

Markers in Cardiology



主编 / 张寄南 曹克将 杨志健

心脏标志物学

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

R541.04
5



江苏省金陵科技著作出版基金

南京医科大学

Markers in Cardiology



主 编

张寄南 曹克将 杨志健

副主编

杨 笛 陈相健 徐东杰 吴恒芳

心脏标志物学

图书在版编目(CIP)数据

心脏标志物学 / 张寄南主编. —南京: 江苏科学技术出版社, 2006. 12

ISBN 978-7-5345-5203-8

I. 心... II. 张... III. 心脏病-生化性状-实验室诊断 IV. R541.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 137513 号

心脏标志物学

主 编 张寄南 曹克将 杨志健

责任编辑 徐祝平

编辑助理 徐 欣

责任校对 苏 科

责任监制 张瑞云

出版发行 江苏科学技术出版社(南京市湖南路 47 号, 邮编: 210009)

网 址 <http://www.pspress.cn>

集团地址 凤凰出版传媒集团(南京市中央路 165 号, 邮编: 210009)

集团网址 凤凰出版传媒网 <http://www.ppm.cn>

经 销 江苏省新华发行集团有限公司

照 排 南京展望文化发展有限公司

印 刷 丹阳教育印刷厂

开 本 787mm×1 092mm 1/16

印 张 26.75

插 页 4

字 数 660 000

版 次 2007 年 1 月第 1 版

印 次 2007 年 1 月第 1 次印刷

标准书号 ISBN 978-7-5345-5203-8

定 价 65.00 元(精)

图书如有印装质量问题, 可随时向我社出版科调换。

编写人员名单

主 编 张寄南 曹克将 杨志健

副主编 杨 笛 陈相健 徐东杰 吴恒芳

编写者 (按姓氏笔画排序)

孔祥清 卞智萍 邓 军 刘剑南

刘燕荣 朱春霞 朱舒舒 汤成春

张如升 张郁青 张春秀 张寄南

杨志健 杨 笛 吴恒芳 肖鹏峰

陈相健 季 鹏 郑崇明 赵 胜

袁 彪 桂 鸣 贾庆哲 顾荣花

顾春荣 徐东杰 徐晋妣 徐海祥

曹克将 颜承靖 潘世扬 戴 健

致 读 者

社会主义的根本任务是发展生产力,而社会生产力的发展必须依靠科学技术。当今世界已进入新科技革命的时代,科学技术的进步不仅是世界经济发展、社会进步和国家富强的决定因素,也是实现我国社会主义现代化的关键。

科技出版工作肩负着促进科技进步,推动科学技术转化为生产力的历史使命。为了更好地贯彻党中央提出的“把经济建设转到依靠科技进步和提高劳动者素质的轨道上来”的战略决策,进一步落实中共江苏省委、江苏省人民政府作出的“科技兴省”的决定,江苏科学技术出版社于1988年倡议筹建江苏省科技著作出版基金。在江苏省人民政府、省委宣传部、省科技厅、省新闻出版局负责同志和有关单位的大力支持下,经省政府批准,由省科技厅、省出版总社和江苏科学技术出版社共同筹集,于1990年正式建立了“江苏省金陵科技著作出版基金”,用作支持自然科学范围内的符合条件的优秀科技著作的出版补助。

我们希望江苏省金陵科技著作出版基金的建立,能为优秀科技著作在江苏省及时出版创造条件,以通过出版工作这一“中介”,充分发挥科学技术作为第一生产力的作用,更好地为我国社会主义现代化建设和“科技兴省”服务;并能带动我省科技图书提高质量,促进科技出版事业的发展和繁荣。

建立出版基金是社会主义出版工作在改革中出现的新生事物,期待得到各方面给予热情扶持,在实践中不断总结经验,使它逐步壮大和完善。更希望通过多种途径扩大这一基金,以支持更多的优秀科技著作的出版。

这次获得江苏省金陵科技著作出版基金补助出版的科技著作的顺利问世,还得到参加评审工作的教授、专家的大力支持,特此表示衷心感谢!

江苏省金陵科技著作出版基金管理委员会

内 容 摘 要

本书从蛋白质、基因、细胞和脏器水平、结构和功能的临床应用方面,对心血管疾病相关的生物标志物进行论述。收集国外特别是美国和欧洲对心血管标志物的循证医学材料,结合编者自己发现和应用的生物标志物诊断急性心肌梗死和病毒性心肌炎的研究成果,系统阐述了生物标志物的结构和功能、临床意义、检测方法、相关疾病的生物标志物分析。全书分上、中、下三篇:上篇为基础理论,介绍了生物标志物的来源和形成,以及检测手段和方法;中篇为临床意义,介绍心脏病变状态下生物标志物的结构与功能;下篇为生物标志物检测的临床应用,阐述各种心脏疾病中心脏标志物的检测和临床意义。

本书是一本基础研究结合临床应用的医学专著,可供心内科、心胸外科、儿科、急诊科、检验科临床工作参考,也是从事生物医学、分子生物学及遗传免疫学等相关学科科研工作人员难得的高级参考书。

序 言

心脏标志物(cardiac markers)亦称心脏生物标志物(cardiac biomarkers)是可在循环血液中测出的生物化学物质,能够敏感、特异地反映心肌损伤及其严重程度,因而可以用作心肌损伤的筛查、诊断、评定预后和随访治疗效果的标志。最早用于临床诊断的心脏标志物是门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST),1954年由Karmen等报道用于诊断急性心肌梗死(AMI)。其后发现多种心肌酶在患急性心肌梗死(AMI)病人的血中增高,其中乳酸脱氢酶(lactic acid dehydrogenase,LDH)和肌酸激酶(creatine kinase,CK),特别是它们的同工酶LDH₁和CK-MB的增高最具诊断特异性。20世纪70年代以后相继发现测定血肌红蛋白(myoglobin,Mb)、肌凝蛋白轻链(myosin light chain,MLC)等一些心肌蛋白的浓度有诊断AMI的价值。1989年Katus报道测定血心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T,cTnT),1992年Ladenson报告测定血心肌肌钙蛋白I(cTnI)以诊断AMI,都认为它们具有极高的敏感性和特异性。其后的临床应用显示血心肌肌钙蛋白的测定已经超过其他所有的心脏标志物,成为诊断AMI最有价值的指标。

世界卫生组织和国际心脏病学联合会1979年制定的AMI诊断标准为:①典型心肌缺血的症状(胸痛或胸闷不适);②典型心电图变化;③血清心肌酶(CK-MB)升高,3者或其中2者同时存在。首次将心脏标志物列为AMI的诊断条件,但排在第三位。2000年欧洲心脏病学会和美国心脏病学院发表的AMI重新定义诊断标准,则将“心肌坏死生物标志物的典型升高和逐渐下降(cTnT或cTnI)或较快增高和下降(CK-MB)”列为首要必备的条件,使心脏标志物作为诊断AMI条件的地位大大提高。

随着新的心脏标志物的不断被发现和应用,心脏标志物已不单用于诊断心肌坏死,还用于反应心肌炎症、心力衰竭、外科手术、烈性传染病、药物等所引起的心脏损伤,并用于诊断急性冠状动脉综合征,判断动脉粥样硬化斑块的不稳定性、心肌坏死后心脏的重塑等情况。目前有多达20余种蛋白质分子和突变基因作为病变阶段的标志物可供临床选用,有关心脏标志物的知识已发展成为一个学科。这个学科是心脏内科学交叉学科的分支,包含了生物学、生物化学、分子生物学、检验学、诊断学和治疗学等学科的知识 and 理论。其临床应用范围也逐渐扩大,涵盖了心脏内科、儿科、皮肤科、传染科、外科(包括创伤科)、肿瘤科、血液科等。心脏标志物学的知识和经验不仅能为临床医师所用,而且对医学生的教育、心血管病和药物科研工作者的科研工作,均起着显著的促进作用,同时还为科研课题设计和实验研究提供客观的预测指标。

由南京医科大学第一附属医院张寄南教授等主编的《心脏标志物学》是我国心血管病领域内有关心脏标志物的第一本专著,内容丰富,分上、中、下三篇,共二十五章。上篇为基础

篇,叙述了心脏标志物的发现、发展和现状,其中用一章的篇幅描述了基因标志物的检测技术和原理。指出基因标志物筛选、心血管病早期诊断、危险因素评估将会在10~20年内迅速发展,成为“个体化医学(individual medicine)”时代中的重要领域。中篇介绍了在国内外已被广泛应用的心脏生物标志物,并对肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶、脑钠肽、炎症反应蛋白等最常用的标志物进行了详细的描述和评价。下篇主要介绍临床疾病中具体的心脏生物标志物应用和价值。这三篇的内容全面介绍了有关心脏标志物的知识。

张寄南教授和他的同事们从事心脏标志物的制备、研究和临床应用已20余年,本书相关章节中融入了他们的科研资料和成果,做到理论和实际相结合,因而很有实用价值,这是本书的一大特点。相信本书的出版必将受到读者的欢迎。本书更具特色的是它记录了编写者们过去的辛勤劳动,为我国心脏生物标志物的临床应用标准化、规范化和试剂、仪器的国产化打下了坚实基础。希望通过本书的介绍,得到更多的实践,在实践中加以改进,促使我国心脏标志物学不断向前发展。故乐为作序。

复旦大学附属中山医院
上海市心血管病研究所

陈颢 球

前言

近20年来,心脏标志物的发现、应用和产业化几乎以“跃进”速度发展,形成了学科交叉新分支心脏标志物学(或心血管标志物学)。心脏标志物学涵盖了生物化学、分子生物学、临床化学、临床心血管学等学科的理论和技术。心血管内科疾病的诊断、治疗、预后领域的重大成就几乎都与心脏标志物有关。20世纪90年代和21世纪初的心肌肌钙蛋白(I和T)检测及应用,改写了急性心肌梗死(AMI)的概念和诊断的传统方法与标准。

心脏标志物学的形成和发展经历了50余年。20世纪五六十年代检测肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、门冬氨酸氨基转移酶(AST),80年代检测肌酸激酶同工酶MB(CKMB),即所谓“心肌酶谱”诊断急性心肌梗死。20世纪八九十年代用单克隆抗体检测心肌肌钙蛋白T(cTnT)和心肌肌钙蛋白I(cTnI)诊断AMI、急性心肌损伤具有极高的敏感性和特异性,从而使AMI的定义和诊断标准进入了所谓“肌钙蛋白时代”,心脏标志物应用不再仅限于心内科,还进入急诊科、儿科、外科、麻醉科、肿瘤科、烈性传染病等领域,诊断或排除是否合并急性心肌损伤。近年来,心脏标志物不限于心肌酶谱、肌钙蛋白范围,已扩展应用于诊断急性冠状动脉综合征(ACS)斑块的形成、稳定与否、破裂以及早期心肌缺血、坏死,坏死后存活心肌重塑、心力衰竭等的不同时期、不同过程,已有多达20余种蛋白质分子和突变基因作为病变阶段的标志物可供选择。“当代心脏标志物”的主要特点是通过测定多个反映血管和心肌损伤的分子,进行心血管损伤的诊断和危险分层,指导治疗、判断预后,从而达到一检多效的用途。

为满足心血管疾病的临床诊断、治疗和基础研究的需要,我们首次在国内编写《心脏标志物学》这本专著。本书共分上、中、下三篇,25章。上篇描述心脏标志物的生物化学和病理生理基础,特别描述了检测技术和基因芯片的原理和知识。中篇介绍国内外常用的心脏标志物及其检测方法。下篇介绍临床主要心肌损伤疾病中心脏标志物的检测和评价。编者希望本书能为临床医师、检验工作者、医学院本科生和研究生提供心脏标志物的理论基础和临床应用较完整的知识,以推动我国心脏标志物学的发展。

本书定稿之际,特别感谢长期教导和培养我的国内外老师;感谢与我一起在该领域辛勤工作的梯队成员、编写者和工作人员;感谢出版社徐祝平编辑的辛勤劳动。同时,也深深感谢一直与我分担艰辛和分享快乐的妻子毛云燕和子女张菁、张雷。

本书因内容广泛,涉及多学科知识,不足和错误之处在所难免,恳请同行批评指正。

南京医科大学第一附属医院 张寄南

目 录

上篇 基础知识

第一章 心脏标志物与心肌损伤疾病的诊断	3
第一节 心脏标志物学的发展史	3
第二节 心脏标志物的种类	8
第三节 心脏标志物的发展	16
第二章 我国心脏标志物的检测方法与质控	24
第一节 酶活性的测定方法与质控	24
第二节 免疫学技术的测定方法与质控	28
第三章 芯片技术在心脏标志物检测中的应用	37
第一节 基因芯片技术	37
第二节 蛋白质芯片技术	57

中篇 检测与临床意义

第四章 炎症因子	71
第一节 冠状动脉粥样硬化与炎症反应	71
第二节 常见的炎症因子	79
第三节 C反应蛋白与急性冠状动脉综合征	86
第四节 NF- κ B与动脉粥样硬化	90
第五节 炎症因子与急性冠状动脉综合征的危险分层和预后	93
第五章 脑钠肽	110
第一节 脑钠肽的合成、分布和代谢	110
第二节 脑钠肽与心力衰竭	114
第三节 脑钠肽的测定	120
第六章 肌酸激酶及其同工酶	125
第一节 肌酸激酶及其同工酶的合成、分布和代谢	125
第二节 肌酸激酶及其同工酶的检测方法	127
第三节 肌酸激酶及其同工酶的临床诊断价值	129
第四节 WHO及世界心脏病协会诊断AMI标准	133
第五节 肌酸激酶诊断AMI的陷阱	134

第七章 乳酸脱氢酶及其同工酶	137
第一节 乳酸脱氢酶及其同工酶的器官分布	137
第二节 乳酸脱氢酶及其同工酶的检测方法	138
第三节 乳酸脱氢酶及其同工酶的临床诊断价值	140
第四节 乳酸脱氢酶诊断 AMI 的陷阱	143
第八章 肌红蛋白和碳酸酐酶 III	145
第一节 肌红蛋白的分布和功能	145
第二节 碳酸酐酶 III 的分布和功能	147
第三节 心肌损伤肌红蛋白和碳酸酐酶 III 的应用价值	149
第九章 脂肪酸结合蛋白	152
第一节 脂肪酸结合蛋白的结构、功能及病理生理	152
第二节 脂肪酸结合蛋白的检测方法	155
第三节 脂肪酸结合蛋白对心肌损伤的诊断价值	157
第十章 肌球蛋白	163
第一节 肌球蛋白的结构、功能及病理生理	163
第二节 肌球蛋白的检测方法	164
第三节 肌球蛋白诊断急性心肌梗死的临床应用及局限性	165
第十一章 糖原磷酸化酶 BB	169
第一节 糖原磷酸化酶 BB 临床应用的基础	169
第二节 糖原磷酸化酶 BB 的临床应用	170
第三节 糖原磷酸化酶 BB 的检测和发展	173
第十二章 妊娠相关血浆蛋白 A	176
第一节 PAPP-A 临床应用的基础	176
第二节 PAPP-A 的临床应用	180
第三节 PAPP-A 的检测和发展	186
第十三章 心肌肌钙蛋白	190
第一节 概述	190
第二节 心肌肌钙蛋白 I 的检测	194
第三节 心肌肌钙蛋白 I 的临床应用	195
第四节 心肌肌钙蛋白 I 检测的标准化	202
第五节 心肌肌钙蛋白 T	204

下篇 临床应用

第十四章 急性胸痛的鉴别诊断与心脏标志物的检测	215
第一节 急性胸痛发病及常规对策	215
第二节 急诊胸痛中心和快速诊断通道	223
第三节 急性胸痛肌红蛋白、肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶	231
第四节 心脏生物标志物与急性胸痛病人诊断分类和流向	236

第十五章 急性冠状动脉综合征与心脏标志物检测	249
第一节 急性冠状动脉综合征的发病机制	249
第二节 急性冠状动脉综合征与心脏标志物检测	264
第十六章 急性心肌梗死与心脏标志物检测	271
第一节 急性心肌梗死诊断标准的演变	271
第二节 急性心肌梗死溶栓和再通的生物标志物及应用	274
第三节 急性心肌梗死预后判断的生物标志物及应用	275
第十七章 不稳定型心绞痛与心脏标志物检测	279
第一节 不稳定型心绞痛诊断、危险度分层与心脏标志物检测	279
第二节 不稳定型心绞痛预后与心脏标志物检测	280
第三节 不稳定型心绞痛临床诊断和治疗指南	282
第十八章 急性心肌炎与心脏标志物检测	289
第一节 心肌炎病因、分类及发病机制	289
第二节 心脏标志物对心肌炎的诊断价值	291
第三节 心脏标志物对心肌炎的预后判断	297
第四节 小儿心肌炎、成人心肌炎诊断指南	299
第十九章 冠状动脉介入与血管标志物检测	304
第一节 冠状动脉介入所致血管和心肌病理生理改变	304
第二节 冠状动脉介入术血管内微栓塞和诊断	310
第三节 冠状动脉介入术后并发心肌损伤的标志物检测	311
第四节 冠状动脉介入术心肌、血管损伤的保护和预后	312
第二十章 射频消融与心脏标志物检测	326
第一节 射频消融术在治疗心律失常中的应用	326
第二节 射频消融致心肌损伤的病理生理改变	328
第三节 射频消融致心肌损伤的诊断	331
第二十一章 先天性心脏病介入治疗与心脏标志物检测	335
第一节 先天性心脏病介入治疗致心肌损伤的病理生理	335
第二节 先天性心脏病介入治疗致心肌损伤的诊断及生物标志物的应用	340
第三节 先天性心脏病介入治疗致心肌损伤的随访资料	342
第二十二章 心脏手术与心脏标志物检测	347
第一节 心脏手术对心肌损伤的病理生理	347
第二节 冠状动脉旁路移植术与心肌损伤诊断	357
第三节 心脏移植与心脏标志物	365
第二十三章 创伤、冻伤、烧伤、非心脏手术与心脏标志物检测	369
第一节 严重创伤致心肌损伤的病理基础	369
第二节 烧伤、冻伤致心肌损伤与心脏标志物的检测	371
第三节 非心脏手术致心肌损伤与心脏标志物的检测	376
第二十四章 肿瘤化疗、放疗与心脏标志物检测	382
第一节 化疗致心肌损伤的病理生理改变	382

第二节	化疗致心肌损伤的心脏标志物检测	388
第三节	放疗致心肌损伤的病理生理改变	392
第四节	放疗致心肌损伤的心脏标志物检测	395
第二十五章	遗传性心肌病基因标志物检测	400
第一节	遗传性心肌病基因标志物研究	400
第二节	遗传性心肌病基因标志物的检测方法	407
第三节	遗传性心肌病基因标志物检测意义及展望	410

上篇

基础知识



第一章 心脏标志物与心肌损伤疾病的诊断

第一节 心脏标志物学的发展史

2005年7月下旬,第15届世界和美国临床化学年会期间,全球临床化学学者和心血管专家们共万余人,回顾和讨论了生物标志物检测对心肌损伤、危险度分层、心力衰竭的诊断作用。最后百余名专家以工作会议形式对心血管标志物应用的现状、前景、政策进行了讨论和总结。内容包括心肌损伤、危险度分层及心力衰竭时心脏生物标志物检测的临床应用。参会者是来自澳大利亚、北美、欧洲、亚洲该领域的知名专家、FDA 质控官员以及世界各国大型生物制药公司的高级研究人员和技术顾问。工作会议逐一报道和讨论了心肌损伤、血管斑块、不稳定型心绞痛和心力衰竭的标志物的应用、临床资料与评价,并建议用多个心肌标志物评估急性冠状动脉综合征(ACS)。

2005年内,完成了4个有关心脏标志物应用指南性的文件草稿。这4个指导性文件分别是:国家学院临床生物化学学会(National Academy Clinical Biochemistry)临床和分析心肌肌钙蛋白和利钠肽,床边诊断;欧洲心脏病协会、美国心脏病协会、联合国世界卫生组织全球指导性文件(ESC/ACC/WHO Global Task Force)临床和分析,心肌肌钙蛋白;国际临床化学联合会(International Federation Clinical Chemistry)临床和分析,心肌肌钙蛋白和脑钠肽(BNP),未来的生物标志物;美国心脏病协会胸痛中心实验室合作组织(AHA Collaboration Soc Chest Pain centers),内容包括临床不稳定型心绞痛、非ST段抬高急性心肌梗死(NSTEMI)。由这次会议可以得出涵盖心脏病和临床化学两个领域的心脏标志物学已成为一门独立的新兴学科,其研究工作和临床应用也逐步走向规范化。

从20世纪50年代测定肌酸激酶(CK)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)诊断心肌梗死,至今已进入了诊断AMI的所谓肌钙蛋白时代。血中肌钙蛋白升高能够高敏感、高特异地反映急性心肌损伤。生物标志物不仅作为诊断AMI等心肌损伤疾病的金标准,还是急性冠状动脉综合征(ACS)诊断、危险度分层、判断预后、评价和指导治疗的重要依据。对ACS的诊断不但有早期缺血的标志物如肌红蛋白(Mb)、缺血修饰蛋白(IMA)和脂肪酸结合蛋白(FABP),还有确定诊断的肌钙蛋白I(cTnI)、肌钙蛋白T(cTnT)及肌酸激酶同工酶(CKMB)。最近几年又报道新的标志物可以独立预测近期和远期发生心力衰竭(HF)和心血管事件(再次心肌梗死、严重心律失常、心力衰竭、猝死等),如C反应蛋白(CRP)和脑钠肽(BNP)等。CD₄₀配体(CD₄₀L)、低密度脂蛋白(LDL)、氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)等可能成为判断冠状血管内斑块不稳定的新标志物。心脏损伤标志物发展和应用极大地推动了心血管学科的发展,增强了诊断的及时性。

2001年人类基因密码破译后,发现和确定DNA位点突变引致的心肌病报道日益增多。分子生物学家和心脏科医师已确定12个心肌的结构和收缩蛋白基因、400多个位点变异与家族性肥厚型心肌病(HCM)有关。15个基因有超过70种突变和扩张型心肌病有关。基因芯片技术和蛋白质芯片技术的进步和应用为早期甚至胎儿出生前就诊断心脏病提供了可能。单核苷酸多态性(SNP)及低密度的芯片布阵将会促进心脏标志物诊断进入多元和量化阶段。

“心脏标志物学”作为一门独立的学科至今只不过50年。1954年Karmen A等首次报道检测血中门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)可用于诊断AMI。1965年Duma RJ和Seigel AL提出测定血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)对诊断AMI具有很高的敏感性和特异性。同时,内科医师和临床化学家注意到血清中乳酸脱氢酶浓度升高也有助于诊断AMI。AST、CK、LDH等均存在于肌肉组织和器官内,是细胞内氨基转移和能量(ATP、ADP)生成的重要催化酶。20世纪五六十年代临床化学工作者认为检测AST、CK、LDH可协助临床判断AMI和心肌损伤,这标志着心脏蛋白质标志物时代的开始。60年代中期,用电泳方法分离和检测LDH和CK同工酶,能够更为特异地反映心肌受损。因为LDH₁、LDH₂和CKMB主要存在于心肌中,具有器官特异性。80年代后期的单克隆抗体质量法检测CKMB能更为准确和快速地判断心肌损伤,使其不可被取代。一度被认为是诊断AMI的金标准。

1979年,联合国世界卫生组织和世界心脏病协会WHO/ISFC发布诊断AMI的标准。诊断依据是典型胸痛(即心绞痛),心电图出现新鲜Q波和ST段抬高以及连续的CK、LDH、AST动态变化或一次CKMB升高(这是第一个诊断AMI的世界性官方文件)。第一次明确提出把血清酶变化作为诊断AMI的标准之一。WHO标准曾指导和帮助临床医师诊断AMI,酶学指标对一些缺乏典型胸痛、伴有束支传导阻滞的病人以及老年病人,具有确诊AMI、估测梗死范围扩大和再梗死的作用,还具有排除陈旧性心肌梗死的价值。WHO/IASC的文件是心脏标志物学发展中的重要里程碑。

20世纪60年代中期我国学者已经检测AST、LDH和CK。由于历史的原因,我国科研和高校教育活动停止近10年。70年代末、80年代初作者在国内首次报道建立分离和测定CKMB方法,人体内组织分布和临床应用。当时整个南京市各大医院能收集到的住院AMI病人仅30例左右,相当于目前本院1个月的病例数。依据检测CK、LDH、AST以及CKMB诊断AMI在临床应用持续近20年。CKMB曾经被临床检验科、心内科和儿科医师们公认为判断AMI和急性心肌损伤的“金标准”。

20世纪80年代中期,美国Ladenson教授在实验室制备出抗CKMB单克隆抗体,建立质量检测法,测定CKMB。当前美国乃至世界范围均以Ladenson教授等制备的抗MB单克隆抗体和制备方法为本,在全球范围内应用,产业化、商业化后的经济效益已超过亿万美元。同一期间,相继报道肌红蛋白、肌球蛋白轻链检测可用于诊断AMI。

1989年,德国Katus HA首次报道测定肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)诊断AMI并申请了专利。cTnT是心肌肌钙蛋白复合体的一部分,其余为cTnI和cTnC,在心肌细胞内钙离子变化和ATP供能状态下调节心肌收缩和舒张。1989年,Beringh公司第一代ELISA方法检测cTnT诊断AMI,用一株单克隆抗体包被、一株多克隆抗体显色,以后第二、第三代用双单克隆抗体,提高了检测的敏感性和特异性。

1992年美国Ladenson教授报道制备出抗cTnI单克隆抗体,选其中一对建立双夹心检