

心血管疾病早期生物标志物筛选与临床应用研究进展

王子阳

塔里木大学医学院, 新疆 阿拉尔

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年11月11日; 发布日期: 2025年11月21日

摘要

为了提升对心血管疾病早期诊断的临床效果, 本文系统综述了心血管疾病早期生物标志物的研究进展, 重点介绍了蛋白质组学、代谢组学和基因组学等多组学技术在新型标志物筛选中的应用。文章分析了传统标志物(如LDL-C、hs-CRP)与新兴标志物(如Lp(a)、非编码RNA)在早期诊断、风险分层和个体化治疗中的价值, 并探讨了多标志物联合策略的临床优势。同时, 针对生物标志物转化应用中的标准化、验证及解读挑战提出展望, 强调通过多组学整合与人工智能技术推动心血管疾病防治向精准预防模式转变。

关键词

心血管疾病, 生物标志物, 早期诊断, 风险预测, 多组学技术

Research Progress on the Screening and Clinical Application of Early Biomarkers for Cardiovascular Diseases

Ziyang Wang

School of Medicine, Tarim University, Alar Xinjiang

Received: October 4, 2025; accepted: November 11, 2025; published: November 21, 2025

Abstract

To enhance the clinical efficacy of early diagnosis of cardiovascular diseases, this article systematically reviews the research progress of early biomarkers for cardiovascular diseases, with a focus on the application of multi-omics technologies such as proteomics, metabolomics, and genomics in the screening of novel biomarkers. The article analyzes the value of traditional biomarkers (such as LDL-C, hs-CRP)

and emerging biomarkers (such as Lp(a), non-coding RNA) in early diagnosis, risk stratification, and individualized treatment, and discusses the clinical advantages of multi-biomarker combination strategies. At the same time, it offers prospects for the challenges of standardization, validation, and interpretation in the translational application of biomarkers, emphasizing the promotion of the prevention and treatment of cardiovascular diseases towards a precision prevention model through the integration of multi-omics and artificial intelligence technologies.

Keywords

Cardiovascular Diseases, Biomarkers, Early Diagnosis, Risk Prediction, Multi-Omics Technologies

Copyright © 2025 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. 引言

心血管疾病是全球范围内导致死亡和致残的主要原因。据《中国心血管健康与疾病报告 2023》显示,我国现有心血管病患者约 3.3 亿,每 5 例死亡中就有 2 例与心血管疾病相关,且发病年龄呈现年轻化趋势,中青年猝死比例逐年上升,严重威胁公众健康[1]。多数心血管疾病在早期缺乏典型症状,往往被忽视,当出现明显临床表现时,病情多已进展至中晚期,错失最佳干预时机。因此,探索高效、准确的早期诊断方法成为防控的关键。近年来,生物标志物研究为解决这一问题提供了新的思路。生物标志物是指能客观反映机体生理或病理状态及治疗反应的可测量指标,包括蛋白质、核酸、代谢物等。在心血管疾病领域,其研究正由单一分子向多组学整合转变,不仅有助于早期诊断,还可实现风险分层与个体化治疗[2]。随着组学技术和大数据分析的发展,大量新型标志物不断被发现和验证,推动了心血管疾病诊疗模式由“症状干预”向“风险预测与早期预防”转变。本文将综述相关研究进展,以期为临床应用与后续研究提供参考。

2. 心血管疾病与生物标志物概述

生物标志物是能够在生物系统或样本中客观测量的特征指标,可用于反映正常生理过程、病理变化或治疗的反应[3]。根据功能不同,生物标志物可分为预测性、预后性、药效学 and 安全性标志物;从分子结构来看,又可分为蛋白质、核酸、脂类等。理想的生物标志物应具备高敏感性、特异性和稳定性,能够在分子水平揭示心血管系统的病理生理变化。心血管疾病包括冠心病、高血压、心力衰竭、心律失常和动脉粥样硬化等,其共同的病理基础主要涉及血管内皮损伤、炎症反应和氧化应激,进而导致动脉粥样硬化,并随着病变加重出现心肌缺血、坏死和功能障碍,最终引发严重临床事件。在这一过程中,多种生物分子参与并反映了疾病的发生发展,使其成为重要的潜在生物标志物。与传统诊断方法相比,生物标志物在心血管疾病的早期诊断中具有无创或微创、灵敏度高和可动态监测等优势。例如,心肌肌钙蛋白(cTn)是急性心肌梗死诊断的关键指标[4],B 型利钠肽(BNP)和 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)则常用于心力衰竭的评估和预后判断[5]。近年来,随着组学技术和相关研究的深入,越来越多的新型生物标志物不断被发现和验证,为心血管疾病的早期预警、风险分层和精准干预提供了新的可能。

3. 心血管疾病早期生物标志物的筛选进展

3.1. 蛋白质组学和代谢组学在标志物筛选中的应用

当前,多种组学技术(见表 1)被用于心血管疾病生物标志物的筛选,各有其独特的优势和应用瓶颈。

其中，蛋白质组学和代谢组学的快速发展为心血管疾病早期标志物的发现提供了重要手段。通过系统分析血清蛋白质和代谢物的表达谱，研究者已鉴定出多种与疾病发生相关的关键分子。例如，有研究利用非靶向代谢组学结合机器学习，从数百种代谢产物中筛选出能够预测冠心病和心肌梗死的新型候选标志物，其预测模型优于传统方法[6]。进一步的代谢通路分析显示，不同类型心血管疾病存在特异性代谢紊乱模式，如冠心病患者的亚油酸代谢异常、心肌梗死患者的糖代谢显著改变。这些结果不仅丰富了对发病机制的理解，也为诊断提供了新的靶点。与此同时，蛋白质组学研究已从单一蛋白质的鉴定转向网络和通路的整体分析，借助高通量质谱技术，研究者发现了多种与动脉粥样硬化、心肌肥厚及心力衰竭密切相关的蛋白质[7]，这些分子既是潜在的诊断标志物，也是药物研发的重要靶点。

Table 1. Comparison of omics technologies in cardiovascular disease biomarker screening
表 1. 心血管疾病生物标志物筛选中的组学技术比较

组学技术	主要检测目标	灵敏度	特异性	检测成本	临床应用阶段	主要局限性
基因组学	DNA 变异、SNPs	高	高	中等	临床验证(如 Lp(a))	仅反映遗传风险，无法动态监测疾病活动
转录组学	mRNA、非编码 RNA	高	中高	中等	研究阶段(如 miRNA)	RNA 稳定性差，组织特异性强
蛋白质组学	蛋白质、修饰蛋白	中高	高	较高	部分临床应用(如 cTn)	动态范围广，定量复杂性高
代谢组学	小分子代谢物	中	中	中等	研究阶段	受环境、饮食影响大，生物学解释复杂
单细胞组学	细胞水平分子	极高	极高	高	早期研究	技术复杂，成本高昂，数据分析挑战大

3.2. 基因组学与转录组学研究成果

基因组学和转录组学研究揭示了遗传和表观遗传因素在心血管疾病中的关键作用。微小 RNA (miRNA) 因其在基因调控中的功能而被广泛研究，如 miR-1、miR-133a 和 miR-208 与心肌损伤密切相关 [8]，miR-126、miR-155 则参与血管内皮和炎症调控。新型的循环 RNA (circRNA) 因其稳定性和在体液中可检测性而展现出应用潜力，通过“分子海绵”机制调控多种病理过程。此外，DNA 甲基化模式的改变也为早期诊断提供了线索。在遗传风险因素方面，脂蛋白(a) [Lp(a)] 因受遗传因素决定，被证实能够预测长期心血管事件风险，且不受生活方式影响，成为识别高危人群的理想指标[9]。与胆固醇代谢相关的基因变异也进一步推动了个体化风险评估和精准防控的发展。

3.3. 新兴技术对筛选的推动

新兴组学技术的应用为标志物研究开辟了新方向。其中，单细胞测序技术能够在单细胞水平解析心血管疾病的分子机制，揭示斑块内细胞亚群的异质性及其与疾病进展的关系，为早期干预提供了潜在靶点。空间组学则可以通过保留组织空间信息，揭示不同区域在疾病进程中的特异性分子特征，如动脉粥样硬化斑块肩部的基因表达模式与破裂风险密切相关。与此同时，液体活检技术的发展可以使通过血液检测外泌体、循环核酸等分子成为可能，为心血管疾病的无创早期诊断和动态监测提供了新的途径。

4. 典型心血管疾病早期生物标志物研究进展

4.1. 冠心病早期标志物研究

冠心病是最常见的心血管疾病，其病理基础是动脉粥样硬化导致的冠状动脉狭窄或阻塞。低密度脂

蛋白胆固醇(LDL-C)依然是评估风险的核心指标,但结合高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和脂蛋白(a) [Lp(a)]可以更全面地预测心血管事件[10],兼顾脂质、炎症和遗传风险。代谢组学研究发现,冠心病患者存在显著的极性代谢物紊乱,特别是亚油酸代谢通路的改变,基于此构建的预测模型在诊断中表现优异。此外,尿液中的神经元特异性烯醇化酶-3 (NSYR-3)为无创诊断提供了新选择,循环 microRNA 和长链非编码 RNA 等新型分子也展现出重要价值[11]。

4.2. 心力衰竭相关标志物

心力衰竭是心脏疾病的终末阶段,早期识别对改善预后至关重要。B 型利钠肽(BNP)和 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)是核心标志物[12],可用于筛查、风险分层和预后评估,且已被广泛纳入临床指南。高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)与 NT-proBNP 联合检测能更精准地识别心衰高危人群[13]。新型标志物如可溶性 ST2 和半乳糖凝集素-3 则反映炎症和纤维化过程,能弥补传统标志物的不足。多标志物联合策略可以同时覆盖心肌损伤、心脏压力和纤维化等环节,从而提高风险评估和个体化治疗的准确性。

4.3. 心肌梗死及心律失常相关标志物

心肌梗死是最危重的心血管急症之一,高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)已成为诊断的金标准,其高灵敏度检测可发现更轻微的心肌损伤,结合 0/1 h 算法能够缩短诊断时间并降低医疗成本。心脏脂肪酸结合蛋白(H-FABP)在心肌缺血早期即升高,coopeptin 与 cTn 联合使用可提高早期诊断的准确性,特定 microRNA 如 miR-1、miR-133a 和 miR-208 也显示出潜在价值。在心律失常方面,NT-proBNP 和 hs-CRP 与心房颤动发生相关[14],基质金属蛋白酶等纤维化相关标志物可预测心律失常复发风险,心电图参数与生物标志物结合能提升室性心律失常和猝死的风险评估能力。

4.4. 炎症与免疫相关标志物

炎症和免疫反应在动脉粥样硬化和心血管疾病进展中发挥核心作用。高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与长期心血管风险密切相关,其预测价值与 LDL-C 相当。白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症标志物不仅反映系统性炎症,还参与斑块形成和不稳定化,其中 IL-6 已成为潜在的药物靶点。自身免疫相关疾病如心肌炎和血管炎中,自身抗体和特定淋巴细胞亚群可作为诊断和活动度评估指标。中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)相关分子如髓过氧化物酶(MPO)和瓜氨酸化组蛋白在急性冠脉综合征中升高,与斑块不稳定性和预后紧密相关。这些发现不仅揭示了免疫炎症机制,也为靶向干预提供了新方向。

5. 生物标志物在临床应用中的价值与挑战

5.1. 早期诊断与风险预测

生物标志物在心血管疾病早期诊断和风险预测中具有重要价值。与传统评估相比,它们能够以更客观、量化的方式反映个体风险,实现精准预防。LDL-C、hs-CRP 和 Lp(a)的联合检测能够预测 20 年以上的心血管事件风险,远超传统算法的 10 年评估周期。这种长期预测能力有助于更早识别高危人群并采取干预措施。多标志物组合策略能够覆盖脂质代谢、炎症和遗传等不同通路,提高风险分层的准确性。例如在心力衰竭评估中,联合 NT-proBNP、hs-cTn 和炎症标志物可以更清晰地反映疾病进展。当前的挑战在于检测标准不统一、参考值受人群差异影响,以及成本与临床可及性限制,这些问题都需要通过大规模人群研究和标准化指南加以解决。

5.2. 疗效评估与预后判断

在疗效评估和预后判断方面,生物标志物能够比临床终点更早反映治疗反应。监测 LDL-C 是降脂治

疗的常规方法，NT-proBNP 水平变化能够帮助评估心衰治疗效果。它们在药物研发中也可作为替代终点，加快临床试验进程并降低成本，如 LDL-C 用于新型降脂药物的早期评价，hs-CRP 用于抗炎药物疗效判断。预后评估方面，cTn、NT-proBNP 和 hs-CRP 的持续升高往往预示风险增加，动态监测比单次检测更具价值。急性心肌梗死后 cTn 变化与梗死范围和心脏功能恢复相关，心衰患者出院后 NT-proBNP 的变化能够预测再住院和死亡风险，这些应用强调了动态评估在疾病管理中的重要性。

5.3. 临床应用中存在的技术瓶颈与验证难题

尽管研究进展显著，但生物标志物的临床转化仍受技术和验证环节限制。检测方法和平台之间的差异会影响结果一致性，目前 cTn 和 NT-proBNP 已有一定程度标准化，但大多数新型标志物仍缺乏统一标准。临床有效性需要在大规模前瞻性研究中验证，许多候选标志物在严谨试验中并未表现出预期价值，因此其开发必须遵循严格的验证路径。此外，随着多组学应用的普及，单个患者往往会产生多维度的生物标志物数据，如何整合信息并转化为临床决策是新的挑战。医生在解读多标志物结果和与患者沟通时也需要更多技术支持和教育，以避免过度解读或引发不必要的焦虑。

6. 未来发展趋势与展望

心血管疾病生物标志物研究正在向多组学整合和精准医学方向快速推进，随着基因组学、蛋白质组学和代谢组学等技术的进步，可以更全面解析疾病的复杂机制，识别关键节点并发现高敏感性、高特异性的新型标志物，从而为早期诊断和干预提供工具。人工智能与大数据分析为标志物的筛选和验证带来新的动力，机器学习能够高效处理海量组学信息，识别传统统计难以揭示的复杂模式，并结合电子病历和生物样本库形成真实世界数据，为临床转化提供坚实支撑。随着研究的深入，基于个体生物标志物谱的风险预测模型和决策系统将推动个性化预防和治疗，使不同遗传背景和代谢特征的患者获得量身定制的策略，同时患者分层也将促进靶向药物的研发，提升治疗的精准性和有效性。在这一进程中，检测标准化和质量控制依然是临床应用的基础，伦理和隐私保护需要完善的规范与制度支持，健康公平性问题也必须得到关注，以确保个体化医疗能够惠及全人群而不是加剧差距。

7. 结论

心血管疾病早期生物标志物研究正从单一指标拓展为多组学整合和多标志物联合评估体系，蛋白质组学、代谢组学和基因组学的应用显著加快了新型标志物的发现，而机器学习与大数据分析提高了筛选效率和预测准确性，传统标志物如 LDL-C、hs-CRP 和 Lp(a)在长期风险评估中的价值已得到验证，同时极性代谢物、microRNA 等新型分子不断扩展了早期诊断的可能性。在临床实践中，多标志物组合策略能够更全面地评估心血管风险，帮助识别传统方法容易遗漏的高危个体，并在诊断、风险分层、疗效评估和预后预测方面展现出重要潜力，但其转化应用仍受到检测标准化、临床验证和结果解读等限制，需要依赖大规模前瞻性研究和多学科协作来推动解决。在未来的研究中，随着多组学整合和人工智能分析的深入发展，结合个体化治疗的精准医学模式将逐步实现，因此，应当优先建立主要新型生物标志物(如 Lp(a)、主要 miRNA)的国际检测标准，针对特定心血管疾病亚型(如早发冠心病、心力衰竭保留射血分数)尝试验证特异性标志物，同时，确保生物标志物研究涵盖不同人群，避免健康差距扩大。通过这一整合框架，心血管疾病防治有望真正实现从“症状干预”到“风险预测与早期预防”的精准医学转型。

参考文献

- [1] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》概要(心血管疾病流行及介入诊疗状况) [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2024, 32(10): 541-550.

-
- [2] 陈子健, 沈逸凡, 华召箴. 心脏标志物在心血管疾病诊断中的应用进展[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(21): 190-194.
- [3] 陈映泉, 钟勇. 心血管老化的机制、标志物和治疗[J]. 实用老年医学, 2024, 38(3): 299-303.
- [4] 宋雷, 惠汝太. 心血管疾病与精准医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 3-19.
- [5] 阿尔达克·哈盘. 心电图与高灵敏度肌钙蛋白I在急性心肌梗死中的诊断价值[J]. 贵州医药, 2025, 49(8): 1290-1291.
- [6] Zhou, X., Sun, X.H., Zhao, H.W., *et al.* (2024) Biomarker Identification and Risk Assessment of Cardiovascular Disease Based on Untargeted Metabolomics and Machine Learning. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 25755. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77352-3>
- [7] 胡昊, 李茜楠, 王腾玉, 等. 动脉粥样硬化不稳定斑块的蛋白质组学研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2022, 31(3): 354-357.
- [8] 吕晶, 吕果. 体外与非体外循环冠状动脉旁路移植术后血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平变化及分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(9): 794-798, 818.
- [9] 温小云, 方先松, 沈志明. Lp(a)的颗粒浓度在评估心血管风险中的应用价值[J]. 中国医学创新, 2018, 15(32): 19-23.
- [10] 孙涛, 张艳丽, 侯梅凤, 等. 血清脂蛋白(a) [Lp(a)]、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与冠状动脉慢血流之间的相关性[J]. 系统医学, 2021, 6(22): 32-36.
- [11] 丁宇敏, 王海玉, 李德红. 神经元特异性烯醇化酶在脑部疾病中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(17): 2612-2616.
- [12] Mohamed, A.A.O., Omer, S.S.B., Mukhtar, M., *et al.* (2025) The Role of Epicardial Fat Thickness and B-Type Natriuretic Peptide (BNP)/N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Heart Failure Risk Stratification: A Systematic Review. *Cureus*, **17**, e84184.
- [13] Berge, K., Lyngbakken, M.N., Myhre, P.L., Brynildsen, J., Røysland, R., Strand, H., *et al.* (2021) High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure: Data from the ACE 2 Study. *Clinical Biochemistry*, **88**, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.11.009>
- [14] 赵美丽, 肖立运, 刘林, 等. NT-proBNP、hs-CRP、LAD 与慢性心力衰竭合并心房颤动的相关性[J]. 临床荟萃, 2021, 36(5): 412-415.