

心血管检验

主 编 胡大一 丛玉隆 李春盛



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

心 血 管 检 验

XINXUEGUAN JIANYAN

顾 问 蒋文平 诸骏仁 杨振华

主 编 胡大一 丛玉隆 李春盛

编 委 (以姓氏笔画为序)

王治国 牛小麟 方唯一 丛玉隆 朱继红

仲人前 刘梅颜 李 健 李春盛 杨天伦

杨跃进 吴书林 吴宗贵 张 健 张 葵

张抒扬 陈玉国 赵 越 荆志成 胡大一

袁祖贻 桂 鸣 郭志刚 黄 岚 黄 峻

黄若文 鄢盛恺 廖晓星

统筹策划 马兆毅 冯晓冬 熊柏渊 史仲静

人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

心血管检验/胡大一, 丛玉隆, 李春盛主编. —北京: 人民军医出版社, 2009. 9

国家级继续医学教育项目教材

ISBN 978-7-5091-2813-8

I. 心… II. ①胡… ②丛… ③李… III. 心脏血管疾病 - 医学检验 - 终生教育: 医学教育 - 教材
IV. R540.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 153776 号

策划编辑: 张 晶 姚 磊 文字编辑: 池 静 责任审读: 张之生

出 版 人: 齐学进

出版发行: 人民军医出版社

经 销: 新华书店

通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱

邮 编: 100036

质量反馈电话: (010)51927278; (010)66882586

邮购电话: (010)51927252

策划编辑电话: (010)51927300 - 8162

网址: [www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷: 北京印刷一厂 装订: 北京印刷一厂

开本: 850mm × 1168mm 1/16

印张: 17.5 字数: 434 千字

版、印次: 2009 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 0001 ~ 4050

定价: 79.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换



编 委 会

顾 问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟 群

副主任委员

刘玉清 赵继宗 谌贻璞 罗 玲 杨 明 解江林
张 辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 吴贯军 冯秋阳

专家委员会委员（以姓氏笔画为序）

于 欣	于健春	于富华	王 辰	王宁利	王拥军
丛玉隆	朱新安	刘玉清	刘国仗	刘国华	刘梅林
江观玉	孙 燕	孙宁玲	李 宁	李大魁	李春盛
李树人	杨文英	杨庆铭	何晓琥	张学军	陆道培
陈秋立	陈洪铎	林三仁	周东丰	郎景和	赵玉沛
赵继宗	赵靖平	胡大一	项坤三	贾继东	钱家鸣
高兴华	高润霖	郭应禄	郭继鸿	栾文民	曹谊林
梁万年	谌贻璞	彭名炜	董德刚	韩德民	傅志宜
曾正陪	黎晓新	魏世成			

内 容 提 要

本书是“国家级继续医学教育项目教材”之一,由中华医学会组织编写。全书分为床旁即时检验和临床应用两篇。床旁即时检验篇阐述了心血管床旁检验在急诊中的应用、心脏标志物在心血管疾病中的分类和介绍,以及心血管检验的质量管理与过程控制等内容。临床应用篇详细介绍了多种心血管疾病,如急慢性心力衰竭、心肾综合征等的生化标志物的临床应用。本书突出了学科的先进性、时效性和实用性,是临床和检验医师学习与再提高的工具书,适用于心内科、检验科医师及研究生阅读参考。



简 介

“国家级继续医学教育项目教材”系经卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准，由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同主办。本套教材已被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育推荐教材，是新闻出版总署“十一五”国家重点出版规划项目之一。

“国家级继续医学教育项目教材”按学科出版分册，邀请著名专家担任分册主编，并成立了分册编委会，编委会成员均由各学科领域知名专家组成。教材内容都是由专家在查阅了大量国内外文献后，结合国内本学科现状，重新精心编写而成，文章多以综述形式展示，以国家级项目课题为线索，注重科学性、先进性、时效性和实用性并举，是我国医学领域专家、学者智慧的结晶。

“国家级继续医学教育项目教材”编委会由卫生部原副部长蒋作君、中华医学会会长钟南山院士担任顾问，中华医学会副会长、卫生部科教司原司长祁国明和卫生部科教司副司长孟群任编委会主任委员，50余位著名专家为本套教材编委会成员。

“国家级继续医学教育项目教材”编辑部与编委会同期成立，在中华医学会继续医学教育部的指导和协助下，用最短的时间启动了教材的策划、编辑制作和学术推广工作。自2006年以来，教材已出版30余个分册，涉及近30个学科，总发行量30余万册，受到广大临床工作者的欢迎。



前 言

医学科技的发展日新月异,今日先进的诊疗手段明日可能就会因为一项研究成果的发布而落后。系统、有效地开展继续医学教育对保证临床诊疗措施的先进性极为重要,而临床诊疗措施是否得当与患者的生命健康密切相关。

“国家级继续医学教育项目教材”及时反映了近年医学各学科最新学术成果和研究进展,是国内医学领域专家学者智慧的结晶。本套教材具有以下特点:一是权威性,由全国众多的在本学科领域内知名的院士和专家撰写;二是具有很强的时效性,代表了经过实践验证的最新研究成果;三是强调实用性,有很强的指导性和可操作性,能够直接应用于临床;四是强调全面性,内容以综述为主,代表了学术界在某一学科方面的共识,而并非某个专家的个人观点;五是运用现代传媒出版技术。

限于编写加工制作时间紧迫,本套教材会有很多不足之处,真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见,我们将在再版时加以改正。

本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会、中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱,相信本教材出版后也同样会受到广大临床医务工作者的关注和欢迎。在此一并表示感谢。

“国家级继续医学教育项目教材”编委会



目 录

心血管检验的发展与展望	胡大一	刘梅颜(1)
第 1 篇 床旁即时检验篇		
心血管床旁检验在急诊中的应用	李春盛	季宪飞(4)
心脏标志物在心血管疾病中的分类及介绍	仲人前	熊怡松(21)
炎症及氧化应激指标的介绍	张 葵	魏红霞(32)
心血管疾病的止血血栓学床旁检验	李 健	丛玉隆 李 康(40)
急诊中的床旁心脏标志物检验技术	朱继红	余剑波(58)
心血管床旁检验临床应用政策解读和前景分析	赵 越	(70)
心血管检验的质量管理与过程控制	王治国	鄢盛恺(77)
心脏标志物和床旁检验	鄢盛恺	(93)
心血管疾病床旁检验质量管理建议	丛玉隆	(101)
标本质量——影响血栓检验结果准确的重要因素	丛玉隆	(108)
第 2 篇 临床应用篇		
关于急性心肌梗死诊断新指南的解读		
——急性冠状动脉综合征生化标志物的临床应用及研究进展 ...	吴宗贵 韩焕兴	李 玫(119)
急慢性心力衰竭最新指南解读	杨天伦	倪国华(132)
BNP 在心血管疾病中的临床应用	张 健 杨跃进	赵雪燕 韦丙奇(143)
最新心脏标志物联合应用在急性冠状动脉综合征中的临床应用	刘梅颜	段小春(161)
心脏标志物的联合应用	刘梅颜	(168)
心肾综合征——如何应用生物学标志物合理诊断	桂 鸣	黄 峻(175)
床旁检测在心脏手术中的应用	郭志刚	简锴陶(190)
冠状动脉介入与心脏标志物检测	方唯一	殷兆芳(198)
肌钙蛋白在缺血性心肌病之外的应用	黄 岚	余 洁(205)
髓过氧化物酶的早期预测价值	牛小麟	高登峰(213)
急诊胸痛患者的最新诊断建议及预后风险判断	陈玉国	(220)
高敏 C 反应蛋白的临床意义和炎性标志物的临床应用范围	黄若文	任延平(234)
肺栓塞的临床诊断及实验室指标应用	荆志成	(243)
肝素在临床的具体应用及注意事项	张抒扬	叶益聪(254)
心肌标志物在急诊急救中应用价值的评估	廖晓星	胡春林(264)

心血管检验的发展与展望

胡大一 刘梅颜

北京大学人民医院心脏中心

2008 年是医学研究继续取得重大突破的一年，人牛混合胚胎的培育、人类神经细胞组织的建立、转基因人类胚胎的成功存活、人造人体无核红细胞的出现和癌症遗传学的测序成功，标志着生物技术的日渐成熟，离临床实际应用已越来越近。心血管检验作为高精生物技术的代表学科之一也进入到快速发展阶段，这一切让人兴奋而忧虑，如何理智安全地运用科学技术，已经成为日益受到瞩目的问题。心血管检验涉及心血管科、检验科和急诊科 3 个学科的共同合作，临床应用应从实际出发，并不单是反映最新技术，而更强调医疗行为的规范化，强调预防为主方针，强调医学的公益性，尊重循证医学贯彻指南。临床医生应善于与患者沟通交流，重视包括望、触、叩、听在内的物理诊断手段，重视心电图的基本知识和临床技能，这些都是不可忽视的诊治心血管疾病的基本手段。

心血管检验发展史

心血管检验是整个心血管领域中的“瓶颈”科学，因为只有在第一时间正确诊断疾病，才能及时有效地将先进技术用于临床，最大程度地减少致残率和致死率。近年来，随着对心脏标志物的深入研究，对其临床应用价值的重要性已日益清晰，关于心血管疾病的临床诊疗指南也随之不断修订。

心血管检验的形成和发展经历了 50 余年。1954 年首先发现血清天冬氨酸氨基转移酶（AST）可用于诊断心肌梗死（MI），随后又发现乳酸脱氢酶（LDH）在急性心肌梗死中的应用价值，1960 年肌酸激酶（CK）作为心脏标志物开始受到关注。1980 年，WHO 和世界心脏病命名委员会提出 CK、AST、LDH、CK-MB 作为诊断急性心肌梗死（AMI）的检验指标，其中 CK-MB 一度被誉为诊断心肌损伤的“金标准”。20 世纪 80 年代，肌红蛋白（Mb）开始用于筛查急性心肌梗死的早期心肌损伤，明显缩短了临床诊断周期。接着又发现了特异性更高的心肌肌钙蛋白（cardiac troponin, cTn），血清 cTn 在心肌损伤后 4~6 小时开始升高，12~24 小时达高峰，持续 7~10 天，部分可达 14 天。cTn 的应用大大提高了临床医生对于急性心肌梗死的诊断效率，尤其对鉴别可逆性心肌缺血和小灶心肌梗死有重要价值。与 CK-MB 和其他标志物比较，cTn 的诊断特异性和敏感性更好，持续时间更长，是目前较为理想的标志物。cTn 的出现使急性冠状动脉综合征（ACS）的心肌损伤标志物从传统的三联转化为新三联，

并推动了心肌梗死的定义与诊断标准更新。

除 cTn 外, B 型利钠肽 (BNP) 也是最受关注的心血管标志物之一, 其检测已经成为呼吸困难鉴别诊断与预后评估的实用方法。在多个心血管指南中都强调应客观地评价疾病预后, BNP 具有重要的病理生理学意义, 对心力衰竭患者的危险分层可能有重要意义。

20 世纪 90 年代后关于心型脂肪酸结合蛋白 (heart-type fatty acid binding protein, H-FABP) 的研究日益增多。目前认为, H-FABP 是心肌敏感的缺血损伤性标志物之一, 在缺血时快速从心肌释放入血。其诊断敏感性与肌红蛋白相似, 在心肌损伤发生 3 小时内 H-FABP 升高并超过正常参考值, 24 小时后回到正常值。H-FABP 可作为估计 MI 面积和评价 MI 后再灌注是否成功的标志, 可作为筛选和分类胸痛患者的重要参考指标。

高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 一度曾作为心脏标志物中的热点而备受推崇。近年来, 随着临床应用和研究的深入, 对其认识也日趋客观。hs-CRP 作为心血管的炎性标志物在临床有一定价值, 尤其与其他生物学标志物联合应用有助于临床危险分层和判断预后。但其敏感性过高, 受影响因素较多, 导致特异性差的缺点不容忽视。在心血管疾病预防中, hs-CRP 可能主要适用于中等危险程度患者在常规手段基础上进一步进行危险评估。

糖原磷酸化酶 BB (glycogen phosphorylase BB, GPBB) 是一种急性心肌缺血生化标志, 其最显著的特点是早期诊断的敏感性。它在 AMI 患者胸痛发作后 1~4 小时开始升高, 是 4 小时内最敏感的生化标志。GPBB 与心肌缺血面积/横截面积比值呈正相关, 可用于 ACS 患者的早期危险度分层, 关于其临床价值的研究正在进行中。

理想的心血管标志物应具备多个特点: 在心肌有较高的浓度; 在其他组织不易发现; 心肌损伤后快速升高, 以利于早期诊断; 半衰期长, 以利于后期诊断; 释放比例与心肌损伤程度一致, 有助于危险度分层; 灵敏度和特异性高, 并且成本不高等。目前尚未发现能完全满足上述条件的标志物, 但新标志物的出现对诊断心肌损伤的敏感性、特异性和危险分层等方面有了很大的改善。

关于床旁检验 (POCT) 的现状

心脏标志物的发现带动了整个心血管检验的迅猛发展, 后者涵盖了心血管病学、生物化学、分子生物学、免疫化学等多学科理论和技术。学科的发展带动临床理念与技术定位随之改变, 其中现场即时检验——POCT (point-of-care test) 是其中之一。

实验医学标志着现代医学的进步, 即从单纯依靠问诊、物理诊断和凭经验推断的传统医学模式, 发展为同时结合客观的形态、功能和物质变化来确立诊断的新模式。心血管检验作为实验医学的一个重要组成部分, 由于免疫学、分子生物学、生物医学工程及信息自动化技术的不断发展和应用, 有了突飞猛进的进展, 现已呈现明显自动化和简单化趋势, 即 POCT 的发展基础。

自动化有助于减少人工操作误差, 并能提高工作效率, 同时降低成本。从 20 世纪 50 年代的火焰光度计、自动血球计数仪、多通道的化学分析仪, 到 20 世纪 70 年代的全自动生化分析仪, 90 年代的自动免疫分析仪、流式细胞仪进入临床实验室。现在, 第三代的发展——自动实验室系统, 将几种自动设备连接起来形成模块式的工作主台 (modularity workcell), 将分析前、分析中和分析后全部串联成全实验室自动化 (total laboratory automation, TLA)。各类自动化仪器的相继问世并得到应用和普及, 极大地拓宽了临床检验的范围, 促进了细胞生物学的临床应用, 模块组合式生化仪大大提高了临床化学的工作效率; 应用荧光偏振技术、化学

发光技术及磁性微球免疫化学技术的各类仪器,使免疫化学检验进入新水平,并逐步替代放射分析技术。然而,传统的检验实现自动化以后,虽然在质量和速度上都有了很大的进步,但由于步骤复杂,耗时耗力,仍难于解决传统检验的弱点——时效性欠佳。既要做到短时间反馈(short turnaround time, STAT),又要做到与用复杂技术、大型设备的传统方法测定的结果相一致。于是,POCT 技术应运而生。POCT 实验技术仪器小型化、操作简单化、结果报告即时化的新的检验模式受到人们的青睐,其主要原因是它适应了当今社会发展高效快节奏的工作方式,满足了人们在时间上的要求,可使患者尽早得到诊断治疗。更为重要的是,POCT 的发展有益于自然灾害、战争等突发事件时医疗现场救护的开展,并且将推动健康与慢性病管理社区化和家庭化,方便公众与患者。

未来展望

心血管检验涉及心血管科、检验科和急诊科 3 个学科的共同合作,临床应用应从实际出发,并不单是反映最新技术,而更强调医疗行为的规范化,强调预防为主的方针,强调医学的公益性,尊重循证医学贯彻指南。必须指出的是,临床医生善于与患者沟通交流,重视包括望、触、叩、听在内的物诊手段和心电图的基本知识和临床技能,是不可忽视的诊治心血管疾病的基本手段。

发展新的技术,并不能以丢失公共健康利益为代价,更应注意技术的可及性,确保患者受益。目前眼花缭乱的新技术在临床涌现,如果忽视安全的医疗环节,在不重视临床适应证的情况下过度应用,往往会害了患者,也害了医生自己。从另一方面,应注意好的、适宜技术的应用和推广,如 BNP 是目前最好的心功能预测指标,它改变了过去临床医生仅仅靠听诊器和患者临床症状鉴别心力衰竭和呼吸衰竭的历史,也推动了心力衰竭的早期治疗。但 BNP 的临床普及工作并不尽如人意,这中间涉及政府支持力度、医保报销范围和比例等多个环节的问题,这提醒我们需要推动整个医疗卫生模式的转变,不单单是技术改革可以达到的。

检验需要贴近临床,应用于临床,指导临床,这是检验学学科发展的根本所在。检验和临床学科如何更好地结合,合理应用于临床,尚值得探讨,如临床的管理路径和模式。心肌梗死的定义在近年来的再修订,主要源于检验的发展,从过去的 CK, LDH, AST (GOT) 等指标,到今天的 Mb, cTnI, CK-MB, 这体现了技术的进步,使得心血管医生在患者心肌梗死前即可采取干预措施,避免了心肌大面积的坏死。心肾综合征的概念和临床诊断,生物学标志物也起着极为重要的作用。预防医学、生物影像学是未来医学发展的重要方向,值得关注。

第1篇 床旁即时检验篇

心血管床旁检验在急诊中的应用

李春盛 季宪飞

首都医科大学附属朝阳医院

心血管疾病是目前威胁人类健康的头号杀手。而处置急性心肌梗死 (AMI), 时间极其关键, 如果治疗延迟超过 2 小时, 治疗效果将大大下降。最近的研究显示, 大约 2.1% ~ 5% 的急性心肌梗死患者和 2.3% 的不稳定心绞痛患者被错误地从急诊科放走, 其中大约 1/4 的患者症状不典型和 1/3 的患者心电图正常或无诊断性的变化。因此, 早期正确及时的诊断、危险分层和预后评估是急诊科医生面临的一大挑战。检测心肌标志物协助诊断 AMI 非常关键, 尤其是最新的全球心肌梗死统一定义, 更强调了肌钙蛋白诊断 AMI 的基石地位。这就需要快速检测心肌标志物。一些中心实验室满足不了这一紧急要求, 心肌标志物的快速床旁检验则应运而生, 并且在近年来取得了较大的进展。本文总结了目前在用的和新出现的心肌标志物的床旁快速检验在诊断急性冠状动脉综合征 (ACS)、急性肺栓塞和主动脉夹层的现状和进展, 提出各种标志物的优点和缺点。新研发的高敏感的肌钙蛋白 I 和新出现的心肌缺血标志物如缺血修饰白蛋白、人型脂脂肪酸结合蛋白、未结合游离脂肪酸似乎给临床早期诊断缺血性心脏病带来了希望, 但还需要继续寻找新的更特异的心肌损伤标志物, 发展新的敏感的心肌标志物快速床旁检验试剂盒。

绪 言

20 世纪后半期, 急救医学迅速发展, 在对危重患者的救治中快速检验很有必要。这种需求刺激了相关科学和技术的进步, 从而产生了床旁检验 (POCT)。床旁检验获得检验结果快速, 通常可在几分钟内完成, 这在危重患者的诊治中非常重要。临床医师根据床旁检验提供的信息, 对患者及时做出初步诊断并拟定出救治方案, 这必将减少住院时间, 降低病死率, 产生巨大的经济效益和社会效益。其次, 床旁检验免除了标本的采送, 可减少标本的污染和

可能产生的错误，使部分急诊检验项目的检验周转期（TAT）（即缩短从采样至报告结果间的时间）缩短，从而及时对患者做出诊断和进行治疗，防止病情恶化。这一特性对危重病的鉴别诊断和急诊抢救特别重要。因此，床旁检验已成为临床检验工作中令人瞩目的热点及急诊检验工作中的一种新的工作模式。

心血管床旁检验在诊断急性冠状动脉综合征中的应用现状与进展

心血管疾病是临床急诊中常见的急、危重病，发病比较突然，进展比较快，可以发生猝死，是目前威胁人类健康的头号杀手。只有对心血管疾病患者进行早预防、早发现、早救治，才能最大程度地改善患者的预后和生活质量。在美国，每年有超过 600 万疑似急性冠状动脉综合征（ACS）的患者在急诊科就诊，其中仅有 17% 最终诊断为冠状动脉疾病。虽然这些患者或收住院，或留急诊科观察，尽管最终常常排除 ACS，但这增加了大量的财政负担，也给患者和医疗系统增加了不便。最近的研究显示，2.1% ~ 5% 的急性心肌梗死（AMI）患者和 2.3% 的不稳定性心绞痛（UA）患者被错误地从急诊科放走，其中大约 1/4 的患者症状不典型和 1/3 的患者心电图无诊断性的变化。而未住院治疗的 AMI 患者的死亡危险是那些住院 AMI 患者的 3 倍。因此，在急诊科，需要快速、准确地诊断 AMI，进行危险分层和预后评估，从而能给予患者更及时、有效的干预措施，这不仅能够挽救大量的生命，而且还节约了大量的时间，并减少了治疗费用。大量证据表明，处置 AMI 和 ACS，时间极其关键。如果对疑似 AMI 患者的治疗延迟超过 2 小时，治疗效果将大大下降。因此，美国国家心脏病发作警醒计划（NHAAP）数年前就主张用“60 分钟治疗工作小组报告”评估患者，包括检测生物标志物，必须在 30 分钟内完成，这样，治疗如溶栓或血管成形术能在患者来急诊科就诊后的 60 ~ 90 分钟（“门-针时间”）实施，这都需要急诊科医生给予快速的诊断和鉴别诊断。然而，大概有一半来急诊科就诊的 AMI 患者的心电图是正常的或不能诊断 AMI，使早期诊断 AMI 非常困难。而检测心肌标志物协助诊断 AMI 非常关键，尤其是最新的全球心肌梗死统一定义，更强调了肌钙蛋白诊断 AMI 的基石地位。这就需要快速检测心肌标志物。而一些中心实验室满足不了这一紧急要求，心肌标志物的 POCT 则应运而生，并且在近年来取得了较大的进展。因此，需要大力推荐心肌标志物的床旁检验的发展和应用。因为只有在尽可能短的时间内正确进行诊断，才能及时有效地将先进手段用于临床，使患者受益。

近年来，随着对于心血管生物标志物的研究日益深入，研究人员积累了大量的临床经验和证据，逐步明确了它们的临床适应证和新的研究领域，推动了它们的临床应用。如应用心脏标志物判断心肌梗死，避免心肌梗死漏诊，否则误人性命。表示心肌坏死的生物标志物如肌钙蛋白、肌酸激酶心肌同工酶（CK-MB）和肌红蛋白的 POCT 都已可行，且随着大量的投入和研究，一些新的心肌标志物的 POCT 在临床上应用也成为可能（表 1）。

一、目前常用的心肌标志物的快速床旁检验在急诊中的应用现状与进展

在过去的 50 多年里，许多种心脏标志物用来诊断急性心肌梗死，其中最常用的心脏标志物包括肌钙蛋白 I（cTnI）、肌钙蛋白 T（cTnT）、肌酸激酶心肌同工酶（CK-MB）、肌红蛋白（Mb）。目前生物标志物在 ACS 的诊断、预后、监测和患者的危险分层中起着重要的作用，而心血管检验中的 POCT 成为相关疾病检测中发展最快的部分，如 15 分钟检测 BNP 或心肌梗死的 Mb、CK-MB、cTnI 等。

表 1 急性冠状动脉综合征的生物标志物

标志物	相对分子质量 ($\times 10^3$)	起始增高时间	高峰时间	恢复正常时间	是否有 POCT
CK-MB	85	4 ~ 6 h	12 ~ 24 h	3 ~ 4 d	有
肌红蛋白	18	1 ~ 3 h	6 ~ 12 h	24 ~ 48 h	有
cTnI	23.5	4 ~ 6 h	12 ~ 24 h	6 ~ 8 d	有
cTnT	37	4 ~ 6 h	12 ~ 24 h	7 ~ 10 d	有
IMA	65	ND	ND	ND	有
BNP	3.4	ND	ND	ND	有
NT-proBNP	8.5	ND	ND	ND	有
CRP	125	ND	ND	ND	有
MPO	150	ND	ND	ND	有
胆碱	ND	ND	ND	ND	有
sCD40L	18	ND	ND	ND	有
H-FABP	15	2 ~ 3 h	8 ~ 10 h	18 ~ 30 h	有
FFAu	ND	ND	ND	ND	有
PAPP-A	200	ND	ND	ND	无

CK-MB, 肌酸激酶心肌同工酶; cTn, 心肌肌钙蛋白; IMA, 缺血修饰白蛋白; BNP, B 型利钠肽; NT-proBNP, 氨基末端 BNP 前体; CRP, C 反应蛋白; MPO, 髓过氧化物酶; sCD40L, 可溶性 CD40 配体; H-FABP, 人心型脂肪酸结合蛋白; FFAu, 未结合游离脂肪酸; PAPP-A, 妊娠相关血浆蛋白 A

ND = 不清楚

1. 肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 由于 cTnI 或 cTnT 心肌特异性, 在诊断 AMI 方面优于其他标志物, 目前被认为是诊断心肌梗死的“金标准”。随着敏感性的提高, 这种试剂盒可发现微小的心肌梗死。除了诊断价值外, 肌钙蛋白还能判断预后, 肌钙蛋白水平越高, 梗死面积越大, 预后越差; 肌钙蛋白升高的时间越长, 心肌梗死越严重。肌钙蛋白在心肌坏死后 4 ~ 12 小时开始释放入血液, 在 12 ~ 48 小时到达高峰, 10 ~ 14 天降至正常。cTn 的升高对于诊断急性心肌梗死至关重要, 应在初诊及 6 ~ 9 小时后重复测定, 如初期 cTn 检测阴性而临床又高度怀疑急性心肌梗死, 应在 12 ~ 24 小时后再次测定。传统上, CK-MB 用来检测再发心肌梗死。然而, 新近数据表明, cTn 也能提供相似的信息。心肌梗死患者再发心肌梗死症状时应在发作当时及 3 ~ 6 小时后重复检测心脏标志物。重复检测标志物水平较之前升高 20% 以上时定义为再发心肌梗死。尽管肌钙蛋白具有很好的特异性, 肌钙蛋白也有其局限性, 只有到心肌坏死发生后才可检测到, 不适用于早期诊断 AMI, 因为大约 50% 的在急诊科就诊的患者, 肌钙蛋白都检测不到。这是因为患者在 AMI 症状发作后早期即就诊, 这时肌钙蛋白检测不到, 或是患者就诊时是急性心肌缺血而没有心肌坏死。随着技术的不断发展和创新, 有报道新出现的高度敏感性的 cTnI (hs-cTnI) 有助于早期发现心肌损伤。随着肌钙蛋白敏感性的增高, 决定精确的截断值变得越来越重要。新的指南也要求 MI 的诊断标准是在临床症状发作的 24 小时内, cTn 的最大浓度超过参考人群的 99 百分位数, 变异系数 $\leq 10\%$ 。研究表明, 应用新一代的肌钙蛋白试剂盒将能应用低浓度的截断值 (参考人群的 99 百分位数), 进一步提高早期诊断 AMI 的敏感性, 在胸部不适发作后 2 ~ 3 小时即可观察到肌钙蛋白水平增高。而且, 由于肌钙蛋白早期诊断能力的增强, 数个研究建议不再需要先前推荐的缺乏特异性的早期心肌缺血标志物, 如肌红蛋白、CK-MB 和 H-FABP。有研究显示, 肌钙蛋白的 POCT 与

中心实验室相比，缩短了急诊科医生对非 ST 段抬高 ACS 患者的从就诊到抗缺血治疗的时间。然而，需要注意的是，肌钙蛋白在其他疾病时也升高，故当 cTn 升高而没有缺血的临床证据时，应寻找其他可能导致心肌坏死的病因（表 2）。连续测定肌钙蛋白对从非心肌缺血原因导致的肌钙蛋白升高中识别早期 AMI 是非常有用的。然而，有些非 AMI 的急性心肌损伤患者（如急性心脏创伤和颅内出血）的 cTn 结果与 AMI 的 cTn 演变很相似，因此，连续测定肌钙蛋白必须结合临床表现和其他实验室检查。Carlson 等（2008）回顾性地研究了 cTnT 增高（cTnT > 0.04 μg/L）的非胸痛患者（其 CK、CK-MB 正常，心电图无缺血性改变），与 91 例因胸痛住院的患者相比，30 天（13.0% vs 4.4%， $P < 0.032$ ）和 1 年的病死率（33% vs 4.6%， $P < 0.001$ ）明显比胸痛对照组高，而心肌梗死、不稳定性心绞痛（UA）和血运重建不常见。他们认为，cTnT 增高的非胸痛患者病死率更高，需要仔细的随访。

表 2 cTn 升高的非缺血性心脏病原因

心脏挫伤，或由手术、消融、起搏器等引起的心脏创伤
急性或慢性充血性心力衰竭
主动脉夹层
主动脉瓣膜疾病
肥厚型心肌病
快速或缓慢性心律失常，或心脏传导阻滞
心尖球形综合征
横纹肌溶解伴心肌损伤
肺栓塞、严重肺动脉高压
肾功能衰竭
急性神经系统疾病，包括卒中或蛛网膜下腔出血
浸润性疾病，如淀粉样变性、血色病、肉状瘤病、硬皮病
炎症性疾病，如心肌炎、心肌扩张性疾病、心内膜炎、心包炎
药物毒性或毒素
危重患者，尤其是呼吸衰竭或脓毒症患者
烧伤患者，尤其是烧伤 >30% 体表面积者
过度劳累者

2. 肌酸激酶心肌同工酶（CK-MB） 尽管诊断 AMI 很有用，但它对心肌的特异性比肌钙蛋白差得多。例如，在肾脏疾病、肌肉损伤和肌病的患者中 CK-MB 都有升高。没有条件检测 cTn 时，可选择性使用 CK-MB。CK-MB 在心肌坏死后 3~4 小时开始升高，24~36 小时降至正常。其缺点是不能反映损伤的机制。例如，在心脏手术后，患者出现心肌酶增高，但病因是模糊的，因为其增高可能是手术本身（即直接创伤或手术操作）所致，也可能是血管阻塞或急性梗死产生的。就像肌钙蛋白一样，CK-MB 水平越高，心肌坏死面积越大，预后越差。其次，由于 CK-MB 增高的时间较短，其诊断 AMI 患者再梗死具有很好的优势。最近，由于敏感性和特异性较强的肌钙蛋白在临床的广泛应用，POCT 诊断试剂研发公司已开始在他们的生物标志物组合中淘汰 CK-MB。

3. 肌红蛋白 与肌钙蛋白、CK-MB 一样，肌红蛋白也是代表心肌坏死的标志物，它们都可以进行 POCT。然而，每一个标志物都有其特异的释放动力学。肌红蛋白在症状发作 1 小时后即释放入血液中，比肌钙蛋白和 CK-MB 早几个小时。由于其快速的释放动力学和清除

率，肌红蛋白是进行溶栓或血管成形术的患者的良好的无创冠状动脉灌注标志物。联合应用早期的标志物肌红蛋白和 CK-MB、cTnI 可以快速排除 MI，使患者离院回家。肌红蛋白在症状发作后 1~2 小时即出现，对诊断 AMI 具有很高的敏感性。不幸的是，肌红蛋白特异性较差，因为其广泛存在于骨骼肌中。肌红蛋白特异性不高，但其阴性可排除 ACS。

4. B 型利钠肽 (BNP) 和氨基末端 BNP 前体 (NT-proBNP) BNP 和 NT-proBNP 近年来在急诊科也作为常规使用。这些肽在心室内合成，属于叫做利钠肽的天然产生的激素家族。当心肌肌钙蛋白检测提供心肌细胞死亡的信息时，BNP 和 NT-proBNP 则提供 ACS 患者心脏的另外信息，即心肌缺血或坏死导致的血流动力学衰竭的指征。至少有 5 项研究证明 BNP 和 NT-proBNP 与非 ST 段抬高 ACS 患者（包括无心肌坏死或无临床证据证实为心力衰竭的患者）的短期和长期死亡危险有密切的关系。

5. D-二聚体 (D-dimer) D-二聚体是血栓形成的标志物，因为它是交联纤维蛋白的主要降解产物。血液中增高的 D-二聚体与将来发生 MI 的危险增加有关，也是一个冠状动脉缺血的胸痛患者的早期诊断标志物。然而，D-二聚体似乎与冠状动脉内血栓大小和心肌损害范围大小无关，Moresco 等 (2005) 曾报道 cTnT 增高的疑似 AMI 的患者，其血液中 cTnT 浓度和 D-dimer 浓度之间无相关性。

二、新出现的新型心脏标志物在心血管检验中的应用进展

对急诊科医生来讲，急性心肌缺血的患者比 AMI 患者更具有挑战性，因为这种患者可能伴有胸痛，尽管这些患者存在心肌缺血，且具有进展成心血管事件的高度危险性，因为没有足够的入院的指征，这些患者常常被从急诊科放回家。而且，心肌坏死标志物的敏感性是时间依赖性的，这些患者到达急诊科时，他们的心肌坏死标志物常常是假阴性。典型的生物标志物像肌红蛋白、肌钙蛋白 T 或 I 和 CK-MB，敏感性较差，依赖从症状发作到就诊的时间、缺血持续的时间以及涉及的心肌组织数量。尽管连续检测这些心肌标志物能提高心肌坏死的检出率，但仍然需要开发早期的标志物，能在急诊科可靠地筛查 ACS，也能在未形成不可逆的心肌细胞损伤前发现心肌缺血。因此，标准的心肌坏死标志物对早期诊断和有把握地排除心肌缺血是有限的。判断在进展为不可逆的心肌细胞损伤之前的缺血，在临床处置中发挥着重要的作用，因为它将给急诊科医生进行干预和防止进展为梗死的机会。因此，心肌缺血的理想的生物标志物必须是心肌缺血时，单独从心肌快速释放到血液中，短时间内达到很高的浓度。而且，其浓度必须与心肌损伤程度相关。理想的标志物必须是快速释放，具有高度的敏感性、特异性和具有危险分层特性。理想标志物的另一个特性是在 24 小时后浓度急剧下降，以便能早期检测到再缺血发生。另外，这种检测必须快速、简便且价格便宜。

目前有大量的科学家正在寻找其他诊断缺血性心脏病的生物标志物。这种努力为达到两个基本靶目标：提供 AMI 的早期诊断和获得良好预后指标（如危险分层、监测和决策治疗）的标志物。另外，新出现的早期心肌缺血的标志物（缺血修饰白蛋白、胆碱、未结合游离脂肪酸、心型脂肪酸结合蛋白）被认为可能非常有用。

新出现的几个标志物分别代表 ACS 发病机制的不同特性，可分成两组：炎性标志物、心肌缺血标志物。

（一）炎性标志物

大约一半的心血管事件发生在无症状的个体，因此需要寻找真正的早期生物标志物。结果，深入的研究都集中于炎性生物标志物。炎性进程在动脉粥样硬化斑块的形成和成熟中起

着重要的作用，可以导致易损斑块失稳，发生 ACS。新的炎性标志物如 C 反应蛋白和髓过氧化物酶可能在非可逆损伤发作前升高。因此，数个炎性介质已被作为评价发生 ACS 风险的预测指标。

1. C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) CRP 是急性期反应物，在白介素 6 刺激下在肝脏中产生。它是一个高度稳定的五聚体蛋白，在急性期反应阶段，它的血清浓度能增加 10 000 倍。研究表明，CRP 在动脉粥样硬化中起着积极的作用。在 2003 年 1 月，疾病控制和预防中心和美国心脏病学会都推荐作为炎性生物标志物的 CRP 来评价心血管风险。在 ACS 患者中常发现 CRP 增高，表明在易损斑块中炎性增强。2002 年，基于对大约 28 000 名健康妇女的 10 年随访，建立了 CRP 的浓度分级，如 1, 1~3 和 >3 mg/L 的高敏感性 C 反应蛋白 (hs-CRP) 分别代表低、中和高的心血管危险。数个大型流行病学调查研究了表面上健康的人群，发现 CRP 是一个未来发生心血管事件（包括 MI、缺血性卒中、外周血管疾病和猝死）的独立的较强的预测因子。Sawada 等应用血管内超声研究了 ACS 患者血浆 hs-CRP 浓度与冠状动脉斑块成分的关系。28 例 ACS 患者和 37 例非 ACS 患者纳入了此项研究。血浆 hs-CRP 浓度在进行血管内超声前检测，结果发现尽管 ACS 患者比非 ACS 患者 hs-CRP 浓度明显增高，但坏死的核容积两组之间无差别 (11.7 ± 7.3 vs 12.3 ± 7.2 mm³/cm, $P=0.71$)。在 ACS 患者，不但在罪犯血管 hs-CRP 浓度与坏死核容积呈正相关 ($P=0.0004$, $r^2=0.564$)，在非罪犯血管 ($P=0.0008$, $r^2=0.473$) 也同样是；然而，非 ACS 患者无此相关性。他们认为，在 ACS 患者中，增高的 hs-CRP 浓度与罪犯血管和非罪犯血管的斑块坏死核容积呈正相关，表明血管炎性增强。

2. 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) MPO 是一个介质酶，由炎性细胞如活化的中性粒细胞和单核细胞分泌，在动脉粥样硬化斑块中被发现。大量的证据表明，MPO 是导致斑块易损性的原因之一。MPO 能产生数种活性氧中间体，伴随地导致细胞核组织氧化损伤。而且，有报道在猝死患者的破裂斑块部位、浅表的糜烂部位和脂质核中，MPO 表达水平很高；而在危害性较小的脂质条纹中，MPO 表达很少。

2005 年，美国 FDA 批准了首个 MPO 试剂盒 CardioMPO。最近的几个临床研究表明，MPO 可能在内皮功能、冠心病和 ACS 中起着潜在的重要作用。MPO 作为内皮功能障碍的独立预测因子已被证实。Asselbergs 等 (2004) 的研究证实，在入院时只检测血浆 MPO 即可预测 30 天和 6 个月的主要心血管事件的危险。基线水平的 MPO 是患者危险分层的决定因素，甚至在患者的肌钙蛋白 T 始终是阴性时。与 cTnT、CK-MB、CRP 浓度相比，MPO 浓度在心肌尚未坏死前即能识别患者有发生心脏事件的危险。像 cTnI 和其他新的生物标志物一样，MPO 可能是识别近期再发心肌缺血事件的独立临床危险因子。Ndrepepa 等 (2008) 研究了不同冠心病人群的 MPO 浓度，冠心病患者的 MPO 浓度平均为 (25~75 百分位数) 74.5 μg/L，正常对照人群平均为 61.2 (44.6~80.9) μg/L；稳定性冠心病患者 MPO 浓度 61.2 (47.5~85.8) μg/L，而非 ST 段抬高的 ACS 患者 MPO 浓度是 99.2 (62.2~154.9) μg/L，AMI 患者 MPO 浓度则是 129.5 (72.2~216.0) μg/L ($P<0.001$)。冠心病患者血浆 MPO 浓度比非正常人群高，且随着冠心病的严重性增加，MPO 浓度也升高。

3. 妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) PAPP-A 是一个胰岛素样生长因子，被认为是在新生血管生成时释放，因此，可能是斑块破裂的标志物。在心源性猝死患者的不稳定斑块中可发现 PAPP-A 大量表达，而在稳定的动脉粥样硬化斑块中无表达；而不稳定性心绞痛或 AMI 患者的血清 PAPP-A 浓度明显比稳定性心绞痛和正