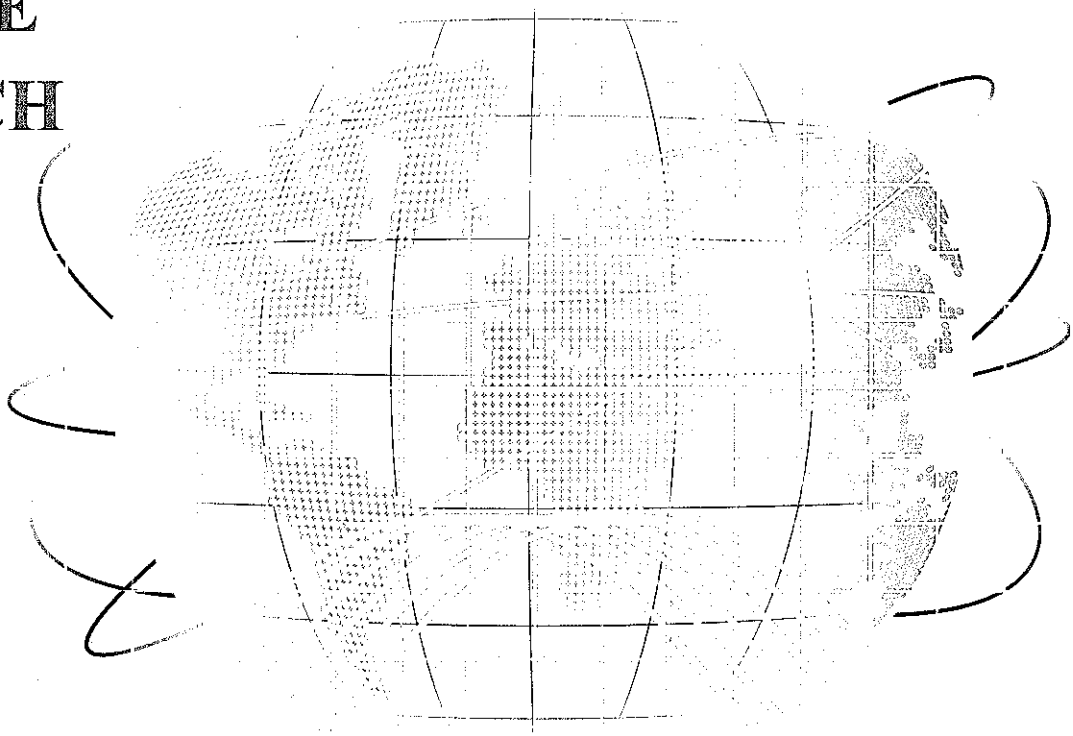
# 中国研究型医院

# JOURNAL OF CHINESE RESEARCH HOSPITALS

2015年4月 第2卷 第2期 总第3期 双月刊

## THEME FOR THIS ISSUE: TRANSLATIONAL MEDICINE RESEARCH



ISSN 2095-8781

主管单位：中华人民共和国民政部

主办单位：中国研究型医院学会

科学普及出版社

# 目录


研究型医院临床诊断质量保障特点（一）：研究型医院临床诊断质量与质量保障的内涵与意义 45
The features of quality assurance of clinical diagnosis of the research hospital I: The connotation and the significance of clinical diagnosis quality and quality assurance of the research hospital
张士涛 ZHANG Shitao

加拿大研究型医院及大学评级的启示 49
Implications from Canada's research hospital and research university rating system
高 天 GAO Tian

心脑血管炎症标志物的早期预警价值 51
The value of early warning of inflammatory markers of cardio-cerebral vascular disease
吴建榕 郑乐民 WU Jianrong ZHENG Lemin

医疗技术最新进展 一（2015 年） 56
The latest progress of medical technology I (2015)
刘德齐 LIU Deqi

第十届细胞治疗研讨会在京召开 57
The tenth Cell Therapy Conference was held in Beijing
马向东 MA Xiangdong

国内外生物医药领域新动态 59
The new developments in biomedical field at home and abroad
马向东 MA Xiangdong

中国研究型医院理论解读（二）研究型医院发展战略 (1) 60
Introduction to the theory of research hospital (Series 2)Strategy for research hospitals Editor in chief
主 编 姚 军 YAO Jun

"2015 中国研究型医院高峰论坛" 将于 6 月 5-7 日在南昌召开 附录 1
The 2015 Chinese Research Hospital Summit will be held June 5-7 in Nanchang


杂志微信

学会微信

## 广告索引


| | |
|---|---|
| 封二 | 辉瑞制药有限公司 |
| 前插 1 | 赛诺菲制药有限公司 |
| 前插 2 | 浙江佐力药业股份有限公司 |
| 前插 3 | 江西济民可信集团有限公司 |
| 附录 4-5 | 辽宁九洲龙跃医用科技股份有限公司 |
| 附录 6 | 北京玉珠峰科技有限公司 |
| 封三 | 杭州安恒信息技术有限公司 |
| 封底 | 默沙东（中国）有限公司 |

# 心脑血管炎症标志物的早期预警价值

## The value of early warning of inflammatory markers of cardio-cerebral vascular disease

文 / 吴建榕[①] 郑乐民[②] WU Jianrong ZHENG Lemin

**郑乐民**

博士学位，北京大学心血管研究所研究室主任、副教授，北京协和洛克生物技术有限责任公司首席科学家；中国脂质与脂蛋白委员会青年委员，福建省心血管所专家委员会委员。曾获得中共中央组织部首批青年拔尖人才、美国克利夫兰医院“优秀研究生”奖与“Elsa Albrecht Fellowship”奖，中国病理生理学会青年优秀论文一等奖等奖项。发表SCI论文22篇，其中12篇作为责任作者或第一作者；总文章SCI引用超过700次。

〖摘 要〗

炎症在心脑血管疾病发生、发展和预后过程中起重要的作用。炎症反应贯穿了动脉粥样硬化 (AS) 及血栓形成的整个过程，是斑块不稳定进而导致急性冠状动脉综合征的主要因素。而心脑血管病人缺血事件的发生常与炎症标志物的变化相一致，所以炎症标志物在心血管疾病的科研及临床实践应用广泛，意义重大。现就各种类型的炎症标志物，如髓过氧化物酶 (MPO)、C- 反应蛋白 (CRP)、脂蛋白相关磷脂酶 (LP-PLA2)、氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 等在心血管疾病的临床应用价值进行探讨，为临床预防、诊断、治疗及治疗后监控寻找新的途径及理论依据。

**[关键词] 动脉粥样硬化 髓过氧化物酶 (MPO) C- 反应蛋白 (CRP) 脂蛋白相关磷脂酶 (LP-PLA2) 氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 基质金属酶**

[ Abstract ]

Inflammation has a crucial role in the occurrence, development and prognosis of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Inflammatory reaction goes through the entire process of atherosclerosis and thrombosis, and plays a major role in triggering the occurrence of acute cardiovascular events. Furthermore, increasing levels of inflammatory markers may be associated with ischemic events of heart cerebrovascular patients. In this study we aimed at reviewing the different types of inflammatory markers, such as MPO, CRP, LP-PLA2, Ox-LDL, and the clinical application of these markers, to find new ways and a theoretical basis for the clinical prevention, diagnosis, treatment and treatment monitoring.

[ Key Words ] Atherosclerosis; Myeloperoxidase(MPO); C- reactive protein(CRP); Lipoprotein associated phospholipase A2(LP-PLA2); Oxidized low density lipoprotein(Ox-LDL); Matrix metalloproteinases

通信作者：郑乐民
E-mail：zhengl@bjmu.edu.cn
①北京协和洛克生物技术有限责任公司，
北京市海淀区恩济庄 18 号院 4 号楼 3-302（100142）
②北京大学医学部心血管研究所（100191）

《2013年中国卫生和计划生育统计提要》显示，2012年中国心脑血管疾病的现患人数为2.9亿，死亡率位居首位。膳食不合理、吸烟、饮酒和缺乏运动等不良生活习惯，导致心脑血管病患病人数呈快速增长态势。近年来，基因组学、蛋白组学和生物技术在迅猛发展，心血管疾病的生物标志物，在心血管疾病发病机制所起的作用对疾病的早期诊断、早期预防已经成为一种不可忽视的评估指标。现就心血管炎症标志物的早期预警价值及临床检测方法予以综述。

## 1 炎症指标与心血管疾病的关系

随着人们对炎症因子的深入研究，炎症不仅仅局限于感染和创伤的病理生理过程，炎症在心血管疾病的发生、发展及并发症的出现中都扮演着重要角色，很多细胞因子、趋化因子及黏附分子都与动脉硬化相关。目前认为血管内（内皮功能受损、氧化应激等）和血管外（感染等）因素导致炎症反应的发生，炎症反应又引起细胞因子的产生，进而诱导急性时相反应物及一些炎症应答相关的效应分子的表达，这些物质进入血液循环参与动脉粥样硬化（AS）的发生、发展。所以炎症指标与心脑血管疾病的发生及危险性相关。

### 1.1 髓过氧化物酶（MPO）

髓过氧化物酶（MPO）是一种来源于中性粒细胞、单核细胞和某些组织的巨噬细胞的血红素蛋白酶，并贮存于嗜天青颗粒中。MPO由两个亚基组成，相对分子质量为144KDa[1]。MPO既是氧化应激的介质，又是系统性炎症的标志物，可以促进氧化物质形成，产生自由基和多种反应性物质，进而损伤血管内皮；同时通过对低密度脂蛋白、高密度脂蛋白氧化作用等机制，在促进动脉粥样硬化的形成、发展及斑块不稳定甚至破裂、血栓形成等方面都发挥着重要作用[2]。国外研究表明，MPO水平可以独立预测心血管疾病风险，而不依赖其他炎症标记物[3]。Meuwese等[4]检测3 375名健康人MPO基线水平，随后8年患冠心病（CAD）组MPO基线水平显著高于未患CAD组(P<0.001)；在校正传统的危险因素后，MPO基线水平最高4分位数组比最低4分位数组未来发生CAD的危险高(OR=1.36, 95% CI 1.07~1.73, P<0.001)。说明MPO作为一种炎症标志物，可预测健康人未来发生CAD的危险，MPO升高提示患者可能存在冠状动脉炎症，斑块不稳定，但血管未完全堵塞，并未引起心肌坏死，将来有可能发生不良心血管事件。

### 1.2 超敏C-反应蛋白（CRP）

超敏C-反应蛋白（CRP）是一种急性时相反应物，在应激状态下主要由肝脏合成分泌，是在某些疾病的急性期出现在人体中的一种特殊糖蛋白，具有激活补体，促进吞噬和免疫调理作用。Luzzio G等研究表明，当hs-CRP浓度>3mg/ml时，患有不稳定心绞痛但无心肌坏死证据的病人，有明显增加再发心绞痛、心肌梗死、甚至心血管死亡事件的倾向[5]。欧洲MONICA(Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease)研究显示，hs-CRP浓度每上升一个标准差，冠脉事件危险即增加50%；2000年Helsinki的一项研究表明，hs-CRP处于最高4分位数的人群具有3倍以上的相对危险度(RR=3.56)发生心梗或心脏猝死[6]。但是hs—CRP作为预测急性冠脉综合征的生物标记物也存在局限性[7]。作为炎性标志物，hs—CRP是非特异性的，它也随着急性感染或创伤而升高。它虽然可以预测心血管事件的危险，但需要避免在感染、创伤及机体存在潜在隐匿炎症的条件下测定[8]。

### 1.3 脂蛋白相关磷脂酶A2（lipoprotein-associated phospholipase A2，LP-PLA2）

脂蛋白相关磷脂酶A2（lipoprotein-associated phospholipase A2，LP-PLA2）是血小

板活化因子乙酰水解酶，属于磷脂酶A2家族，由成熟巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌，相对分子质量50KD，血中80%的LP -PLA2与低密度脂蛋白（LDL）结合[9]，可将氧化的LDL水解成大量的溶血卵磷脂和游离氧化脂肪酸，促进动脉粥样硬化。LP-PLA2是冠心病独立炎症指标，可预测斑块不稳定性及炎症水平。WOSCOPS在对580例发生冠状动脉事件患者及1 160名健康对照组研究发现，冠状动脉双重病变的患者血浆LP-PLA2水平是冠心病低风险人群的2倍，而且是唯一不受吸烟影响的炎症标志物[10]。在对缺血性脑卒中评估价值方面，Oei等[11]在对7 983例受试者评价慢性疾病的危险因素与缺血性脑卒中发生率之间的关系时，随机抽取其中1 822例样本进行LP-PLA2活性检测，以评估其活性与冠心病事件及缺血性卒中发生率的关系时发现，LP-PLA2活性最高4分位数者与最低4分位数者相比，发生冠心病事件及缺血性卒中的风险显著增加，并首次证明了LP-PLA2是缺血性卒中新的独立预测指标。

### 1.4 氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）

氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）是沉积在血管壁上的血浆低密度脂蛋白（LDL），由内皮细胞、平滑肌细胞和单核－巨噬细胞3类动脉壁细胞在过量自由基及其他致氧因素作用下，发生不饱和脂肪酸的过氧化，而与载脂蛋白B(apoB)发生化学修饰形成的产物。平常状态时高水平的Ox-LDL可能代表体内有强的氧化应激反应。它可引起血管内皮细胞损伤，诱导单核细胞与内皮细胞的黏附，进而导致巨噬细胞的泡沫化，并在影响斑块稳定性方面发挥作用。故Ox-LDL作为动脉粥样硬化的独立的危险因素，在动脉粥样硬化的发生、发展过程中发挥了重要的作用。目前公认学说提示动脉粥样硬化过程是一个以氧化低密度脂蛋白为扳机点的血管损伤后的慢性炎症过程[12, 13]。Naruko小组在跟踪调查102例因急性心肌梗死入院并治愈出院的患者，发现其中6个月内发生再狭窄患者的Ox-LDL水平要明显高于未发生再狭窄的患者[14]。如果能够通过抑制LDL的氧化而减少Ox-LDL的生成，及采取措施拮抗Ox-LDL的作用，有望成为抗动脉粥样硬化及预防其并发症的一条途径。

### 1.5 血清淀粉样蛋白A（SAA）

血清淀粉样蛋白A（SAA）是一个经典的炎症或感染急性期蛋白，肝脏是合成SAA的主要场所，根据体内表达情况，可以分为急性期SAA（A-SAA）和组成型SAA（C-SAA）。炎症或外伤发生5-6小时内，SAA受到如IL-6. IL-1.TNFα、IFNγ和TGF等炎症因子的刺激，其水平可提升到正常水平的1000[15,16]。某些慢性疾病，如动脉粥样硬化、癌症、糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征等情况下，一些组织和细胞也可以释放SAA[17]。SAA释放后一方面能促进LDL氧化；另一方面与高密度脂蛋白(HDL)结合，取代载脂蛋白A1成为HDL上的主要载脂蛋白。而LDL氧化和HDL的失活加速了AS的进程中，所以检测体内SAA含量可以作为心脑血管生物标志物预测冠状动脉疾病的发生[18]。

### 1.6 基质金属酶（MMP-9）

基质金属酶（MMP-9）基质金属蛋白酶是一组同源的以无活性酶原形式分泌的Zn2+依赖的肽链内切酶，在多种病理过程中发挥作用。基质金属蛋白酶被激活后，对细胞外基质亲和力加强，几乎可以降解所有的细胞外基质，而细胞外基质是动脉粥样硬化斑块的主要成份，细胞外基质被降解的过程，会导致斑块的稳定性降低，易于破裂，从而引发急性冠脉综合症。MMP-9也叫明胶酶B，相对分子量为92KD，有3个重复的纤维连接蛋白结合区，这些结合区将明胶、胶原、层粘连蛋白与MMP-9结合起来，与NO或溶蛋白反应，从

而激活 MMP-9。激活的 MMP-9 不仅影响斑块的稳定性，还参与冠心病及心肌梗死 (AMI) 后心肌重构的发生及过程。多项研究表明，MMP-9 的水平与冠心病事件的严重程度呈正相关，并且 AMI 患者的 MMP-9 来源于冠脉内粥样斑块炎症反应，斑块破裂后 MMP-9 会进一步升高[19]。同时还有研究表明 MMP-9 在胸痛当天或是第 3 天达到峰值，并在 7 天后降至对照组水平。因此，MMP-9 在预测动脉粥样硬化斑块的稳定性具有重要的研究价值。

### 1.7 单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP1）

单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP1）属于趋化细胞因子家族中的 β 家族（即 C-C 亚家族）成员之一，MCP-1 可在多种细胞中产生，其中包括单核细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、上皮细胞、纤维母细胞、星形胶质细胞和某些肿瘤细胞。MCP-1 主要趋化单核细胞和 T 淋巴细胞，诱导单核细胞、内皮细胞表达黏附分子，使各种炎症细胞尤其是单核细胞向病变部位聚集，并对炎症因子的刺激作出应答。MCP-1 对 AS 的形成起到重要的作用。在 AS 形成的过程中，能诱导单核细胞转化为巨噬细胞，吞噬脂质转变成泡沫细胞[20]，而泡沫细胞是 AS 形成的早期过程；在后期对平滑肌细胞也有趋化、增殖的作用，并促进组织因子的生成，导致血栓的形成。研究发现，正常血管壁中几乎无 MCP-1 的表达，而在 AS 演变时程中，MCP-1 表达均有升高。因此，对于 MCP-1 的测定和控制，可以作为预防动脉粥样硬化的一个潜在的重要的指标。

## 2 炎症标记物检测的临床应用

临临床上传统的心脏标记物测定方法有酶联免疫法（ELISA）、化学发光免疫分析法、免疫比浊法等。随着生物技术的迅猛发展，临床检测方法正向两极分化，一方面是简单、快速便于普及的快速诊断；另一方面是高度集成、自动化的仪器诊断。由此，POCT 和液态芯片检测方法逐步进入人们视线。与传统方法比较，POCT 更便捷、更快速，有利于患者得到及时治疗；而液态芯片方法更准确、信息量更大，更有利于医生正确诊断。

### 2.1 POCT 也叫即时检验 (point-of-care testing)

POCT 也叫即时检验 (point-of-care testing)，是不需要固定的检测场所，在采样现场即刻进行分析，得到检验结果的一类方法。POCT 集快速获得检测结果、操作简便、容易使用等优点于一体，在急性心脑血管疾病的诊断中具有不可忽视的地位。心脏标志物 POCT 的应用，让 AMI 病人及时得到治疗，缩短病人的就医时间，缩减社会的医疗成本，让那些无需进一步治疗的病人减少支出，释放社会不必要的医疗占用，使医院能救治更多的病人。虽然 POCT 作为检验医学中具有革命性的飞速发展领域，越来越受到关注和重视，但作为新兴技术，其质量控制体系尚不完善，检验质量尚难保证，诊断的准确性有待进一步提高。

### 2.2 液态芯片检测平台

液态芯片是一全新的检测平台，它有机地整合了荧光编码微球技术、激光分析技术、流式细胞技术、高速数字信号处理技术、计算机运算法则等多项最新科技成果。其最大的优势为：同时大通量检测多种标记物。由于心脑血管炎症标志物本身的敏感性和特异性不同，它们出现时间及反映的侧重也各不相同。因此，把反映不同病理机制的生物标志物一起测试，即多种标记物同时检测，敏感度更高，具有更好的诊断结果。对风险评估而言，风险评估的效果将会得到提高；对鉴别诊断而言，一些表现症状相同的不同心脑血管疾病，可以得到及时、准确判断，避免误诊及漏诊。

## 3 结语

心脑血管炎症标志物很多，新的标志物更是层出不穷，同时随着人们对心脑血管疾病基础研究的不断深入，临床检测平台的逐步完善，这些标记物必将为心脑血管事件早期预警、诊断、指导治疗及预后判断等方面提供了新观察视角及途径。

### 【参考文献】


[1] J. Arnhold. Properties, functions and secretion of human myeloperoxidase [J]. Biochemistry (Moscow), 2004, 69(1): 4-9.

[2] Shiu SW, Xiao SM, Wong Y, et al. Carbamylation of LDL and its relationship with myeloperoxidase in Type 2 diabetes mellitus [J]. Clinical Science, 2014, 126(2):175–181.

[3] Marie-Luise Brennan, Marc S. Penn, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain [J]. N Engl. J Med, 2003, 349(17):1595- 1604.

[4] Meuwese M C, Stroes E S G, Hazen S L, et a l. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals the EP IC-Norfolk prospective population study [J] . JACC, 2007, 50 (2): 159-165.

[5] Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. the prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina [J]. N Engl. J Med, 1994, 331:417-424.

[6] Ridker PM, Buring JE, Shih J et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women [J]. Circulation, 1998, 98:731-733.

[7]Ridker PM. High—sensitivity C—reactive protein：potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease [J].Circulation，2001，103：；1813-1818

[8] 朱红秋，朱平安，沈双宏，等. 高敏C反应蛋白和心型脂肪酸结合蛋白对不稳定性心绞痛患者心脏意外事件的影响 [J]. 中华心血管病杂志，2006，34(10)：808—811.

[9] Zalewski A，Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipaseA2 in atherosclerosis biology，epidemiology，and possible therapeutic target [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2005，25（5）：923-931.

[10] Packard CJ，O'Reilly DS，Caslake MJ，et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease：West of Scotland Coronary Prevention Study Group [J]. N Engl J Med，2000，343（16）：1148-1155.

[11] Oei HH, Tabatabaei FA, Hofman A, et al. The association between an giotensin-converting enzymegene polymorphism and coronary calcification [J]. A therosclerosis, 2007, 182(1): 169-173.

[12] Boullier A, Bird DA, Chang MK, et al. Scavenger re-cepto rs, oxidized LDL, and atheroscler osis [J] . AnnNY Acad Sci, 2001, 947(6): 214- 222.

[13] Linton MF, Fazio S. Cyclooxygenase- 2 and atherosclerosis [J]. Cur r Opin Lipidol, 2002, 13(5): 497-504.

[14] Naruko T, Ueda M, Ehara S, etal. Persistent high levels of plasma oxidized low density lipoprotein after acute myocardial infarction predictstent restenos is [J]. Arterioscler Thromb Vasc B io,l 2006, 26 (4):877-883.

[15] K. Migita, T. Koga, A. Komori et al., Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium [J].The Journal of Rheumatology, vol. 38, no. 11, pp. 2309–2317, 2011.

[16] B. Targońska-Stepniak, M. Dryglewska, and M. Majdan, Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients [J]. Pharmacological Reports, vol. 62, no. 4, pp. 719–725, 2010.

[17] M. Connolly, R. H. Mullan, J. McCormick, et al., Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor α and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy [J]. Arthritis & Rheumatism, vol. 64, no. 4, pp.1035–1045, 2012.

[18] M. Kosuge, T. Ebina, T. Ishikawa et al., Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. Circulation Journal, vol. 71, no. 2, pp. 186–190, 2007.

[19] Higo S, UematsuM, Yamagishim, et al. Elevation of plasma matrix metalloproteinase-9 in the culprit coronary artery in patients with acute myocardial infarction [J].Circ J, 2005, 69: 1180-1185.

[20] MINE S, OKADA Y, TANIKAWA T, et al. Increased expression levels of monocyte CCR2 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetes mellitus [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 344(3): 780-785.


收稿日期 2015-03-02
责任编辑 张继伟