

بررسی مروری بیومارکرهای بیوشیمیایی در بیماری‌های قلبی و عروقی

● دکتر ناهید عین الهی

استاد گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران



● الهام حقشناس

کارشناسی ارشد مدیریت خدمات بهداشتی
و درمانی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

● امیر حسین علامی

دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی
دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران



● فهیمه نیک وند

دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی
دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران



□ خلاصه

بیماری‌های قلبی-عروقی با ۱۱ میلیون مرگ در سال، مهم‌ترین علت ناتوانی و مرگ در جهان معرفی شده‌اند. به گزارش سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۶، ۱۵،۲ میلیون از ۵۶،۹ مرگ در سراسر جهان مربوط به بیماری ایسکمیک قلب است. شیوع و بروز بیماری‌های قلبی و عروقی در منطقه خاورمیانه نسبت به سایر نقاط جهان بیشتر گزارش شده است. پیش‌بینی می‌شود که از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۰ میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی در خاورمیانه ۱۷۱ درصد افزایش یابد. هدف مطالعه حاضر بررسی بیومارکرها (نشانه‌های زیستی) قابل سنجش در خون بیمار قلبی است که به تشخیص به موقع علت بیماری و مراجعه بیمار به کلینیک کمک می‌کند.

□ روش کار

در این مطالعه از ۵۳ منبع که در بین سال‌های ۱۹۸۳ الی ۲۰۱۸ در ارتباط با بیماری‌های قلبی و عروقی و بیومارکرهای مربوط به آن به چاپ رسیده‌اند استفاده شده است. این منابع با استفاده از جست و جوی کلید واژه‌های

بیماری‌های قلبی و عروقی (cardiovascular disease)، بیومارکرهای قلبی (cardiac biomarkers)، التهاب قلبی و عروقی (cardiovascular inflammation) و نارسایی قلبی (heart failure) در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Google scholar، Uptodate، Elsevier به دست آمده‌اند. بر اساس یافته‌های موجود، از مارکرهای B-type natriuretic peptide (BNP) و Cardiac troponins I, T و C-reactive protein به ترتیب در تشخیص افتراقی نارسایی قلبی، آسیب‌های میوکارد و التهاب قلبی و عروقی استفاده کرد. بیومارکرهای Soluble source of tumorigenicity 2 (sST2) و Galectin-3 (Gal-3) نیز برای تشخیص فیبروز قلبی و هایپرتروفی قلب قابل استفاده هستند، البته نسل بعدی بیومارکرها که شامل sST2, GDF-15, Gal-3 و miRNAs می‌شوند هنوز در بالین جایگاه مناسبی پیدا نکردند.

کلید واژه: بیومارکرهای قلبی و عروقی، نارسایی قلبی، بیماری‌های قلبی و عروقی



مقدمه

بیماری‌های قلبی و عروقی (CVD= Cardiovascular diseases) امروزه به عنوان یکی از عوامل مهم مرگ و میر در ایران شناخته می‌شود. (۱) به گزارش سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۶، ۱۵٫۲ میلیون از ۵۶٫۹ مرگ در سراسر جهان مربوط به بیماری ایسکمیک قلب است. (۲) در دهه اخیر میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها در ناحیه خاورمیانه، نسبت به سایر نقاط جهان به جز آفریقا، افزایش چشمگیری یافته است. (۳) در مطالعات انجام شده پیش بینی می‌شود که از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۰ میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی در خاورمیانه ۱۷۱ درصد افزایش می‌یابد. (۴) مطالعات اپیدمیولوژیک شهری و روستایی در کشورهای ایران و امارات متحده عربی خبر از شیوع ۵٫۹٪ بیماری‌های قلبی و عروقی در آینده می‌دهند. (۵) در دو مطالعه کوهورت در دو شهر تهران و اصفهان کشور ایران، در بین سال‌های ۲۰۱۱ - ۲۰۰۱، ۶۵۰۴ فرد بزرگسال مورد بررسی قرار گرفتند. بنا به این مطالعات در هر ۱۰۰۰۰ مرد در سال، به ترتیب ۳۵۲ و ۵۷۴ مرد و از هر ۱۰۰۰۰ زن در سال، ۱۸۶ و ۵۸۴ زن به انفارکتوس حاد قلب و آنژین ناپایدار مبتلا می‌شوند. (۷،۶)

آسیب‌های غیر قابل برگشت ماهیچه قلب می‌تواند به دنبال انسداد عروق قلبی رخ دهد و اگر مدت زمان آن طولانی شود می‌تواند منجر به اختلالات شدیدتر شود. این اختلالات شامل اختلال در سلول‌های طبیعی قلب باشد و با حضور اجزای داخلی سلول در فضای خارج سلولی (از جمله خون) قابل تشخیص است. (۸) این اجزا اکثراً به عنوان نشانگرهای زیستی (بیومارکرها) شناخته می‌شوند. روش‌های زیادی از جمله آزمایش‌های ژنتیکی، تصاویر بالینی و تست‌های فیزیولوژیک جهت بهبود روند درمان آسیب‌های قلبی و عروقی در دسترس هستند، (۹) اما شناسایی بیومارکرها قابل اندازه‌گیری، در آزمایش‌هایی با دقت بالا و تکرار پذیری، می‌تواند اطلاعاتی را که از طریق معاینات بالینی قابل شناسایی نیست، در دسترس ما قرار دهد. (۱۰)

با توجه به اهمیت بیومارکرها در تشخیص به موقع

آسیب‌های قلبی و عروقی، در این مطالعه بیومارکهای حاضر در آسیب‌های قلبی و عروقی مورد بررسی قرار گرفت.

نارسایی قلبی

نارسایی قلبی یک بیماری مهم و شایع قلبی است که در نتیجه اختلالات ژنتیکی، نوروهورمون‌ها، التهاب و تغییرات بیوشیمیایی بر روی ماهیچه قلب ایجاد می‌شود. افزایش آنزیم‌ها، هورمون‌ها، مواد بیولوژیکی و شاخص‌های دیگر که سبب سوء عملکرد قلب و صدمه قلبی می‌شوند مجموعاً به عنوان بیومارکر شناسایی می‌شوند. (۹)

بیشترین بیومارکر ایجاد شده در نارسایی قلبی natriuretic peptides (NPs) هستند که شامل دو نوع B-type natriuretic peptide (BNP) و N-terminal prohormone BNP (NT-proBNP) هستند (۱۱).

BNP از بیومارکهای اصلی قلبی است که مشاهده آن در تشخیص نارسایی قلبی اهمیت بالایی دارد و سایر بیومارکرها جدیدتر و تازه کشف شده از قبیل midregional proadrenomedullin (MR-proADM) neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), ST2 افزون بر BNP ها و به سازمان دهی بیماری‌های قلبی کمک می‌کنند و در آینده تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی توسط گروهی از بیومارکهای چندگانه به طور کامل انجام می‌شود. (۱۲) BNP در سال ۱۹۸۸ کشف شد و نخستین بار در بافت مغز خوک مشاهده شده بود اما مدتی بعد فهمیدند که بافت عضلانی بطن چپ قلبی در اثر فشار بیش از حد، کشیدگی و تنش‌های قلبی آن را آزاد می‌کند (۱۳) BNP پلی پپتیدی با ۳۲ آمینو اسید است که محصول شکستن prohormone BNP و تبدیل آن به NT-proBNP و BNP است. در خون به گیرنده‌اش متصل می‌شود که این اتصال سبب افزایش گوانوزین مونوفسفات داخل سلولی می‌شود که افزایش این ماده سبب افزایش ادرار، گشاد شدن عروق، جلوگیری از تولید رنین و آلدسترون و جلوگیری از رشد ماهیچه قلبی عروقی می‌شود. (برون ده قلب و



فشار خون را کاهش می‌دهد. (۱۴) با توجه به نیمه عمر کوتاه BNP که تنها ۲۲ دقیقه می‌باشد BNP به سرعت از گردش خون حذف می‌شود اما بر خلاف آن‌ها NT-proBNP ها که نیمه عمر ۱ الی ۲ ساعته دارند بعد از مدت طولانی‌تری به واسطه دفع کلیوی از پلاسما خارج می‌شوند (۱۵) بنابراین غلظت آن‌ها در گردش خون نوسانات کمتری را نشان می‌دهد. به طور کلی مقادیر این دو ماده در خون با هم در ارتباط است و نقاط تلاقی این دو ماده می‌تواند در درمان بیماران مورد استفاده قرار بگیرد (۱۶). به دنبال شیوع افزایشنده و چشمگیر نارسایی قلبی متخصصان NP را به عنوان یک شاخص کاربردی در شدت نارسایی قلبی و همین طور در درمان آن معرفی کردند که دلایل متعددی برای این انتخاب وجود دارد. اول اینکه مقادیر BNP و NT-proBNP در گردش خون با فشار دیواره بطن چپ قلبی به شدت در ارتباط است بنابراین اندازه گیری غلظت این ماده برای تعیین شدت نارسایی قلبی می‌تواند به راحتی جایگزین علائم بالینی بیمار شود. دوم اینکه مقادیر نرمال NP در خون و اندازه گیری آن قبل از بروز مشکل حادی برای بیمار می‌تواند پیش آگهی موثری را در اختیارمان بگذارد؛ به طور مثال بیمارانی که رنج پایین‌تری از NP در پلاسما را نشان می‌دهند مطلوب‌ترین نتایج را در گذر زمان در پی داشته‌اند و سوم اینکه اندازه گیری این ماده نسبت به سایر تست‌ها به لحاظ مالی به صرفه‌تر و ارزانتر انجام می‌شود. (۱۷)

□ آسیب سلول‌های قلب

آسیب میوکارد که در نتیجه ایسکمی شدید به وجود می‌آید و همچنین می‌تواند نتیجه فشارهای وارده بر روی میوکارد مثل التهاب-Oxidative stress و فعالیت هورمون‌های عصبی به وجود بیاید. (۹) در طول دو دهه گذشته Cardiac troponins I, T که به عنوان بیومارکرهایی با حساسیت و اختصاصیت بالا برای آسیب میوکارد مطرح شدند و همچنین سبب پیشرفت چشمگیری در تشخیص شناسایی ریسک فاکتورها و درمان بیماران با سندرم عروقی حاد شدند (۱۸) طبق گزارش‌ها

اندازه گیری سطح تروپونین در بیماران بیمارستانی می‌تواند پیش آگهی مناسبی درباره نتایج درمان در اختیار بگذارد. (۱۹) طبق یک تست آزمایشگاهی اولیه troponins T در ۱۰ درصد بیماران با نارسایی قلبی مزمن مشاهده شد اما در یک روش سنجش جدید با حساسیت بالاتر این آمار تا ۹۲ درصد بیماران را شامل شد. بعد از سنجش مقادیر بالای BNP در خون اندازه گیری بالای troponins T با روش‌هایی با حساسیت بالا می‌تواند با خطر احتمال بالای مرگ در بیماران مرتبط باشد. (۲۰) تست‌های تروپونین با حساسیت بالا، در صورت در دسترس بودن تجهیزات و مواد مورد نیاز نسبت به تست معمولی ارجحیت دارد. (۲۱)

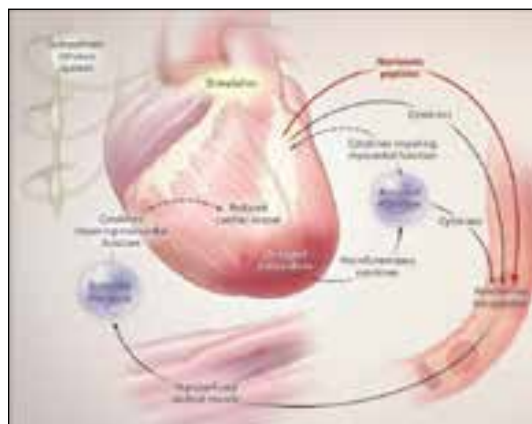
قبل از استفاده گسترده از تروپونین‌های قلبی، ایزوآنزیم قلبی کراتین کیناز (CK-MB) برای تشخیص آسیب‌های میوکارد استفاده می‌شد. استفاده از کراتین کیناز هنوز در بعضی از کشورهای دنیا روتین است اما در بیشتر کشورهای جهان منسوخ شده است. ارزش تروپونین نسبت به کراتین کیناز در احتمال بروز مشکل بعد از عمل جراحی قلب با بررسی ۲۲۴ بیمار در سال ۲۰۰۲ مشخص شد. (۲۲) افزایش کراتین کیناز در خون معیار تشخیصی برای آسیب قلبی نیست، بلکه آسیب قلبی فقط با افزایش ایزوآنزیم MB، تا دو برابر تاییدی بر آسیب به سلول‌های عضله قلب است. در افراد سالمند، با توجه به کم بودن توده عضلانی، سطح کلی کراتین کیناز خون پایین است. در صورت رخداد آسیب‌های قلبی و افزایش سطح CK-MB در خون، امکان دارد مقدار کلی کراتین کیناز در حد نرمال خود باشد. (۲۳-۲۵)

رنج CK-MB در خون بعد از ۳۸ تا ۴۸ ساعت، به حد نرمال خود باز می‌گردد، در مقابل تروپونین قلبی افزایش یافته ۱۰ تا ۱۴ روز در خون قابل سنجش است. (۲۶) مقادیر کراتین کیناز به جنسیت فرد نیز بستگی دارد و در زن و مرد میزان نرمال آن متفاوت است. (۲۷)

CK-MB می‌تواند از سلول‌های عضلات هنگام آسیب به آنان آزاد شود، به همین جهت در بعضی موارد از نسبت CK-MB به CK total استفاده می‌شود که نتیجه از ویژگی بالا و حساسیت پایین برخوردار است. (۲۸)



ریسک ابتلا به نارسایی‌های قلبی در آن بالا است هیچ گونه علامتی را نشان نداده است. (۳۴) به علاوه CRP با کاهش سطح nitric-oxide و افزایش تولید endothelin-1 اثر غیر قابل انتظاری را بر اندوتلیوم عروقی می‌گذارد. (۳۵) این نتایج نشان دهنده آن است که CRP هم می‌تواند علت بیماری‌های قلبی عروقی باشد و هم می‌تواند هدف درمان قرار بگیرد؛ به هر حال مقادیر بالای CRP اختصاصیت کمی دارد مثلاً عفونت حاد یا مزمن، سیگار کشیدن، سندروم کرونری حاد و التهاب همگی می‌تواند در ارتباط با مقادیر بالای CRP باشد. (۳۶) اکنون ثابت شده است که غلظت‌های پایین‌تر از سطوح عفونت ولی بالاتر از حد معمول با حساسیت بالا بیومارکری برای آترواسکلروز است. (۳۷)



تصویر ۱: فرآیند تأثیر فاکتورهای التهابی بر برون ده قلب (۹)

التهاب

التهاب یکی از مهم‌ترین دلایل آسیب به سلول‌های قلبی و پیشرفت نارسایی قلبی است. (۹) با تجمع سلول‌های چربی در عروق و تشکیل پلاک، پاسخ التهابی به این تجمع آغاز می‌شود. (۲۹) تحقیقی در سال ۱۹۵۶ گزارش داد که از هر ۴۰ بیمار مبتلا به ناراحتی‌های قلبی مزمن در ۳۰ نفر از آن‌ها CRP گزارش شده است و هر چه مقدار این ماده در خون بیماران بیشتر بود دچار بیماری‌های قلبی شدیدتری بودند. (۹) فرآیند آزاد سازی CRP از سال‌های ۱۹۹۹ و ۲۰۰۰ مورد بررسی پژوهشگران حوزه قلب و عروق دنیا قرار گرفته است. (۳۰) قبل از مطالعات مربوط به ارتباط التهاب و تجمع پلاک‌ها در عروق، مطالعاتی پیرامون پروتئین واکنشی C (C-reactive protein (CRP)) انجام شده بود (۳۱). آزاد سازی اینترفرون گاما، اینترلوکین-۱ (IL-1) و TNF- α توسط سلول‌های ایمنی در خون منجر به آزاد سازی اینترلوکین-۶ (IL-6) و در نهایت تولید و آزاد سازی CRP در کبد می‌شود، که این پروتئین در خون قابل سنجش است. (۳۲) هزینه مناسب و حساسیت بالای این تست در گزارش‌ها CRP را به عنوان یک بیومارکر شایع مطرح کرد (۳۱) اما آنالیزهای چند متغیری نشان داد که افزایش سطح CRP می‌تواند نتایج غیر قابل انتظاری را در بیماران قلبی حاد یا مزمن نشان دهد (۳۳) برای مثال در تحقیقی مشاهده شد که وجود CRP (به همراه اینترلوکین-۶ و TNF- α) در افراد مسن در جامعه‌ای که

بیومارکرهای نوین

Soluble source of tumorigenicity2
Growth differentiation factor-15
Galectin-3, Microribonucleic acids

مولکول‌های الصاقی، لیگاند scd40، کولین، کوپتین، سیتوکین‌ها، ایزو پروستان‌ها، فسفولیپاز A2 مرتبط با لیپوپروتئین LpPLA2، متالوپروتئینازهای ماتریکس، پروتئین کموتاکتیک مونوسیتی، میلوپراکسیداز، نورین، LDL اکسیده، فاکتور رشد جفتی، پروتئین پلاسمای A مرتبط با حاملگی، مواد گرانولار مترشحه پلاکتی، پروتئین آمیلوئید A سرم، فعال کننده آنتی ژن پلاسمینوژن بافتی و مهارکننده پلاسمینوژن ۱، اسید چرب غیرمتصل و ترومبوکسان ادراری انواع بیومارکرهای مؤثر در بیماری‌های قلبی هستند.

2 Source of tumorigenicity (ST2) یکی از

اعضای خانواده بزرگ رسپتور اینترلوکین ۱ است که به دو صورت باند شده با غشا و محلول (soluble) وجود دارد. هر دوی این‌ها گیرنده سایتوکاین التهابی اینترلوکین ۳۳ است. وظیفه اینترلوکین ۳۳، اعمال اثرات محافظتی بر تأثیرات آترواسکلروز بر قلب و عروق است. (۳۸) و همچنین باعث کاهش هیپوترافی و فیبروز قلب می‌شود. (۳۹) فرم مایع ST2، (sST2) با اتصال به اینترلوکین ۳۳ مانع از اتصال

آن به ST2 متصل به غشا شده و باعث پیشرفت تخریب بافت فیبروز شده قلب می‌شود. (۴۰) به طور کلی سنجش sST2 برای تشخیص نارسایی حاد قلب، کاربرد زیادی ندارد و استفاده از Nt-proBNP در تشخیص نارسایی حاد قلب، پرکاربردتر است. اما استفاده از sST2 اطلاعات خوبی در مورد عملکرد قلب در اختیار می‌گذارد و استفاده از sST2 و Nt-proBNP بسیار کارآمد است. (۴۳-۴۱) فاکتور رشد تمایزی - ۱۵ (GDF-15) که به عنوان سایتوکاین مهاری ماکروفاژ (MIC-1) پروتئینی از خانواده بزرگ فاکتور رشد بتا است که نماینگر آسیب سلولی و التهاب است. در حالت فیزیولوژیک، GDF-15 از جفت آزاد می‌شود، افزایش غلظت آن در شرایط افزایش غلظت خون ناشی از نارسایی قلبی مزمن و آترواسکلروز است. (۴۴) در مطالعات انجام شده، GDF-15 ما را از احتمال وجود بیماری قلبی با خبر می‌سازد. (۴۵) در نهایت، GDF-15 پیش بینی کننده‌ای قوی برای انواع مرگ است و خاصیت بیشتری در تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی ندارد. (۴۶) گالکتین-۳ (Gal-3) عضوی از خانواده لکتین‌های بتاگالاکتوزیدی و علامتی از پاسخ التهابی در نارسایی قلبی است. بیان Gal-3 در ماکروفاژهای فعال افزایش پیدا می‌کند که باعث رسوب کلاژن، کاهش عملکرد بطن و افزایش سلول‌های فیبری قلب می‌شود. (۴۸ و ۴۷) در مطالعات انجام شده، اهمیت Gal-3 در کمک به تشخیص نوع نارسایی قلبی به اثبات رسیده است و افزایش خارج از رنج آن (17.8 ng/mL) باعث تحت نظر گرفتن بیمار در بیمارستان می‌شود. (۵۰ و ۴۹) در مجموع، Gal-3 جهت مشخص نمودن نوع نارسایی قلبی، ارزشمند است و باعث کمک به بهبود پیشگیری و مدیریت درمان بیمار می‌شود. RNA ها رشته‌های بلند و کوتاهی از ریبونوکلوئید اسیدها هستند که انواع مختلفی دارند که در ساخت پروتئین‌ها و اعمال دیگر سلول فعالیت دارند. MiRNA ها به گروهی از آنان گفته می‌شود که کوتاه هستند و بیان کننده کدهای آمینو اسیدها نیستند و به اصطلاح ترجمه نمی‌شوند. (۵۱) miRNA ها اخیراً به عنوان یک بیومارکر نوین در نارسایی قلبی شناخته شده است. بیان miRNA ها گاهی مشخص کننده یک موقعیت پاتولوژیک

مربوط به نارسایی قلب است. از miRNA ها می‌توان به تنهایی و یا همراه با سایر بیومارکرها استفاده کرد. (۵۲) در مطالعات انجام شده در سال ۲۰۱۵، مشخص شد که پنج miRNA (miR-30c, miR-146a, miR-221, miR-328 و miR-375) در افتراق انواع نارسایی قلبی بسیار کارآمدند. (۵۳) اگر چه MiRNA در تشخیص و افتراق نارسایی قلبی مفید واقع شده است اما نمی‌توان هنوز آن را به تنهایی به عنوان یک بیومارکر قلبی استفاده کرد. (۴۶)

لیگاند scd40 پروتئین غشاگذر است که با فاکتور نکروز بافتی TNF نوع آلفا ارتباط دارد و اثرات پروترومبوتیک و پروآتروژنیک متعددی دارد. کولین پس از تحریک توسط فسفولیپاز D آزاد می‌شود و به عنوان تستی از پیش آگهی در بیماران همراه درد قفسه‌سینه استفاده می‌شود. (۳۷)

کوپپتین گلیکوپروتئینی با ۳۰ آمینو اسید است. اندازه‌گیری کوپپتین در بیماران دارای علائم بالینی نشانگر ACS است که سطوح cTn نرمال دارند، می‌تواند به عنوان یک شاخص زیستی رد کننده سریع و زودرس AMI استفاده شود. (۳۷)

سیتوکین‌ها می‌توانند لکوسیت‌ها را تحریک یا مهار کنند که گاهی به وسیله فرآیند میانجی شده توسط T_{cell} و تأثیر روی مونوسیت‌ها است و دارای پروتئین‌های مهاری یا متصل شونده است که اثرات آن‌ها را تغییر می‌دهند. ایزوپروستان‌ها فرآورده‌های نهایی شکست ایجاد شده از پراکسیداسیون لیپیدها هستند. اکسیداسیون LDL برای پیشرفت آترواسکلروز لازم است و HDL و سایر اکسیدان‌ها با آنتاگونیسم کردن این استرس اکسیداتیو عمل می‌کنند. (۳۷)

LpPLA2 شاخص التهابی است. این آنزیم توسط مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها سنتز می‌شود. به نظر می‌رسد که لیپیدهای اکسیده را جهت ساختن قطعات لیپیدی که دارای خاصیت آتروژنیک بیشتری هستند و اتصالات اندوتلیالی را افزایش می‌دهند، می‌شکنند. (۳۷)

ماتپروتئینازهای ماتریکس کلاژن ماتریکس را به داخل شریان کرونری یا میوکارد می‌برد. این مولکول‌ها کامل کننده یا ترمیم کننده شریان کرونری و یا قلب پس از

حوادث حاد هستند. (۳۷)

پروتئین کموتاکتیک مونوسیتی، کموکینی لازم برای به کارگیری مونوسیت ها در ساخت پلاک آترواسکلروز است. میلوپراکسیداز هنگامی ترشح می شود که نوتروفیل ها تجمع پیدا کنند و نشان دهنده یک پاسخ التهابی فعال در رگ های خونی است. (۳۷)

نورین I پروتئینی است که باعث تغییرات در سیتوکسین های مختلف می شود و نوتروفیل ها را جذب می کند.

LDL اکسیده نقش کلیدی در پیدایش آترواسکلروز دارد، شناسایی مستقیم آن با آنتی بادی ها دال بر آن است که LDL اکسیده ممکن است از عروق آزاد شده و پس از رخدادهای حاد با لیپوپروتئین ها در محل پیدایش آترواسکلروز قرار گیرد.

فاکتور رشد جفتی، فاکتور رگ ساز مرتبط با فاکتور رشد اندوتلیال عروقی است که سلول های عضله صاف و ماکروفاژها را تحریک می کند. پروتئین پلاسمایی A مرتبط با حاملگی متالوپروتئینازی است که در پلاک های مستعد پارگی ظاهر می شود. مواد گرانولار متشرحه پلاکتی، فاکتور پلاکتی 4 (PF4) و بتا ترومبوگلوبولین (BTG) هر دو در تشخیص تجمع پلاکتی مورد استفاده قرار می گیرند.

پروتئین آمیلوئید A سرم، پروتئین فاز حاد و آپولیپوپروتئین است که فعال کننده آنتی ژن پلاسمینوژن بافتی فعال کننده فیبرینولیتیک فیزیولوژیک بدن است. مهارکننده پلاسمینوژن ۱_ مهارکننده درون زاد t-PA است و به آن متصل می شود.

اسید چرب غیر متصل یک شاخص ایسکمی است. ترومبوکسان ادراری، متابولیت های نهایی ترومبوکسان A₂ و نشان دهنده تجمع پلاکتی است. (۳۷)

❑ یافته ها

در نتیجه، BNP و Nt-proBNP مهم ترین بیومارکر جهت تشخیص نارسایی قلبی و شناسایی علت درد پایدار سینه است. تروپونین های قلبی نیز در تشخیص آسیب های سلول های قلبی کمک کننده است. CK-MB به دلیل طول عمر کوتاه خود نسبت به تروپونین ها در پایش بعد از درمان کاربرد دارد. CRP به عنوان یک فاکتورالتهابی، می تواند در تشخیص عفونت ها و التهاب های حاد قلبی به پزشک کمک کند. نسل بعدی بیومارکر ها که شامل ST2، GDF-15، Gal-3 و miRNA ها می شود، هنوز به صورت تکی به عنوان بیومارکر اصلی مشکلات قلبی عروقی شناخته نمی شوند و یاری دهنده سایر بیومارکرها هستند.



References

- 1- Sarraf-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, Maleki A, Totonchi M, Habibi HR, et al. The prevalence of coronary artery disease in an urban population in Isfahan, Iran. *Acta cardiologica*. 1999;54(5):257-63.
- 2- Organization WH. The top 10 causes of death: World Health Organization; 2018 [Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>].
- 3- Turk-Adawi K, Sarrafzadegan N, Fadhil I, Taubert K, Sadeghi M, Wenger NK, et al. Cardiovascular disease in the Eastern Mediterranean region: epidemiology and risk factor burden. *Nature reviews Cardiology*. 2018;15(2):106-19.
- 4- Traina MI, Almahmeed W, Edris A, Murat Tuzcu E. Coronary Heart Disease in the Middle East and North Africa: Current Status and Future Goals. *Current atherosclerosis reports*. 2017;19(5):24.
- 5- Teo K, Lear S, Islam S, Mony P, Dehghan M, Li W, et al. Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle- and low-income countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Jama*. 2013;309(15):1613-21.
- 6- Khalili D, Sheikholeslami FH, Bakhtiyari M, Azizi F, Momenan AA, Hadaegh F. The incidence of coronary heart disease and the population attributable fraction of its risk factors in Tehran: a 10-year population-based cohort study. *PloS one*. 2014;9(8):e105804.
- 7- Talaei M, Sarrafzadegan N, Sadeghi M, Oveisgharan S, Marshall T, Thomas GN, et al. Incidence of cardiovascular diseases in an Iranian population: the Isfahan Cohort Study. *Archives of Iranian medicine*. 2013;16(3):138-44.
- 8- Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(15):1279-96.
- 9- Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. 2008;358(20):2148-59.
- 10- Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949-52.
- 11- Takeishi Y. Biomarkers in Heart Failure. *International Heart Journal*. 2014;55(6):474-81.
- 12- Taub PR, Gabbai-Saldate P, Maisel A. Biomarkers of Heart Failure. 2010;16(s1):S19-S24.
- 13- Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic Peptides and Cardiometabolic Health. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(8):1647-55.
- 14- Moro C, Berlan M. Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptides. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2006;20(1):41-9.
- 15- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(25):2357-68.
- 16- Chen W-C, Tran KD, Maisel AS. Biomarkers in heart failure. 2010;96(4):314-20.
- 17- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
- 18- Alquezar-Arbe A, Sionis A, Ordonez-Llanos J. Cardiac troponins: 25 years on the stage and still improving their clinical value. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2017;54(7-8):551-71.
- 19- Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure.

Circulation. 2003;108(7):833-8.

20- Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(11):1242-9.

21- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):e618-e51.

22- Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;39 (9): 1518-23.

23- Dillon MC, Calbreath DF, Dixon AM, Rivin BE, Roark SF, Ideker RE, et al. Diagnostic problem in acute myocardial infarction: CK-MB in the absence of abnormally elevated total creatine kinase levels. *Archives of internal medicine.* 1982;142(1):33-8.

24- Heller GV, Blaustein AS, Wei JY. Implications of increased myocardial isoenzyme level in the presence of normal serum creatine kinase activity. *The American journal of cardiology.* 1983;51(1):24-7.

25- Yusuf S, Collins R, Lin L, Sterry H, Pearson M, Sleight P. Significance of elevated MB isoenzyme with normal creatine kinase in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 1987;59(4):245-50.

26- Qureshi A, Gurbuz Y, Niazi JH. Biosensors for cardiac biomarkers detection: A review. *Sensors and Actuators B: Chemical.* 2012;171-172:62-76.

27- Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clinical chemistry.* 2003;49(8):1331-6.

28- Allan S Jaffe DAM. Biomarkers of cardiac injury other than troponin [Literature review]. UpToDate; 2018 [Available from: https://lib.utdo.ir/login?qurl=https://www.uptodate.com%2fcontents%2fbiomarkers-of-cardiac-injury-other-than-troponin%2fprint%3fsearch%3dcardiac%2520biomarkers%26source%3dsearch_result%26selected%25E2%2580%25A6].

29- Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC medicine.* 2014;12:47.

30- Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular research.* 2002;53(1):31-47.

31- PM R. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001;1813-8.

32- Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. 2005;352(16):1685-95.

33- Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation.* 2005;112(10):1428-34.

34- Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, D'Inverno CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(11):1486-91.

35- Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2005;14(1):33-7.

36- Filippo Crea DAM. C-reactive protein in cardiovascular disease. 2018.

37- Tietz NW, Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.





St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders; 2006.

38- Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(2):339-46.

39- Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(6):1538-49.

40- Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(10):827-40.

41- Januzzi JL, Jr., Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):607-13.

42- Wang YC, Yu CC, Chiu FC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(3):163-8.

43- Yucel O, Gul I, Zararsiz A, Demirpence O, Yucel H, Cinar Z, et al. Association of soluble ST2 with functional capacity in outpatients with heart failure. *Herz*. 2018;43(5):455-60.

44- Corre J, Hebraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem cells translational medicine*. 2013;2(12):946-52.

45- Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2016;18(1):81-8.

46- Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. 2018;283(6):530-43.

47- Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell*. 1994;8-597: (4) 76.

48- Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121-8.

49- Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *American heart journal*. 2014;167 (6.60-853:e4).

50- Zhang T, Shao B, Liu GA. Research on clinical value of galectin-3 in evaluating the prognosis of acute heart failure. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(19):4406-10.

51- Devaux Y, Creemers EE, Boon RA, Werfel S, Thum T, Engelhardt S, et al. Circular RNAs in heart failure. *European journal of heart failure*. 2017;19(6):701-9.

52- Vegter EL, van der Meer P, de Windt LJ, Pinto YM, Voors AA. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy. *European journal of heart failure*. 2016;18(5):457-68.

53- Watson CJ, Gupta SK, O'Connell E, Thum S, Glezeva N, Fendrich J, et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *European journal of heart failure*. 2015;1715-405: (4)

