

cer Invest, 1998, 16: 45-49.

[16] Eiji H, Kikuo N, Miho K, et al. Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer [J]. J Urol, 1996, 156: 1964-1968.

[17] Thomas H, Ted O, Judd W, et al. Comparison of

serum prostate specific membrane antigen, prostat specific antigen, and free prostate specific antigen level in radical prostatectomy patients [J]. J Urol, 1997, 42: 107-114.

Prostate specific antigen and its clinical application

XU Yang

(Department of Nuclear Medicine, Cancer Institute Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100021, China)

Abstract Prostate-Specific Antigen (PSA), a serine proteases, is a glycoprotein consisting of a single polypeptide chain. Secreted exclusively by epithelial cells of the prostate gland, PSA is found largely in seminal plasma. Only a small amount of PSA can be found in normal serum. Serum PSA levels are found to be, considerably increased in prostate cancer patients. A number of studies on PSA have made great achievement on its biochemistry, analytical method and clinical application. PSA as one of the most important tumor marker, is used to help diagnosis and monitor the therapeutic efficacy of prostate cancer.

Key words Prostate-specific antigen; prostate neoplasia; tumor marker

文章编号: 1001-098X(2000)05-0205-05

心肌肌钙蛋白 T及其在某些心脏疾患中的应用

李波

(中国医学科学院 中国协和医科大学放射医学研究所, 天津 300192)

摘要: 心肌肌钙蛋白(cTnT)作为心肌肌钙蛋白的一种亚型,在血清中的浓度变化与某些心脏疾患的诊断、病情危重程度的评价及预后的判断有密切关系,并在其中的某些方面已成为一种独立的生化指标,对临床诊断和治疗具有明确指导意义。有关它的检测方法也相应得到了发展和创新,但它的理化特性及临床应用尚存在未明确的部分,值得进一步研究。

关键词: 心肌肌钙蛋白 T; 心肌损伤; 急性心肌梗死; 不稳定心绞痛; 诊断; 预后

中图分类号: R446.1 **文献标识码:** A

1 引言

心肌肌钙蛋白是心脏内与心肌兴奋-收缩耦联相关的一类蛋白。它包括三个亚单位: cTnT(心肌肌钙蛋白 T)、cTnI(心肌肌钙蛋白 I)、cTnC(心肌肌钙蛋白 C),其中 cTnT的分子量约为 37ku,在心肌细胞中主要起调节作用,它可将肌钙蛋白复合体与原肌球蛋白连接起来,并将受 Ca^{2+} 诱导产生的构型变

化通过 cTnC传给细肌丝,从而引起肌肉的进一步收缩^[1]。研究表明^[2]: cTnT具有细胞质蛋白和结构蛋白两种形式,它在心肌细胞内绝大部分与 cTnI和 cTnC结合成肌钙蛋白复合物,只有很少部分游离于细胞质中,约占 cTnT在心肌中总量的 $6\% \pm 1.1\%$ 。但亦有报道提出, cTnT不仅结合于心肌细胞内,还结合于膈肌细胞内,结合比例约占其在心肌中总量的 20%^[3]。在心肌细胞膜完整的情况下, cTnT不能进入血循环,而当心肌细胞因缺血缺氧发生坏死时,它可通过破损的细胞膜弥散入间质,随之进入血管和淋巴管。在正常人的心肌中,每克蛋白约含 cTnT 12mg^[4],而血清中的 cTnT含量一般小于 0.2ng/mL。当急性心肌梗死(AMI)等心肌损伤发生后,它在血清中的浓度可持续升高至正常值的 30

收稿日期: 2000-03-09

作者简介: 李波(1974-),女,山西大同人,中国医学科学院 中国协和医科大学 放射医学研究所硕士研究生。

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目(993605211)

审校者: 中国医学科学院 中国协和医科大学 放射医学研究所 张良安

~ 40倍,其分子量又低于 CK(肌酸激酶)、CK-MB(肌酸激酶同工酶)等酶学指标,较易入血,所以许多研究认为,它是近年发展起来的一种高度灵敏、高度特异的反映心肌损伤的血清标志物,称它为检测心脏疾患的“金标准”。

2 cTnT对某些心脏疾患的诊断价值

2.1 急性心肌梗死(AMI)

当典型的AMI发作时,可通过明显的临床症状和特征ECG(心电图)变化直接进行诊断并给予治疗,但许多病人AMI早期发作时只有胸痛等不明显症状,必须依靠一些生化指标的变化来协助诊断。其中,cTnT相对于CK、CK-MB等指标而言,具有以下特点:(1)入血时间早,(2)灵敏度高,(3)在血中持续时间长,从病发后可持续升高数日。所以,cTnT在血清中的浓度变化对AMI的及时诊断和治疗很有价值。

研究发现,cTnT在AMI发生时呈动态变化,一般表现为双峰:第一峰主要出现于病发后24h,由cTnT的细胞质部分释放所致,梗死局部的血流状况影响峰值的时间与高低;第二峰出现于病发后第4天,由cTnT的结合部分释放所致,与心肌坏死范围有关,可反映梗死面积的大小。所以,cTnT还可作为判断冠脉再通和梗死面积大小的一项指标。目前,这方面已有多种具体数值标准的报道,但各有利弊,敏感性、特异性、准确性不能同时达到最佳,需不断进行临床实践和摸索。

2.2 不稳定心绞痛(UAR)

不稳定心绞痛是冠脉病变处于急骤变化中的一种表现,是发展为AMI以致猝死的高危症状,必须给予高度重视。Rebuzzi等^[5]曾对102例III B型UAR患者进行研究,发现血清cTnT值的变化对其诊断的特异性为92%,高于临床症状、ECG等指标,可作为一项独立的诊断指标。此外,临床上可通过cTnT值的变化将UAR患者分为高危和低危两种。研究发现,具有高cTnT值的UAR患者比cTnT值正常者发展为AMI的可能性高5倍^[6],需对此类患者进行密切监护。目前又有研究提出,cTnT还可用于指导UAR的治疗^[7],其浓度变化有助于临床医生选择最佳治疗方案。

2.3 新生儿心肌损伤

cTnT在血清中的浓度变化有助于新生儿心脏疾患的早期诊断和治疗。Ranteghini等^[8]分别对三

组不同孕周、不同发病情况的新生儿进行研究,发现在所有梗死性心脏病变的婴儿体内cTnT均升高,其中4例高cTnT($> 0.70\text{ng/mL}$)的患儿中,有2例死亡,另外2例45d后血清cTnT浓度仍在成人范围内。所以,血清cTnT浓度可能成为新生儿可疑心脏病变的一个诊断指标。Samuel^[9]在心脏移植、心脏手术所引起的心肌损伤、阿霉素化疗中毒等方面对儿童的影响这一研究中提出,临床诊断和实验室的检测结果应与cTnT值的变化相结合,才具有更准确的应用价值。

2.4 诊断灵敏性和特异性

由于患者个体间的差异、诊断标准的不同以及采样间隔不同等因素,造成了诊断灵敏性也存在差异。但总体上,cTnT对心肌损伤的诊断灵敏度较高,是一项很有效的指标。有报道提出,通过测定502例可疑心肌局部缺血患者所提供的连续血样中的cTnT最大含量,发现对于有Q波或无Q波出现的上述患者,用cTnT诊断的灵敏性为100%,特异性为99%^[10]。亦有研究提出,因为肌球蛋白在心肌损伤发生后2h灵敏性和特异性可达90%以上,所以cTnT可与肌球蛋白结合起来作为判断心肌损伤的最佳组合^[7]。

虽然在不同种属间cTnT的氨基酸排列顺序具有高度同源性($> 70\%$),但它与骨骼肌肌钙蛋白(sTnT)的同源性却很低,这是由于二者的基因编码序列各不相同,所以一直认为cTnT具有独特的一级结构,是一种心肌特异性抗原。但随着研究深入,有人发现,在肾衰患者和多肌症、肌营养不良患者的骨骼肌内,cTnT值亦有升高而患者并无心肌受损的迹象^[1,11],由此对cTnT在心肌中的特异性便提出疑问,有人推测是由于上述患者确实存在心脏疾患,只是用目前的方法无法检测到而已,例如尿毒症患者cTnT值的一个快速升高,可能预示着存在急性心肌损伤;也有人认为是由于对cTnT检测的方法不够准确,以至与sTnT发生交叉反应而引起了假阳性。Daylily等^[3]提出,在糖尿病晚期伴发慢性肾衰的患者体内,因高糖血症而含有带糖基的终产物,可刺激cTnT基因在非心肌细胞内重新表达,并影响其细胞膜的完整性。这些深入研究促进了cTnT检测方法的革新。

3 cTnT对病情危重程度及预后的判断

cTnT一直被认为是诊断心肌损伤的一个指

标,但在进行非心脏手术且无严重心肌缺血症状的病人血清中,发现有 cTnT 值升高,为此 Francisco 等^[12]研究了 722 例具有上述情况的患者,发现与 cTnT 值 $< 0.1 \text{ ng/mL}$ 的患者相比, cTnT 值升高者存在发生心脏疾患的可能性,这些病人有可能被误认为假阳性而未予重视,其实他们很可能在术后不久就出现心肌局部缺血等症状。cTnT 可作为判断术后 6 个月内心脏预后情况的一个指标

临床上应用较多的另一有关心肌损伤的检测指标为 cTnI, cTnT 与其相比有独特的应用价值

Christenson 等^[13]在受检的 770 例有心肌局部缺血症状的病人中发现,有 66 例 cTnT 呈阳性而 cTnI 呈阴性,8 例反之;在 30d 内 66 例中有 5 例死亡,8 例中无一人死亡。与 cTnI 相比,对于急性冠脉病患者 30d 内死亡预测, cTnT 能提供更多的信息。对于 30% ~ 40% UAR 患者,若 cTnT 值 $\geq 0.1 \mu\text{g/L}$, 则预示着存在微小心肌损伤且预后不良^[10]。由此可见, cTnT 对于急性冠脉病变是一项有力的判断病情发展和预后的指标

4 cTnT 检测方法的发展

1987 年, Cummins 等^[14]首先报道通过测定血中 cTnT 浓度来诊断 AMI。1989 年, Katus 等^[15]建立了人 cTnT 一步夹心免疫测定法,该方法中, cTnT 作为被测抗原,与一种从羊体内提取出来的高亲和力的多克隆抗体结合并固定在固相上,然后用标记着过氧化物酶的单克隆抗体及相应底物来识别,检测范围为 $0.5 \sim 25 \mu\text{g/L}$ 。1992 年, Katus 等^[16]又建立了一种更为敏感的 ELISA(酶联免疫吸附试验)检测方法,该方法建立在夹心反应的基础上,采用了两种 TnT(肌钙蛋白 T)单克隆抗体,其中 M7 与生物素结合,作为捕捉抗体, 1B10 与辣根过氧化物酶结合作为标记抗体,整个反应在室温下持续 90min,检测范围为 $0.1 \sim 15 \mu\text{g/L}$,但无法排除与 sTnT 产生交叉反应的可能。1995 年, Katus 等^[17]对该检测方法进行改良,使试验时间缩短至 45min,并将 1B10 替换为 M7 作为标记抗体,同时利用 M11.7 与生物素结合作为捕捉抗体, M7 与 M11.7 均为 cTnT 的特异性单克隆抗体。该方法的灵敏度为 $0.03 \mu\text{g/L}$ ^[17]。据 Müller-Bardorff^[18]统计,利用该法测定 43 名马拉松运动员和 24 例伴高 CK 值的横纹肌溶解病人的血清 cTnT 值,无一例与纯化的 sTnT 发生交叉反应,在 4 955 例未患心肌损伤的患者血

清中,有 99.6% 患者的 cTnT $< 0.010 \mu\text{g/L}$ 。他们认为,该法大大提高了 cTnT 的检测特异性,可以在有严重骨骼肌损伤的情况下,将心肌与骨骼肌损伤的病人区分开。但用该法仍可检测到肾衰和肌营养不良患者血清的高 cTnT 值,而他们并无心肌损伤的迹象,对此未有很好的解释。而 Ricchiuti 等^[19]提出:利用该法,他们确实在慢性肾脏疾病(CRD)患者的骨骼肌内发现存在着 cTnT 亚型,但考虑到 M7 和 M11.7 所能识别的 cTnT 表位及存在于骨骼肌中的 cTnT 具体类型,他们认为用该法无法检测到弥散入血的来源于骨骼肌的 cTnT,所以以前实验中 CRD 患者血清中的高 cTnT 值一定来源于心脏。Müller-Bardorff 等^[20]报道了一种非酶学的 cTnT 检测方法,过程仅需 20min,该法亦采用了 M7-1B10 两种抗体,但 M7 被金颗粒标记用作标记抗体, 1B10 与生物素结合,作为捕捉抗体,它们与一些缓冲物质结合于一张测试纸上,该试纸与一测试池相接,当待测血液与测试池相接触后,血中的 cTnT 便弥散至试纸上与 1B10-M7 等结合形成免疫复合物,可根据 M7 所结合的金颗粒在试纸上呈现出紫色条带的数目来判断是否阳性,其检测极限为 $0.18 \mu\text{g/L}$,与 sTnT 的交叉反应率为 0.5%。通过大量临床病例分析,认为该方法的诊断效率完全可与 cTnT 的 ELIA 检测方法相比。Christenson 等^[21]以 $0.2 \mu\text{g/L}$ 作为标准,将两种方法在 643 例心肌损伤患者的检测中进行了比较,发现二者的诊断一致性为 90% ~ 95%;肾衰患者除外,只有 77.9% 的一致性;对于所有研究的病例,二者一致性为 90%。由于这一方法检测结果是可视的,且持续时间较短,所以很适用于临床检测。该方法亦经历了几次改良,1999 年, Müller-Bardorff^[22]报道用 M11.7 来替换 1B10 并与金颗粒结合,可将检测极限提高至 $0.1 \mu\text{g/L}$,且与 sTnT 的交叉反应率 $< 0.02\%$,而检测时间缩至 12min,更加有利于心脏疾病病人的床旁检查。相信随着对 cTnT 研究的不断深入,会有更加快速、灵敏、完善的检测方法问世。

5 结语

cTnT 作为具有一定特异性和灵敏度的检测指标,对于某些心脏疾患的诊断、病情危重程度的评价及预后判断均有一定的指导意义,尤其对于 AMI 和 UAR 患者,具有较明确的临床应用价值。虽然它的理化特性、检测方法和临床应用中的一些疑问尚未

有定论,相信随着检测技术的更新,理论水平的提高,这些方面会发掘出更多、更新的成果来。

参考文献:

- [1] Bodor GS, Survant L, Voss EM, et al. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle [J]. *Clin Chem*, 1997, 43(3): 476-484.
- [2] Katus HA, Remppis A, Scheffold T, et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 1991, 67: 1360.
- [3] Daylily SO, Andrew AH. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients [J]. *Clin Chem*, 1998, 44(7): 1410-1416.
- [4] Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, et al. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1995, 119: 799-806.
- [5] Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82: 715-719.
- [6] Wu AH. Cardiac markers from enzymes to proteins, diagnosis to prognosis, laboratory to bedside [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 1999, 29(1): 18-23.
- [7] Agrawal Bhuw nesh. The use of cardiac markers in acute coronary syndromes [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1999, 59(S230): 50-59.
- [8] Panteghini M, Agnoletti G, Pagalli F, et al. Cardiac troponin T in serum as marker for myocardial injury in newborns [J]. *Clin Chem*, 1997, 43(8): 1455-1457.
- [9] Samuel K. Biochemical markers of myocardial injury in children [J]. *Circulation*, 1997, 96(8): 2496-2497.
- [10] Gerhardt W, Ljungdahl L. Troponin T A sensitive and specific diagnostic and prognostic marker of myocardial damage [J]. *Clin Chim Acta*, 1998, 272: 47-57.
- [11] Haller C, Zehelein J, Remppis A, et al. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease absence of expression in truncal skeletal muscle [J]. *Clin Chem*, 1998, 44(5): 930-938.
- [12] Francisco LJ, Goldman L, David BS, et al. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data [J]. *Am Coll Cardiol*, 1997, 29: 1241-1245.
- [13] Christenson RH, Duh SH, Newby LK, et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I relative values in short-time risk stratification of patients with acute coronary syndromes [J]. *Clin Chem*, 1998, 44(3): 494-501.
- [14] Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac specific I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 1987, 113: 1333.
- [15] Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1989, 21: 1349.
- [16] Katus HA, Looser S, Hallermayer K, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T [J]. *Clin Chem*, 1992, 38(3): 386.
- [17] Katus HA, Müller-Bardorff M, Hallermayer, et al. The second generation of the cardiac troponin T elisa improved specificity [J]. *Clin Chem*, 1995, 41(6): s79.
- [18] Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schö der A, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation [J]. *Clin Chem*, 1997, 43(3): 458-466.
- [19] Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim [J]. *Clin Chem*, 1998, 44(9): 1919-1924.
- [20] Müller-Bardorff M, Freitag H, Scheffold T, et al. Development and characterization of a rapid assay for bedside determination of cardiac troponin T [J]. *Circulation*, 1995, 92(10): 2869-2875.
- [21] Christenson RH, Fitzgerald RL, Luamochs, et al. Characteristics of a 20-minute whole blood rapid assay for cardiac troponin T [J]. *Clin Biochem*, 1997, 30(1): 27-33.
- [22] Müller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M, et al. Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method to centralized laboratory testing [J]. *Clin Chem*, 1999, 45(7): 1002-1008.

The study of cardiac troponin T and clinical utilization in some myocardial diseases

LI Bo

*(The Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences,
Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)*

Abstract Cardiac troponin T (cTnT) is one of the subunits of troponin T. The change of its concentration in the serum has great relation with the diagnosis of some myocardial diseases. cTnT is also a powerful prognostic marker for risk stratification in acute coronary syndromes. The analytical methods of cTnT have been innovating from

1980s. There are still some unclears in the character and application of cTnT. We should make deep research.

Key words cardiac troponin T; myocardial injury; acute myocardial infarction; unstable angina

文章编号: 1001-098X(2000)05-0209-04

¹³C-尿素呼气试验技术改进及对幽门螺杆菌感染的诊断

王 冰

(上海同济大学医学院附属同济医院核医学科,上海 200065)

摘要: ¹³C-尿素呼气试验(¹³C-UBT)是诊断幽门螺杆菌(Hp)感染的重要方法之一。它具有无毒、无创伤、准确、快速等优点,但检测价格昂贵的问题一直阻碍着该方法的推广。近年来,研究人员在保证诊断灵敏度及特异性的前提下,对¹³C-UBT进行了多方面的改进,如新型价廉的检测仪器,低剂量¹³C-尿素胶囊的应用,试验餐的改良及检测时间的缩短等,降低了检测成本,大大推动了¹³C-UBT的更广泛应用。

关键词: ¹³C-尿素呼气试验; 幽门螺杆菌

中图分类号: R377; R443.6 **文献标识码:** A

自从1982年 Marshall和 Warren从慢性活动性胃炎病人的胃粘膜中分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)之后, Hp与上消化道疾病之间的关系倍受关注。现已确认其是慢性胃炎的主要致病因子,且与消化性溃疡的发病密切相关,根除 Hp之后可以显著降低或防止溃疡复发。此外, Hp与胃粘膜相关性淋巴样组织恶性淋巴瘤、胃腺癌的关系也十分密切。因此, Hp的检测对尽早发现及治疗 Hp感染者十分重要。

Marshall等分离出 Hp后不久,又开发了 Warthin-Starry 银染等组织染色技术。其后,相继发明了多种检测技术,根据检测原理其可分为微生物学方法、血清学方法、尿素酶依赖技术、形态学方法和基因诊断等五大类^[1]。由于形态学、微生物学及分子生物学技术均为胃镜依赖方法,因此难以常规诊断手段进行推广;血清学方法因 Hp感染数周后血中才出现特异性抗体, Hp根除后抗体可长时间(>6个月)维持阳性水平,且 Hp阴性者血中亦可存在交叉反应性抗体,因而不能用于临床诊断;尿素酶依赖技术因其无创、简便及准确而成为目前最重要的无创伤诊断 Hp感染的方法之一。

1 ¹³C-尿素呼气试验原理及发展

尿素酶是人和动物胃肠道及泌尿道感染中常见的酶。幽门螺杆菌亦可产生尿素酶,且其活性在已发现的细菌尿素酶中最强,是 Hp的重要定植和致病因子。它可分解胃液中的尿素产生 CO₂和 NH₃。CO₂经胃粘膜扩散入血后由呼吸道呼出,根据此原理, Graham DY等^[2]在1987年发明了¹³C-尿素呼气试验(¹³C-urea breath test, ¹³C-UBT)。1988年, Marshall等用¹⁴C取代¹³C,建立了¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-BUT)。这两种方法均是受检者口服¹³C-尿素或¹⁴C-尿素,通过测定受检者呼出¹³CO₂或¹⁴CO₂的丰度,即¹³CO₂/¹²CO₂或¹⁴CO₂/¹²CO₂的比例,来进行 Hp感染检测。¹⁴C-UBT的优点是价格便宜,检测快速(可根据口服¹⁴C-尿素胶囊10 min的呼气样本测得准确结果),无需试验餐,可应用相对便宜的液体闪烁仪进行测定。但是,¹⁴C是放射性核素,虽然目前的用量已降至37k Bq次,其放射性近似每日受照的天然本底,但对于进行大量检测的实验中心或存储、处理放射性物质的中心以及运输过程,则仍可能存在放射性污染。相反,¹³C为稳定性核素,¹³C-UBT可以安全地用于儿童及怀孕妇女,并可以在短时间内重复检查。另外,其呼气标本可以邮寄,这样就有利于扩大受检的区域。但是,其最大的缺点是¹³C-尿素相对于¹⁴C-尿素价格较贵,并且需要昂贵的质谱仪进行测定。近年来,在保证检测准确性的前提下,

收稿日期: 2000-01-09

作者简介: 王 冰(1972-),女,河北泊头市人,上海同济大学医学院附属同济医院核医学科 住院医师,硕士,主要研究稳定核素的临床应用。

审校者: 上海第二医科大学附属新华医院核医学科 吴继琼
上海同济大学医学院附属同济医院核医学科 刘 健