

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.031>

# 心肌肌球蛋白结合蛋白 C 在急性心肌梗死诊断中的研究进展

朱晓栋 综述 戴海龙, 尹小龙 审校

(云南省心血管疾病重点实验室, 昆明医科大学附属延安医院心血管内科, 昆明 650051)

**[摘要]** 急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)起病急、致死率高, 肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)因其灵敏度高、特异性强、AMI发病后在血液中出现时间较早, 成为诊断AMI生物标志物的“金标准”。心肌肌球蛋白结合蛋白C(cardiac myosin binding protein-C, cMyBP-C)是一种特殊的心肌肌小节蛋白, 近年来已成为心血管疾病的研究热点之一。国内外多项研究发现: cMyBP-C水平在AMI的早期即可升高, 具有作为一种新型心肌梗死生物标志物的潜能。

**[关键词]** 心肌肌球蛋白结合蛋白C; 肌钙蛋白; 急性心肌梗死; 生物标志物

## Research progress of cardiac myosin binding protein C in the diagnosis of acute myocardial infarction

ZHU Xiaodong, DAI Hailong, YIN Xiaolong

(Department of Cardiology, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Key Laboratory of Cardiovascular Disease of Yunnan Province, Kunming 650051, China)

**Abstract** Acute myocardial infarction (AMI) is characterized by acute onset and high mortality. Cardiac troponin (cTn) is characterized by its high sensitivity and specificity, and it appears in the blood earlier after the onset of AMI, so it has become the “gold standard” for the diagnosis of AMI biomarkers. Cardiac myosin binding protein C (cMyBP-C) is a kind of special myocardial sarcomere protein. In recent years, it has become one of the research hotspots in cardiovascular disease. Many studies at home and abroad have found that the level of cMyBP-C can be increased at the early stage of AMI, and has the potential as a new biomarker of AMI.

**Keywords** cardiac myosin binding protein C; cardiac troponin; acute myocardial infarction; biomarker

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是指动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂, 血栓形成, 血管闭塞, 冠状动脉血供急剧减少或中断, 使相应的心肌严重而持久的缺血, 造成心肌损伤

甚至坏死。其病死率高, 病因复杂, 发病率近年来逐年升高, 严重危及患者生命及健康, 突发的剧烈胸痛是AMI的主要症状, 并可伴有出汗、胸闷、恶心、呕吐和气促等其他症状。如果不及时

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-06

通信作者 (Corresponding author): 尹小龙, Email: 269534795@qq.com; 戴海龙, Email: 46944404@qq.com

基金项目 (Foundation item): 云南省自然科学基金 [2017FE467(-199)]; 云南省卫生科研项目 (2014NS215)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Yunnan Province [2017FE467(-199)] and Yunnan Provincial Health Scientific Research Project (2014 NS215), China.

诊断治疗将导致患者心功能严重受损,甚至导致心脏破裂、泵功能衰竭、恶性心律失常等,严重威胁患者生命健康。AMI目前诊断主要依赖于患者典型的临床表现、心电图的动态改变以及心肌损伤生物标志物的改变,但对于患者临床症状不典型、心电图改变不明显的非ST段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevated myocardial infarction, NSTEMI),需依赖于心肌损伤生物标志物的改变来确诊。

临床应用于诊断AMI的心肌酶源于半个多世纪以前,这期间世界卫生组织先后制定的心肌酶有不下5种<sup>[1]</sup>。从世界卫生组织第1个认定为AMI诊断生物标志物的天门冬氨酸氨基转移酶(AST),到后来的肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH),肌红蛋白(Myo),这几种生物标志物因其不具有心肌特异性,诊断AMI的特异性低,通常不作为单独诊断的依据。20世纪末,随着检测技术的不断发展和各国科学家的不断探究,肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)逐渐被发现,在2000年被确定为AMI血清标志物,并广泛应用于临床,逐渐被多项指南认定为诊断AMI的生物标志物的“金标准”<sup>[2-7]</sup>。心肌肌球蛋白结合蛋白C(cardiac myosin binding protein-C, cMyBP-C)即作为其中之一,具有更早期诊断AMI的潜力,有望成为新型的心肌梗死的生物标志物。

## 1 cTn 与 AMI

正常横纹肌由肌小节组成,每一个肌小节都由大量细肌丝和粗肌丝构成。cTn是细肌丝的组成蛋白之一,主要存在于细肌丝中的收缩调节蛋白中,由肌钙蛋白心肌肌钙蛋白T(cTnT)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)和心肌肌钙蛋白C(cTnC)组成。其中cTnT和cTnI具有心脏特异性,是目前诊断AMI的“金标准”。cTnI与肌动蛋白结合并抑制肌动蛋白-肌球蛋白的相互作用,其在AMI发病后3~12 h内即可测得,升高持续时间可长达10 d。cTnT与原肌球蛋白相结合,在AMI发病后3~12 h内即可升高,升高持续时间可长达2周。cTnT和cTnI在正常情况下的血清浓度非常低,当心肌细胞损伤时,可以快速持续释放入血,使得其血清浓度在损伤后一段时间内持续增高,增高浓度可达正常情况下的数百倍,对心肌损伤的敏感度极高<sup>[8]</sup>。至今为止,检测cTn的水平可达到皮克级,被称为高敏肌

钙蛋白(hs-cTn)<sup>[1]</sup>。欧洲心脏病学会(ESC)在2011年针对NSTEMI的患者,开始推荐检测其外周血中hs-cTn水平,以辅助诊断。在2015年新版指南中提出1 h以内hs-cTn水平快速诊断或排除NSTEMI的诊断流程。cTn, hs-cTn的出现大大提升了AMI诊断的敏感度,但仍有一定的假阳性存在,更早期诊断AMI仍是临床上面临的难题。

## 2 cMyBP-C

### 2.1 cMyBP-C 的生物学信息

cMyBP-C是由1 274个氨基酸组成的长度约为140.5 kD的蛋白质<sup>[9-10]</sup>,于1972年在一个美国纽约长岛的实验室研讨会上首次被报道,被命名为“C蛋白”,肌球蛋白结合蛋白自此逐渐成为国内外科学家研究的热点之一<sup>[11]</sup>。cMyBP-C是一种纤维相关的粗肌丝蛋白,它独特地定位于心肌肌小节中,能够通过动态的交叉桥相互作用调节收缩功能<sup>[12]</sup>。cMyBP-C通过肌球蛋白功能结合区,垂直连接在肌球蛋白粗纤维主干上,在肌小节的A带的2/3处形成7~9个间隔为43 nm的横纹结构<sup>[13-14]</sup>。MYBPC3基因编码cMyBP-C,其在心肌肌群中特异性的表达,区别于快慢骨骼肌肌群<sup>[15]</sup>,可特异地反应心肌变化情况。

### 2.2 cMyBP-C 与 AMI

#### 2.2.1 cMyBP-C 与 AMI 相关的分子学机制

cMyBP-C有17个磷酸化位点,其中“M-domain”被认为是该蛋白磷酸化活性最高的位点,包含Ser-273, Ser-282, Ser-302, Ser-307<sup>[16]</sup>。cMyBP-C的正常功能依赖于自身的磷酸化、去磷酸化机制,但是目前对于其分子机制的报道极少,Kensler等<sup>[17]</sup>研究认为:cMyBP-C在非磷酸化的情况下,能稳定粗丝上肌球蛋白头部高度有序的构象,而cMyBP-C的磷酸化则削弱了这种稳定性,使肌球蛋白头部紊乱,增加了其与细丝相互作用的可能性;他们还通过小鼠心肌梗死模型等一系列动物实验及质谱分析研究证明:在心肌梗死模型小鼠心肌肌小节M带上发现了钙离子依赖性蛋白水解酶切割位点,在其心脏组织检测中,可以检测到cMyBP-C的裂解片段,从而认为cMyBP-C是一种蛋白水解酶敏感度高的蛋白质,当钙离子依赖性蛋白水解酶被激活后,粗肌丝立即发生蛋白水解,cMyBP-C及其蛋白水解产物即可释放入血,

其浓度可在较短时间急剧升高。据文献[17-18]报道:AMI发生时,心肌血供减少,心肌缺血损伤,cMyBP-C通过其磷酸化位点的去磷酸化机制释放入血使其在血液中的浓度急骤升高,从而使血清cMyBP-C用于AMI的诊断成为可能。近期有研究<sup>[19]</sup>显示:在AMI发生后,cMyBP-C脱落入外周血后,通过刺激炎症反应等,产生一系列免疫反应,释放cMyBP-C-AAb,cMyBP-c-AAb片段的增加与ACS患者的心功能呈显著负相关,提示血清cMyBP-C-AAb可能与心功能障碍的发生相关,可作为评估ACS心功能恶化及预后不良的指标。

### 2.2.2 cMyBP-C 有作为新型 AMI 生物标志物的潜力

Govindan等<sup>[13,20]</sup>通过降低体外大鼠心室心肌组织氧应激的诱导与增加的cMyBP-C去磷酸化,发现在心肌损伤的1 s后即可检测到cMyBP-C及其碎片,半小时后,长度为40 kD的cMyBP-C片段也随着时间推移而释放。他们随后又检测AMI患者及健康人的外周血cMyBP-C的水平,发现与健康对照组 $[(22.3 \pm 2.4 \text{ ng/mL}, n=54)]$ 相比,AMI患者cMyBP-C的水平 $[(105.1 \pm 8.8) \text{ ng/mL}, n=65; P<0.001]$ 明显升高,其中24例具有非常高水平的cMyBP-C $[(116.5 \pm 13.3) \text{ ng/mL}]$ 。Kuster等<sup>[21]</sup>通过结扎猪冠状动脉左前降支,并检测其30 min至14 d中不同时间点外周血中cMyBP-C水平,发现cMyBP-C在心肌损伤的早期就被释放出来,与cTnI,cTnT等心肌蛋白相比,cMyBP-C在心肌损伤后30 min即可出现在其外周血中,3 h内可显著升高,峰值见于6 h后,cMyBP-C有作为一种超早期的生物标志物诊断心肌梗死的潜力。Baker等<sup>[22]</sup>通过收集心肌梗死患者发病至发病18 h内每2 h收集1次外周血,检测其中cMyBP-C及cTnT的含量发现,cMyBP-C出现、达峰、消失的时间均早于cTnT,推测其有早期鉴别和诊断心肌梗死的潜力。陈丽俐等<sup>[18]</sup>通过检测67例AMI患者外周血中cMyBP-C及cTnT的含量发现:在胸痛<4 h的患者外周血中,cMyBP-C含量明显升高,但血清cTnT升高不明显,通过ROC曲线分析显示cMyBP-C,cTnI鉴别诊断发病至入院时间<4 h的AMI患者与对照组的AUC分别为0.974与0.591,cMyBP-C灵敏度、特异度分别为78.9%与100.0%,他们认为cMyBP-C具有高特异性,是诊断早期AMI的敏感指标。顾遵才等<sup>[23]</sup>通过检测62例AMI患者及60例正常体检患者的外周血中cMyBP-C,cTnI,CK-MB和Myo的含量,通过相关性分析发现:AMI组患者cMyBP-C浓度与cTnI,

CK-MB和Myo浓度均存在正相关,发病时间<4 h的AMI患者入院时血清cMyBP-C浓度较对照组明显升高 $(P<0.05)$ ,而血清cTnI浓度与对照组比较差异无统计学意义 $(P>0.05)$ 。2017年,Kaier等<sup>[24]</sup>对cMyBP-C和心肌钙蛋白进行比较分析,cMyBP-C和cTn的诊断特性相似,而cMyBP-C在胸痛初发早期(3 h内)的诊断性较好,这与心肌坏死后早期心肌钙蛋白的释放的延迟有关;研究还发现cMyBP-C在早期排除AMI时也优于心肌钙蛋白,他们认为cMyBP-C可能是一种更新颖的用来评估和鉴别AMI患者的生物标志物。

### 3 结语

无论在动物模型还是临床研究中,cMyBP-C有望成为一种非常有潜力的、新型的AMI诊断的生物标志物<sup>[15,25]</sup>。但是目前国内外对cMyBP-C的研究尚不全面,其具体的释放动力学、循环动力学、清除动力学等尚不明确,检测方法暂不统一,暂时没有大规模商用的检测方法,cMyBP-C能否像“金标准”cTn一样广泛应用于临床,成为真正意义的心肌坏死标志物,仍需要更多的基础研究和临床研究来证实。综上,cMyBP-C可能是一种新型的、有潜力的心肌坏死标志物,有利于ACS的更早期诊断、早期治疗。

### 参考文献

1. 黄春才,柴艳芬. 新型心肌损伤标志物的急诊应用研究进展[J]. 中国急救医学, 2018, 38(5): 455-461.  
HUANG Chuncai, CHAI Yanfen. Research progress in old and new cardiac biomarkers in patients with acute chest pain[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2018, 38(5): 455-461.
2. 王仲坤,郑戈,张砾尹,等. 肌钙蛋白在非ACS急性心血管疾病中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(9): 1660-1663.  
WANG Zhongkun, ZHENG Ge, ZHANG Liyin, et al. The application of troponin in non-ACS acute cardiovascular disease[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2017, 21(9): 1660-1663.
3. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3): 959-969.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of

- myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2012, 126(16): 2020-2035.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.
  6. 潘柏申, 霍勇, 尚红. 高敏感方法检测心肌肌钙蛋白临床应用中国专家共识(2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(10): 899-904.  
PAN Boshen, HUO Yong, SHANG Hong. A high-sensitivity method for detecting the clinical application of cardiac troponin in the clinical application of Chinese experts[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2015, 54(10): 899-904.
  7. 中华医学会心血管病分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠状动脉综合征患者检测心肌肌钙蛋白的专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(16): 1212-1213.  
Chinese Society of Cardiology, Chinese Society of Laboratory Medicine. Expert consensus on cardiac troponin detection in patients with acute coronary syndrome[J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(16): 1212-1213.
  8. 张浩, 任国庆, 孙文文, 等. 检测和肌钙蛋白I对急性非ST段抬高型心肌梗死的早期诊断价值[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(19): 3096-3099.  
ZHANG Hao, REN Guoqing, SUN Wenwen, et al. Diagnosis value of copeptin and cTnI in early diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2014, 30(19): 3096-3099.
  9. Carrier L, Bonne G, Bährend E, et al. Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (MYBPC3) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 1997, 80(3): 427-434.
  10. Zong NC, Li H, Li H, et al. Integration of cardiac proteome biology and medicine by a specialized knowledgebase[J]. *Circ Res*, 2013, 113(9): 1043-1053.
  11. Lin B, Govindan S, et al. Cardiac myosin binding protein-C plays no regulatory role in skeletal muscle structure and function[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69671.
  12. Bunch TA, Lepak VC, Kanassatega RS, et al. N-terminal extension in cardiac myosin-binding protein C regulates myofilament binding[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 125: 140-148.
  13. Govindan S, Kuster DW, Lin B, et al. Increase in cardiac myosin binding protein-C plasma levels is a sensitive and cardiac-specific biomarker of myocardial infarction[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2013, 3(2): 60-70.
  14. Barefield D, Sadayappan S. Phosphorylation and function of cardiac myosin binding protein-C in health and disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(5): 866-875.
  15. Carrier L, Mearini G, Stathopoulou K, et al. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology[J]. *Gene*, 2015, 573(2): 188-197.
  16. Azuaje F, Devaux Y, Vausort M, et al. Transcriptional networks characterize ventricular dysfunction after myocardial infarction: a proof-of-concept investigation[J]. *J Biomed Inform*, 2010, 43(5): 812-819.
  17. Kensler RW, Craig R, Moss RL. Phosphorylation of cardiac myosin binding protein C releases myosin heads from the surface of cardiac thick filaments[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(8): E1355-E1364.
  18. 陈丽俐, 喻伟成, 熊海水, 等. 血清心脏型肌球蛋白结合蛋白C诊断急性心肌梗死的临床价值[J]. *实验与检验医学*, 2016, 34(3): 271-273.  
CHEN Lili, YU Weicheng, XIONG Haishui, et al. Clinical value of serum cardiac myosin-binding protein C in the diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Experimental and Laboratory Medicine*, 2016, 34(3): 271-273.
  19. Lynch TL, Kuster DWD, Gonzalez B, et al. Cardiac myosin binding protein-C autoantibodies are potential early indicators of cardiac dysfunction and patient outcome in acute coronary syndrome[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(2): 122-131.
  20. Govindan S, McElligott A, Muthusamy S, et al. Cardiac myosin binding protein-C is a potential diagnostic biomarker for myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(1): 154-164.
  21. Kuster DW, Cardenas-Ospina A, Miller L, et al. Release kinetics of circulating cardiac myosin binding protein-C following cardiac injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(4): H547-H556.
  22. Baker JO, Tyther R, Liebetrau C, et al. Cardiac myosin-binding protein C: a potential early biomarker of myocardial injury[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(3): 23.
  23. 顾遵才, 李勋, 王正忠, 等. 血清心脏肌球蛋白结合蛋白C检测在急性心肌梗死患者诊断中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(9): 954-958.  
GU Zuncai, LI Xun, WANG Zhengzhong, et al. Effects of serum cardiac myosin binding protein-C measurement in the diagnosis of patients with acute myocardial infarction[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2016, 24(9): 954-958.
  24. Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, et al. Direct comparison of

cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2017, 136(16): 1495-1508.

25. Tong CW, Dusio GF, Govindan S, et al. Usefulness of released cardiac myosin binding protein-C as a predictor of cardiovascular events[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(9): 1501-1507.

**本文引用:** 朱晓栋, 戴海龙, 尹小龙. 心肌肌球蛋白结合蛋白C在急性心肌梗死诊断中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(5): 1100-1104. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.031

**Cite this article as:** ZHU Xiaodong, DAI Hailong, YIN Xiaolong. Research progress of cardiac myosin binding protein C in the diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(5): 1100-1104. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.031