

A large, stylized graphic in dark blue on a lighter blue background. It features a heart shape with a play button symbol (a triangle pointing right) inside it. The graphic is composed of thick, rounded lines.

心脏生化标志物与 急性冠状动脉综合征

XINZANG SHENGHUA BIAOZHITU YU JIXING GUANZHUANG DONGMAI ZONGHEZHENG

2007

颜红兵等 编译

中国环境科学出版社

**心脏生化标志物与
急性冠状动脉综合征
——2007**

颜红兵 等 编译

中国环境科学出版社·北京

图书在版编目 (CIP) 数据

心脏生化标志物与急性冠状动脉综合征: 2007/颜红兵等编译. —北京: 中国环境科学出版社, 2007.8

ISBN 978-7-80209-612-7

I. 心… II. 颜… III. 冠状血管-综合征-生化性状 IV. R543.304

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 120387 号

责任编辑 周 煜

封面设计 王筱婧

出版发行 中国环境科学出版社
(100062 北京崇文区广渠门内大街 16 号)

网 址: <http://www.cesp.cn>

联系电话: 010-67112765 (总编室)

发行热线: 010-67125803

印 刷 北京市联华印刷厂

经 销 各地新华书店

版 次 2007 年 9 月第一版

印 次 2007 年 9 月第一次印刷

开 本 787×960 1/32

印 张 3

字 数 50 千字

定 价 10.00 元

【版权所有。未经许可请勿翻印、转载, 侵权必究】

如有缺页、破损、倒装等印装质量问题, 请寄回本社更换

编译者名单

颜红兵	医学博士	教授、主任医师
赵汉军	医学博士	主治医师
程姝娟	医学博士	副主任医师
王 健	医学博士	主治医师
张晓江	硕士研究生	住院医师
马 芹	硕士研究生	住院医师

编译者序

心脏肌钙蛋白和磷酸肌酸激酶同工酶（CK-MB）是反映心肌损害的临床常用指标，在急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome, ACS）的诊断和预后判断中具有重要价值。2007 年 4 月美国国家临床生化学院（The National Academy of Clinical Biochemistry）发表了新的 ACS 生化标志物检测的应用指南，主要包括 ACS 生化标志物的分析、临床特征和应用。本书根据这些新近发表的指南编译而成。

本书将心脏生化标志物在 ACS 的应用归纳为四个方面：①应用生化标志物对 ACS 进行初始评估，并对应用生化标志物诊断心肌梗死提出了建议；②早期危险分层，同时提出了相关建议；③生化标志物在非 ST 段抬高 ACS 治疗中的应用；④急性心肌梗死诊断后生化标志物的检测。目前认为，CK、CK-MB 活性、天冬氨酸转氨酶（AST/SGOT）、羟丁酸脱氢酶、乳酸脱氢酶不应作为诊断心肌梗死的生化标志物，hs-CRP、B 型脑钠肽和 B 型脑钠肽前体 N 末端的检

测对 ACS 早期分层可能具有价值。

我们期望本书对我国的心血管疾病临床实践同样具有指导意义。

颜红兵

2007 年 7 月 6 日于

首都医科大学附属北京安贞医院

目 录

1 心脏生化标志物在 ACS 中的应用	1
2 ACS 生化标志物分析问题	4
2.1 ACS 生化标志物分析问题概况	4
2.1.1 分析问题: 背景	4
2.2 标志物分析问题	5
2.2.1 心脏肌钙蛋白规范	6
2.2.2 心脏生化标志物报告时间	7
2.2.3 不再建议应用于 ACS 的生化标志物	8
2.2.4 确定 ACS 生化标志物诊断阈值	9
2.2.5 ESC/ACC 的建议	12
3 ACS 生化标志物的临床生物特性与应用	16
3.1 ACS 概述	16
3.1.1 术语定义	16
3.1.2 发病机理和治疗	17
3.2 生化标志物在 ACS 患者最初评估中的应用	19
3.2.1 心肌梗死的诊断	19
3.2.2 早期危险分层	29

3.3 生化标志物在非 ST 段抬高 ACS 治疗中的 应用.....	55
3.3.1 临床决策	55
3.3.2 最初诊断后生化标志物的检测.....	61
3.4 生化标志物在 STEMI 治疗中的应用	62
3.4.1 再灌注的无创评估	62
3.4.2 诊断 AMI 后生化标志物的检测.....	63

1 心脏生化标志物在 ACS 中的应用

1999 年, 美国国家临床生化学院 (The National Academy of Clinical Biochemistry, NACB) 发表了心脏标志物在冠状动脉疾病中应用的检验医学实践指南 (Laboratory Medicine Practice Guidelines, LMPG)^[1]。指南初稿颁布至今, 已大量发表的研究和资料极大地丰富了人们对心脏损伤标志物的认识。这些新的认识也从本质上拓宽了 1999 年版指南所建议的生化标志物的应用范围, 尤其表现在需要增加将生化标志物应用于心肌坏死以外范围的建议。为了阐明这些进展以及它们对生化标志物的临床应用所产生的重要影响, NACB 任命了一位 LMPG 委员会主席和有关成员负责修改和增补早期的建议, 制订一个新的“生化标志物在急性冠状动脉综合征 (ACS) 和心力衰竭中应用的现代指南”。这些增补的建议包括生化标志物在 (ACS) 的应用、ACS 生化标志物分析、心力衰竭和血流动力学应激状态时生化标志物的临床应用、心力衰竭时生化标志物的分析、床旁试剂条试验和后勤保障以及心脏标志物与其它疾病的关系。最新的指南修订草稿于 2004 年 8 月公布于 NACB 网站 (<http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/>)

OnlineGuide/DraftGuidelines/BioHearFailure/) 以供讨论。为便于公众以及股民发表评论, 2004 年在 Arnold O. Beckman 会议上发表了 LMPG 草稿和修改稿, 题为“心脏标志物: 制订指南, 改善结果”。

本指南是 NACB “生化标志物在 ACS 中的临床应用和 ACS 生化标志物分析”的最新建议。该指南的后一部分综合了 NACB 与临床生化委员会国际联盟 (International Federation of Clinical Chemistry's Committee) 制订的“心脏损伤标志物标准化”的有关内容。其余涉及到心脏损伤生化标志物应用的其它临床和分析事宜, 参见下列网站: <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines>。

支持每个建议的科学数据是采用美国心脏病学院 (American College of Cardiology, ACC) /美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 的分类标准。

I 类: 指那些已证实和/或一致公认有益、有用和有效的操作或治疗。

II 类: 指那些有用性或有效性的证据相矛盾和存在不同观点的操作或治疗。

IIa 类: 有关证据/观点倾向于有用/有效。

IIb 类: 有关证据/观点不能充分说明有用/有效。

III 类：指那些已证实和一致公认没有用/无效并在有些病例可能是有害的操作或治疗。

此外，支持具体建议的证据级别表述如下：

- 证据级别 A：资料来自多中心随机试验；
- 证据级别 B：资料来自单中心随机试验或非随机研究；
- 证据级别 C：只是专家们的共识、病例研究或标准治疗方法。

本指南汇集了现有的最佳证据以及知名专家和专业机构的意见，因此代表了当今有关心脏损伤生化标志物应用的最佳实践。

参考文献

- [1] Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 1999; 45: 1104-1121.

2 ACS 生化标志物分析问题

2.1 ACS 生化标志物分析问题概况

2.1.1 分析问题: 背景

1999 年, 美国国家临床生化学院 (NACB) 颁布了第一部检验操作标准^[6], 阐述了在冠状动脉疾病中应用心脏标志物的分析及临床建议^[1], 旨在最合理地应用心脏生化标志物, 尤其针对刚获得了美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的作为心脏生化标志物帮助诊断急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的心脏肌钙蛋白 (Cardiac troponin, cTn)。2001 年, 心脏损伤标志物标准化 IFCC 委员会 (IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage, C-SMCD) 建议对心脏肌钙蛋白的检验和检验前的因素进行质量规范^[2], 供生产厂商和应用心脏肌钙蛋白的临床实验室参考。总体目标是建立统一标准, 客观评估所有心脏肌钙蛋白检测方法的检验质量和临床效果。本指南所建议的这些一般原则也适用于肌酸激酶 MB (creatinine kinase MB, CK-MB) 和肌

红蛋白。本指南提供了制订当前实践指南的背景，以及根据上一版本发行 8 年来循证医学证据和科学观察结果而提出的关于心脏标志物检验的建议^[1]。

2.2 标志物分析问题

建议：ACS 生化标志物的分析

I 类

1. 每一种心脏生化标志物均应以没有心脏疾病史的正常健康人群（参照人群）为基础，制订一个诊断参考范围。对心脏肌钙蛋白 I 和心脏肌钙蛋白 T 以及 CK-MB 而言，参考值的第 99 百分位数应当是心脏损伤的诊断界限。临床检验标准学院（The Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI；正式称为 NCCLS）建议最少统计 120 例健康个体来制订一个正常参考阈值。此外，应当建立 CK-MB 的性别特异性的参考范围。对于肌红蛋白，第 97.5 百分位数（性别特异性的参考范围）应当作为心脏损伤的诊断界限（证据级别：B）。

2. 建议将第 99 百分位数作为心脏肌钙蛋白 I、心脏肌钙蛋白 T 和 CK-MB 的最适诊断界值。心脏肌钙蛋白 I 和心脏肌钙蛋白 T 值高于诊断界值的 ACS 患者应当归类为存在心脏损伤并且属于高危人群范畴（证据级别：B）。

3. 应力争心脏生化标志物在第 99 百分位数参考界值时变异系数 $< 10\%$ 。在引入临床实践前，必须明确心

脏生化标志物检验方法的潜在干扰因素，包括风湿因子、人抗鼠抗体和异嗜白细胞抗体。检验前和检验方法应当确定每一个临床标本的生化标志物的稳定性（覆盖时间和温度范围），每一个生化标志物的识别抗体/抗原决定簇识别部位。应当遵从由专业组织如 IFCC 制订的检验和检验前规范（证据级别：C）。

4. 血清、血浆和抗凝的全血均可作为心脏生化标志物检测的标本。必须根据足够的证据和已知生化标志物检验方法的特性来选择标本（证据级别：C）。

2.2.1 心脏肌钙蛋白规范

首先，必须阐明心脏肌钙蛋白抗体的抗原决定簇。应当优选位于心脏肌钙蛋白 I 分子稳定部位的抗原决定簇。需要特别描述下列心脏肌钙蛋白 I 形式的相对反应性：游离的心脏肌钙蛋白 I、I-C 二元复合物、T-I-C 三元复合物和这三种心脏肌钙蛋白 I 形式的氧化、降解和磷酸化亚型。也应阐明不同抗凝药物对与心脏肌钙蛋白 I 结合的影响。其次，应当报告心脏肌钙蛋白检验中所采用的校准物质来源，尤其是针对心脏肌钙蛋白 I。AACC 下属的心脏肌钙蛋白 I 标准化委员会联合 NIST 也制订了一个一级参比物质（SRM#2921）^[3]。尽管该物质与目前心脏肌钙蛋白检验方法仅显示出 50%的可替代性，但

是它将来可能有助于在不同检测方法中保持心脏肌钙蛋白 I 浓度一致^[4,5]。目前, 达到心脏肌钙蛋白 I 完全标准化的唯一途径是所有厂家同意在所有检验方法中应用同一种抗体, 并且应用同样的参比物质校准^[6,7]。IFCC C-SMCD 目前正开发一种血清基质的二级参比物质。只有一个厂家生产心脏肌钙蛋白 T, 因此其方法始终保持一致。第三, 厂家应当应用 CLSL 提倡的方法来制订诊断范围、敏感性和变异系数^[8,9]。心脏肌钙蛋白检验的关键包括确定健康参照人群值的分布、采用统计学方法确定参照人群第 99 百分位数界值和确定符合 10% 变异系数的浓度。应当说明检验前的影响因素, 包括储存时间和温度的影响、玻璃或塑料管和分离胶棒的影响以及血浆和全血标本抗凝剂的影响。由于越来越多的检验系统设计为床旁试剂条检验, 因此中心实验室方法和床旁试剂条检测系统必须应用同样的分析标准。同一机构应用不同方法检测心脏肌钙蛋白时, 化验结果必须统一或采取一些方法来避免造成临床混乱。

2.2.2 心脏生化标志物报告时间

临床工作者和实验室人员应始终力争心脏标志物报告结果的时间 $< 60 \text{ min}$, 但是, 迄今发表的最大规模研究表明大部分医院并未达到报告结果时间的

期望值^[10]。美国病理医师学院 Q 探针调查研究在 159 家北美医院调查了 7 020 例心脏肌钙蛋白值和 4 386 例 CK-MB 值,证明肌钙蛋白报告结果时间的中位数和第 90 分位数分别为 74.5 min 和 129 min, CK-MB 的分布为 82 min 和 131 min。事实上,只有不足 25% 的医院能够达到报告结果时间的期望值,即医嘱下达至结果报告时间 < 60 min。还没有关于仅应用床旁试剂条检测系统的亚组分析结果报告。近期发表的资料显示,应用床旁试剂条心脏肌钙蛋白检测系统可以使心血管病重症监护病房和临时观察病房的报告结果时间缩短至 30 min 以内^[11]。这些资料进一步强调,实验室人员和医疗工作者需要更好的合作,才能达到临床工作需要的报告结果时间 < 60 min。

2.2.3 不再建议应用于 ACS 的生化标志物

不再建议天冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶及其同工酶应用于评估心脏损伤和心肌梗死的诊断。在没有或不适宜应用心脏肌钙蛋白或 CK-MB 检测方法的条件下,可以将总 CK 或 CK-MB 活性作为替代来评估心脏损伤。CK-MB 与总 CK 的比例超过参考范围时,总 CK 也可以帮助提高心脏损伤诊断的特异性。AHA 流行病学和预防医学理事会在关于流行病学和临床研究试验中急性冠状动脉心脏病的定

义说明里专门强调了这一点^[12]。制订下列建议旨在对近年 ACS 心脏肌钙蛋白检测的趋势和 ESC/ACC 关于心脏肌钙蛋白诊断心肌梗死^[13,14]的共识作一个更精确的诠释：①同时应用传统的生化标志物和心脏肌钙蛋白来判断新标志物的有效性；②在数据库中应用校对因素并进行回顾性研究，探讨心脏肌钙蛋白应用前后心肌梗死的发生率和发展趋势。

2.2.4 确定 ACS 生化标志物诊断阈值

每一个实验室均应确定心脏肌钙蛋白检测参考范围（医学诊断界值）的第 99 百分位数，可通过应用临床实践中采用的特殊方法或对文献中的参考范围进行论证而获得^[13,16]。每一种心脏肌钙蛋白检测方法的期望变异系数定义为在第 99 百分位数参考范围内 $\leq 10\%$ ^[13,16]。但是，大多数实验室既没有用来制订有足够说服力的第 99 百分位数的人群来源，也没有能力完成 CLSI 协议，建立可用于临床的心脏肌钙蛋白检测的变异系数标准^[17]。因此，临床实验室必须依赖已发表的文献来建立参考范围和变异系数。比较厂家包装说明书上的内容（已经过 FDA 批准）和文献报道时，必须注意它们在总体标本量、性别和种族分布、年龄范围、计算第 99 百分位数的统计方法等方面存在的差异。