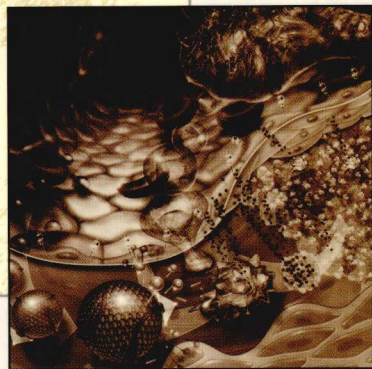




医药学院 610212043518

心脏标志物 临床与检验

主编 黄山 刘志琴 樊学军



人民卫生出版社



医药学院 610212043518

心脏标志物

临床 与 检验



主 编 黄 山 刘志琴 樊学军

主 审 孙兆林 蔡运昌 邓小林

副主编 许 健 杨 雨 周晓泉 吴 强 田绿波 令狐颖

编 者 (以姓氏笔画为序)

王俊贤 石 莹 田 禾 田绿波 令狐颖 冯勤颖

刘志琴 刘晓桥 安亚平 许 健 杨 雨 吴 强

张 程 陈 艳 陈 洁 陈肖潇 欧阳小艳 周晓泉

孟 菁 倪 蓉 黄 山 樊学军

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

心脏标志物临床与检验 / 黄山等主编. — 北京: 人民卫生出版社, 2012. 7

ISBN 978-7-117-15580-9

I. ①心… II. ①黄… III. ①心脏病—生物标志化合物 IV. ①R541.04

中国版本图书馆CIP数据核字 (2012) 第101027号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

心脏标志物临床与检验

主 编: 黄 山 刘志琴 樊学军

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 27

字 数: 674 千字

版 次: 2012 年 7 月第 1 版 2012 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15580-9/R · 15581

定 价: 50.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

序



贵州省人民医院是一家集医疗、教学、科研、干部保健、预防、康复、急救为一体的大型综合性三级甲等医院,编制床位2000张,下辖贵州省心血管病医院、贵州省心血管病研究所、贵州省呼吸病研究所、贵州省骨科医院、贵州省妇女儿童医院、贵州省临床检验中心、贵州省人民医院护士学校和贵州省听力康复中心。目前,医院设有50多个临床及医技科室、40余个专科门诊,拥有国家级重点学科1个,省级重点学科4个,重点专科3个,省级医疗质量控制中心4个,同时也是省内多家医学院校的临床教学和实习基地。

医院现有职工3000余人,拥有一支知识结构、学历结构、年龄结构合理的医疗技术队伍。正高级职称170余人,副高级职称250余人,省核心专家、省管专家和享受政府特殊津贴专家30人,博士、硕士生导师80余人,博士后、博士80人。

医院拥有先进设施的住院大楼,拥有功能先进的德国西门子3.0T磁共振、双源CT、机器人式平板血管造血系统等设备,总价值超过6亿元,医院与美国、德国、日本等国家的知名医疗机构建立了多个研究基地和合作中心,并积极开展学术交流和技术监督合作。

贵州省临床检验中心是省卫生厅指定的全省临床检验质量监督控制中心,负责全省医疗机构和采供血系统检验质量的监督管理,同时也积极开展医学检验方法和临床应用研究。贵州省心血管病医院也是贵州省医疗质量监督控制中心,省级重点学科,其医疗技术水平居省内领先地位,在国内有较高的知名度,2010年开展近4000例心脏介入手术,占全省该项手术的70%以上。心血管病医院在积极开展先进医疗技术、推进临床路径管理、实现优质护理服务示范工程的同时,在科研方面也硕果累累。贵州省临床检验中心和省心血管病医院的专家,长期坚持一线业务工作,善于钻研业务和总结经验,由他们牵头组织,联合四川国际旅行卫生保健中心编撰的《心脏标志物临床与检验》一书,就是他们临床和科研的结晶,该书全面系统地介绍了各种心脏标志物的相关知识及研究进展,对推动临床更好地应用和研究各种心脏标志物,加快学科发展,具有十分重要的意义,值得广大医疗工作者参考借鉴。

贵州省人民医院院长 孙兆林

二〇一一年十二月

序 二



近年来,随着社会老龄化进程加速,以及不良生活方式和饮食习惯的影响,心血管疾病的发病率和死亡率也急剧增加,已成为危害我国人民群众生命和健康的重大疾病。在中国,每年约有近300万人死于心脑血管疾病,占有疾病死亡总数的40%左右。心血管疾病,尤其是急性冠状动脉综合征,可导致严重并发症甚至心律失常、猝死,正严重威胁人们的生命和健康,对心血管疾病的有效诊断和治疗显得极为重要。心脏病的诊断指标除临床症状和体征外,传统方法主要依靠心电图检查。随着科学技术的发展,超声心动图、核素心血管造影、电子计算机断层扫描、磁共振成像、心导管等新方法得到应用,但这些检查价格昂贵,不适于动态监测。随着检验医学的发展,心脏标志物的检验技术不断应用于临床,对心血管疾病的诊疗提供了重要的实验室数据。在心血管疾病诊断的所有方法中,心电图和心脏标志物的检验是使用最广泛和最价廉的方法,但心电图对于无Q波急性心肌梗死(AMI)、不稳定型心绞痛及病情复杂的患者仍无法诊断,就只有依靠心肌损伤标志物的检验。自1954年天门冬氨酸氨基转移酶(AST)作为首个心脏标志物被应用于临床,半个多世纪的研究已经证实心脏标志物对心血管疾病的诊断和治疗起着越来越重要的作用,心脏标志物临床应用和检验技术有了飞速的发展,出现了一系列新的标志物,推动了心血管疾病诊断和治疗水平的提高。

本书对心脏标志物按心血管疾病的发生、发展和转归的进程进行了系统的分类,对近100种心脏标志物的生物学特性、实验室检验方法、临床意义、检验影响因素和正常参考范围作了系统的描述,是一部具有实际指导价值的参考书,值得广大临床和检验工作者借鉴。

中华医学会检验分会副主任委员

复旦大学附属中山医院

潘柏申

二〇一一年十二月

前言



近年来,随着医学科学的不断进步和检验水平的不断提高,心脏标志物的基础研究和临床应用得到了迅速的发展,发现了许多可用于心血管疾病诊断和治疗的新的标志物。编者在收集国内外有关心脏标志物的最新资料的基础上,结合多年来对心脏标志物的研究编写了此书。本书首先从蛋白质、基因、细胞和分子水平对近100种心脏标志物的生物学特性、临床意义进行了描述,然后结合检验医学的最新进展,对各种标志物的实验室检验方法、检验的影响因素和正常参考范围进行了介绍。同时,本书还对各种检验技术和检验质量管理作了系统的描述,目的是让广大医务工作者对心脏标志物的临床和检验有一个系统的了解。值得一提的是,本书创新地按心血管疾病发生、发展和转归的进程,对心脏标志物进行了系统的分类,在各种类型中,体现各种标志物的主要生物学特性和临床作用,对各种标志物进行大概的定位,以促进心脏标志物的临床应用。为广大医师全面系统地介绍了各种心脏标志物的相关知识及研究进展,旨在推动临床更好地应用和研究各种心脏标志物。

《心脏标志物临床与检验》是一部临床应用结合检验技术的医学专著,旨在推动心脏标志物在心血管疾病的诊断、治疗和临床研究方面的发展,可供心内科、心胸外科、儿科、急诊科、重症医学科(ICU)、检验科临床工作者参考,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的一部参考书。

万分感谢中华医学会检验分会副主任委员、复旦大学附属中山医院检验科主任潘柏申教授在百忙之中为本书作序。万分感谢贵州省人民医院院长孙兆林教授、贵州省心血管病医院名誉院长蔡运昌教授、贵州省医学会检验分会主委邓小林教授在百忙中审阅了全书。

本书由贵州省人民医院临床检验中心和四川国际旅行卫生保健中心联合编写,在编写过程中得到了各自单位的上级部门和领导的大力支持,在此一并感谢!

虽然我们做了最大的努力,但由于水平有限,书中难免有缺点和疏漏,敬请各位专家和同行批评指正。

黄山

二〇一一年十二月于贵阳



第一章 心脏标志物概述

第一节	重视心脏标志物的临床应用研究·····	1
第二节	心脏标志物新分类概述·····	3
第三节	心脏标志物临床检测应用建议·····	7
第四节	心脏标志物检测标准化研究进展·····	10

第二章 心脏标志物检测基本技术

第一节	光谱分析技术·····	15
第二节	半自动生化分析技术·····	16
第三节	全自动生化分析技术·····	17
第四节	生物活性检测法·····	19
第五节	免疫比浊分析技术·····	20
第六节	免疫荧光分析技术·····	21
第七节	放射免疫分析技术·····	23
第八节	酶联免疫分析技术·····	25
第九节	时间分辨荧光免疫分析技术·····	29
第十节	胶体金标记免疫分析技术·····	30
第十一节	免疫组织化学技术·····	33
第十二节	化学发光分析技术·····	38
第十三节	电化学发光免疫分析技术·····	39
第十四节	流式细胞分析技术·····	41
第十五节	POCT技术及在心血管疾病中的应用·····	43
第十六节	基因芯片技术·····	47
第十七节	蛋白质芯片技术·····	48
第十八节	基因组学技术·····	50
第十九节	蛋白质组学技术·····	53

第三章 心脏标志物检测的质量控制

第一节	引起检验结果变异的生物学因素·····	59
第二节	临床标本的采集与管理·····	62
第三节	临床检验项目选择原则·····	66

第四节	常见心血管疾病检验项目的选择	68
-----	----------------	----

第四章 血清脂质标志物

第一节	总胆固醇	71
第二节	甘油三酯	74
第三节	高密度脂蛋白胆固醇	77
第四节	低密度脂蛋白胆固醇	80
第五节	载脂蛋白A I 和B	83
第六节	脂蛋白(a)	84
第七节	非高密度脂蛋白胆固醇	86

第五章 血清酶学传统心肌梗死标志物

第一节	天门冬氨酸氨基转移酶	89
第二节	α -羟丁酸脱氢酶	90
第三节	乳酸脱氢酶及其同工酶	91
第四节	肌酸激酶及其同工酶	95

第六章 急性时相蛋白标志物

第一节	高敏C反应蛋白	99
第二节	II A分泌型磷脂酶A ₂	104
第三节	其他急性时相蛋白	107

第七章 炎症及ACS斑块形成标志物

第一节	炎症因子与心脏动脉粥样硬化	113
第二节	白细胞介素与心血管疾病	115
第三节	白细胞介素-1	117
第四节	白细胞介素-6	119
第五节	白细胞介素-8	124
第六节	白细胞介素-10	125
第七节	白细胞介素-18	127
第八节	肿瘤坏死因子- α	129
第九节	单核细胞趋化因子-1	133

第八章 ACS斑块不稳定标志物

第一节	ACS斑块不稳定概述	136
-----	------------	-----

第二节	基质金属蛋白酶·····	138
第三节	髓过氧化物酶·····	142
第四节	细胞间黏附分子-1 ·····	146
第五节	血管细胞黏附分子·····	149
第六节	氧化型低密度脂蛋白·····	151

第九章 ACS斑块破裂标志物

第一节	心脏动脉粥样斑块破裂概述·····	156
第二节	可溶性CD40配体 ·····	161
第三节	胎盘生长因子·····	165
第四节	妊娠相关血浆蛋白A ·····	167
第五节	脂蛋白相关磷脂酶A ₂ ·····	170
第六节	血清淀粉样蛋白A ·····	172
第七节	热休克蛋白·····	174
第八节	内脂素·····	177

第十章 纤溶系统分子标志物

第一节	组织纤维溶酶原激活物·····	180
第二节	血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 ·····	181
第三节	纤维蛋白原·····	183
第四节	组织因子途径抑制物·····	185
第五节	组织因子途径抑制物-2 ·····	187
第六节	von Willebrand 因子 ·····	189
第七节	D-二聚体 ·····	191

第十一章 血栓形成标志物

第一节	P选择素 ·····	196
第二节	血栓前体蛋白·····	199
第三节	溶血磷脂酸·····	201
第四节	血栓烷B ₂ ·····	204

第十二章 心肌缺血标志物

第一节	肌红蛋白·····	207
第二节	碳酸酐酶Ⅲ·····	212
第三节	脂肪酸结合蛋白·····	214
第四节	缺血修饰白蛋白·····	218

第五节	脱氧核糖核酸酶 I	225
-----	-----------------	-----

第十三章 心肌缺血坏死标志物

第一节	肌钙蛋白	229
第二节	肌球蛋白	244
第三节	糖原磷酸化酶BB	247
第四节	胰岛素样生长因子	250
第五节	循环microRNA	252

第十四章 动脉粥样硬化危险因素标志物

第一节	同型半胱氨酸	257
第二节	转化生长因子 β_1	260
第三节	血红素加氧酶1	262
第四节	糖基化终末产物	265
第五节	核因子 κB	269
第六节	骨保护素	272
第七节	羧基端糖肽	274
第八节	瘦素	276

第十五章 心力衰竭标志物

第一节	利钠肽与心血管疾病	282
第二节	心钠素	283
第三节	脑钠肽	286
第四节	氨基端脑钠肽前体	292
第五节	C型利钠肽	296
第六节	钠氢交换体1	299
第七节	尾加压素 II	302
第八节	心血管活性肽	306
第九节	肾上腺髓质素	309
第十节	肾素-血管紧张素-醛固酮系统	312
第十一节	Periostin蛋白	322

第十六章 先天性心脏病标志物

第一节	先天性心脏病与标志物	328
第二节	先天性心脏病与遗传学因素	330
第三节	转录因子Nkx2.5	332

第四节	GATA-4基因	335
第五节	TBX5基因	339

第十七章 其他蛋白类心脏标志物

第一节	P27蛋白	343
第二节	钙网蛋白	346
第三节	骨桥蛋白	349
第四节	小凹蛋白	355

第十八章 血管内皮功能标志物

第一节	血管内皮与动脉粥样硬化	360
第二节	血管内皮生长因子	364
第三节	肝细胞生长因子	369
第四节	脂联素	376
第五节	血清抗心磷脂抗体	380
第六节	异构前列腺素	383
第七节	内皮素	387
第八节	血管紧张素(1-7)	390
第九节	血栓调节蛋白	394

第十九章 造血生长因子标志物

第一节	造血生长因子对心肌作用概述	399
第二节	促红细胞生成素	402
第三节	血小板生成素	406
第四节	粒细胞集落刺激因子	408

第一章 心脏标志物概述

第一节 重视心脏标志物的临床应用研究

现在,心血管疾病已成为引起人类死亡的主要原因,尤其是冠心病,已成为发达国家最常见的心脏病,国内病例数也已名列前茅,成为最常见的疾病。心脏病的诊断除临床症状和体征外,主要靠医学检测技术。心脏病的诊断检查技术进展十分迅速,除心电图(ECG)和血液生化检查外,还有超声心动图、核素心血管造影、电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、心导管等。但这些检查价格昂贵,不适于动态监测,而血液生化检查对心脏病,尤其是冠心病的诊疗提供了重要的实验室依据。在所有方法中ECG和心肌损伤生化标志物仍是使用最广和价廉的方法,尤其是ECG可迅速诊断出2/3的急性心肌梗死(AMI)患者。各国指南均将AMI分为ST段抬高型AMI及非ST段抬高型AMI,前者通过典型临床症状表现及ECG变化,便可立即给予溶栓治疗或急诊介入治疗而不必等待心肌损伤生化标志物的检测结果;而对于非ST段抬高型AMI、不稳定型心绞痛及病情复杂、ECG无法确诊的患者的诊断,心肌损伤生化标志物的检测结果对诊断有很大帮助。大量的临床实践发现,约有25%的AMI患者发病时没有典型的临床症状,约50%的AMI患者缺乏心电图的特异性改变,在这种情况下,心肌损伤生化标志物的检测在诊断AMI时尤为重要。结合ECG和心肌损伤生化标志物的检测可诊断出95%的AMI患者。近年来,心肌损伤生化标志物检测逐渐成为心肌损伤的实验室诊断指标,已越来越引起广大医务人员的重视。

每年有大量的患者因胸痛被送入医院,而对其中疑似急性冠状动脉疾病的患者进行诊断是一项耗时、耗资的工作。如果及时恰当的应用心肌损伤生化标志物检测,就有助于对患者作出及时的诊断和治疗,有效减少患者的住院时间,避免漏诊、误诊的发生,有效利用和节约医疗资源,减少患者的医疗费用。

一、心脏标志物应用现状

目前临床上应用的心脏标志物大致可分为三类:一类是主要反映心肌组织损伤的标志物;第二类是了解心脏功能的标志物;第三类是作为心血管炎症和感染相关的炎症标志物。

1. 心肌组织损伤标志物 20世纪50年代诊断AMI的一大进展是测定血中有关心肌酶谱的变化[包括磷酸肌酸激酶(CK)及其同工酶(CK-MB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)],其中CK-MB长期以来一直被认为是诊断AMI的“金标准”。这些标志物均为生物酶类,主要进行酶活力检测,存在着早期诊断灵敏度不高、由于检测时间过长酶易于老化、易受同类非典型酶类干扰、对微小心肌损伤(MMD)检测不敏感等问题,除对CK-MB进行质量检测外,对其他血清酶的检测已逐渐被临床淘汰。

目前,心肌肌钙蛋白(cTn)被认为是最好的确定标志物,正逐步取代CK-MB成为AMI的

诊断“金标准”。1999年,美国临床生化科学院(NACB)发布了冠状动脉疾病时心肌标志物应用建议,提出:心肌肌钙蛋白T(cTnT)或心肌肌钙蛋白I(cTnI)是用以诊断心肌梗死和心肌细胞损伤的新的标志物,可以代替CK-MB,在心脏疾病的诊断中不再应用LDH及其同工酶或 α -HBDH测定。多年来,临床上一直沿用着WHO关于AMI的诊断标准:①典型的胸痛病史;②心电图有异常改变,出现Q波或QS波,持续1天以上;③持续的酶测定值的异常或先升高后降低,这种变化与酶的特性以及发病时间相符合。符合其中两条即可诊断为AMI。随着对心肌损伤生化标志物的深入研究,现在NACB提出了对第三条诊断标准的修改建议,以“cTnT或cTnI持续的明显改变”作为主要生化标志物,代替目前WHO标准中“酶持续的明显改变”。

2000年后有指南推荐使用健康人第99百分位作为单一临界值诊断AMI,并要求该诊断界值处 $CV < 10\%$ 。满足该性能的试剂称为符合指南要求的cTn,这就是所谓的超敏cTn(hs-cTn),现在已有罗氏等4家公司可以生产超敏cTn检测试剂盒,但要在其专用仪器上进行检测。经过大量临床试验证实:超敏cTn检测能改善“纳入”和“排除”AMI的潜在能力;超敏cTn准确度高于传统的第四代cTn检测;超敏cTn的初次检测就能够可靠“排除”AMI。这样,超敏cTn检测能提高早期诊断AMI率,与临床评估和ECG一起应用,超敏cTn可提高早期诊断的准确度,从而节省总体医疗花费。

现在,经临床实践,已陆续发现多种反映心肌组织损伤的标志物,包括:反映心肌缺血损伤的标志物,如缺血修饰白蛋白、髓过氧化物酶、CD40配体等;心肌缺血坏死的标志物,如肌红蛋白、脂肪酸结合蛋白、糖原磷酸化酶BB及同工酶等。但是,这些标志物由于检验方法、检验标准化,或者是临床诊断符合性等问题,还未在临床上推广使用。

2. 心脏功能标志物 大量研究表明,A型利钠肽(ANP)和B型利钠肽(BNP)是目前了解心脏功能的标志物,在临床得到广泛的重视和应用。临床上主要检测ANP和BNP无活性的氨基酸部分,即NT-proANP或NT-proBNP,因为其半衰期较长,血液标本在体外稳定性较好。NT-proANP或NT-proBNP在临床诊断和鉴别诊断、评价心脏功能、心血管疾病预后评估和危险性分类、治疗效果监测和高危人群筛查等方面都有着重要的作用。

3. 心血管炎症标志物 对动脉粥样硬化的病理生理变化的研究表明,炎症在动脉粥样硬化的病理生理进程中起重要作用。多种炎症标志物不仅在硬化的动脉血管壁上出现,也可在血液中检测到,这些炎症标志物可用于预示动脉粥样硬化发病的危险,也可以用于疾病的诊断和鉴别诊断,甚至用于疗效评价。目前临床上应用的炎症标志物主要为C反应蛋白(CRP),实际临床应用的是超敏C反应蛋白(hs-CRP)。由于炎症在冠状动脉粥样硬化斑块不稳定、破裂、出血及血栓形成所致冠状动脉管腔完全或不完全闭塞的过程中均起着一定的作用,故其标志物种类和数量均较多,如白细胞介素类、因子细胞等,但大多数有待临床的进一步研究应用。

二、加快心脏新标志物的临床应用研究

由于科学技术的不断进步,基础医学的发展也催生了临床科学的发展,一些新的心脏标志物不断被发现。按目前对心脏标志物的分类和应用现状,已远远满足不了临床工作的需要。分类过于简单而不系统,如应将引起斑块形成、稳定和破裂的标志物单独分类,便于临床研究和应用。据本书作者初步统计,已经临床证实和有待于研究应用的、与心血管疾病有关的、见之于各种文献的标志物达110种之多,本书罗列了其中的近100种,有很多标志物

的临床应用价值还需要更多的临床研究证实。同时,由于检验医学的不断发展,一些新的检验方法不断被应用,新的心脏标志物检测的临床特异性、检测方法的特异性和灵敏度、检测的标准化、是否适合常规检测操作等,也有待于研究。所以,心脏标志物的临床应用和检测方法的研究是一门全新的学科——心脏标志物学,这门学科在不久的将来必定造福于人类。

三、心脏标志物的联合应用

目前,临床应用的心脏标志物常常表现为多种用途,如心肌缺血损伤时除cTn和CK-MB增高,ANP、hs-CRP在不同阶段,如ST段抬高、ST段不抬高、不稳定型心绞痛等也可出现异常变化,呈现出较好的短期和长期心脏事件预示价值,而心力衰竭时cTn也可增高。心脏标志物合理的联合应用正在引起临床医师的重视,心脏标志物合理的联合应用有利于提高标志物临床应用的灵敏度和特异性,有助于早期发现心脏疾病、病情监测以及预后评估,有利于使患者得到早期诊断和治疗。

第二节 心脏标志物新分类概述

心脏标志物在临床应用已经有50多年的历史,早在1954年,天门冬氨酸氨基转移酶(AST,旧称GOT)就作为第一种用于诊断心肌梗死(myocardial infarction, MI)的心脏标志物被应用于临床。随着基础医学、临床医学和检验医学的不断发展,陆续又有许多心脏标志物先后应用于临床,在心脏疾病的诊断、危险性评估、疗效观察、预后估计等方面起着重要作用。笔者根据心血管疾病的发病过程,结合各自标志物的自身特点,对有关的心脏标志物做分类概述。

一、血清脂质标志物

40多年的临床实践和研究已经认识到脂质,特别是胆固醇的升高,是将来发生心脏病的关键危险因素,血脂检测一直是评价心血管疾病危险度的传统项目。目前,在实验室常规检测的血脂项目主要有:总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)这四项,近年来,随着检验技术的发展,载脂蛋白A I(Apo-AI)、载脂蛋白B(Apo-B)、脂蛋白(a)[Lp(a)]、非高密度脂蛋白胆固醇已应用于临床。此外,一些特殊的检验项目,如Apo(A II、C I、C II、C III和E)、游离脂肪酸、HDL亚组分HDL₂-C和HDL₃-C、磷脂、过氧化脂质、脂蛋白-X作为传统脂质检测的延伸项目,在心血管疾病的危险度评价方面正在逐步开展。

二、血清酶学传统心肌梗死标志物

传统血清酶学标志物除AST外,还应包括 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)、乳酸脱氢酶(LDH)及其同工酶、肌酸激酶(CK)及其同工酶(CK-MB)等。这些标志物具有以下特点:均存在于细胞质中,细胞受损后释放较快,故分子量小者早期诊断敏感性较高,大分子量的LD由于其半衰期较长,对亚急性心肌梗死诊断上有一定价值;酶峰值及达峰值时间受到细胞膜通透性、损伤及再灌注程度等影响,其影响程度已明显高于一些新的标志物,如心肌肌钙蛋白、缺血修饰白蛋白等;骨骼肌、胃肠道等心外组织也不同程度的存在着这些血清酶,故当合并其损伤时,这些酶的血浓度也会升高,从而使其对心肌损伤的特异性诊断受限;大

多数血清酶对微小心肌损伤(MMD)检测不敏感。临床诊断的灵敏度、特异性不够理想,除CK-MB质量检测外,这些血清酶的检测逐渐被临床淘汰。

三、急性时相蛋白标志物

近几年研究发现,动脉粥样硬化不仅仅是脂质的紊乱,其炎症反应对斑块形成与脱落过程的病理生理学变化也起关键作用。现在人们已经相信,炎症机制在冠心病(coronary heart disease, CHD)发病和并发症发生方面起重要作用。检查血清中的感染指标,除了直接检查一些如上所述的白细胞介素和肿瘤坏死因子等外,检查急性反应蛋白有助于早期查出冠状动脉疾病的病变发展,有助于临床医师采取相应的治疗措施。

急性时相反应蛋白除高敏C反应蛋白(hs-CRP)、ⅡA分泌型磷脂酶A₂(sPLA₂-ⅡA)外,还包括α-抗胰蛋白酶(α-AT或AAT)、酸性糖蛋白(AAG)、结合珠蛋白(HP)、铜蓝蛋白(CER)、转铁蛋白(TRF)、纤维蛋白原(Fg)、补体C3、补体C4等。急性心肌梗死后的急性时相反应蛋白(APR)变化常与时间进程与损伤程度相关,损伤早期CRP、HP、Fg、AAG、α-AT很快上升,3周左右恢复正常,前白蛋白(PA)、白蛋白(ALB)、TRF等5日内明显下降,3周左右恢复,补体C3、补体C4、CER中度增加,2周达高峰。

四、炎症及ACS斑块形成标志物

感染和炎症在一些心血管病的发生和发展中起重要作用,如在动脉粥样斑块组织中、稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛患者的斑块中均可见单核细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞的浸润,在斑块破裂处,特别在肩角区,吞噬细胞更多。近年来越来越多的研究表明,炎性及免疫反应在动脉粥样硬化(AS)的发生和发展中起着不可忽视的作用,与斑块的形成密切相关。因此,检查血清中的感染指标,有助于早期查出冠状动脉疾病的病变发展,有助于临床医师采取相应的治疗措施。

常见的炎症标志物主要有:白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)等。

五、ACS斑块不稳定标志物

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉粥样硬化斑块不稳定、破裂、出血及血栓形成所致冠状动脉管腔完全或不完全闭塞引起的临床上以AMI和不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)为表现的临床综合征。ACS形成斑块不稳定因子标志物通常是指引起ACS及冠状动脉猝死的冠状动脉粥样硬化性斑块,即有破裂倾向、易于导致血栓形成或进展迅速的危险斑块,也称易损斑块,引发心肌梗死和心源性猝死等,而这样的斑块所导致的管腔狭窄并不一定严重。早期识别易损斑块对降低心血管病变的发生率、病死率,有着十分重要的意义。

近期关于外周血生物标志物作为识别易损斑块、提供ACS预后信息的研究证据不断增多,这些标志物包括脂质过氧化标志物、基质降解、纤维帽破损相关的酶类,它们能离开斑块而进入外周血中。对外周血中这些生物标志物的检测有助于发现易损斑块,并可及时进行临床干预,主要包括:基质金属蛋白酶(MMP)、髓过氧化物酶(MPO)、细胞间黏附分子(ICAM-1)、血管内黏附分子(VCAM-1)、氧化型低密度脂蛋白、丙二醛修饰的低密度脂蛋白、可溶性凝素样低密度脂蛋白受体等。

六、ACS斑块破裂标志物

ACS是导致冠心病以及心血管病死亡的重要原因,有关急性冠状动脉综合征的发生与发展机制尚不十分清楚,现多认为,在冠状动脉粥样硬化但并非冠状动脉十分狭窄的基础上,粥样斑块破裂(plaque rupture)、血管痉挛和随之发生的血小板黏附、聚集及继发性血栓形成是急性冠状动脉综合征发生的主要病理生理机制。其中,动脉粥样斑块破裂又视为急性冠状动脉综合征的发生中最重要的始动环节。斑块破裂范围可以很大,也可以很小。一般认为,较大的斑块破裂可迅速产生血栓,使冠状动脉完全闭塞,从而导致急性心肌梗死或猝死。较小的斑块破裂可能只产生小的附壁血栓,可造成不稳定型心绞痛或非Q波性心肌梗死。

ACS形成斑块破裂代表性标志物有:可溶性CD40配体、胎盘生长因子(PLGF或PIGF)、妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)、脂蛋白相关磷脂酶A₂(Lp-PLA₂)、血清淀粉样蛋白A(SAA)、热休克蛋白(HSPs)、内脂素等。

七、纤溶系统分子标志物

纤溶系统活性降低与ACS的发生、发展有极为密切的联系。根据纤溶系统分子标志物水平预测冠状动脉事件,为ACS早期诊断、判断病情、抗凝、溶栓及预后评估的重要客观依据。纤溶系统分子标志物主要有:组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、纤维蛋白原(Fg)、组织因子途径抑制剂(TFPI)、von Willebrand 因子(vWF)、D-二聚体等。

八、血栓形成标志物

血栓形成是大多数ACS的主要病理生理基础,代表性标志物有:P选择素、血栓前体蛋白(TpP)、溶血磷脂(LPL)、血栓烷B₂(TXB₂)等。

九、心肌缺血标志物

AMI是由于急性心肌缺血导致的临床上常见的心血管急症,近年来在我国的发病率和死亡率都显示出急速上升的趋势,患者往往有胸痛,但胸痛发作之初并不能确定是仅停留于不稳定型心绞痛还是进展至心肌梗死,而且约有25%的AMI患者发病早期可以没有典型的临床症状,约30%的AMI患者缺乏ECG的特异改变。因此在胸痛发作早期明确诊断、及时干预和治疗,对逆转不稳定型心绞痛病情、挽救濒死心肌、降低病残率和死亡率至关重要。目前应用于心肌早期缺血的主要标志物有:肌红蛋白(Mb)、碳酸酐酶(CA)、脂肪酸结合蛋白(FABP)、缺血修饰白蛋白(IMA)、脱氧核糖核酸酶I(DNase I)等,其中缺血修饰白蛋白可在心肌缺血30分钟检出。

十、心肌缺血坏死标志物

ACS是以冠状动脉内粥样斑块破裂或其表面破损,继发出血、血栓形成,引起冠状动脉完全或不完全闭塞为病理基础的一组临床急症,这一概念描述了从发生心肌缺血,诱发心绞痛,直至心肌梗死的动态过程。继心肌缺血后,如不及时治疗,可出现可逆或不可

逆的心肌坏死。主要标志物有: 心肌肌钙蛋白(cTn)、肌球蛋白、糖原磷酸化酶(glycogen phosphorylase, GP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、循环microRNA(MiRNA)等。

十一、动脉粥样硬化危险因素标志物

动脉粥样硬化(arteriosclerosis, AS)和冠状动脉粥样硬化性心脏病是多因素参与的缓慢发展的疾病。AS是一个多种遗传因素和环境因素共同作用的结果,感染、免疫、炎症三者共同作用,是AS的病理基础。寻找理想的标志物,就是要研究标志物与疾病发生机制、疾病进程和疾病严重程度以及转归的关系,要求标志物要有很强的指示作用,可以评价疾病状况、反映治疗效果,要通过大量的对比研究来进行。许多标志物都与AS密切相关,但是,笔者认为,可以代表AS已形成的确定性的标志物,主要是同型半胱氨酸(Hcy)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血红素加氧酶1(HO-1)、糖基化终末产物(AGE)、核因子 κ B(NF- κ B)、骨保护素(OPG)、羧基端糖肽、瘦素等。

十二、心力衰竭(heart failure, HF)标志物

脑钠肽和氨基端脑钠肽前体是近期发现的与心血管疾病密切相关的少数几种有力的血清标志物之一,其血浆水平的升高与左心室功能下降程度密切相关,且在心力衰竭的排除诊断方面具有极高的诊断价值,而进一步的研究发现,心功能不全和高血压等疾病状态下导致左心室张力增高时,外周循环中的血清脑钠肽(BNP)水平会显著升高。而氨基端脑钠肽前体(NT-proBNP)为BNP生成过程中产生的无活性肽段残片,它与BNP呈1:1生成,由于其较之BNP血浆半衰期更长,因此变化幅度更大,并与BNP浓度有着良好的相关性,多项研究证实,BNP和NT-proBNP对于临床诊断和评估包括心功能不全、心律失常和高血压在内的众多心血管疾病具有一定的意义。同时,与此类似的标志物还有心钠素[ANP(又称高半胱氨酸, Hcy)]、钠氢交换体1(NHE1)、尾加压素II(U II)、心血管活性肽、肾上腺髓质素(ADM)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、Periostin蛋白等。

十三、先天性心脏病标志物

引起胎儿心脏发育畸形的原因大致分为外因和内因两类,外在因素主要包括感染性因素、药物因素、环境因素和代谢因素等。内在因素主要与遗传有关,特别是染色体异常。随着分子生物学理论研究与技术的突飞进展,人们逐渐认识到许多先天性心血管疾病是由于一些基因结构和表达异常引起的,且它们在某些心血管疾病的发生发展中起着重要的作用,目前研究较多的标志物主要有转录因子Nkx2.5(NKX2.5)、GATA-4基因(GATA-4)、TBX5基因等。

十四、其他蛋白类心脏标志物

此类标志物包括与心血管增殖性疾病相关的P27蛋白,具有调节细胞凋亡、应激、心血管炎症反应等多种生理和病理生理过程的功能钙网蛋白,与动脉粥样硬化、血管及主动脉瓣膜钙化和新生内膜形成有关的骨桥蛋白,参与多种心血管疾病,如高血压、动脉粥样硬化、心肌疾病等的小凹蛋白等。