

心脏标志物

Cardiac Markers

第 2 版

原著 Alan H. B. Wu

主译 邹 雄 潘柏申



人民卫生出版社

心脏标志物

Cardiac Markers

第2版

原著 Alan H. B. Wu

主译 邹雄 山东大学齐鲁医院

潘柏申 复旦大学中山医院

译者 (以姓氏汉语拼音为序)

陈曦 北京协和医学院阜外心血管病医院

徐国宾 北京大学第一医院

乔蕊 北京大学第三医院

张捷 北京大学第三医院

以下译者单位为山东大学齐鲁医院

李向东 李晓丽 李英杰 李浩 陆楠 刘阳

马志勇 万芙蓉 王传新 王盛华 岳欣 朱慧

赵静 竺明晨 张鹏飞 赵胜梅 庄学伟 张义

郑兆通

人民卫生出版社

Translation from the English language edition:

Cardiac Markers edited by Alan H. B. Wu

Copyright©2003 Humana Press Inc.

Humana Press Inc. is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved.

心脏标志物 第2版

中文版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外,未经版权所有者书面同意,不得以任何形式或方法,包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

敬告:本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确,并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展,药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时,认真研读药物使用说明书,尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图书在版编目(CIP)数据

心脏标志物/邹雄等主译. —北京:人民卫生出版社, 2009. 2

ISBN 978-7-117-10931-4

I. 心… II. 邹… III. 心脏病-生物标志物-研究 IV. R541.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 184121 号

图字: 01-2008-3956

心脏标志物

主 译: 邹 雄 潘柏申

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 24.75

字 数: 594 千字

版 次: 2009 年 2 月第 1 版 2009 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10931-4/R·10932

定 价: 59.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

Contributors

- ANTONIO ABBATE • *Institute of Cardiology, Catholic University of Rome, Rome, Italy*
- JESSE E. ADAMS, III • *Medical Center Cardiologists, Jewish Hospital Heart and Lung Institute, Louisville, KY*
- FRED S. APPLE • *Department of Laboratory Medicine and Pathology, Hennepin County Medical Center, and University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, MN*
- CONSTANTINE N. ARONEY • *Cardiology Department, Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia*
- D. KENT ARRELL • *Department of Physiology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada*
- HASSAN M. E. AZZAZY • *Department of Pathology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD*
- LUIGI M. BIASUCCI • *Institute of Cardiology, Catholic University of Rome, Rome, Italy*
- GAVIN J. BLAKE • *Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA*
- ANDRA L. BLOMKALNS • *Department of Emergency Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH*
- ROBERT H. CHRISTENSON • *Department of Pathology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD*
- PAUL O. COLLINSON • *Department of Chemical Pathology, St. George's Hospital, London, UK*
- PETER CROSBY • *Ischemia Technologies, Arvada, CO*
- OLIVER DANNE • *Department of Medicine, University Hospital Charite/Campus Virchow-Klinikum, Humboldt University, Berlin, Germany*
- CHRISTOPHER R. DEFILIPPI • *Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Maryland, Baltimore, MD*
- GARY FAGAN • *Ischemia Technologies, Arvada, CO*
- VICTOR J. FERRANS • *Department of Pathology, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD*
- ULRICH FREI • *Department of Medicine, University Hospital Charite/Campus Virchow-Klinikum, Humboldt University, Berlin, Germany*
- W. BRIAN GIBLER • *Department of Emergency Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH*
- JAN F. C. GLATZ • *Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht University, Maastricht, The Netherlands*

- EUGENE H. HERMAN • *Division of Applied Pharmacology Research, Food and Drug Administration, Laurel, MD*
- WIM T. HERMENS • *Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht University, Maastricht, The Netherlands*
- DANIEL M. HOENFER • *Department of Pathology, Dartmouth Medical School and Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH*
- PAUL HOLVOET • *Center for Experimental Surgery and Anesthesiology, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium*
- ROBERT JESSE • *Division of Cardiology, Virginia Commonwealth University Health System, Medical College of Virginia Hospitals, McGuire Veteran Affairs Medical Center, Richmond, VA*
- ALEX KATRUKHA • *HyTest Limited, Turku, Finland*
- JOSEPH KEFFER • *Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX, and Spectral Diagnostics, Toronto, Ontario, Canada*
- RALF LABUGGER • *Department of Physiology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada*
- THOMAS B. LEDUE • *Foundation for Blood Research, Scarborough, ME*
- JAMES A. DE LEMOS • *Donald W. Reynolds Cardiovascular Clinical Research Center and the University of Texas Southwestern Medical Center and Parkland Hospital, Dallas, TX*
- GIOVANNA LIUZZO • *Institute of Cardiology, Catholic University of Rome, Rome, Italy*
- STEVEN E. LIPSHULTZ • *Department of Pediatrics and Oncology, University of Rochester Medical Center and Children's Hospital at Strong, Rochester, NY*
- JOHANNES MAIR • *Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Innsbruck, Austria*
- ALAN MAISEL • *Division of Cardiology and Department of Medicine, San Diego VA Healthcare System and University of California, San Diego, CA*
- LESLIE W. MILLER • *Cardiovascular Division, University of Minnesota, Minneapolis, MN*
- EMIL MISSOV • *Cardiovascular Division, University of Minnesota, Minneapolis, MN*
- MARTIN MÖCKEL • *Department of Cardiology, University Hospital Charite/Campus Virchow-Klinikum, Humboldt University, Berlin, Germany*
- DAVID MORROW • *Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA*
- TORBJØRN OMLAND • *Research Institute for Internal Medicine, The National Hospital, University of Oslo, Oslo, Norway*
- MAURO PANTEGHINI • *Laboratorio Analisi Chimico Cliniche 1, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia, Italy*
- PAUL M. RIDKER • *Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA*
- NADER RIFAI • *Department of Pathology, Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA*

ALEXANDER S. RO • *Division of Cardiology, Department of Medicine,
University of Maryland, Baltimore, MD*

ROY F.M. VAN DER PUTTEN • *Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM),
Maastricht University, Maastricht, The Netherlands*

RAMIN TABBIBIZAR • *Division of Cardiology and Department of Medicine,
San Diego VA Healthcare System and University of California, San Diego, CA*

JENNIFER E. VAN EYK • *Department of Physiology, Queen's University, Kingston,
Ontario, Canada*

ALAN H. B. WU • *Department of Pathology and Laboratory Medicine,
Hartford Hospital, Hartford, CT*

KIANG-TECK J. YEO • *Department of Pathology, Dartmouth Medical School
and Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH*

中文版序

由著名美籍华人学者 Alan H. B. Wu 博士主编,并由邹雄、潘柏申两位教授主译的《心脏标志物》第2版即将出版。这是我们检验医学界的一件大好事,也将有益于心血管临床,我感到非常高兴。

近十余年来,心脏标志物领域有了飞速的发展,出现一系列新的标志物,推动了心血管疾病诊断水平的提高,尤其是心脏特异肌钙蛋白的检测促使临床上提出急性冠脉综合征(ACS)的新概念,推动建立诊断急性心肌梗死的新标准。同时引入了危险分层的概念,协助临床制订治疗方案。Wu 博士是这方面的专家和先行者,书写多篇有影响的论著和综述,并编著出版了《心脏标志物》第1版。本书为第2版,增加了不少新内容,特别是对临床和检验界关注的 BNP 检测,进行了较详尽的介绍。不仅对检验医师,对心血管医师、急诊医师都是一本很有价值的参考书和工具书,原书在国外备受推崇。鉴于国内少见类似著作,本书的出版有其独特的价值。

写学术书不易,写一本好的学术书难,翻译好一本外文版的学术著作同样不易。本书的译者大部分是长期从事该领域的硕、博研究生。邹雄、潘柏申两位教授治学严谨,精益求精,准确完整翻译了此书,希望本书出版对心脏科医师、急诊室医师、科研工作者和检验医学工作者有所帮助。

《心脏标志物》译著即将出版,撰写上文,是以为序。

杨振华

2008年5月30日

译者前言

心血管疾病严重威胁人类健康,一直是世界医学界关注的焦点。人们竭尽全力,期望提高对多种心脏病,特别是冠心病的诊断、预测水平,以指导治疗,提高疗效,降低死亡率。

经过几十年的努力,冠心病死亡率逐年下降,特别是近十年来,在心血管疾病诊断上有一系列重大的进展,肌钙蛋白、肌红蛋白、C-反应蛋白、钠尿肽等的应用大大提高了心肌梗死和心衰的诊断准确率;还能预估风险、提高治愈率,使心血管重大事件发生率大大下降,协助临床及时排除一些疑似患者,降低了治疗费用。这些新进展有里程碑意义,成为当前心血管疾病诊治的重要工具,也改变了许多心血管疾病的基本认识和诊断标准,提出了急性冠状动脉综合征的概念,重新定义了心肌梗死,大大推动了心脏病学的发展。

上述这些新标志物发现和临床应用已有十多年了,但是环顾国内,至今没有一本完整、详尽讨论这些新发现的专著。为了满足国内临床工作者、研究人员、检验学界同仁的需要,我们翻译了 Alan Wu 主编的《心脏标志物》第 2 版。《心脏标志物》是当今阐述上述这些新发现的权威著作,该书已成为有关心脏标志物的教科书。Dr. Alan Wu 长期从事心脏标志物研究,是许多世界上有关心脏标志物的应用指南和标准制定小组的首席科学家,闻名遐迩。

本书主要由山东大学齐鲁医院心内科和检验科的同仁们翻译,部分章节特邀北京大学第一医院、北京大学第三医院和北京协和医学院阜外心血管病医院的教授翻译,他们精准的翻译为本书增色不少。

赵胜梅秘书做了大量的组织工作,在此一并感谢。

邹雄 潘柏申

2008 年 1 月

英文版序

近年来,随着对急性冠状动脉综合征(ACS)病理生理的深入研究,降脂药物的广泛使用,外科治疗方面的进展如支架的安放,以及新一代治疗药物,如他汀类(statin)、低分子量肝素、血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂的应用,心血管病的发病率有所下降。即使如此,心血管病仍是当今西方国家的最主要的病因和死因。

心脏血清标志物在冠状动脉综合征患者诊断和处治中的重要性日趋增长,最近心脏肌钙蛋白已纳入了最新版的ACS国际诊疗指南^[1-5]。对于心脏标志物,最重要的是在重新定义心肌梗死时,特别强调了肌钙蛋白的作用^[4]。

心脏肌钙蛋白不仅有助于ACS的诊断和危险分层,而且有助于选择最佳的治疗方案。最近,检测技术发展迅速,尤其是POCT检测设备,近些年已有越来越多的证据证明了POCT的效益。

尽管心脏肌钙蛋白是如此成功,但仍需要开发更早期的标志以使急诊室能可靠地排除急性心脏疾病。美国急诊医师学会(American College of Emergency Physicians, ACEP)认为目前还没有一个心脏标志能早期排除可逆的冠状动脉缺血性疾病^[5]。《心脏标志物》第2版将证明早期排除的重要性和迄今这方面正在研究的标志物。随着人口的老龄化和更多的急性冠心病患者幸存,充血性心衰的发病率显著上升。第2版将详细讨论心脏标志物在诊断和处理心衰中的作用,而这一领域恰恰是传统的生化检验无能为力之处。随着钠尿肽特性的阐明,这将成为检验医学中的新兴领域。

《心脏标志物》第2版同样面向从事心脏病学、病理学、检验医学、急诊病学的临床医师和实验室人员。随着对钠尿肽在急诊中的应用,本书也将适用于急症监护、老年医学和家庭医学。此外,本书还适用于临床医师、科研工作者、市场营销人员以及体外诊断试剂行业的技术人员。

Alan H. B. Wu

参考文献

1. Antman et al. ACC/AHA Diagnosis and Management of UA. Am Heart J 2000;139:461-475.
2. Hamm et al. UA classification. Circulation 2000;102:118-122.
3. Aroney et al. Management of unstable angina. Guidelines—2000. Med J Aust 2000;173 Suppl:S65-S88.
4. 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.
5. Fesmire et al. American College of Emergency Physicians. Clinical Policy for suspected A-MI. Ann Emerg Med 2000;35:534-539.

前言

过去 10 年间,急性冠状动脉综合征(ACS)患者的诊治在许多方面有了惊人的进步,面对这一快速的变化,心脏科医师、内科医师、急诊科医师、监护室医师和临床病理医师携起手来,把最新的进展融入现代临床实践。

尽管过去 20 多年这些疾病的处理有了显著改善和优化,包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死的 ACS 患者逐渐增多正在成为全球、特别是西方国家主要的公众健康问题。仅在美国每年有超过 230 万患者因不稳定型心绞痛或心肌梗死入住冠心病监护病房,其中大部分属非 ST 段抬高的 ACS。这使我们更加关注对这些患者的诊断和处理的优化,而危险分层仍然是作出有效的临床诊治决定的关键因素。缺血性心脏病的临床表现是多种多样的,从无任何缺血症状到急性心肌梗死直至心力衰竭。缺血性心脏病人的评估原则——适当判定风险,是建立在包括病史、查体、12 导联心电图以及日益重要的生化标志物检测上的。

过去的 10 年,用于检测 ACS、MI、CHF 等患者的心脏标志物不断进展。心脏标志物的进展不仅体现在病情的诊断上,而且延伸到危险分层和指导临床治疗决策上。至 2000 年,高敏感性和高心肌特异性肌钙蛋白的应用使急性心肌梗死的重新定义取得了共识。随着肌钙蛋白成为新的“金标准”,心脏标志物的检测应用得到不断重视。而更重要的是肌钙蛋白现已成为急性冠状动脉综合征患者最好的危险标志物。

肌钙蛋白作为主要的心脏标志物,受到越来越多的关注,同时学术界也清晰地认识到无论是诊断还是危险分层,肌钙蛋白单独应用只能是不同类型的 ACS、MI 和 CHF 的不完全的危险因子量化指标。应用高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和其他新的炎症标志物,可以显著提高准确识别 ACS 患者将发生高危心脏意外事件的能力。CRP 的预测价值是独立的,是对肌钙蛋白的补充。每一个有炎症倾向的人都能从积极改变生活方式和积极的预防疗法如阿司匹林和他汀类药物中受益。此外,炎症标志物升高的患者也能从早期干预疗法中获益。

新的心脏标志物,包括 B 型钠尿肽(BNP)、B 型钠尿肽原(pro-BNP),已成为判断 CHF 或 ACS 患者危险性和预后的重要的检测指标。随着越来越多的尖端生化检测应用于临床,甚至能评估急诊室或心脏病监护病房中的 ACS、MI 和 CHF 患者危险程度,同样重要的是根据危险水平和严重程度直接制订合适的治疗规模和程度。通过仔细权衡各种治疗措施的利弊找到最佳途径确保各类患者更长的存活期。

面对这一不断创新变化的前景,Dr. Alan H. B. Wu 再次组织各种学派的杰出代表和从事此工作的专家更新和扩大了心脏标志物领域。在《心脏标志物》的第 2 版,Dr. Alan H. B. Wu 使生物标志如肌钙蛋白的应用不再局限于一般分析和在 ACS 的临床应用,而扩展到更急需的、理性的、全面的早期缺血心脏标志物评估和危险分层,并对肌钙蛋白和新的急性标志物(如 BNP、IMA、游离脂肪酸、糖原磷酸化酶 BB 等)以及高敏 C-反应蛋白在 ACS、MI、CHF 诊断和预后判断中的应用做了详细讨论。

我们正在寻找不断改进的技术和药理学方法以提高心脏病临床诊治效果,也就是说我们正在为临床寻找成熟、完善的诊断模式,使临床医生更加明确心脏疾病的危险程度,并能更及时、有效、经济地减少意外事故。毫无疑问,将来的诊断一定会向联合应用多种心脏标志物,更精细、更好、更可靠地确诊 ACS、MI、CHF 的患者的方向发展,并从各种各样的积极或保守治疗策略中获益。Dr. Wu 极好地阐明了如今作为医生的工具和武器的心肌标志物的重要作用,使医生们能实现期望目标。

《心脏标志物》第 2 版,无论对临床医师还是实验室人员都有极高的价值,他们可以彻底了解这一令人振奋而又十分重要的诊断领域,本书将成为医务人员的必备用书,使其能跟上快速发展的心血管医学进展。

William E. Boden, MD, FACC

目 录

第一部分 心脏标志物的临床应用

第一章	胸痛门诊早期检测心肌损伤的血清生化标志物应用规范	1
第二章	急性冠脉综合征的处理	11
第三章	心脏标志物在临床试验中的发展演变	31
第四章	应用生化标志物评估再灌注和预测梗死面积——实践与希望	50
第五章	心脏标志物检测化疗药物引起的心肌损伤	73
第六章	生物标志物在心脏外科手术后诊断和预后方面的应用	91

第二部分 心肌肌钙蛋白的临床应用

第七章	通过蛋白修饰提高肌钙蛋白诊断能力	99
第八章	肾衰竭和骨骼肌疾病患者心肌肌钙蛋白的测定	111
第九章	心肌特异性肌钙蛋白在非缺血性心脏病中的应用	119

第三部分 心脏标志物的分析

第十章	心肌肌钙蛋白测定中抗体选择策略	137
第十一章	心肌肌钙蛋白免疫测定的影响因素	148
第十二章	心脏标志物的即时检验	158
第十三章	心脏标志物的标准化	170
第十四章	心脏标志物判断值的分析和进展	184

第四部分 心肌缺血的早期标志和危险分层

第十五章	心肌缺血标志物在急性冠脉综合征早期诊断中的应用	193
第十六章	缺血修饰清蛋白、游离脂肪酸、全血胆碱、B 型钠尿肽、糖原磷酸化酶 BB 和心肌钙蛋白	205
第十七章	C-反应蛋白对一级危险的评估	221
第十八章	血浆高敏 C-反应蛋白在急性冠状动脉综合征中的预测价值	232
第十九章	影响 C-反应蛋白检测的分析前和分析中因素	244
第二十章	脂肪酸结合蛋白——心肌缺血及危险分层的早期血浆标志物	256
第二十一章	氧化型低密度脂蛋白和丙二醛-修饰低密度脂蛋白在冠心病	

患者中的应用	272
--------------	-----

第五部分 充血性心衰的心脏标志

第二十二章 心力衰竭的病理生理学	281
第二十三章 B 型钠尿肽:生物化学和检测	295
第二十四章 B 型钠尿肽在诊断和处理充血性心力衰竭中的作用	303
第二十五章 B 型钠尿肽监测治疗成效	319
第二十六章 B 型氨基端钠尿肽原(NT-pro-BNP)	329

第六部分 感染和遗传因素在心脏病中的作用

第二十七章 感染在动脉粥样硬化和急性冠状动脉综合征发病中的作用	343
第二十八章 与急性冠脉综合征和心衰相关的基因多态性基因组药理学目标 ...	354
索引	373

第一部分 心脏标志物的临床应用

第一章 胸痛门诊早期检测心肌损伤的血清生化标志物应用规范

缩写词

ACS, Acute coronary syndrome(s);	急性冠脉综合征
AMI, acute myocardial infarction;	急性心肌梗死
AST; aspartate aminotransferase;	天冬氨酸转氨酶
CAPTURE, Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment Trial;	不稳定性、难治性心绞痛患者接受 c7E3 抗血小板治疗临床试验
CI, confidence interval;	可信区间
CK, creatine kinase;	肌酸激酶
CPUs, chest pain units;	胸痛门诊
CRP, C-reactive protein;	C-反应蛋白
cTnT and cTnI, cardiac troponins T and I ;	肌钙蛋白 T 和 I
ECG, electrocardiogram;	心电图
ED, emergency department;	急诊
FRISC, Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease;	法安明不稳定性冠心病应用研究
GP II b/III a, glycoprotein II b/III a;	糖蛋白 II b/III a
GUSTO, Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes;	急性冠状动脉综合征开通阻塞性冠状动脉策略的全球化研究
LDH, lactate dehydrogenase;	乳酸脱氢酶
POCT, point-of-care testing;	即时检测
PRISM, Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management;	血小板受体阻断剂在缺血综合征治疗中的作用研究
PURSUIT, Platelet Glycoprotein II b/III a in Unstable Angina; Receptor Suppression Using Integrilin Therapy;	采用整合素抑制血小板糖蛋白 II b/III a 受体在不稳定型心绞痛中的应用研究
SMARTT, Serial Markers, Acute Myocardial Infarction and Rapid Treatment Trial;	动态标志物、急性心肌梗死和快速治疗临床试验

引言

每年大约有 800 万患者因胸痛而到急诊就诊,是急诊中第二常见的主诉^[1]。这些患者中有一半左右需要进一步住院观察、治疗,其中 1/3 的患者最终被诊断为急性冠状动脉综合征(ACS)^[2]。整个社会在这方面的支出是巨大的,美国每年因收治“非心源性”胸痛支出 30~60 亿美元^[3]。对不必要、预防性的收治住院,人们在经济上的负担不断增加。急诊医生和内科医生研究了多种方法来鉴别、排除中、低危的胸痛患者。要在症状出现后的最初几个小时内对胸痛患者动态变化进行适当的评估,急诊医生和内科医生面临大量的、耗资巨大和高发病率的筛选工作。心脏标志物就是这些方法中必不可少的一部分。它们不但可以诊断急性心肌梗死的患者,而且可以进行危险分层,有助于患者的初步处理和入院治疗。

胸痛门诊和急诊观察室采用各种心脏标志物规范,以比较经济的方式,及时且成功地识别存在或面临负性心脏事件的患者。心脏标志物的即时检验和床旁检验使诊断更及时。

在这一章,我们将概述心脏标志物在急诊各种胸部不适患者诊断中的应用,综述每一心脏标志物的应用及其在胸痛门诊规范化中的地位,讨论即时检验心脏标志物的效果,简短讨论基于心脏标志物检查结果的急诊治疗方案。

急诊科心脏标志物的应用规范

急诊胸痛患者的评估首先是详细的病史、体检和初始心电图。以上各项都有助于早期胸痛的危险分层。急诊胸痛患者的评估第四项是心脏标志物,有助于完善诊断,有效地鉴别出高危患者。虽然急诊医师的首要目标是确诊或排除心肌梗死,但是心脏标志物对急性冠脉综合征进行危险评估同样重要。

目前,急诊和胸痛门诊的医师应常规对中、低危胸痛患者进行评估。胸痛门诊有必要通过对胸痛患者提供有效的监测减少住院患者和不必要的治疗以降低费用,研究表明:胸痛门诊早期的及其他改进后的诊断规范对评估急诊的中、低危胸痛患者是有效的、安全的并且高性价比的^[4~6]。不同医疗科室对这些心脏标志物的应用正在不断提高。许多胸痛门诊和急诊胸痛诊断方案采用心脏标志物与系列心电图、灌注显像和(或)激发试验相结合的检测体系。与其他诊断方式相结合的检测方法包括 3~24 小时不同时间点的变化。理想情况下,胸痛门诊将能够发现那些起初没有诊断出来的心肌坏死和进行性心肌梗死的患者。

心脏标志物已经经历了从 AST 和 LDH 向三个心脏标志物家族转换的巨大变革。这三个心脏标志物家族分别是:肌红蛋白、肌酸激酶和肌酸激酶-MB 型、肌钙蛋白 I 和肌钙蛋白 T,它们已经成为急诊用来评估胸痛的常规手段。众所周知,这些心脏标志物从死亡的心肌细胞中释放出来呈现不同的动力学改变,所以必须根据症状出现的时间和表现来仔细的应用于不同的患者^[7]。作为一个早期标志物,肌红蛋白有较高的阴性预测价值,但特异性较差。按照 WHO 标准的定义,CK 和 CK-MB 是诊断心肌梗死的金标准。肌钙蛋白是心脏特异性蛋白,对于心肌坏死的诊断具有很高的特异性和敏感性。这些心肌坏死的血清标志物在那些 AMI 高危人群中已得到了较为广泛的研究。有研究证实它

们对于胸痛门诊低危患者的评估也是有价值的^[8]。

近年来出现了对炎症标志物(如 C-反应蛋白等)和血小板激活相关标志物(如 P 选择素等)的相关的研究,但炎症标志物还没有被广泛接受,特别是在胸痛门诊。

CK-MB 检测方法

传统观念认为:检测心肌梗死需要 24 小时的时间,但早期心肌坏死排除的检测方法改变了这一观念。Lee 及其同事所进行的多中心研究的结果证实:对于急诊的低危患者,通过评估其临床表现,采用 CK 和 CK-MB 只需 12 小时即可鉴别。所谓“低危”是指发生心肌梗死的可能性低于 7% 的患者。CK-MB 水平低于总 CK 水平 5% 的患者,若 12 小时以内没有复发胸痛,假阴性率仅为 0.5%,阳性率为 94%^[9]。Farkouh 等人发现:使用胸痛门诊操作规范和 CK-MB 检测可发现将发生严重心脏意外的中危患者。在该项研究中,患者在激发试验后接受了 6 小时的动态观察。这种监测方法在 6 小时内识别出所有短期和长期的心脏意外患者^[10]。

从症状出现到患者就诊的时间是心脏标志物应用中的一个至关重要的影响因素。标志物的释放动力学随时间的变化而改变。由于患者到急诊就诊的时间可能仅有 90 分钟,也可能长达几天,所以没有一种单一的标志物足以排除 ACS^[4,11,12]。在一项针对胸痛门诊监测方法的早期研究中,Gibler 等人所采用的 9 小时检测方法是:分别在 0、3、6、9 小时对 CK-MB 进行动态监测,结合动态心电图检测和运动试验。他们发现:单纯动态检测心脏标志物诊断急性心肌梗死的敏感性和特异性分别为 100% 和 98%^[4]。美国心脏病协会最近建议使用心脏标志物动态检测,而不是急诊时单次检测,来提高检测心肌坏死的敏感性。

另外有些研究观察了心脏标志物在不同急诊胸痛患者危险分层中的应用价值。一项多中心研究检测了 53 个急诊科的 5000 多名患者,0 小时或 2 小时 CK-MB 阳性的患者发生缺血性并发症和死亡的相对危险性分别为 16.1 和 25.4^[13]。另外,就诊后 0 小时和 3 小时 CK-MB 的动态检测结果对于心肌梗死的检测也是敏感的。Young 等人发现综合考虑 0 小时、3 小时 CK-MB 值和 CK-MB 净变化值对于心肌梗死诊断的敏感性和特异性分别为 93% 和 95%。而且随着症状出现时间的延长,敏感性也增加^[14]。心脏标志物动态检测和 3~6 小时水平改变的比较也能够提高心肌梗死的诊断敏感性^[15~17]。与正常水平相比,即使 CK-MB 水平升高仅为正常值的 2 倍,与患者 6 个月死亡率之间的相关性也明显升高^[18]。

CK-MB/CK 的动态检测在很大程度上已经成为胸痛门诊急性心肌梗死的诊断标准。几乎所有的研究方案都采用一个高于诊断 CK-MB 在 0、3 小时和净变化值和 ACS 水平的特殊阈值。Fesmire 等人研究了一种新的方法:在急诊评估的过程中,检测 CK-MB 在正常范围内的改变。他研究了胸痛门诊的 710 名患者,CK-MB 增加 1.6ng/mL 超过 2 小时,比就诊 2 小时后再次检测 CK-MB 对 AMI 更敏感(分别为 93.8% 和 75.2%)^[17]。这些新方法的确立扩展了心脏标志物在胸痛门诊中的应用。

CK-MB 亚型(CK-MB1 和 CK-MB2)是另一套应用于胸痛门诊的标志物,并已取得确切的结果。一项小型研究对 100 名患者进行了检测,其急性心肌梗死发病率为 41%。该研究发现:症状出现 2 小时后,CK-MB 亚型的敏感性与 CK-MB 和肌红蛋白相同或更高^[19]。诊断标志物联合研究(DMCS)采用 CK-MB 亚型、CK-MB、肌红蛋白、cTnI、cTnT

等标志物 24 小时检测法对 955 名急诊胸痛患者进行了评估。研究发现:症状出现 6 小时以内,CK-MB 亚型是诊断急性心肌梗死最敏感、最特异的指标(分别为 91%和 89%)。另外,29.5%的不稳定型心绞痛患者 CK-MB 亚型升高,而其他标志物升高的比例分别为:肌红蛋白(23.7%),cTnI(19.7%)和 cTnT(14.8%)。这项研究得出的结论为:应用 CK-MB 亚型可以可靠地对胸痛患者进行分类,从而改善治疗,降低成本^[20]。Puleo 等人发现:在一个急性心肌梗死发病率为 18%的人群中,急性心肌梗死发病后 6 小时,CK-MB 亚型的敏感性为 95.7%,而传统的 CK-MB 检测的敏感性仅有 48%。这种方法对于住院和出院患者的特异性分别为:93.9%和 96.2%^[21]。

肌红蛋白检测方法

肌红蛋白是组成横纹肌的一种小型胞浆蛋白。肌红蛋白用于诊断的优势在于其早期的释放动力学和敏感性,而它的主要弱点是缺乏特异性。Davis 等人发现动态检测肌红蛋白对于心肌梗死就诊后 2 小时的敏感性和特异性分别为 93%和 79%^[22]。与此相似,Tucker 等人发现对于急诊就诊后 2 小时、心电图达不到诊断标准的患者来说,肌红蛋白的敏感性达到 89%^[7]。肌红蛋白在症状出现后 5 小时的诊断准确性最高^[23]。

因此,在胸痛门诊中联合应用肌红蛋白与其他更特异的心脏标志物是有理由并值得推荐的。Brogan 等人发现碳酸酐酶Ⅲ和血清肌红蛋白联合应用与 CK-MB 相比,对于症状出现 3 小时以内患者诊断的特异性相同,敏感性增加^[24]。与此相反,Kontos 等人对 2093 名患者的研究结果却不那么令人鼓舞,他们检测了 0、3、6、8 小时 CK、CK-MB 及肌红蛋白的水平。3 小时 CK-MB>8.0ng/mL 对诊断急性心肌梗死的敏感性和特异性分别为:93%和 98%,而与肌红蛋白联合后诊断的敏感性下降到了 86%,敏感性并没有显著增加^[25]。

与其他心脏标志物类似,对肌红蛋白进行动态检测也可以扩展它的应用。一项研究对收治入院的 133 名胸痛患者症状出现后 2、3、4、6 小时的肌红蛋白水平进行了连续检测,发现 6 小时诊断急性心肌梗死的敏感性为 86%。6 小时以内肌红蛋白阴性并且在任意 2 小时内没有加倍的阴性预测值为 97%^[26]。

对于急性心肌梗死低危患者来说,不同检测方法所产生的肌红蛋白的检测结果往往是不同的。一项研究调查了 3075 例低危胸痛患者,其 AMI 的发病率为 1.4%,结果发现 4 小时肌红蛋白动态检测对急性心肌梗死的敏感性为 100%^[27]。另一项研究调查了 368 例胸痛患者,心肌梗死的发病率为 11%,肌红蛋白在 0 小时和 2~3 小时的敏感性和特异性仅有 61%和 68%,肌红蛋白的改变或增加对诊断都没有帮助^[16]。

急诊中,肌红蛋白最好采用动态检测的方法,并与其他坏死相关指标联合应用,对于发病早期的患者最有价值,而对发病晚期患者的诊断价值相对降低。

肌钙蛋白检测方法

cTnI 和 cTnT 是目前被广泛接受的、最新的高特异性心脏标志物,其对心肌坏死的诊断是非常有价值 and 敏感的^[28,29]。除了对急性冠脉综合征患者心肌坏死的诊断外,肌钙蛋白对低危和高危患者人群的危险分层更有价值。急性心肌梗死后,肌钙蛋白与 CK-MB 几乎同时释放,但可持续达数天到数周。

有关心肌肌钙蛋白的主要问题包括:①确定 cTnI 的临界值;②根据急诊就诊的时间