

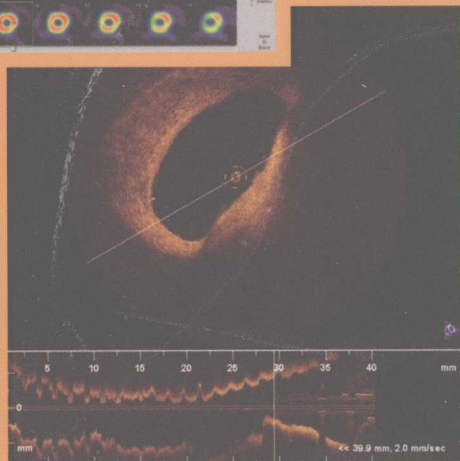
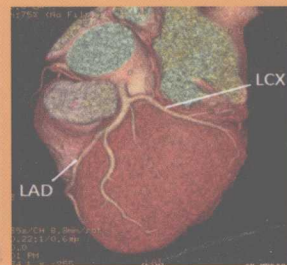
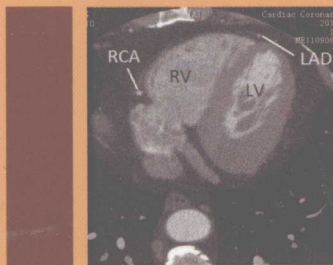
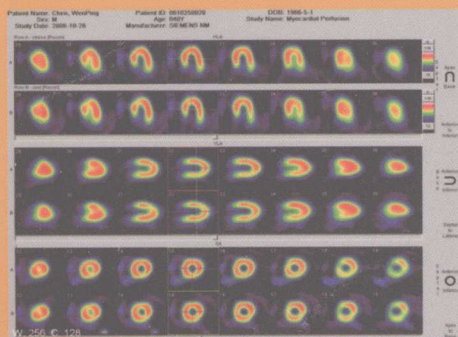
阜外心血管病医院系列丛书



冠心病 诊疗进展

Coronary Heart Disease
Diagnosis and Treatment Progress

■ 主编 乔树宾



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

R 541.4
2043

阜外心血管病医院系列丛书



冠心病 诊疗进展

Coronary Heart Disease
Diagnosis and Treatment Progress

主 编 乔树宾

副主编 杨伟宪 胡奉环 杨跃进

主 审 高润霖



B0009480

B0009480

北京市鼓楼医院
图书馆藏书

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

冠心病诊疗进展 / 乔树宾主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013

ISBN 978-7-117-17525-8

I. ①冠… II. ①乔… III. ①冠心病-诊疗 IV. ①R541.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 139898 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!

冠心病诊疗进展

主 编: 乔树宾

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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 36 插页: 4

字 数: 922 千字

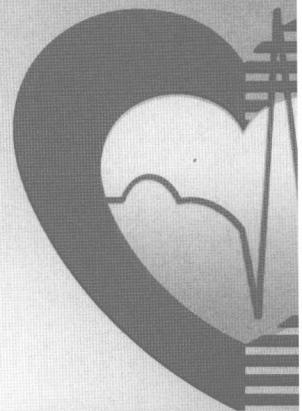
版 次: 2013 年 9 月第 1 版 2013 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17525-8/R · 17526

定 价: 128.00 元

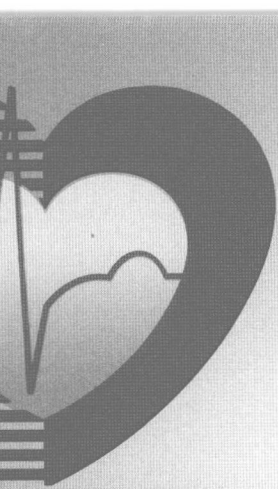
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



编者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 珏	陈 石	陈燕燕	崔锦钢	戴 研	窦克非
丰 雷	冯广迅	冯新星	高 扬	高 莹	高 展
高立建	关 婷	郭远林	胡奉环	胡小莹	华 潞
华倚虹	黄 洁	李 佳	李 琳	梁 岩	廖中凯
刘 蓉	刘圣文	柳志红	陆敏杰	罗 彤	罗晓亮
吕 滨	钱海燕	乔树宾	邱 洪	邵春丽	宋 雷
宋光远	谭晓燕	唐晓芳	唐熠达	田月琴	王 浩
王 婧	王 曼	吴 元	吴娜琼	吴伟春	吴永健
熊 辉	熊长明	徐延路	许海燕	许连军	杨伟宪
杨艳敏	杨跃进	姚 懿	叶绍东	尹 栋	俞梦越
袁建松	袁晋青	张 健	张 峻	张 茵	张海华
张海涛	张佳慧	赵连成	赵 青	赵世华	赵雪燕
郑 昕	朱成刚	邹长虹			



序

冠心病是威胁人类生命和健康的严重疾病。近年来,一些西方发达国家由于切实采取了有效的预防措施,控制危险因素,冠心病发病及死亡均在下降。我国冠心病患病率及死亡率总体低于西方人群,但近年来发病及死亡呈明显上升趋势。据《中国心血管病报告》记载,2006年我国冠心病死亡粗率城市为 42.1/10 万人,农村为 22.2/10 万人;但 2009 年冠心病死亡粗率城市已增至 94.9/10 万人,农村为 71.27/10 万人。我国每年约新发心肌梗死 50 万人,现患心肌梗死 200 余万人。我国冠心病发病和死亡增加主要与快速城镇化、人口老龄化及高血压、吸烟、高胆固醇血症、超重、肥胖、糖尿病及不合理膳食、不良生活方式等危险因素持续增长有关。控制冠心病危险因素,预防冠心病发病,减少冠心病死亡已成为我国政府、专业工作者及公众面临的重要公共卫生问题。

冠心病的诊断、治疗和预防近年来取得重要进展。心血管影像学的发展,使冠心病无创性诊断的准确性大为提高;血清生物标记物的广泛应用,使心肌损害诊断的敏感性和特异性增加;大量循证医学研究为他汀类药物、抗血小板药物、抗凝药物治疗冠心病(包括急性冠状动脉综合征)及一级和二级预防奠定了基础;血管重建技术的发展降低了急性冠状动脉综合征及严重冠状动脉病变患者的病死率,改善了心绞痛症状,对血管重建的适应证也有了进一步认识。对冠心病的流行病学、心血管药物基因组学、心血管病个体化治疗、干细胞治疗及康复治疗的认识进一步深化。这些进展在很大程度上推进了冠心病诊断和治疗的进步。上述有关冠心病诊疗方面的进展,有的在不同的会议上做过报告,有的在不同的《心血管病进展汇编》中也有收载,但缺乏一部便于读者查找和阅读的专门介绍近年来冠心病诊疗进展的书籍。在临床医生有强烈需求的情况下,《冠心病诊疗进展》一书应运而生了。

本书主编乔树宾教授作为阜外心血管病医院冠心病诊治中心副主任,组织科室内工作在此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

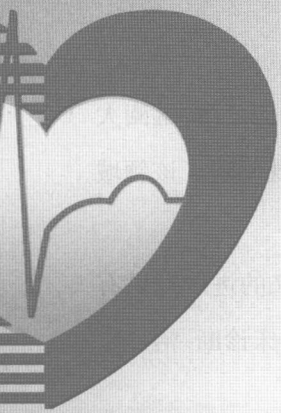
临床一线的中、青年心内科医师和院内相关科室的技术骨干,在繁忙的临床工作之余,翻阅大量参考文献,利用本院丰富的临床资源并结合本人的临床经验编写了本书。既反映了该领域的理论进展,更重视临床实践,使读者开卷有益,对日常临床工作能有所指导。

希望本书的出版能对全科医生、内科医生、心内科医生了解冠心病近年来的进展提供有益的参考,并能把这些进展应用到临床实践中去,为进一步提高我国冠心病临床诊断、治疗水平发挥一定作用。

于润霖

于中国医学科学院阜外心血管病医院

2013年3月



前 言

冠心病介入治疗在中国迅速发展,使许多冠心病患者改善了症状,提高了生活质量,甚至延长了生命。阜外心血管病医院在 2012 年的冠脉介入治疗量(PCI)已近 12000 例,质量达到了空前水平,居世界单个医疗机构治疗数量的前列。这些工作的顺利完成离不开冠心病诊治中心全体人员与兄弟科室间工作的密切配合,更离不开一线非介入医生的临床科研工作。阜外心血管病医院就有一批这样德才兼备、踏踏实实、勇于奉献和承担责任的专家学者。怀着感恩致谢的心情,希望为这些专家学者提供一个交流的平台,让他们的学识和宝贵经验或体会与大家见面。继《心血管介入治疗高级培训教程》和《肥厚性心肌病基础与临床》出版后,一直想组织阜外心血管病医院的专家学者编写一本偏重于冠心病临床方面的专著。自 2002 年陈在嘉、高润霖教授主编《冠心病学》出版后,冠心病诊断治疗相关的研究和技术发展很快,撰写冠心病诊治进展实为必要。于是邀请本院这些临床、科研一线的骨干撰写了此书。作者中有主任医师、博士生导师,也有临床、科研工作方面的新秀。

编辑前,在我的博士研究生陈石的帮助下,阅览了有关冠心病临床方面的大量文献,并将主要参考文献提供给作者参考。选题尽量贴近临床,撰写要求不同于陈在嘉、高润霖教授主编的《冠心病学》,既要结合指南反映新进展,又要尽量结合阜外的研究、流程或实际病例,希望能够出版一本实用而有阜外特色的临床专著。许海燕主任和袁晋青主任在血脂、血小板两章节的选题上提供了帮助。本书特别收集了阜外有特色的工作,如冠心病杂交治疗、移植性冠状动脉病等。

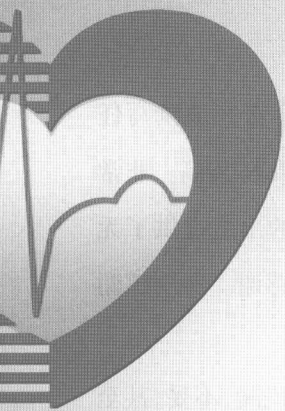
由于急性冠脉综合征的诊断治疗研究进展迅速,篇幅较大。还邀请了不同作者撰写了抗血小板治疗的不同方面。编辑过程中为了保证原作者的特点和风格,尽量不做删减,难免会出现不同程度的重复,请读者予以谅解。

正值国家自然科学基金申请之际,临床科研工作忙忙碌碌,作者们不辞辛苦完成撰写任务,令人感动。杨伟宪主任和我对每章节及内容进行了系统编排,有些稿件曾几易其稿。非常感谢陈在嘉、高润霖等教授的审阅,田月琴主任、陆鑫歆、王超、王兆然对本书的出版提供了无私的帮助,对人民卫生出版社李向东、赵慧楠编辑始终如一的支持和关怀表示感谢。特别感谢冠心病诊治中心的前辈及同仁,感谢您们平时的工作、无私的奉献和帮助。

希望本书的出版对冠心病的临床诊治有益,造福于患者。水平有限,难免疏漏、不妥,甚至错误,敬请指正。

乔树宾

2013年3月

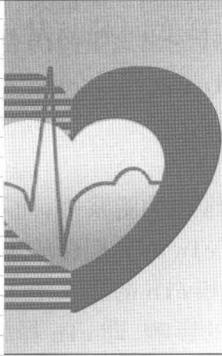


目 录

第一章 基础及影像诊断	1
第一节 高敏肌钙蛋白及多种标志物在 ACS 中的研究进展	1
第二节 高敏 C 反应蛋白与冠心病	10
第三节 冠状动脉侧支循环	13
第四节 冠状动脉血运重建治疗的危险评价	23
第五节 冠心病干细胞治疗的基础与临床研究进展	32
第六节 心血管遗传药理学的临床应用	45
第七节 冠心病的流行病学	53
第八节 运动试验的现代观念	61
第九节 超声心动图在冠心病诊治中的应用	68
第十节 放射性核素心肌显像在冠心病的临床应用及进展	75
第十一节 冠脉 CT 成像与冠状动脉造影对照	86
第十二节 多排 CT 在急性冠脉综合征中的应用	98
第十三节 磁共振在冠心病诊断中的价值	101
第二章 血脂研究及治疗	129
第一节 血脂与动脉粥样硬化、冠心病的基础研究进展	129
第二节 血脂与冠心病的流行病学及一级预防研究进展	140
第三节 冠心病患者血脂的干预治疗研究进展	146
第四节 调脂药物安全性	168
第五节 特殊人群的血脂干预治疗	172
第三章 冠心病	188
第一节 无症状性心肌缺血的识别与评价	188
第二节 介入治疗时代急性心肌梗死心电图价值的再认识	192
第三节 稳定性心绞痛患者无创检查评估、危险分层及预估	199
第四节 稳定性心绞痛的药物治疗	203

第五节	稳定性心绞痛患者血运重建治疗策略选择	221
第六节	慢性稳定性心绞痛患者的生活方式管理	226
第七节	冠状动脉痉挛	231
第八节	自发性冠状动脉夹层	237
第九节	冠状动脉微血管功能障碍	243
第十节	冠状动脉瘤	247
第十一节	年轻人冠心病	251
第十二节	女性冠心病	257
第十三节	移植物冠心病	268
第十四节	老年冠心病的血运重建	276
第十五节	冠心病的杂交治疗	285
第十六节	外科大夫谈冠状动脉杂交技术	288
第十七节	心脏性猝死与冠心病	292
第十八节	缺血性心肌病的诊治进展	303
第十九节	冠心病患者的 IABP 应用研究进展	309
第二十节	冠状动脉旁路移植术前临床处理	311
第二十一节	冠脉临界病变识别与介入治疗策略选择	325
第四章	急性冠脉综合征	345
第一节	急性胸痛的诊治流程和鉴别诊断	345
第二节	急性心肌梗死的分型	353
第三节	ST 抬高型心肌梗死的介入治疗	354
第四节	急性心肌梗死的溶栓治疗及进展	359
第五节	急性心肌梗死溶栓后的治疗选择	367
第六节	急性心肌梗死时心律失常的治疗进展	371
第七节	急性冠脉综合征患者的二级预防和康复治疗	375
第八节	心源性休克的早期识别与处理	378
第九节	非 ST 段抬高急性冠脉综合征的危险分层和预后	386
第十节	非 ST 段抬高急性冠脉综合征血运重建及介入时机选择	391
第十一节	非 ST 段抬高急性冠脉综合征的一般处理及抗缺血治疗	399
第十二节	口服 Xa 因子抑制剂在急性冠脉综合征长期治疗中的应用	402
第十三节	血管性血友病因子与急性冠脉综合征	408
第十四节	Kounis 综合征研究进展	412
第五章	冠心病的抗血小板和抗栓治疗	426
第一节	个体化抗血小板治疗的策略选择——争议与共鸣	426
第二节	冠心病的抗血小板治疗	439
第三节	PCI 术后消化道出血	444
第四节	质子泵抑制剂与抗血小板药物的相互作用	451
第五节	冠心病女性患者的抗血小板治疗	455

第六节	冠心病合并糖尿病患者的抗血小板药物治疗	459
第七节	老年冠心病患者抗血小板治疗	462
第八节	冠心病合并慢性肾脏疾病患者的抗血小板治疗	465
第九节	冠心病介入术后需要非心脏外科手术患者的抗栓治疗	469
第十节	冠心病合并血液病患者的抗血小板治疗	474
第十一节	冠心病合并房颤的抗栓治疗	481
第十二节	血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂应用进展	484
第十三节	肝素诱导血小板减少症(HIT)的处理	489
第十四节	血小板功能和基因检测对抗血小板治疗的意义	495
 第六章 冠心病与其他疾病		520
第一节	冠心病合并糖尿病患者的血糖管理	520
第二节	冠心病合并糖尿病的综合管理	527
第三节	冠心病合并肺栓塞	532
第四节	呼吸睡眠暂停与冠心病	537
第五节	肾脏疾病与冠心病	541
第六节	银屑病与冠心病	546
第七节	HIV 感染与冠状动脉性心脏病	552
 缩略词		562



第一章 基础及影像诊断

第一节 高敏肌钙蛋白及多种标志物 在 ACS 中的研究进展

正如 Braunwald 所说:近 20 年来心血管领域一些最令人激动的发现都与生物标志物有关。从 1954 年 Karmen A 提出门冬氨酸转氨酶 (AST) 在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 升高,到现在高敏肌钙蛋白 (hs-cTn) 成为 AMI 的重要诊断依据之一,生物标志物在急性冠脉综合征 (Acute Coronary Syndrome, ACS) 的诊断和预后中已有了突飞猛进的发展。生物标志物是指具有某种特征性的生化指标,可由于或伴随疾病的发生和发展而改变,又随着疾病的痊愈而恢复。通过对它的测定可以获知机体当前所处生理、病理或治疗过程中的生物学进程。理想的生物标志物应该具有高敏感性、高特异性、高准确性;测定重复性好;检测操作简便,又能在短时间获得结果;受性别、年龄、种族等因素影响小;测定结果能够为临床提供有价值信息并有助于指导治疗的特点。近期,我国在 2012 年 10 月发表了《高敏心肌肌钙蛋白在急性冠状动脉综合征中的中国专家共识》,美国也在 2012 年 11 月发表了《2012 年 ACCF 有关解释临床中肌钙蛋白水平升高原因的专家共识》。此外,其他多种有关 ACS 生物标记物的研究也已成为心脏病学领域中的热点,并给心脏病医生带来更多的有用临床信息。本文将就有关最新的高敏肌钙蛋白和其他标记物在 ACS 中的进展和应用进行回顾和阐述。

一、高敏肌钙蛋白

肌钙蛋白 (cTn) 由三个不同的基因编码相应的蛋白组成。包括肌钙蛋白 T (cTnT), 肌钙蛋白 I (cTnI), 肌钙蛋白 C。每一种蛋白都能够调节肌动蛋白和肌凝蛋白细丝活动,并在心脏收缩中起重要作用。肌钙蛋白 C 由两个基因编码组成,其中一个特异性的基因负责编码快缩骨骼肌,另一个则在慢缩骨骼肌和心肌上表达。而 cTnT 和 cTnI 由唯一的基因编码,因此 cTnT 和 cTnI 具有良好的心脏特异性。

到目前为止, cTnI 不论是在新生儿发育时期还是在病理状态下,均未在心脏外的组织中被发现过。而 cTnT 的情况则较为复杂,该蛋白的胎儿亚型在新生儿发育阶段曾被报道用 cTnT 最初的检测方法检出来过。这其中部分原因是 cTnT 与骨骼肌肌钙蛋白有抗体的部分交叉反应。也有人报道 cTnT 的亚型可以在骨骼肌病患者中再表达,尤其是在肾衰竭的患者中。

目前,新抗体的检验方法在理论上能够去除这种交叉反应抗体的问题。但近来,仍有报道发现在骨骼肌病的患者中能够用传统和高敏 cTnT 抗体的检测方法检测出该蛋白的表达,尚不清楚是否为亚型再表达的原因。也有研究显示骨骼疾病患者中 cTnT 升高的同时,cTnI 却没有受到影响。该现象的原因正在研究中。

(一) 肌钙蛋白的储存和释放

与诸如 CK-MB 等蛋白的储存方式不同,CK-MB 仅储存在细胞的胞浆中,而 cTn 则有多种的储存方式,包括胞浆溶质池和结构池。胞浆溶质池被认为是 cTn 的早期释放来源,当心肌损伤时,胞浆中的 cTn 释放,导致 cTn 的早期升高。虽然 CK-MB 和 cTn 的胞浆池大小相近,但为什么 cTn 的敏感性要更高呢?这是受“释放比(release ratio)”的影响,即 cTn 释放入循环的量要明显高于心脏清除的量,而 CK-MB 由于在心脏局部的清除较为明显,其释放比要低于 cTn。因此,在心脏受到损伤时,肌钙蛋白显示出更早期,更大量的从胞浆池中的释放。随着时间的推移,损伤部位的结构受到影响,肌钙蛋白更持久地从结构池中释放出来。这解释了 cTn 在血中的半衰期很短,但其可检测时间会持续数周的原因。有人认为早期胞浆释放池的 cTn 多显示可逆性损伤,并不代表细胞的死亡;而结构池更持久的释放多提示有结构的损伤和细胞的死亡。但也有学者对可逆性损伤的观点并不认同。剧烈运动(如马拉松)可引起 cTn 升高,却并非代表一定有心肌损伤。

(二) hs-cTn 的定义

目前国内外对 hs-cTn 尚无明确定义。现多将用高敏感的方法检测到传统方法不能发现的 cTn(如低至 10ng/L 的水平);或把符合指南要求检测的系统或试剂检测变异系数(CV) $\leq 10\%$ 的最小检测值接近第 99 百分位值的 cTn 称为 hs-cTn;或把能在部分或全部表面健康人群中能够检测到的 cTn,同时第 99 百分位值 CV $\leq 10\%$ 称为 hs-cTn。hs-cTn 可使原有的可测数值的下限再低 10-100 倍。

(三) hs-cTn 的诊断切点

通常 hs-cTn 的切分点定为第 99 百分位值的健康人群的数值,这样能够减少假阳性结果的发生。标记物的测量同样要有足够的精准度,要求 CV $< 10\%$ 。但由于目前不同研究对参考人群的解释不同,造成第 99 百分位阈值的不同,而且由于测定 hs-cTn 的方法并非像血糖等指标那样统一,也会造成不同测定方法之间阈值的不统一。目前参考人群的定义为健康正常的个体,且没有心脏病史的人群。国外共识还建议创建共有的正常人群标本库,对不同厂家、不同检测产品的肌钙蛋白均通过该库划分诊断阈值,从而做到避免不同医院、不同入选人群样本对阈值的影响。

(四) 可能影响 hs-cTn 结果的混杂因素

1. 试验前因素 溶血能够导致 cTn 检测数值的升高,即使轻微的溶血也会导致对检验结果的影响。此外,样本中纤维蛋白在培养皿上的黏附也会导致结果的假阳性。

2. 试验中因素 交叉反应或异嗜性抗体。一些检验的抗体会和有些疾病过程中产生的抗体有交叉反应,并引起假性升高。在早期的检验中,风湿因子与 cTnI 有交叉反应性,并引起对结果的误读,虽然现在这个问题已经解决,但异嗜性抗体仍然存在。虽然不同公司的试剂盒都比以前在此方面做了很多的工作,但是对 hs-cTn,这个问题仍然不能完全避免。所以,临床医师对与临床不符的情况应质疑检验结果。尤其对无动态改变的高值水平,更要质疑抗体对结果的影响。偶有肾衰患者的肌钙蛋白处于较高水平,但大多数情况下明显升高的肌钙蛋白会出现动态变化。如果考虑是这种混杂因素引起,实验室可以采用以下方法进行鉴别:第一种

可以在样本中另外加入阻滞性抗体,目前还有专门的异嗜性阻滞导管可以应用;第二种方法可以稀释样本,如果样本测定结果不能与稀释呈线性相关,多提示样本的混杂因素影响。还有其他多种少见影响因素,包括巨肌钙蛋白血症(肌钙蛋白与免疫球蛋白结合)近期也有报道会影响结果判定。

(五) 肌钙蛋白和肾功能不全

53% 终末期肾衰的患者 cTn 可升高。可能的原因包括肾脏清除率降低影响 cTn 降解产物排泄及肾功能不全患者常合并弥漫性心肌损伤。通常,这些病人的 cTn 呈持续升高,所以动态观察 cTn 的浓度并结合临床心肌损伤的其他证据,可为临床诊断提供参考。另有研究表明,没有 ACS 的血透患者,cTnT 阳性能够预测全因死亡。与 cTnT 不同,此组人群中的 cTnI 无假性升高。Needham 等人的研究显示,在慢性肾衰和血透的患者中,升高的 cTnI 诊断 ACS 的特异性分别高达 97% 和 96%。美国专家共识提出对于有心梗症状的慢性肾脏病患者(不管肾脏损害程度如何),建议检测 cTn 以诊断心肌梗死。对终末期肾病的患者,建议观察 6-9 小时内肌钙蛋白的变化,如 $\geq 20\%$,可诊断为急性心梗。

(六) hs-cTn 有助于 ACS 患者的诊断和危险分层

AMI 发生胸痛的第一小时是发生事件的最高危时段,所以快速诊断并给予相应的治疗处理是非常必要的。目前研究表明,hs-cTn 检测方法可以早期(< 3 小时)、快速检测到数量更少的心肌细胞坏死,诊断更敏感、准确性更高,可帮助医生在急诊中发现绝大多数心梗患者,且其阴性时还可有效排除 AMI。其阴性预测价值明显优于普通肌钙蛋白。一些大规模多中心的研究显示了 hs-cTn 对急诊怀疑心梗患者具有良好诊断价值。在两个标志性研究中,4 种高敏肌钙蛋白(hs-TnI, Abbott; hs-TnT 和 hs-TnI, 罗氏诊断; hs-TnI, 西门子)与普通 cTnT(罗氏诊断)进行对比,结果显示上述每一种 hs-cTn 诊断 AMI 的受试者工作曲线下面积(ROC AUC)在 0.95-0.96 之间,均明显优于普通 cTn 的 ROC AUC(Reichlin 等人测定的 0.90,以及 Keller 等人测定的 0.85)。甚至对于发病 3 小时内的胸痛,hs-cTn 的 ROC AUC 可达 0.92-0.94,明显高于普通 cTnT 的 0.76。此后的研究进一步确认了 hs-cTn 的优势,Weber 等人的研究显示对于 AMI,单次 hs-TnT 的测定就可达敏感性 96%,特异性 61%;同时测定的 cTnT 的敏感性为 82%,特异性为 90%。使用 hs-TnT 可提高阴性预测价值(NPV),由 54% 增加至 80%;但略降低了阳性预测价值(PPV),由 97% 降至 91%。在 cTnT 阴性的患者,hs-TnT 阳性也可有 82% 的敏感性和 68% 的特异性,其 ROC AUC 可达 0.81。高敏肌钙蛋白还增加了非 ST 段抬高心梗(NSTEMI)的诊断检出率,能够更早期发现心梗,同时缩短了诊断时间。

由于传统的 cTn 基线测定的敏感性不足,常需要连续测定以提高诊断价值。对于 hs-cTn 连续测定的研究也显示可有助于诊断,测定 hs-TnI 就诊的基线值和 6 小时后的数值,这种方法较单一基线测定可增加敏感性(从 69% 到 94%)和特异性(从 78% 到 81%),且增加 ROC AUC(从 0.82 到 0.96)。该研究还显示当 hs-TnI 的浓度变化超过 30%,其敏感性为 75%,特异性为 91%。Giannitsis 等人的研究显示用 hs-TnT 检测 NSTEMI,其敏感性最初仅为 61.5%,但 3 小时复测后可升至 100%,而其特异性无明显改变。但是,也有一些数据不支持连续测定 hs-Tn 能够获益。Keller 等人的研究显示在最初就诊后的 3 小时和 6 小时连续测定 hs-TnI,与基线测定的准确性相比未能进一步获益。Reichlin 等人的研究也支持这种结果,发现 3 小时复测仅较基线测定的 ROC AUC 轻度升高,由 0.94~0.96 升至 0.98,而且 1 小时和 2 小时点的测定对诊断并无额外获益。以上的结论不尽相同,考虑与就诊距离发病时间的长短不同有关。总之,对于连续测定 hs-Tn 是否比基线单次测定会有获益,目前尚无定论。但是,连续测定能够看到

cTn 数值变化的轨迹,尤其对于那些并非高度怀疑 ACS,却伴有 cTn 升高的患者,有助于判断是否是慢性疾病导致的 cTn 升高。

对 ACS 的患者,hs-cTn 比传统 cTn 更有助于冠心病的危险分层,更有助于判断哪些患者可能会出现心梗及死亡。hs-cTn 有助于 ACS 患者的危险分层和预后判断,其预后的预测价值独立于 CK-MB 而存在。Bonaca 等对 4513 例非 ST 抬高的 ACS 患者的研究显示:hs-cTnI 超过正常范围上限的患者,其 30 天死亡和心肌梗死的风险较 hs-cTnI 正常者高 3 倍。Lindahl 等人研究显示 hs-cTnT 较传统方法能更好的预测新发心血管事件。

(七) hs-cTn 在 ACS 患者中的诊断流程

hs-cTn 的中国专家共识中建议对于临床怀疑 ACS 的患者应立即检验 cTn,如有条件,最好使用高敏检测方法。①对于 hs-cTn 明显高于参考范围上限,且临床表现和(或)心电图特征高度符合 ACS 的患者,可确诊为 AMI;②对首次就诊虽 hs-cTn 高于参考值上限,但临床表现不典型者,应在 3 小时内重复检测 1 次 hs-cTn,如 2 次检测值间的差异 $\geq 20\%$ (或 30%),可诊断心梗。如检测值无变化,需考虑其他疾病可能;③如 hs-cTn< 参考值上限,且患者胸痛发作已超过 6 小时,如排除了其他胸痛疾病,患者总体心血管危险评价较低,且目前无胸痛发作,可出院或转诊;④对 hs-cTn< 参考值上限,但胸痛发作不超过 6 小时的患者,应在 3 小时内重复检测,如检测值无变化,在排除其他引起胸痛的疾病后,可出院或门诊随访。如两次差值 $\geq 20\%$ (或 30%),可明确诊断心肌梗死;⑤如经上述步骤,不能排除 AMI,仍高度怀疑心梗可能,或缺血症状再次发作者,可于 12~24 小时再次重复检测。

(八) hs-cTn 在指导 ACS 患者治疗中的应用

ACS 患者中 hs-cTn 阳性的患者往往比阴性的患者血栓负荷更重、更常伴有远端的微血管病变,且较多合并左心功能不全。在治疗方面,有人曾提出“肌钙蛋白阳性假说”,即 II b/III a 受体拮抗剂、低分子肝素和早期介入治疗会对 hs-cTn 阳性的患者获益更大。但 GUSTO IV 研究显示对肌钙蛋白阳性的患者使用阿西单抗并未比使用药物保守治疗的患者带来明显获益。同样,对于 hs-cTn 阳性的 ACS 的患者进行早期介入干预治疗是否能够获益,不同的研究结果也不尽相同。ICTUS 研究中,比较了非 ST 抬高 ACS 患者中早期与择期介入治疗的效果,结果未能证实早期介入策略在减少死亡或心梗上的长期获益,是一个中性的结果;而 Vanquish 研究则提示早期介入反而带来不良后果;FRISC II 研究和 VINO 研究的结果则是获益的。上述研究结果提示仅通过 hs-cTn 单一标记物作为是否早期介入的风险指标是不完全和不可靠的。目前,2011 年的不稳定心绞痛/非 ST 抬高心梗的美国指南中推荐早期介入干预的 IA 类指征是要通过多项风险指标的联合评估,hs-cTn 仅是其中重要的因素之一,但非唯一。因此,对非 ST 段抬高 ACS 患者,最能提示预后的是总体风险评估,而非一个单独的危险标志物,应根据总体风险评估来指导治疗决策。

(九) 如何解读肌钙蛋白的升高

随着 hs-cTn 检测的灵敏度的增加,临床医生对其结果的判断也愈加复杂,需要医生根据临床环境来对检测结果进行解读。hs-cTn 升高仅提示心肌坏死可能,但并不能解释任何有关病因学的问题。由于 hs-cTn 升高的误读而不恰当地采取过度治疗,还会对患者带来临床不良风险。美国发布的肌钙蛋白升高临床实践意义专家共识中,根据肌钙蛋白升高的原因,将其分为缺血和非缺血性两大类(图 1-1-1)。在非心梗的原因中,还包括慢性心力衰竭、感染、病毒性心肌炎、心包炎、创伤、手术、消融手术、肺栓塞、使用蒽环类化疗药物、肾功能不全、卒中或蛛网膜下腔出血等情况。美国共识中指出肌钙蛋白水平升高仅在临床怀疑心梗时进行检测才有意

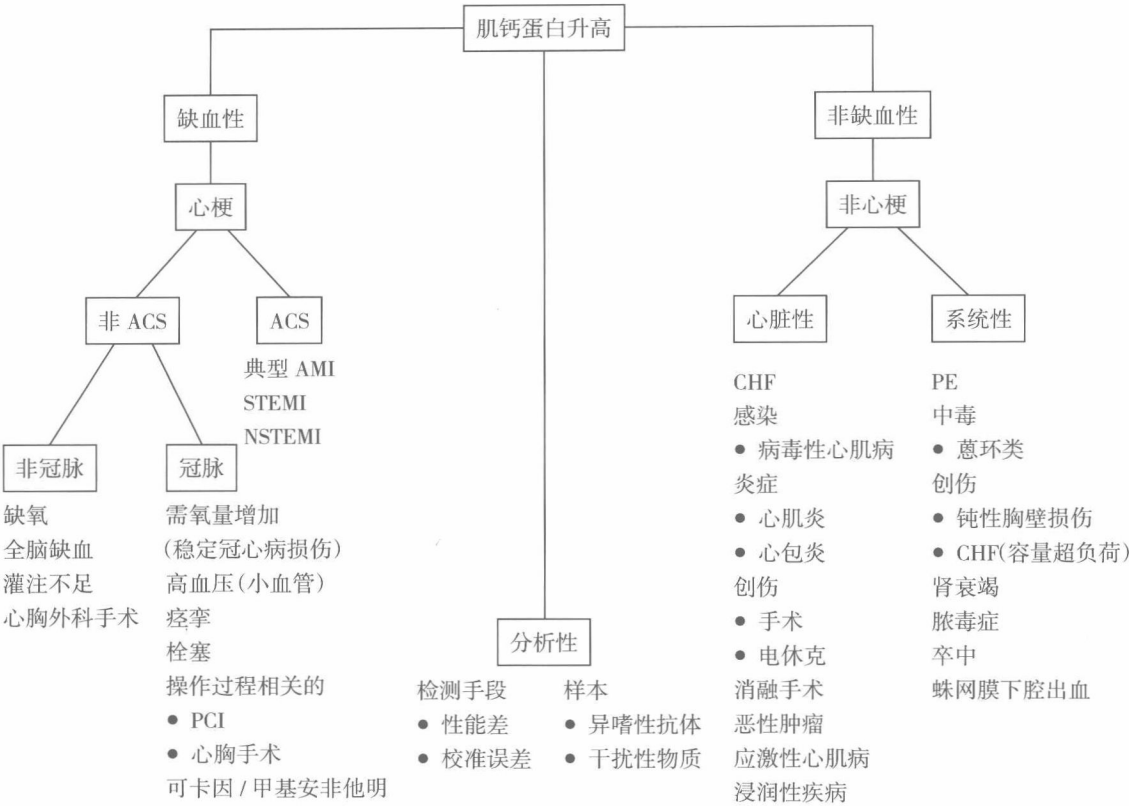


图 1-1-1 肌钙蛋白可能升高的原因

摘自美国《2012ACCF 临床实践中肌钙蛋白水平升高原因解释专家共识》

义,不建议对非缺血性患者常规检测 hs-cTn。但对慢性肾病的患者应除外,美国 FDA 批准肌钙蛋白检测可有助于判断肾病患者预后;还可用于评估化疗患者的治疗不良反应(药物性心脏损伤)。

二、与诊断有关的其他 ACS 标记物

(一) 和肽素 (copeptin)

血管加压素 (AVP) 能够调节渗透压并调节心血管内环境稳定。AVP 在心梗时能够增加外周血管收缩导致后负荷增加,心室压力增加;增加心肌的蛋白合成,导致心肌肥厚;引起冠状动脉血管收缩。这些作用均通过 V1 受体介导,同时 V2 受体在肾小管介导水的潴留。和肽素是精氨酸加压素原 C 末端的一部分,含有 39 个氨基酸的糖肽,其与精氨酸加压素,神经垂体激素运载蛋白 II 共同组成前精氨酸加压素原。和肽素与血管加压素成比例释放,且比 AVP 更稳定、更容易测定。和肽素在室温下一般能够保存 7 天,并可通过放免测定法迅速检测。当和肽素 <14pg/ml 并结合肌钙蛋白阴性能够排除早期心梗,其阴性预测价值达 99.7%,AUC 达 0.97,明显高于单独测定 cTnT 的 ROC AUC 的数值 0.86。因此能够避免对大多数患者反复抽血检测心肌酶。但由于和肽素是应激神经激素标记物,所以在脓毒血症和其他疾病中(包括休克、卒中、哮喘、癌症等)也会升高,因此,和肽素并非心血管系统的特异性指标,在心梗诊断中应引起注意。此外,近年来研究发现其在心血管疾病的诊断及预后等方面有重要价值。血浆

和肽素水平越高,心肌梗死或脑卒中的病变面积和程度越重,预后越差,死亡率越高。Khan SQ 等人的研究显示和肽素可预测心梗后 60 天的死亡和心衰。和肽素能够提供 NT-proBNP(氨基末端 B 型利钠肽)以外的有益预后信息。研究显示其与 BNP 和 cTnT 联合进行检测,其诊断和预测心脑血管病急性事件的敏感度和准确度将更高。因此,和肽素作为心脑血管病的标记物受到临床越来越多的关注,并逐步为临床所采用。

(二) 心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)

H-FABP 是参与心脏脂肪酸代谢的低分子量蛋白,在脑、肾、骨骼肌组织中也有少量存在。由于其体积小,所以很容易从缺血的心肌细胞的细胞膜中漏出,甚至没有心肌坏死时也会升高。另有研究发现当急性缺血性卒中或激烈运动时 H-FABP 升高。在心梗早期,H-FABP 水平即会增高,所以有助于心梗的早期诊断。一个研究显示比较 H-FABP 和传统的 cTnI,CK-MB 和肌红蛋白在早期心肌梗死中的价值,结果显示,对于发作胸痛的患者,H-FABP 的敏感性在 0~3 小时(64.3%)和 3~6 小时(85.3%)均要高于其他标记物。结合 H-FABP 和 cTnI 可使 0~3 小时的 NPV 达到 94%,3~6 小时达 98%,6~12 小时达 99%。但一项包括 6 个研究的回顾性荟萃分析显示,单独使用 H-FABP 诊断急性心梗,结果令人失望。H-FABP 的阳性预测价值为 65.8%,阴性预测价值为 82%。有研究显示:H-FABP 水平与 10 个月的死亡、心梗和心衰的复合终点密切相关。H-FABP 也可被用于低危患者的危险分层,有研究显示在胸痛 12~24 小时测定 H-FABP 和 cTn,即使患者 cTn 阴性,H-FABP 也可预测 18 个月时的心肌梗死和死亡。

(三) 缺血修饰白蛋白(IMA)

IMA 是急性缺血的标记物。当处于缺血情况时,白蛋白的 N 末端被损害,导致不能结合金属,并能够被白蛋白钴结合测定。由于 IMA 在缺血后的数分钟内就能够测到血中浓度明显增加,并在 6~12 小时后恢复正常,所以认为 IMA 是在心肌坏死前的缺血状态下就能够测定的标记物。一研究显示 IMA 对怀疑 ACS 的患者有很好的阴性预测值(NPV)92%,并优于联合使用传统的 CK-MB、肌红蛋白和 cTnT(86%),如联合使用上述 4 种标记物,则 NPV 可达 95%。但是,IMA 的阳性预测值(PPV)却较低,有研究显示仅有 40%。综上所述,IMA 的价值在于能够较好的除外胸痛患者的 ACS 诊断。但也有研究并未显示出 IMA 良好的诊断价值,Lin 等人的研究显示 <4 小时就诊的胸痛患者,其诊断 ACS 的 ROC AUC 仅为 0.58。IMA 还有潜在的预后价值。研究显示其判断死亡预后的敏感性和特异性分别为 76% 和 74%,与 cTnT 相似。IMA 升高还可见于其他非心肌缺血疾病,如骨骼肌和胃肠道疾病、低氧、酸中毒等情况。所以,在临床应用中考考虑相关影响情况。

三、与 ACS 预后有关的生物标记物

(一) 与心脏负荷增加、应激有关的标记物

1. B 型利钠肽(BNP)和 NT-proBNP

(1) BNP 在 ACS 时的变化特点:AMI 发生后,血浆 BNP 于 24 小时快速升高,然后趋于相对稳定,4 天内血浆 BNP 浓度与透壁性 AMI 患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)密切相关。血浆 BNP 水平与 AMI 的梗死面积呈正相关,而与 LVEF、心脏指数呈负相关。研究证实,在 AMI 早期,AMI 组血浆 BNP 水平是正常对照组的 60 倍,且呈双峰规律,第一峰发生在 AMI 后 16.4 ± 0.7 小时,血浆 BNP 达 (319 ± 5.8) pg/ml;随后 BNP 逐渐下降,第二峰值出现在第 5 天,达 (277 ± 66) pg/ml,此后继续下降,但在第 4 周时仍高于正常对照组。