

- 17 Corey MJ, Kinders RJ, Brown LG, et al. A very sensitive coupled luminescent assay for cytotoxicity, and complement-mediated lysis[J]. Immunol Methods, 1997, 207(1): 43- 51.
- 18 Shichiri M, Kato H, Doi M, et al. Induction of Max by adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide antagonizes endothelial apoptosis [J]. Mol Endocrinol, 1999, 13(8): 1353- 1363.
- 19 Hague S, Zhang L, Oehler MK, et al. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with Uterine leiomyoma vascular density[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(7): 2808- 2814.
- 20 Zhao Y, Hague S, Manek S, et al. PCR display identifies tamoxifen induction of the novel angiogenic factor adrenomedullin by a non estrogenic mechanism in the human endometrium[J]. Oncogene, 1998, 16(3): 409- 415.

(收稿日期: 2004- 06- 22)

文章编号: 1001-098X(2004)05-0216-04

心肌损伤标志物的应用及临床意义

陈冀莹

摘要 心肌损伤标志物在心肌损伤和急性心肌梗死的诊断方面起到重要作用。寻找和筛选灵敏、特异、早期的心肌损伤标志物和简便、快捷、灵敏的检测分析方法, 一直是该领域的重要研究内容。目前, 快速检测心肌标志物的床旁检测方法有很多, 这些方法在心肌损伤的诊断及治疗中起着枢纽作用。

关键词 心肌损伤标志物; 肌钙蛋白; 心肌损伤

中图分类号 R446.1 文献标识码 A

The application and clinical value of markers of myocardial damage

CHEN Ji-ying

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

Abstract Cardiac markers are presently a hot topic of studying. They now have a major role for diagnosis myocardial damage and acute myocardial infarction. It is important to search and screen a sensitive, specific and early markers of myocardial damage. The quick, accurate and sensitive assay methodology is still an important research in this field. Therefore rapid multi-analyte point-of-care tests have facilitated the use of cardiac markers for clinical management and guidance of therapy.

Key words cardiac markers; troponin; myocardial damage

心肌损伤标志物在心肌损伤和急性心肌梗死的诊断中具有重要的价值。随着对心肌损伤标志物的深入研究和长期的临床应用结果显示, 以前常用的标志物如门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶及其同工酶等存在许多缺陷和不足, 特异性不强是其最主要的缺点, 在早期诊断和灵敏度方面也不理想, 已呈现出逐渐被新的标志物所取代的趋势。目前常用的是采用免疫学技术测定血清肌红蛋白、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB) 质量、人心肌脂肪酸结合蛋白

(human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein, hFABP)等, 它们在诊断心肌损伤方面价值更高。

作为理想的心肌损伤标志物应具有高度的心肌特异性和敏感性, 能检测早期心肌损伤, 窗口期长, 能很快从血中清除, 且能作为复发诊断的指标等。由于单一标志物不能满足以上所有条件, 所以应把多种心肌损伤标志物结合起来用于临床诊断。

1 急性心肌梗死的标志物

1.1 肌红蛋白

肌红蛋白是存在于心肌和骨骼肌细胞质中的亚铁血红蛋白, 在急性心肌梗死发病后 1~3h 可升

作者单位: 300192 天津, 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所

高, 6~9h 达峰值, 18~30h 恢复正常, 是心肌损伤中最早升高的标志物之一, 具有高度敏感性。肌红蛋白阴性有助于排除急性心肌梗死的诊断, 它的阴性预测值可达 96%, 早期诊断急性心肌梗死时同时考虑患者的临床病史和心电图可使肌红蛋白的诊断效率提高。此外, 肌红蛋白的检测还有助于评估再梗死的发生率。但是, 骨骼肌损伤时, 肌红蛋白亦可升高。

1.2 CK-MB

急性心肌梗死发作后 4~6h, CK-MB 在血中水平开始升高, 但 8~12h 才有更高的检测灵敏度, 且在骨骼肌损伤时也可异常升高。在急性心肌梗死的评估中, 尽管 CK-MB 质量分析法一直是一个合理而且有用的方法, 但 CK-MB 并不是一个早期和特异的心肌损伤标志物, 因此欧洲心脏病学会和美国心脏病学会一致同意重新定义心肌梗死, 把 cTn 和 CK-MB 的升高作为诊断标准之一^[1]。检测 CK-MB 可显示心肌梗死范围及预后结果, 还可用于诊断再梗死及检测再灌注^[2]。

1.3 cTn

cTn 是一种心肌特异性蛋白, 在急性心肌梗死发生后 4~12h 即有明显升高, 持续 4~10 d, 对心肌损伤的灵敏度和特异性都很高, 是目前诊断急性心肌梗死的较好生化标志物。cTn 特别有利于诊断迟发性急性心肌梗死和不稳定性心绞痛, 可用于急性冠状动脉综合征患者危险性的评估以及预后判断, 评估急性心肌梗死治疗后是否出现再灌注, 但由于 cTn 具有相当长的血中停留时间, 不适于估计再梗死^[2]。cTn 可用于估计心肌缺血损伤面积并对微小心肌损伤有极高的灵敏度。此外, 对急性冠状动脉综合征患者行经皮腔内冠状动脉成形术后 48h, cTnI 再次升高且伴有多尿将是预测患者术后 6 个月内死亡率的指标^[3]。研究表明, 在对急性心肌梗死的诊断方面, cTnT 和 cTnI 无显著差异, 但 cTnT 可在肾功能衰竭和多种肌疾病中有非特异性升高, 因此 cTnI 比 cTnT 有较高的特异性。

1.4 hFABP

hFABP 是低分子质量的蛋白, 在急性心肌梗死发作后的 3h 明显升高, 4h 达到高峰, 可持续 36h。像肌红蛋白一样, hFABP 在心肌和骨骼肌都有存在, hFABP 在心肌中的含量是骨骼肌的 10 倍, 而肌红蛋白在骨骼肌中的含量是心肌的 2 倍, 因此

hFABP 有较高的心肌特异性。对早期鉴别心肌损伤特别是在急性心肌缺血发作的 6h 内, cTn 并不敏感, 且 cTn 在血中相对下降较慢, 故不能有效地鉴别发作时间和早期复发的心肌缺血^[4], 而 hFABP 在早期检测缺血性心肌坏死方面优于 CK-MB 或 cTn^[5]。在胸痛发作后 6h 内检测血液中 hFABP, 可用于指导诊断被怀疑急性冠状动脉综合征的患者, 也可用于早期危险分层以决定随后一系列的治疗^[4]。

1.5 B 型心钠肽

B 型心钠肽是心室内压增加时由心肌细胞产生的多肽。其前体 B 型心钠肽前肽经酶解可产生两种产物: B 型心钠肽和氨基末端 B 型心钠肽前肽。它们都可作为充血性心力衰竭的标志物, 当 B 型心钠肽 >80pg/mL 时, 可迅速鉴别充血性心力衰竭患者, 而 B 型心钠肽 <50pg/mL 时, 可从不同诊断中排除充血性心力衰竭, 它的阴性预测值超过 98%^[6,7]。据研究, 由于氨基末端 B 型心钠肽前肽在血浆中含量较高, 所以分析检测血浆氨基末端 B 型心钠肽前肽要比 B 型心钠肽容易。在非 ST 段抬高的急性冠状动脉综合征患者, 从早期胸痛发作到缺血等一系列急性炎症反应过程中都有氨基末端 B 型心钠肽前肽升高, 并且它可预测急性冠状动脉综合征患者短期与长期的死亡率, 所以在急性冠状动脉综合征患者中结合氨基末端 B 型心钠肽前肽与肌酐清除率及 cTn 水平可以对其进行危险分层^[8]。但是, B 型心钠肽水平升高并非心肌特异的, 多发性创伤、蛛网膜下腔出血等都有 B 型心钠肽水平升高^[9]。

近年来, 有一些新的心肌标志物引人注目, 如血清高敏 C 反应蛋白, 在对急性冠状动脉综合征患者进行长期危险分层时它具有很好的诊断价值^[10]。其他如半胱氨酸、脂蛋白等也已用于临床诊断^[11]。

2 心肌损伤标志物检测的标准化问题

目前, 对心肌损伤标志物的应用推荐 2 个标志物结合使用, 一个是快速升高的标志物如肌红蛋白, 一个是持续升高但比较特异的确证标志物如肌钙蛋白, 使急性心肌梗死患者在症状发作的早期和晚期都可得到确诊, 且样本收集可在患者刚入院时、入院后 4h、8h、12h 动态采集^[1]。

心肌损伤标志物的不同分析系统和不同代的分析方法可得到不同的结果, 如血液中 cTnI 主要以免

疫复合物二聚体形式存在,但也有一些游离的 cTnI,此外 cTnI 以氧化型和还原型两种形式释放到血液中,而且 cTnI 分子的氨基和羧基末端易受蛋白水解,因此血中可能存在多种形式 cTnI。不同商品 cTnI 试剂盒的 cTnI 抗体与 cTnI 不同抗原决定簇相结合,可测定不同 cTnI 分子片段,这是用不同免疫学方法测定 cTnI 时, cTnI 的浓度和临界值存在巨大差异的原因之一。由于不同厂商生产的 cTnI 试剂盒缺乏方法上的标准化,且没有一致的参考物去校准 cTnI 分析,因此 cTnI 测定的标准化是一个很重要问题。据报道,现在有用 cTn 的 I、T、C 三种亚型复合体作校准分析可使分析偏误降到最低。在测定 cTnI 方法中最稳定的 cTnI 抗体是能识别 cTnI 分子中央位点的抗体,最差的为识别氨基和羧基末端的抗体,因此,识别位点的不同也会导致检测结果的差异。由于 cTnT 仅有一家厂商拥有它的生产专利,因此目前不存在方法间的标准化问题^[2]。

另外,由于类风湿因子或人抗鼠抗体(异嗜性抗体)等为 cTnI 的可模拟分析蛋白,它们可与 cTnI 抗体结合而导致 cTnI 假阳性^[3]。

还有,在采用全血或血浆样本的 cTnT 分析系统以及少量的 cTnI 分析系统中,由于样本中加入的抗凝剂如乙二胺四乙酸可螯合血液标本中的钙离子,使 cTnI-cTnC 复合物解离从而减少 cTnI 分析水平^[4]。如果以肝素作为抗凝剂,它可结合不同形式的 cTn,也可能不同程度地降低分析水平^[5]。最近国际临床化学与检验医学联合会的心肌标志物标准化委员会推荐,在分析中如果没有异嗜性抗体的干扰,应在文件中详细说明,而若未说明时,应在检测中应用高浓度类风湿因子或异嗜性抗体联合包被的阻滞管,以减少假阳性^[6]。

欧洲心脏病学会和美国心脏病学会一致提出,作为检测心肌坏死的标准, cTn 的参考范围上限值应取健康人群测定平均值的第 99 百分位值作为单一的临界点,同时根据接收器工作曲线确定适当的临界值^[4]。据国际临床化学与检验医学联合会的心肌标志物标准化委员推荐,各项心肌标志物测定的精密密度用变异系数 (CV%) 表示,并对总精密密度提出了明确目标: CK-MB 为 9.2%,肌红蛋白为 5.6%,同时人为设立了 cTn 测定精密密度目标在判断值处应小于 10%^[6],未达到这一要求将有误导临床的危险。由于现有的绝大部分检测方法难以在健

康人中检测到 cTn,故应选用一个能达到 CV% ≤ 10% 的最低检测值作为临界值应用于临床。

3 心肌损伤标志物的快速检测

心肌损伤标志物的检测方法很多,现多用免疫化学技术检测。采用多克隆抗体建立的放射免疫分析法检测 cTnI,最低检测值为 10μg/L,与骨骼肌的肌钙蛋白只有 2% 的交叉反应,检测时间为 24~36h。应用 cTnI 单克隆抗体酶免疫检测法,最低检测值为 0.2μg/L,与骨骼肌的肌钙蛋白无交叉反应,检测时间为 30min 以内,灵敏度与特异性进一步得到提高。现在,随着即时临床诊断及临床决策和普查的需要,对心肌损伤标志物的检测主要是在酶免疫分析的基础上以硝酸纤维素膜为载体的快速诊断方法。

3.1 干化学检测(dry chemistry tests)

3.1.1 Roche Cardiac T[®] 法

这种检测法是以两个特异性的抗体结合于抗原分子不同表位为基础的一步酶免疫层析分析,如现在常用胶体金免疫层析分析检测 CK-MB、肌红蛋白、cTnT、hFABP 等。此法采用单一的免疫层析条,不需要其他试剂,其原理是标本中待测的抗原或抗体与固相上包被的抗体或抗原发生反应,形成的抗原抗体复合物通过胶体金本身的颜色显示出来,可对反应的颜色深浅进行半定量测定。例如,德国生产的 cTnT 试剂盒及相应的测量仪(strip reader),可显示免疫层析条上 cTnT 的量; hFABP 的胶体金免疫层析分析也配有定量分析仪,均成为床旁快速灵敏诊断急性冠状动脉综合征患者的方法。

Roche Cardiac T[®] 法用于检测 cTnT,检测时间为 12min,灵敏度为 0.1ng/mL。

3.1.2 STATus[™](一种商品名)法

此法应用固相免疫层析技术,提供在同一膜上同时定性检测三联 CK-MB-肌红蛋白-cTnI,它使用的控制区是以固相抗 IgG 抗体作为捕捉抗体,形成第四条显色带,检测时间为 15 min,检测 CK-MB 的灵敏度为 5ng/mL、肌红蛋白为 50ng/mL、cTnI 为 1.5ng/mL,可用于帮助诊断心肌缺血^[2]。

3.1.3 Alpha Dx[™] Point-of-Need[™] 方法

据报道,最新的 Alpha Dx[™] Point-of-Need[™] 方法使用三个抗体:荧光素标记的抗体、固相化抗体、荧光标记的与葡聚糖相连的抗荧光素单克隆抗

体,把自动固相双抗体夹心免疫分析技术与荧光检测法相结合从而放大了信号,使分析灵敏度提高,可定量测定的心肌损伤标志物包括CK-MB、肌红蛋白、cTnI。分析时荧光强度与样本中的CK-MB、肌红蛋白、cTnI含量成比例,用于帮助诊断急性心肌梗死^[2]。

5 结语

心肌损伤标志物的检测方法已由原来的放射免疫分析方法发展到现在的快速胶体金免疫层析分析方法,灵敏度与特异性进一步提高,检测时间进一步缩短。目前,定性和定量的床旁化验检测装置可用于CK-MB、肌红蛋白、cTnI、cTnT和hFABP等的检测,这些检测的分析时间小于20min,在30min内能拥有结果。床旁化验提供的诊断结果与中心实验室分析结果十分相似,但协调中心实验室和床旁化验一直是一个重要课题。此外,通过检测心肌损伤标志物诊断急性心肌梗死尚缺乏统一的标准值(或称临界值),因此试剂的标准化和确定统一的诊断标准值是当务之急。

参 考 文 献

- 1 Azzazy HME, Christenson RH. Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for point-of-care testing?[J]. Clin Biochem, 2002, 35(1): 13-27.
- 2 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: 959-969.
- 3 Davis GK. Role of cardiac troponin testing in percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2003, 63(3): 167-174.
- 4 Nakata T, Hashimoto A, Hase M, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in

- acute coronary syndrome[J]. Cardiology, 2003, 99: 96-104.
- 5 Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB[J]. Clin Chem Lab Med, 2000, 38: 231-238.
- 6 Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure[J]. Cardiol Clin, 2001, 19(4): 557-571.
- 7 Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent care setting[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 379-385.
- 8 James SK, Lindah B, Siegbahn A, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary disease[J]. Circulation, 2003, 108: 275-281.
- 9 Venugopal J. Cardiac natriuretic peptides-hope or hype?[J]. Clin Pharm Ther, 2001, 26(1): 15-31.
- 10 Rafav N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease[J]. Clin Chem, 2001, 47(3): 403-411.
- 11 Hainaut C, Gade W. The emerging roles of BNP and accelerated cardiac protocol in emergency laboratory medicine[J]. Clin Lab Sci, 2003, 16(3): 166-178.
- 12 Christenson RH, Duh SH, Apple FS, et al. Standardization of cardiac troponin I assays: round robin of ten candidate reference materials[J]. Clin Chem, 2001, 47(3): 431-437.
- 13 Zaninotto M, Pagani F, Altinier S, et al. Multicenter evaluation of five assays for myoglobin determination [J]. Clin Chem, 2000, 46(10): 1631-1637.
- 14 Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins [J]. Ann Clin Biochem, 2001, 38: 423-449.
- 15 Stiegler H, Fisher Y, Vazquez-Jimenez JF, et al. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum[J]. Clin Chem, 2000, 46(9): 1338-1349.
- 16 Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, et al. Quality specifications for cardiac troponin assays[J]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39(2): 174-178.

(收稿日期: 2004-03-22)

《国外医学·放射医学核医学分册》2005年度征订启事

《国外医学·放射医学核医学分册》是由卫生部主管、中华医学会和中国医学科学院放射医学研究所主办的国外医学系列杂志之一,着重报道国外在放射医学与核医学两大领域中理论与实践的新动态、新进展、新技术和新经验,强调文章的科学性和时效性,是国内外公开发行的专业学术期刊。欢迎广大读者订阅!

本刊为双月刊,大16开本,邮发代号:6-102;国外发行代号:BM-6565;每期订价:6元;全年订价:36元,含邮费。

本刊编辑部