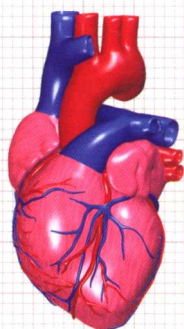


第2版

心脏标志物 临床应用进展

主编 马依彤 霍勇



R561.04
2010.2



心脏标志物

临床应用进展

第2版

主 编

马依彤 霍 勇

副主编

杨毅宁 谢 翔 刘 芬

编 者



(以姓氏笔画为序; 带*编者来自北京大学第一医院, 带^编者来自新疆医科大学第五附属医院, 带#编者来自Baker IDI Heart and Diabetes Institute, 其余编者来自新疆医科大学第一附属医院)

于子翔	马 翔	马依彤	王宝珠	王新磊	甘振业
古丽娜尔·白托拉	卢武红	付真彦	刘 成	刘 芬	
安 勇	向 阳	李 艳	李 霞 [△]	李晓梅	杨 红
杨毅宁	张 红	陈 铀	陈邦党	郑 博 [*]	郑颖颖
贺春晖	高 颖	高晓明 [#]	黄 莺	谢 翔	霍 勇 [*]

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

心脏标志物临床应用进展/马依彤,霍勇主编. —2 版.

—北京:人民卫生出版社,2013. 4

ISBN 978-7-117-17122-9

I. ①心… II. ①马…②霍… III. ①心脏病-生物
标志化合物-研究 IV. ①R541.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 061357 号

人卫社官网	www. pmph. com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www. ipmph. com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

心脏标志物临床应用进展

第2版

主 编: 马依彤 霍 勇

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: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 27

字 数: 674 千字

版 次: 2009 年 9 月第 1 版 2013 年 4 月第 2 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17122-9/R · 17123

定 价: 68.00 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)



前言



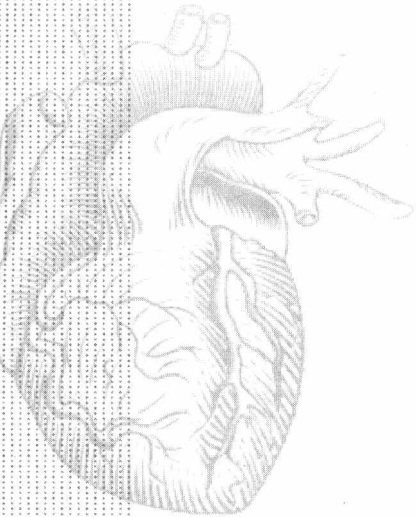
本书从蛋白质、基因、细胞和脏器水平对心血管疾病相关的生物标志物进行论述。详细阐述了目前研究应用的心脏标志物的结构和功能、临床意义、检测方法以及和疾病的相关性,并对临床应用指南进行了解读。全书分10章,根据标志物的作用不同对其进行了分类并对每一种标志物进行了详细的介绍,分别介绍了各种心脏标志物的来源和形成,以及检测手段和方法;心脏病变状态下心脏标志物的结构与功能;阐述各种心脏疾病中心脏标志物的检测和临床意义。特别是针对新出现的一些标志物的应用、心脏标志物的联合应用以及心脏标志物的研发进展也进行了介绍和展望。对目前心脏标志物临床应用的指南进行了解读,指导临床更合理的应用心脏标志物对心血管疾病进行诊断和预后判断。

本书在第一版基础上对内容进行了部分更新,增加研究前沿部分资料及新发现标志物如巨噬细胞趋化因子(MIF)等,作为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、检验科的相关科室的临床工作参考。恳请各位读者在应用中发现问题,给予指正。

马依彤

2012年12月25日





目 录



第一章 绪论	1
第一节 心脏标志物研究发展历程	1
第二节 心脏标志物临床检测与心血管疾病	5
第三节 心脏标志物的临床应用前景	13
第二章 心脏标志物与实验室检测	16
第一节 心脏标志物传统的血清生化检测	16
第二节 心脏标志物的标准化检测	20
第三节 心脏标志物自动仪器化检测	27
第四节 心脏标志物的POCT检测	33
第三章 心脏标志物的临床分类及临床应用	44
第一节 肌红蛋白	44
第二节 肌酸激酶及同工酶	50
第三节 天门冬氨酸氨基转移酶	58
第四节 肌钙蛋白	64
第五节 心肌脂肪酸结合蛋白	72
第六节 缺血修饰白蛋白	84
第七节 糖原磷酸化同工酶BB	91
第八节 碳酸酐酶	98
第九节 超氧化物歧化酶	103

第十节 磷脂酶A2	110
第十一节 和肽素	117
第四章 反映心肌炎症反应的标志物	123
第一节 C-反应蛋白	123
第二节 高敏C-反应蛋白	131
第三节 髓过氧化物酶	136
第四节 P物质	142
第五节 白细胞介素	148
第六节 血清淀粉样蛋白A	156
第七节 巨噬细胞移动抑制因子	162
第五章 反映心脏血流动力学障碍的标志物	173
第一节 脑钠肽	173
第二节 N末端B型钠尿肽原	183
第三节 神经肽Y	193
第四节 血管降钙素基因相关肽	202
第六章 反映血管内皮功能不全的标志物	208
第一节 肝细胞生长因子	208
第二节 血清抗心磷脂抗体	215
第三节 胎盘生长因子	224
第四节 血管内皮生长因子	230
第五节 细胞黏附分子	237
第七章 反映动脉粥样斑块不稳定的标志物	248
第一节 CD40/CD40L	248
第二节 妊娠相关血浆蛋白-A	258
第三节 核因子- κ B	267

第四节	血栓前体蛋白	274
第五节	组织型纤溶酶原激活物及其抑制物	279
第六节	脂蛋白-a	287
第八章	心脏标志物在心血管疾病中的应用	297
第一节	心脏标志物与急性冠脉综合征	297
第二节	心脏标志物与心力衰竭	310
第三节	心脏标志物与心血管疾病的危险分层	326
第四节	心脏标志物在心血管疾病中的联合应用	339
第九章	心脏标志物的研究进展	348
第一节	心脏标志物与循证医学	348
第二节	基因多态性与冠心病及心衰	368
第三节	心脏标志物的研究前景	394
第十章	心脏标志物临床应用指南解读	418

独立的活性峰,后发现LDH分子量大,半衰期长,很多疾病其均升高,诊断亚急性AMI有一定的价值,而LDH同工酶则特异性很高,因为LDH₁和LDH₂主要存在于心肌中。而后在1965年Duma RJ和Seigel AL开始测定血清肌酸激酶(creatine kinase, CK),并把它作为心肌损伤的标志,具有很高的敏感性和特异性。CK曾被认为是诊断AMI较好的血清酶,但由于引起CK增高的因素很多,譬如进行性肌营养不良、多发性肌炎、肌肉损伤等,其临床价值也受到限制。CK是由M和B两类亚基组成的二聚体,CKMB心肌特异性高,同时单克隆抗体质量法检测CKMB的准确性高,在20世纪80年代CKMB被认为是AMI诊断的“金标准”,标志着心脏标志物时代的到来。

1979年世界卫生组织和世界心脏病协会WHO/ISFC发布了第一个诊断AMI的官方文件。文件诊断AMI依据是:①典型的胸痛病史;②ECG异常改变,新出现Q波或QS波,持续1天以上;③CK、LDH、AST动态变化或一次CKMB升高,这种变化与酶的特性以及发病时间相符合。由于是WHO参与制订,结论得到全世界学术界的认可,文件的发表促成将酶学检查列为诊断心肌梗死重要依据之一。一部分心肌梗死患者常不出现Q波,此类患者的诊断更需依靠实验室的各种酶的检查。正是基于这些实验室变化,促使临床将心肌梗死分为两大类型:Q波心肌梗死和非Q波心肌梗死。这个官方文件是心脏标志物发展的里程碑,具有深远影响。

由于我国特殊历史原因,直到20世纪80年代初才由张寄南教授等在国内首次报道测定CKMB方法。心脏标志物的发展在我国仍较缓慢,国内科研机构地区发展不平衡,仍然缺少质量检测法测定CKMB。

1989年,德国Katus HA首次报道测定肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)诊断AMI。最初,只是作为检测AMI补充性生物化学方法。肌钙蛋白由3个独立的蛋白质组成,在肌动蛋白和肌球蛋白中具有重要作用,是产生肌肉收缩和舒张的源泉。目前的研究业已证明,CKMB和LDH₁并非心肌特异,因为在骨骼肌损伤修复期,分化较差,骨骼肌亦可大量表达CKMB和LDH₁,故其敏感性和特异性较肌钙蛋白差。但早期心肌缺血后,细胞浆内的CKMB即可释放入血,AMI患者胸痛2小时,血中就检测到CKMB,故CKMB仍是早期AMI的重要标记物之一。

1989年Beringh公司第一代ELISA方法问世检测cTnT诊断AMI。1992年美国Ladenson教授报道制备出抗cTn I单克隆抗体,诊断AMI具有极高敏感性和特异性。用抗cTn I单克隆抗体检测方法被美国FDA通过上市使用,实现产业化。国内南京医科大学张寄南教授在1998年成功制备和筛选出人心肌肌钙蛋白I单克隆抗体,建立检测方法,申请中国专利。

近年来,心肌急性损伤标志物因以下优势被广泛应用:能快速得出结果,评价预后。高度敏感标志物能发现微小心肌损伤,超越了WHO有关MI的经典诊断标准。例如高度敏感标志物(肌钙蛋白)可显示小量心肌梗死,而这一发现已被不稳定型心绞痛猝死患者病理结果所证实。随后大量研究证实肌钙蛋白能识别出远期心脏意外事件危险度增加的患者,危险分层因肌钙蛋白的出现也提上日程,从而为选择临床治疗策略提供依据。Hamm等1992年在《新英格兰杂志》发表了具有里程碑的研究,奠定了肌钙蛋白对不稳定型心绞痛心脏意外事件的预后价值,其研究显示cTnT水平 $\geq 0.2\text{ng/ml}$ 与住院期间不良意外事件发生率相关。在随后的GUSTO IIA和FRISC研究中均证实了Hamm的结论。危险分层有助于治疗策略的靶向选择,而CK和CKMB不能提供有关信息。与此同时,新的问题摆在学术界面前,对心肌梗死的再定义问题。



1999年欧洲心脏病学会(ESC)和美国心脏病学会(ACC)根据多年临床实践和试验结果、流行病学调查,发布“*Myocardial Infarction Redefined—A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction*”文件,对病理、生化、心电图、心脏标志物等最新进展进行总结,提出了新的心肌梗死诊断标准,于2000年公开发表,其中一条是:在有典型的肌钙蛋白上升和逐步下降,或CKMB迅速上升和下降伴有下述表现之一:A.缺血症状;B.ECG出现病理性Q波;C.ECG呈缺血改变(ST段抬高或压低);D.冠状动脉检查有异常。肯定了肌钙蛋白诊断心肌梗死的价值。

修订后的标准更加突出了肌钙蛋白的地位,也反映了心脏标志物的进展,文件认为任何缺血引起的不同程度的心肌损害都可被认为是心肌梗死,以前被认为的不稳定型心绞痛可以被认为是微小心肌梗死。文件建议重要修订表中是将心肌损伤标志物,主要指cTn异常作为诊断心肌梗死的必要条件。由于cTn诊断MI的敏感度增加,势必使心肌梗死病例数增加,特异度增加,会降低误诊,减少MI病死率。

新的定义公布,有力推动了心脏标志物的发展,使国际上的检测试剂进一步产业化,两者相互促进。2001年我国心血管病专家在哈尔滨召开了“全国急性心肌梗死学术研讨会”,讨论了急性心肌梗死(AMI)诊断的认识,AMI再灌注治疗、危险分层、二级预防,特别是对于心肌梗死的再定义、心脏标记物的应用进行了重点讨论,由于当时我国尚无自主生产的肌钙蛋白试剂盒,暂未使用新的定义,当时仍参照1979年WHO的诊断标准。

二、心脏标志物发展现状

2007年10月欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏病学会(ACC)、美国心脏病协会(AHA)和世界心脏联盟(WHF)组成工作小组发布了“心肌梗死全球统一定义”,标准推荐最好使用肌钙蛋白诊断心肌梗死,CKMB仅为替代指标,同时增加了肌钙蛋白在PCI相关心肌梗死和CABG围手术期心肌梗死中的应用。随后,中华医学会心血管病学分会发表题为“推荐在我国采用心肌梗死全球统一定义”的文章,经过中华心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会召开专家研讨会,与会专家一致同意我国采用该统一定义。

2007年新定义的公布,使得心脏标志物再次改写了心肌梗死的定义,已从辅助诊断手段走向核心诊断手段,其内涵和外延不断发展,在诊断心血管疾病的同时,其对疾病的危险预测能力也凸显出来,以肌钙蛋白为代表,C-反应蛋白、B型利钠肽等新的标志物也不断涌现,给心脏病学领域注入了新的活力。

心脏标志物的种类已由单一诊断AMI发展为早期诊断ACS、危险分层、评估斑块稳定性和预测未来心血管事件发生的多元体。

近年来新近发现的标志物cTn、CK-MB已经成功地用于心肌坏死的诊断。但许多科学家仍在致力于寻找更早更特异的指标,从而达到早诊断、早治疗、改善患者预后的目的,如反映心肌缺血、炎症活动性、斑块稳定性的指标。

反映心肌缺血的指标有缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)、胆碱(cholin)、非结合游离脂肪酸(unbound free fatty acids, FFAs)、心脏型脂肪酸结合蛋白(Heart-type-isoform fatty acid binding protein, H-FABP)。

反映炎症活动性和斑块稳定性的指标有基质金属酶(MMP-2、MMP-9)、髓过氧化物酶

(Myeloperoxidase, MPO)、血管和细胞间细胞黏附分子(vascular and intracellular cell adhesion molecules)、妊娠相关血浆蛋白(pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)、胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)。

反映血小板活化的指标有可溶性CD40配体(soluble CD40 Ligand, sCD40L)。

具有预后价值的指标有高敏C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、MMP2、MMP-9、MPO、sCD40L、PIGF、PAPP-A、BNP。

目前认为, Ross的“炎症假说”是CAD的主要发病机制, 联合多种炎症反应因子能明显提高预测ACS患者心脏意外事件的能力, 应用C-反应蛋白(高敏C-反应蛋白)、BNP、IL-6、黏附分子和TNF- α 等炎症因子成为早期诊断ACS和评估斑块不稳定性的标记物, 各种炎症生物标记物可反映ACS病理生理学的不同侧面, 其中C-反应蛋白在独立预测未来心血管事件发生最有意义。BNP和NT-proBNP对ACS危险分层、判断预后的意义也已得到广泛认同。

脂肪酸结合蛋白和肽素(Copeptin) 在发现早期心肌缺血和心肌梗死已初露端倪, 同种心脏标记物的蛋白修饰可明显提供诊断效力。2001年人类基因组密码破译后, 其后发现很多基因突变与心肌病有关, 以肥厚型心肌病为代表, 12个心肌的结构和收缩蛋白基因、400多个位点变异与家族型肥厚型心肌病(HCM) 有关, 给心脏标志物的发展带来了新的机遇。20世纪90年代, 在微电子技术发展的基础上, “基因芯片”技术的出现大大拓展了生物标记物的领域, 其能准确、方便和快捷的筛检早期先天性心脏病的患儿。

正如Braunwald E教授所说, 近20年心血管领域的发展与心脏标志物密切相关。现今生物标志物的特点是测定反映心肌损害和脉管系统变化的生物分子, 对疾病诊断和危险分层、制订最佳治疗策略、判断临床预后具有重要价值, 通过对它的测定可以获知机体当前所处生理、病理生理状态。理想的标志物应该是高敏感性; 高特异性; 高准确性; 重复性好, 检测时间(Turn around Time, TAT) 短; 受个体因素影响较小, 为诊断、评估预后提供可靠依据。心脏标志物的发展仅仅是刚刚开始, 作为一门新兴交叉学科, 随着基因技术、蛋白组学、临床化学的发展, 将会有更多新的标志物被发现, 联合多种心脏标志物诊断和评估疾病, 基因检测早期诊断疾病将是未来发展的新方向。

参考文献

1. Maisel AS, Bhalla B, Braunwald E. Cardiac biomarker: a contemporary status report. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2006, 3(1): 24-34.
2. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(1): 1-21.
3. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50 : 2173-2195.
4. Wroblewski F, Ladue JS. Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995, 90(1): 210-213.
5. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science*, 1954, 120(3117): 497-499.
6. Bearn AG, Vesell ES. Localization of lactic acid dehydrogenase activity in serum fractions. *Proc Soc Exp Biol*

- Med, 1957, 94(1):96-99.
7. Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. J Clin Invest, 1954, 34:126-133.
 8. Duma RJ, Seigel AL. Serum creatine phosphokinase in acute myocardial infarction. Arch Intern-Med, 1965, 115 : 443-451.
 9. Hashimoto H, Abendschein DR, Strauss AW, et al. Early detection of myocardial infarction in conscious dogs by analysis of plasma MM creatine kinase isoforms. Circulation, 1985, 7(2):363-369.
 10. Apple Fs, Sharkey SW, Werdick M, et al. Analysis of creatine kinase isoenzymes and I soforms to detect reperfusion after acute myocardial infarction. Clin Chem, 1987, 33(4):507-511.
 11. Wu AHB. Introduction to coronary artery disease(CAD) and biochemical markers // Wu AHB. Cardiac Markers. Totowa, NJ: Human Press, 1998:8-10.
 12. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Eng J Med, 1992, 327 : 146-150.
 13. 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 Am Coll Cardiol, 2000, 36: 959-969.
 14. 张寄南, 曹克将, 杨志健, 等. 心脏标志物学. 南京:江苏科学技术出版社, 2006.
 15. 中华医学会心血管病分会. 全国急性心肌梗死学术研讨会纪要. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 707-709.
 16. 中华医学会心血管病分会. 推荐在我国采用心肌梗死全球统一定义. 中华心血管病杂志, 2008, 36(10): 867-869.
 17. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999, 340 : 115-126.
 18. 胡大一, 马长生. 心脏病学实践2006—规范化治疗. 北京:人民卫生出版社, 2006.

第二节 心脏标志物临床检测与心血管疾病

目前临床检测的心脏标志物可分为五类: 心肌缺血坏死的标志物、心脏血流动力学障碍的标志物、心肌炎症反应的标志物、血管内皮功能不全的标志物、动脉粥样斑块不稳定的标志物。

一、心肌缺血坏死的标志物

理想的心肌缺血坏死生化标志物应具有高度临床敏感性和特异性, 心肌缺血坏死后出现早、检测方便、持续异常时间长、检测周期时间(Turn Around Time, TAT)短。迄今为止, 尚无完全达到此要求的标志物。美国临床生化科学院(NACB)建议, 日常心肌缺血坏死诊断中应用两类生化标志物: 一类是早期标志物(症状出现后6小时内血中就有增高), 目前较好的早期标志物是肌红蛋白(在发病后2小时即出现异常增高), 但其心脏特异性不高。肌酸激酶MB同工酶(CK-MB)也可作为早期标志物; 另一类是确定标志物(发病后6~9小时血中出现增高并持续数天, 对心肌损伤的敏感性和特异性都较高)。心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)在发病后出现较早(4~12小时), 并可持续4~10天, 是目前诊断心肌缺血坏死较好的确定标志物。

在心肌损伤标志物中, 目前公认优先检测次序为: 肌钙蛋白(cTn)、心肌型肌酸激酶同工酶和肌酸激酶。早期心肌损伤标记物还有肌红蛋白。肌钙蛋白(cTnT, cTnI)是最敏感和特异的心肌损伤标志物, 检测cTnT和cTnI升高几乎是判断心肌损伤的理想的方法, 由此重写

了心肌梗死的诊断标准。对cTnT的测定已经标准化, cTnI的检测由于无法获得原始的cTnI参照物,以及生产厂家使用不同抗体识别cTnI不同肽段使得检测浓度无法一致,尚未标准化。目前一些如心肌型脂肪酸结合蛋白、缺血修饰白蛋白新的心肌标志物也进入了研究者的视野。

(一)心肌肌钙蛋白

心肌肌钙蛋白是存在于心肌肌原纤维中细肌丝上的调节收缩蛋白,主要由cTnI、cTnC、cTnT三个亚单位组成,在血清中的浓度很低,当心肌细胞受损后它能快速、持续地释放入血中,在血清中的浓度可成百倍地升高。因此它们对心肌坏死具有高度的敏感性。另外, cTnI和cTnT还具有高度的心肌特异性, cTnC没有心肌特异性,较少用于心肌损伤的检查。

对于肌钙蛋白在ACS中预后评估和治疗策略选择作用是当今热点。荟萃分析显示肌钙蛋白升高直接影响不稳定型心绞痛患者近期临床心血管事件的发生和长期预后,可预测心脏性猝死和再梗死的危险。临床上根据肌钙蛋白是否升高可将ACS患者特别是不稳定型心绞痛患者分为高危和低危人群。肌钙蛋白升高常提示有血栓形成并已存在微小心肌损伤,对这类患者及时进行抗血小板和抗凝治疗,可显著提高生存率。近期的几个ACS大规模临床试验,如CAPTURE试验、FRISC试验和PRISM试验,均以cTnT作为评价冠心病不同治疗策略的主要指标。

(二)肌酸激酶和肌酸激酶同工酶

肌酸激酶通常存在于人体的心脏、骨骼肌及脑组织的细胞浆和线粒体中,是一个与细胞内能量转运、肌肉收缩有直接关系的重要激酶。横纹肌中含量丰富,其次为心肌、脑、神经组织和平滑肌,所以横纹肌损伤、心肌损伤、脑、神经和平滑肌损伤均会造成血中CK变化。

20世纪60年代CK被用作诊断AMI,约78%患者心肌梗死后4~6小时开始升高,100%患者于24小时达到峰值,2日~3日恢复正常,通常呈典型上升-峰值-下降的动态曲线。阳性率达95%,心肌梗死CK升高可达正常上限10~20倍,且不受肝病及标本溶血的影响。通过酶活力可判断梗死部位、面积及预后。急性病毒性或风湿性心肌炎,CK轻、中度升高,可高达正常上限5倍。急性心肌炎时,血清CK、AST、LDH变化大,几乎同向升降,而心肌梗死时候AST和LDH上升较迟。

当AMI经行静脉溶栓再通后,CK迅速入血,血清CK峰值提前,多在 (9.3 ± 5.5) 小时内达到峰值;冠状动脉持续未再通,CK峰值在 (22.5 ± 7.2) 小时出现。在溶栓结束后,CK值提前 (≤ 12) 小时出现。

由于CK组织特异性差, Sugita发现肌营养不良患者CK升高,后深入研究发现70%不同类型的进行性肌营养不良发病时CK升高,之后CK成为诊断进行性肌营养不良的重要生化指标。同时约半数脑血管病患者血清CK活力明显增高,与AMI相比,出现时间较迟,持续时间较长。癫痫、脑梗死等疾病血清CK同时也升高。

临床上多会接诊青年男性以不典型胸痛伴CK增高入院,CK多在正常3~5倍,有或无心电图改变,多发生在大量运动后(篮球、足球),反复查cTnI正常,病情逐渐自行好转,CK逐渐下降,多由于大量运动所致急性横纹肌溶解所致。

导致血清CK增高常见代谢系统疾病是甲状腺功能减退,继发出横纹肌萎缩和黏液性水肿。甲状腺亢进由于高代谢,横纹肌也出现损伤,CK也升高。药物引起的CK升高以毒品

和他汀类药物引起多见,其CK多源自横纹肌。高血清CK综合征是最近报道的不表现横纹肌溶解和心脏疾病的患者,血清中CK中水平很高。远期易出现神经肌肉萎缩。

1966年Van der Veen等发现,CK的MB同工酶(CKMB)在AMI时的增高在敏感性、特异性方面都优于当时临床应用的其他标志物。在世界卫生组织(WHO)会同一些主要心脏病学术团体于1979年共同制订的诊断AMI的三条标准中,CKMB测定值的变化即是其中之一。CK-MB被誉为诊断AMI的“金标准”并沿用至今。但大量的临床实践发现,约有25%的AMI患者发病早期没有典型的临床症状;约30%的AMI患者缺乏心电图(ECG)的特异改变;CK-MB的敏感性和特异性也不尽如人意。

(三)肌红蛋白(Myoglobin, Mb)

肌红蛋白是一种含血红素的呼吸蛋白质,在人和动物的横纹肌、心脏中含量丰富,心肌受损后,心肌缺氧、损伤后小分子量的Mb(分子量7800)迅速释放入血,1~2小时后血清浓度即可升高,并可在6~9小时达到高峰比CK-MB的释放早3~6小时。和CK一样,骨骼肌中含有大量Mb,在骨骼肌肉损伤的患者血清中Mb也升高,降低了实验的特异性。国内外学会都推荐其为心肌坏死的早期标记物。但骨骼肌中也含有大量肌红蛋白,所以在诊断心肌梗死时,其临床价值主要是阴性结果可以排除心肌梗死。单凭肌红蛋白升高并不足以确诊心肌梗死,应在6小时后测定确诊标记物,即心脏特异肌钙蛋白(cTn)。

(四)心肌型脂肪酸结合蛋白(Heart Fatty Acid-Binding Protein, H-FABP)

H-FABP是存在于心肌组织中的可溶性蛋白质,特异性地存在于心肌组织中,在骨骼肌、肾脏、肾上腺、脑中有少量分布,心肌缺血时心肌细胞受损,H-FABP可迅速被释放进入血液循环,在AMI发病后1.3~3小时,血浆中H-FABP开始升高,8小时左右达高峰,12~24小时后恢复正常。且H-FABP与其他类型的FABP在形态学及免疫学上存在差异,不会出现交叉反应,所以对心肌损伤的诊断具有很强的特异性。但在临床应用中,由于其存在时间窗,血浆H-FABP检测若能与CK-MB、cTnI、BNP等标志物结合综合应用,可使其临床作用得到极大的发挥。

(五)缺血修饰白蛋白(Ischemia Modified Albumin, IMA)

上述的血清肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸激酶及肌酸激酶同工酶、心肌型脂肪酸结合蛋白仅在心肌细胞坏死后才逐渐释放入血并被检出,而早期诊断ACS(心肌缺血阶段检测)对于降低不良心血管事件发生具有重要的意义。IMA是近年来国内外研究较多的心肌缺血生化标志物。

IMA是人血清白蛋白在流经缺血组织产生的。在心肌缺血发生后5~10分钟迅速升高,是心肌缺血发生后到发生细胞坏死之前的一个非常早期的指标。近年来,Cho DK等证实,IMA能检测心肌坏死之前的心肌缺血,并且具有很高的灵敏性。但由于人血清白蛋白普遍存在于血中,因此非心肌缺血也可能引起IMA升高,因此IMA在诊断心肌缺血时特异性相对较低,限制了它在CHD中的广泛应用,不适合患有慢性缺血性血管性疾病的患者。但若能与cTnI、ECG等结合应用,则对于CHD诊断的准确性和及时性都会有极大提高,从而对合理的治疗选择、防止心脏不良事件发生和改善预后有重要意义。

反映急性心肌损伤的理想的生化标志物应具备的主要特点有:高度心脏专一性;心肌损伤后血中水平很快增高;增高后持续较长时间;容易检测;可很快得到检测结果;其诊断

价值已经临床证实。迄今为止,尚无能完全达到上述标准的标记物。

二、心脏血流动力学障碍的标志物

在美国,心力衰竭的整体人群发病率为1%,在75岁以上人群可达到10%,每年治疗心力衰竭直接费用380亿元。故早期诊断治疗心衰越来越得到重视。B型利钠肽又称脑钠肽(Brain Natriuretic Peptide, BNP),这一新的实验室检测指标在心力衰竭临床诊断中的应用便得到更多的重视。

1998年, Sudoh等首次从猪脑中分离出一种新的多肽,当时命名为“脑钠尿肽”或BNP。由于存在于心肌中,通称为B型利钠肽。进一步研究表明,左心室是血循环BNP的主要来源。BNP是调节体液、体内钠平衡、血压的重要激素,当心血容积增加和左室压力超负荷时即可大量分泌,BNP有利钠、利尿和舒张血管的作用。

当前可用于诊断心力衰竭的是检查两种钠尿肽:BNP(B型利钠肽)和N-末端B型利钠肽原即NT-proBNP。临床研究和应用表明,BNP或NT-proBNP两者应用价值基本相同,都是较好的心力衰竭时的心脏标志物。

通过800多例和1200多例非心力衰竭的人群检测得出BNP检测ROC曲线下面积 0.955 ± 0.005 。研究表明,不区分年龄而言,以100pg/ml为上限诊断充血性心力衰竭敏感性为80.6%,特异性98%。急性心力衰竭时BNP远远超过100pg/ml,所以大部分学者接受100pg/ml作为诊断心力衰竭的标准。NT-proBNP被认为是另一种诊断CHF的标志物,和BNP一样,CHF患者其浓度明显升高。对于不同程度的心力衰竭,这些标志物水平变化是很灵敏的。同时,在几天期间连续测定BNP或NT-proBNP,可使医生能调整对充血性心力衰竭的药物治疗,使其更精确有效。当然,检测BNP或NT-proBNP并不是诊断心力衰竭的必要条件,并不能替代目前常用的各种辅助检查(如超声心动图、左心射血分数等)。

BNP也可以作为评估预后的重要指标。临床医师一般以患者一般情况、症状和体征去主观评估心力衰竭患者的预后,BNP的出现为评估预后提供依据。前瞻性研究表明,射血分数小于35%,BNP高于130pg/ml是唯一远期猝死预测指标,从而提示那些患者可以从ICD的置入中获益。

临床最常用检测BNP或NT-proBNP来鉴别充血性心力衰竭和肺功能不全。如果没有这些物质的升高,那么表明患者可能不是心源性的呼吸困难。Dao等第一次采用快速BNP试验评价呼吸困难的患者。研究表明,CHF患者平均BNP浓度为 1076 ± 138 pg/ml,而非CHF组平均BNP浓度为 38 ± 4 pg/ml。Morrison等发现BNP快速试验可以帮助区分肺源和心源性呼吸困难,但一些肺脏疾病,如肺心病、肺栓塞BNP也升高,但不会升高到左心功能不全的水平。大面积肺栓塞时,由于肺动脉压高,致使右心室压力增高,BNP浓度也会升高,如能排除肺栓塞,BNP水平升高就可以诊断CHF。

ACS患者往往伴有心功能衰竭,但由于患者处在病重状态,心功能衰竭症状往往不明显,此时测定血中BNP可以查出早期心功能衰竭,临床医师可及时采取治疗措施,有效降低病死率。已有研究表明,在急性心肌梗死(AMI)后1小时血浆BNP水平升至正常时的60倍。AMI后血浆BNP浓度曲线呈单相和双相两种模式,单相曲线在AMI发生后16小时左右达到峰值;双相曲线则在第4~7天出现第二个高峰。小面积AMI患者BNP多呈单相曲线;前壁AMI、伴HF症状、低射血分数的患者BNP多明显升高并呈双相曲线;AMI后1~7天BNP持续升高提示有发生心衰和死亡的危险性。de Lemos等在BNP水平与ACS预后的临床研究中,对2525名

ACS患者进行平均达40小时的血浆BNP监测,结果显示BNP水平与心衰10个月后发生心肌梗死相关, BNP水平 $>80\text{pg/ml}$ 的ACS患者,死亡、新发或再发心肌梗死、发生HF或原有HF恶化的发生率明显高于BNP水平 $<80\text{pg/ml}$ 的ACS患者。所以将BNP 80pg/ml 作为10个月内死亡率增高的独立预测因子。故BNP和NT-proBNP是预测ACS预后的重要指标,可以用于对高危患者的筛选。

美国FDA在2000年末批准了第一个BNP的测定试剂盒(Triage BNP Test),其原理是荧光免疫法定量检测EDTA抗凝的全血或血浆中BNP浓度。试验通过样本加入一个小的检测模块中完成,全程需要15分钟左右。BNP在全血和血浆中室温下稳定至少24小时,冰箱储存其稳定期会更长,建议采集后4小时内完成检测。

BNP是心力衰竭诊断领域里又一里程碑式的发现,是第一个诊断心力衰竭的心脏标志物。是继超声心动图以来,心力衰竭诊断方法的又一进步,也再次大大扩展心脏标志物的领域。

三、心肌炎症反应的标志物

预测冠状动脉疾病患者未来发生心血管事件一直是心脏病学家的巨大挑战。随着对冠状动脉粥样硬化机制逐步了解, Ross的“炎症假说”是公认的冠状动脉粥样硬化的主要发病机制。理想的炎症标志物应能定量监测血管的炎症反应,凭此可预测动脉粥样硬化血栓性疾病的发生、发展及临床结局。各种炎症标志物可以反映炎症反应病理生理的不同侧面,可向临床医生提供有别于反映心肌坏死和血流动力学改变的信息。在众多炎症标志物中,高敏C反应蛋白是最敏感反映炎症的指标。

虽然早在20世纪70~80年代,实验资料就支持炎症反应在促进动脉粥样硬化斑块形成及其并发症中起了积极的作用,但是直到最近几年才证明全身的炎症标志物能预测短期和长期心血管风险。

(一) C反应蛋白(CRP)

C反应蛋白是由肝脏产生的急性期反应蛋白,从生理学上说, CRP是参与机体防御机制的一种分子物质,它和单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞结合,触发级联反应激活补体。C-反应蛋白在动脉粥样硬化过程中起到直接作用, CRP通过巨噬细胞摄取低密度脂蛋白(LDL)来调节LDL, CRP刺激单核细胞释放其他炎性因子如IL-1b、IL-6和肿瘤坏死因子(TNF- α)。

Ridker在美国和欧洲大规模前瞻性研究结果显示, CRP浓度的增高是健康人群将来发生心肌梗死、脑卒中和外周血管疾病的强预测因子。在22000名健康男性的队列研究中, CRP的浓度高于正常25%的人群发生脑卒中和外周血管疾病的危险是其他人的2倍,发生心肌梗死的危险是其他人的3倍。一项比较几种传统标志物与炎症标志物预测价值的一项研究发现,在健康中年女性发生心血管疾病危险度方面, CRP和总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇的比率都是最强的预测因子。资料表明,肌钙蛋白正常的不稳定型心绞痛患者在高敏C-反应蛋白(hs-CRP)的水平超过 3mg/L 时复发心绞痛、急性心肌梗死和死亡的风险度增加5倍,在S-T段抬高的心肌梗死患者也得到相同结论。CRP峰值对于心肌梗死住院治疗期间心脏破裂也有预示作用。大量研究也证实了CRP对中长期心血管危险事件的预测,在FRISC研究中,全部死亡70名患者,309例高水平CRP($>10\text{mg/L}$)占了39例(12.6%),

与Cannon等在2001年美国心脏病年会上报道结果相似。结合肌钙蛋白水平, Morrow等发现CRP和cTnT水平在预示非ST段抬高急性冠脉综合征作用是累加的。根据Alan H.B.Wu教授观点,两次检测CRP更具有价值,第一次检测预测患者住院期间状况,第二次检测预测出院后意外事件的发生。

由于健康人体内的CRP水平通常 $<3\text{mg/L}$,因此筛查一定要使用高敏感的检测方法测定超敏(或称高敏感)CRP(high sensitive CRP, hs-CRP),即检测方法应具有能检测到 $\leq 0.3\text{mg/L}$ 的CRP的能力。检测应进行两次(最好间隔两周),取平均值作为观测的基础。一般认为,用于心血管疾病危险性评估时, hs-CRP $<1.0\text{mg/L}$ 为低危险性; $1.0\sim 3.0\text{mg/L}$ 为中度危险性, $>3.0\text{mg/L}$ 为高度危险性。如果hs-CRP $>1.0\text{mg/L}$,表明可能存在其他感染,应在其他感染控制以后重新采集标本检测。

C反应蛋白一般不会大量消耗,它的清除不受任何已知条件的影响;它的浓度只取决于产生和清除速率。C-反应蛋白最长半衰期为19小时,在血中容易被检测到,以上特点使得C-反应蛋白成为较理想的标志物。现在已有检测高敏C-反应蛋白(hs-CRP)的商品化试剂盒,使用方便、经济、有很好的重复性,世界卫生组织对CRP水平的标准化为其应用的可靠性和可重复性作了进一步的保证。

(二)髓过氧化物酶

髓过氧化物酶是一种中性粒细胞和单核细胞产生的亚铁血红素蛋白。研究发现,其产生的次氯酸能抑制金属蛋白酶抑制酶-1和激活金属蛋白酶酶原,引起金属蛋白酶表达和活性增加,并且次氯酸本身可以溶解胶原,说明MPO通过降解细胞外基质,促进纤维帽变薄导致斑块表面腐蚀、破裂和血栓形成,促进ACS的发生。

Baldus等认为血清MPO水平能识别cTnT $<0.01\text{mg/L}$ 的ACS患者。MPO与cTnT、可溶性CD40L、CRP等指标在反映心肌炎症反应方面无相关性, MPO高表达先于CRP与cTnT升高。心肌缺血心电图证据与MPO也无相关性,这说明MPO释放是一个先决条件而不是心肌梗死的结果, ACS患者血清MPO水平能有效预测随后发生的心血管事件,是一种新的炎症预后预测指标。同时研究发现, MPO基因多态性与发生心血管疾病的危险性相关。

(三)新蝶呤

新蝶呤是巨噬细胞激活后的代谢产物,作为巨噬细胞激活的炎症标志物,是反映巨噬细胞激活的一个可靠指标,也是冠心病和急性脉综合征的一个新兴的标志物。

新蝶呤是活化的巨噬细胞产生的内源性细胞毒性效应调节因子,参与多个调控氧化还原平衡的分子生物学途径,增强氧化应激水平,促进动脉粥样硬化的进展及斑块稳定性的丧失。同时,新蝶呤反映了ACS后炎症反应和免疫激活的程度,随着冠状动脉粥样硬化的加重而升高,是稳定性心绞痛快速进展的独立预测因子,对于判断冠心病患者的心血管事件风险有一定的预测价值。

Ueland T等发现在动脉粥样硬化的早期即可发现新蝶呤浓度的升高。Adachi T等发现在不稳定型心绞痛患者新蝶呤水平比稳定型心绞痛患者高。Gupta S等人的研究提示新蝶呤对ACS的发生有预测作用,是粥样斑块稳定性丧失的标志物。Vengen IT等通过对比观察205名伴有2型糖尿病的患者及205名对照组患者,发现新蝶呤和C反应蛋白均是致命的冠脉事件的独立预测因子。



(四) ST2

ST2是白细胞介素-1受体基因超家族的成员之一,是由跨模型ST2蛋白(ST2L)和分泌型ST2蛋白(sST2)组成。ST2L与IL-33共同组成IL-33/ST2L信号通路,调节心肌细胞肥大和心脏纤维化,抑制心室重构。而sST2作为分泌性诱饵受体,可以阻断IL-33通过ST2L进行的信号传导,诱导心肌细胞肥大,加速心肌纤维化,最终导致心室重构。多项研究发现sST2水平在心衰及心肌梗死的患者中显著增高,且上升水平与心室重构的发生、严重程度和短期预测和长期死亡率的风险存在强烈的联系,并独立于其他传统的临床、生化及超声心动图的标记。但遗憾的是,ST2并不只是在心肌细胞中表达,所以血清中的ST2水平对于心室重构并不具有特异性,尚需要更多的研究和探讨。

(五) 心肌营养素-1(CT-1)

CT-1是IL-6基因超家族中的一员,由心肌细胞及成纤维细胞在机械压力及血管紧张素-Ⅱ等神经体液因子刺激产生,进而激活可导致心肌细胞生长及功能障碍的各种信号通道。临床研究发现,CT-1在伴有心室重构的高血压患者的浓度明显高于无心室重构的高血压患者,在均有心室重构的高血压患者中,伴有心力衰竭者的CT-1浓度又明显高于尚未发生心力衰竭者。血清CT-1浓度与左心室质量指数呈正相关,检测经超声心动图评估的心室重构患者中CT-1浓度,灵敏度为70%,特异度为75%,故研究者认为CT-1是一个可评估心室重构的有用的新型生化标志物。

四、血管内皮功能不全的标志物

(一) 肝细胞生长因子

肝细胞生长因子(Hepatocyte Growth Factor HGF)是由728个氨基酸组成的多肽,是一种多功能生长因子,具有血管生成活性。心肌梗死后4周选择性测定冠脉供血范围显示HGF水平在梗死区域首先升高。Aoki等发现HGF对心肌的缺血再灌注损伤有一定的保护作用,可促使梗死区域的血管内皮细胞增生,形成血管样结构,增加梗死区域血流;预先给予HGF抗体中和内源性HGF后,心肌细胞大面积凋亡,梗死范围扩大,48小时后死亡率增加50%。在CAPTURE研究中,症状发作时HGF水平升高与72小时较低风险的死亡有关,具有正常肌钙蛋白正常水平但较低HGF水平的患者死亡危险增加,这说明局部HGF系统在心肌组织的抗损伤、修复等过程中起着作用。

(二) 血清抗心磷脂抗体

血清抗心磷脂抗体由血管内皮细胞的损伤和病变诱导产生,其与血管内皮细胞和血小板膜上带负电荷的心磷脂发生交叉反应,抑制了花生四烯酸的释放,致使前列腺环素合成减少,引起血管收缩和血小板聚集,又进一步加重CHD患者血管损伤,并使人体的凝血系统功能亢进,从而导致血栓前状态的形成。

(三) Von willebrand因子

vWF是一种多聚糖蛋白,在内皮细胞预先形成W-P小体和血小板 α -颗粒储存, α -颗粒能激活血小板并通过与Ⅷ因子的交联介导血栓形成。在ESSENCE研究中,非ST段抬高心肌梗死48小时内vWF增加幅度值是30天联合终点事件(死亡、MI、再发心绞痛)独立预测因子。