

- Pharmacol Toxicol, 2010, 108(3): 185–193
- 6 Xia S, Tai X, Wang Y, *et al.* Involvement of Gax gene in hypoxia – induced pulmonary hypertension, proliferation, and apoptosis of arterial smooth muscle cells [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(1): 66–73
 - 7 Bai L, Yu Z, Qian G, *et al.* SOCS3 was induced by hypoxia and suppressed STAT3 phosphorylation in pulmonary arterial smooth muscle cells [J]. *Resp Physiol Neurobiol*, 2006, 152(1): 83–91
 - 8 Wang G, Qian G, Zhou D, *et al.* JAK – STAT signaling pathway in pulmonary arterial smooth muscle cells is activated by hypoxia [J]. *Cell Biol Int*, 2005, 29(7): 598–603
 - 9 Liu T, Li Y, Lin K, *et al.* Regulation of S100A4 expression via the JAK2 – STAT3 pathway in rhomboid – phenotype pulmonary arterial smooth muscle cells exposure to hypoxia [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(8): 1337–1345
 - 10 Bonnet S, Rochefort G, Sutendra G, *et al.* The nuclear factor of activated T cells in pulmonary arterial hypertension can be therapeutically targeted [J]. *PNAS*, 2007, 104(27): 11418–11423
 - 11 Bierer R, Nitta CH, Friedman J, *et al.* NFATc3 is required for chronic hypoxia – induced pulmonary hypertension in adult and neonatal mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 301(6): L872–L880
 - 12 Wang C, Li J, Zhao L, *et al.* Inhibition of SOC/Ca²⁺/NFAT pathway is involved in the anti – proliferative effect of sildenafil on pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Respir Res*, 2009, 10(1): 123
 - 13 de Frutos S, Spangler R, Alo D, *et al.* NFATc3 mediates chronic hypoxia – induced pulmonary arterial remodeling with α – Actin up – regulation [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(20): 15081–15089
 - 14 Zhao J, Zhou Z, Hu H, *et al.* The relationships among reactive oxygen species, hypoxic factor α and cell proliferation in rat pulmonary arterial smooth muscle cells under hypoxic [J]. *Physiologica Sinica*, 2007, 59(3): 319–324
 - 15 Ismail S, Sturrock A, Wu P, *et al.* NOX4 mediates hypoxia – induced proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells: the role of autocrine production of transforming growth factor – β 1 and insulin – like growth factor binding protein – 3 [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(3): L489–L499
 - 16 易斌, 陆俊羽, 白莉, 等. 野生型蛋白激酶 G1 α 腺病毒抑制低氧肺动脉平滑肌细胞表型转换及细胞增殖 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(5): 385–388
 - 17 Jie W, Guo J, Shen Z, *et al.* Contribution of myocardin in the hypoxia – induced phenotypic switching of rat pulmonary arterial smooth muscle cells [J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 89(3): 301–306
 - 18 Zhou W, Negash S, Liu J, *et al.* Modulation of pulmonary vascular smooth muscle cell phenotype in hypoxia: role of cGMP – dependent protein kinase and myocardin [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(5): L780–L789
 - 19 Leggett K, Maylor J, Undem C, *et al.* Hypoxia – induced migration in pulmonary arterial smooth muscle cells requires calcium – dependent upregulation of aquaporin 1 [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(4): L343–L353
 - 20 Sarkar J, Gou D, Turaka P, *et al.* MicroRNA – 21 plays a role in hypoxia – mediated pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and migration [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299(6): L861–L871
 - 21 Yu L, Hales CA. Silencing of sodium – hydrogen exchanger 1 attenuates the proliferation, hypertrophy and migration of pulmonary artery smooth muscle cells via E2F1 [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(5): 923–930
 - 22 Zhang R, Zhou L, Li Q, *et al.* Up – regulation of two actin – associated proteins prompts pulmonary artery smooth muscle cell migration under hypoxia [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(4): 467–475

(收稿日期: 2013 – 05 – 13)

(修回日期: 2013 – 05 – 28)

主动脉疾病生物学标志物的研究进展

赵梦华 宋文奇 张学强

生物学标志物例如评估心肌坏死的肌钙蛋白和评估心力衰竭的脑利钠肽在临床已得到广泛应用^[1]。目前对急性主动脉夹层 (acute aortic dissection, AAD)、主动脉瘤、主动脉炎的生物学标志物已进行了较为深入的研究并取得了相当大的进展, 此文对近年来主动脉疾病生物学标志物的研究进展进行综

述。

一、主动脉夹层

AAD 临床表现的多样性和极高的病死率使早期诊断既较为困难也十分迫切。AAD 常表现为典型的突发性剧烈胸痛, 但也可以表现为不典型的神经系统症状、痉挛性腹部疼痛或背部疼痛等。由于 AAD 早期每小时有约 1% 的高病死率, 所以及时诊断是十分重要的^[2]。虽然由于诊断方法特别是影像学方法以

作者单位: 056001 河北省邯郸市中心医院心内科

通讯作者: 赵梦华, 电子信箱: xn2118040@163.com

及治疗措施的进展,现已使 AAD 的诊断和治疗得到了实质性改善。但如能研发出可普及使用和效价性能比较佳的能够诊断和(或)排除 AAD 的生物标志物检测方法,则对诊断此灾难性疾病将起到重大作用。AAD 的诊断性生物学标志物最重要的作用是发现哪些患者应行急诊影像学检查,而仅具有高度特异性的生物学标志物才有可能达到此目的。

1. 平滑肌蛋白标志物:(1)平滑肌肌球蛋白重链:研究发现 AAD 患者血液循环中平滑肌肌球蛋白重链含量明显增高,与慢性阶段基线水平相比急性发作时约增高 20 倍^[3]。平滑肌主要存在于主动脉中层,当发生夹层和夹层进展时受到损伤的平滑肌细胞可使细胞蛋白释放进入血液循环中。但此标志物升高的时间仅局限于症状发作后的最初 3~6h,因而限制了其临床应用。此外,由于技术的原因也尚未能提供快速诊断平台,因而此标志物未进入市场运作。(2)肌酸激酶-BB 同工酶:肌酸激酶由肌肉(M)和脑(B)同工酶组成,MM 同工酶常用于检测骨骼肌损伤,而 MB 同工酶则用于检测缺血性心脏疾病。BB 同工酶用于检测神经和平滑肌组织和细胞的损伤,现已开发为血管生物学标志物。研究结果表明,AAD 患者肌酸激酶 BB 同工酶升高的峰值时间约为症状发作后的 6h,此诊断时间窗超过了平滑肌肌球蛋白^[3]。(3)钙结合蛋白:钙结合蛋白是类同于心肌肌钙蛋白检测心肌损伤作用的平滑肌生物学标志物。研究已表明主动脉夹层时钙结合蛋白明显高于正常参照值,升高的持续时间明显超过肌酸激酶 BB 同工酶,可达 24h^[4]。上述研究结果表明平滑肌蛋白标志物作为 AAD 生物学标志物虽然尚未达到理想的敏感度和特异性以及合适的诊断时间窗,但作为主动脉夹层生物学标志物的平滑肌蛋白标志物仍处于研究的相对早期阶段,还有待于深入研究。

2. 其他蛋白标志物:现正在研究的主动脉夹层其他蛋白标志物主要为弹性蛋白,一种血管壁的结构蛋白。弹性蛋白广泛存在于主动脉壁并具有收缩和舒张特性。主动脉夹层时炎症过程和蛋白水解酶可使中层弹性蛋白降解为可溶解弹性蛋白片段(soluble elastin fragments, sELAF)并释放入血。AAD 时血浆 sELAF 浓度明显升高,并与假腔或血栓形成的程度密切相关。有研究表明 sELAF 对诊断 AAD 的敏感度为 64.0%,特异性为 99.8%;阳性预测值为 94.1%,阴性预测值为 98.1%^[5]。sELAF 的高阴性预测值可帮助排除 AAD。AAD 症状发作后 0.7h 即可发现血

浆 sELAF 含量增高,此支持 sELAF 可用于 AAD 的早期诊断^[3]。

3. 炎症标志物:AAD 时外周血炎症标志物 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)含量明显增高,升高的 CRP 可用于监测假腔血栓形式的进展^[3]。对 232 例 B 型主动脉夹层患者的研究结果表明,入院时较高的 CRP 峰值水平可作为长期不良事件(死亡和主动脉事件)的预测因素,该研究中平均 CRP 峰值水平在高风险组为 $19.5 \pm 4.0 \text{ mg/L}$,低风险组为 $6.4 \pm 2.4 \text{ mg/L}$,危险比(HR) = 6.02, 95% CI: 2.44 ~ 14.87, $P = 0.0001$ ^[6]。升高的 CRP 峰值水平可预测长期不良事件的可能解释是 CRP 峰值水平反映了病变损害的炎症反应程度。有炎症损害的主动脉壁可能更易于发生扩张,因而在慢性阶段易于发生再次夹层或破裂。由于 CRP 对诊断 AAD 缺乏特异性因而使其在诊断应用上受到限制。研究表明主动脉壁或分支血管增加的氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxy glucose, FDG)摄取是一活动性炎症标志物,¹⁸F-FDG 正电子发射断层/CT 检测到的炎性改变对区别 AAD 与慢性主动脉夹层有所帮助^[7]。

4. 基质金属蛋白酶:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是涉及主动脉重构的一组细胞外基质酶,但在 AAD 时也可被活化和升高。升高的 MMP 可导致中层胶原和弹性蛋白纤维的破坏,最终使主动脉发生重构和形成夹层。有研究表明 AAD 患者症状发作后 1h 内即可发现 MMP-9 血浆浓度的升高,而且此种升高可持续 2 个月^[8]。该研究提示血浆 MMP 水平不仅可用于快速诊断 AAD,而且还可用于长期随访以监测主动脉是否发生重构。动物实验结果表明,给予多西环素抑制 MMP-2 和 MMP-9 的合成可有效地预防胸主动脉瘤形成^[9]。该研究提示抑制 MMP 的活化有可能是主动脉瘤和夹层的潜在治疗靶点。

5. 转化生长因子 β :由于在马方综合征患者中循环血液转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)可用于监测主动脉重构从而引发了此生物学标志物与 AAD 的关联性研究。有研究表明马方综合征患者组循环血液 TGF- β 明显高于正常对照组($P < 0.001$)。给予血管紧张素 II 受体拮抗剂或 β 受体阻断剂治疗的马方综合征患者 TGF- β 血液浓度低于未治疗的马方综合征患者($P < 0.05$)^[10]。最近有研究表明,AAD 患者循环血液中 TGF- β 水平也明显升高,而且 A 型夹层患者升高的幅度高于 B 型患

者($P < 0.01$)^[11]。此结果提示 TGF- β 已超越仅作为监测马方综合征主动脉重构的作用。

6. D-二聚体:目前用于诊断可疑 AAD 最有应用前景的生物学标志物是 D-二聚体。最初是偶然发现主动脉夹层患者 D-二聚体含量增高,随后的研究则表明 D-二聚体既可以作为症状发作最初数小时内的诊断指标,也可以作为排除 AAD 诊断的生物学标志物,因而 D-二聚体是目前仅有的最接近金标准的 AAD 生物学标志物。D-二聚体是纤维蛋白的降解产物,是常规用于排除肺栓塞诊断的检测指标。AAD 时此生物学标志物含量也明显升高。多项研究已证明目前用于排除肺栓塞诊断的截点($< 0.5\text{mg/L}$)同样也适用于排除 AAD。在主动脉夹层患者中评估 D-二聚体最大规模的研究结果表明,AAD 症状发生后的早期阶段($< 6\text{h}$)D-二聚体含量已明显升高,以 0.5mg/L 作为排除诊断截点时,敏感度为 95.7%,特异性为 61.3%^[12]。该研究同时还发现 D-二聚体 $> 1.6\text{mg/L}$ (症状发生 6h 内)可作为 AAD 纳入诊断截点。

既往有很多研究提示 D-二聚体可作为排除 AAD 诊断非常有用的筛查工具,但由于样本量较小,采用不同的排除诊断截点以及缺乏对照组,故没有肯定的结论。一项由标准影像学 and 尸体解剖或病理检查确诊的 AAD 患者组成并设有对照组的队列研究结果表明,D-二聚体检查的敏感度为 0.97(95% CI: 0.94 ~ 0.98),阴性可能性比率为 0.06(95% CI: 0.02 ~ 0.13)。特异性为 0.59(95% CI: 0.53 ~ 0.64),阳性可能性比率为 2.58(95% CI: 1.76 ~ 3.78)。诊断的比值比为 21.27(95% CI: 11.64 ~ 38.88)^[13]。该研究结果表明 D-二聚体是一合适的排除 AAD 诊断工具。近期的 Meta 分析结果表明,由于 D-二聚体具有高度敏感度和较低的阴性可能性比率,所以适合作为排除 AAD 诊断的生物学标志物,同时还表明 D-二聚体具有边缘性诊断特异性和阳性可能性比率。该 Meta 分析总体汇总资料表明敏感度为 0.97(95% CI: 0.94 ~ 0.99),阴性预测值为 0.96(95% CI: 0.93 ~ 0.98),特异性为 0.56(95% CI: 0.51 ~ 0.60),阴性预测值为 0.60(95% CI: 0.55 ~ 0.66)^[14]。

由于用于排除肺栓塞诊断的截点同样也适用于主动脉夹层,故单次 D-二聚体检查可同时排除此两种疾病,从简化和价效比来说 D-二聚体具有很大的优势。D-二聚体现已成为胸痛综合征患者非常有

用的诊断性生物学标志物,当患者血浆中 D-二聚体含量非常高时相对于急性冠脉综合征来说会更多促使临床医师考虑 AAD 或肺栓塞的诊断。积累的证据提示 D-二聚体对 AAD 患者的危险分层也有所帮助。D-二聚体也可用于亚急性主动脉夹层和慢性阶段的风险评估,因为有研究表明胸主动脉血管内修复术后 D-二聚体含量可持续升高达 20 天,术后增高的 D-二聚体含量与低存活率相关^[15]。此提示 D-二聚体也有可能成为预后标志物。

二、腹主动脉瘤

腹主动脉瘤较常见于老年患者,有报道在老年患者中腹主动脉瘤的发生率为 5%^[16]。随着更多的使用超声筛查和其他影像学检查例如 CT 的偶然发现使我们对早期腹主动脉瘤有了更深入的认识。目前对比疾病的生物学标志物研究更多的是用于监测腹主动脉瘤的进展,而不是用于诊断。

腹主动脉瘤增长超过预期的扩张速度时则增加破裂的风险,所以研究者们正在努力探索与扩张速度相关的生物学标志物。现已发现数种血液循环中生物学标志物与腹主动脉瘤的扩张、症状发作和破裂相关。血清弹性蛋白肽水平与在第 1 年观察期间腹主动脉瘤扩张速率和以后发生破裂的风险呈中等程度相关^[3]。多项研究已对前胶原、MMP-9、纤维蛋白原、D-二聚体、组织纤溶酶原激活物和白介素-6 进行了探索,但结果迥异^[16]。新的蛋白质组学方法对涉及激肽释放酶-激肽系统的蛋白质进行了研究,有可能成为新的腹主动脉瘤生物学标志物^[3]。

三、胸主动脉瘤

胸主动脉瘤是一种具有强遗传倾向的疾患。马方综合征是常并发胸主动脉瘤有代表性的遗传性疾患,但由于缺乏基因型-表型间的相关性故临床对此综合征是否应采用基因检测尚存有争议。不同于腹主动脉瘤的是胸主动脉瘤的致病机制主要是由中层退化所致,炎症所起的作用较小,因而常规炎症生物学标志物所能提供的帮助并不大。TGF- β 在马方综合征主动脉退行性病变中可能也起着重要的作用,有报道给予血管紧张素转换酶抑制剂治疗可降低马方综合征患者的 TGF- β 血浓度^[17]。最近有研究表明平滑肌细胞 α 和 β 肌球蛋白重链异构体的突变可致家族性胸主动脉瘤^[18]。现已提出为早期发现胸主动脉瘤可在外周血检测基因表达标记的建议,初步研究已在外周血细胞中发现 41 个相关基因标记^[19]。

四、主动脉炎

主动脉炎(takayasu 动脉炎)是累及主动脉及其主要分支的不常见的慢性血管炎症性疾病。红细胞沉降率和 CRP 水平常作为反映该疾病是否处于活动状态的标志物。近期发现血管炎症生物学标志物正五聚蛋白 3(pentraxin-3)有可能成为 takayasu 动脉炎很有希望的生物学标志物。正五聚蛋白 3 是“血管选择性 CRP”,其与 CRP 同属于正五聚蛋白家族,血管内皮细胞、巨噬细胞和中性粒细胞可产生正五聚蛋白 3。在 takayasu 主动脉炎患者中比较高敏 CRP 和正五聚蛋白 3 的研究结果表明,正五聚蛋白 3 对动脉炎症的敏感度为 82.6%,而高敏 CRP 为 65.2%^[20]。

不同的临床情况主动脉生物学标志物可能起着不同的作用,在随时可进行急诊 CT 检查的医院,生物学标志物可能仅起着补充诊断的作用。在不能进行影像学检查的医院,生物学标志物在作出初步诊断上可能起着至关重要的作用,可帮助作出是将患者送往上级医院进一步诊治还是允许患者继续观察的决定。但是目前对于上述主动脉疾病还没有找到特异性的生物标志物,还有待于进一步研究。

参考文献

- Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010 [J]. Am Heart J, 2010, 160 (4): 583-594
- Harris KM, Strauss CE, Eagle KA, *et al.* Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) [J]. Circulation, 2011, 124 (18): 1911-1918
- Suzuki T, Bossone E, Sawaki D, *et al.* Biomarkers of aortic diseases [J]. Am Heart J, 2013, 165 (1): 15-25
- Suzuki T, Distant A, Zizza A, *et al.* Preliminary experience with the smooth muscle troponin-like protein, calponin, as a novel biomarker for diagnosing acute aortic dissection [J]. Eur Heart J, 2008, 29 (11): 1439-1445
- Shinohara T, Suzuki K, Okada M, *et al.* Soluble elastin fragments in serum are elevated in acute aortic dissection [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (10): 1839-1844
- Sakakura K, Kubo N, Ako J, *et al.* Peak C-reactive protein level predicts long-term outcomes in type B acute aortic dissection [J]. Hypertension, 2010, 55 (2): 422-429
- Reeps C, Pelisek J, Bundshuh RA, *et al.* Imaging of acute and chronic aortic dissection by 18F-FDG PET/CT [J]. J Nucl Med, 2010,

51 (5): 686-691

- Sangiorgi G, Trimarchi S, Mauriello A, *et al.* Plasma levels of metalloproteinases -9 and -2 in the acute and subacute phases of type A and type B aortic dissection [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2006, 7 (5): 307-315
- Chung AW, Yang HH, Radomski MW, *et al.* Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase -2 and -9 [J]. Circ Res, 2008, 102 (8): e73-85
- Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, *et al.* Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome [J]. Circulation, 2009, 120 (6): 526-532
- Suzuki T, Trimarchi S, Sawaki D, *et al.* Circulating transforming growth factor-beta levels in acute aortic dissection [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58 (7): 775
- Suzuki T, Distant A, Zizza A, *et al.* Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience [J]. Circulation, 2009, 119 (20): 2702-2707
- Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M. D-Dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study [J]. Eur Heart J, 2007, 28 (24): 3067-3075
- Shimony A, Filion KB, Mottillo S, *et al.* Meta-analysis of usefulness of D-dimer to diagnose acute aortic dissection [J]. Am J Cardiol, 2011, 107 (8): 1227-1234
- Eggebrecht H, Mehta RH, Metzounne H, *et al.* Clinical implications of systemic inflammatory response syndrome following thoracic aortic stent-graft placement [J]. J Endovasc Ther, 2008, 15 (2): 135-143
- Colledge J, Tsao PS, Dalman RL, *et al.* Circulating markers of abdominal aortic aneurysm presence and progression [J]. Circulation, 2008, 118 (23): 2382-2392
- Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, *et al.* Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2007, 298: 1539-1547
- Wang L, Guo DC, Cao J, *et al.* Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections [J]. Am J Hum Genet, 2010, 87 (5): 701-707
- Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm. Clinical pertinent controversies and uncertainties [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55: 841-857
- Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, *et al.* Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (16): 1712-1713

(收稿日期:2013-06-20)

(修回日期:2013-07-10)