

心脏标志物 临床应用进展

马依彤 主编



人民卫生出版社

心脏标志物 临床应用进展

张德胜 主编



中国医药出版社

心脏标志物临床应用进展

主 编 马依彤

副主编 杨毅宁 林 涛 马 翔 付真彦 黄 莺
李晓梅 刘 芬 陈 铀 谢 翔

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 / 马依彤主编. —北京:
人民卫生出版社, 2009. 10
ISBN 978-7-117-12119-4

I. 心… II. 马… 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 (2009) 第168962号

门户网: www.pmph.com

出版物查询、网上书店

卫人网: www.hrhexam.com

执业护士、执业医师、
卫生资格考试培训

心脏标志物临床应用进展

主 编: 马依彤

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

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 20.25 插页: 12

字 数: 544 千字

版 次: 2009 年 10 月第 1 版 2009 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

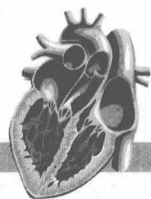
标准书号: ISBN 978-7-117-12119-4/R·12120

定 价: 58.00 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)

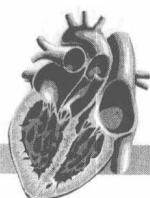
序 言



近年来随着科学技术和检验水平的不断提高，心脏标志物的临床应用得到了迅速的发展，新出现了许多可用于诊治心血管疾病的标志物，同时对各种标志物的研究也上了一个新的台阶。适用于临床的心脏标志物对临床诊治患者应具有较好的指导价值；分析检测方法应敏感、快速、便捷、费用合理。心脏生化标志物的正确应用应有助于明确诊断，避免对心血管相关疾病的漏诊、误诊；有助于尽早进行有效治疗，减少并发症；有助于避免其他更昂贵的检查；从而可以减少医疗资源的浪费，节省相关费用。心脏标志物检测结果的解释应结合患者病理生理变化，以便其成为观察病情变化的重要手段。针对于此，马依彤教授编撰的《心脏标志物临床应用进展》收集国内外心脏标志物的循证医学材料和最新指南，结合编者多年对心脏标志物的研究编写此书，为广大医师全面系统地介绍各种心脏标志物的相关知识及研究进展，详细阐述了目前研究应用的标志物的结构和功能、临床意义、检测方法、相关疾病的标志物分析。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，对目前心脏标志物临床应用的指南进行了解读，指导临床更合理地应用心脏标志物对心血管疾病进行诊断和预后判断。本书内容新颖、实用，对推动临床更好地应用和研究各种心脏标志物有重要参考价值。

我相信《心脏标志物临床应用进展》一书能够为相关学科医务工作者的临床实践提供有益的帮助。

2009年8月13日



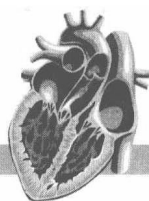
前 言

本书从蛋白质、基因、细胞和脏器水平、结构和功能的临床应用方面，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、相关疾病的心脏标志物分析。全书分九章。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，指导临床更合理地应用心脏标志物对心血管疾病进行诊断和预后判断。本书是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者参考。恳请各位读者在应用中发现問題，给予指正。

马像彤

2009年6月15日

目 录



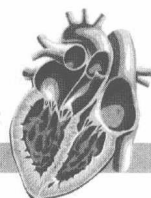
第一章 绪论	1
第一节 心脏标志物研究发展历程	1
第二节 心脏标志物的临床检测与心血管疾病	8
第三节 心脏标志物的临床应用前景	22
第二章 心脏标志物与实验室检测	26
第一节 心脏标志物传统的血清生化检测	26
第二节 心脏标志物的标准化检测	31
第三节 心脏标志物的自动化仪器检测	41
第四节 心脏标志物的POCT检测	48
第三章 心脏标志物的临床分类及临床应用	60
第一节 肌红蛋白	60
第二节 肌酸激酶及同工酶	70
第三节 天门冬氨酸氨基转移酶	83
第四节 肌钙蛋白	92
第五节 心肌脂肪酸结合蛋白	105
第六节 缺血修饰白蛋白	123
第七节 糖原磷酸化酶同工酶BB	133
第八节 碳酸酐酶	145
第九节 超氧化物歧化酶	154
第十节 磷脂酶A2	166
第十一节 和肽素	178

第四章 反映心肌炎症反应的标志物	186
第一节 C-反应蛋白	186
第二节 高敏C-反应蛋白	200
第三节 髓过氧化物酶	207
第四节 P物质	216
第五节 白细胞介素	224
第六节 血清淀粉样蛋白A	237
第五章 反映心脏血流动力学障碍的标志物	248
第一节 脑钠肽	248
第二节 N末端B型钠尿肽原	263
第三节 神经肽Y	280
第四节 血浆降钙素基因相关肽	295
第六章 反映血管内皮功能不全的标志物	304
第一节 肝细胞生长因子	304
第二节 血清抗心磷脂抗体	315
第三节 胎盘生长因子	326
第四节 血管内皮生长因子	336
第五节 细胞黏附分子	349
第七章 反映动脉粥样斑块不稳定的标志物	365
第一节 CD40/CD40L	365
第二节 妊娠相关血浆蛋白-A	383
第三节 核因子-B	405
第四节 血栓前体蛋白	420
第五节 组织型纤溶酶原激活物及其抑制物	432
第六节 脂蛋白-a	445
第八章 心脏标志物在心血管疾病中的应用	462
第一节 心脏标志物与急性冠脉综合征	462
第二节 心脏标志物与心力衰竭	480

第三节	心脏标志物与心血管疾病的危险分层	… 501
第四节	心脏标志物在心血管疾病中的联合应用	… 523
第五节	心脏标志物的临床应用指南	… 536
第九章	心脏标志物的研究进展	… 550
第一节	心脏标志物与循证医学	… 550
第二节	基因标志物与心血管疾病	… 579
第三节	心脏标志物的研究前景	… 612

第一章

绪 论



第一节 心脏标志物研究发展历程

2006年世界心血管病研究的前驱 Braunwald E 在 *Nature* 杂志发表了题为“心脏标志物:当代状态报告”(Cardiac biomarkers: a contemporary status report) 的文章,文章中他骄傲地告诉我们,近20年来,心血管病医学领域里最令人激动的发现都与心脏标志物有关。正如其所说,近二十余年,心脏标志物领域有了飞速的发展,出现以肌钙蛋白为核心,肌红蛋白、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、利钠肽(natriuretic peptide)为代表的一系列新的标志物,推动了整体心血管疾病诊断水平的提高。尤其是心脏肌钙蛋白的检测促使临床提出了急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的概念,大大拓展了临床诊疗理念,进一步促进了急性心肌梗死新标准的建立,同时引入危险分层,完善临床治疗策略,大大促进了心脏病学的发展。

随着基因组学、蛋白组学和系统生物学的迅猛发展,心脏标志物的临床应用已经成为一种迫切的需求。2005年第15届美国临床化学年会上,全球数万名临床化学专家和心血管专家讨论了生物标志物在心肌损伤、危险分层和心力衰竭(简称心衰, HF)中的价值,同时讨论了心肌损伤、血管内斑块、不稳定型心绞痛和心力衰竭的应用,建议应用多个标志物评估急性冠脉综合征的治疗和预后。随后,2007年欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)、美国心脏协会(American Heart Association, AHA)和世界心脏联盟(WHF)共同制订发表

了“关于心肌梗死全球统一定义”,推荐肌钙蛋白检出心肌梗死(myocardial infarction, MI),心肌型肌酸激酶同工酶(CK-MB)仅在不能检测肌钙蛋白时作为最好的替代指标,再次把心肌标志物放到了心血管病诊断的核心位置。

随着新的心脏标志物的发现和临床应用,心脏标志物已不单用于诊断心肌梗死,还用于反映血管炎症、心力衰竭、药物致心肌损伤、心脏移植、心脏手术所致心肌损伤,同时判断斑块的不稳定性。随着分子生物学的发展, β -肌球蛋白基因突变致肥厚型心肌病的发现也拉开了基因标志物的序幕,进而出现了基因标志物,生命科学对疾病的解读也进入了“分子水平时代”(molecular era)。至此,形成了一门涵盖生物化学、生物学、临床化学、检验学、心脏病学和遗传学的新型交叉学科。

一、心脏损伤标志物发展过程

早在1954年 Karmen A 等就用天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)诊断急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。随后, Wroblewski 发现乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)在AMI患者血清中活性很高,认为血清LDH升高时心肌受损。1957年 Vesell 经行血清蛋白电泳发现LDH三个独立的活性峰,后发现LDH分子量大,半衰期长,很多疾病,其均升高,这对诊断亚急性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,它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,其同工酶CK-MB心肌特异性高,同时单克隆抗体质量法检测CK-MB的准确性高,在20世纪80年代CK-MB被认为是

AMI 诊断的“金标准”,这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。文件中诊断 AMI 依据是:①典型的胸痛病史;② ECG 异常改变,新出现 Q 波或 QS 波,持续1天以上;③ CK、LDH、AST 动态变化或一次 CK-MB 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,文件的发表促成了将酶学检查列为诊断心肌梗死的重要依据之一。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。

由于我国特殊的历史原因,直到20世纪80年代初才由张寄南教授等在国内首次报道 CK-MB 的测定方法。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 CK-MB。

1989年,德国 Katus HA 首次报道测定心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 诊断 AMI。最初,只是作为检测 AMI 的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,CK-MB 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 CK-MB 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,细胞质内的 CK-MB 即可释放入血,AMI 患者胸痛2小时,血中就可检测到 CK-MB,故 CK-MB 仍是早期 AMI 的重要标志物之一。

1989年 Beringh 公司检测 cTnT 的第一代 ELISA 法(酶联免疫吸附试验)问世,用来诊断 AMI。1992年美国 Ladenson 教授报道制备出了抗 cTnI 单克隆抗体,诊断 AMI 具有极高的敏感性和特异性。用抗 cTnI 单克隆抗体检测方法被美国食品与药品监督管理局通过上市使用,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 cTnI 单克隆抗体,建立了检测方法,申请了中国专利。

目前,有数十家抗 cTnI 单克隆抗体检测系统生产商,不同的 cTnI 检测方法有不同临界值(cut-off),标准化问题尚未得以解决,各测定系统间的测定结果难以相互比较,标准化问题仍是困扰肌钙蛋白检测值统一的最大障碍。

高度敏感标志物能发现微小心肌损伤(minor myocardial damage, MMD),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的病理结果所证实。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到日程上来,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》发表了具有里程碑意义的研究,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,其研究结果显示 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 II A 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 CK-MB 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,发布了“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 CK-MB 迅速上升和下降伴有下列表现之一: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。提出了肌钙蛋白诊断心肌梗死。

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,这会降低误诊,减少 MI 病死率。

新定义的公布,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”,讨论了对急性心肌梗死(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、心脏标志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,CK-MB仅为替代指标,同时增加了肌钙蛋白在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)相关心肌梗死和冠状动脉旁路移植术(CABG)围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,这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。

目前认为, Ross 的“炎症假说”是冠心病(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,应用高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、BNP、白细胞介素-6(IL-6)、黏附分子和肿瘤坏死因子- α (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志物,各种炎症生物标志物可反映 ACS 病理生理学的不同侧面,其中 C-反应蛋白对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。

脂肪酸结合蛋白和和肽素(copeptin)在发现早期心肌缺血和心肌梗死方面已初露端倪,同种心脏标志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,以肥厚性心肌病为代表,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性心肌病(hypertrophic cardio myopathy, 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志物的领域,其能准确、方便和快捷地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的生理、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/ACC/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*, 1955, 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 Isoforms 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: 3-65.
15. 中华医学会心血管病学分会. 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学分会. 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: 478-488.

第二节 心脏标志物的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、检测周转时间 (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 (cardiotroponin, 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