

肥厚型心肌病循环生物标志物的研究进展

牛志轩 艾孜在·艾来提 刘燕爽 田军磊 马骛 郑颖颖
(新疆医科大学第一附属医院心血管内科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 肥厚型心肌病 (HCM) 是一种遗传性心脏病, 其病理特征是心肌肥厚和心肌顺应性降低。血液中可测量的分子即生物标志物, 在 HCM 的诊断、治疗和预测结果方面具有重要的指导作用。现综述多个与 HCM 相关的循环生物标志物, 包括心肌壁拉伸、心肌坏死、心肌纤维化、炎症和细胞凋亡以及内皮功能障碍等关键病理过程中的分子。这些生物标志物可反映 HCM 的病情和进展, 帮助临床医生进行诊断、指导治疗和预测结果。

【关键词】 生物标志物; 循环; 肥厚型心肌病; 诊断; 预后

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 01. 007

Circulating Biomarkers in Hypertrophic Cardiomyopathy

NIU Zhixuan, Aizizai · Ailaiti, LIU Yanshuang, TIAN Junlei, MA Ao, ZHENG Yingying
(Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic heart disease characterized by cardiac hypertrophy and reduced cardiac compliance. The measurable molecules in the blood, namely biomarkers, play a crucial role in guiding the diagnosis, treatment, and predicting outcomes of HCM. This review highlights multiple circulating biomarkers associated with HCM, including molecules involved in key pathological processes such as myocardial wall stretching, myocardial necrosis, myocardial fibrosis, inflammation, cell apoptosis, and endothelial dysfunction. These biomarkers can reflect the condition and progression of HCM, assisting doctors in diagnosing diseases, guiding treatment, and predicting outcomes.

【Keywords】 Biomarker; Circulation; Hypertrophic cardiomyopathy; Diagnosis; Prognosis

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 主要是由编码肌小节相关蛋白基因致病性变异导致或病因不明的以心肌肥厚为特征的心肌病。随着临床和分子遗传学研究的不断深入, 尤其是家族谱系筛查的推广以及更敏感的心脏影像学诊断的实施, HCM 的患病率据估计至少为 1/200 且具有上升趋势^[1]。多数 HCM 患者及基因携带者病程很长, 在全生命周期中会合并多个合并症, 这些合并症会明显影响患者的死亡率和死亡原因的构成, 可能最终导致灾难性的结局如心源性猝死 (sudden cardiac death, SCD)^[1]。心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance imaging, CMR) 可精确地测量左心室壁厚度, 并对整个心室进行完整的断层扫描重建, 不受有限的声窗和胸肺实质的干扰, 左心室舒张末期任意部位室壁厚度 ≥ 15 mm 即可确诊。CMR 的这些独特属性特别适合于描述 HCM 的多种表型表达, 为临床医生提供诊断和

风险预测。生物标志物的实验室检查结合 CMR 能帮助临床医生对 HCM 进行更好的风险预测和评估。对于 HCM 的早期识别和危险分层是 HCM 的重要临床问题。现综述与 HCM 中生物标志物相关的研究。

1 心肌壁拉伸的生物标志物

心肌壁拉伸的生物标志物包括利尿钠肽家族中的脑钠肽、心房利尿钠肽和 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)。在 HCM 患者中, 利尿钠肽主要通过利尿、利钠和舒张血管发挥生理作用^[1]。其与左心室肿块、左心室壁厚度和心肌纤维化的无创成像结果具有相关性^[2]。脑钠肽可作为预测左心室功能受损的独立因素, 其水平升高与 HCM 中不良心血管事件的发生和影像学表现相关^[3]。一项前瞻性队列研究^[4]中, NT-proBNP 水平联合心肌延迟强化分析, 提示 NT-proBNP 水平升高与 SCD 风险增加相关, NT-proBNP 是 SCD 的独立预测因

子,有助于 HCM 的危险分层。研究人员^[5]对人中部心钠肽前体 (mid-regional proatrial natriuretic peptide, MR-proANP) 和 NT-proBNP 的预测价值进行对比,发现在 HCM 患者中 MR-proANP 和 NT-proBNP 均与纽约心功能分级、左室射血分数独立相关。MR-proANP 作为心房利尿钠肽的稳定副产物,可能是一种有价值的生物标志物。对于 HCM 患者,检测利尿钠肽水平有助于更好地评估病情和制定相应的治疗方案^[1]。

2 心肌坏死的生物标志物

心肌坏死的生物标志物包括心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) T 和 cTnI。二者为横纹肌肌节的重要组成部分,对于急性心肌坏死十分敏感^[6]。cTn 水平增高,对于 HCM 患者风险预测模型的建立具有重要鉴别意义^[7-9]。高敏 cTnT 与左心室重塑进展相关,高敏 cTnT 水平较高与左室射血分数降低、左心室舒张末期直径增加、左心室壁厚度减低存在相关性,是终末期 HCM 的重要预测因子,可用来评估 HCM 终末期进展程度^[7]。高敏 cTnT 水平较高与不良事件发生独立关联,这对于 SCD 风险预测模型的建立与改进有一定意义^[8]。一项关于 cTn 和肌酸激酶同工酶在 HCM 患者发生心肌损伤的研究^[9]中发现,高水平 cTnI 和肌酸激酶同工酶与不良事件发生有相关性,二者水平均升高,患者的预后将会更差,双指标联合评估提高了 SCD 风险模型的鉴别与分类能力。在一项运用 CMR 功能跟踪应变和生物标志物联合评估的研究^[10]中,联合 NT-proBNP 和高敏 cTnT 证实二者水平升高与 HCM 中左心室功能障碍和左心室损伤的关联性。多指标联合评估下 SCD 模型的建立和改进与 CMR 的应用将更好地对患者进行精准风险评估,帮助明确病情进展程度。

3 心肌纤维化的生物标志物

心肌纤维化是心脏舒张功能不全的原因之一,主要是 I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白在心肌中过度沉积所致^[11]。I 型前胶原蛋白转化为 I 型胶原蛋白的过程中以 1:1 的比例产生,有研究^[12]证实 I 型胶原蛋白代谢循环生物标志物在心脏病中的预后价值。I 型胶原蛋白堆积在心肌细胞死亡的病灶区域,可影响心肌细胞外基质的质量,进而影响心肌纤维化的进程^[13]。血浆胶原蛋白生物标志物水平升高在心血管事件风险增加方面具有一定的意义^[14-15]。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和组织金属蛋白酶抑制物 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 能降解胶原蛋白,参与心肌纤维化的发展^[16]。当 MMP/TIMP 系统失衡时,可导致胶原蛋白在心肌中异常积聚,影响心肌组织结构^[17]。在一项研究^[18]中,研

究者检测并对比了血浆和心肌组织中 I 型胶原羧基末端肽 (C-terminal telopeptide of type I collagen, C1TP)、I 型前胶原羧基端前肽 (procollagen type I carboxy-terminal propeptide, PICP)、MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的含量。血浆 PICP 和 MMP-2 水平定量地反映了心肌纤维化,表明 PICP 和 MMP-2 是 HCM 患者心肌纤维化的潜在生物标志物。心肌纤维化被认为是 HCM 患者微血管功能障碍的结果,血浆 PICP/C1TP 比值和 MMP-2/TIMP-1 比值在 HCM 中因微血管稀疏而升高,具有预测不良事件的意义^[19]。半乳糖凝集素-3 影响心脏成纤维细胞的激活并分化为肌成纤维细胞,形成心肌纤维化瘢痕,可作为心肌纤维化的生物标志物^[20]。可溶性 ST2 水平升高与室性心律失常独立相关,不同心功能级别的半乳糖凝集素-3 水平存在差异。可溶性 ST2 和半乳糖凝集素-3 在 HCM 的危险分层中有重要意义^[21]。在 HCM 患者中,不同可溶性 ST2 和半乳糖凝集素-3 水平分层的 HCM 患者全因死亡率存在显著差异^[22]。可溶性 ST2、半乳糖凝集素-3 的潜在价值和在 HCM 的发展机制方面有待更多的研究去验证。

4 炎症和细胞凋亡的生物标志物

炎症和细胞凋亡的生物标志物包括尿酸、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和肿瘤坏死因子- α 。尿酸已被证实是 HCM 患者不良结局的独立预测因子^[23]。低尿酸和高尿酸浓度的 HCM 相关死亡率的风险显著增加。血尿酸浓度与 HCM 患者死亡率之间是 U 型关联^[24]。高尿酸血症可预测 HCM 患者未来的血栓栓塞^[23]。尿酸在 HCM 中的临床应用价值,提示其可能有助于这些患者的预后。CRP 被公认为炎症的敏感生物标志物,是机体抵御细菌感染、组织损伤和自身免疫的重要调节因子,CRP 水平的升高被认为是一个有用的标志物,可用来识别心血管疾病的风险^[25]。CRP 水平的升高是确诊心血管疾病患者不良预后的危险标志物^[26]。有研究^[27]显示 HCM 患者血浆高敏 CRP 水平升高与不良结局风险增加有关。CRP 在 HCM 中的临床应用价值未来需更多研究去评估。肿瘤坏死因子- α 通过激活心脏内皮细胞来促进心肌炎症的发展^[28]。肿瘤坏死因子- α 水平与舒张功能障碍参数相关, HCM 患者的肿瘤坏死因子- α 水平明显升高。全身炎症和 HCM 患者的疾病严重程度参数相关,调节炎症反应可减少 HCM 患者的心肌纤维化^[29]。

5 内皮功能障碍的生物标志物

内皮功能障碍的生物标志物包括内皮素-1、大内皮素-1 和不对称性二甲基精氨酸 (asymmetric

dimethylarginine, ADMA)。内皮素系统已鉴定出 3 种内皮素多肽(内皮素-1、内皮素-2 和内皮素-3),其中内皮素-1 是人体心血管系统中最有效的血管收缩剂,参与血管收缩、心脏肥大以及心血管疾病的发展^[30]。大内皮素-1 是内皮素-1 的前体,与心脏重构有关^[31]。高水平的大内皮素-1 与左心房大小、心脏功能、全因死亡率、心血管死亡率呈正相关,且在 CMR 上与心肌延迟强化相关,大内皮素-1 对 HCM 有很好的预测和分层价值^[31]。研究^[32]发现心房颤动患者外周血大内皮素-1 水平显著升高,大内皮素-1、左心房内径与 HCM 患者的心房颤动独立相关,认为大内皮素-1 是心房颤动的独立决定因素。大内皮素-1 与代表 HCM 患者心室重塑的参数显著相关,可作为评价 HCM 合并心房颤动患者临床状态有价值的指标。ADMA 是一氧化氮合酶的直接内源性抑制剂,ADMA 水平升高导致一氧化氮生成减少,抑制一氧化氮对心肌的舒张作用。研究^[33]表明,舒张功能障碍的患者 ADMA 水平较对照组高,ADMA 水平与 HCM 患者舒张功能障碍的程度呈正相关。血管内皮功能障碍是心脏重构的常见病因,在 HCM 的发病机制中起重要作用,这些生物标志物的检测有助于高危个体的识别^[34]。

6 基因组、蛋白质组和代谢组生物标志物

基因突变和相关通路的上调或下调与导致 HCM 的多种病理过程相关^[35]。如 *MYBPC3* 的致病性变异使肌丝结合失败和快速降解而导致功能丧失^[36]。随着基因编辑技术的出现,未来有机会纠正导致疾病的潜在基因突变^[37]。Shimada 等^[38]研究发现,Ras-丝裂原激活蛋白激酶和相关的信号通路在 HCM 中上调,并使用通路抑制药物验证证明 Ras-丝裂原激活蛋白激酶通路的上调有助于 HCM 的发病。另外已有相关蛋白组学研究^[39]对 HCM 患者发生不良心血管事件中起作用的蛋白和信号通路进行了分析。蛋白组学的相关研究可展示 HCM 分子亚型的存在,且可确定与特殊高危 HCM 亚型相关的病理机制^[40]。虽然目前尚无被证明可预测临床结果的微 RNA,但在未来,基因组、蛋白质组和代谢组方面的研究将会为 HCM 的致病机制和精准医疗贡献更多思路。

7 结论

多项研究探讨了循环生物标志物在 HCM 发病机制中的作用,但仍需更多的研究去进一步分析。在心肌壁拉伸、心肌坏死、心肌纤维化、炎症和细胞凋亡以及内皮功能障碍等方面的研究有助于促进 HCM 的疾病诊断、危险分层、治疗指导和预后监测的进行。未来在微 RNA 分析及组学方面的研究可能发现治疗新途径,揭示潜在的治疗新靶点。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心心肌病专科联盟,中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会“中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023”专家组,宋雷,等.中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023[J].中国循环杂志,2023,38(1):1-33.
- [2] Ho JE, Shi L, Day SM, et al. Biomarkers of cardiovascular stress and fibrosis in preclinical hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Open Heart*, 2017, 4(2): e000615.
- [3] Essayagh B, Resseguier N, Michel N, et al. Left atrial dysfunction as marker of poor outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2021, 114(2): 96-104.
- [4] Wu G, Liu J, Wang S, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2021, 107(19): 1576-1583.
- [5] Bégué C, Mörmér S, Brito D, et al. Mid-regional proatrial natriuretic peptide for predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2020, 106(3): 196-202.
- [6] Giannitsis E, Katus HA. Troponins: established and novel indications in the management of cardiovascular disease[J]. *Heart*, 2018, 104(29): 1714-1722.
- [7] Kubo T, Ochi Y, Baba Y, et al. Elevation of high-sensitivity cardiac troponin T and left ventricular remodelling in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6): 3593-3600.
- [8] Gommans DHF, Cramer GE, Fouraux MA, et al. Usefulness of high-sensitivity cardiac troponin T to predict long-term outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 152: 120-124.
- [9] Zhang Y, Liu M, Zhang C, et al. Role of biomarkers of myocardial injury to predict adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2024, 17(2): e010243.
- [10] Cavus E, Muellerleile K, Schellert S, et al. CMR feature tracking strain patterns and their association with circulating cardiac biomarkers in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(11): 1757-1769.
- [11] Schlittler M, Pramstaller PP, Rossini A, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a perspective from fibroblasts[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14845.
- [12] Massoulié G, Sapin V, Ploux S, et al. Low fibrosis biomarker levels predict cardiac resynchronization therapy response[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6103.
- [13] Rixon C, Andreassen K, Shen X, et al. Lumican accumulates with fibrillar collagen in fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(2): 858-871.
- [14] Duprez DA, Gross MD, Kizer JR, et al. Predictive value of collagen biomarkers for heart failure with and without preserved ejection fraction: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(5): e007885.
- [15] Duprez DA, Heckbert SR, Alonso A, et al. Collagen biomarkers and incidence of new onset of atrial fibrillation in subjects with no overt cardiovascular disease at baseline: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(10): e006557.
- [16] Fossier C, Barral PA, Jerosh-Herold M, et al. Quantification of diffuse myocardial fibrosis using CMR extracellular volume fraction and serum biomarkers of collagen turnover with histologic quantification as standard of reference[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2021, 102(3): 163-169.
- [17] Serraino GF, Jiritano F, Costa D, et al. Metalloproteinases and hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(4): 665.
- [18] Yang C, Qiao S, Song Y, et al. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2019, 43: 107150.
- [19] Bi X, Yang C, Song Y, et al. Matrix metalloproteinases increase because of hypoperfusion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111(3): 915-922.

- [20] Nangia-Makker P, Hogan V, Balan V, et al. Chimeric galectin-3 and collagens: biomarkers and potential therapeutic targets in fibroproliferative diseases [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(12):102622.
- [21] Gawor M, Śpiewak M, Janas J, et al. The usefulness of sST2 and galectin-3 as novel biomarkers for better risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Kardiol Pol*, 2017, 75(10):997-1004.
- [22] Song B, Yao B, Dang H, et al. Soluble ST2, Galectin-3 and clinical prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing ventricular septal myectomy: a correlation analysis [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(2):145-152.
- [23] Zhu L, Wang J, Wang Y, et al. Plasma uric acid as a prognostic marker in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(10):1252-1258.
- [24] Wang Z, Xu Y, Liao H, et al. U-shaped association between serum uric acid concentration and mortality in hypertrophic cardiomyopathy patients [J]. *Ups J Med Sci*, 2020, 125(1):44-51.
- [25] Rizo-Téllez SA, Sekheri M, Filep JG. C-reactive protein: a target for therapy to reduce inflammation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1237729.
- [26] Burger PM, Koudstaal S, Mosterd A, et al. C-reactive protein and risk of incident heart failure in patients with cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(5):414-426.
- [27] Zhu L, Zou Y, Wang Y, et al. Prognostic significance of plasma high-sensitivity C-reactive protein in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(2):e004529.
- [28] Harding D, Fanti S, Marelli-Berg F. Tumour necrosis factor- α in cardiac inflammation: friend or foe? [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(1):1-2.
- [29] Fang L, Ellims AH, Beale AL, et al. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11):5063-5073.
- [30] Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(8):491-502.
- [31] Wang Y, Tang Y, Zou Y, et al. Plasma level of big endothelin-1 predicts the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:283-289.
- [32] Liu L, Wu L, Zheng L, et al. Associations between multiple circulating biomarkers and the presence of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy with or without left ventricular outflow tract obstruction [J]. *Int Heart J*, 2019, 60(2):327-335.
- [33] Cordts K, Seelig D, Lund N, et al. Association of asymmetric dimethylarginine and diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(7):277.
- [34] Fernlund E, Gyllenhammar T, Jablonowski R, et al. Serum biomarkers of myocardial remodeling and coronary dysfunction in early stages of hypertrophic cardiomyopathy in the young [J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(4):853-863.
- [35] Ntelios D, Georgiou E, Alexouda S, et al. A critical approach for successful use of circulating microRNAs as biomarkers in cardiovascular diseases: the case of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(1):281-294.
- [36] Helms AS, Thompson AD, Glazier AA, et al. Spatial and functional distribution of MYBPC3 pathogenic variants and clinical outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2020, 13(5):396-405.
- [37] Wang Z, Liao H, Chen X, et al. Hyperuricemia: risk factor for thromboembolism in hypertrophic cardiomyopathy patients [J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(7):1231-1237.
- [38] Shimada YJ, Raita Y, Liang LW, et al. Comprehensive proteomics profiling reveals circulating biomarkers of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(7):e007849.
- [39] Shimada YJ, Raita Y, Liang LW, et al. Prediction of major adverse cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy using proteomics profiling [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2022, 15(6):e003546.
- [40] Liang LW, Raita Y, Hasegawa K, et al. Proteomics profiling reveals a distinct high-risk molecular subtype of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart*, 2022, 108(22):1807-1814.

收稿日期:2024-05-14