的独立预测因子,ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)及非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者血浆 Corin 水平无显著差异,有高血压及心力衰竭病史的女性患者 Corin 水平较

低。Zhang 等^[21]也发现 AMI 患者血清 Corin 水平显著低于正常人,在排除多种影响因素后,随着血清 Corin 水平的提高,STEMI 和 NSTEMI 患者的比值比(OR)均降低,提示血清 Corin 水平与 STEMI 和 NSTEMI 的发生呈负相关。

以上研究结果提示,Corin 水平与 AMI 密切相关,Corin 有可能成为 AMI 诊断及预后判断的标志物。但目前研究还不能说明外周血 Corin 水平与 AMI 严重程度的关系,Corin 的具体作用机制有待进一步研究。

4 正五聚蛋白 3

从动脉粥样斑块形成到急性临床事件的发生过程中,炎症反应发挥了重要作用,粥样斑块急性破裂更是一种剧烈的急性炎症活动^[22]。因此,炎症因子被认为对 AMI 的诊断有指导价值^[23]。正五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX-3)是一种反映心血管疾病严重程度的炎症标志物^[24],PTX3 可结合 P-选择素使炎症部位中性粒细胞聚集减少,并通过负反馈调节作用抑制中性粒细胞释放 PTX3,从而调节炎症反应。

PTX-3 主要表达于缺血心肌及周围组织中^[23],在正常心肌细胞中表达很少^[25]。正常人群 PTX-3 血浆浓度约为 2 ng/mL,AMI 发生 15 s 后血浆 PTX-3 开始升高,约 7 h 达到高峰,峰值水平约为 (6.94 ± 11.26) ng/mL^[25],3 d 后恢复正常水平^[25-26]。在 AMI 患者中,PTX-3 开始升高的时间显著早于 cTn、Myo 及 CK-MB 等。Ustündag 等^[27]检测了 83 例胸痛发作 6 h 患者的血液 PTX-3、中性粒细胞激活肽-2(NAP2)、cTn I 水平,发现与其他心脏标志物相比,PTX-3 的灵敏度及特异性都较高(灵敏度为 98.5%,特异性为 92.3%),提示 PTX-3 有助于急性冠脉综合症的早期诊断,特别是发病在 6 h 以内的急诊胸痛患者。

另外,在 AMI 预后判断方面,有研究发现 PTX-3 优于 C 反应蛋白、cTn、CK-MB 及脑钠肽(BNP)^[28]。PTX-3 对心脏还有潜在的保护作用^[23,29]。

5 展望

1954 年,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)成为第一个用于诊断 AMI 的标志物。随后,乳酸脱氢酶(LDH)、CK-MB、cTn、Myo 等陆续用于 AMI 的诊断^[30],临床 AMI 诊断的准确性和及时性得到大幅提高。但目前已知的标志物各有优缺点,还需研发新型生物标志物,以更早、更准确地诊断 AMI,服务于患者。

参 考 文 献

- [1] 柯元南, 陈纪林. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [2] Conrad MJ, Jarolim P. Cardiac troponins and high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. Clin Lab Med, 2014, 34(1): 59-73.
- [3] Gerhardt W, Nordin G, Ljungdahl L. Can troponin T replace CK MB mass as "gold standard" for acute myocardial infarction ("AMI")?[J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1999, 230:83-89.
- [4] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, et al. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse[J]. Curr Biol, 2002, 12(9):735-739.
- [5] Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating MicroRNAs novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease?[J]. Circ Res, 2012, 110(3): 483-495.
- [6] Cheng Y, Tan N, Yang J, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction[J]. Clin Sci (Lond), 2010, 119(2):87-95.
- [7] D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2010, 31(22):2765-2773.
- [8] Liebetrau C, Möllmann H, Dörr O, et al. Release kinetics of circulating muscle-enriched microRNAs in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(11):992-998.
- [9] Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans[J]. Eur Heart J, 2010, 31(6):659-666.
- [10] Zhang L, Chen X, Su T, et al. Circulating miR-499 are novel and sensitive biomarker of acute myocardial infarction[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(3):303-308.
- [11] Yang SY, Wang YQ, Gao HM, et al. The clinical value of circulating miR-99a in plasma of patients with acute myocardial infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(24):5193-5197.
- [12] Guo ML, Guo LL, Weng YQ. Implication of peripheral blood miRNA-124 in predicting acute myocardial infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(5):1054-1059.
- [13] Eryilmaz U, Akgüllü Ç, Beşer N, et al. Circulating microRNAs in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Anatol J Cardiol, 2016, 16(6):392-396.
- [14] Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(19):2096-2106.
- [15] Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, et al. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease[J]. Am J Emerg Med, 2012, 30(3):440-448.
- [16] Mueller C, Möckel M, Giannitsis E, et al. Use of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2017, Jun 1. [Epub ahead of print].
- [17] Li H, Zhang Y, Wu Q. Role of corin in the regulation of blood pressure[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2017, 26(2):67-73.
- [18] Jiang J, Wu S, Wang W, et al. Ectodomain shedding and autocleavage of the cardiac membrane protease corin[J]. J Biol Chem, 2011, 286(12):10066-10072.
- [19] Peleg A, Ghanim D, Vered S, et al. Serum corin is reduced and predicts adverse outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013, 2(2):159-165.
- [20] Zhou X, Chen J, Zhang Q, et al. Prognostic value of plasma soluble corin in patients with acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(17):2008-2014.
- [21] Zhang SM, Shen JX, Li H, et al. Association between serum corin levels and risk of acute myocardial infarction[J]. Clin Chim Acta, 2016, 452:134-137.
- [22] Wolf D, Stachon P, Bode C, et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis[J]. Hamostaseologie, 2014, 34(1):63-71.
- [23] Akgül O, Baycan OF, Bulut U, et al. Long-term prognostic value of elevated pentraxin 3 in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(7):592-597.
- [24] Tomandlova M, Jarkovsky J, Tomandl J, et al. Prognostic value of pentraxin-3 level in patients with STEMI and its relationship with heart failure and markers of oxidative stress[J]. Dis Markers, 2015, 2015:159051.
- [25] Peri G, Introna M, Corradi D, et al. PTX3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans[J]. Circulation, 2000, 102(6): 636-641.
- [26] Fornai F, Carrizzo A, Forte M, et al. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease[J]. Immun Ageing, 2016, 13(1):25.
- [27] Ustündag M, Orak M, Güloglu C, et al. Comparative diagnostic accuracy of serum levels of neutrophil activating peptide-2 and pentraxin-3 versus troponin-I in acute coronary syndrome[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2011, 11(7):588-594.
- [28] Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2004, 110(16):2349-2354.
- [29] Ketter P, Yu JJ, Cap AP, et al. Pentraxin 3: an immune modulator of infection and useful marker for disease severity assessment in sepsis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2016, 12(5):501-507.
- [30] Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin[J]. Intern Emerg Med, 2017, 12(2): 147-155.

(收稿:2018-01-21 修回:2018-06-18)

(本文编辑:胡晓静)