تست‌های تشخیصی جدید بیماری‌های قلبی عروقی

● الهام رسولی
دانشجوی ارشد میکروب شناسی، گروه میکروب شناسی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ایران
eli.rsly@gmail.com

● دکتر حبیب ضیغمی
استاد تمام، فلوشیپ علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ایران
zeigami@zums.ac.ir

چکیده

مقدمه و روش: بیماری قلبی عروقی (CVD) یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است و شیوع آن نسبت به دهه‌های گذشته به دلیل پیری جمعیت جهان همچنان در حال افزایش است. هر ساله موارد بیمارستانی CVD که یک نگرانی حیاتی بهداشتی در کشورهایی با درآمد پایین و متوسط است، افزایش می‌یابد. پیشگیری اولیه از CVD در درجه اول به توانایی شناسایی افراد در معرض خطر، قبل از ایجاد رویدادهای آشکار بستگی دارد. این امر نیاز به طبقه بندی دقیق ریسک را برجسته می‌کند. ارزیابی ریسک برای شناسایی افراد در معرض خطر که نیاز به توجه فوری دارند و همچنین به منظور هدایت شدت درمان پزشکی برای کاهش خطر بعدی CVD بسیار مهم است. مجموعه رو به رشدی از تحقیقات بالینی با هدف شناسایی این افراد با جستجوی مولکول‌های زیستی وجود دارد. پیشرفت‌های مرتبط با CVD در ۳۰ سال گذشته و همچنین پیشرفت‌های علمی در تحقیقات نشانگرهای زیستی منجر به ایجاد روش‌های غربالگری حساس‌تر، تاکید بیشتر بر تشخیص، تشخیص زود هنگام این بیماری‌ها، درمان‌های بهبود یافته و نتایج بالینی مطلوب‌تر در جامعه شده است.

نتایج و بحث: تعداد زیادی از نشانگرهای زیستی جدید برای پیش بینی حوادث قلبی عروقی شناسایی شده‌اند که این نشانگرها نقش مهمی در تعریف، پیش بینی و تصمیم‌گیری در مورد مدیریت حوادث قلبی عروقی دارند. این بررسی کاربردهای بالینی بیومارکرهای کلاسیک و جدید مانند تروپونین قلبی (cTn)، تروپونین با حساسیت بالا (cTn-hs)، گالکتین-۳ (Gal3)، منبع تومورزایی ۲ (St2)، پپتید ناتریورتیک نوع B، C (BNP و CNP)، فاکتور تمایز رشد ۱۵ (GDF-15)، میلوپراکسیداز (MPO)، پروتئین اتصال دهنده به اسید چرب نوع قلبی (H-FABP)، پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا (hsCRP)، فسفولیپاز A2 مرتبط با لیپوپروتئین (Lp-PLA2)، میکرو RNA ها (miRNAs) و غیره را مورد بحث قرار داده است.

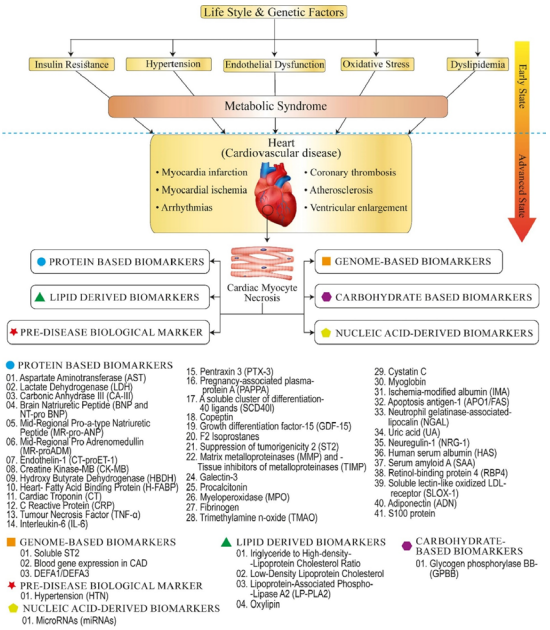
کلمات کلیدی: تست تشخیصی، بیماری‌های قلبی عروقی

مقدمه

بیماری قلبی عروقی (CVD) یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است و شیوع آن نسبت به دهه‌های گذشته تا حدودی به دلیل پیری جمعیت جهان همچنان در حال افزایش است (۱). عوامل خطر مرسوم برای CVD، مانند فشارخون بالا، دیابت شیرین، سیگار کشیدن و کلسترول خون بالا منجر به توسعه مدل‌های پیش بینی خطر و پیشرفت‌های عمده در درمان شده‌اند. با این حال ۲۰٪ از بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر هیچ فاکتور خطر سنتی ندارند و ۴۰٪ فقط یک عامل خطر دارند (۲). بنابراین، توجه بیشتری به نشانگرهای زیستی برای ارزیابی بهتر ریسک فردی ابتلا به بیماری قلبی عروقی، همراه با عوارض مرتبط و همچنین شدت بیماری،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

معطوف شده است. مهم‌ترین نشانگرهای زیستی قدیمی‌تر مانند پپتیدهای ناتریورتیک نوع مغزی (BNPs) و پروتئین واکنشی C (CRP) دارای ارزش پیش آگهی و تشخیصی خوب هستند. با این حال، آن‌ها به طور جهانی قابل اجرا نیستند و تأثیر عوامل همزمان (مثل سن، عملکرد کلیه، جنسیت و ...) بر نشانگرهای قلبی «سنتی یا کلاسیک» هنوز به طور کامل درک نشده است. اخیراً اهمیت فرآیندهای التهابی مزمن در بیماری‌های قلبی عروقی برجسته شده است و در نتیجه تمرکز بر بیومارکرهای قلبی نشان دهنده التهاب قرار گرفته است. هدف در ارزیابی استفاده از بیومارکرهای جدید قلبی عروقی یافتن راه حل‌هایی برای مشکلات بالینی، مانند تشخیص زود هنگام بیماری‌های قلبی عروقی، پایش نارسایی مزمن قلبی (HF)، پیش آگهی پس از انفارکتوس میوکارد یا کسب اطلاعات در مورد پاسخ به درمان‌های خاص است. مجموعه‌ای از نشانگرهای قلبی جدید کاندیدهای بالقوه‌ای برای پاسخ به این سؤالات هستند (۳). به طور کلی نشانگرهای زیستی به عنوان یک شاخص عینی اندازه گیری شده از فرآیندهای بیولوژیکی یا پاتولوژیک طبیعی یا پاسخ‌های دارویی به مداخلات درمانی تعریف می‌شوند. نشانگرهای زیستی قابل قبول باید بسیار حساس و خاص باشند، تشخیص آن‌ها باید تکرار پذیر بوده و همچنین استاندارد و مقرون به صرفه باشند (۴). نشانگرهای زیستی نقش مهمی در ارزیابی بیماری و همچنین در توسعه درمان‌های دارویی برای شرایط بیماری دارند. در مراحل پایانی توسعه دارو، نشانگرهای زیستی حتی می‌توانند در تعیین دوزهای دقیق برای هر دارو مفید باشند. امروزه، نشانگرهای زیستی به عنوان نقاط پایانی جایگزین برای آزمایش‌های بالینی نیز در نظر گرفته می‌شوند. در حال حاضر چندین طبقه بندی برای بیومارکرهای CVD وجود دارد: به عنوان مثال این طبقه بندی‌ها ممکن است براساس نوع بیماری (نارسایی قلبی، آترواسکلروز و...)، مرحله بیماری (فاز حاد یا مزمن بیماری)، فرآیند پاتولوژیکی که در بدن اتفاق می افتد (التهاب، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد اندوتلیال، آسیب میوکارد و ...)، متابولیک آن‌ها (لیپوپروتئین با چگالی پایین یا بالا، فسفولیپاز، فاکتور رشد، ویتامین و ...) و در نهایت کاربرد آن‌ها باشد. بیومارکرها به طور سنتی بر اساس کاربرد مورد نظرشان به ۳ گروه اصلی شامل غربالگری، تشخیصی یا پیش آگهی طبقه بندی می‌شوند (۱). این مطالعه بر روی انواع نشانگرهای زیستی امیدوار کننده‌ای تمرکز دارد که اطلاعات تشخیصی و پیش آگهی را در طیف وسیعی از بیماری‌های قلبی عروقی ارائه می‌دهند و همچنین ضرورت استفاده از نشانگرهای زیستی CVD را مورد بحث و تشریح قرار داده است.



شکل ۱. طبقه بندی نشانگرهای زیستی مرتبط با بیماری قلبی عروقی بر اساس ماهیت شیمیایی آن‌ها. به طور کلی بیومارکر ها به ۶ گروه اصلی شامل بیومارکر های پروتئینی، لیپیدی، بیولوژیکی، ژنومی، کربوهیدراتی و اسید نوکلئیک تقسیم می‌شوند

نشانگرهای زیستی مبتنی بر پروتئین

آسپارتات آمینوترانسفراز (ASt)

آسپارتات آمینوترانسفرازها که ترانس آمینازهای کبدی نیز نامیده می‌شوند، آنزیم‌های درون سلولی هستند که واکنش ترانس آمیناسیون بین اسیدهای آمینه و اسید کتونیک را کاتالیز می‌کنند (۵). از آنجایی که ASt عمدتاً

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

در سلول‌های کبدی وجود دارد، نشانگر سرمی بیماری کبدی است. تحقیقات اخیر نشان داده است که ترانس آمینازهای کبدی به طور مستقل می‌توانند عوارض و مرگ و میر مرتبط با قلب را پیش بینی کنند. اولین بیومارکرقلبی (ASt) در کبد، قلب، ماهیچه‌های اسکلتی، مغز و کلیه در سال ۱۹۵۴ کشف شد (۶،۷). سطح کلی CK برای AMI در سال ۱۹۵۹ مورد آزمایش قرار گرفت زیرا یک شاخص عالی برای آسیب عضله اسکلتی بود (۸). در سال ۱۹۶۰ از LDH برای تشخیص AMI استفاده شد (۹). سرانجام، در سال ۱۹۷۹، سازمان بهداشت جهانی (WHO) پانلی از CK، ASt و LDH را برای تشخیص AMI تأیید کرد (۱۰)

❑ لاکتات دهیدروژناز (LDH)

آنزیم داخل سلولی لاکتات دهیدروژناز (LDH) که به طور گسترده توزیع شده است، تبدیل پیرووبک اسید، محصول فرعی نهایی فرآیند گلیکولیتیک را به لاکتات کاتالیز می‌کند. از دهه ۱۹۶۰، LDH برای تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد به عنوان نشانگر اختلال عملکرد قلب استفاده شده است. LDH از دو زیر واحد مستقل تشکیل شده است که منجر به تشکیل پنج ایزو آنزیم می‌شود. هر ایزو آنزیم در یک اندام مجزا بیان می‌شود: LDH1 در کاردیومیوسیت ها، LDH3 در بافت ریه و LDH5 در سلول‌های کبدی بیان می‌شود (۱۱،۱۲). بسیاری از اندام‌ها، از جمله ماهیچه‌های اسکلتی، کلیه، کبد، قلب، ریه و گلبول‌های قرمز LDH را بیان می‌کنند. LDH حاوی پنج ایزو آنزیم است که یکی از آن‌ها در طبیعت یافت می‌شود. اگر چه گزارش شده است که نسبت LDH1 به LDH2 بالاتر از ۱ برای AMI خاص است، اما در حال حاضر در تشخیص AMI استفاده نمی‌شود (۱۳). LDH در حال حاضر تنها برای افتراق انفارکتوس حاد از تحت حاد میوکارد (MI) در بیماران با تروپونین مثبت که قرائت CK و CK-MB آن‌ها هنگامی که در اواخر بیماری به بیمارستان می‌رسند، به سطح نرمال بازگشته است استفاده می‌شود (۱۴).

❑ کربنیک انیدراز III (CA-III)

ترکیبات پروتئین اولیه گلبول قرمز، کربنیک انیدرازها (CAs) متالوپروتئینازهای حاوی روی هستند که هیدراتاسیون و کم آبی دی اکسید کربن را تسریع می‌کنند (۱۵). CA ها در بافت‌های مختلف یافت می‌شوند و در عملکردهای فیزیولوژیکی متعددی از جمله گلوکونئوژنز، هموستاز اسید-باز، آدیپوژنز و کلسیفیکاسیون شرکت می‌کنند (۱۶). پروتئین CA-III یک عضو منحصر به فرد از خانواده CAs است. در اختلالات مختلف از جمله دیابت نوع ۲، MI و آسیب عضلات اسکلتی نقش دارد. پروتئین CA-III یک آنزیم سیتوزولی است که فعالیت کمتری نسبت به دی اکسید کربن هیدراتاز دارد (۱۷). نشان داده شده است که رادیکال‌های اکسیژن را در داخل بدن از بین می‌برد و بقای خود را از آسیب اکسیداتیو افزایش می‌دهد. ایزوفرم سیتوزولی CA-III در عضلات اسکلتی فراوان است (۱۸). آنزیم Tis دارای خواص آنتی اکسیدانی است و برای حفظ هموستاز pH درون سلولی حیاتی است. با توجه به اینکه سطوح بالای CA-III خون، اغلب همراه با سایر پروتئین‌های خاص عضلانی، معمولاً برای تشخیص آسیب کلی عضلانی استفاده می‌شود، به نظر می‌رسد که ارزش بررسی تحقیقات CA-III فعلی را داشته باشد (۱۹).

❑ کراتین کیناز-MB (CK-MB)

آزمایش خون برای کراتین کیناز برای شناسایی انفارکتوس میوکارد از دهه ۱۹۶۰ استفاده شده است. به دلیل کشف CK-MB، یکی از سه ایزوآنزیم کراتین کیناز که عمدتاً در قلب یافت می‌شود، محققان دقت تشخیص آسیب میوکارد را افزایش داده و از آن برای ارزیابی انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) از دهه ۱۹۷۰ استفاده کردند. CK-MB یکی از سه ایزوفرم آنزیم کراتین کیناز است که عمدتاً در قلب و همچنین در سطوح جزیی در عضلات اسکلتی وجود دارد (۲۰). سطح کراتین کیناز اغلب در انفارکتوس میوکارد افزایش می‌یابد. در نتیجه، CK-MB برای تعیین اینکه آیا سطح کراتینین بالا به دلیل آسیب اسکلتی یا عضله قلبی است استفاده می‌شود (۲۱).

❑ تروپونین قلبی(cTn)

تروپونین مجموعه‌ای از سه پروتئین تنظیم کننده

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

انقباضی کروی (تروپونین T، I و C) است که در فواصل منظم در رشته نازک عضله مخطط قرار دارند که با مسدود کردن تعامل اکتین و میوزین، انقباض را مهار می‌کند (۲۲). تروپونین قلبی (cTnT و cTnI) I و T پروتئین‌هایی هستند که مختص قلب هستند و نشانگرهای زیستی اختصاصی و حساس آسیب میوکارد هستند (۲۳). تروپونین T و I در ماهیچه‌های اسکلتی و قلبی متفاوت هستند که امکان استفاده از آن‌ها را به عنوان یک نشانگر زیستی خاص قلب را فراهم می‌کند اما تروپونین C موجود در فیبرهای نوع ۲ عضله اسکلتی و عضله قلبی یکسان هستند بنابراین، استفاده از آن به عنوان یک نشانگر اختصاصی قلب دشوار است. در انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) تروپونین T و I از میوکارد نکروزه به عنوان پروتئین دست نخورده و محصولات تخریب آزاد می‌شوند. تشخیص cTn در خون محیطی نشان دهنده کمیت آسیب کاردیو میوسیت است. ترو پونین های قلبی نسبت به کراتین کیناز (CK)، ایزو آنزیم MB آن (CK- MB) و میوگلوبین، نشانگرهای حساس‌تر و اختصاصی‌تری برای آسیب قلبی هستند. اگر تظاهرات بالینی با ایسکمی میوکارد سازگار باشد، افزایش دینامیکی تروپونین قلبی بیش از ۹۹ درصد در افراد سالم نشان دهنده AMI است (۲۴). با این حال، یک محدودیت عمده در سنجش‌های متداول cTn، حساسیت کم آن‌ها به صورت همزمان با AMI است که به دلیل افزایش تاخیری سطح آن در گردش خون است و در تعداد قابل توجهی از بیماران نیاز به نمونه برداری سریالی به مدت ۶ تا ۹ ساعت را دارد (۲).

❑ تروپونین قلبی با حساسیت بالا(cTn-hs)

تروپونین پروتئینی است که با آسیب رساندن به سلول‌های عضله قلب در جریان خون آزاد می‌شود. سنجش سنتی تروپونین حساسیت محدودی دارد و ممکن است مقادیر کم آسیب عضله قلب را تشخیص ندهد. سنجش تروپونین با حساسیت بالا (cTn-hs) می‌تواند سطوح بسیار پایین‌تر تروپونین را در جریان خون تشخیص دهد (۴). ظهور این سنجش‌های cTn-hs نقش cTn را از یک نشانگر که فقط در تشخیص حاد بیماری استفاده می‌شود به نشانگری که آسیب میوکارد مداوم را در بیماران پایدار و حتی جمعیت‌های به ظاهر سالم ارزیابی می‌کند، تغییر داده است. سنجش حساس cTn (cTn-hs) دارای دو ویژگی متفاوت با سنجش cTn معمولی از جمله: ۱) تشخیص cTn در تعداد قابل توجهی از افراد سالم و ۲) تعریف دقیق‌تر از سطح نرمال (بیش از ۹۹ درصد) با یک سنجش دقیق‌تر می‌باشد (۲۵). در بیماران مبتلا به AMI، سطح تروپونین قلبی به سرعت افزایش می‌یابد، معمولاً در عرض ۱ ساعت و در صورت استفاده از سنجش‌هایی با حساسیت بالا پس از شروع علائم برای یک دوره زمانی متغیر بالا باقی می‌ماند (۲۶). داده‌های چندین مطالعه بزرگ به طور مداوم نشان داده‌اند که سنجش‌های حساس cTn و cTn-hs دقت تشخیص AMI را در زمان مراجعه به اورژانس افزایش می‌دهد (۲). یک مطالعه اخیر ارتباط بین تروپونین با حساسیت بالا و پیامدهای ۵ ساله را در میان بیماران مبتلا به دیابت شیرین و بیماری عروق کرونر پایدار (CAD) بیشتر می‌کند. این مطالعه یک ارتباط قوی و ثابت بین غلظت پایه cTnT در گردش و خطر مرگ، انفارکتوس میوکارد (MI)، سکته مغزی و نارسایی قلبی (HF) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و CAD پایدار نشان داد. این نتایج نشان می‌دهد که استفاده از سنجش cTn-hs برای بیماران مبتلا به دیابت و CAD یک ابزار عالی برای طبقه بندی خطر است (۲۷).

❑ پروتئین اتصال دهنده اسید چرب نوع قلبی (H-FABP)

FABP سیتوپلاسمی نشان دهنده خانواده‌ای از پروتئین‌های حمل و نقل است که امکان انتقال اسیدهای چرب را از طریق غشاها فراهم می‌کند. FABP موجود در هر بافت مختص همان بافت می‌باشد بنابراین انواعی از FABP وجود دارد که شامل نوع کبدی (L- FABP)، روده‌ای (I- FABP)، قلبی (H- FABP)، مغزی (B- FABP) می‌باشد (۲۸). H-FABP یک پروتئین با وزن مولکولی کم است که از ۱۳۲ اسید آمینه تشکیل شده است و در متابولیسم اسیدهای چرب میوکارد نقش دارد. به وفوردر کاردیومیوسیت ها و همچنین به مقدار

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

کم در مغز، کلیه و بافت اسکلتی یافت می‌شود و سطح آن می‌تواند در پاسخ به سکته‌های مغزی ایسکمیک حاد و ورزش شدید افزایش یابد. H-FABP در اوایل MI به سرعت در سیتوزول آزاد می‌شود. در مورد حوادث حاد قلبی عروقی، تحقیقات نشان داده است که H-FABP یک نشانگر اولیه سکته قلبی و همچنین فشار قلب راست به دلیل آمبولی ریه است، که دستورالعمل ۲۰۱۹ ESC آن را به عنوان ابزاری برای طبقه‌بندی خطر توصیه می‌کند. همچنین ممکن است به عنوان یک نشانگر برای نارسایی قلبی به دلیل افزایش گذرای سطح آن در پلاسما در رابطه با «زخم» میوکارد، حتی پس از دوره‌های کوتاه استرس دیواره قلب عمل کند (۳). به نظر می‌رسد H-FABP نه تنها برای استفاده به عنوان نشانگر آسیب تحت بالینی میوکارد، بلکه به عنوان ابزاری برای راهنمایی مدیریت بالینی نارسایی قلبی و تخمین نتیجه نیز واجد شرایط است (۲۹). از طرفی همانطور که توسط مطالعه ROC نشان داده شده است، H-FABP در تشخیص زودهنگام سندرم حاد کرونری (ACS) بر تروپونین برتری دارد یا به اعتبار آن می‌افزاید (۳۰،۳۱).

❑ پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا(hsCRP)

کبد پروتئین واکنش(CRP) C را ترشح می‌کند که یکی از پروتئین‌های فاز حاد است و در واکنش به سیتوکین‌های التهابی متعدد، محتوای آن‌ها در خون به سرعت در حال رشد است (۷). CRP عضوی از خانواده پنتراکسین از پروتئین‌های پاسخ ایمنی ذاتی و یک نشانگر التهابی غیر اختصاصی است که به طور گسترده در CVD مورد مطالعه قرار گرفته است (۳۲). شواهد بیشتری در سال‌های اخیر در مورد احتمال دخالت التهاب در ایجاد اختلالات سلامتی مهم مانند دیابت یا بیماری قلبی به دست آمده است. طبق بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک، CRP یک پیش بینی‌کننده مستقل و قدرتمند برای رویدادهای قلبی آینده، از جمله انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی ایسکمیک، بیماری عروق محیطی بدون بیماری قلبی شناخته شده و مرگ ناگهانی قلبی است (۷). CRP خود یک واسطه برای آتروترومبوز می‌باشد (۳۳). مطالعه سلامت زنان و مطالعه سلامت پزشکان که به ترتیب در زنان و مردان سالم انجام شد، ارتباط CRP و حوادث قلبی عروقی را مستقل از سایر عوامل خطر قلبی عروقی نشان داد (۲). hsCRP بیماران را به گروه‌های کم، متوسط و پرخطر طبقه بندی می‌کند، بنابراین آن‌هایی که به عنوان متوسط و پرخطر طبقه بندی می‌شوند می‌توانند از درمان تهاجمی بهره ببرند. در بیمارانی که تحت درمان عروق کرونر از راه پوست (جراحی PCI) قرار می‌گیرند، سطوح بالاتر CRP در زمان انجام عمل پیش بینی کننده مرگ و میر ۱۰ ساله و MI است (۳۴). دستورالعمل‌های انجمن قلب و عروق اروپا (ESC) بیان می‌کند که hsCRP ممکن است به عنوان بخشی از ارزیابی ریسک در بیماران با پروفایل‌های خطر غیر معمول یا متوسط خطر قلبی عروقی اندازه گیری شود (۳۵). بنابراین، تفسیر نتایج hsCRP ساده است: سطوح کمتر از ۱ میلی گرم در لیتر مطلوب است و منعکس کننده وضعیت التهابی سیستمیک پایین و خطر آترواسکلروتیک کمتر است. سطوح بین ۱ تا ۳ میلی گرم در لیتر نشان دهنده خطر متوسط عروقی است. سطوح بیش از ۳ میلی گرم در لیتر نشان دهنده خطر عروقی بالاتر در زمینه سایر عوامل خطر و مقادیر بیش از ۱۰ میلی گرم در لیتر ممکن است منعکس کننده یک فرآیند عفونی گذرا یا سایر پاسخ‌های فاز حاد باشد، بنابراین باید ظرف دو تا سه هفته تکرار شود. اگر چه ارتباط مستقیمی با حوادث قلبی عروقی دارد و تحقیقات اخیر تأیید کرده‌اند که CRP پیش بینی کننده حوادث قلبی عروقی است، بعید است که hsCRP یک عامل علت CVD باشد (۳۶).

❑ فاکتور تمایز رشد-۱۵ (GDF-15)

GDF-15 که قبلاً به عنوان سیتوکین-۱ بازدارنده ماکروفاژ نامیده می‌شد، یک عضو واگرا از ابرخانواده سیتوکین های فاکتور رشد تبدیل کننده-β است و توسط ماکروفاژ های فعال بیان می‌شود. GDF-15 با استرس اکسیداتیو سلولی، ایسکمی و کشش عضلانی همراه است (۳۷). با این حال، هنوز مشخص نیست که آیا GDF-15 به طور علی در فرآیند پاتولوژیک منجر به CVD نقش دارد یا عملکرد محافظتی سلولی دارد (۳۸، ۳۹). کمپف

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

و همکاران موش‌های دستکاری شده از لحاظ ژنتیکی را تحت نظر گرفتند و دریافتند که GDF-15 با مداخله مستقیم از طریق فعال سازی اینتگرین لکوسیت، نقش مهمی در کنترل جذب سلول‌های التهابی ایفا می‌کند و در نتیجه مانع از توقف و خارج شدن لکوسیت می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که GDF-15 به عنوان یک مهارکننده جذب لکوسیت در قلب عمل می‌کند (۴۰). GDF-15 یک پیش‌بینی کننده قوی مرگ و میر با علل مختلف قلبی عروقی و غیر قلبی عروقی در افراد مسن ساکن جامعه است، که ارزش فزاینده‌ای به عوامل خطر سنتی و سطوح CRP می‌افزاید و در نتیجه نقش اساسی در فرآیندهای بیولوژیکی مرتبط با پیر شدن را نشان می‌دهد (۴۱). یک مطالعه اخیراً نشان داده است که تغییرات موقتی غلظت GDF-15 پیش بینی خطر را در یک جمعیت مسن بهبود می‌بخشد (۴۲). در بیماران نارسایی حاد قلبی (AHF) که در مطالعه AHF-RELAX ثبت نام کردند، افزایش سطح GDF-15 با احتمال بیشتری برای پیامدهای نامطلوب مرتبط بود (۴۳). ارتباط GDF-15 با بیماری‌های قلبی عروقی مانند عروق کرونر حاد، سندرم عروق کرونر پایدار و نارسایی قلبی آن را به یک نشانگر زیستی امیدوار کننده جدید برای ارزیابی خطر، مستقل از سایر نشانگرهای زیستی خطر تبدیل می‌کند (۴۴). بروز حوادث قلبی عروقی و مرگ‌و میر با افزایش سطوح GDF-15 در هر دو انفارکتوس میوکارد با ارتفاع قطعه St و سندرم حاد کرونری غیر با ارتفاع St مرتبط است (۴). ولرت و همکاران دو مقدار نهایی برای GDF-15 گزارش کردند. ۱۲۰۰ نانوگرم در لیتر یک مقدار بهینه برای افراد احتمالاً سالم و ۱۸۰۰ نانوگرم در لیتر مقدار بهینه برای بیماران مبتلا به سندرم‌های کرونری حاد بدون ارتفاع(NStEACS) St و برای اهداف طبقه بندی خطر در نظر گرفته شد. با این حال GDF-15 برای CVD اختصاصی نیست و در انواع بدخیمی‌ها (پروستات، کولون، گلیال) افزایش می‌یابد. با این وجود، نتایج امیدوارکننده از آزمایش‌های بالینی نشان می‌دهد که GDF-15 یک ابزار بالقوه برای طبقه بندی ریسک و تصمیم گیری درمانی است (۴۵).

فیبرینوژن

فیبرینوژن یک پروتئین فاز حاد است که در کبد سنتز می‌شود و سطح آن در گردش خون می‌تواند در طول التهاب حاد از ۷ میلی گرم در میلی لیتر فراتر رود. علاوه بر این، در تجمع پلاکتی، آسیب اندوتلیال و ویسکوزیته پلاسما نیز نقش دارد و نقش اصلی را در تشکیل ترومبوز به عهده دارد. افزایش سطح فیبرینوژن با افزایش خطر ابتلا به CVD مرتبط است (۴۶). در مطالعه کاپتوژ و همکاران نتایج نشان داد که غلظت فیبرینوژن یک عامل خطر برای CAD، سکته مغزی و مرگ و میر است (۴۷) و همچنین مشخص شد که ارزیابی CRP یا غلظت فیبرینوژن با بهبود قابل توجهی در پیش بینی حوادث قلبی عروقی همراه بود. ارزیابی سطح CRP یا فیبرینوژن در افرادی که در معرض خطر متوسط برای یک رویداد قلبی عروقی قرار دارند می‌تواند به جلوگیری از یک رویداد ثانویه در یک دوره ۱۰ ساله برای هر ۴۰۰ تا ۵۰۰ نفر در غربالگری کمک کند. علاوه بر این، فیبرینوژن از دو مجموعه تشکیل شده است که هر کدام از این مجموعه‌ها شامل سه زنجیره پلی پپتیدی به نام‌های ($A\alpha, B\beta, \gamma$) می‌باشد و ۱۵-۸٪ از فیبرینوژن موجود در گردش خون در افراد سالم حاوی یک زنجیره γ می‌باشد($\gamma A/\gamma'$) . اخیراً، یک مطالعه آینده نگر ارتباط مثبت فیبرینوژن γ' را با CAD، سکته مغزی ایسکمیک، بیماری شریان محیطی، نارسایی قلبی و مرگ‌های قلبی عروقی نشان داد (۴۸). این مشاهدات نشان داده است که فیبرینوژن یک عامل خطر برای CVD است. مجموعه‌ای از یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به AMI، عدم تعادل کلی در وضعیت ردوکس و کربونیلاسیون فیبرینوژن مشخص با تغییر فعالیت لخته شدن و حساسیت به لیز ناشی از پلاسمین مرتبط است (۴۹). این ویژگی‌ها ممکن است به بینش بیشتر در مورد پاتوفیزیولوژی فیبرینوژن در حوادث حاد قلبی عروقی کمک کند. دستورالعمل‌های ESC در مورد پیشگیری از CVD در اندازه گیری فیبرینوژن به عنوان بخشی از ارزیابی خطر را فقط در بیماران با خطر قلبی عروقی غیرمعمول یا متوسط اجازه می‌دهد و این سنجش در افراد کم خطر بدون علامت نیاز نیست (۲).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

اسید اوریک (UA)

UA محصول نهایی متابولیسم پورین در انسان است. تصور می‌شود که غیرفعال سازی اوریکاز و افزایش سطوح UA با محافظت در برابر آسیب اکسیداتیو مزایای تکاملی را فراهم کرده است (۵۰). فرض بر این است که افزایش UA سرم به ایجاد CVD، حتی زیر آستانه بالینی برای هیپراوریسمی با افزایش استرس اکسیداتیو، ترویج اختلال عملکرد اندوتلیال و افزایش التهاب کمک می‌کند (۵۱). مطالعات اخیر یک رابطه مثبت مستقل را بین UA و مرگ و میر قلبی عروقی نشان داده است. با این حال، هنوز شواهد متناقضی برای نتایج وجود دارد (۲).

پروتئین پلاسما مرتبط با بارداری-A(PAPP-A)

PAPP-A یک متالوپروتئیناز ماتریکس متصل به روی است که به ابرخانواده متزینسین متالوپروتئینازها تعلق دارد. در ابتدا در زنان باردار شناسایی شد و در جفت تولید می‌شود (۵۲). PAPP-A باعث فعال شدن فاکتور رشد ۱ مشتق از انسولین (IGF-1) شده که به نوبه خود باعث التهاب و جذب چربی می‌شود و می‌تواند به آتروژنز و بی ثباتی پلاک کمک کند (۵۳). برخی از مطالعات بالینی نشان داده‌اند که سطوح بالای PAPP-A در بیماران مبتلا به CAD پایدار و ناپایدار با خطر بالاتر حوادث قلبی عروقی مرتبط است (۵۴،۵۵). در مطالعه آینده نگر بوناکا و همکاران رابطه معنی داری بین PAPP-A و مرگ قلبی عروقی یا حوادث ایسکمیک مکرر در ۳۷۸۲ بیمار مبتلا به ACS همراه با یک سنجش حساس هم زمان برای cTnI مشاهده شد (۵۶). بنابراین، PAPP-A در گردش یک نشانگر زیستی امیدوارکننده برای طبقه بندی خطر ACS است. اخیراً، یک مطالعه برای اولین بار نشان داد که سطوح بالاتر PAPP-A با بار فیبروآتروم کلاهک نازک ۳ عروقی بالاتر در بیماران مبتلا به CAD مرتبط است (۵۷). بنابراین، PAPP-A ممکن است یک بیومارکر سرمی مفید برای پیش بینی افزایش بار فیبروآتروم کلاهک نازک کرونر و بی ثباتی پلاک باشد.

میلوپراکسیداز (MPO)

MPO عضوی از خانواده هم پراکسیداز، توسط لکوسیت‌های پلی مورفونوکلئر، نوتروفیل ها و مونوسیت‌ها تولید می‌شود و در شرایط التهابی آزاد می‌شود. MPO توسط ماکروفاژهایی بیان می‌شود که قادر به فعال کردن متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMP) و مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها (TIMP) هستند و همچنین باعث اکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) از طریق تولید اسید هیپوکلرو و اکسیداسیون ApoA-I می‌شوند و ظرفیت خروج کلسترول را کاهش می‌دهند (۵۸). MPO به عنوان عامل اصلی در تشکیل و پارگی پلاک در نظر گرفته می‌شود. یونوکی و همکاران مشاهده کردند که سطوح MPO با سطوح پاراکسوناز-۱ متصل به لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، به ویژه در بیماران مبتلا به آنژین صدری پایدار و ناپایدار، همبستگی معکوس معنی داری دارد، که نشان می‌دهد عدم تطابق بین پرو اکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها ممکن است منجر به پیشرفت بی ثباتی پلاک کرونری شود (۵۹). مطالعات آینده نگر و مقطعی بعدی به نقش MPO به عنوان یک نشانگر التهابی در گردش خون در ACS، HF، CAD پرداختند (۲). نیکولز و همکاران نشان داد که غلظت MPO پیش بینی کننده حوادث قلبی عروقی تا ۱۶ ساعت پس از درد قفسه سینه بود. به نظر می‌رسد علیرغم فرآیند اولیه فعال سازی لکوسیت و آزادسازی MPO، تنها می‌توان از MPO برای طبقه بندی خطر در فاز اولیه از شروع درد قفسه سینه استفاده کرد (۶۰). اخیراً، یک مطالعه طولانی مدت بزرگ (خطر لودویگشافن و سلامت قلبی عروقی) ۳۰۳۶ شرکت کننده را مورد بررسی قرار داد (متوسط پیگیری ۷،۷۵ سال) و نشان داد که غلظت MPO به طور مستقل با خطر مرگ و میر کلی و قلبی عروقی در CAD مرتبط است (۲). بر اساس مطالعات آزمایشگاهی،MPO در تمام مراحل اندوتلیوز، از اختلال عملکرد اندوتلیال تا پارگی پلاک، نقش دارد و در شروع CVD و حوادث حاد قلبی عروقی نقش دارد (۶۱).

متالوپروتئینازهای ماتریکس(MMPs)

MMP ها خانواده‌ای از اندوپپتیدازها هستند که توسط سلول‌های التهابی و تومورهای مختلف به صورت زیموژن ترشح می‌شوند و متعاقباً توسط پروتئینازها فعال

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

می‌شوند. MMP ها نقش خنثی کننده‌ای در ضخیم شدن انتیما دارند که باعث تثبیت پلاک‌ها و همچنین تخریب ماتریکس خارج سلولی می‌شود که منجر به پارگی پلاک می‌شود (۶۲). MMP ها به کلاژنازهای بینابینی که کلاژن فیبریلار را تجزیه می‌کنند(MMP-1, -8, -13, -14) ، ژلاتینازهایی که کلاژن دناتوره شده را تجزیه می‌کنند (MMP-2,-9)،استروملیزین‌هایی که ویژگی وسیع‌تری دارند (MMP-3, -7, -10, -11) و ماکروفاژ الاستاز (MMP-12) که عمدتاً الاستین را می‌شکنند، گروه بندی می‌شوند (۶۳). (MMP-2, -8, -9) به عنوان پروتئازهایی شناخته شده‌اند که با تخریب اجزای ساختاری ماتریکس پلاک در پارگی پلاک آترواسکلروتیک و رویدادهای بالینی نقش دارند. فعالیت آن‌ها توسط خانواده‌ای از آنتاگونیست‌ها به نام بازدارنده بافتی (TIMPS) مهار می‌شود. اگر چه TIMP-1 و MMP-9 با مرگ قلبی و نارسایی قلبی مرتبط هستند، اما با انفارکتوس میوکارد راجعه مرتبط نیستند (۶۴). MMP-2 پس از MI افزایش داشته و پیش بینی کننده مستقل مرگ و میر ناشی از همه علل پس از ACS است. افزایش سطح MMP-8 در پلاک کاروتید با فنوتیپ پلاک ناپایدار همراه است. سطوح بالای MMP-8 در پلاک کاروتید با بروز یک پیامد قلبی عروقی سیستمیک در طول پیگیری مرتبط است. اخیراً گونکالوس و همکاران دریافتند که سطوح پلاسمایی MMP-7, -12 در دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد و سطوح بالا با آترواسکلروز شدیدتر و افزایش بروز حوادث کرونری مرتبط است (۲).

❑ لیگاند CD40 محلول (sCD40L)

انتشار CD40L در گردش خون زمانی اتفاق می‌افتد که مسیرهای التهابی و انعقادی در طی ترومبوژنز فعال می‌شوند، که نشان دهنده پارگی پلاک و در نهایت انفارکتوس میوکارد است (۶۵). CD40L متعلق به ابرخانواده فاکتور نکروز تومور است و در انواع مختلف سلولی از جمله سلول‌های ایمنی (مانند لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) و سلول‌های غیرایمنی (مانند سلول‌های اپیتلیال، سلول‌های ماهیچه صاف عروقی و سلول‌های اندوتلیال) بیان می‌شود. برهمکنش CD40L با گیرنده CD40 برای خواص تعدیل کننده ایمنی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. CD40L بیان شده در سطح متعاقباً طی یک دوره چند دقیقه تا چند ساعتی جدا می‌شود و یک جز محلول (sCD40L) تولید می‌کند که با تصلب شرایین و بی ثباتی پلاک نیز مرتبط است. جدا از اتصال به CD40 و در نتیجه فعال شدن آن، sCD40L می‌تواند به گیرنده‌های سطح پلاکت متصل شود و در نتیجه منجر به فعال شدن آن و ترشح بیشتر فرم محلول در یک دایره پیچیده مدولاسیون شود (۶۲). اخیراً، کارآزمایی رویدادهای حاد غیرفعال کننده عروق مغزی (CHANCE)، ۳۰۴۴ بیمار متوالی را مورد بررسی قرار داد و نشان داد که افزایش سطح sCD40L به طور مستقل سکته مغزی مکرر را در بیماران مبتلا به سکته مغزی جزیی و حمله ایسکمیک گذرا پیش بینی می‌کند (۶۶). دو مطالعه بزرگ و آینده نگر ارزش پیش آگهی sCD40L را به عنوان یک نشانگر زیستی برای تشخیص خطرات بعدی قلبی عروقی هم در بیماران مبتلا به CAD و هم در افراد سالم گزارش کردند. با این حال، گزارش‌های موجود در مطالعات مربوط به دقت تشخیصی sCD40L در بیماران مبتلا به AMI بحث برانگیز بوده است و برخی از محققان نشان داده‌اند که sCD40L به احتمال مرگ،MI یا رویدادهای عود کننده غیرکشنده مرتبط نیست (۶۷،۶۸). علاوه بر این، Liebetrau و همکاران کاهش حاد sCD40L را در زمینه AMI اولیه مشاهده کردند و آن‌ها حدس زدند که کاهش فعال شدن حاد پلاکتی ممکن است دلیل آن باشد. مطالعات بیشتری برای مشخص کردن نقش قطعی sCD40L در ارزیابی روتین بیماران با علائم ایسکمیک قلبی عروقی مورد نیاز است (۶۹).

❑ کوپپتین

شکستن Pre-proAVP (پرو هورمون) باعث تولید کوپپتین، نوروفیزین II و آرژنین وازوپرسین (AVP) می‌شود، که وازوپرسین به عنوان هورمون ضد ادرار نامیده می‌شود و برای تعادل باز جذب آب از کلیه‌ها حیاتی است و با شدت HF مرتبط می‌باشد (۷۰). کوپپتین یک پپتید ۳۹ آمینو اسیدی گلیکوزیله و قسمت C ترمینال پیش پرو-وازوپرسین (pre-proAVP) است و به همان میزان

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

وازوپرسین (AVP)، آزاد می‌شود. کوپپتین پایدار است و در مقایسه با AVP که نیمه عمر آن ۲۰-۵ دقیقه است، نیمه عمری چند روزه در پلاسما دارد (۷۱). بنابراین، کوپپتین به عنوان یک نشانگر زیستی مسئول برای بیماری‌های قلبی و همچنین یک پیش بینی کننده مرگ و میر به جای AVP ایجاد شده است. تصور می‌شود که کوپپتین یک نشانه جدید از فعال شدن محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال است (۷۲). به این ترتیب، کوپپتین به عنوان نشانگر حوادث قلبی عروقی (به عنوان مثال AHF،AMI و سکته مغزی) و شرایط غیر قلبی (یعنی در موارد سپسیس و عفونت) مورد توجه زیادی قرار گرفته است (۲). اخیراً Tasevska و همکاران مشاهده کردند که کوپپتین می‌تواند توسعه CAD و مرگ و میر قلبی عروقی را در افراد دیابتی و غیردیابتی پیش بینی کند. شرکت کننده‌هایی که به ربع بالای کوپپتین تعلق داشتند نسبت به چارک پایینی بیش از ۷۰ درصد خطر مرگ ناشی از CAD را داشتند (۷۳). علاوه بر این، بوکل و همکاران افزایش قابل توجهی از کوپپتین در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد را مشاهده کردند اما انتشار مستقیم قلبی در گردش خون کرونر در AMI مشاهده نشد. بنابراین، اینکه آیا قلب نیز در آزاد سازی کوپپتین در خون نقش دارد یا خیر، هنوز موضوع بحث است (۷۴).

❑ پروآدرنومدولین میان منطقه‌ای(MR-proADM)

آدرنومدولین (ADM)، یک پپتید حلقه‌ای ۵۲ اسید آمینه با آمیداسیون C ترمینال، برای اولین بار در سلول‌های فئوکروموسیتوما قسمت داخلی غده آدرنال یافت شد (۷۵). ADM یک گشادکننده قوی عروق است که مدولای آدرنال، سلول‌های اندوتلیال عروقی، قلب و جاهای دیگر در پاسخ به کشش فیزیکی (کشش بافت عضله‌ای) و سیتوکین‌های خاص سنتز می‌شود. سطح ADM در قلب در نتیجه فشار و بزرگ شدن قلب افزایش می‌یابد. اندازه گیری مقدار آن در پلاسما به دلیل نیمه عمر کوتاه آن و وجود پروتئین‌های متصل دشوار است. سطح این پپتید را می‌توان به طور غیر مستقیم با اندازه گیری MR-proADM تعیین کرد که پایدارتر است و در نسبت یک به یک با ADM فعال تولید می‌شود (۷۶). بیماران مبتلا به فشار خون بالا، نارسایی احتقانی قلب یا انفارکتوس میوکارد، اختلالات کلیوی (از جمله نارسایی کلیه و دیابت)، مرحله حاد سکته مغزی (شامل شوک سپتیک) و سفتی شریانی مشاهده شده است که سطوح ADM پلاسما (از جمله سفتی شریان) بالاتری دارند. بزرگی افزایش متناسب با شدت آسیب عروقی می‌باشد (۷۷). سپسیس، تنگی نفس حاد،HF مزمن حاد و شدید با کاهش کسر جهشی (HFREF) و HF با کسر جهشی حفظ شده همگی بیماری‌هایی هستندکه با سطوح بالاتری از نشانگر عصبی- هومورال استرس بیوشیمیایی قلبی (HFPEF) معروف به MR-proADM مرتبط هستند (۷۸). کلیپ و همکاران نشان دادند که MR-proADM یک نشانگر زیستی امیدوار کننده است و دارای ارزش پیش آگهی قوی برای مرگ و میر و عوارض در بیماران مبتلا به HF پس از AMI است و در پیش بینی خطر نسبت به NT-proBNP برتری دارد (۷۹). بهرمن و همکاران عملکرد پیش آگهی بیومارکرهای مختلف را در بیماران مسن (۶ ± ۸۱ سال) در بخش اورژانس با انتخاب بیماران به صورت تصادفی بررسی کرد و دریافت که MR-proADM تنها عامل پیش بینی کننده مرگ‌های قلبی عروقی است (۸۰). علاوه بر این، MR-proADMارتباط مثبتی بافشار نبض بازویی وضخامت انتیما- مدیا کاروتید دارد (۸۱). بنابراین، به نظر می‌رسد MR-proADM یک نشانگر زیستی پیش آگهی امیدوارکننده برای ایجاد پلاک آترواسکلروتیک اولیه و CAD تحت بالینی باشد. علاوه بر این، افزایش غلظت پلاسمایی MR-proADM به شدت با عوامل خطر کلاسیک قلبی عروقی و CAD مرتبط است (۸۲). حاف و همکاران نشان دادند که اگر چه MR-proADM هیچ گونه کاربرد بالینی در تشخیص اولیه AMI ندارد، اما ارزش پیش آگهی را برای انواع مرگ و میر فراهم می‌کند. در حالی که برای پیش بینی پیش آگهی کوتاه مدت امیدوار کننده است، اما قبل از اینکه MR-proADM برای استفاده بالینی اولیه مناسب در نظر گرفته شود، اطلاعات بیشتری لازم است (۸۳).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

پپتیدهای ناتریورتیک

پپتیدهای ناتریورتیک استاندارد طلایی در بیومارکرهای نارسایی قلبی هستند و در بسیاری از محیط‌های بالینی به طور کامل مورد تحقیق قرار گرفته‌اند (۷). پپتیدهای ناتریورتیک خانواده‌ای نزدیک از پپتیدهای حلقه‌ای شکل هستند که در تعادل سدیم و آب نقش دارند. تعدادی از پپتیدهای ناتریورتیک با ساختاری مشابه شناسایی شده‌اند که شامل پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP)، پپتید ناتریورتیک نوع B (BNP)، پپتید ناتریورتیک نوع C (CNP) و پپتید ناتریورتیک دندرواسپیس (DNP) هستند (۸۴). به طور خاص، پپتید ناتریورتیک نوع B از ابتدا در پاسخ به کشش بطنی ناشی از فشار و حجم اضافه بار در بزرگسالان سالم و بیماران مبتلا به اختلال عملکرد بطن چپ (LV) تولید می‌شود (۸۵). از این میان ANP و BNP رونویسی می‌شوند و به ترتیب در میوسیت های دهلیز و بطن‌ها تولید می‌شوند. در شرایط کشش میوکارد، القای ژن BNP منجر به تولید و ترشح پروهورمون می‌شود که از نظر بیولوژیکی به پپتید ناتریورتیک پایدارتر پرو B از نوع N ترمینال (NT-proBNP) تبدیل می‌شود (۸۶). پپتید ناتریورتیک پرو B- N ترمینال (NT-proBNP) یک بیومارکر ضروری قلبی است که به خوبی با فشار انتهای دیاستولیک بطن چپ و فشار دیواره ارتباط دارد. حساسیت و ویژگی بالایی برای تشخیص افتراقی HF در بیماران مبتلا به تنگی نفس حاد دارد و ارزش قابل توجهی در تشخیص، ارزیابی و پیش آگهی بیماران مبتلا به HF حاد یا مزمن دارد (۷). مطالعه ARIC نشان داد که NT-proBNP به طور مستقل با حادثه HF مرتبط است و پیش بینی خطر HF را فراتر از عوامل خطر سنتی، حتی در بین افراد چاق بهبود می‌بخشد (۸۷). علاوه بر این، در مطالعه چند قومیتی آترواسکلروز MESA از ۵۵۹۲ شرکت کننده، نویسندگان مشاهده کردند که در بین افراد بدون علامت از قومیت‌های مختلف، NT-proBNP یک پیش بینی کننده مستقل برای CAD و CVD فراتر از عوامل خطر بالینی است. تغییر در NT-proBNP ممکن است اطلاعات پیش آگهی بیشتری ارائه دهد (۸۸). پپتید ناتریورتیک دهلیزی میانه MR-proANP بخشی از پروهورمون پپتید ناتریورتیک نوع A است که توسط قلب در پاسخ به فشار یا اضافه بار مایع تولید می‌شود. بالاترین غلظت پلاسما در آئورت و شریان ریوی یافت شد که با برون ده قلب مطابقت دارد و نشان دهنده فشار دهلیزی یا استرس بین دیواره‌ای است. در مطالعه PRIDE، منحنی‌های Meier- Kaplan نشان دادند که MR-proANP به طور مستقل تا ۴ سال پیگیری، به صورت جداگانه یا در یک استراتژی چند نشانگر، پیش آگهی کننده مرگ بود. اخیراً مشاهده شد که MR-proANP به طور مستقل با حوادث قلبی عروقی مکرر پس از تعدیل عوامل خطر ایجاد شده مرتبط بود. هنگامی که هر دو NT-proBNP و MR-proANP مورد ارزیابی قرار گرفتند، نتایج نشان داد که MR-proANP نتوانست اطلاعات پیش آگهی بیشتری برای NT-proBNP در جمعیت مورد مطالعه را ارائه دهد. در دستورالعمل‌های اروپایی فعلی، پپتیدها برای تشخیص نارسایی مزمن و حاد قلبی برابر در نظر گرفته می‌شوند (۲).

منبع تومورزایی (St2)

St2 یک پروتئین محلول است که توسط کاردیومیوسیت‌ها تولید می‌شود و در جریان خون قابل تشخیص است. سطح آن در پاسخ به استرس مکانیکی بر قلب افزایش می‌یابد (۸۹). St2 عضوی از خانواده گیرنده‌های اینترلوکین-۱ است و به دو شکل مختلف وجود دارد: ۱) گیرنده غشایی (St2L) ۲) گیرنده محلول (sSt2) (۹۰). اثرات پایین دست آن شامل فعال شدن سلول‌های T-helper نوع ۲ (Th2) و تولید سیتوکین های مرتبط با Th2 است (۹۱). لیگاند شناخته شده برای St2 اینترلوکین-۳۳ (IL-33) است. با اتصال به گیرنده St2L، IL-33 می‌تواند واسطه خوبی برای اثرات محافظتی قلبی در پاسخ به افزایش استرس یا آسیب قلبی باشد. در حالی که تعامل St2L-IL-33 به عنوان محافظ قلبی و مفید در نظر گرفته می‌شود، sSt2 به عنوان یک گیرنده فریبنده برای IL-33 عمل می‌کند و اثرات مفید آن را کاهش می‌دهد (۳). sSt2 در فرآیندهای التهابی و فیبروتیک دخیل است و با بازسازی نامطلوب قلب همراه است و پتانسیل آن را به عنوان نشانگری برای پیش بینی بازسازی و پیش آگهی پس از انفارکتوس نشان

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

می‌دهد (۴). در HF با کسر جهشی کاهش یافته، sSt2 به عنوان یک پارامتر نظارتی بالقوه با تأثیر پیش آگهی بر مرگ و میر و بقای طولانی مدت شناسایی شد. در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد، sSt2 به طور قابل توجهی افزایش یافته است و ارزش پیش آگهی خوبی را در شرایط حاد و همچنین برای بقای طولانی مدت ارائه می‌دهد. علاوه بر این، سطوح sSt2 در حضور اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد (۳). مطالعات در بیماران مبتلا به AMI، AHF و CHF ارتباط بین غلظت‌های بالاتر sSt2 پلاسما و افزایش خطر مرگ و میر و عوارض جانبی قلبی غیر کشنده، مانند بدتر شدن HF، MI راجعه و سکته را گزارش کرده‌اند (۲). دیپلینگر و همکاران نشان داد که برای CAD پایدار، افزایش sSt2 نیز یک پیش بینی کننده مستقل مرگ و میر طولانی مدت به دلایل مختلف بود و اطلاعات پیش آگهی تکمیلی را برای hs-cTnT و NT-proBNP ارائه کرد (۹۲). مطالعه قلب دالاس یک جمعیت کم خطر را مورد بررسی قرار داد و مشخص شد که sSt2 با افزایش انواع مرگ و میر و همچنین مرگ قلبی عروقی مرتبط است (۹۳). دانیلز و همکاران رابطه بین سطوح St2 و ساختار، عملکرد و عوارض قلبی در بیماران سرپایی را بررسی کرد و نشان داد که سطوح بالای St2 با بدتر شدن ساختار و عملکرد قلب و همچنین افزایش مرگ‌ومیر مرتبط است و به استفاده بالقوه آن در ارزیابی خطر اشاره کرد (۹۴). با این حال، هنوز مشخص نیست که حد مرجع بالای St2 مناسب برای پیش بینی خطر در بیماران مبتلا به ACS مشکوک یا اثبات شده چقدر خواهد بود. داده‌های MERLIN-TIMI 36 نشان می‌دهد که مقدار متعارف ۳۵ نانوگرم در میلی لیتر ممکن است قابل قبول باشد، اما به طور قطعی مشخص نیست که آیا آستانه‌های جنسیتی باید در نظر گرفته شوند یا خیر (۹۵).

اندوتلین-۱ (ET-1)

اندوتلین -۱، یک منقبض کننده عروق قوی و تقویت کننده هورمون‌های عصبی سمپاتیک تولید شده در سلول‌های اندوتلیال عروق خونی، همچنین یک نشانگر فعال سازی سمپاتیک است. در نارسایی قلبی، سطوح پلاسمایی اندوتلین -۱ و اندوتلین -۱ بزرگ، افزایش یافته و با فشار شریان ریوی، شدت بیماری و مرگ مرتبط است (۷). ET-1 یک پپتید ۲۱ اسید آمینه که توسط سلول‌های اندوتلیال عروقی ترشح می‌شود و با سطوحی که با فشار شریان ریوی مرتبط است (۹۶). سطوح ET-1 و آدرنومدولین ADM در خون در افراد مبتلا به نارسایی قلبی نسبت به افراد سالم مهم‌تر است. اعتقاد بر این است که اندوتلین در ایجاد انقباض عروق ریوی، تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف و بازسازی سیستم عروقی ریوی نقش دارد (۹۷). افزایش ET-1 با پیامدهای بالینی کوتاه مدت داخل بیمارستانی و مرگ و میر ۱۸۰ روزه در بیماران بستری با AHF همراه است (۹۶). ET-1 اطلاعات پیش آگهی بیشتری را ارائه کرد که نسبت به اطلاعات به دست آمده توسط NT-proBNP موثرتر بود (۹۸). با این حال، به دلیل ناپایداری پلاسما، استفاده بالینی از هورمون عصبی دارای محدودیت است. بخش C ترمینال پرواندوتلین-۱ (CTproET1) شکل پایدارتر ET-1 است و به طور غیرمستقیم فعالیت سیستم اندوتلیال را اندازه‌گیری می‌کند. در بیماران CAD و همچنین AMI پایدار، نشان داده شده است که CT-proET-1 با مرگ قلبی عروقی و HF مستقل از متغیرهای بالینی مرتبط است و ارزش پیش آگهی قابل مقایسه با BNP یا NT-proBNP نشان داده شده است (۲).

گالکتین-۳ (Gal3)

Gal3 یک گلیکوپروتئین ۲۶ کیلو دالتونی از خانواده لکتین است که توسط ماکروفاژهای فعال قلبی ترشح می‌شود. از طریق افزایش فاگوسیتوز، نقش محوری در آتروژنز دارد، نشان دهنده برگشت نیتریک اکسید سنتتاز القایی به سوئیچ آرژیناز در داخل پلاک‌ها است (۹۹). گالکتین-۳ پروتئینی است که در فرآیندهای پاتولوژیک مختلف از جمله التهاب، فیبروز و بازسازی میوکارد نقش دارد. مطالعه‌ای توسط دی بوئرو همکاران

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

ارتباط بین سطوح گالکتین-۳ و پیامدهای نامطلوب در جمعیت عمومی را بررسی کرد. کشف شد که سطوح بالاتر گالکتین-۳ با افزایش خطر نارسایی قلبی، حوادث قلبی عروقی و مرگ‌ومیر مرتبط است، که نشان دهنده پتانسیل آن به عنوان یک نشانگر پیش آگهی است (۱۰۰). اخیراً مایولینو و همکاران گزارش داد که Gal3 پلاسما می‌تواند مرگ قلبی عروقی را در بیماران پرخطر مراجعه کننده برای آنژیوگرافی عروق کرونر پیش بینی کند (۱۰۱). علاوه بر این در مطالعه‌ای دیگر مشاهده شد که Gal3 یک عامل خطر مستقل برای وقوع CAD بود و غلظت بیش از ۸/۷ نانوگرم در میلی لیتر یک شاخص پیش بینی کننده مستقل افزایش خطر مرگ و میر با دلایل متفاوت در بیماران MI در طول پیگیری میان مدت بود (۱۰۲). Gal3 همچنین ممکن است عملکردهایی داشته باشد که مربوط به آبشار التهابی پس از آسیب قلبی و مسیرهای تنظیم کننده انقباض قلب است (۱۰۳). مطالعات قبلی نشان داد که بیان Gal3 در HF تنظیم می‌شود و ممکن است به عنوان یک نشانگر زیستی برای تشخیص و پیش آگهی HF استفاده شود (۲).Lok و همکاران همچنین نشان داد در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی سطوح بالای گالکتین-۳ به طور مستقل با بازسازی نامطلوب بطن چپ و افزایش مرگ و میر مرتبط است (۱۰۴). علاوه بر این، Gal3 یک نشانگر زیستی مفید برای تشخیص HF در بیماران با کسر جهشی حفظ شده است (۱۰۵). در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی سرپایی، مطالعه‌ای توسط Felker و همکاران نشان داد که سطوح بالاتر گالکتین-۳ به طور مستقل با افزایش خطر نارسایی قلبی، بستری شدن در بیمارستان و مرگ مرتبط است، که نشان دهنده عملکرد احتمالی این پروتئین در طبقه‌بندی خطر است (۱۰۶). افزایش سطح Gal3 با مرگ و میر در AHF و CHF مرتبط است. نسبت شانس تشخیصی Gal3 در پیش بینی مرگ و میر در بیماران CHF، ۲/۳۶ (۹۵٪ فاصله اطمینان CI:1.71-3.26) و در بیماران HF ۲/۳۰ (۹۵٪ فاصله اطمینان CI:1.76– 3.01) بود. علاوه بر این، Gal3 توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) در سال ۲۰۱۰ به عنوان یک نشانگر زیستی جدید در طبقه بندی خطر HF تأیید شد. با این حال، شواهد فعلی استفاده از Gal3 را به تنهایی برای ارزیابی پیش آگهی HF تأیید نمی‌کند (۲). گالکتین-۳ در بیماران مبتلا به HF حادی مزمن افزایش می‌یابد و تجزیه و تحلیل‌های غیر قابل تغییر اغلب با خطر مرتبط هستند، اما با تنظیم عملکرد کلیوی یا سایر نشانگرهای زیستی، گالکتین-۳ در بسیاری از مطالعات معنای پیش آگهی خود را از دست می‌دهد. اندازه گیری‌های زنجیره‌ای گالکتین-۳ در بیماران HF مزمن ممکن است به یک اقدام واحد کمک کند، اما هیچ داروی شناخته شده نمی‌تواند قرائت‌های گالکتین-۳ را در حال حاضر تغییر دهد (۷).

❑ Neuregulin-1 (NRG-1)

NRG-1 یک فاکتور رشد پاراکرین است که از سلول‌های اندوتلیال آزاد می‌شود و به خانواده‌ای از گیرنده‌های ErbB روی میوسیت های قلبی مجاور متصل می‌شود تا بقا، رشد و نگهداری سلول را افزایش دهد. تا به امروز، بیش از ۱۵ محصول پروتئینی مختلف که توسط ژن NRG-1 رمز گذاری شده‌اند، شرح داده شده است. NRG-1 بتا، فراوان‌ترین پروتئین NRG-1 در سیستم قلبی است. لیگاند NRG-1 اثر خود را به روش پاراکرین از طریق خانواده گیرنده‌های تیروزین کیناز(ErbB2, 3, 4) ErbB اعمال می‌کند. محرک‌های مختلف قلبی عروقی مانند استرس اکسیداتیو، ایسکمی و ورزش بیان NRG-1 را فعال می‌کنند (۲). بنابراین، سیگنال‌های پاراکرین NGR-1/ErbB4 در قلب نشان می‌دهد که این سیستم در سازگاری قلبی با اشکال مختلف استرس فیزیولوژیک نقش دارد. سطوح بالاتر NRG-1 با مراحل پیشرفته‌تر HF ارتباط داشت و پیش آگهی بدتری را در بیماران HF مبتلا به CAD نشان داد (۱۰۷). در یک گروه از بیماران مبتلا به CAD پایدار که برای PCI ارجاع شده‌اند، NRG-1 در گردش با شدت CAD همبستگی معکوس دارد، در حالی که میزان آن در بیماران دارای تست استرس که از نظر ایسکمی مثبت بودند، بیشتر است (۱۰۸). افزایش سطح سرمی NRG نیز با پیامدهای ضعیف در بیماران مبتلا به HF مرتبط است. مشابه NT-proBNP، افزایش سطح سرمی NRG ممکن است یک پاسخ فیزیولوژیک ناکافی به آسیب قلبی

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

عروقی باشد و تجویز برون زا NRG ممکن است عملکرد قلبی عروقی را بهبود بخشد. این یافته‌ها با این مفهوم که NRG-1 میوکارد در پاسخ به ایسکمی فعال می‌شود مطابقت دارد. پتانسیل NRG-1 به عنوان یک نشانگر زیستی ارزشمند CVD مستلزم مطالعات بیشتر است (۲).

❑ هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز (HBDH)

تعیین فعالیت هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز سرم HBDH ممکن است برای تشخیص انفارکتوس میوکارد بدون نیاز به جداسازی ایزوآنزیم استفاده شود. افزایش فعالیت HBDH سرم در اختلالات کبدی غیرمعمول است. سطح HBDH در خون به مدت ۸ تا ۱۰ ساعت پس از حمله قلبی افزایش یافته و پس از ۲ تا ۴ روز دوباره افزایش می‌یابد. آن‌ها ممکن است تا ۱۸ روز بالا بمانند، که دوره قابل توجهی در مقایسه با سایر نشانه‌های حمله قلبی است (۷).

❑ فاکتورنکروز تومور (TNF-α)

فاکتورنکروز تومور (TNF-α) یک سایتوکین التهابی است که در بیماران HF مزمن افزایش می‌یابد (۱۰۹). همچنین با اختلال عملکرد دهلیز چپ نابجا و شدت بیماری دیاستولیک و اختلال عملکرد سیستولیک بطن چپ پیشرفته در بیماران مبتلا به HF تازه تشخیص داده شده (۱۱۰) و همچنین استفاده از TNF-α به عنوان پیش بینی کننده مرگ در بیماران HF پیشرفته مرتبط است (۱۱۱).

❑ اینترلوکین ۶ (IL-6)

اینترلوکین ۶ (IL-6)یک سیتوکین است که در التهاب نقش دارد، اما از طریق تنظیم هیپرتروفی قلب و آپوپتوز، اثرات قلبی عروقی نیز دارد (۱۱۲). نشان داده شده است که بیان IL-6 قلبی در HF پیشرفته افزایش می‌یابد، که نشان می‌دهد ممکن است در پیش آگهی نقش داشته باشد (۱۱۳). علاوه بر این، افزایش سطح IL-6 با اختلال عملکرد بطن چپ قبل از تشخیص HF مرتبط است، که نشان می‌دهد ممکن است به عنوان یک نشانگر خطر برای شروع و پیشرفت HF استفاده شود (۱۱۴). این مطالعه نشان می‌دهد که IL-6 ممکن است در تمایز بین فازهای جبران شده و جبران نشده نقش داشته باشد (۱۱۵).

❑ پنتراکسین ۳ (PTX-3)

در پاسخ به یک محرک التهابی، سلول‌های اندوتلیال عروقی، سلول‌های ماهیچه صاف، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها PTX-3 را تولید می‌کنند که یک نشانگر منحصر به فرد التهاب عروقی است (۱۱۶). در بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار، انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی، سطح PTX-3 به عنوان یک نشانگر زیستی پیش بینی کننده پیش آگهی ضعیف توصیه شده است. از سوی دیگر، PTX-3، آترواسکلروز پیشرفته را پیش بینی می‌کند و برای التهاب دیواره شریان از CRP اختصاصی‌تر است (۷).

❑ F2 ایزوپروستن ها

متابولیسم اسید آراشیدونیک ایزوپروستن F2 تولید می‌کند. ایزوپروستن های F2 توسط چند سلول از جمله مونوسیت ها در طی تصلب شرایین آزاد می‌شوند. میزان F2 ایزوپروستن در ادرار افراد مبتلا به آنژین ناپایدار در مطالعات بیشتر است. همچنین ممکن است به عنوان یک پیش بینی کننده عوارض در انفارکتوس میوکارد غیر کشنده، پیشرفت نارسایی قلبی و مرگ و میر استفاده شود (۱۱۷).

❑ پروکلسی تونین

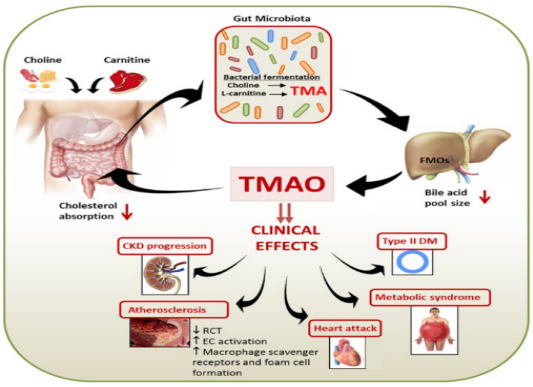
یک پروپپتید کلسی تونین است که به طور معمول توسط سلول‌های C پارافولیکولی در غده تیروئید تولید می‌شود (۱۱۸). هموستاز و ایمنی کلسیم توسط پرو-کلسیتونین/کلسیتونین تنظیم می‌شود (۱۱۹). شواهد کافی مبنی بر اینکه سطوح سرمی پروکلسی تونین یک نشانگر قابل اعتماد برای HF مزمن با ارزش پیش بینی کننده است وجود ندارد، اگرچه اندازه گیری‌های سریالی پروکلسی تونین برای افتراق بین مرگ و میر در بیمارستان در انواع بیماری‌های مرتبط با فعال شدن پیش التهابی (پنومونی، انسداد مزمن ریه، عفونت‌های حاد دستگاه

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

تنفسی و غیره) توصیه می‌شود (۱۲۰). مطالعات بالینی گسترده‌ای برای روشن شدن کامل این فرضیه و جمع آوری اطلاعات بیشتر در مورد اهمیت پیش بینی کننده پروکلسی تونین در بیماران HF با علائم بدتر مورد نیاز است.

❑ تری متیل آمین-N اکسید (TMAO)

مطالعات اخیر نشان داده است که تغییرات در ترکیب میکروبیوتای روده (دیسبیوزیس) ممکن است با ایجاد و پیشرفت برخی اختلالات مانند بیماری التهابی روده (IBD)، سرطان‌های دستگاه گوارش (CRC)، دیابت، چاقی، فشار خون، اختلالات کلیوی و بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط باشد (۱۲۱). یکی از متابولیت های معروف غذاهای چرب، تری متیل آمین N-اکسید (TMAO)، پس از تجزیه کولین، فسفاتیدیل کولین، ال-کارنیتین و سایر مواد مغذی حاوی‌تری متیل آمین (TMA) توسط تری متیل آمین لیاز تشکیل می‌شود که اکنون به عنوان عامل ترومبوز و تصلب شرایین و سایر موارد بیماری‌های متابولیک مانند دیابت، چاقی و غیره شناخته شده است (۱۲۲). TMA توسط میکروب‌های روده تولید می‌شود، در درجه اول میکروب‌های خانواده کلستریدیا و انتروباکتریاسه در تخریب مواد مغذی مانند کارنیتین، کولین و لسیتین که در محصولات غذایی از جمله گوشت و تخم مرغ یافت می‌شوند مؤثر هستند (۱۲۳). تولید TMAO از فسفاتیدیل کولین رژیم غذایی به متابولیسم میکروبیوتای روده بستگی دارد. افزایش سطح TMAO با افزایش خطر بروز حوادث ناگوار قلبی عروقی مرتبط است (۱۲۴). سطوح بالاتر TMAO درشریان ها رسوب کلسترول از گردش خون را افزایش می‌دهد و به تصلب شرایین کمک می‌کند (۱۲۱). در تمام رژیم‌های غذایی، گوشت قرمز دارای بالاترین غلظت ال-کارنیتین است، که باعث افزایش مقدار ال-کارنیتین قابل دسترس برای تولید TMAO می‌شود. در حالی که یک مطالعه اخیر ثابت کرده است که سطوح بالای TMAO در خون با افزایش خطر بیماری قلبی و مرگ مرتبط است، نشان می‌دهد که TMAO ممکن است به عنوان یک نشانگر زیستی برای بیماری‌های قلبی و کلیوی استفاده شود (۱۲۵).



شکل ۲. اثرات بالینی TMAO و ارتباط آن با بیماری‌های قلبی عروقی. تولید و متابولیسم TMAO. غذای غنی از کولین و ال-کارنیتین توسط فلور روده هضم و تجزیه می‌شود تا TMA تولید شود. TMA در کبد توسط FMO به TMAO اکسید می‌شود، که سپس بر اندام‌های سیستمیک، به طور عمده سیستم قلبی عروقی اثر می‌گذارد

❑ میوگلوبین

میوگلوبین یک پروتئین متصل به اکسیژن است که ترکیبی را با مولکول‌های آهن در بافت‌های اسکلتی و ماهیچه‌های قلب تشکیل می‌دهد. یک ساعت پس از انفارکتوس میوکارد، در گردش خون آزاد می‌شود. در عرض ۲ تا ۴ ساعت پس از شروع آسیب میوکارد، به طور پیوسته افزایش می‌یابد، در ۱۲-۸ ساعت به اوج خود می‌رسد و در ۳۶-۲۴ ساعت به حالت عادی باز می‌گردد. با توجه به سطوح قابل توجهی از میوگلوبین در عضلات اسکلتی، میوگلوبین نشانه اولیه انفارکتوس حاد میوکارد است اما فاقد ویژگی قلبی است. میوگلوبین نباید به تنهایی برای تأیید تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد استفاده شود. در عوض، باید با سایر نشانگرهای خاص قلب مانند TNI یا TNT ترکیب شود تا ارزش تشخیصی را افزایش دهد (۷).

❑ آلبومین اصلاح شده با ایسکمی (IMA)

IMA شکل تغییر یافته آلبومین است که در طول

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

ایسکمی میوکارد افزایش می‌یابد. اولین بار توسط Or- Bar و همکارانش توصیف شد که استفاده از IMA را به عنوان یک شاخص احتمالی ایسکمی میوکارد پیشنهاد کردند. این یک روش جدید برای اتصال کبالت-آلبومین و ارتباط آن با شرایط ایسکمیک توصیف کرد (۱۲۶). هنگامی که آلبومین سرم از بافت‌های ایسکمیک قلب با IMA تماس پیدا می‌کند، به نشانه جدیدی از ایسکمی تبدیل می‌شود. تست اتصال کبالت آلبومین، بر اساس ناتوانی IMA در اتصال کبالت، به عنوان اولین تشخیص تجاری ایسکمی میوکارد مورد تأیید FDA با زمان چرخش آزمایشگاهی ۳۰ دقیقه توسعه یافته و تجاری شده است (۱۲۷). نشان داده شده است که سطوح IMA در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری به طور قابل توجهی افزایش یافته است که نشانگر پتانسیل آن‌ها به عنوان یک نشانگر تشخیصی اولیه برای ایسکمی میوکارد است (۱۲۸). IMA ممکن است بیماران ایسکمیک و غیر ایسکمیک را تشخیص دهد (۱۲۹). اثر بخشی تشخیصی IMA در شناسایی سندرم حاد کرونری در شرایط اضطراری توسط Peacock و همکاران مورد ارزیابی قرار گرفت. در یک متاآنالیز یافته‌های این مطالعه از امکان IMA به عنوان یک نشانگر کمکی ارزشمند برای تشخیص زودهنگام سندرم حاد کرونری حمایت کرد و نتیجه گرفت که حساسیت و ویژگی معقولی دارد (۱۳۰).

❑ آنتی ژن- ۱ آپوپتوز (APO1/FAS)

FAS که به عنوان آنتی ژن-۱ آپوپتوز (APO1) شناخته می‌شود یکی از اعضای خانواده TNF است که آپوپتوز را تنظیم می‌کند. FAS در تیموس، کبد، تخمدان، ریه و قلب و سایر اندام‌ها وجود دارد (۷). FAS در سلول‌های کاردیومیوسیت ها به دلیل مرگ سلولی آپوپتوز ناشی از هیپوکسی و کشش بیش از حد افزایش می‌یابد (۱۳۱). یک نسخه محلول از FAS (SFAS) فاقد دامنه غشایی نیز در سرم انسانی کشف شد و انتظار می‌رود سطح آن در افراد مبتلا به بیماری قلبی عروقی بالاتر باشد. افراد مبتلا به CHF شدید سطوح SFAS به طور قابل توجهی در خونشان نسبت به بیماران با CHF متوسط بیشتر بود. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل چند متغیر گام به گام نشان داد که افراد با SFAS و BNP بالا و کسر جهشی ضعیف، میزان مرگ‌و میر بسیار بیشتری در مقایسه با افراد با سطوح SFAS پایین، داشتند، که نشان می‌دهد SFAS پلاسما یک نشانگر پیش آگهی مفید در علت CHF است (۷).

❑ لیپوکالین مرتبط با ژلاتیناز نوتروفیل (NGAL)

NGAL یک پروتئین لیپوکالین با زنجیره پلی پپتیدی a.a -۱۷۸ و جرم مولکولی ۲۵ کیلو دالتون است که توسط نوتروفیل ها و سلول‌های اپیتلیال مختلف بیان می‌شود (۱۳۲،۱۳۳). بیان NGAL تحت پروتئین فاز حاد افزایش می‌یابد (۱۳۴) به نظر می‌رسد NAGL یکی از اولین شاخص‌های کلیوی آسیب نفروتوکسیک و ایسکمی در مدل‌های حیوانی باشد و نشان داده شده است که اندکی پس از آسیب حاد (AKI) در ادرار و خون افراد زیاد است (۱۳۵). در مقایسه با شرکت کنندگان کنترل، بیماران HF مزمن مقادیر قابل توجهی NGAL در خون و ادرار داشتند (۱۳۶). بر اساس تحقیقات داممن و همکاران، به نظر می‌رسد NGAL به عنوان یک نشانگر زیستی در مورد HF حاد عمل می‌کند. در نتیجه، مطالعه بیشتر در مورد عملکرد NGAL در نارسایی حاد و مزمن قلبی ممکن است مفید باشد (۱۳۷).

❑ آلبومین سرم انسانی (HAS)

آلبومین یک پروتئین مهم در پلاسمای انسان است که توسط سلول‌های کبد ساخته می‌شود. آلبومین فعالیت‌های مختلفی از جمله کنترل فیلتراسیون و جذب مایع در دیواره‌های مویرگی و انتقال مواد شیمیایی مختلف در جریان خون دارد. غلظت آلبومین اغلب در خون یا ادرار ارزیابی می‌شود و ممکن است به عنوان شاخصی از کم آبی بدن، سوء تغذیه، بیماری کبد یا کلیوی و بیماری قلبی عروقی استفاده شود (۱۳۸).

❑ پروتئین آمیلوئید A سرم (SAA)

متعلق به گروهی از آپولیپوپروتئین ها است که معمولاً با لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا (HDL) مرتبط هستند. هنگامی که اینترلوکین ۶ در پاسخ به عفونت، التهاب،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

آسیب یا استرس تحریک می‌شود، پروتئین‌های SAA فاز حاد SAA1 و SAA2 در خون آزاد می‌شوند. پروتئین‌های فاز اتصال به طور گسترده به عنوان شاخص‌های ممکن برای پیش بینی پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی مورد بررسی قرار می‌گیرند و SAA یک نامزد امیدوارکننده برای نشانگر زیستی قلبی نشان داده است (۱۳۹،۱۴۰).

پروتئین اتصال به رتینول ۴ (RBP4)

پروتئین متصل شونده به رتینول ۴ عضوی از خانواده پروتئین لیپوکالین است که به عنوان پروتئین حامل ویتامین A در سرم عمل می‌کند. نشان داده شده است که RBP4 نقش مهمی در مقاومت به انسولین دارد. چندین مطالعه اخیراً نشان داده‌اند که سطوح RBP4 در خون ممکن است با بیماری قلبی عروقی و سندرم متابولیک مرتبط باشد (۱۴۱،۱۴۲).

گیرنده LDL اکسید شده شبیه لکتین محلول (SLOX-1)

گیرنده LDL اکسید شده شبیه لکتین محلول دامنه خارج سلولی LOX-1 به صورت پروتئولیتیکی شکافته می‌شود تا گیرنده LDL اکسید شده شبیه لکتین محلول (SLOX-1) را تشکیل دهد. LOX-1 یک پروتئین گذرنده است که در سطح سلولی سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضلانی صاف وجود دارد. SLOX-1 به عنوان نشانگر زیستی برای پارگی پلاک در چند مطالعه پیشنهاد شده است و ممکن است در تشخیص اختلالات مرتبط با آترواسکلروز مفید باشد (۱۴۳،۱۴۴)

آدیپونکتین (ADN)

آدیپوکین ها نوعی هورمون پروتئینی هستند که در بدن انسان به وفور یافت می‌شوند. یک تنظیم کننده مهم متابولیسم لیپید و گلوکز است که عمدتاً توسط سلول‌های چربی بیان می‌شود. طبق تحقیقات، ADN یک هورمون حساس کننده به انسولین با ویژگی‌های ضد دیابت، ضد التهاب و ضد آتروژنیک است. سطوح ADN در خون با اختلالات مختلف سبک زندگی از جمله تصلب شرایین و نارسایی قلبی مرتبط است (۷).

پروتئین S100

پروتئین‌های S100 دارای وزن مولکولی ۱۰ تا ۱۲ کیلو دالتون هستند و پروتئین‌های اسیدی متصل شونده به کلسیم هستند. در انسان، بیش از ۲۰ عضو متمایز از این خانواده وجود دارد. به نظر می‌رسد این پروتئین‌ها در فعالیت‌های بیولوژیکی مختلف از جمله تکثیر و تمایز سلولی و همچنین پاسخ التهابی دخیل باشند. دخالت چندین عضو خانواده (S100A و S100B) در بیماری قلبی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۴۵).

سیستاتین C

اکثرسلول های هسته دار به طور منظم سیستاتین C، یک مهار کننده پروتئاز کوچک را تولید و آزاد می‌کنند. این یک نشانگر خونی نارسایی کلیه در عمل بالینی است. علاوه بر این، به دلیل کاهش عملکرد کلیه و ارتباط بین خطر قلبی و بیماری‌ها، سیستاتین C به عنوان یک نشانگر قلبی مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۴۶).

نشانگرهای زیستی مشتق شده از اسید نوکلئیک

نشانگر زیستی microRNA ها (miRNAs)

اخیراً علاقه زیادی به نقش miRNA ها در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قلبی عروقی وجود دارد. MiRNA ها مولکول‌های کوتاه (۲۲ نوکلئوتیدی) و RNA غیر کد کننده هستند. دنباله‌ای از شش تا هشت نوکلئوتید هستند که به اسید ریبونوکلئیک پیام رسان (mRNA)، به اصطلاح miRNA هدف متصل می‌شود (۱۴۷). به عنوان مثال، نشان داده شده است که miR-1 و miR-133a، که در کنترل انقباض عضلات قلبی مهم هستند، در نارسایی قلبی تنظیم می‌شوند (۱۴۸). آن‌ها معمولاً ترجمه را در سطح پس از بیان تنظیم می‌کنند و می‌توانند از بیان ژن از طریق دو مسیراصلی جلوگیری کنند: ۱) سرکوب ترجمه ۲) تخریب mRNA. روش Real-time PCR (Real-time quantitative polymerase chain reaction) پایه و اساس تعیین کمیت miRNA بوده است و قابل

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

اعتمادترین تکنیک برای مقایسه کمی سطوح بیان miRNA است. مسیرهای متعددی که تحت تأثیر تنظیم miRNA قرار دارند، مانند متابولیسم لیپید، هموستاز گلوکز، یکپارچگی عروق و عملکرد سلول‌های اندوتلیال به شدت در CVD نقش دارند. miRNA ها درگردش خون پایدار و قابل تشخیص هستند و پس از MI به طور بالقوه زمان تشخیص را کاهش می‌دهند (۱۴۹). کاراکاس و همکاران یک همبستگی شگفت انگیز قوی از miRNA های منفرد با خطر مرگ قلبی عروقی پیدا کرد و ارزش پیش آگهی آن‌ها را در پیشگیری دوم نشان داد (۱۵۰). مطالعات قبلی نشان داد که ابزار ترکیبی یک پانل miRNA ارزش پیش بینی مدل‌های خطر کلاسیک فرامینگهام را افزایش می‌دهد، اما هیچ miRNA واحدی کاهش بالینی مرتبط با خطر MI را ایجاد نکرد (۱۵۱). اخیراً،miRNA ها می‌توانند به عنوان یک نشانگر زیستی جدید برای واکنش پلاکتی عمل کنند و می‌توانند تحت تأثیر درمان ضد پلاکتی قرار گیرند. منشأ پلاکتی آن‌ها می‌تواند miRNA های در حال گردش را به خصوص در زمینه CVD مرتبط کند. با این حال، تکنیک‌های تشخیص miRNA فعلی زمان بر هستند و امکان تشخیص سریع مورد نیاز در بیماران مبتلا به MI را نمی‌دهند و مزایای بالینی آن‌ها درکنار ابزارهای تشخیصی فعلی نامشخص است (۲).

❑ نشانگر بیولوژیکی پیش از بیماری

فشارخون بالا (HTN)

فشارخون بالا بیماری دنیای مدرن است. اگر چه به ندرت علائم ایجاد می‌کند، اما ۱۶ تا ۳۷ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و یک عامل خطر مهم برای بیماری عروق کرونر، سکته مغزی،HF و فیبریلاسیون دهلیزی (AF) است (۱۵۲). داده‌های موجود این ادعا را تأیید می‌کنند که پایش فشار خون (BP) یک پیش بینی کننده قابل توجه برای خطر طولانی مدت است و برای این منظور بهتر از اندازه گیری فشار خون کلینیک است. در نتیجه، اندازه گیری BP دقت بالاتر را با هزینه ارزان و سهولت کاربرد ترکیب می‌کند. طبق استانداردهای آمریکایی و اروپایی، همه بیماران مبتلا به فشار خون شناخته شده یا مشکوک باید فشار خون خود را در خانه بررسی و کنترل کنند (۷).

❑ نشانگرهای زیستی مشتق از لیپید

فسفولیپاز A2 مرتبط با لیپوپروتئین (Lp-PLA2)

Lp-PLA2 عضوی از ابر خانواده فسفولیپاز A2 است و به عنوان عامل فعال کننده پلاکت استیل هیدرولاز نیز شناخته می‌شود. عمدتاً توسط مونوسیت ها و ماکروفاژها تولید می‌شود. در فرآیند هیدرولیز فسفولیپید قادر به اصلاح سطح ذرات LDL است که به نوبه خود حساسیت آن‌ها را به اکسیداسیون افزایش می‌دهد. بعد از اکسیداسیون LDL، Lp-PLA2 باعث آزاد شدن لیزو فسفاتیدیل کولین و اسیدهای چرب اکسید شده می‌شود که باعث ایجاد آبشار التهابی می‌شود. تجمع لیزو فسفاتیدیل کولین و اسیدهای چرب اکسید شده در فضای زیر انتیما به توسعه هسته لیپیدی پلاک کمک می‌کند و تبدیل ماکروفاژها به سلول‌های فوم را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد فعالیت Lp-PLA2 برای کمک به پلاک‌های آسیب پذیر و بروز ACS ضروری است (۲). مطالعات بعدی نشان داد که فعالیت Lp-PLA2 یک پیش بینی مستقل CAD و سکته مغزی فراتر از عوامل خطر سنتی در جمعیت عمومی است. در سال ۲۰۱۲ هر دو دستورالعمل آمریکایی و اروپایی، گنجاندن اندازه گیری Lp-PLA2 را در ارزیابی خطر قلبی عروقی بیماران توصیه کردند (۱۵۳). فسفولیپاز A2 مرتبط با لیپوپروتئین (LP-PLA2) آنزیمی است که در التهاب رگ‌های خونی عمل می‌کند و تصور می‌شود که به تصلب شرایین (تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک) کمک می‌کند. تحقیقات اخیر نشان داده است که LP-PLA2 عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی عروقی (CVD)، از جمله بیماری عروق کرونر قلب (CHD) و سکته ایسکمیک است. در افراد مبتلا به دیابت، سطح بالای LP-PLA2 با مشکلات عروقی مانند آسیب کلیه مرتبط است. دخالت Lp-PLA2 در بی ثبات سازی پلاک و التهاب به عنوان یک هدف درمانی احتمالی برای آترواسکلروز مورد بررسی قرار گرفته است، که بر اهمیت این پروتئین در تشخیص

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

زودهنگام و درمان اختلالات قلبی عروقی تاکید می‌کند. اگر چه این یک عامل خطر برای بیماری قلبی است، کاهش فعالیت LP-PLA2 با دارو برای افراد مبتلا به CHD پایدار توصیه نمی‌شود (۷).

❑ فسفولیپاز ترشحی (sPLA2)

خانواده sPLA2 شامل ۱۰ ایزو آنزیم غنی از دی سولفید با جرم مولکولی کم است که بزرگ‌ترین گروه این خانواده از آنزیم‌ها می‌باشد. این گروه شامل (sPLA2-IB, -IIA, -IIC, -IID, -IIE, -IIF, -III, -V, -X, -XIIA) می‌شود که این ایزو آنزیم‌ها در انواع فرآیندهای بیولوژیکی نقش دارند. در میان آن‌ها (sPLA2s, sPLA2-IIA, sPLA2-V, sPLA2-X) در ضایعات آترواسکلروتیک و نواحی میوکارد که آسیب ایسکمیک داشته‌اند شناسایی شده‌اند. این آنزیم ممکن است با حمایت از حفظ لیپوپروتئین با پروتئوگلیکان‌های عروقی، القای فعال شدن پلاکت‌ها از طریق فعال شدن مسیر پروستانوئید و تسهیل اکسیداسیون LDL، به آتروژنز و التهاب کمک کند. مطالعات نشان داده‌اند که سطوح بالاتر sPLA2-II در گردش خون و فعالیت sPLA2 با افزایش خطر بروز حوادث قلبی عروقی مکرر (مرگ قلبی عروقی،AMI و سکته مغزی) مرتبط است (۲). علاوه بر این، تصادفی سازی مندلی و فاز II کارآزمایی‌های کنترل شده domized مطابق با این واقعیت بودند که نقش آن به عنوان یک عامل بعید است (۱۵۴). بنابراین، ارزش بالینی اندازه گیری سطوح sPLA2 نامشخص است.

❑ نسبت‌تری گلیسیرید به کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا

نسبت تری گلیسیرید (TG) به کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDLC) و نسبت کلسترول تام (TC) به HDLC و همچنین شاخص فشار پایین مچ پا- بازو (ABPI) نشانگرهای زیستی حیاتی برای CVD هستند. اگر چه سطوح تری گلیسیرید ممکن است در اکثر پانل‌های چربی معمولی دیده شود، اما می‌توان از آن‌ها برای پیش‌بینی خطر CVD با ترکیب آن‌ها با سایر شاخص‌های پروفایل لیپیدی نیز استفاده کرد. به نظر می‌رسد نسبت‌تری گلیسیرید به کلسترول HDL بیش از ۳/۵ با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی مرتبط باشد (۱۵۵). افزایش آپولیپوپروتئین B (APO-B)، لیپوپروتئین A (LPA)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C) در طول HF گزارش شده است. نشانگرهای بیوشیمیایی مهم شامل کاهش قابل توجه آپولیپوپروتئین A1 (APOA1)، نسبت APOA1/APOB و نسبت HDLC/ فعالیت PON1 است (۱۵۶). افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (DM2T) که دارای سطوح بالاتر LDL، تری گلیسیرید و کلسترول تام (هیپرلیپیدمی) هستند، بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر هستند. کلسترول تام، LDL-C، LP(A)، APOB و نسبت‌های APOA1/APOB نیز نشانگرهای زیستی عالی برای پیش بینی CVD در افراد هستند (۱۵۷).

❑ کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDLC)

غلظت بالای کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDLC) یک عامل خطر مهم برای بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک (ACD) است. علاوه بر این، افزایش سریع محتوای LDLC پلاسما نشان دهنده خطر قابل توجه بیماری قلبی عروقی است و نیاز به مداخله درمانی سریع‌تر دارد (۱۵۸). به طور مشابه، هیپرکلسترولمی غالب اتوزومال (ADH) با کلسترول LDL بالا باعث عوارض زودرس و مرگ ناشی از بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک (ASCVD) می‌شود. همچنین هیپرلیپیدمی ترکیبی خانوادگی (FCHL) با افزایش کلسترول تام، تری گلیسیرید، یاکلسترول LDL و خطر قابل توجهی از ASCVD مشخص می‌شود (۱۵۹). LRP1 (پروتئین ۱ مرتبط با گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم) یک گیرنده اندوسیتی و سیگنالی بزرگ است که عمدتاً در کبد یافت می‌شود، که در آن سطح فاکتور انعقاد خون (VIII) در پلاسما را با کنترل جذب و تخریب متعاقب آن تنظیم می‌کند. کلسترول LDL متراکم کوچک یک عامل خطر جدید برای بیماری‌های قلبی عروقی است (۱۶۰).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

اکسی لیپین

اکسی لیپین ها متابولیت های لیپیدی فعال زیستی هستند که در اثر اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده توسط مسیرهای سیکلواکسیژناز (COX)، لیپواکسیژناز و سیتوکروم p450، تشکیل می‌شوند. آن‌ها در فعالیت‌های ایمنی، التهابی و عروقی نقش دارند (۱۶۱). سیگنال دهی غیر طبیعی اکسی لیپین نیز با عوامل خطر CVD مانند فشار خون بالا، هیپرلیپیدمی، ترومبوز، هموستاز و دیابت مرتبط است. اکسی لیپین ها عصر جدیدی از شاخص‌های خطر در بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی عروقی هستند و اکسی لیپین های مختلف در ایجاد CVD نقش دارند، اگر چه مکانیسم آن هنوز ناشناخته است (۱۶۲).

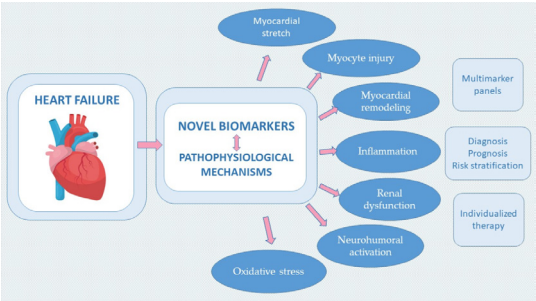
نشانگرهای زیستی مبتنی بر کربوهیدرات

گلیکوژن فسفوریلاز BB (GPBB)

قلب به دلیل نیاز بالای اکسیژن به هیپوکسی ناشی از CO (مونوکسیدکربن) بسیار حساس است. به دلیل فقدان علائم آشکار یا تغییرات خاص الکتروکاردیوگرام (ECG)، مسمومیت با CO در بیماران قلبی عروقی ممکن است تشخیص داده نشود و درمان نشود. اهمیت نشانگرهای اولیه و خاص برای هیپوکسی میوکارد در حال افزایش است. یکی از نامزدها ایزوآنزیم گلیکوژن فسفوریلاز BB (GPBB) است. یک نشانگر قلبی جدید است که ممکن است به شناسایی زودرس ایسکمی میوکارد کمک کند. GPBB در شرایط هیپوگلیسمی یا هیپوکسی، GPBB آنزیم مهمی است که اولین مرحله محدود کننده سرعت در تجزیه گلیکوژن به گلوکز-۱ فسفات را کاتالیز می‌کند (۷). در انسان، سه ایزوفرم مجزا شناسایی شده است: GPMM (موجود در عضلات)، GPLI (کبد) و GPBB (مغز). حساسیت تشخیصی میوگلوبین و آلبومین اصلاح شده با ایسکمی (IMA) خوب است. با این حال، هیچ ویژگی خاصی از ماهیچه قلب وجود ندارد. با حساسیت ۸۱ درصد و ویژگی ۹۳ درصد، این تحقیق نشان داد که GPBB یک نشانگر بالینی عالی ایسکمی است و ممکن است برای تشخیص ACS استفاده شود (۱۶۳). GPBB نشانگر حساس‌تری برای تشخیص ACS در ۴ ساعت پس از شروع درد قفسه سینه است. اگر چه افزایش مورد انتظار در غلظت GPBB پلاسما در دوران بارداری وجود دارد که در مغز نیز دیده می‌شود، اما هیچ ویژگی مطلقی برای شناسایی آسیب قلبی وجود ندارد. GPBB در پلاسما یک نشانگر جایگزین برای سندرم‌های حاد کرونری در بسیاری از تحقیقات است (۷). در نتیجه، GPBB ممکن است به عنوان یک بیومارکر ثانویه برای تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد استفاده شود (۱۶۴).

نشانگرهای زیستی ژنومی

مطالعات ژنتیکی اخیر، برخی مکان‌ها یا ژن‌های ثابت را نشان داده‌اند که به طور مستقل با خطر بالاتر CVD و با عوامل خطر CVD مرتبط هستند. یک تفاوت کلیدی در بررسی بیومارکرهای ژنتیکی در مقایسه با سایر نشانگرهای زیستی در گردش یا تصویر برداری این است که نشانگرهای ژنتیکی در بدو تولد وجود دارند و حتی قبل از تولد نیز قابل تشخیص هستند. اگر چه آن‌ها تحت تأثیر عوامل محیطی قرار نمی‌گیرند، اما تعاملات ژن-محیط گاهی اوقات می‌تواند مسئول ایجاد حالات بیماری باشد. اطلاعات ژنتیکی نیز برای راهنمایی درمان دارویی بر اساس وجود یا عدم وجود آن نشانگرها و ارتباط آن‌ها با پیامدها ارزیابی می‌شود. در نهایت، تفاوت در بیان پروتئین از انواع نمونه‌های بیولوژیکی مانند خون، ادرار یا بافت‌ها و ارتباط این گونه پروتئین‌ها با CVD (یعنی پروتئومیکس) در ۲ دهه گذشته به شدت برای ایجاد نشانگرهای زیستی مورد بررسی قرار گرفته است (۱).



شکل ۳. طبقه بندی بیومارکرهای مرتبط با بیماری قلبی عروقی براساس فرآیندهای پاتوفیزیولوژیکی، که شامل نشانگرهای زیستی کشش عضله میوکارد، آسیب میوکارد، بازسازی میوکارد، التهاب، اختلال عملکرد کلیه، فعال‌سازی هورمون‌های عصبی و استرس اکسیداتیو می‌باشد

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

نتیجه گیری

به طور خلاصه، بیومارکرهای CVD متعددی وجود دارد که در حال حاضر در دسترس هستند و به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی، پیش آگهی یا پیش بینی کننده کاربرد بالینی دارند. در دهه گذشته، تلاش‌های مختلفی برای کشف نشانگرهای زیستی معنـــی دار برای مدیریت خطر بیماری‌هـــای قلبی عروقی انجام شده است. توسعه بیومارکرهای جدید برای تشخیص زود هنگام و طبقه بندی خطر بیماری قلبی از اهمیت بالینی قابل توجهی برخوردار است. این بیومارکرها پتانسیل بهبود دقت تشخیصی و شناســـایی بیمارانی را دارند که در معرض افزایش خطر ابتلا به حوادث قلبی عروقی هستند. بیومارکرهای جدید قلبی عروقی، علاوه بر نشانگرهای کلاسیک (pBNP, hs-troponin, CRP) می‌توانند اطلاعات پیش آگهی بیشـــتری در مورد خطرات قلبی عروقی در جمعیت‌های بیماران با شـــرایط مستعد خاصی مانند دیابت، نارسایی کلیوی یا چاقی ارائه دهند. آن‌ها همچنین ممکن اســـت تخمین قابل اعتمادی در مورد پیش آگهی در HF مزمن ارائه دهند و منعکس کننـــده فرآیندهای التهابی، مانند تصلب شرایین و بازســـازی قلب پس از انفارکتوس میوکارد باشند. در مطالعات قبلی شـــواهدی وجود دارد که نشـــان می‌دهد ترکیب بیومارکرها ممکن است دقت آزمایش‌های خاص را افزایش دهد، از این رو، بهتر است ترکیب‌های بهینه‌ای برای تشخیص یا پیش آگهی تعریف شـــوند. به طور کلـــی GDF-15 و St2 اطلاعات طبقـــه بندی خطر قلبی عروقی را در بیماران مبتلا به CAD یا ACS پایدار ارائه می‌دهند. ارزیابی hsCRP، فیبرینوژن، MPO ممکن اســـت به ترتیب مرتبط با CVD در نظر گرفته شـــود و اطلاعات بیشتری نســـبت به عوامل خطر کلاسیک برای خطر قلبی عروقی ارائه دهد. علاوه بـــر این، هر دو NT-proBNP و MR-proANP طبق دستورالعمل اروپایی برای تشخیص HF برابر در نظر گرفته می‌شوند. در نهایت، نشانگرهای زیستی باید به شدت مورد آزمایش قرار گیرند تا کاربرد بالینی آن‌ها در طیف مختلفی از بیماران مبتلا به CVD آترواســـکلروتیک و مبتلایان به بیماری‌های همزمان متفاوت ارزیابی شود. نشان دادن اعتبار و کاربـــرد بالینی هر بیومارکر معیـــن در مجموعه‌های مختلف بیماران قبل از استفاده معمول آن در عمل بالینی ضروری است. بیومارکرهایی کـــه پیامدهای پیش آگهـــی را ارزیابی می‌کنند باید تبعیض، کالیبراســـیون و طبقه بندی مجدد را در بیماران با ارزیابی مدل‌های آماری با و بدون نشانگر زیستی گزارش کنند تا ارزش افزوده آن‌ها را نسبت به نشانگرهای زیستی سنتی و رایج دیگر نشان دهند. استفاده از نشانگرهای زیستی به عنوان نقاط پایانی جایگزین برای ارزش‌های پیش بینی‌کننده و پیش آگهی در کارآزمایی هـــای بالینی احتمالاً آینده ما را در درمان CVD مشخص می‌کند و همچنین راه‌هایی را برای ارزیابی نشانگرهای زیســـتی به عنوان اهداف احتمالی برای تحویل و توسعه دارو باز می‌کند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

جدول ۱. نشانگرهای زیستی اورژانسی قابل توجه در بیماری‌های قلبی و عروقی

نام نشانگر	منبع بافت	علت افزایش	زمان افزایش	زمان بازگشت	استفاده تشخیصی
تروپونین قلبی	قلب	آسیب قلبی	۳ تا ۴ ساعت بعد از آسیب	۷ تا ۱۰ روز	انفارکتوس میوکارد و درجه آسیب
پروتئین واکنشی C	کبد	افزایش در التهاب	۴ تا ۶ ساعت پس از التهاب	۳۶ تا ۵۰ ساعت بعد از رفع التهاب	التهاب مزمن، بیماری و خطر بیماری قلبی
میلوپراکسیداز	گرانول‌های آزوروفیل نورون، پلی مورفونوکلئرها، ماکروفاژها	بیماری عروق کرونر	۲ ساعت پس از شروع علائم	-	تشخیص و طبقه بندی خطر، سندرم شریان کرونری حاد
CK-MB	ماهیچه قلب و اسکلتی	آسیب سلول‌های عضلانی قلب و اسکلتی	۴ تا ۶ ساعت پس از آسیب عضلات قلب، اوج سطح در ۲۴ ساعت	۴۸ تا ۷۲ ساعت	از نظر ویژگی کمتر از تروپونین. تشخیص انفارکتوس مجدد
آلبومین اصلاح شده با ایسکمی (IMA)	قلب	هنگام گردش سرم آلبومین با بافت ایسکمیک قلب برخورد می‌کند	چند دقیقه بعد از ایسکمی گذرا، حد اکثر تا ۶ ساعت	-	تمایز بیماران ایسکمیک و غیر ایسکمیک
میوگلوبین	ماهیچه قلب و اسکلتی	آسیب سلول‌های عضلانی قلب و اسکلتی	۲ تا ۴ ساعت پس از آسیب	در عرض ۲۴ ساعت	تشخیص زود هنگام علاوه بر ترپونین
فیبرینوژن	کبد	آسیب بافتی و عروقی، التهاب	۵ روز پس از آسیب	-	اختلالات خونریزی و خطر بیماری قلبی عروقی
TMAO	لومن روده	بیماری قلبی عروقی و کلیوی	در عرض ۲۴ ساعت	-	پیش بینی حمله قلبی، سکته مغزی و بیماری کلیوی
سیستاسین C	سلول‌های هسته دار	آسیب حاد کلیه و بیماری قلبی عروقی	آسیب حاد کلیه، ۸ ساعت پس از جراحی قلب	-	تشخیص زود هنگام آسیب حاد کلیه در بیماران جراحی قلب
فسفو لیپاز A2 مرتبط با لیپوپروتئین	لکوسیت ها	التهاب و نارسایی قلبی عروقی	۲۴ ساعت پس از التهاب	-	کمک به تعیین خطر CVD و بیماری عروق کرونر قلب و سکته ایسکمیک
اکسی لیپین ها	سلول‌های هسته دار	بیماری‌های قلبی و عروقی	-	-	ابزار تشخیص اولیه برای CVD

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

References:

1- Dhingra R, Vasan RS. Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. Trends in cardiovascular medicine. 2017;27(2):123-33.

2- Wang J, Tan GJ, Han LN, Bai YY, He M, Liu HB. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. Journal of geriatric cardiology: JGC. 2017;14(2):135-50.

3- Sipos B, Jirak P, Paar V, Rezar R, Mirna M, Kopp K, et al. Promising Novel Biomarkers in Cardiovascular Diseases. Applied Sciences. 2021;11(8):3654.

4- Ullah A, Sajid S, Qureshi M, Kamran M, Anwaar MA, Naseem MA, et al. Novel Biomarkers and the Multiple-Marker Approach in Early Detection, Prognosis, and Risk Stratification of Cardiac Diseases: A Narrative Review. Cureus. 2023;15(7):e42081.

5- Parsanathan R, Jain SK. Novel Invasive and Noninvasive Cardiac-Specific Biomarkers in Obesity and Cardiovascular Diseases. Metabolic syndrome and related disorders. 2020;18(1):10-30.

6- Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2006;369(2):179-87.

7- Thupakula S, Nimmala SSR, Ravula H, Chekuri S, Padiya R. Emerging biomarkers for the detection of cardiovascular diseases. The Egyptian Heart Journal. 2022;74(1):77.

8- Ruzich RS. Cardiac enzymes. How to use serial determinations to confirm acute myocardial infarction. Postgraduate medicine. 1992;92(7):85-9, 92.

9- Lee N, Barthel SR, Schatton T. Melanoma stem cells and metastasis: mimicking hematopoietic cell trafficking? Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 2014;94(1):13-30.

10- Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Circulation. 1979;59(3):607-9.

11- Yamaguchi S, Abe M, Arakaki T, Arasaki O, Shimabukuro M. Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase for Mid-Term Mortality in Acute Decompensated Heart Failure: A Comparison to Established Biomarkers and Brain Natriuretic Peptide. Heart, lung & circulation. 2020;29(9):1318-27.

12- Aly M, Nayel M, Salama A, Ghazy E, Elshahawy I. Cardiac troponin I as a cardiac biomarker has prognostic and predictive value for poor survival in Egyptian buffalo calves with foot-and-mouth disease. Veterinary world. 2020;13(5):890-5.

13- Schmiechen NJ, Han C, Milzman DP. ED use of rapid lactate to evaluate patients with acute chest pain. Annals of emergency medicine. 1997;30(5):571-7.

14- Yun DD, Alpert JS. Acute coronary syndromes. Cardiology. 1997;88(3):223-37.

15- Silagi ES, Batista P, Shapiro IM, Risbud MV. Expression of Carbonic Anhydrase III, a Nucleus Pulposus Phenotypic Marker, is Hypoxia-responsive and Confers Protection from Oxidative Stress-induced Cell Death. Scientific reports. 2018;8(1):4856.

16- Dowling P, Gargan S, Zweyer M, Sabir H, Swandulla D, Ohlendieck K. Proteomic profiling of carbonic anhydrase CA3 in skeletal muscle. Expert review of proteomics. 2021;18(12):1073-86.

17- Zamanova S, Shabana AM, Mondal UK, Ilies MA. Carbonic anhydrases as disease markers. Expert opinion on therapeutic patents. 2019;29(7):509-33.

18- Feng HZ, Jin JP. Transgenic expression of carbonic anhydrase III in cardiac muscle demonstrates a mechanism to tolerate acidosis. American journal of physiology Cell physiology. 2019;317(5):C922-c31.

19- Zhang XM, Tao YH, Zhou XL, Shang XL, Gong XB, Liu YC, et al. The role of carbonic anhydrase III and autophagy in type 2 diabetes with cardio-cerebrovascular disease. Metabolic brain disease. 2021;36(8):2329-41.

20- Al-Hadi HA, Fox KA. Cardiac markers in the early diagnosis and management of patients with acute coronary syndrome. Sultan Qaboos University medical journal. 2009;9(3):231-46.

21- Guzy PM. Creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) and the diagnosis of myocardial infarction. The Western journal of medicine. 1977;127(6):455-60.

22- Hoff J, Wehner W, Nambi V. Troponin in Cardiovascular Disease Prevention: Updates and Future Direction. Current atherosclerosis reports. 2016;18(3):12.

23- Safford MM, Parmar G, Barasch CS, Halanych JH, Glasser SP, Goff DC, et al. Hospital laboratory reporting may be a barrier to detection of 'microsize' myocardial infarction in the US: an observational study. BMC health services research. 2013;13:162.

24- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. European heart journal. 2012;33(20):2551-67.

25- Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(17):1753-8.

26- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent St-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent St-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2016;37(3):267-315.

27- Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. The New England journal of medicine. 2015;373(7):610-20.

28- Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2005;352(1-2):15-35.

29- Rezar R, Jirak P, Gschwandtner M, Derler R, Felder TK, Haslinger M, et al. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? Journal of clinical medicine. 2020;9(1).

30- McMahon CG, Lamont JV, Curtin E, McConnell RI, Crockard M, Kurth MJ, et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. The American journal of emergency medicine. 2012;30(2):267-74.

31- Gami BN, Patel DS, Haridas N, Chauhan KP, Shah H, Trivedi A. Utility of Heart-type Fatty Acid Binding Protein as a New Biochemical Marker for the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2015;9(1):Bc22-4.

32- Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. Current problems in cardiology. 2004;29(8):439-93.

33- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. Circulation. 2003;107(3):398-404.

34- Oemrawsingh RM, Cheng JM, Akkerhuis KM, Kardys I, Degertekin M, van Geuns RJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts 10-year cardiovascular outcome after percutaneous coronary intervention. EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2016;12(3):345-51.

35- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis. 2015;241(2):507-32.

36- Lane T, Wassef N, Poole S, Mistry Y, Lachmann HJ, Gillmore JD, et al. Infusion of pharmaceutical-grade natural human C-reactive protein is not proinflammatory in healthy adult human volunteers. Circulation research. 2014;114(4):672-6.

37- Wiklund FE, Bennet AM, Magnusson PK, Eriksson UK, Lindmark F, Wu L, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. Aging cell. 2010;9(6):1057-64.

38- Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARIStOTLE) trial. Circulation. 2014;130(21):1847-58.

39- Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. Current heart failure reports. 2012;9(4):337-45.

40- Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. Nature medicine. 2011;17(5):581-8.

41- Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. Circulation. 2011;123(19):2101-10.

42- Eggers KM, Kempf T, Larsson A, Lindahl B, Venge P, Wallentin L, et al. Evaluation of Temporal Changes in Cardiovascular Biomarker Concentrations Improves Risk Prediction in an Elderly Population from the Community. Clinical chemistry. 2016;62(3):485-93.

43- Cotter G, Voors AA, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. European journal of heart failure. 2015;17(11):1133-43.

44- Ho JE, Mahajan A, Chen MH, Larson MG, McCabe EL, Ghorbani A, et al. Clinical and genetic correlates of growth differentiation factor 15 in the community. Clinical chemistry. 2012;58(11):1582-91.

45- Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-St-elevation acute coronary syndrome. Circulation. 2007;115(8):962-71.

46- Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

meta-analysis. Jama. 2005;294(14):1799-809.

47- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. The New England journal of medicine. 2012;367(14):1310-20.

48- Appiah D, Schreiner PJ, MacLehose RF, Folsom AR. Association of Plasma γ' Fibrinogen With Incident Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2015;35(12):2700-6.

49- Becatti M, Marcucci R, Bruschi G, Taddei N, Bani D, Gori AM, et al. Oxidative modification of fibrinogen is associated with altered function and structure in the subacute phase of myocardial infarction. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2014;34(7):1355-61.

50- Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. Diabetes. 2014;63(3):976-81.

51- Jin YL, Zhu T, Xu L, Zhang WS, Liu B, Jiang CQ, et al. Uric acid levels, even in the normal range, are associated with increased cardiovascular risk: the Guangzhou Biobank Cohort Study. International journal of cardiology. 2013;168(3):2238-41.

52- Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. British journal of obstetrics and gynaecology. 1996;103(5):407-12.

53- Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E, Oxvig C, Conover CA, Christiansen M, et al. Pregnancy-associated plasma protein-a is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques: a link between inflammation and cerebrovascular events. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(11):2201-11.

54- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(2):229-37.

55- Lund J, Qin QP, Ilva T, Nikus K, Eskola M, Porela P, et al. Pregnancy-associated plasma protein A: a biomarker in acute St-elevation myocardial infarction (StEMI). Annals of medicine. 2006;38(3):221-8.

56- Bonaca MP, Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy SA, Chamberlin JS, et al. Prospective evaluation of pregnancy-associated plasma protein-a and outcomes in patients with acute coronary syndromes. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(4):332-8.

57- Wu XF, Yang M, Qu AJ, Mintz GS, Yang Y, Shang YP, et al. Level of Pregnancy-associated Plasma Protein-A Correlates With Coronary Thin-cap Fibroatheroma Burden in Patients With Coronary Artery Disease: Novel Findings From 3-Vessel Virtual Histology Intravascular Ultrasound Assessment. Medicine. 2016;95(3):e2563.

58- Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2005;25(6):1102-11.

59- Yunoki K, Naruko T, Inaba M, Inoue T, Nakagawa M, Sugioka K, et al. Gender-specific correlation between plasma myeloperoxidase levels and serum high-density lipoprotein-associated paraoxonase-1 levels in patients with stable and unstable coronary artery disease. Atherosclerosis. 2013;231(2):308-14.

60- Nicholls SJ, Tang WH, Brennan D, Brennan ML, Mann S, Nissen SE, et al. Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain. Clinical chemistry. 2011;57(12):1762-70.

61- Khan AA, Alsahli MA, Rahmani AH. Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. Medical sciences (Basel, Switzerland). 2018;6(2).

62- Newby AC. Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: A persuasive concept waiting for clinical translation. Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology. 2015;44-46:157-66.

63- Gu W, Liu W, Yang X, Yuan X, Tian Y, Meng R, et al. Cutis laxa: analysis of metalloproteinases and extracellular matrix expression by immunohistochemistry and histochemistry. European journal of dermatology: EJD. 2011;21(5):717-21.

64- Kelly D, Khan SQ, Thompson M, Cockerill G, Ng LL, Samani N, et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction. European heart journal. 2008;29(17):2116-24.

65- Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(4):266-72.

66- Li J, Wang Y, Lin J, Wang D, Wang A, Zhao X, et al. Soluble CD40L Is a Useful Marker to Predict Future Strokes in Patients With Minor Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke. 2015;46(7):1990-2.

67- Schnabel RB, Yin X, Larson MG, Yamamoto JF, Fontes JD, Kathiresan S, et al. Multiple inflammatory biomarkers in relation to cardiovascular events and mortality in the community. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2013;33(7):1728-33.

68- Plaikner M, Peer A, Falkensammer G, Schmidauer C, Pechlaner C, Griesmacher A, et al. Lack of association of soluble CD40 ligand with the presence of acute myocardial infarction or ischemic stroke in the emergency department. Clinical chemistry. 2009;55(1):175-8.

69- Liebetrau C, Hoffmann J, Dörr O, Gaede L, Blumenstein J, Biermann H, et al. Release kinetics of inflammatory biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. Circulation research. 2015;116(5):867-75.

70- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clinical chemistry. 2006;52(1):112-9.

71- Bolignano D, Cabassi A, Fiaccadori E, Ghigo E, Pasquali R, Peracino A, et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2014;52(10):1447-56.

72- Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. Neuro endocrinology letters. 2008;29(3):341-6.

73- Tasevska I, Enhörning S, Persson M, Nilsson PM, Melander O. Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality. Heart (British Cardiac Society). 2016;102(2):127-32.

74- Boeckel JN, Oppermann J, Anadol R, Fichtlscherer S, Zeiher AM, Keller T. Analyzing the Release of Copeptin from the Heart in Acute Myocardial Infarction Using a Transcoronary Gradient Model. Scientific reports. 2016;6:20812.

75- Jougasaki M, Burnett JC, Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. Life sciences. 2000;66(10):855-72.

76- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. Clinical chemistry. 2005;51(10):1823-9.

77- van Oers JAH, Kluiters Y, Bons JAP, de Jongh M, Pouwels S, Ramnarain D, et al. Endothelium-associated biomarkers mid-regional proadrenomedullin and C-terminal proendothelin-1 have good ability to predict 28-day mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A prospective cohort study. Journal of critical care. 2021;66:173-80.

78- Bustamante A, García-Berrocoso T, Penalba A, Giralt D, Simats A, Muchada M, et al. Sepsis biomarkers reprofiling to predict stroke-associated infections. Journal of neuroimmunology. 2017;312:19-23.

79- Klip IT, Voors AA, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Squire I, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. Heart (British Cardiac Society). 2011;97(11):892-8.

80- Bahrmann P, Christ M, Hofner B, Bahrmann A, Achenbach S, Sieber CC, et al. Prognostic value of different biomarkers for cardiovascular death in unselected older patients in the emergency department. European heart journal Acute cardiovascular care. 2016;5(8):568-78.

81- Gottsäter M, Ford LB, Ostling G, Persson M, Nilsson PM, Melander O. Adrenomedullin is a marker of carotid plaques and intima-media thickness as well as brachial pulse pressure. Journal of hypertension. 2013;31(10):1959-65.

82- Neumann JT, Tzikas S, Funke-Kaiser A, Wilde S, Appelbaum S, Keller T, et al. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2013;228(2):451-9.

83- Haaf P, Twerenbold R, Reichlin T, Faoro J, Reiter M, Meune C, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin in the early evaluation of acute chest pain patients. International journal of cardiology. 2013;168(2):1048-55.

84- Cea LB. Natriuretic peptide family: new aspects. Current medicinal chemistry Cardiovascular and hematological agents. 2005;3(2):87-98.

85- Gauffin E, Chisalita SI, Engvall J, Nyström FH, Östgren CJ. Plasma mid-regional pro-atrial natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes independently of subclinical organ damage. Diabetes research and clinical practice. 2021;182:109095.

86- Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2004;42(8):942-4.

87- Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, Lazo M, Agarwal SK, Nambi V, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2016;133(7):631-8.

88- Daniels LB, Clopton P, deFilippi CR, Sanchez OA, Bahrami H, Lima JA, et al. Serial measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T for cardiovascular disease risk assessment in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). American heart journal. 2015;170(6):1170-83.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

89- Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble St2 receptor as a novel heart failure biomarker. Circulation. 2003;107(5):721-6.

90- Januzzi JL, Jr. St2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. Journal of cardiovascular translational research. 2013;6(4):493-500.

91- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein St2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity. 2005;23(5):479-90.

92- Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Scharnagl H, Silbernagel G, et al. Increased soluble St2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. Clinical chemistry. 2014;60(3):530-40.

93- Chen LQ, de Lemos JA, Das SR, Ayers CR, Rohatgi A. Soluble St2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: the Dallas Heart Study. Clinical chemistry. 2013;59(3):536-46.

94- Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, Tran K, Maisel AS. Association of St2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. American heart journal. 2010;160(4):721-8.

95- Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Role of St2 in non-St-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. Clinical chemistry. 2012;58(1):257-66.

96- mDavenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. Pharmacological reviews. 2016;68(2):357-418.

97- Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. Trends in cardiovascular medicine. 2020;30(1):1-8.

98- Perez AL, Grodin JL, Wu Y, Hernandez AF, Butler J, Metra M, et al. Increased mortality with elevated plasma endothelin-1 in acute heart failure: an ASCEND-HF biomarker substudy. European journal of heart failure. 2016;18(3):290-7.

99- MacKinnon AC, Liu X, Hadoke PW, Miller MR, Newby DE, Sethi T. Inhibition of galectin-3 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Glycobiology. 2013;23(6):654-63.

100- de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. Journal of internal medicine. 2012;272(1):55-64.

101- Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Azzolini M, et al. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2015;35(3):725-32.

102- Lisowska A, Knapp M, Tycińska A, Motybel E, Kamiński K, Święcki P, et al. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. Atherosclerosis. 2016;246:309-17.

103- Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. Biochimica et biophysica acta. 2006;1760(4):616-35.

104- Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society. 2010;99(5):323-8.

105- Yin QS, Shi B, Dong L, Bi L. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. Journal of geriatric cardiology: JGC. 2014;11(1):79-82.

106- Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. Circulation Heart failure. 2012;5(1):72-8.

107- Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. Circulation. 2007;116(8):954-60.

108- Geisberg CA, Wang G, Safa RN, Smith HM, Anderson B, Peng XY, et al. Circulating neuregulin-1β levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia. Coronary artery disease. 2011;22(8):577-82.

109- Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, Kotroyiannis I, Brili S, Vasiliadou K, et al. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). Heart and vessels. 2009;24(1):22-6.

110- Rivera M, Taléns-Visconti R, Sirera R, Bertomeu V, Salvador A, Cortés R, et al. Soluble TNF-alpha and interleukin-6 receptors in the urine of heart failure patients. Their clinical value and relationship with plasma levels. European journal of heart failure. 2004;6(7):877-82.

111- Wollert KC, Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart. Heart failure reviews. 2001;6(2):95-103.

112- Plenz G, Song ZF, Tjan TD, Koenig C, Baba HA, Erren M, et al. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. European journal of heart failure. 2001;3(4):415-21.

113- Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides TC, Deliargyris EN. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. American heart journal. 2001;141(3):435-8.

114- Pudil R, Tichý M, Andrýs C, Rehácek V, Bláha V, Vojácek J, et al. Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short- and long-term mortality in patients with acute heart failure. Acta medica (Hradec Kralove). 2010;53(4):225-8.

115- Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, et al. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2007;27(1):161-7.

116- Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. Circulation. 2004;110(16):2349-54.

117- 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.

118- Reiner MM, Khoury WE, Canales MB, Chmielewski RA, Patel K, Razzante MC, et al. Procalcitonin as a Biomarker for Predicting Amputation Level in Lower Extremity Infections. The Journal of foot and ankle surgery: official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons. 2017;56(3):484-91.

119- Hayashida K, Kondo Y, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Head-to-head comparison of procalcitonin and presepsin for the diagnosis of sepsis in critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2017;7(3):e014305.

120- Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. Emergency medicine journal: EMJ. 2008;25(4):205-9.

121- Rahman MM, Islam F, Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2022;12:903570.

122- Mansuri NM, Mann NK, Rizwan S, Mohamed AE, Elshafey AE, Khadka A, et al. Role of Gut Microbiome in Cardiovascular Events: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(12):e32465.

123- Rath S, Heidrich B, Pieper DH, Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. Microbiome. 2017;5(1):54.

124- Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2013;368(17):1575-84.

125- Fogelman AM. TMAO is both a biomarker and a renal toxin. Circulation research. 2015;116(3):396-7.

126- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. The Journal of emergency medicine. 2000;19(4):311-5.

127- Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. American heart journal. 2004;148(4):574-81.

128- Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Emergency medicine journal: EMJ. 2004;21(1):29-34.

129- Abadie JM, Blassingame CL, Bankson DD. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. Annals of clinical and laboratory science. 2005;35(1):66-72.

130- Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. American heart journal. 2006;152(2):253-62.

131- Cheng J, Zhou T, Liu C, Shapiro JP, Brauer MJ, Kiefer MC, et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. Science (New York, NY). 1994;263(5154):1759-62.

132- Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. Genomics. 1997;45(1):17-23.

133- Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. The Histochemical journal. 1999;31(7):433-41.

134- Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. Molecular cell. 2002;10(5):1033-43.

135- Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2008;52(3):395-9.

136- Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. European heart journal. 2009;30(10):1229-36.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

137- Damman K, Masson S, Hillege HL, Maggioni AP, Voors AA, Opasich C, et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. European heart journal. 2011;32(21):2705-12.

138- Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. European journal of internal medicine. 2018;52:8-12.

139- Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. Circulation. 2001;103(7):947-53.

140- Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Circulation. 2004;109(6):726-32.

141- Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. The New England journal of medicine. 2006;354(24):2552-63.

142- Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Vanhoutte PM, Krishnaswamy S, Xu A. Serum retinol-binding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women. PloS one. 2012;7(10):e48612.

143- Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. Mediators of inflammation. 2013;2013:152786.

144- Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, Kominami G, Kita T. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) as a sensitive and specific biomarker for acute coronary syndrome--comparison with other biomarkers. Journal of cardiology. 2010;56(2):159-65.

145- Wang XJ, Wang M. The S100 protein family and its application in cardiac diseases. World journal of emergency medicine. 2010;1(3):165-8.

146- Haidaris PJ, Francis CW, Sporn LA, Arvan DS, Collichio FA, Marder VJ. Megakaryocyte and hepatocyte origins of human fibrinogen biosynthesis exhibit hepatocyte-specific expression of gamma chain-variant polypeptides. Blood. 1989;74(2):743-50.

147- Barwari T, Joshi A, Mayr M. MicroRNAs in Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(23):2577-84.

148- Tijsen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. Circulation research. 2010;106(6):1035-9.

149- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. European heart journal. 2010;31(6):659-66.

150- Karakas M, Schulte C, Appelbaum S, Ojeda F, Lackner KJ, Münzel T, et al. Circulating microRNAs strongly predict cardiovascular death in patients with coronary artery disease-results from the large AtheroGene study. European heart journal. 2017;38(7):516-23.

151- Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, Drozdov I, Prokopi M, Renard JM, et al. Prospective study on circulating MicroRNAs and risk of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(4):290-9.

152- Idzikowska K, Zielińska M. Midregional pro-atrial natriuretic peptide, an important member of the natriuretic peptide family: potential role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. The Journal of international medical research. 2018;46(8):3017-29.

153- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European heart journal. 2012;33(13):1635-701.

154- Nelson MR, Tipney H, Painter JL, Shen J, Nicoletti P, Shen Y, et al. The support of human genetic evidence for approved drug indications. Nature genetics. 2015;47(8):856-60.

155- Zhan Y, Yu J, Ding R, Sun Y, Hu D. Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio, total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol ratio and low ankle brachial index in an elderly population. VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten. 2014;43(3):189-97.

156- Fekih O, Triki S, Hellara I, Neffati F, Rejeb J, Ommezzine A, et al. Can paraoxonase 1 polymorphisms (L55 M and Q192 R) protect children with type 1 diabetes against lipid abnormalities? Journal of clinical lipidology. 2014;8(3):249-55.

157- Shah SN, Ameja J. Efficacy of rosuvastatin in achieving target HDL, LDL, triglycerides and total cholesterol levels in type 2 diabetes mellitus (T2DM) with newly diagnosed dyslipidaemia: an open label, nonrandomised, non-interventional and observational study in India. The Journal of the Association of Physicians of India. 2013;61(10):721-6, 32.

158- Merino J, Masana L, Guijarro C, Ascaso J, Lagares M, Civeira F. [Recomendations for clinical use of food enriched phytosterols/phytostanols handling hypercholesterolemia]. Clinica e investigacion en arteriosclerosis: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis. 2014;26(3):147-58.

159- Hoogeveen EK, Geleijnse JM, Kromhout D, van't Sant P, Gemen EF, Kusters R, et al. No effect of n-3 fatty acids supplementation on NT-proBNP after myocardial infarction: the Alpha Omega Trial. European journal of preventive cardiology. 2015;22(5):648-55.

160- Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2012;414:215-24.

161- Tourdot BE, Ahmed I, Holinstat M. The emerging role of oxylipins in thrombosis and diabetes. Frontiers in pharmacology. 2014;4:176.

162- Nayeem MA. Role of oxylipins in cardiovascular diseases. Acta pharmacologica Sinica. 2018;39(7):1142-54.

163- Peetz D, Post F, Schinzel H, Schweigert R, Schollmayer C, Steinbach K, et al. Glycogen phosphorylase BB in acute coronary syndromes. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2005;43(12):1351-8.

164- Singh N, Rathore V, Mahat RK, Rastogi P. Glycogen Phosphorylase BB: A more Sensitive and Specific Marker than Other Cardiac Markers for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. Indian journal of clinical biochemistry: IJCB. 2018;33(3):356-60.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]