

• 综述 •

新型生物标志物在心血管疾病中的应用

李 勇 综述, 宋 徽 审校

(解放军联勤保障部队第九四〇医院急诊科, 甘肃兰州 730050)

摘要: 目前生物标志物的应用已经彻底改变了心血管疾病的筛查, 其中应用最广泛的心血管生物标志物是利钠肽(应用于心力衰竭诊断和预后评估)及心肌钙蛋白(用于急性心肌梗死的诊断)。虽然生物标志物在诊断、预后评估和风险预测中的研究越来越多, 但进入临床实际应用的生物标志物却为数不多。在该综述中, 笔者根据心血管病理学的主要类别评估了不同生物标记物的应用并作对比分析。

关键词: 心血管疾病; 生物标志物; 应用

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.025

文章编号: 1673-4130(2019)18-2276-05

中图法分类号: R446.11

文献标识码: A

Novel biomarkers of cardiovascular disease

LI Yong, SONG Wei

(Department of Clinical Laboratory, the People's Liberation Army Joint Service

Support Unit 940 Hospital, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: Measurement of biomarkers has revolutionized the work-up of patients with suspected cardiovascular disease. The most widely used contemporary cardiovascular biomarkers are the natriuretic peptides in the diagnosis and prognosis of heart failure and cardiac troponins in the diagnosis of acute myocardial infarction. At present, although more and more biomarkers have been studied in diagnosis, prognosis assessment and risk prediction, only a few have made their way to clinical practice. In this review, the application of different biomarkers were evaluated and compared according to the main categories of cardiovascular pathology.

Key words: cardiovascular disease; biomarkers; application

心血管疾病是全世界工业和发展中国家死亡的主要原因, 包括动脉粥样硬化, 例如冠状动脉疾病(CAD)、脑血管病、外周动脉疾病; 非动脉粥样硬化疾病, 例如瓣膜病、风湿性心脏病、先天性心脏病和静脉血栓栓塞。心血管疾病的发病率随着年龄的增长而增加, 几种危险因素, 如吸烟、肥胖、不运动和酗酒都与心血管疾病的发展有关^[1]。在一级预防方面, 目前已有几个标准化和有效的心血管风险评分。这些评分通常包括传统的心血管危险因素, 如年龄、性别、流行性高血压和糖尿病, 以及总胆固醇和/或高密度脂蛋白(HDL)胆固醇的检测^[2]。许多心血管生物标志物被证明与心血管疾病和死亡的风险密切相关, 并且为这些既定的心血管风险评分提供增量信息。本综述旨在对心血管风险评估中既有的和新的生物标志物进行定性。

1 生物标志物的定义和标准

生物标志物被定义为“可供客观测定和评价的一个普通生理或病理或治疗过程中的某种特征性的生化指标”, 通过对它的测定可以获知机体当前所处的生物学过程中的进程。自 1950 年代以来, 生物标记

物的研究和临床应用呈指数增长, 为了更好地评价新的生物标志物, 目前已经提出了几个基本标准。在评价一个新的生物标志物时需要回答的 3 个问题:(1)生物标志物能否得到可靠的检测? 准确的生物标志物检测结果必须在合理的时间内以合理的成本获得。(2)生物标志物是否向现有的生物标志物或其他风险指数添加信息? 一种新的生物标志物需要证明与疾病有很强和一致的关联, 并为建立的风险预测工具提供增量的与临床相关的诊断或预后信息。(3)生物标志物能否帮助临床医生更好地管理患者? 一种新的生物标志物必须在一个或多个临床环境中对临床医生有所帮助, 如筛查、诊断、监测预后、治疗及复发。

2 特定生物标志物

心血管生物标志物通常根据它们代表的病理过程进行分类。由于大多数生物标志物经常反映几种病理生理过程, 包括心外的病理进程(如肾功能不全), 这种分类方法可能过度简化。本综述将根据心血管病理学的主要类别对心血管生物标志物进行分类, 并在心血管疾病的诊断、发病率预测和预后评估的背景下讨论生物标志物的应用。

2.1 心肌损伤

2.1.1 心肌肌钙蛋白(cTn) cTn 是一种在横纹肌中发现的肌蛋白复合物,由三个独立的亚基组成:cTnC、cTnT 和 cTnI。肌钙蛋白的所有同种型均存在于心肌和骨骼肌中,但 cTnT 和 cTnI 同种型对心肌有特异性^[3]。cTn 作为心肌损伤的指标首先被纳入 2000 年急性心肌梗死(AMI)的定义,直至今天 cTnI 仍然是疑似急性冠状动脉综合征(ACS)患者诊断的基石。为了诊断 AMI,必须在给定的测定方法的第 99 百分位数上检测 cTn,且两次检测之间的 cTn 浓度需有显著的变化^[4]。此外,除了 cTn 的浓度升高和明显的变化外,AMI 患者还必须有一个或多个其他特征:与急性心肌缺血相一致的临床症状,心电图(ECG)病理变化,急性心肌坏死的超声心电图指标,急性冠状动脉闭塞的血管造影/尸检证据。

胸痛是急诊室患者最常见的症状之一,选择快速的诊断策略有可能为胸痛患者缩短诊断时间和治疗时间以及急诊住院时间,从而降低整体治疗成本。由于 AMI 后 cTn 的检测时间正在逐渐缩短,cTn 灵敏度的提高可更快地排除非 AMI,减少“肌钙蛋白盲区”间隔^[5]。将高灵敏度的 cTnI 检测值低于 5 ng/L 作为急诊科排除 AMI 风险的标准,该类患者 AMI 风险极低(阴性预测值 99.6%)。然而,在症状出现后早期(不足 2 h)的患者中,这种检测方法的诊断能力不强^[6]。研究发现,单次 cut-off 值为 5 ng / L 时可以安全有效地排除 AMI^[7]。支持使用高灵敏度 cTn 检测以快速纳入和排除 AMI 策略的证据越来越多,尽管有充分证据表明使用 cTn 的单次检测可排除 AMI,但鉴于临床试验在极低浓度范围内的分析性能并不高,因此对 cTn 的单次检测需要进一步谨慎处理,特别是在对浓度范围的下限进行分析时,分析偏差和不精确性仍是一个问题。此外, cTn 检测值之间存在显著的实验室间差异^[8],随着 cTn 检测灵敏度的逐渐提高,人们已经提出了几种早期诊断 ACS 的策略^[9]。并且已有证据表明,当使用低浓度的 cTn 单次检测值来排除 ACS 患者时可产生错误分类。为了避免对患者进行错误分类,临床中心采用接近检测限值的 cTn 浓度的快速排除策略,最好是误差目标定为<1 ng / L^[10]。另一方面,在评估可疑 ACS 时,必须另外结合使用患者的所有临床信息,包括体格检查、ECG、风险评分等,而不是仅仅依靠生物标记来排除或确认诊断。

在大部分健康的普通人群中也可检测到循环 cTn。这些低水平的 cTn 已被证明与左心室结构和功能以及一些传统的心血管危险因素有关,包括年龄和性别、血压、糖尿病和肾衰竭。此外,cTnI 和 cTnT 均与冠心病患者心衰发展和心血管死亡的风险密切相

关,而与动脉粥样硬化事件的关系似乎较弱^[11]。在稳定的冠心病患者中,cTnT 的浓度可能反映了可逆性心肌缺血以及左室质量。而在一般人群中,cTn 的浓度与不良结果密切相关^[12]。

为实施初级预防,理想的生物标志物不仅应反映疾病发展的风险,还应反映对旨在降低风险的干预措施的反应。研究表明,高灵敏度法测定心肌钙蛋白可用于跟踪他汀类药物的疗效。FORD 等^[13]证明了心血管疾病患者的他汀类药物治疗对 cTn 浓度可产生相应的影响,其中低密度脂蛋白(LDL)浓度升高的男性被随机分为他汀类药物或安慰剂治疗 5 年,其 cTnI 基线浓度预测可能患有不良心血管事件的风险,并通过他汀类药物降低患有心血管疾病的风险的过程不依赖于胆固醇的变化。这一结果有力地表明了重复检测 cTn 可以反映干预措施在原发性心血管风险控制中的作用。

2.1.2 脂肪酸结合蛋白 脂肪酸结合蛋白是一类负责通过膜转运脂肪酸的蛋白质家族,存在于多种组织,如肝脏、肠道、脂肪细胞、外周神经、脑和心脏等。心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)是心脏和骨骼肌中最常见的亚型,在急性心肌缺血后释放到循环系统中。H-FABP 对心肌具有高度的特异性,可为 AMI 早期诊断中常规检测的 cTnT 提供增量诊断信息。由于 AMI 后 H-FABP 从外周循环中迅速释放,而 cTn 在心肌坏死后需要一段时间才能增加,因此 H-FABP 与 cTn 的结合使用可有助于 AMI 的早期诊断。鉴于肾衰竭和慢性心衰患者均有长期升高的 cTn, H-FABP 的检测可有助于区分 AMI 与其他疾病。

在预后方面,H-FABP 的浓度可以预测 ACS 患者以及 cTn 浓度在正常范围内的但怀疑患有 ACS 的不良事件发生的风险。更有研究对 H-FABP 在心衰患者的预后方面进行观测,结果表明高浓度 H-FABP 与心衰不良预后有很强的相关性^[14],H-FABP 浓度与利钠肽结合可用于评估心衰患者对治疗的反应。

2.1.3 肌球蛋白结合蛋白-C 肌球蛋白结合蛋白-C(MYBPC)是 1973 年首次发现的肌节蛋白家族,由三种亚型组成:快速型、缓慢型和心脏型。目前 MYBPC 已被定为心肌坏死的敏感标志物,且其在血液中升高速度可能比 cTn 更快^[15]。此外,目前已经开发出针对 MYBPC 更高灵敏度的检测方法,由于 AMI 后 MYBPC 在血浆中的浓度迅速升高^[16],MYBPC 能否有效快速排除 AMI 引发了较大的关注。KAIER 等^[17]在早期诊断 AMI 时对高灵敏度测定法测定的 MYBPC 和 cTn 之间进行比较分析,结果表明 MYBPC 和 cTn 具有相似的诊断特性,但在胸痛(<3 h)早期的患者中 MYBPC 具有更优越的诊断特性,这与

cTn 早期增加的延迟有关,因此 MYBPC 在早期排除可疑 AMI 时也优于 cTn。

2.2 心肌应激

2.2.1 A 型利钠肽 利钠肽包括心房或 A 型利钠肽(ANP)、脑或 B 型利钠肽(BNP)和 C 型利钠肽,利钠肽主要储存在心房(ANP)和心室(BNP)中,并且在心肌拉伸时升高,促进尿钠排泄,这是一种通常与急性和慢性充血性心衰相关的病理特征。ANP 由 pre-proANP 合成,其随后被切割成 pro-ANP 并储存在细胞内颗粒中。在心房拉伸后,pro-ANP 被释放并被丝氨酸蛋白酶 corin 转化为生物活性的 α -ANP 和无活性的 N-末端片段(NT-proANP),由于 ANP 的半衰期短且在体外不稳定,proANP 的中间区域的部分(MR-proANP)可替代 ANP,便于 ANP 在血浆中的检测。ANP 浓度与出现呼吸困难的患者的急性心衰诊断密切相关,其诊断特性与 BNP 相似。在胸痛^[18]、AMI^[19]和稳定 CAD 患者^[20]中,ANP 浓度是死亡和不良预后的强有力预测因子。

2.2.2 BNP 在临床心脏病学和心血管研究中,BNP 和无活性的 NT-proBNP 是最常用的利钠肽。为了响应血流心肌缺血或机械应激,心室肌细胞内合成了一种与 BNP 有关的含 134 个氨基酸的前体蛋白,并将其切割成含有 108 个氨基酸的 pro-BNP 和一个含有 26 个氨基酸的信号肽。随后将 proBNP 切割成具有生物活性的 α -BNP 和无活性的 NT-proBNP。心衰患者血钠水平一般低于健康者,此时肾素-血管紧张素醛固酮系统(RAAS)被激活,而在心衰发生过程中,心室容积的扩大且压力负荷的增加可促进 BNP 的释放,而 BNP 可抑制 RAAS 并促进钠尿、利尿及动脉血管舒张。在 2002 年,利尿钠肽已被临床用于心衰患者的诊断和预后。在没有已知心室功能障碍的一般人群中,利钠肽也与心衰事件发生的风险密切相关^[21]。

除了诊断急性和慢性心衰的既定作用外,NT-proBNP 浓度与心血管疾病和死亡风险密切相关,无论是在普通人群、AMI 患者中,还是在 CAD 患者中,NT-proBNP 浓度的测定对评估心房颤动的风险和预后也有一定的价值。利尿钠肽的浓度随着年龄增长,肾功能下降和心房颤动而增加。与 cTn 相反,肥胖则与较低浓度的利钠肽相关。

2.2.3 肾上腺髓质素(ADM) ADM 是一种可在大多数组织中合成的利钠肽和血管舒张肽。该肽是在多种疾病状态下释放出来的,如脓毒症、肾衰竭和下呼吸道感染。在心血管疾病方面,ADM 在心衰患者中升高。然而,由于 ADM 的半衰期短及体外稳定性较差,直接检测 ADM 浓度在临幊上意义不大。47-氨基酸肽中区域肾上腺髓质素原(MR-proADM)是

ADM 的稳定前体,反映了生物活性肽的释放。据推断,在健康人群中,MR-proADM 的浓度与年龄、体质指数、当前吸烟和肾功能及 HbA1c、CRP 和 NT-proBNP^[22]的浓度有关。MAISEL 等^[23]研究发现急性心衰患者 MR-proADM 浓度具有较强的预后特性,MR-proADM 的浓度也为 BNP 的检测提供了递增的预后信息,并预测了 AMI 初次入院后的病死率和预后。此外,MR-proADM 浓度也与其他疾病有关,包括胸痛、呼吸困难和危重病,这一情况使 MR-proADM 作为靶向心血管风险评估的生物标志物的特异性降低。

2.3 炎症

2.3.1 C-反应蛋白(CRP) CRP 在肝脏中合成,其浓度随着炎症反应、激活补体系统增加,进而促进巨噬细胞介导的细胞破碎和细菌吞噬功能。关于心血管疾病,CRP 浓度与 AMI, 外周动脉疾病和缺血性中风的发生风险及心血管疾病的病死率相关,但其特异程度不如心脏特异性生物标志物 NT-proBNP 和 cTn^[24]。另一方面,免疫调节疗法^[25]也表明 CRP 浓度降低的同时心血管疾病发病率和病死率显著降低。在 ACS 患者中,炎症也是预后不良的重要决定因素。CRP 与病死率和心衰之间存在相关性,然而与复发性 AMI 的关联较弱^[26]。

2.3.2 白细胞介素-6(IL-6) IL-6 由巨噬细胞和 T 细胞在感染和创伤后分泌。与 CRP 相似,研究表明心血管疾病的发生风险与 IL-6 及 ACS 患者预后不良有关^[27]。不同于 CRP,研究表明 IL-6 与 CAD 之间存在因果关系^[28]。与此结果一致的还有免疫调节疗法,其使用 IL-6 诱导抑制剂可显著降低有 AMI 病史和持续炎症患者复发的风险^[29]。

2.4 压力 嗜铬粒蛋白-分泌粒蛋白(Granin)是一类与肽、激素、神经递质和生长因子的分泌有关的蛋白家族,其特征在于拥有较大的质量(50×10^3)和高比例的酸性氨基酸。嗜铬粒蛋白 A(CGA)是其家族的标志性成员,与分泌粒蛋白 II(Sg II)一起被认为是 Granin 蛋白家族的典型成员。CGA 是目前临幊上唯一用于神经内分泌肿瘤(尤其是嗜铬细胞瘤和多发性内分泌瘤)的诊断指标。CGA 也反映了压力条件下的神经内分泌活动,因为 CGA 在交感神经终末分泌时与儿茶酚胺共同储存和释放,并与健康人去甲肾上腺素的释放速率显著相关。此外,研究表明,儿茶酚胺和 CGA 的血液浓度可反映交感神经活动,而且儿茶酚胺和 CGA 水平在心衰和 ACS 中被上调^[30]。CGA 浓度与 ACS 和急性心衰中与不良预后也存在相关性,但与慢性心衰预后无关。与儿茶酚胺相比,CGA 受反复冻融和室温长期孵育的影响较小,因此 CGA 具有较高的信噪比。

3 小 结

生物标志物的检测已成为心血管疾病临床评估的重要组成部分。然而,从目前可获得的大量心血管生物标志物中,只有少数能够进行临床常规使用,而且本综述中描述的大多数生物标志物不是心肌特异性的,浓度受其他条件的影响。因此,临床医生必须接受临床实践中生物标志物的使用会受到限制,并且应在所有可用的临床信息背景下对检测结果进行解读。多种生物标志物方法可能会改善这种特异性的缺乏。生物标志物的使用集中于疾病的诊断和鉴定。然而,人们越来越关注生物标志物在指导个性化治疗、风险预测和预防医学中的应用。在这些方面,生物标志物检测必须有助于临床决策过程,从而采用特定治疗方法或进一步调查,并最终降低疾病或死亡的风险。因此,选择正确的生物标志物可以给患者争取良好的治疗机会,有利于个体化医疗的发展。

参考文献

- [1] SAVJI N,ROCKMAN C B,SKOLNICK A H,et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories[J]. J Am Coll Cardiol,2013,61(16):1736-1743.
- [2] ANDERSON T J,GREGOIRE J,PEARSON G J,et al. 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult[J]. Can J Cardiol,2016,32(11):1263-1282.
- [3] ADAMCOVA M,POPELOVA-LENCOVA O,JIRKOVSKY E,et al. Cardiac troponins-translational biomarkers in cardiology: theory and practice of cardiac troponin high-sensitivity assays [J]. Biofactors,2016,42(2):133-148.
- [4] Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed),2019,72(1):72.
- [5] MORROW D A. Clinician's guide to early rule-out strategies with high-sensitivity cardiac troponin [J]. Circulation,2017,135(17):1612.
- [6] SHAH A S V,ANAND A,SANDOVAL Y,et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study [J]. The Lancet,2015,386(10012):2481-2488.
- [7] ZHELEV Z,HYDE C,YOUNGMAN E,et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ,2015,350(11):h15.
- [8] KAVSAK P A. External quality assessment testing near the limit of detection for high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. Clin Chem,2018,64 (9):1402-1404.
- [9] CERVELLIN G,MATTIUZZI C,BOVO C,et al. Diagnostic algorithms for acute coronary syndrome-is one better than another[J]. Ann Transl Med,2016,4(10):193.
- [10] WU A H B,CHRISTENSON R H,GREENE D N,et al. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the academy of the american association for clinical chemistry and the task force on clinical applications of cardiac bio-markers of the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine[J]. Clin Chem,2018,64(4):645-655.
- [11] VAVIK V,PEDERSEN E K R,SVINGEN G F T,et al. Usefulness of higher levels of cardiac troponin T in patients with stable Angina Pectoris to predict risk of acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol,2018,122(10):1142-1147.
- [12] MYHRE P L,OMLAND T,SARVARI S I,et al. Cardiac troponin T concentrations, reversible myocardial ischemia, and indices of left ventricular remodeling in patients with suspected stable Angina Pectoris:a DOPPLER-CIP substudy[J]. Clin Chem,2018,64 (9):1370-1379.
- [13] Ford I,Shah A S V,ZHANG R,et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease[J]. J Am Coll Cardiol,2016,68(25):2719-2728.
- [14] HOFFMANN U,ESPETER F,WEI C,et al. Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in acute heart failure-diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I[J]. BMC Cardiovasc Disord,2015,15(1):50.
- [15] BAKER J O,TYTHER R,LIEBETRAU C,et al. Cardiac myosin-binding protein C: a potential early biomarker of myocardial injury[J]. Basic Res Cardiol,2015,110 (3):23.
- [16] KAIER T E,ANAND A,SHAH A S,et al. Temporal relationship between cardiac myosin-binding protein c and cardiac troponin I in type 1 myocardial infarction[J]. Clin Chem,2016,62(8):1153-1155.
- [17] KAIER T E,TWERENBOLD R,PUELACHER C,et al. Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C to cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Circulation,2017,136(16):1495-1508.
- [18] TZIKAS S,KELLER T,OJEDA F M,et al. MR-proANP and MR-proADM for risk stratification of patients with acute chest pain[J]. Heart,2013,99(6):388-395.
- [19] YU J,LI W,YU D. Atrial natriuretic peptide modified oleate adenosine prodrug lipid nanocarriers for the treatment of myocardial infarction: in vitro and in vivo evaluation[J]. Drug Des Devel Ther,2018,12:1697-1706.
- [20] SABATINE M S,MORROW D A,DE(下转第 2301 页)

- 探索[J]. 中国医学装备, 2015, 12(9):122-124.
- [2] SCHIFMAN R B, NGUYEN T T, PAGE S T. Reliability of point-of-care capillary blood glucose measurements in the critical value range[J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(7):962-966.
- [3] LOUIE R F, FERGUSON W J, SUMNER S L, et al. Effects of dynamic temperature and humidity stresses on point-of-care glucose testing for disaster care[J]. Disaster Med Public Health Prep, 2012, 6(3):232-240.
- [4] PF? TZNER A, SCHIPPER C, RAMLJAK S, et al. Evaluation of the effects of insufficient blood volume samples on the performance of blood glucose self-test meters[J]. J Diabetes Sci Technol, 2013, 7(6):1522-1529.
- [5] 张妍, 王薇, 何法霖, 等. 床旁即时检测(POCT)的质量控制[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(3):162-165.
- [6] 王森, 周染云, 杨兴龙, 等. 医院 POCT 血糖仪应用现状分析[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 8(39):643-645.
- [7] 中华医学会检验医学分会, 国家卫生和计划生育委员会临床检验中心. 便携式血糖仪临床操作和质量管理规范中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 36(96):2864-2867.
- [8] 陶志华, 陈玉华. 加强医院内部管理保证 POCT 检验质量[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(12):1077-1080.
- [9] LV H, ZHANG G J, KANG X X, et al. Factors interfering with the accuracy of five blood glucose meters used in Chinese hospitals[J]. J Clin Lab Anal, 2013, 27(5):354-355.
- [10] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则在临床化学检验领域对应说明; CNAS-CL02-A003 [S/OL]. (2018-03-01) [2018-07-10]. <https://www.cnas.org.cn/rkgf/sysrk/rkyyzz/2018/03/889104.shtml>.
- [11] OULATEJU T, BEGLEY J, FLANAGAN D, et al. Effects of simulated altitude on blood glucose meter performance: implications for in-flight blood glucose monitoring[J]. J Diabetes Sci Technol, 2012, 6(4):867-874.
- [12] 王惠民, 王清涛. 临床实验室质量管理[M]. 北京: 高等教育出版社, 2012:33-39.
- [13] 王薇, 钟荃, 白玉, 等. 北京市常规化学检验结果互认项目在全国室间质评中的结果分析[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(1):62-66.
- [14] HELLMAN R. Glucose meter inaccuracy and the impact on the care of patients [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(3):207-209.
- [15] HSU C T, WU M H, KUO C Y, et al. Testing quality of a self-monitoring blood glucose sensor with an auto-coding mechanism when used by patients versus technicians [J]. Clin Chim Acta, 2014, 437(1):62-65.

(收稿日期: 2019-02-17 修回日期: 2019-06-21)

(上接第 2279 页)

- LEMOS J A, et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease[J]. Circulation, 2012, 125(2):233-240.
- [21] DEFILIPPI C R, CHRISTENSON R H, GOTTDIENER J S, et al. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people: the role of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(5):441-450.
- [22] KRINTUS M, KOZINSKI M, BRAGA F, et al. Plasma midregional proadrenomedullin (MR-proADM) concentrations and their biological determinants in a reference population[J]. Clin Chem Lab Med, 56(7):1161-1168.
- [23] MAISEL A, MUELLER C, NOWAK R, et al. Mid-region prohormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea; results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(19):2062-2076.
- [24] OLUYEYE O W, FOLSOM A R, NAMBI V, et al. Troponin T, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and cause-specific mortality[J]. Ann Epidemiol, 2013, 23(2):66-73.
- [25] RIDKER P M, MACFADYEN J G, EVERETT B M, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10118):319-328.

- [26] ZAMANI P, SCHWARTZ G G, OLSSON A G, et al. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(1):e003103.
- [27] KAPTOGE S, SESHASAI S R, GAO P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis [J]. Eur Heart J, 2014, 35(9):578-89.
- [28] SWERDLOW D I, HOLMES M V, KUCHENBAECKER K B, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis[J]. Lancet, 2012, 379(9822):1214-1224.
- [29] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(12):1119-1131.
- [30] ROSJO H, MASSON S, LATINI R, et al. Prognostic value of chromogranin A in chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(6):549-556.

(收稿日期: 2019-02-26 修回日期: 2019-05-22)