

## 医学生化

## 心肌损害标志物的评价及应用策略

李萍

(华西医科大学第一附属医院, 成都 610041)

**摘要** 根据血清中有关酶(如: 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LD)、肌酸激酶及其同工酶(CK-MB))活性的变化来诊断急性心肌梗塞(AMI)已有多年的历史. 近年来, 一些蛋白质标志物, 如: CK-MB质量, 心肌肌红蛋白, 心肌肌钙蛋白(cTn)也已逐渐应用于临床诊断. 其中心肌肌红蛋白是一项良好的排除心肌梗塞的指标, 而心肌肌钙蛋白则是很好的确证指标. CK-MB质量的分析性能高于其活性测定. 蛋白质标志物分析还可用于冠心病的危险分级及监测治疗. 血清酶分析由于价廉、方法成熟, 也不失为有效的AMI辅助诊断指标. 需特别注意标本采集时间对结果应用的影响.

**关键词** 心肌梗塞, 酶, 蛋白质, 心肌损害标志物

**学科分类号** R446.11

根据心电图的特异改变, 病人的临床表现和症状, 以及血清中有关酶的异常变化来诊断急性心肌梗塞(AMI)已被广泛接受. 但对于寂静型AMI(病人缺乏典型的胸痛症状), 或心电图检查不到特有Q波的AMI, 血清中有关标志物的动态变化则对于AMI的诊断具有特殊价值. 分析血清中有关酶活性的变化于AMI的诊断已有近50年的历史. 近年来, 随着免疫学技术的应用发展, 除了传统的心肌酶活性, 如天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST), 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LD)和肌酸激酶(creatine kinase, CK)及其同工酶测定外, 一些蛋白质标志物, 如肌红蛋白、CK-MB质量、心肌肌钙蛋白T(cTnT)和心肌肌钙蛋白I(cTnI)的测定已成为可能. 蛋白质标志物的出现, 提高了AMI诊断的特异性和灵敏度, 并能反映微小心肌病变和不稳定性心绞痛, 以及评价治疗效果、病情预后判断和对冠心病危险分级. 但如何合理的应用这些标志物, 正确的评价结果是当今临床实验室工作者和临床医生面临的新挑战.

## 1 心肌生化标志物评价

### 1.1 酶标志物

传统和现在最常用于心肌梗塞诊断的血清酶标志物是AST、LD及其同工酶LD1和CK及其同工酶CK-MB.

**1.1.1 AST:** 是最早用于AMI诊断的血清酶标志物. 尽管AST在心肌含量最多, 但由于其还大量存在于其他多种器官, 如肝脏、肌肉等, 故其诊断特异性较低.

**1.1.2 LD:** 是继AST之后一年同样由卡门研究组提出的另一项诊断AMI的血清酶标志物. 由于LD分子质量较大, 在AMI时血清中此酶活性升高较其他酶迟. 但因其半寿期较长, 增高持续时间可达5~10d, 此时其他酶活性已恢复正常. 因此, LD在亚急性AMI诊断上有一定价值. 但其诊断特异性仍较差. 使用电泳法进行LD同工酶的分析使诊断特异性极大提高<sup>[1]</sup>. 正常情况下, LD1活性低于LD2活性, 在AMI时, 血清LD同工酶可出现LD1活性高于LD2活性变化<sup>[1]</sup>. 目前, 临床上常用自动分析仪测定 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶(HBDH)用于诊断AMI. HBDH活性实际上就是LD活性, 因以酮丁酸取代丙酮酸为底物测定LD活性时, LD1比其他同工酶对酮丁酸有更大活性. 所测结果能反映出LD1的活性.

**1.1.3 CK:** 特别是其同工酶的分析对于AMI的早期诊断提供了较特异、灵敏的指标. 除骨骼肌外, 心肌细胞含有较大量的CK, 其绝对含量甚至超过其他酶. 所以当发生AMI时, 释放出来的CK量超过其他酶. 又由于CK分子质量不大, 且大量

存在于胞质中,所以在发生AMI时,相对各种酶,它最早进入血液. CK在体内的半寿期明显较其他酶短,AMI后,CK急剧升高,并很快(48~72 h)恢复正常,因此不能用于亚急性心肌梗塞的诊断. 长期以来认为CK峰值高低对AMI预后判断有一定价值. 因为CK-MB仅大量存在于心肌组织中,其诊断特异性可高达95%以上,认为是目前诊断AMI的“金指标”. 现在最常采用免疫抑制法测定CK-MB活性. 即用抗M亚单位的抗血清抑制CK-MM及CK-MB中的M亚单位的酶活性,在正常血清中没有可检测的CK-BB,故剩余酶活性乘以2即大致代表CK-MB的活性. 此法简单、快速,可用于自动分析. 但若患者血清中存在可检测的CK-BB或巨大型CK时,将得出假阳性结果. 电泳法分析CK同工酶就较准确可靠.

**1.1.4 时相变化:**应用AST、LD、CK及其同工酶之前,必须了解它们在AMI时的时相变化. 在AMI时,血清中酶的变化存在一个延迟期. 其中首先升高的是CK-MB(16 h以后),其峰值可超过参考上限的10~25倍,但维持峰值时间也较短(1~4 d). CK的变化类似CK-MB,但升高和恢复正常都略迟. AST的变化类似于CK的变化,因AST还大量存在于其他器官,其测定特异性明显低于CK. LD及LD1升高较迟,30 h后达峰值,但维持升高时间可达10 d. 为最好地应用血清酶于AMI诊断,要特别注意采样时间对结果的影响,以及各种指标的特点、局限性和干扰因素.

## 1.2 蛋白质标志物

随着寻求更加迅速、灵敏和特异的反应心肌损害的血液生化标志物的要求,新的方法学技术特别是免疫学分析技术的发展应用,使得直接测定蛋白质标志物及酶蛋白质量成为可能. 现在最常用于诊断AMI的蛋白质标志物是CK-MB质量、肌红蛋白、心肌肌钙蛋白T(cTnT)和心肌肌钙蛋白I(cTnI).

**1.2.1 CK-MB质量:**应用免疫技术分析CK-MB质量最初始于1985年. 现在,使用单克隆抗体作为结合及信号抗体的免疫分析药盒已商品化. 已证实CK-MB质量测定的分析性能优于其活性测定<sup>[2]</sup>,它已成为了AMI诊断的常规分析指标. 但由于血液中CK-MB的升高要在AMI症状发生后4~6 h,所以不能对AMI进行更早期的诊断,也不能诊断不稳定心绞痛,并且结果受到骨骼肌CK-MB的影响,其特异性远不如cTnT和cTnI<sup>[3]</sup>.

**1.2.2 肌红蛋白:**由于其分子质量小,组织/血清浓度比大和清除率快,目前它是心肌受损后最早异常变化的血清生化标志物. 在心肌受损后2 h肌红蛋白的诊断灵敏度和特异性可达90%以上. 在AMI发生后6 h内进行蛋白质标志物的分析,肌红蛋白的阴性预示值可达94%,明显高于CK-MB质量和cTnT<sup>[4]</sup>,因此肌红蛋白的特殊价值在于排除心梗.

**1.2.3 cTnT和cTnI:**有研究显示,在AMI发生后12 h内,CK-MB的诊断灵敏度高于cTnI,但12 h后,二者没有明显差异. cTnI对于AMI诊断的临床特异性大于98.9%<sup>[5]</sup>,明显高于CK-MB. 因此,在AMI发生后12 h(包括12 h)采样分析cTnI有最佳的临床灵敏度及特异性. 对cTnT和CK-MB进行比较分析发现,在AMI发生后,CK-MB质量的变化较cTnT早<sup>[6]</sup>. 在AMI发生后12 h,cTnT诊断AMI的灵敏度可达98.2%,与CK-MB没有显著差异. 但cTnT的临床特异性却显著高于CK-MB质量<sup>[7]</sup>. cTnT分析的最佳采样时间是AMI症状发生后8~12 h.

有研究显示cTnT可有助于决定哪些病人需要加强治疗<sup>[8]</sup>. TnT阳性的不稳定心绞痛病人发生不良后果的危险性较高,但若适当地加强治疗,如:给予低分子质量肝素、GP II a/GP IIIa抑制剂和再血管化可明显降低其危险性. 根据TnT结果选择治疗病人,可最有效的利用资源而不会降低治疗标准<sup>[8]</sup>. 肌红蛋白和肌钙蛋白还可用于监测AMI的治疗效果<sup>[9]</sup>,如:对不稳定心绞痛病人使用肝素或水蛭素的比较分析发现,使用水蛭素者TnT不升高,因此PTCA之后用水蛭素可有效的预防TnT的释放和避免心肌细胞破坏<sup>[9]</sup>.

根据血液生化标志物含量对AMI进行危险分级是其新的应用. cTnT和cTnI可有助于选择治疗和指导预防<sup>[10]</sup>. 有研究显示入院时的cTnI结果是病人42 d内死亡率的独立危险预报因子<sup>[11]</sup>,特别在症状发生后6 h以上,cTnI结果可判断预后,而此时CK-MB在参考范围内<sup>[12]</sup>,这反应出了对于微小梗塞CK-MB的诊断灵敏度不够. 还有研究显示在判断病人预后方面,cTnT比ECG或CK-MB质量有更重要的价值<sup>[13]</sup>. 心梗后8 h cTnT结果可预测一年后的死亡率,16 h结果可预测30 d和一年后的死亡率<sup>[14]</sup>,当再结合cTnI和ECG结果,可提高其预测能力<sup>[15]</sup>.

由于采样时间直接影响结果的应用,从最经济

的角度出发,测定 cTnT 和 cTnI 作为 AMI 诊断和危险分级的最佳采样时间是在 AMI 发生后 12 h (包括 12 h)。

利用肌红蛋白的高阴性预示值 (NPV),在 AMI 症状发生后早期采集标本分析,有助于除外 AMI。由于 cTnT 和 cTnI 有较高的临床灵敏度和特异性,以及可用于危险分级和提供微小梗塞的预后信息,比 CK-MB 有更大的应用价值<sup>[16]</sup>。

肌红蛋白、cTnT、cTnI 和 CK-MB 分析还可用于评价溶栓治疗的效果。在治疗前 (时间 0) 和治疗后 1.5 h (时间 1) 采样分析这些标志物,两次结果比较是预测治疗再灌注成功与否的有效的非侵入性检测方法<sup>[17]</sup>。肌钙蛋白还可用于检测围手术期 AMI<sup>[18]</sup>。

## 2 标志物应用策略

AMI 的不正确诊断可能引起医疗费用的过度消耗或漏诊。实验室应形成标准化的分析方案,实验室工作人员还有责任解释结果的临床意义,并应同临床医生协作,合理地使用及认识这些标志物,以正确评价病人 AMI 的可能性或危险程度及判断预后。

常规 AMI 诊断中应至少有两个或两个以上的生化标志物。一个作为早期诊断的指标,该指标应在症状出现 6 h 内升高。肌红蛋白是有效的早期诊断指标。另一个为确定诊断指标,它在症状出现后 6 ~ 12 h 升高,并能维持异常升高几天,它必须有高的灵敏度和特异性。cTnT 和 cTnI 是目前认为最好的确证指标。

为最佳的使用灵敏、特异的心肌标志物,应制定两个诊断限。低限作为诊断小灶性病变,高限作为诊断 AMI。两个诊断限也只有在正确的选用标志物的前提下才有应用价值。

对心肌标志物的分析应严格控制 TAT (即从标本采集到结果报告的时间) 在 1 h 内。抗凝血标本可缩短血浆分离时间,但应注意血清和血浆标本的心肌标志物结果有明显不同,结果分析时应注意相应的参考值。使用床旁分析仪进行心肌标志物的定性分析可有效地缩短 TAT 并有助于危险分级<sup>[19]</sup>。实验室工作人员必须负责仪器的选择、对使用人员的培训、设备维护和质量控制。

## 参 考 文 献

1 Roe C R, Limbird L E, Wagner G S, *et al.* Combined isoenzyme

- analysis in the diagnosis of myocardial injury: application of electrophoretic methods for the detection and quantitation of creatine kinase phosphokinase MB isoenzyme. *J Lab Clin Med*, 1972, **80** (3): 577~ 590
- 2 Christenson R H, Azzazy H M E. Biochemical markers of the acute coronary syndromes. *Clin Chem*, 1998, **44** (11): 1855~ 1864
- 3 Keffer J H. Myocardial markers of injury: evolution and insights. *Am J Clin Pathol*, 1996, **105** (2): 305~ 320
- 4 de Winter R J, Koster R W, Sturk A, *et al.* Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out myocardial infarction in the emergency room. *Circulation*, 1995, **92** (12): 3401~ 3407
- 5 Christenson R H, Apple F S, *et al.* Cardiac troponin I measurement on the ACCESS immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem*, 1998, **44** (2): 494~ 501
- 6 Wu A H B, Lane P L. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases. *Clin Chem*, 1995, **41** (8): 1228~ 1233
- 7 Lindahl B, Venge P, *et al.* Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **29** (1): 43 ~ 48
- 8 Hm C W, Heeschen C, Simoons M, *et al.* Value of troponins in predicting therapeutic efficacy of abciximab in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 1998 (Suppl): 184A.
- 9 Newby L K, Christenson R H, Ohman E M, *et al.* Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 1998, **98** (7): 1853 ~ 1859
- 10 Hamm C W, Heeschen C, Goldmann B U, *et al.* Value of troponins in predicting therapeutic efficacy of Abciximab in patients with unstable angina. *Abstract. J Am Coll Cardiol*, 1998, 31 (1): 185A.
- 11 Antman E M, Tanasijevic M J, Thompson B, *et al.* Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 1996, **335** (6): 1342~ 1349
- 12 Clyne C A, Medeiros L J, Marton K I. The prognostic significance of immunoradiometric CK-MB assay (IRMA) diagnosis of myocardial infarction in patients with low total CK and elevated MB isoenzymes. *Am Heart J*, 1989, **118** (4): 901~ 906
- 13 Ohman E M, Armstrong P W, Christenson R H, *et al.* Risk stratification with admission cardiac troponin T levels in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med*, 1996, **335** (6): 1333 ~ 1341
- 14 Newby L K, Christenson R H, Ohman E M, *et al.* Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 1998, **98** (7): 1853 ~ 1859
- 15 Christenson R H, Duh S H, Newby L K, *et al.* Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem*, 1998, **44** (2): 494~ 501
- 16 Christenson R H, Ohman E M, Topol E J, *et al.* Assessment of coronary reperfusion after thrombolysis with a model combining myoglobin, creatine kinase-MB, and clinical variables. *Circulation*, 1997, **96** (6): 1776~ 1782
- 17 Lee T H, Thomas E J, Ludwig L E, *et al.* Troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol*, 1996, **77** (5): 1031~ 1036

- 18 Hamm C W, Goldmann B U, Heeschen C, *et al.* Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*, 1997, **337** (1): 16

**The Evaluation and Application of Cardiac Damage Markers.** LI Ping (*West China University of Medical Sciences, the First University Hospital, Chengdu 610041, China*).

**Abstract** It has been many years to diagnose acute myocardial infarction (AMI) by evaluating the activity of serum enzymes such as aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LD), creatine kinase (CK) and their isoenzymes. In recent year, some protein markers, such as CK-

MB mass, myoglobin, troponinT and troponin I have been used in clinical diagnosis. Myoglobin is a good marker to rule out AMI because of its high negative predictive value (NPV), troponin is a good marker to confirm diagnosis because of its high clinical specificity. The analysis property is better than that of CK-MB. Protein markers can be used to do risk stratification and monitor treatment as well. Due to the low price of analysis, serum enzymes are still effective markers for assistance of AMI diagnosis. Sampling time is very important for the evaluation of all these markers.

**Key words** acute myocardial infarction, enzyme, protein, cardiac damage markers

## 首届中国生物信息学大会会议通知 (第二轮)

当前,生物信息学这一生命科学与计算机科学以及数学、物理、化学等学科相互交融而成的新兴学科正在国际范围内迅速发展,国内的一些相关单位也在积极开展相应的研究。为了加强国内科研工作者的交流与合作,加速中国生物信息学事业的发展,加强我国生物信息学领域与其他学科的学术交流,促进我国科技事业和生物医药产业的可持续发展,由北方地区生物信息学专家倡议,北京生物工程学会生物信息学专业委员会(原北方生物信息学研究会)、北京生物技术和新医药产业促进中心,联合军事医学科学院、中国人类基因组北方研究中心、中国人类基因组南方研究中心、北京华大基因研究中心计划将于2001年4月11~13日在北京共同举办中国首届生物信息学大会。

本次大会以加强生物信息学研究,推动21世纪生命科学发展为主题,下设四个分主题:

1. 基因组研究(基因区域的预测、基因功能预测、新基因、新SNP的发现与鉴定、完整基因组的比较研究、分子调控网络、生物芯片的数据分析等);
2. 蛋白质结构模型模拟和预测;
3. 药物分子设计;
4. 生物信息学数据库、算法和软件的开发(实验数据的获得加工和整理、序列片段的拼接、各种数据库的建立、维护、接口和检索工具的研制、生物学软件开发、包装、标准化等)。

大会现正广泛征集大会论文。论文要求围绕本次大会的主题,反映本领域的最新进展或最新研究成果,字数3000~5000字左右。论文(未发表过)经专家委员会评审通过后即收入大会文集。对于本次大会论文集中的优秀论文,本中心将联系SCI收录的《中国科学》杂志出一期生物信息学的专刊。

有关大会的详细内容,请访问新生命网站: <http://www.newlifebp.org.cn>

我们热切希望国内有关人士能参加这一全国生物信息学的学术盛会!

会议地点: 军事医学科学院(北京市海淀区太平路27号)

会议时间: 2001年4月11日~13日

注册费: 2001年3月15日前: 600元/人

2001年3月15日~会议开始: 800元/人

学生(博士、硕士研究生等,凭学生证): 400元/人

注: 如果希望会务组安排住宿,请预先联系会务组。

联系人: 倪志强、张雅丽

邮编: 100083 电话: 010-62092490, 62092491, 62092492

传真: 010-62092515

E-mail: [nizq@mail.newlifebp.org.cn](mailto:nizq@mail.newlifebp.org.cn) 网址: <http://www.newlifebp.org.cn>

北京生物工程学会生物信息学专业委员会  
北京生物技术和新医药产业促进中心  
2000年10月16日