

早发冠心病相关标志物的临床意义

姚建强, 薛媛, 刘卫生*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月30日

摘要

近几年来, 社会经济迅速发展, 各种疾病的分布结构有了明显改变, 特别是冠心病的风险发生率和病死率有逐年增加以及年轻人化的趋势。早发冠心病(PCAD)患者是冠心病的一个特殊人群构成, 多数患者负担重, 远期预后差。而一些传统标志物不能完全解释其病理生理机制, 对新的生物标志物的评估显得越来越有必要, 这些新的生物标记物可能有助于识别更易患早发冠心病的人。

关键词

早发冠心病, 生物标志物, 同型半胱氨酸, 脂联素, hs-CRP, 纤维蛋白原, 脂蛋白a, γ -谷氨酰转移酶

Clinical Significance of Markers Related to Premature Coronary Artery Disease

Jianqiang Yao, Yuan Xue, Weisheng Liu*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 30th, 2021

Abstract

In recent years, with the rapid development of social economy, the distribution structure of various diseases has changed significantly, especially the risk rate and mortality of coronary heart disease has increased year by year and the trend of young people. Patients with premature coronary heart disease (PCAD) are a special group of patients with coronary heart disease, most of whom have a heavy burden and poor long-term prognosis. While some traditional markers cannot fully explain the pathophysiological mechanisms, there is an increasing need to evaluate new biomarkers that may help identify people at higher risk of early-onset coronary heart disease.

*通讯作者。

Keywords

Premature Coronary Artery Disease, Biomarkers, Homocysteine, Adiponectin, hs-CRP, Fibrinogen, Lipoprotein a, γ -Glutamyltransferase

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

冠状动脉疾病(CAD)是最严重的心血管疾病之一,在年轻人中的发病率可能由于危险因素的日益流行而增加。一般按照年龄界定,将男性五十五岁之前确诊为冠心病,女性六十五岁之前确诊为冠心病的人称为PCAD患者。PCAD患者较晚发冠心病患者存在不同比重的危险因素和特殊临床特点及病理生理基础。目前已明确公认的心血管常规危险因素,如年龄、严重高血压、慢性糖尿病、肥胖症、抽烟和血脂异常等,尚不能解释PCAD发生的总体风险。一些较新型的非传统且可控的生物标志物,如同型半胱氨酸、脂联素、hs-CRP、纤维蛋白原、脂蛋白a、 γ -谷氨酰转移酶等似乎与PCAD有关,与冠心病的联系受到了广泛的关注。目前,PCAD诊断的黄金标准依然是冠脉造影技术,但是,因其创伤性以及术后感染等风险,加之其不菲的医疗花费及随访频繁,使诸多患者拒绝接受该检查而延误了病情。整体而言,早期鉴别PCAD患者仍然是一个挑战,显然,越来越需要高度敏感、特异、易获得和非侵入性的生物标志物来尽早识别PCAD,以尽早有效地干预早发冠心病的发生及发展。

2. 正文

2.1. 同型半胱氨酸

同型半胱氨酸(Hcy)是由机体必需氨基酸甲硫氨酸经过去甲基化代谢、水解而形成的一种含巯基的氨基酸。Hcy水平与环境、遗传、生活方式等多种原因有关,其水平较高时,可经转硫过程转变为半胱氨酸,再进行谷胱甘肽的合成并代谢为牛磺酸;一旦人体甲硫氨酸水平下降,Hcy可通过再甲基化代谢生产为甲硫氨酸,故正常人体内的Hcy水平保持在动态平衡状态。诸多文献指出高同型半胱氨酸与心血管疾病的发生发展有密切关系,有学者认为同型半胱氨酸是已经发炎的血管的降解副产物,同型半胱氨酸在某种程度上导致并推动了动脉粥样硬化和血栓形成的增加,是冠心病发展的独立危险因素及强有力的预测因子,高同型半胱氨酸水平的人患冠心病的风险是正常人的两倍[1]。大批医学临床研究证明了[2],Hcy和冠心病分类明显关联,从健康的对照组到稳定性心绞痛组及不稳定性严重心绞痛组和急性心肌梗死组,Hcy浓度发生显著变化,且呈现为逐渐升高走势,并指出冠心病患者病情越重,Hcy浓度越高。江灿灿等[3]研究发现,早发冠心病组患者血浆Hcy水准随疾病累及支数的增长呈上升态势,早发冠心病组冠脉内皮损害程度与血浆Hcy水平呈正相关。这些研究成果都证实了Hcy与冠心病的病变类型及严重程度有关。Xiaowen Hou等[4]进行的一项meta分析示在Hcy > 15 $\mu\text{mol/L}$ 的亚组中MTHFR C677T基因多态性与PCAD显著相关,而在Hcy \leq 15 $\mu\text{mol/L}$ 亚组中没有发现明显的相关性,即MTHFR C677T基因多态性可能与PCAD易感性有关,这一发现可为PCAD的综合防治提供重要的科学依据。Hcy促使冠心病发展的主要机制包括[5]: 1) Hcy抑制血管内皮细胞表达抗氧化酶并减低其活性,形成的超氧自由基可损伤线粒体进而诱导、加重氧化应激反应的发生发展,从而介导动脉血管内皮细胞的损伤。2) 高

Hcy 可直接激发平滑肌细胞增生,使 NO 形成降低,内皮素形成增加,引起动脉血管收缩及舒张功能下降,进一步损害内皮细胞,使受损血管损伤修复过程发生障碍。3) Hcy 还可削弱机体对凝血酶、Va、VIIIa 等的灭活能力并减少了内皮细胞的纤溶活性,使机体长期处于凝血亢进状态,同时还能提高血小板的反应活性,因而促使了血栓生成及动脉血管再狭窄的发生。4) 增加 LDL 胆固醇的过氧化能力,与载脂蛋白 B 结合,进而削弱 HDL 的抗氧化及逆行转运胆固醇的能力,推动血管壁泡沫细胞的形成,从而损伤动脉内膜。因此,检测血清 Hcy 有助于冠心病的早期诊断,Hcy 水平较高的个体应被视为 PCAD 的高危人群。

2.2. 脂联素

脂联素(APN)是由人类白色脂肪组织特异性表达,并分泌入血液循环中的一类细胞激素,主要参与机体脂类和糖的代谢。循环脂联素在人体中通常表现为三聚体或者六聚体,也可表现为含有 12~18 个亚基的高阶多聚体,在机体循环中大约可占总血浆蛋白的 0.01% [6]。脂联素已被发现有对抗炎症、介导血管舒张、胰岛素增敏、抗细胞凋亡和抗氧化的特性,故而是一类有特殊保护属性的有利机体自身修复的生物活性蛋白质。主要表现为:脂联素可抑制各种致动脉粥样硬化生长因子,包括血小板衍生生长因子、成纤维细胞生长因子和内皮细胞生长因子等,阻止了血管内平滑肌细胞的生长与转化,进而提高血管内皮功能。还可降低巨噬细胞中的清道夫受体载量和增加胆固醇外流,阻断单核细胞与内皮细胞的聚集粘附,抑制人单核细胞起源的巨噬细胞的类质凝集,进而充分发挥抗动脉粥样硬化的特性。另外,脂联素可减少炎症细胞因子控制氧化应激程度,可提高脂肪酸氧化而减少游离脂肪酸,以此提高胰岛素的敏感性。以往大批科学研究已证明,脂联素与脂蛋白代谢有关,脂联素可增加 HDL,并减少血清中 TC、TG 和 LDL-c [7]。王萍研究发现,健康体检者血浆脂联素水平高于冠心病患者,且随冠脉病变累及支数愈多及 Gensini 积分值的逐渐变大,PCAD 患者血浆脂联素水平逐步下降。因此,有理由认为机体血浆脂联素的含量可在一定程度上提示冠心病患者冠状动脉病变的严重程度[8]。在 Michał Ambroziak 研究中,年龄<50 岁的 MI 患者的脂联素水平较年龄 ≥ 50 岁的 MI 患者和年龄 < 50 岁的健康人群显著降低,表明脂联素水平的降低与过早 CAD 的风险有关。并指出,rs72563731: C > T 变异的 C 等位基因和 rs17300539: a > G 变异的 a 等位基因是 50 岁以下 MI 的独立危险因素[9]。张闯等研究发现:冠心病患者体内脂联素水平降低,男性血浆脂联素浓度比女性普遍较低,机体脂联素浓度的降低与脂联素基因 rs2241766T > G 的多态性密切相关,基因多态性增加了早发急性心肌梗死的易感性,介导早发急性心肌梗死的发生发展 [10]。因此,我们有理由假设,循环水平的脂联素降低可能参与 PCAD 的发展和进展,脂联素可能是 PCAD 诊断的一个新的标志物。

2.3. hs-CRP

炎症参与了动脉粥样硬化病变的开始、连续进展和最终斑块不稳定性的几乎所有过程。炎症的不祥存在促使人们评估某些关键炎症因子在心血管风险预测中的作用。C 反应蛋白(CRP)是戊聚糖家族中的重要成员,是典型的急性阶段期蛋白之一,是目前研究最深入的促炎症生物标记物,具有许多功效。如激发与化学吸引循环中的单核细胞,调解内皮功能障碍,诱导血栓前状态,增加细胞激素释放,活化补体系统,促使细胞外基质重塑,几乎涵盖了动脉粥样硬化的每个阶段,推动心血管疾病的发展。越来越多的证据表明,循环中的高灵敏度 CRP 是血管死亡的最强独立预测因子之一,可识别无症状健康个体的炎症和未来心血管事件的风险。CHO 等[11]发现 PCAD 患者 hs-CRP 水平比一般健康人明显增多,在早发冠心病患者中,高 CRP 水平往往独立于心血管危险因素,有助于复发事件的风险,包括全因死亡。Li Songseni 等人研究表明[12] PCAD 组 hs-CRP 显著高出健康对照组,其中急性心肌梗死组 hs-CRP 水平显

显著出不稳定性心绞痛和稳定性心绞痛组, PCAD 患者组中血清 hs-CRP 水平和冠脉严重程度呈现正相关, 并随病变数量的增多而上升。因此, hs-CRP 对早发冠心病的早期诊断和疾病进展有一定预测作用, 可能成为早发冠心病监测的重要可靠指标。

2.4. 纤维蛋白原

纤维蛋白原(Fg)是一类具有凝血功能的重要可溶性糖蛋白, 参与多种血栓疾病的发展。其首先经过凝血酶的切除, 生成单体蛋白质, 其次交联为致密纤维蛋白而发挥凝血功能。因其能通过损伤冠脉内皮细胞而直接吸附于红血球表面, 因而增加了血液的粘滞性, 进而促使血小板发生聚集沉积于动脉血管壁从而使冠状动脉血栓的发生率提高。Fg 为活化斑块的重要辅助因子之一, 其在病变位置转变为纤维蛋白与纤维蛋白原降解物, 可直接参加到动脉斑块的形成过程。Fg 能推动动脉内皮细胞的解体与转移及生长因子合成, 并加快平滑肌细胞的生长, 而促使粥样硬化的发生。故 Fg 浓度增加表现凝血系统功能异常、内皮结构受损、血液粘度增加等一系列疾病机制。PCAD 患者由于其斑块的不稳定性, 多数以急性冠脉综合征起病, 而在出现急性冠脉事件的病人中, 急性时相蛋白 Fg 的浓度可迅速增高, 造成血液高凝。研究证实[13]纤维蛋白原 Fg 与 CHD 的发生发展及冠状动脉病变程度和复杂程度独立相关, 高纤维蛋白原血症在冠心病患者的比例明显升高。其他研究[14]表明纤维蛋白原水平升高似乎与死亡率增加及不良预后有关。国内关于 PACD 相关研究[15]也表明与正常对照组和 SAP 组相比, AMI 组和 UAP 组 Fg 水平显著增高, AMI 组 Fg 浓度显然超过了 UAP 组; 但 SAP 组与正常对照组相比, 两组 Fg 浓度比较无统计学意义, 并指出, 随着冠脉病变支数和狭窄程度的增加, 血 Fg 水平明显提高, 并呈现明确的正相关性。相关分析结果表明血浆 Fg 水平与 Gensini 分值呈现明确的正相关, 而 ROC 曲线示 Fg 对 PCHD 的预测有重要价值, 表明测定血浆纤维蛋白原可为 PCAD 的早期预测及初步判定病变的程度提供重要依据。

2.5. GGT

γ -谷氨酰转移酶(GGT)是一种普遍存在于细胞表面的二聚体糖蛋白水解酶, 在人体最重要的细胞抗氧化剂谷胱甘肽(G-SH)的代谢中起关键作用, 是内源性抗氧化系统的重要部分, 通常作为肝胆疾病及酒精摄入的监测指标。近来研究明确在粥样硬化斑块中出现高催化活性的 GGT, 和氧化类脂质及 CD68+泡沫细胞等共同定位, GGT 活性与斑块不稳定性指数之间存在相关性。GTT 可以经 LDL 运送到动脉血管的受损位置, 进一步通过水解谷胱甘肽生成半胱氨酸-甘氨酸, 使 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} , 从而生成超氧化物和过氧化氢, 促进 LDL 氧化及泡沫细胞的形成而导致内皮细胞功能障碍, 促进基质金属蛋白酶表达, 推动动脉粥样斑块的演变和不稳定性, 与动脉粥样硬化的存在和严重程度相关[16]。流行病学调查表明, GGT 活动水平升高与冠心病(CHD)或 CHD 相关死亡风险之间存在关联。此外, GGT 活性水平升高与过多的心脏代谢危险因素相关, 包括传统的心血管危险因素、代谢综合征、全身炎症、氧化应激负担和各种对患者风险和预后产生负面影响的合并症[17]。李俊丽研究[18], 随着血浆 GGT 水平的升高, 冠状动脉疾病也越来越严重, 并且与老年冠心病相比, 在 PCAD 患者中 GGT 水平升高的程度更加明显。血浆 GGT 水平增加, 代表人体内代谢中生成的氧自由基对细胞的破坏并能提高斑块的不稳定性, 导致早发冠心病的发生、进展。GGT 测量简单、成本低, 易于临床获得, 有望成为早发冠心病可靠廉价的监测指标。

2.6. 脂蛋白(a)

血脂异常是冠心病公认的主要风险原因。目前高级脂质参数脂蛋白(a)已被看作是动脉粥样硬化性心脏病、卒中和周围血栓病变的一个重要新的危险因素。脂蛋白(a)主要由一个相当于低密度脂蛋白的脂质核心和外周通过二硫键相连的载脂蛋白(B)组成, 空间结构与血浆纤溶酶原高度同源, 故能够与纤溶酶原

一起争夺血管内皮细胞表面上的特异性受体, 阻止其活化, 进而延缓血栓溶解, 影响血管自身修复。此外, 高脂蛋白(a)能够直接刺激粥样斑块生成及血小板的活化, 并能增加斑块不稳定性[19]。国内外研究均证实[20] [21]血浆脂蛋白(a)的含量与冠心病显著独立相关, 是冠脉粥样硬化严重程度的独立风险因素。脂蛋白(a)水平主要由遗传决定, 由于遗传易感性, 高浓度的脂蛋白(a)加速动脉粥样硬化容易发展成 PCAD, 故在青年人人群中测定血浆脂蛋白(a)浓度具有必要的临床意义。

3. 结语

目前早发冠心病主要依据冠脉 CTA/CAG 技术诊断, 对易于监测的血清学标志物的研究愈发受到广泛的关注。上述标志物是在临床上较易检测和控制生化指标, 对早发冠心病这一特殊群体有较好的预测价值。临床中这些辅助指标的应用, 可为疾病的预测提供一定帮助, 进一步完善早发冠心病的全面评估。风险模型的进一步构建可提高对冠心病早期筛查的准确性, 同时为新的危险因素病因治疗提供一定理论的依据。同时提醒, 冠心病的预防应从更年轻的时代开启, 改善生活环境的同时, 倡导积极的生活方式, 减少冠心病危险因素。目前以上各指标对早发冠心病发生发展的复杂病理生理机制仍有待进一步研究拓展, 以期为临床患者的诊断和治疗提供新的思路和靶点。

参考文献

- [1] Ahmed, Z., Corina, I., Aakash, D., Kathir, B. and Kai, C. (2019) Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism and Premature Coronary Artery Disease. *Cureus*, **11**, e5014. <https://doi.org/10.7759/cureus.5014>
- [2] Ma, Y., Peng, D.L., Liu, C.G., Huang, C. and Luo, J. (2017) Serum High Concentrations of Homocysteine and Low Levels of Folic Acid and Vitamin B 12 Are Significantly Correlated with the Categories of Coronary Artery Diseases. *BMC Cardiovascular Disorders*, **17**, 37. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0475-8>
- [3] 江灿灿, 程景林, 刘奕, 刘泽岩. 血浆同型半胱氨酸水平与早发冠心病患者冠脉病变特点的相关性分析[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(11): 39-40.
- [4] Hou, X.W., Chen, X. and Shi, J.P. (2015) Genetic Polymorphism of MTHFR C677T and Premature Coronary Artery Disease Susceptibility: A Meta-Analysis. *Gene*, **565**, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.062>
- [5] 付霄霄, 颜涛. 同型半胱氨酸与冠心病血管损伤病变机制的研究进展[J]. 当代医学, 2020, 26(17): 188-191.
- [6] 赵慧敏, 雷自立, 郭姣. 脂联素水平与 2 型糖尿病及心血管疾病矛盾性关系的研究进展[J]. 中国细胞生物学报, 2018, 40(5): 820-826.
- [7] Yanai, H. and Yoshida, H. (2019) Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 1190. <https://doi.org/10.3390/ijms20051190>
- [8] 王萍, 曾敏, 吴智勇, 蒙绪卿, 符秀虹, 何扬利, 陈积雄, 刘肖君. 冠心病患者血浆脂联素水平变化及其与冠状动脉病变的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(12): 51-53.
- [9] Ambroziak, M., Kolanowska, M., Bartoszewicz, Z. and Budaj, A. (2018) Adiponectin Gene Variants and Decreased Adiponectin Plasma Levels Are Associated with the Risk of Myocardial Infarction in Young Age. *Gene*, **642**, 498-504. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.064>
- [10] 张闯, 彭瑜, 吕树铮. 脂联素基因多态性与早发心肌梗死的相关性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(7): 577-582.
- [11] Cho, S., et al. (2015) The Additive Value of Multiple Biomarkers in Prediction of Premature Coronary Artery Disease. *Acta Cardiologica*, **70**, 205-210. <https://doi.org/10.1080/AC.70.2.3073512>
- [12] Li, S.S., Pan, G.J., Chen, H.L. and Niu, X.H. (2019) Determination of Serum Homocysteine and Hypersensitive C-Reactive Protein and Their Correlation with Premature Coronary Heart Disease. *The Heart Surgery Forum*, **22**, E215-E217. <https://doi.org/10.1532/hsf.2223>
- [13] Tabakci, M.M., Gerin, F., Sunbul, M., et al. (2017) Relation of Plasma Fibrinogen Level with the Presence, Severity, and Complexity of Coronary Artery Disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **23**, 638-644. <https://doi.org/10.1177/1076029616629210>
- [14] Mjelva, Ø.R., et al. (2018) Fibrinogen and Neopterin Is Associated with Future Myocardial Infarction and Total Mor-

- tality in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Thrombosis and Haemostasis*, **118**, 778-790.
- [15] 沙璐琳, 刘和俊. 血浆纤维蛋白原和尿酸水平与早发冠心病的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(2): 154-158.
- [16] Huang, Y.L., *et al.* (2018) Gamma-Glutamyltransferase and Risk of Acute Coronary Syndrome in Young Chinese Patients: A Case-Control Study. *Disease Markers*, **2018**, Article ID: 2429160. <https://doi.org/10.1155/2018/2429160>
- [17] Ndrepepa, G., Colleran, R. and Kastrati, A. (2018) Gamma-Glutamyl Transferase and the Risk of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Clinica Chimica Acta*, **476**, 130-138. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.026>
- [18] 李俊丽, 韩清华. γ -谷氨酰转移酶与早发冠心病的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(7): 1095-1098.
- [19] 马煜盛. 脂蛋白(a)与冠心病风险及严重程度关系的研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [20] 石艳璞, 曹晔萱, 靳景璐, 刘慧慧, 郭远林, 吴娜琼, 朱成刚, 刘庚, 董倩, 李建军. 血浆脂蛋白(a)浓度与青年人群冠心病关系的横断面研究[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(4): 343-348.
- [21] Mobarek, D., Karasik, P.A., Tomer, M. and Miller, M. (2019) High Lp(a) Associated with Very Premature Coronary Heart Disease. *Journal of Clinical Lipidology*, **13**, 402-404. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.03.003>