

生物标志物对急性心肌梗死介入治疗预后的预测意义

郭君君 综述 郑宏超 曹阳 审校

(中科院上海临床研究中心 上海市徐汇中心医院心内科, 上海 200031)

【摘要】过去的几十年,在急性心肌梗死的诊断、治疗及预后方面获得了巨大的进步,其中生物标志物在急性心肌梗死患者的术后管理中发挥重要的作用。现综述近十年的报道,聚焦于预后相关生物标志物对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术治疗后,短、长期风险评估的研究进展。

【关键词】生物标志物;急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;预后

【中图分类号】R542.2

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.010

Prognostic Significance of Biomarkers in Predicting Acute Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention

GUO Junjun, ZHENG Hongchao, CAO Yang

(Department of Cardiology, Shanghai Clinical Research Center Xuhui Central Hospital, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

【Abstract】In the past few decades, the diagnosis, treatment and prognosis of acute myocardial infarction (AMI) have improved dramatically. Biomarkers play important roles in the management of AMI patients after treatment. In this review, we focus on advances of prognostic biomarkers in the past decade for short- and long-term risk assessment in patients with AMI after percutaneous coronary intervention.

【Key words】Biomarkers; Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Prognosis

冠心病是全球发病率和病死率最高的疾病^[1]。随着我国经济的高速发展及不健康生活方式的流行,心血管病已成为影响国人健康的严重疾病之一;其中

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的病死率最高。目前,我国累计约有2.9亿心血管病患者,而新发心肌梗死患者每年则高达250万^[2]。虽然诊

基金项目:上海医学重点专科建设计划(ZK2012A39)

作者简介:郭君君(1990—),在读硕士,主要从事心血管病标志物研究。Email: jjguo@src.ac.cn

通信作者:曹阳(1963—),研究员,博士,主要从事心血管病免疫炎症机理研究。Email: rycao@src.ac.cn

疗技术的进步包括经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的普及,已使我国心肌梗死患者的病死率明显下降,但是仅局限于对狭窄或闭塞冠状动脉的疏通以实现心肌血流灌注,并未从根本上阻止冠心病的发生和发展。如果已行介入治疗的患者不谨慎控制各种危险因素,仍有很高风险再次发生心血管不良事件(MACE)。因此,为加强对 AMI 患者 PCI 治疗后的管理,急需探寻简易、快速、可靠及特异性强的预后标志物。现参考三十余篇生物标志物与 AMI 预后相关的文献,对近十年来国际上广泛开展以及具有潜在临床应用价值的新标志物综述如下。

1 肌钙蛋白与 AMI

1.1 肌钙蛋白结构及生物学特性

目前临床上用于诊断心肌梗死的主要血清标志物包括心肌酶谱:谷草转氨酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、 α -羟丁酸脱氢酶、肌红蛋白、肌钙蛋白等;其中以 CK-MB 和肌钙蛋白的诊断价值最高^[3]。自 1980 年发现以来,肌钙蛋白 T(cTnT)和肌钙蛋白 I(cTnI)已成为 AMI 早期诊断及预后相关的高特异性、高敏感性生物标志物。

肌钙蛋白由 T、C、I 三亚基构成,cTnT 与原肌球蛋白结合,由 3 个基因(TNNT1 编码慢骨骼肌亚型, TNNT2 编码心肌亚型, TNNT3 编码快骨骼肌亚型)编码^[4]。发育期骨骼肌和心肌都有 cTnT 的表达,但在成人中只有心肌特异的 cTnT 表达,在一些神经肌肉损伤中,成人心脏中会出现 cTnT 早期亚型的表达,甚至在骨骼肌中出现心肌特异的 cTnT。不同的是,cTnI 只会在心脏中有表达,并且在正常或病理状态下的骨骼肌或其他组织都没有表达。由于机体病变后肌钙蛋白出现早(AMI 后 3~6 h)且变化幅度大,诊断窗宽(cTnT 5~14 d, cTnI 4~10 d)具有高度的组织特异性和灵敏度,目前已成为最理想的 AMI 标志物,具有较高的预后价值,已广泛用于临床预后的风险评估。

1.2 肌钙蛋白与 AMI 预后

AMI 后,作为心肌细胞坏死标志物的肌钙蛋白水平和心肌梗死范围大小密切相关,但是与临床终点、心功能的生化检测之间的关系很少有阐述。Kurz 等^[5]跟踪监测了 82 例 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者自入院到第四天特定时间点的连续 cTnT 水平变化,来预测介入治疗后未来的 MACE。随访过程中发

现,无论是 cTnT 的中位数还是峰值,高水平者发生 MACE 的概率高达两倍左右。Shah 等^[6]在 AMI 老年患者的随访评估中也发现肌钙蛋白呈阳性组的在院病死率最高,甚至高于 CK-MB 阳性组。这足以看出,肌钙蛋白的预后价值远高于 CK-MB。Thielmann 等^[7]对 57 例 STEMI 患者和 197 例非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者的在院病死率和 MACE 发生率与术前 cTnI 水平之间的关系进行了探讨。发现 STEMI 组的 cTnI 水平高于 NSTEMI 组,且前者的在院总死亡率高于后者;多变量逻辑回归分析揭示了无论 ST 段是否抬高,PCI 前 cTnI 水平可作为所有 AMI 患者在院病死率($P < 0.01$)和 MACE 事件($P < 0.01$)的独立预测因子。而且还发现肌红蛋白与 cTnI 联合检测可使敏感性和特异性得到最佳体现,对 AMI 预后有重要价值,适于临床推广。

2 脑钠肽与 AMI

2.1 脑钠肽的生物学特性

脑钠肽(BNP)是最早于 1988 年由日本学者 Sudo 等^[8]在猪脑中分离纯化的一种利钠肽。BNP 具有利钠利尿、抗胆固醇、舒张血管、降血压作用。在充血性心力衰竭、高血压、AMI、心肌病等心血管疾病中,BNP 基因表达及合成分泌均明显增加。BNP 是一种含有 32 个氨基酸的多肽,广泛分布于脑、脊髓、心、肺等组织,其中以心脏内含量最高。心肌细胞首先合成其激素原前体,经裂解去除一个 26 氨基酸的信号肽,以含 108 个氨基酸的 BNP 前体形式储存于心室肌细胞的一些分泌颗粒中,当心室肌细胞受到牵张或室壁压力增大时,在活化酶的作用下裂解为无活性的 76 个氨基酸组成的直线多肽称之为氨基末端 BNP 前体(NT-proBNP)和有内分泌活性的环状多肽称之为 BNP(含 32 个氨基酸的 C 端片段)^[9]。

2.2 BNP 与 AMI 预后

BNP 不同于心肌细胞坏死标志物,是左心室功能受损的预报因子。左室功能是影响冠心病患者长期预后的主要因素,并且 AMI 后室壁机械张力最大处心肌细胞分泌 BNP 最多。由此看来,对 AMI 患者测量 BNP 可同时预测患者预后。高水平的 BNP 预示 AMI 的梗死面积大、左心室射血分数低、心力衰竭危险性大、病死率高。Wu 等^[10]研究了 242 例发病后 12 h 内进行 PCI 的 STEMI 患者,证实 NT-proBNP 的升高是 30 d 内

临床不良事件的独立预测因子。Pesaro 等^[11]的研究团队通过对 1 924 例在院 AMI 患者中的 176 例年龄和病死率都相对较高的亚组进行连续 BNP 测量,在调整模型中发现高水平 BNP 和在院病死率密切相关,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)也证实了 BNP 是在院病死率最佳的预测因子(曲线下面积 $AUC = 0.75$; 95% CI 0.64 ~ 0.86)。综上所述,BNP 是判断短期预后强有力的指标,能为 AMI 患者提供重要的预后信息,对于 AMI 后的防治管理具有重要意义。

3 C 反应蛋白与 AMI

3.1 C 反应蛋白的结构与特性

1930 年 Francis 和 Tillett^[12]发现急性感染患者血清能与肺炎链球菌 C 多糖体起沉淀反应,后来研究发现该血清反应物是一种蛋白质,取名为 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)。CRP 是一种五聚体蛋白,相对分子量 2.3×10^4 ,由五个亚基(每个含 206 个氨基酸)以非共价键构成,在炎症淋巴因子(白介素-6 为主)的刺激下,由肝细胞合成,在人体内的半衰期约为 24 h。在组织损伤的急性期(感染后 6 ~ 12 h 就可检测到血中 CRP 的升高,48 h 达峰值),肝脏合成的一些血浆蛋白显著增加,这些蛋白质通称为急性时相蛋白,其中 CRP 是急性时相蛋白中变化最显著的一种。随着病情的消退,组织的结构和功能的恢复,CRP 浓度逐渐下降至正常;其反应不受放疗、化疗、激素治疗的影响,能保持相对的稳定;病毒感染时,CRP 不增高(除一些严重侵袭导致组织损伤的病毒,如腺病毒、疱疹病毒等);CRP 的这些性能可用于临床上对各种疾病的诊断、治疗、预后和预防。

3.2 CRP 与 AMI 预后

对于 CRP 的研究已经有 70 多年的历史,传统观点认为 CRP 是一种非特异的炎症标志物,但近十年的研究揭示了 CRP 直接参与了炎症与动脉粥样硬化等心血管疾病,并且是冠心病及未来心血管事件的强力预测因子^[13]。

Wang 等^[14]研究发现在模型小鼠的梗死心肌中检测到了高水平的单体 C 反应蛋白(mCRP)。并且,AMI 患者 $[(20.96 \pm 1.64) \text{ ng/mL}]$ 中 mCRP 水平明显高于不稳定型心绞痛患者,稳定型心绞痛患者以及对照组都为 0 ng/mL ($P < 0.01$)。受试者工作特征曲线分析显示循环 mCRP 与 AMI 预后相关,曲线下面积值揭示其阳

性预测价值可达 0.928 (95% CI 0.887 ~ 0.969),并且,AMI 组中有 9 例(9/101, 8.91%)在随访前已经去世,他们血浆中 mCRP 的水平明显高于存活患者 $[(36.70 \pm 10.26) \text{ ng/mL}$ vs $(19.41 \pm 1.43) \text{ ng/mL}$, $P < 0.01$]。这些结果都揭示了 mCRP 在 AMI 患者中升高,因此,循环 mCRP 可作为 AMI 疾病严重程度分析的一个潜在生物标志物。

超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)与 CRP 并不是两种蛋白,只是从灵敏度上加以区分,hs-CRP 最低检测限达 0.1 ng/mL 。Mlakar 等^[15]的研究揭示了 AMI 后短期心脏康复治疗可明显降低未吸烟患者的 hs-CRP 水平和代谢综合征参数。Aseri 等^[16]的研究也发现相比较 NSTEMI 患者,STEMI 患者中 CK-MB ($P = 0.0348$)、低密度脂蛋白($P = 0.0471$)及 hs-CRP($P = 0.0231$)的含量更高,hs-CRP 协同 cTnI、低密度脂蛋白和 CK-MB 对心肌损伤有较高的预测价值。Ahmed 等^[17]在研究进行 PCI 治疗的 AMI 患者 hs-CRP 基线水平和出院后 12 个月内的死亡之间的关系时,也发现在超重的 AMI 患者中,高的 hs-CRP 基线水平($\geq 40.8 \text{ mg/L}$)和出院 12 个月后的死亡是密切相关的,且独立于其他的预后标志物。因此动态检测 hs-CRP 的血液浓度有利于观察 AMI 的严重程度和演变情况,及早预测不良事件的发生。

4 细胞因子和生长分化因子与 AMI

细胞因子白介素不仅通过介导免疫炎症反应参与动脉粥样硬化的发病过程,还与冠心病及心肌梗死患者 PCI 治疗后的再灌注损伤密切相关^[18]。Zhang 等^[19]的研究团队在探索 AMI 患者血清可溶性白介素-1 受体(sST2)和白介素-33 的危险分层及预后价值时,发现相较于阴性对照组,主诉症状为胸痛、呼吸困难的 AMI 患者血清中 sST2 表达明显高于对照组($P < 0.01$)。然而,白介素-33 水平在两组中没有很大差别。由此可以看出,sST2 在 AMI 患者发病早期(24 h 内)即有显著升高,升高的 sST2 可以独立预测 AMI 患者的终点事件发生率。近几年,也有研究报道 sST2 与心肌梗死后左心室重塑密切相关^[20]。

生长分化因子-15(GDF-15)是转化生长因子家族成员之一。GDF-15 在心肌细胞中有所表达,并且在心脏应激反应时表达升高^[21]。Khan 等^[21]在评估 AMI

后 GDF-15 的长期预后价值时,通过对 1 142 例 AMI 患者连续随访 505 d 的各项指标进行多变量 Cox 线性回归模型分析,最终揭示了 GDF-15 和 NT-proBNP 水平超过中位数的患者发生死亡或心力衰竭的风险最高,因此 GDF-15 对 AMI 介入治疗预后的评估极具预测价值。

5 microRNAs 与 AMI

5.1 microRNAs 的生物学特征

microRNAs(miRNAs)是内源性、小的、单链、非编码 RNAs,通过结合靶标信使 RNA 来调控转录后水平的基因表达^[22]。除了组织中,最近有研究揭示在血清、血浆、尿液及其他的体液中都有 miRNAs 的稳定存在。miRNAs 参与细胞的许多生命过程,如增生、迁移、分化、分泌、应激、热传导、细胞周期、衰老及凋亡等。近年,有研究报道 AMI^[23]、急性冠状动脉综合征^[24]、稳定性冠心病^[25]患者体内循环 miRNAs 表达水平均发生异常变化。

5.2 miRNAs 与 AMI 预后

心脏中有 200 多种 miRNAs,心肌细胞中富含 miRNA-133、miRNA-126-3p、miRNA-30c,动脉平滑肌细胞富含 miRNA-145、miRNA-125a、miRNA-125b、miRNA-23、miRNA-143^[26]。已经有多项报道认为 miRNAs 将会是未来心血管疾病早期诊断和指导进一步治疗的高敏性标志物^[27]。Li 等^[28]对 AMI 患者中循环 miRNA-497 的表达水平进行了研究,他们利用 qRT-PCR 检测了 27 例 AMI 患者和 31 例健康志愿者的血清 miRNA-497,同时用 ELISA 分析了这些样品的 cTnI 水平。结果显示,相较于对照组,AMI 患者在 4 h、8 h、12 h 和 24 h 循环 miRNA-497 水平上调;更加有趣的是,AMI 患者中循环 miRNA-497 的动态变化轨迹近似于 cTnI;最终,受试者工作特征曲线揭示了循环 miRNA-497 在 AMI 患者中具有较高的敏感性和特异性。Peng 等^[29]也发现 miRNA-133、miRNA-1291 和 miRNA-663b 在 AMI 患者中过表达,它们可作为生物标志物用于 AMI 风险分层。

5.3 局限性

尽管近些年来多项研究已经证实 miRNAs 在 AMI 的预后中具有潜在的应用价值,但将之切实应用到临床还面临多方面的问题。试验规模的扩大、多种标志物协同检测、成本以及技术支持等等都是要解决的问题。其

中,最大的挑战就是检测时间的缩短,目前利用 qRT-PCR 定量检测循环 miRNAs,由于不同 miRNA 的核苷酸序列不同,检测程序也不同,整个分析过程需要 2~3 h,这段时间足以进行再灌注手术^[30]。因此,急需开发快速、高敏感性、高特异性的检测方法,并且定量血样中微量 miRNAs 以用于 AMI 的预后评估。

6 其他新标志物

最近,有研究揭示评估肾功能的血清肌酐(creatinine)和血浆胱抑素 C(cystatin C)在急性冠状动脉综合征的诊断中有独立的预测价值^[31-32]。科学家还发现血管生成素-2 可独立于传统风险因子,在 AMI 的预测中发挥作用^[33]。Shibata 等^[34]的研究团队报道血浆脂联素水平升高预示 AMI 患者介入治疗后心肌血运得以改善。丹麦科学家近年在对 183 例 AMI 患者的研究中,发现血浆骨保护素与预后呈现负相关,即血浆骨保护素水平越高心脏微血管功能则越差^[35]。

左心室重塑是 AMI 预后中很重要的一项事件,近几年有研究报道血管内皮生长因子 B(VEGF-B)可能是预测 AMI 后左心室重塑的一种潜在生物标志物。Devaux 等^[36]对 290 例 AMI 入院患者和 42 例健康志愿者进行 6 个月的随访,发现出院前 AMI 患者的 VEGF-B 水平明显高于健康志愿者;而且还证实 VEGF-B 对 AMI 后左心室重塑的预测价值远远优于其他生物标志物。

以上这些新标志物虽然临床应用还不多,但是已显示出对 AMI 预后的预测作用,因此有必要进行前瞻性、多中心和大规模的临床试验以进一步验证它们的预后价值。

7 未来展望

尽管生物标志物对 AMI 患者 PCI 的疗效监测具有预后价值,但是目前还没有能直接预测再次发生心肌梗死的最理想的生物标志物,加之每种标志物的敏感性和特异性各不相同,其判断特定终点事件的能力就有所差异。因此,寻找更灵敏、特异的生物标志物,并结合 AMI 患者 PCI 术后临床表现、心电图变化以及冠状动脉正电子断层成像、CT 冠状动脉造影、超声心动图和磁共振成像等现代影像技术,对 AMI 患者的预后进行综合评估,以防止近期和远期心血管不良事件的再次发生,将推动这一领域的临床发展和学术进步。

[参 考 文 献]

- [1] Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015,385(9963): 117-171.
- [2] 高晓津, 杨进刚, 杨跃进, 等. 中国 AMI 患者心血管危险因素分析[J]. 中国循环杂志, 2015,3:206-210.
- [3] Lippi G, Avanzini P, Dipalo M, et al. Influence of hemolysis on troponin testing: studies on Beckman Coulter UniCel Dxl 800 Accu-TnI and overview of the literature[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011,49(12):2097-2100.
- [4] Bandman E. Contractile protein isoforms in muscle development[J]. *Dev Biol*, 1992,154(2):273-283.
- [5] Kurz K, Schild C, Isfort P, et al. Serial and single time-point measurements of cardiac troponin T for prediction of clinical outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Clin Res Cardiol*, 2009,98(2):94-100.
- [6] Shah R, Selter J, Wang Y, et al. Association of troponin status with guideline-based management of acute myocardial infarction in older persons[J]. *Arch Intern Med*, 2007,167(15):1621-1628.
- [7] Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2006,114(1):1448-1453.
- [8] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain[J]. *Nature*, 1988,332(3):78-81.
- [9] Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP[J]. *Eur J Heart Fail*, 2004,6(3):257-260.
- [10] Wu CJ, Chang HW, Hung WC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a biomarker of congestive heart failure and predictive of 30-day untoward clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Circ J*, 2006,70(2):163-168.
- [11] Pesaro AE, Katz M, Caixeta A, et al. Prognostic value of serial brain natriuretic peptide measurements in patients with acute myocardial infarction[J]. *Cardiology*, 2015,131(2):116-121.
- [12] Francis T, Tillett WS. Cutaneous reactions in rabbits to the type-specific capsular polysaccharides of pneumococcus[J]. *J Exp Med*, 1931,54(4):587-596.
- [13] Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2006,440(4):1217-1221.
- [14] Wang J, Tang B, Liu X, et al. Increased monomeric CRP levels in acute myocardial infarction; a possible new and specific biomarker for diagnosis and severity assessment of disease[J]. *Atherosclerosis*, 2015,239(2):343-349.
- [15] Mlakar P, Salobir B, Cobo N, et al. The effect of short-term cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction on high-sensitivity C-reactive protein[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2014,12(2):149-155.
- [16] Aseri ZA, Habib SS, Alhomida AS, et al. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with cardiac biomarkers in patients presenting with acute coronary syndrome[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2014,24(6):387-391.
- [17] Ahmed K, Jeong MH, Chakraborty R, et al. Prognostic impact of baseline high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention based on body mass index[J]. *Korean Circ J*, 2012,42(3):164-172.
- [18] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury[J]. *N Engl J Med*, 2007,357(9):1121-1135.
- [19] Zhang K, Zhang XC, Mi YH, et al. Predicting value of serum soluble ST2 and interleukin-33 for risk stratification and prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013,126(19):3628-3631.
- [20] Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010,55(3):243-250.
- [21] Khan SQ, Ng K, Dhillon O, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2009,30(9):1057-1065.
- [22] Baek D, Villen J, Shin C, et al. The impact of microRNAs on protein output[J]. *Nature*, 2008,455(7209):64-71.
- [23] Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans[J]. *Eur Heart J*, 2010,31(6):659-666.
- [24] Wiedera C, Gupta SK, Lorenzen JM, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011,51(5):872-875.
- [25] Fichtlscherer S, de Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease[J]. *Circ Res*, 2010,107(7):677-684.
- [26] Bauersachs J, Thum T. Biogenesis and regulation of cardiovascular microRNAs[J]. *Circ Res*, 2011,109(3):334-347.
- [27] Lindahl B. Acute coronary syndrome—the present and future role of biomarkers[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013,51(9):1699-1706.
- [28] Li Z, Lu J, Luo Y, et al. High association between human circulating micro RNA-497 and acute myocardial infarction[J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 931845.
- [29] Peng L, Chun-guang Q, Bei-fang L, et al. Clinical impact of circulating miR-133, miR-1291 and miR-663b in plasma of patients with acute myocardial infarction[J]. *Diagn Pathol*, 2014,9(1):89.
- [30] Rapezzi C, Biagini E, Branzi A. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; the task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2008,29(2):277-278.
- [31] Ferraro S, Marano G, Biganzoli EM, et al. Prognostic value of cystatin C in acute coronary syndromes: enhancer of atherosclerosis and promising therapeutic target[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011,49(9):1397-1404.
- [32] Kilic T, Oner G, Ural E, et al. Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2009,207(2):552-558.
- [33] Iribarren C, Phelps BH, Darbinian JA, et al. Circulating angiopoietins-1 and -2, angiopoietin receptor Tie-2 and vascular endothelial growth factor-A as biomarkers of acute myocardial infarction: a prospective nested case-control study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011,11(6):31.
- [34] Shibata R, Numaguchi Y, Matsushita K, et al. Usefulness of adiponectin to predict myocardial salvage following successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2008,101(12):1712-1715.
- [35] Løgstrup BB, Høfsten DE, Christophersen TB, et al. Microvascular dysfunction is associated with plasma osteoprotegerin levels in patients with acute myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2013,24(6):487-492.
- [36] Devaux Y, Vausort M, Azuaje F, et al. Low levels of vascular endothelial growth factor B predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. *J Card Fail*, 2012,18(4):330-337.

收稿日期:2015-08-20