



心脏疾病的生物化学标志物

Biochemical Markers of Cardiac Diseases

刘湘帆

<http://www.shsmu.edu.cn/>



1

急性冠状动脉综合征及高危因素

2

心肌梗死早期诊断标志物

3

心肌梗死确诊标志物

4

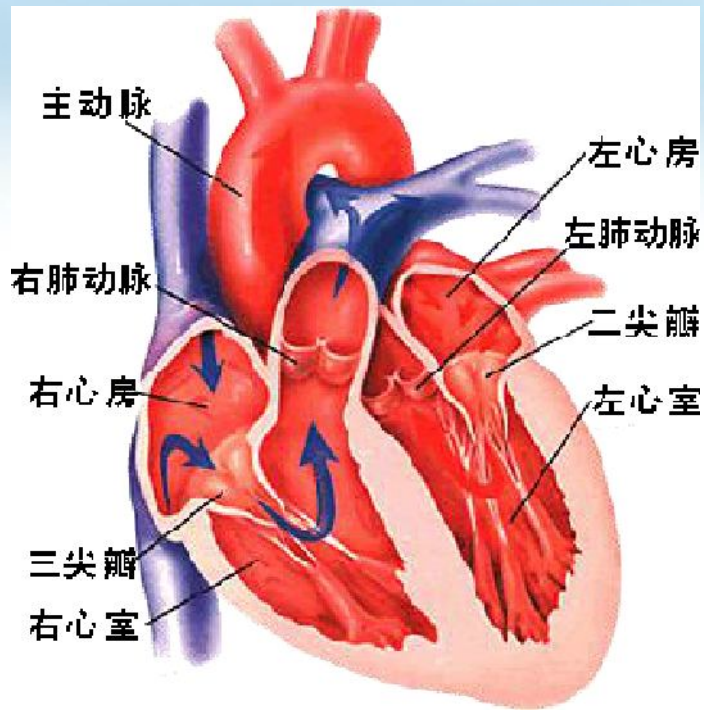
其他新的心肌梗死或心力衰竭标记物

5

胰腺炎生化诊断标记物

2009年3月

上海交通大学医学院



心脏有心肌纤维组成

粗丝：肌球蛋白

细丝：肌动蛋白

原肌球蛋白

肌钙蛋白

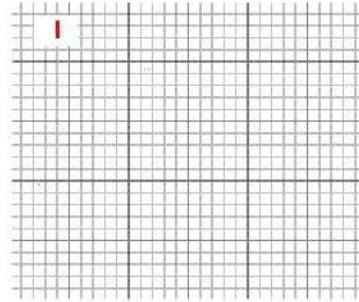
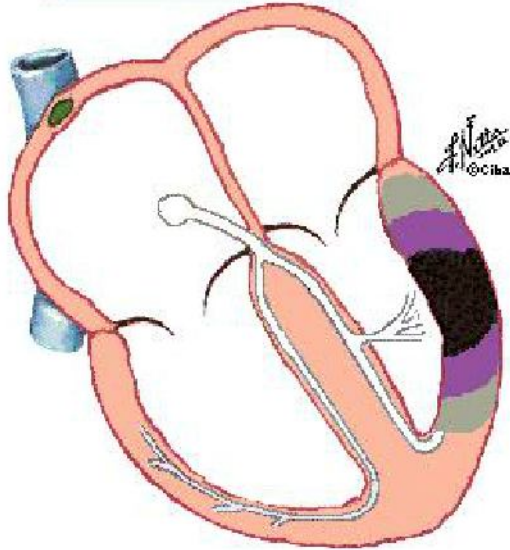
2009年3月

上海交通大学医学院



Differential Diagnosis of Q Waves

Presence of
significant Q wave



2009年3月

上海交通大学医学院





急性冠状动脉综合征

(acute coronary syndrome, ACS)

急性冠状动脉综合征是由于斑块破裂和冠脉血栓导致的冠脉狭窄或闭塞

临床上具有典型的胸痛病史

根据是否存在抬高的ST段可分为

ST段抬高的急性心肌梗死

ST段不抬高的急性心肌梗死（肌钙蛋白升高）

不稳定心绞痛（肌钙蛋白正常）

2009年3月

上海交通大学医学院



急性冠状综合症

ST段不抬高

ST段抬高

非ST段抬高心肌梗死

不稳定性心绞痛

无Q波心肌梗死

Q波心肌梗死

急性冠状动脉综合症的类型及主要临床病理变化

2009年3月

上海交通大学医学院



急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)

❖ 临床病理生理

动脉粥样斑块脱落、血小板聚集、血栓形成、心肌缺血、心肌坏死 等等

❖ 临床表现

症状不明显的隐性心绞痛、不稳定心绞痛、急性心肌梗死（AMI）、甚至心律失常导致死亡



2009年3月

上海交通大学医学院



冠状动脉粥样硬化

冠状动脉内膜局部有脂质和复合糖类积聚、出血和血栓形成引起内膜增生、内膜与中层逐渐退化与钙化，最后导致冠状动脉管腔闭塞或管壁破裂出血等症状

❖ 冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease)

由冠状动脉病变引起的心脏病

2009年3月





临床常规应用的CVD危险性标志物要求

- ❖ 独立于其他的CVD危险因素
- ❖ 特定治疗可有效降低这一标志物水平
- ❖ 治疗降低这一标志物水平的同时也降低CVD危险性

2009年3月

上海交通大学医学院





冠心病的危险因素 (risk factors of coronary disease)

1. 高血脂：高胆固醇是重要的危险因素；临床上
检测TC、HDL-C和TG

hyperlipidemia

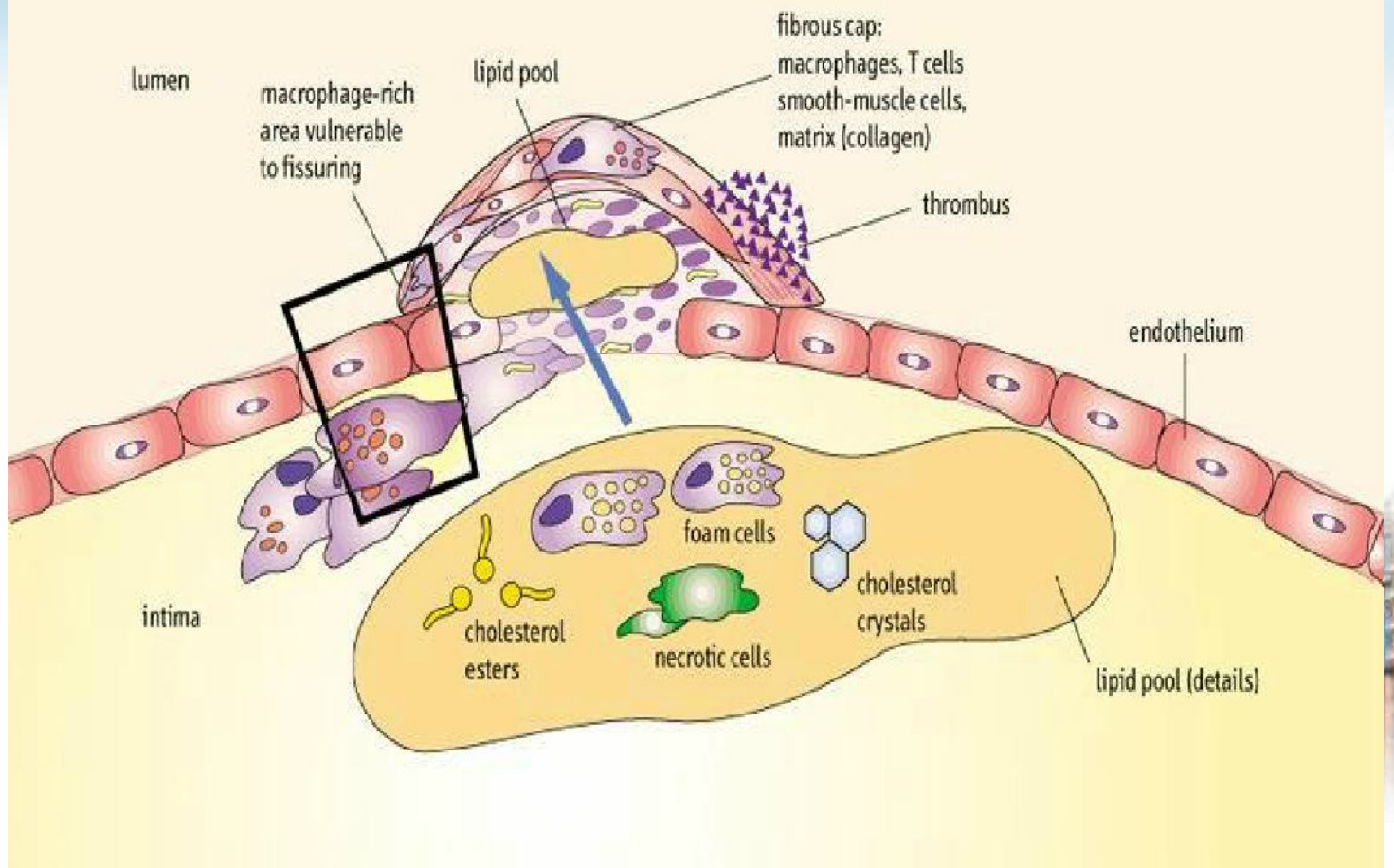
凡能增加动脉壁内Ch内流和沉积的脂蛋白如LDL、 β -VLDL、oxLDL等，是致AS的因素

凡能促进胆固醇从血管壁外运的脂蛋白如HDL、X-HDL，则具有抗AS作用

2009年3月

上海交通大学医学院

Atherosclerotic plaque



2009年3月

卡博尔大学



2. 炎症 (inflammation):

- 1) 炎性细胞是动脉硬化形成的启动步骤
- 2) 炎性产物促进动脉硬化形成
- 3) 慢性炎症刺激平滑肌增生

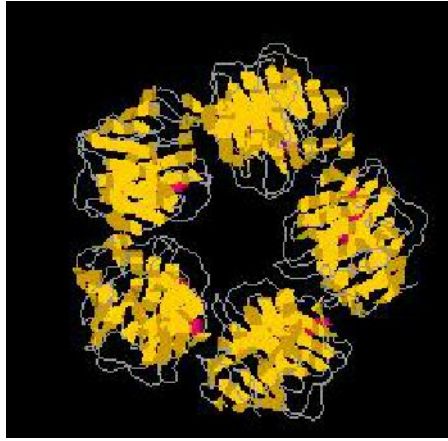


2009年3月

上海交通大学医学院



❖ 3 CRP 与冠心病关系:

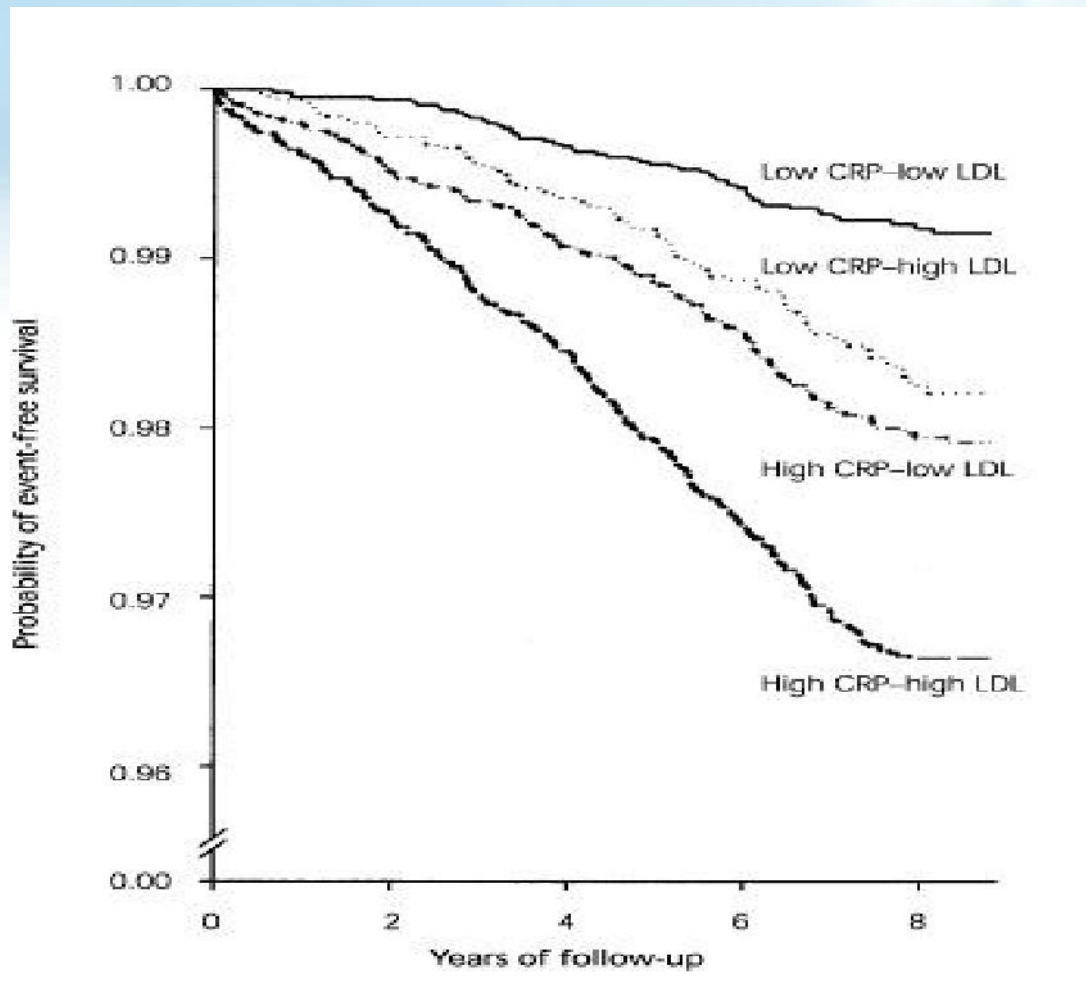


环状5个多态链亚单位球蛋白，分子量115~140KD，是炎性淋巴因子刺激肝脏和上皮细胞合成的。

CRP是系统感染的重要标志物，但缺乏特异性，几乎在所有疾病都可能升高，是急性期反应蛋白。

2009年3月

上海交通大学医学院



2009年3月

上海交通大学医学院



4 凝血因子 (coagulation factors)

- ❖ 冠脉内血栓是冠心病发展和加剧的主要因素之一。90%的急性心肌梗死的患者中存在血栓，因此溶栓治疗是心肌梗死的主要治疗措施。
- ❖ 血小板数量增加、粘附、聚集，形成局部血栓
- ❖ 动脉血栓形成的主要危险因素是血浆纤维蛋白原、凝血因子VII和血浆纤溶酶原激活抑制剂 (PAI-1)

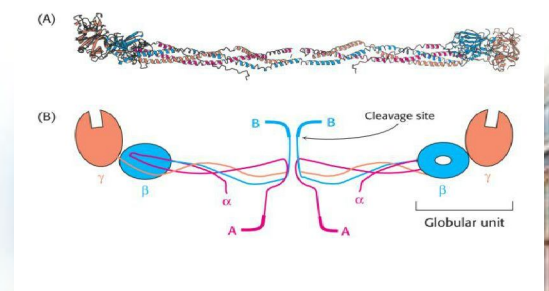
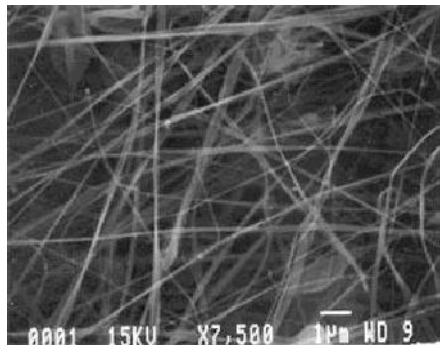
2009年3月

上海交通大学医学院

1) 纤维蛋白原 (fibrinogen):

损伤血管内皮、促进平滑肌增生，增加血小板聚集等促进血栓形成。

冠心病中纤维蛋白原 $>3\text{g/L}$, 是发生恶性情况的预兆。



2009年3月

上海交通大学医学院



❖ 2) 凝血因子VII和血浆纤溶酶原激活抑制剂 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)

凝血因子VII是冠心病发生的独立危险因素，在组织损伤时，VII可以激活因子X、纤维蛋白，在动脉血栓中起重要作用。VII水平升高25%，冠心病危险明显增加。

PAI 也是冠心病发生的独立危险因素，作用机制不清，PAI受到多种因素的影响，如肥胖、胰岛素抵抗、高甘油三酯等。

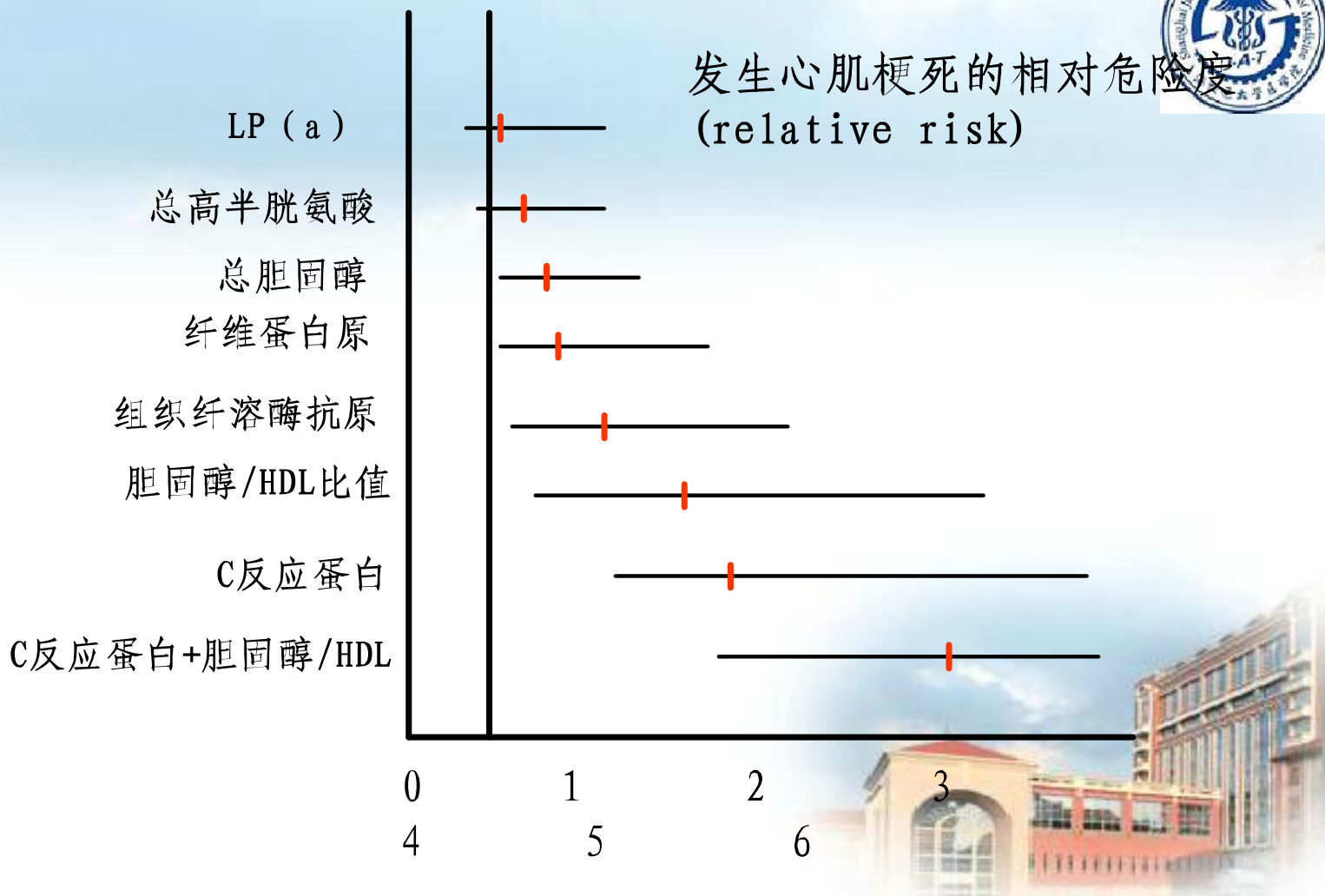


2009年3月

上海交通大学医学院

冠心病危险因素中最有价值，可及早预防和治疗

- **高血脂**: 其常规测定指标是TC ($< 5.7 \text{ mmol/L}$)、HDL-C和TG; $\text{TC} / \text{HDL-C} > 5$, 冠心病发病率急剧上升; 我国目前也将TC和HDL-C作为冠心病临床诊断的首选辅助指标。
- **C-反应蛋白**: CRP升高反映了动脉硬化存在低度的炎症过程或/和粥样斑块的脱落, 与冠脉不良预后有关。和严重感染时的CRP不同, 冠心病人的CRP仅轻度升高。
- **凝血因子异常**: 冠心病病人常见血小板活性增加, 粘附、聚集于血管壁上, 斑块破裂后导致局部血栓形成, 是冠心病发展加剧的主要因素之一。



2009年3月

上海交通大学医学院



1

急性冠状动脉综合征及高危因素

2

心肌梗死早期诊断标志物

3

心肌梗死确诊标志物

4

其他新的心肌梗死或心力衰竭标记物

5

胰腺炎生化诊断标记物

2009年3月

上海交通大学医学院



心肌坏死时人体血液内某些物质的变化

1. 酶和小分子蛋白质:

存在在心肌细胞质中

肌红蛋白、肌酸激酶及其同工酶、乳酸脱氢酶及其同工酶、烯醇化酶、 α -羟丁酸脱氢酶。半衰期短，心肌细胞坏死停止，恢复正常

2009年3月

上海交通大学医学院





2. 结构蛋白质

肌球蛋白片段(肌球蛋白轻链、肌球蛋白重链、心肌肌钙蛋白I、心肌肌钙蛋白T)

3. 线粒体

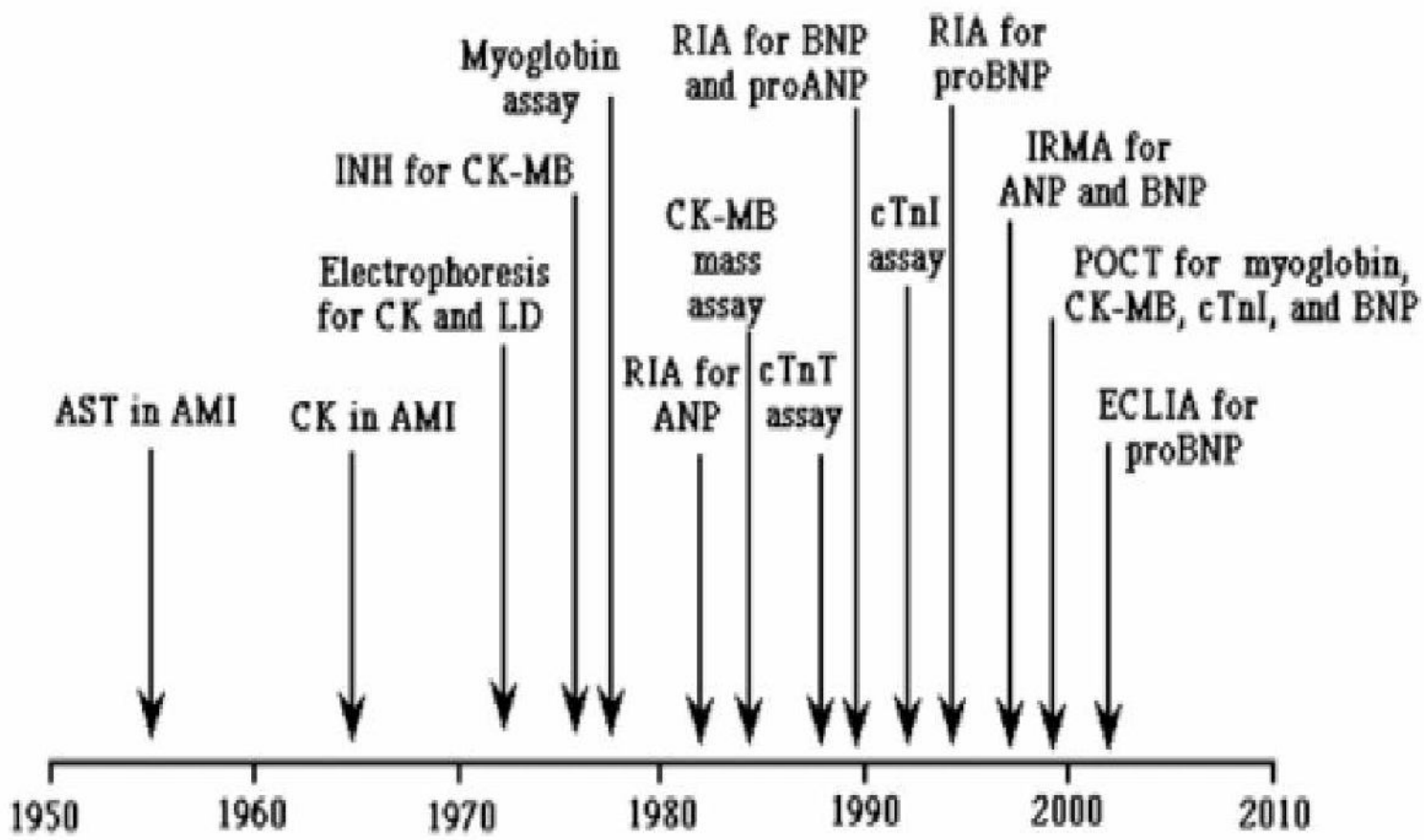
心肌线粒体上的线粒体天冬氨酸氨基转移酶

(AST_M) 和线粒体肌酸激酶 (CK-Mt) ， 反映心肌损伤的亚细胞水平



2009年3月

上海交通大学医学院



2009年3月

上海交通大学医学院



心肌损伤标志物发展和应用沿革

- ❖ 早先的血清酶标志物（酶活力检测为主）
- ❖ 目前的检测标志物（蛋白质质量检测为主）
 - 早期标志物
 - 确定标志物
- ❖ AST、总CK、LD及其同工酶以及 β -羟丁酸脱氢酶等在诊断心脏疾病时应逐渐少用以至不再应用

2009年3月

上海交通大学医学院





决定心肌标志物特点的因素

- 分子大小
- 细胞内分布
- 释放率
- 清除率（或半衰期）
- 心肌特异性
- 等等

2009年3月

上海交通大学医学院





理想心肌标志物的条件

- 高度心脏专一性
- 心肌损伤后很快增高
- 增高后持续较长时间
- 容易检测
- 很快得到检测结果 (≤ 1 h)
- 诊断价值已经临床证实

2009年3月

上海交通大学医学院





心肌损伤的早期标志物

**biochemical markers of myocardium damage
in early stage**

<http://www.shsmu.edu.cn/>

心肌损伤部分早期标志物



标志物名称	MW	半衰期(h)	临界值(L)	增高(h)	高峰(h)	回复(d)
C反应蛋白 (CRP)	120 000	19	<3mg	6	12~24	2~3
淀粉样蛋白A	12 000		<3mg	6	12~24	2~3
血栓前体蛋白(Tp P)	300 000		<4mg	<6	12~24	3
P-选择素(p-selectin)	140 000	1	<200μg	<1 5	1	
可溶性纤维蛋白						
糖原磷酸化酶BB	188 000	4~6	<7μg	2~4	12~24	1~2
脂肪酸结合蛋白	15 000	1~4	<19μg	2~6	6~12	1
肌球蛋白轻链(MLC)	27 000	1.25	<1μg	3~6	96	10
α-肌动蛋白(α-actin)	43 000			1		7
肌红蛋白 (Myo)	175 000	0.25	<80μg	2~6	6~12	1
碳酸酐酶III(CA III)	280 000		<24μg	2		
CK-MB	86 000	12~16	<5μg	6~10	12~24	2~3

2009年3月

上海交通大学医学院



心肌损伤早期标志物

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)

ACS炎症、损伤的早期标志物。在心肌损伤发病后几小时即出现异常增高且“窗口期”较短，在心绞痛等心肌损伤的早期诊断和预后估计中有较好的临床价值

超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 检测

$hs-CRP \geq 2mg/L$



2009年3月

上海交通大学医学院



CRP的临床应用

- ❖ 大量研究资料表明，动脉粥样化的血栓形成除了是脂肪堆积过程外，也是一个慢性炎症过程，而CRP是动脉粥样化血栓形成疾病的介导和标志物



2009年3月

上海交通大学医学院



CRP的临床应用

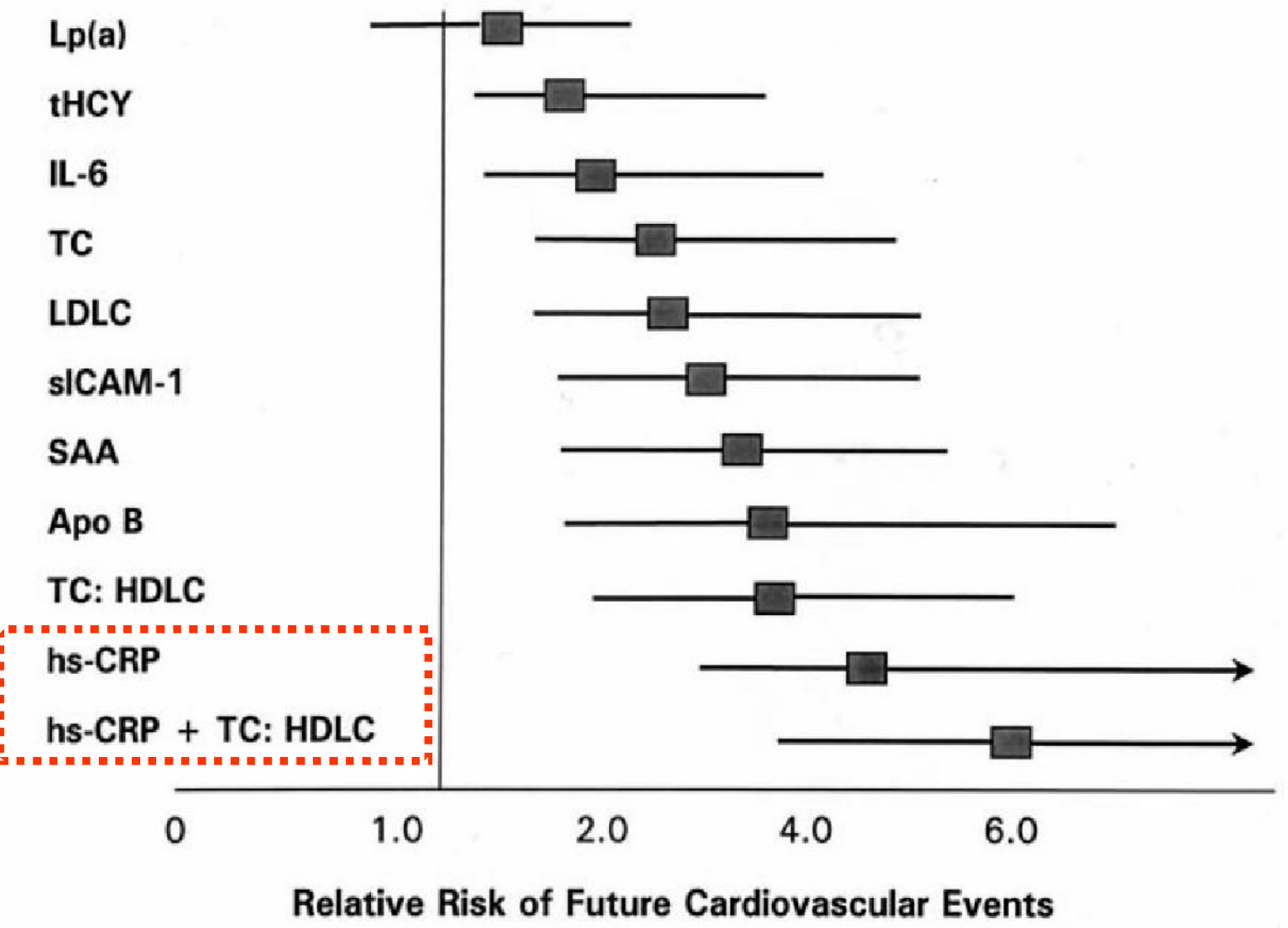
- ❖ CRP水平与用于心血管疾病危险性评估的一些传统指标（如年龄、吸烟、血胆固醇水平、血压、糖尿病等）没有直接关系

根据欧美的许多研究，个体的CRP基础水平和未来心血管病的关系密切



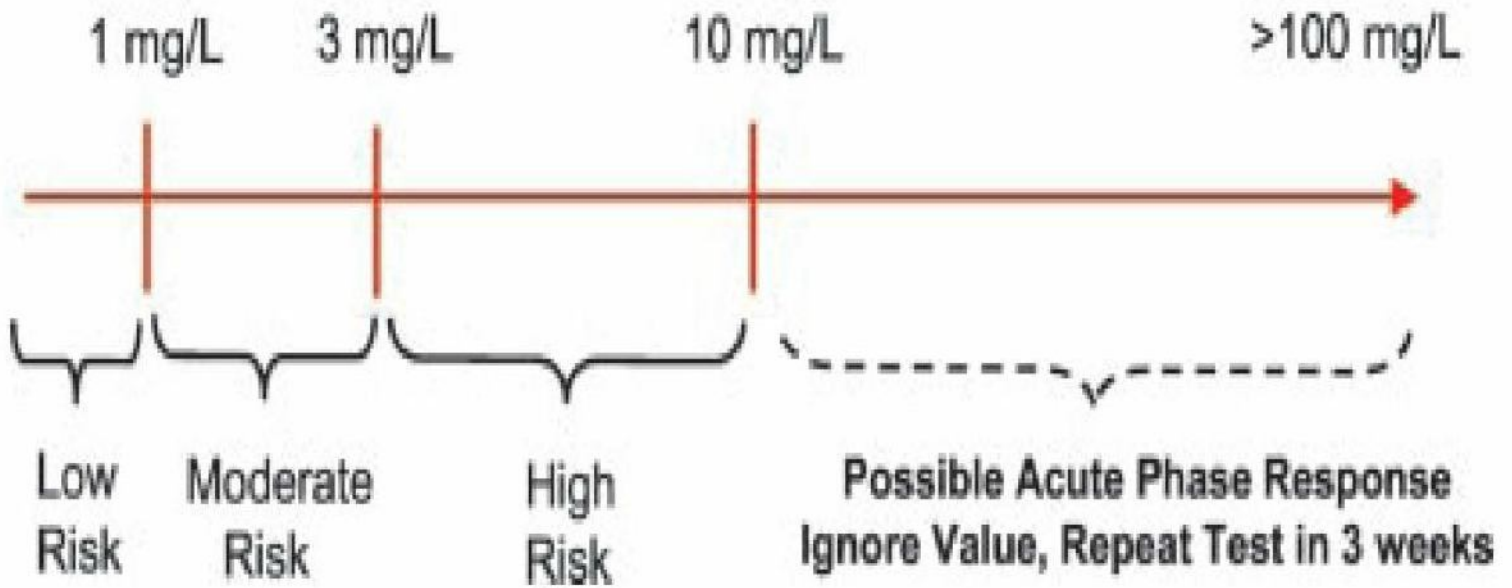
2009年3月

上海交通大学医学院





hs-CRP的临床应用



2009年3月

上海交通大学医学院



hs-CRP的临床应用

影响结果的分析前因素

- ❖ 人群（种族）
- ❖ 性别
- ❖ 年龄
- ❖ 生活习惯
- ❖ 标本采集和保存

2009年3月

上海交通大学医学院





hs-CRP的临床应用

影响结果的分析因素

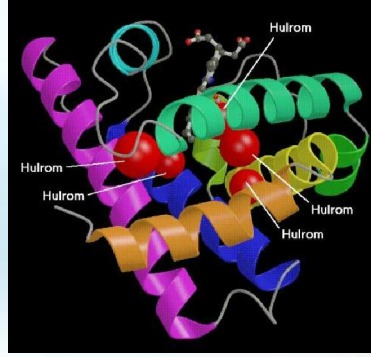
- ❖ 选用的方法
- ❖ 检测限
- ❖ 不精密度
- ❖ 定标物的标准化
- ❖ 不同方法之间的差异

2009年3月

上海交通大学医学院



心肌损伤早期标志物



肌红蛋白 (Myoglobin, Mb)

MW 17.8 kDa, 存在于骨骼肌、心肌、平滑肌

153 个氨基酸的多肽和血红素辅基组成, 占横纹肌蛋白 2%, 主要位于胞浆。结构与 Hb 相似, 为携氧载体

Mb分子小于CK和LDH, 且位于胞浆, 因此出现

早, 是目前在AMI发生后最早可以检测的标志物。

2009年3月

上海交通大学医学院



Mb指标的特点:

- ❖ Myo在胸痛后2h开始升高，6-9h达到高峰，24-36h恢复正常水平
- ❖ Mb阴性预测值100%，因此对于排除试验意义重大，胸痛后2-12h内Mb阴性可以排除AMI
- ❖ 指标特异性不强，在骨骼损伤等情况下也可以升高，与CA联合诊断可以提高诊断率。
- ❖ 对于溶栓治疗的判断存在风险，但对再梗阻非常敏感

2009年3月

上海交通大学医学院





心肌损伤早期标志物

肌红蛋白 (Myo) 指标的评价 (优点)

- 1) MI后能迅速从坏死心肌中释放, 具有高度的敏感性, 但心肌特异性不高
- 2) 阴性特别有助于排除 AMI 的诊断
- 3) 有助于观察 AMI 病程中 有无再梗死发生

2009年3月

上海交通大学医学院





缺点:

- 1) 特异性较差: 与CA联合诊断可以提高诊断率。
- 2) 窗口期太短: 回到正常范围过快, AMI后16h后测定容易出现假阴性。

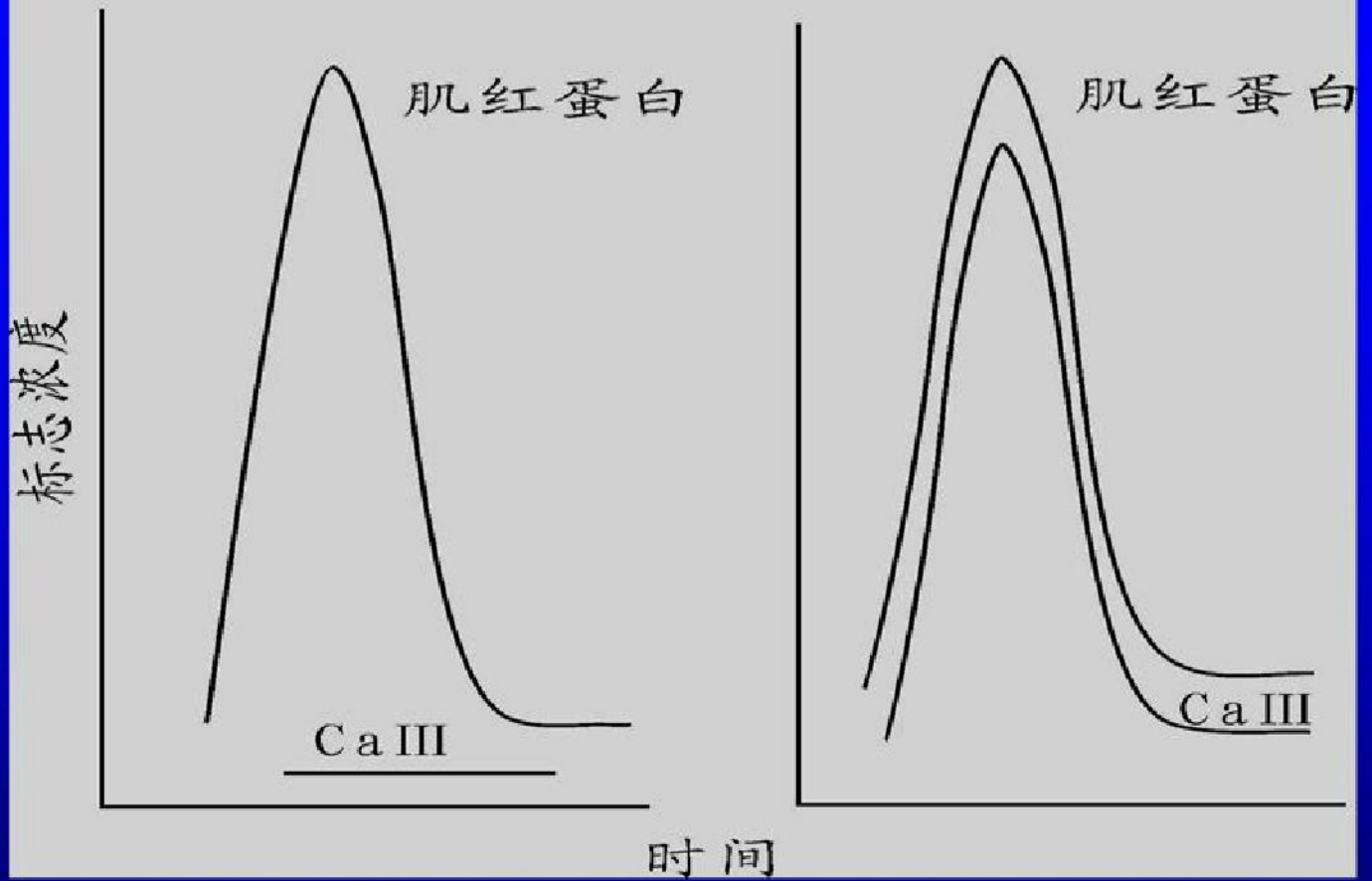


2009年3月

上海交通大学医学院

急性心肌梗死

骨骼肌损伤



心肌梗死病人和急性骨骼肌损伤病人的肌红蛋白和碳酸酐酶 III (Ca III)

2009年3月

上海交通大学医学院



心肌损伤早期标志物

迄今为止受到公认的早期生化标志物主要限于肌红蛋白；CRP 的应用近年来也不断受到关注；其余各标志物由于不同报道或不同方法的测定值变异较大，其临床使用价值目前尚有限



2009年3月

上海交通大学医学院



1

急性冠状动脉综合征及高危因素

2

心肌梗死早期诊断标志物

3

心肌梗死确诊标志物

4

其他新的心肌梗死或心力衰竭标记物

5

胰腺炎生化诊断标志物

2009年3月

上海交通大学医学院



心肌损伤的确定标志物
Identified Biomedical Markers
Of Myocardial Damage

<http://www.shsmu.edu.cn/>



(一) 肌酸激酶 (creatine kinase, CK)

原理

CK 分子是由 M 和 B 两种亚单位组成的二聚体。
在细胞质内存在三种 CK 同工酶：

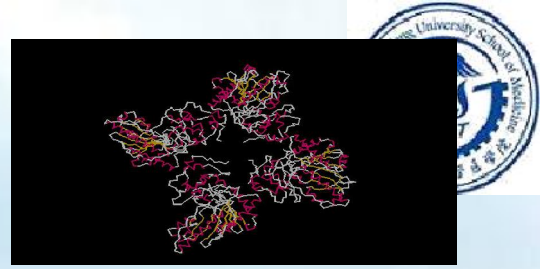
CK-BB 脑型
CK-MM 肌型
CK-BM 混合型
CK-Mt (线粒体内)

参考值：

CK-BB	0%
CK-MB	0 ~ 3%
CK-MM	97 ~ 100%
CK-Mt	0%
CK-MB	阳性决定水平为5%

2009年3月

上海交通大学医学院



肌酸激酶CK的作用:

心肌梗死时升高（6-8h），18-30h时达到高峰，3-4天恢复正常。

梗死后心肌再灌注，血清CK释放成倍增加，可作为心肌再灌注指标。

CK是一个中度敏感指标，不能用于再灌注的早期诊断。



2009年3月

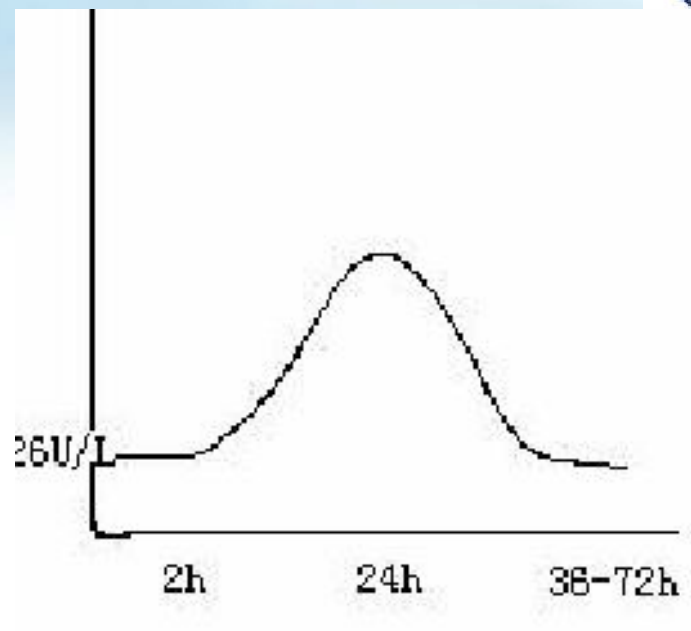
上海交通大学医学院



CK-MB

CK-MB在6-8小时开始升高，20-24小时达到高峰，36-72小时恢复正常。

故采血时间为12小时一次，连续3次



2009年3月

上海交通大学医学院



- ❖ CK和CK-MB是目前证实急性心肌梗死或心肌坏死的首选指标
- ❖ CK-MB/总CK比值称百分相对指数 (percent relative index, %RI)
- ❖ CK-MB活性在心肌梗死早期增加，短期内达到高峰水平，是心肌再灌注的指征

2009年3月

上海交通大学医学院





- ❖ 在心肌梗死范围较小时，CK-MB峰值出现早，恢复时间也快。
- ❖ 除心肌梗死外，心肌炎、心脏损伤也可引起CK-MB升高。



2009年3月

上海交通大学医学院



- ❖ CK-MB2含量少，心肌少量坏死即可成倍增加，是较敏感指标，CK-MB2/CK-MB1比值变化明显
- ❖ CK-MB2/CK-MB1比值变化早于CK-MB变化
- ❖ CK-MB2>1.0U/L，CK-MB2/CK-MB1 >1.5，心肌梗死发生4-6小时内检测，敏感性92%

2009年3月

上海交通大学医学院





CK-MM

CK-MM亚型在早期心肌梗死的诊断高度敏感

心肌梗死时，CK-MM3/CK-MM1的比值变化具有重要意义。

2009年3月

上海交通大学医学院





CK做为心肌标志物的评价

优点:

- 1) 快速、经济、有效，是目前首选指标，应用广泛。
- 2) CK值与梗死面积相关。
- 3) 可应用于心肌在梗死和再灌注。

缺点:

- 1) 特异性差，与骨骼疾病难以区分；
- 2) 在6h前和36h后容易产生假阴性；
- 3) 只有CK-MB应用于早期诊断；
- 4) 对心肌微小损伤不敏感。

2009年3月

上海交通大学医学院





心肌损伤标志物

肌酸激酶 MB 同工酶 (CK-MB)

分析测定有多种方法

测定其活性 (U/L) 的常用方法

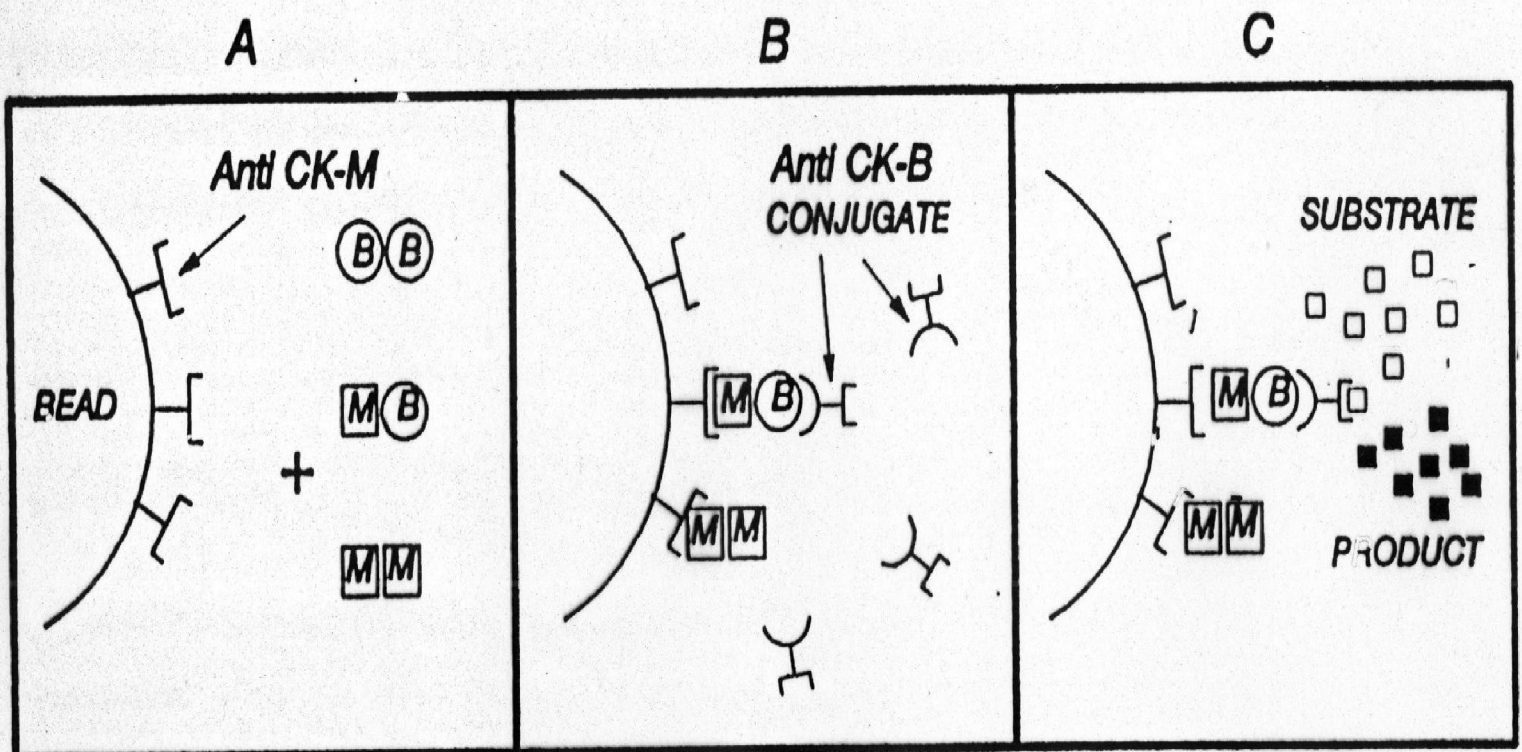
CK-MB 质量 (CK-MB mass) 测定避免了可能的干扰, 具有高度的灵敏性 (最低检测限 $< 1 \text{ mg/L}$) 和准确性, 测定时间短 (最快仅需 7 min), 适合于自动化分析。

2009年3月

上海交通大学医学院



CK-MB mass 的免疫测定 (示意图)



2009年3月

上海交通大学医学院

CK-MB mass 免疫分析测定的部分特点*



分析仪	识别抗体	标记抗体	标记物	测定方式
Abbott AxSYM	抗CK-MB	抗CK-MM	碱性磷酸酶	荧光
Abbott IMx	抗CK-MB	抗CK-MM	碱性磷酸酶	荧光
Bayer Immuno 1	抗CK-MB	抗CK-MB	碱性磷酸酶	吸光度
Beckman Access	抗CK-BB	抗CK-MB	碱性磷酸酶	化学发光
Chiron ACS: 180	抗CK-BB	抗CK-MB	吡啶酯	化学发光
Dade Behring <i>aca</i> Plus	抗CK-B	抗CK-MB	半乳糖酐酶	荧光
Dade Behring Stratus II	抗CK-MB	抗CK-BB	碱性磷酸酶	荧光
Dade Behring Opus Plus	抗CK-MB	抗CK-MM	碱性磷酸酶	荧光
Ortho Vitros: EC <i>i</i>	抗CK-BB	抗CK-MB	过氧化物酶	化学增强发光
Roche Elecsys	抗CK-MB	抗CK-MB	钆复合物	电化学发光
TOSOH AIA 600	抗CK-BB	抗CK-MB	碱性磷酸酶	荧光

*资料引自: Christenson RH, et al. Clin Chem 1999; 45(9): 1415. 上海交通大学医学院



(二) 肌钙蛋白 (troponin)

- ❖ 1965年 Ebashi 和 Kodama 首先发现, 随后被命名
- ❖ 1968年 Hartshorne 和 Mueller 认为是一复合物, 并研究了功能
- ❖ 1971年 Ebashi 等纯化后用 SDS 电泳分析, 得到三个片段
- ❖ 1973年 Greaser 和 Gergely 根据其功能, 将三个亚基命名为 TnC, TnI, TnT

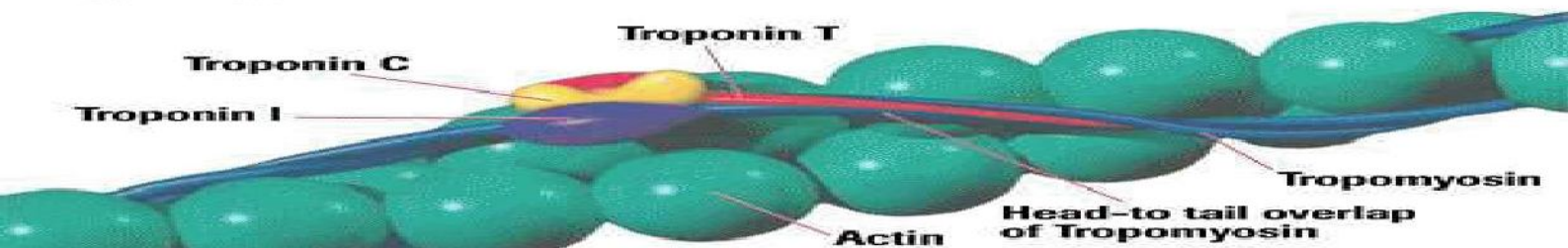
2009年3月

上海交通大学医学院



TROPONIN T

A regulatory protein released when cardiac cell necrosis occurs.



肌钙蛋白

troponin

肌钙蛋白C: 与钙结合的部分

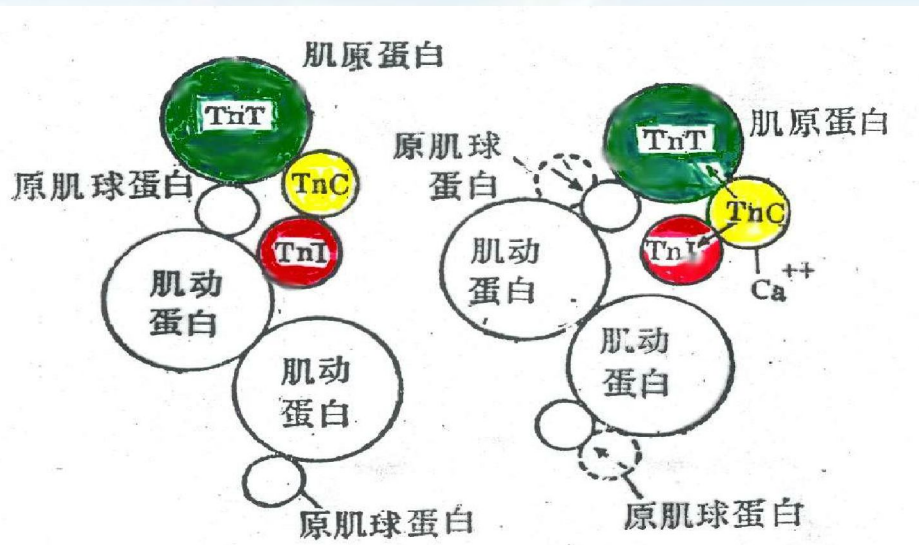
肌钙蛋白I: 含有抑制因子的部分

肌钙蛋白T: 与原肌球蛋白结合部分

2009年3月

上海交通大学医学院

肌肉收缩时肌钙蛋白的作用 (示意图)



肌钙蛋白复合体在钙离子的作用下，通过构型变化调节肌动蛋白和肌球蛋白接触，引起肌肉收缩。

肌钙蛋白I起抑制作用；肌钙蛋白C与钙结合后可以使肌钙蛋白I离开肌球蛋白，从而肌钙蛋白T发挥作用，促进肌肉收缩。



肌钙蛋白 (troponin)

钙结合亚基
(Tn C)

结合亚基
(Tn T)

抑制亚基
(Tn I)

亚型	钙结合亚基 (Tn C)	结合亚基 (Tn T)	抑制亚基 (Tn I)
	骨骼肌型和心肌型相同	快、慢骨骼肌型和心肌型表达分别受不同基因调控	快、慢骨骼肌型和心肌型表达分别受不同基因调控

2009年3月

上海交通大学医学院



肌钙蛋白基因位于染色体的位置

	心肌型	快骨骼肌型	慢骨骼肌型
cTnI	19q13.3		1q12
cTnT	1q32	11q15.5	19q13.4

2009年3月

上海交通大学医学院





cTn I 或 cTn T 的部分特性

cTn亚基	主要作用	分子量 (kDa)	等电点
TnC	Ca ²⁺ 结合亚基	18	4.1
cTn I	抑制亚基	23	9.87
cTn T	结合亚基	34	5.1

cTn I 相对于两种 sTn I 有 40% 不同源性
人 cTn I 氨基末端比 sTn I 多 31 个氨基酸

2009年3月

上海交通大学医学院

cTn I 或 cTn T 的部分特性



	cTn I	cTn T
组织含量	4 ~ 6 mg/g 湿重组织	10.8 mg/g 湿重组织
胞浆(游离)	2.8 % ~ 4.1 %	6 % ~ 8 %
结构	两个半胱氨酸间形成二硫键 -- 氧化型cTnI大量磷酸化丝氨酸基团	
血中形式	cTnI-C; 少量cTnT-C-I	cTnT-C-I; 游离cTnT; 有免疫原性的cTnT片段
AMI后	单相峰	双相峰
持续时间	7 ~ 10 天	10 ~ 14 天

2009年3月

上海交通大学医学院



外周血中的 cTn

- ❖ 心肌损伤后 6~8 h 后即可在外周血测得
- ❖ 增高持续 7~10天 (cTn I)
或10~14天 (cTn T)
- ❖ cTn 的血中半衰期约数小时
- ❖ cTn 的释放以 TnC-cTnI-cTnT 复合物形式, 随后降解; 外周血中的 cTnI 以 cTnI-TnC复合物形式居多数 (90%以上), 游离的 cTn I 较少; cTn T 游离形式较多

2009年3月

上海交通大学医学院





心肌肌钙蛋白（cTn）在AMI后6-8h可以在血清中检测到，此时主要是胞浆中的cTn释放出来，但cTn在血清中持续时间长，原因主要是：

- 1) cTn半衰期长；
- 2) 坏死的心肌持续释放cTn

因此cTn在延迟诊断中可以替代LDH



2009年3月

上海交通大学医学院



cTn 的检测

- ❖ 外周血中出现任何一种可检测到的 cTn 必然是心肌细胞受损伤的结果



2009年3月

上海交通大学医学院



cTn T 的检测

- ❖ 1992年推出 cTn T 1: 临床应用中存在和 Tn T 骨骼肌亚型的交叉现象, 在部分晚期肾功能衰竭病人中的“假阳性”现象
- ❖ 1997年的 cTn T 2 : 诊断敏感性与 cTn T 1相同而心肌特异性更高, 并基本上排除了交叉现象, 部分晚期肾功能衰竭病人中的“假阳性”问题研究也有了新的进展

2009年3月

上海交通大学医学院





心肌肌钙蛋白T (cTn T) 的临床意义

- 1) 心肌肌钙蛋白T早期敏感性不强, 6h后敏感性逐渐增加
- 2) 对于单一AMI, 诊断特异性不好, cTn T升高还出现在心绞痛、心肌炎等

2009年3月

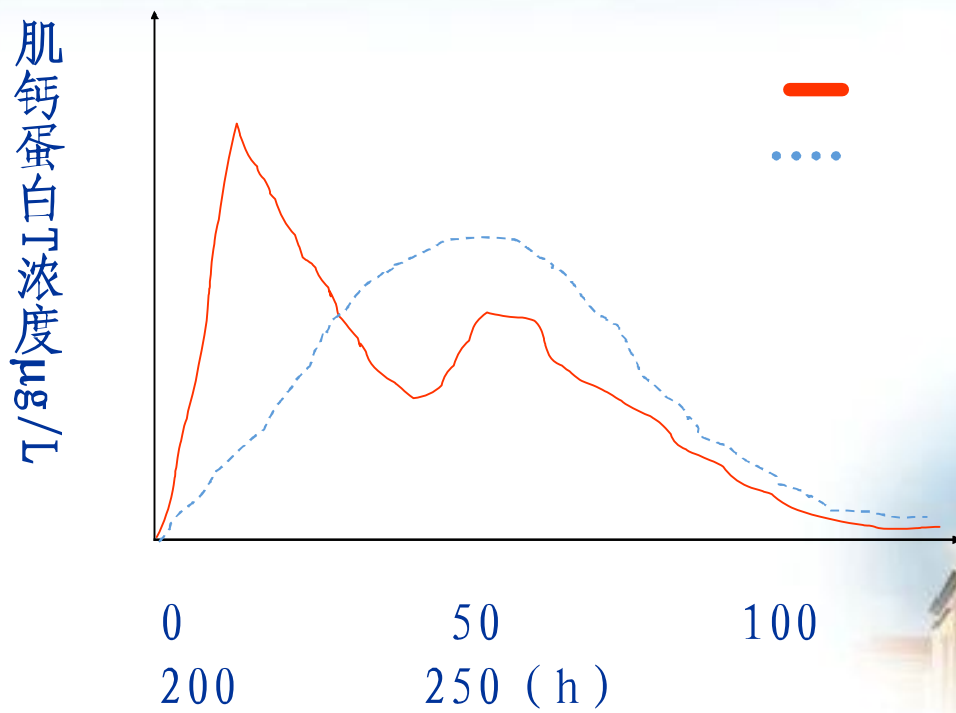
上海交通大学医学院





3) cTn T可应用于溶栓治疗, 观察冠脉是否再通。 cTn

T在溶栓治疗成功后出现双峰, 且第一峰较高。



2009年3月

上海交通大学医学院



cTn I 的检测

- ❖ 目前检测 cTn I 的试剂、方法很多，并得到广泛应用
- ❖ 各种 cTn I 分析方法测定结果之间存在明显差异，最大可达100 倍左右

引自：Christenson RH, Duh SH, Apple FS, et al.
Clin Chem 2001; 431-7.



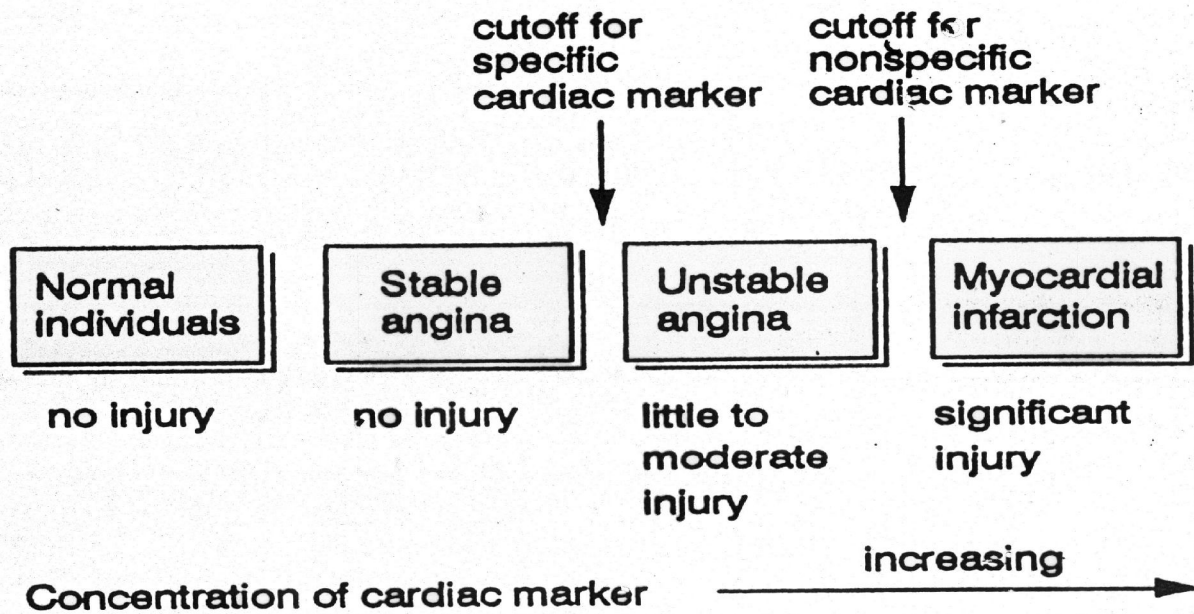
2009年3月

上海交通大学医学院



IFCC 和 NACB 的专家建议:

应用 cTn 时可能有两个决定水平 (低的异常水平提示有心肌损伤, 高的异常水平表明存在 AMI)



2009年3月

上海交通大学医学院



心肌肌钙蛋白I的临床意义

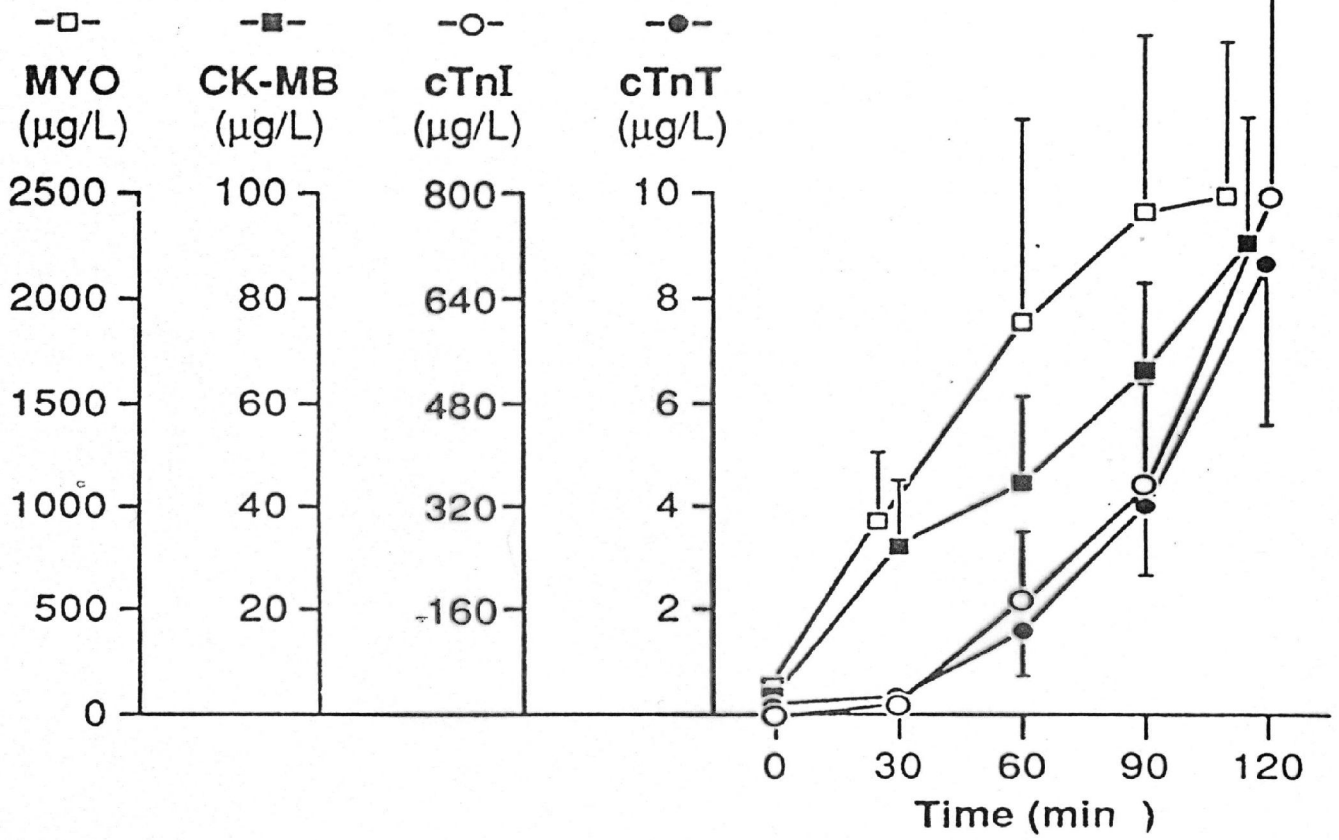
❖ 与肌钙蛋白T相似

- 1) 诊断的敏感性和特异性好的急性心肌梗死的标志物，敏感性和特异性可达到95%、97%。
- 2) cTnI可以用于溶栓后再灌注，溶栓成功后30min、60min后还会继续升高，敏感性80%，高于CK-MB和Mb

2009年3月

上海交通大学医学院





2009年3月

上海交通大学医学院



cTn 检测在ACS中的临床意义

- ❖ 确定诊断
- ❖ 危险性分类
- ❖ 估计病情
- ❖ 治疗指导

引自: Aldo Clerico. *Clin Chem Lab Med.* 2003; 871–883.



2009年3月

上海交通大学医学院



cTn 在临床诊断中的评价

❖ 优点:

- 1) 心肌中 cTn 含量高于 CK，因此心肌损伤时敏感性更高，可以检测微小损伤。
- 2) 在选择了适当的抗体后，cTn 的检测特异性高于 CK。
- 3) 有较长的窗口期，cTnT 7 天，cTnI 10 天，有利于诊断延迟入院和一过性心肌损伤。
- 4) 双峰出现利于判断再灌注是否成功，敏感性高。
- 5) cTn 在血中浓度和心肌损伤范围较好相关，用于判断病情轻重。

2009年3月

上海交通大学医学院



❖ 缺点:

- 1) 在6h内, 敏感性低, 对确定早期溶栓治疗价值小。
- 2) 窗口期长, 对诊断再梗死效果差。



2009年3月

上海交通大学医学院

临床常用的诊断急性心肌梗死常用标志物一览表

心肌标志物	分子量(kD)	判断值	出现时间(h)	达峰时间(h)	恢复时间(h)	升高倍数
Mb	17.8	100 μg/L	0.5 ~ 2	5 ~ 12	18 ~ 30	5 ~ 20
CK	86	200U/L	3 ~ 8	10 ~ 36	72 ~ 96	5 ~ 25
CK-MB	86	>25U/L, 3 μg/L	3 ~ 8	9 ~ 30	48 ~ 72	5 ~ 20
LD	135	>200 U/L	8 ~ 18	24 ~ 72	6 ~ 10d	3 ~ 5
LD ₁	135	>40%总LD LD ₁ /LD ₂ >1	8 ~ 18	24 ~ 72	6 ~ 10d	5 ~ 10
cTnT	39.7	0.5 μg/L	3 ~ 6	10 ~ 24	5 ~ 10d	30 ~ 200
cTnI	22.5	1.5 ~ 3.1 μg/L	3 ~ 6	14 ~ 20	7 ~ 14d	20 ~ 50

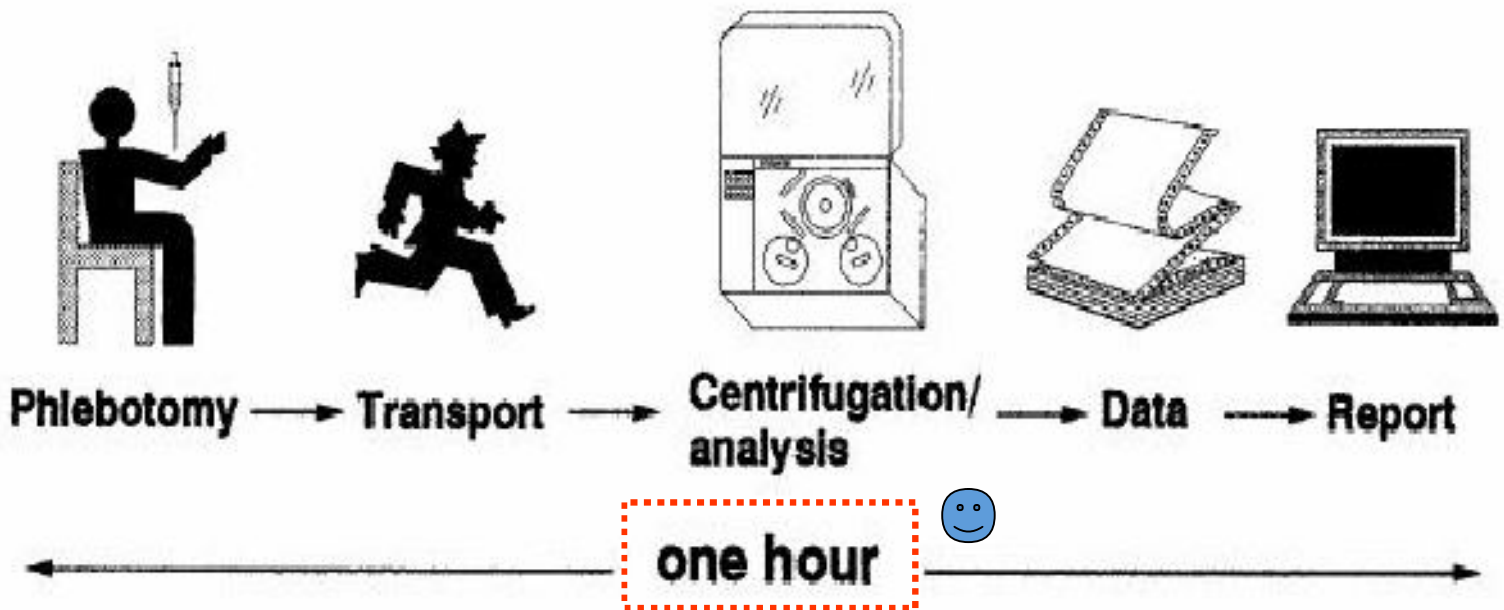
返回节



心肌标志物的检测 TAT

TAT: 从采集标本到报告结果的时间。

"Arm to Report" Program



2009年3月

上海交通大学医学院

心肌标志物的检测 TAT



❖ AMI后 <1h 内得到治疗

死亡率约为1%

❖ AMI后 6h 得到治疗

死亡率约为10-12%

❖ 假定呈线形关系

每30min死亡率约增加1%

Rawies J. J AM COLL CARDIOLOGY 23:1 1994.
Weaver WD. JAMA 270:1211,1993

2009年3月

上海交通大学医学院





1

急性冠状动脉综合征及高危因素

2

心肌梗死早期诊断标志物

3

心肌梗死确诊标志物

4

其他新的心肌梗死或心力衰竭标记物

5

胰腺炎生化诊断标记物

2009年3月

上海交通大学医学院



新的心肌损伤标志物

敏感性 ---- 更趋增高
特异性 ---- 更趋增强
分析技术 ---- 更趋成熟
测定方法 ---- 更趋简便
检测时间 ---- 更趋快速

在心肌损伤的早期诊断、病情监测和治疗等诸方面将发挥更重要的作用

2009年3月

上海交通大学医学院





(一) 肌球蛋白轻链和重链

肌球蛋白有两条重链（MHC/220KD）和两条轻链（MLC/20-27KD），其中 α -MHC是心肌特有的；骨骼肌中MLC和心肌MLC20%不同源，可以作为抗体的选择部位。

MC是一种可溶蛋白，存在肌小节中，心肌细胞浆中<1%游离轻链，无游离重链。



2009年3月

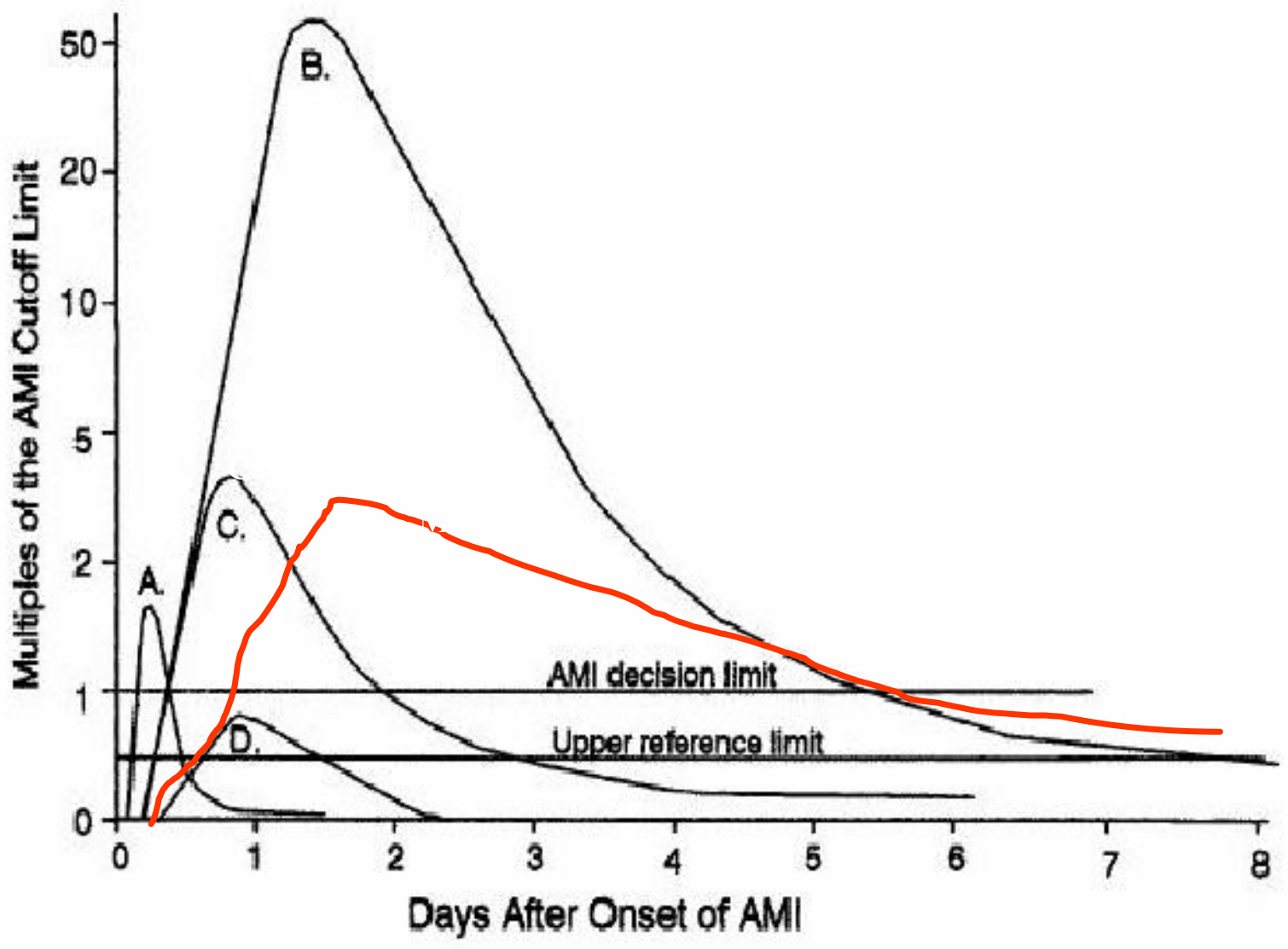
上海交通大学医学院



MHC检测特点：1) AMI后2天升高，5~6天达到高峰，可持续10天。窗口期是目前发现最长的标志物，可用于回顾性诊断；2) MHC的变化与梗死面积高度相关，可以判断病情，可用于术前梗死的判断。

MLC检测的特点：目前多检测的是MLC1

- 1) 血中MLC半衰期短，75min
- 2) 血清中MLC升高峰值和曲线下面积都与梗死范围高度相关，MLC可以作为AMI理想的预后指标；
- 3) 对于不稳定心绞痛的诊断敏感性超过cTn和CK-MB质量；
- 4) MLC不能作为再灌注治疗的监测指标。





(二) 糖原磷酸化酶 (glucogen phosphorylase, GP)

- ❖ GP是降解糖原，糖酵解的重要酶，心肌缺血时，无氧代谢增强。
- ❖ GP三种同工酶GP-BB（脑/心脏）；GP-MM（骨骼肌）；GP-LL（肝脏）

GP-BB出现是心肌缺血的最敏感指标之一，在胸痛2-4h升高，特异性与CK-MB接近。



2009年3月

上海交通大学医学院



(三) 脂肪酸结合蛋白质 (fatty acid binding protein, FABP)

- ❖ 分子量小，心肌内含量丰富，对心肌脂代谢中发挥作用。
- ❖ 胸痛后1-1.5h升高，20h消失，在早期诊断AMI的敏感性和特异性与Mb相近。



2009年3月

上海交通大学医学院



心脏标志物应用的建议:

- 1) cTn可以替代CK-MB, 成为心肌损伤的首选指标; cTn是目前确诊AMI最好的标志物;
- 2) 临床上只需要检测一种cTn, (cTnI或cTnT), 建议不必同时检测CK-MB质量; 无条件进行cTn检测的建议进行CK-MB质量测定代替活性测定;
- 3) 心肌酶学指标, LDH、AST、HBDH等可以不再使用;
- 4) 肌红蛋白作为早期心脏标志物, 但由于其特异性不高, 主要用于早期的排除AMI诊断;
- 5) 具有典型的ECG变化, 应立即进行AMI治疗, 标志物的检测作为进一步确诊和对梗死面积判断的指标。
- 6) 对发病6h以上的患者, 不需要进行早期标志物的检测。

2009年3月

上海交通大学医学院



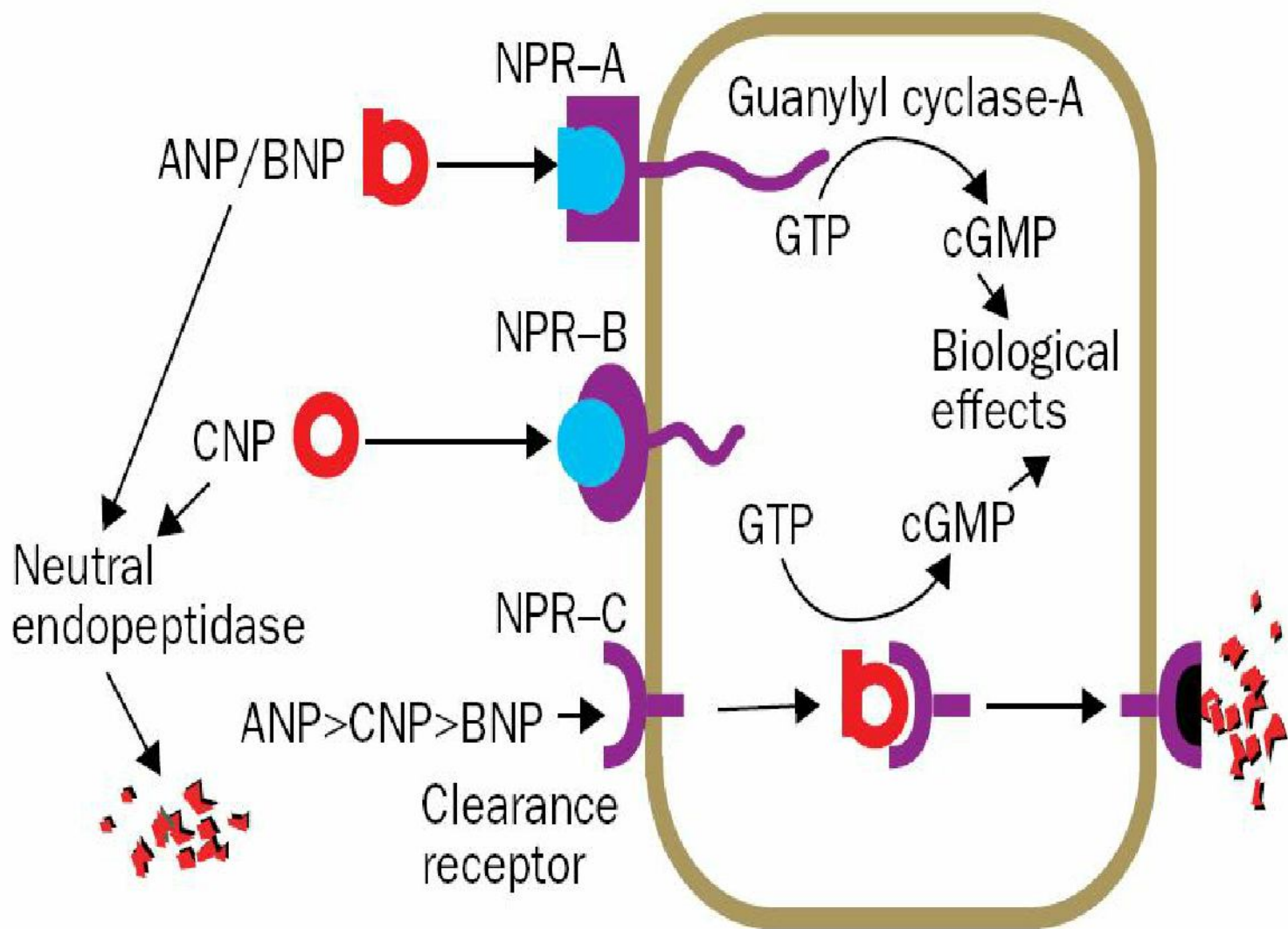
利钠肽

- ❖ 1956年, Kisch 和 Henry 分别证实心脏具有内分泌功能
- ❖ 1981年, de Bold 发现 ANP (心钠肽)
- ❖ 1988年, Sudoh 报道 BNP (脑钠肽)
- ❖ 1990年, Sudoh 又发现了CNP



2009年3月

上海交通大学医学院





心脏利钠肽

- ❖ ANP 或 BNP 分别与相应的 NT-proANP 或 NT-proBNP 在外周血中等摩尔存在
- ❖ ANP 或 BNP 在外周血中的生物半衰期分别比相应的 NT-proANP 或 NT-proBNP 短
- ❖ ANP 或 BNP 在外周血中的浓度分别比相应的 NT-proANP 或 NT-proBNP 低

2009年3月

上海交通大学医学院





心脏利钠肽的释放

- ❖ 刺激 ANP 和 BNP 释放的主要因素是心肌张力的增加
- ❖ ANP 的分泌释放调节主要在心房储存水平，新合成的很少
- ❖ BNP 的合成、分泌释放调节主要在基因表达水平

2009年3月

上海交通大学医学院





心脏利钠肽的主要生理作用

- ❖ 肾脏：增加肾小球滤过，抑制钠重吸收
- ❖ 血管：血管平滑肌松弛，降低血压；BNP还可抗增生和抗纤维化
- ❖ 神经-内分泌系统：
 - 抑制中枢和外周交感神经系统活性
 - 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性
 - 抑制其他某些激素（内皮素；血管加压素；等）活性



2009年3月

上海交通大学医学院



BNP 和 NT-proBNP

BNP 和 NT-proBNP 的主要临床用途

- ❖ 呼吸困难时的诊断和鉴别诊断
- ❖ 充血性心力衰竭（CHF）的危险性分类和估计预后的指标
- ❖ 充血性心力衰竭（CHF）治疗效果的监测指标



2009年3月

上海交通大学医学院



BNP 和 NT-proBNP

- ❖ NT-proBNP半衰期相对较长，浓度相对较稳定，含量相对较高，检测相对较容易，是较理想的预测标志物
- ❖ BNP半衰期相对较短，在了解病人即刻情况时较有价值

2009年3月

上海交通大学医学院





BNP 和 NT-proBNP

检测方法中需进一步解决的问题

❖ 增加分析敏感性和精密度

参考范围上限的检测不精密度 (CV) $\leq 10\%$

❖ 增加分析特异性 (准确性) 和检测标准化

不同检测方法之间的可比性

❖ 增加临床检测可操作性

利于常规检测, TAT短, 费用合理

2009年3月

上海交通大学医学院



BNP 和 NT-proBNP

临床应用中需注意的问题

- ❖ BNP 和 NT-proBNP 浓度因年龄、性别而异
- ❖ BNP 和 NT-proBNP 浓度受生理因素和病理因素的影响
- ❖ BNP 和 NT-proBNP 浓度还受到某些药物影响



2009年3月

上海交通大学医学院



1

急性冠状动脉综合征及高危因素

2

心肌梗死早期诊断标志物

3

心肌梗死确诊标志物

4

其他新的心肌梗死或心力衰竭标记物

5

胰腺炎生化诊断标记物

2009年3月

上海交通大学医学院

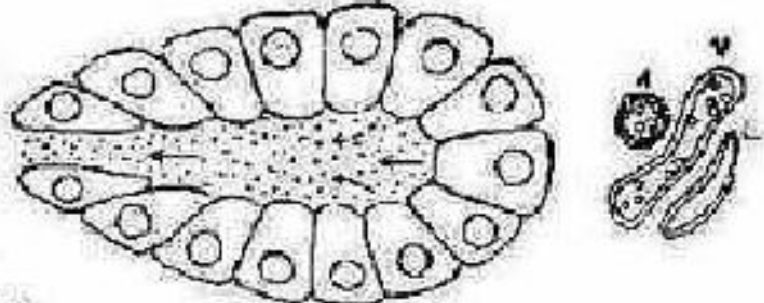


❖ 急性胰腺炎是一种胰腺及其周围组织被胰腺分泌的消化酶自身消化的化学性疾病，多因胰管阻塞内压增高，以致胰腺泡破裂从而导致胰酶外溢。

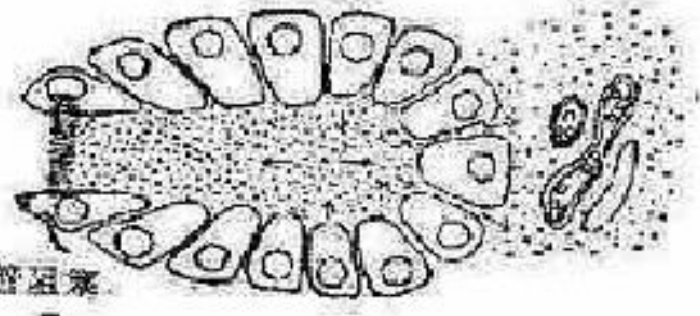
2009年3月

上海交通大学医学院



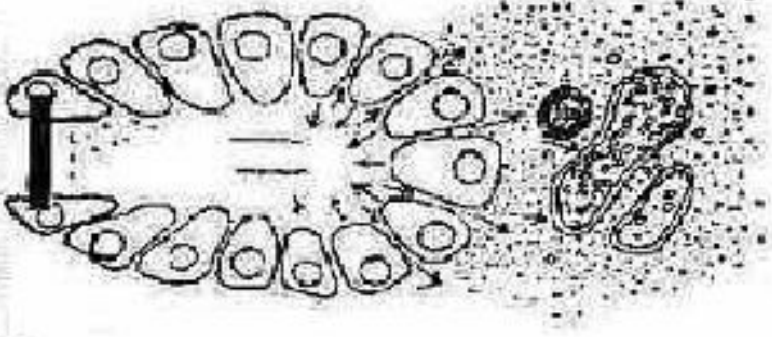


A

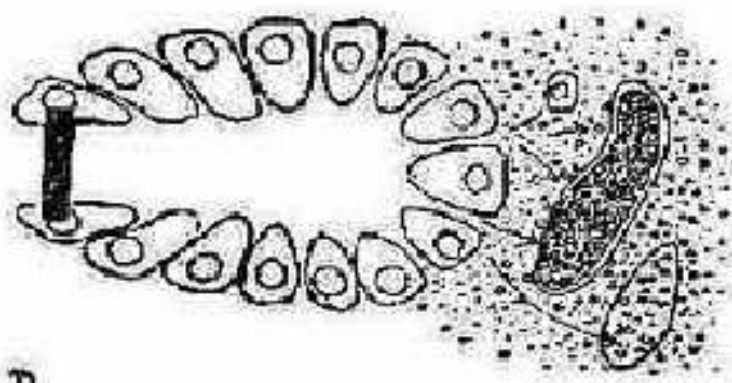


早管因素

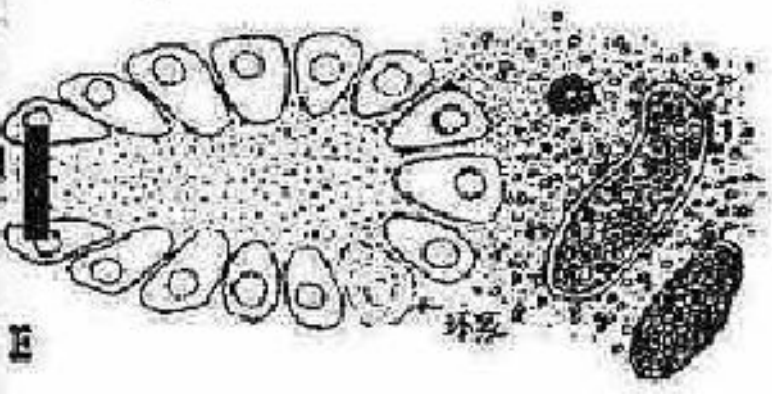
B



C



D



E

环裂



胰管阻塞通常由以下因素引起:

- ❖ 胰石, Vater氏壶腹部胆石嵌顿
- ❖ 胰管反射性痉挛
- ❖ 肿瘤压迫
- ❖ 炎性水肿
- ❖ Oddi氏括约肌痉挛
- ❖ 蛔虫或中华枝睾虫堵塞

2009年3月

上海交通大学医学院

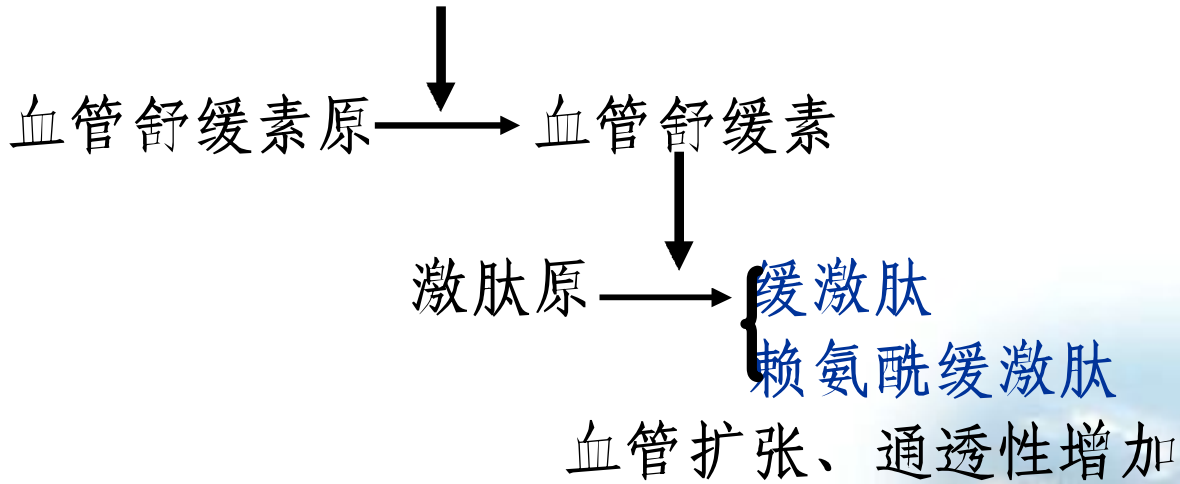




急性胰腺炎引起的多功能器官衰竭

1、休克和心脏功能衰竭

胰蛋白酶、纤溶酶



2009年3月

上海交通大学医学院



2、 肺功能损伤

ARDS表现：肺广泛渗出、肺水肿、进行性低氧血症及呼吸衰竭

3、 急性肾功能衰竭

最常见的死亡原因之一

肾小管坏死和广泛的间质水肿

4、 DIC



2009年3月

上海交通大学医学院



5、水电解质酸碱平衡紊乱

高血糖、低钙、低钾、代谢性酸中毒或碱中毒

胰岛素分泌减少

胰高血糖素增加



高血糖

{ 大量游离脂肪酸与 Ca^{2+} 结合 \rightarrow 脂肪酸钙 }
{ 胰高血糖素 \uparrow \longrightarrow 降钙素 \uparrow }

低血钙

2009年3月

上海交通大学医学院



检验项目

一、酶学检查

1 血、尿淀粉酶及其同工酶

同工酶 { 唾液淀粉酶 (S-AMS)
胰型淀粉酶 (P-AMS)

正常：血中 $S-AMS > P-AMS$ ；尿中 $S-AMS < P-AMS$

AP : 2-12h升高明显，3-4天恢复正常

2009年3月

上海交通大学医学院



- ❖ 血清淀粉酶具有较高的敏感性，一般认为在80%--95%大多数急性胰腺炎病人中血清淀粉酶上升到1000单位以上。
- ❖ 淀粉酶的高低和疾病预后关系不大
- ❖ 血清淀粉酶在5—12h内酶活性升高至正常上限5倍以上可基本确诊，但个别其他急腹症患者AMY可超过此值，甚至达到2000单位。

2009年3月

上海交通大学医学院



❖ 尿淀粉酶出现比血清淀粉酶迟，病后12--24小时后开始上升，且持续时间更长，但由于可受肾功能和尿浓度的影响，其只能作为参考不能作为依据。

2009年3月

上海交通大学医学院





- ❖ 血清淀粉酶对急性胰腺炎的诊断敏感性较高，但其特异性不高。AMY总活性增高除出现于胰腺疾病外，还可以出现在一些胰外疾病，如腮腺炎，穿孔性溃疡，肠梗阻，急性胆囊炎，异位妊娠等。

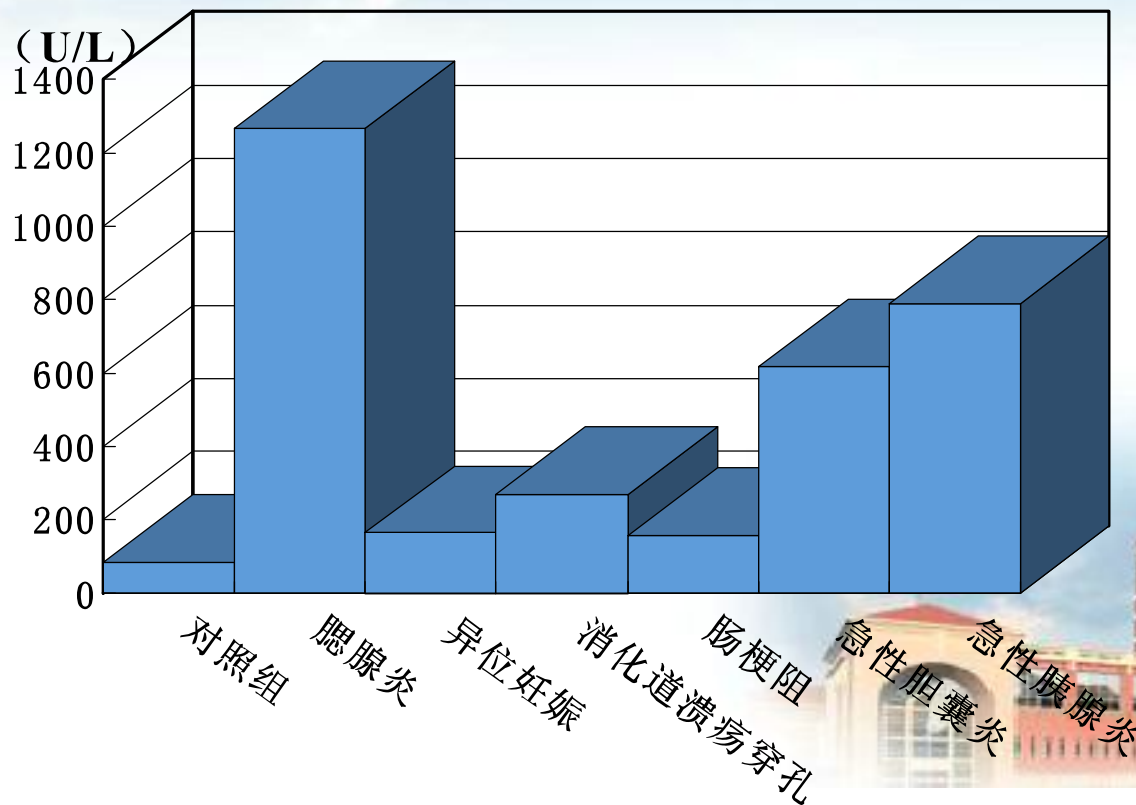


2009年3月

上海交通大学医学院



各疾患组血清淀粉酶与对照组比较:

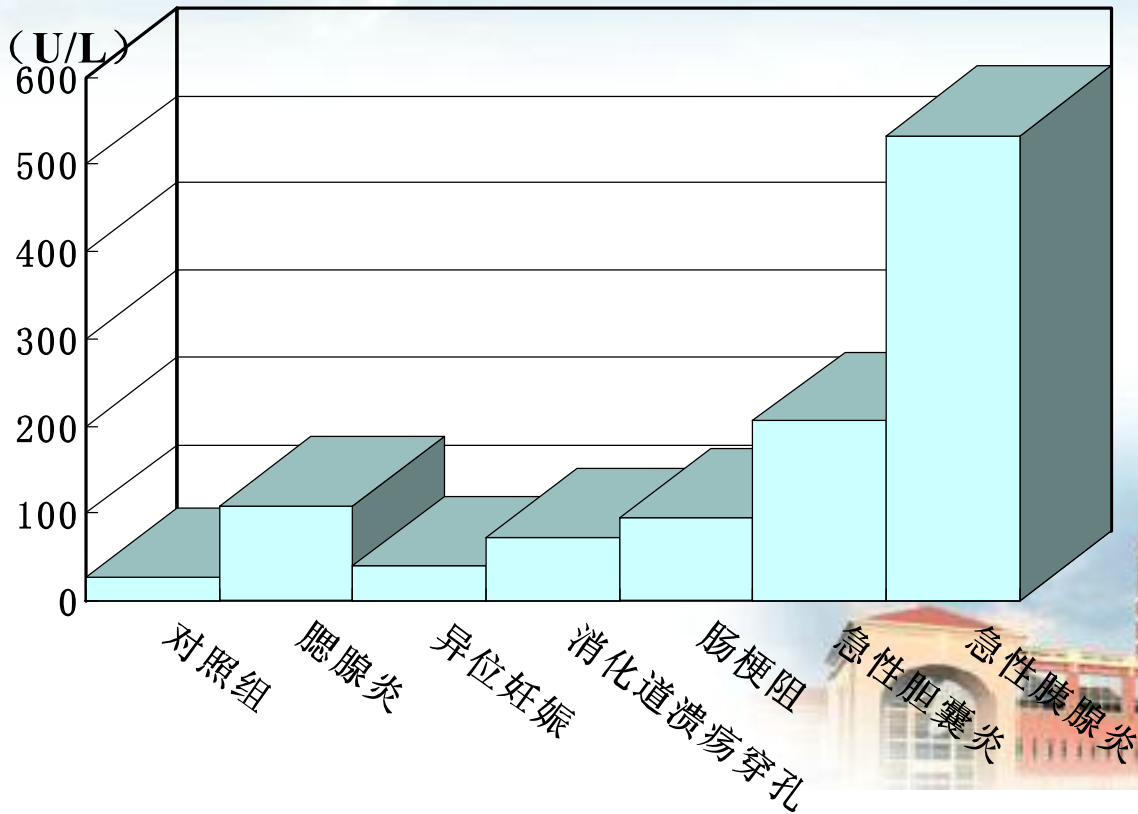


2009年3月

上海交通大学医学院



各疾患组P-AMY与对照组比较:

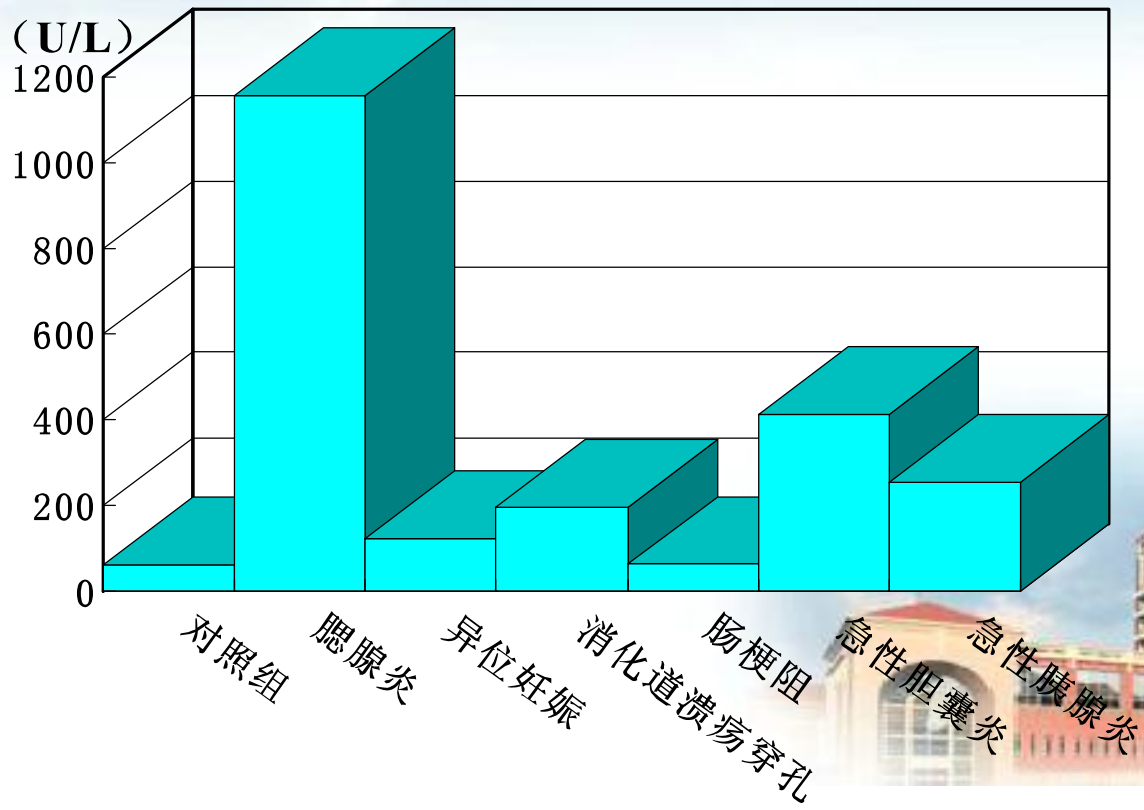


2009年3月

上海交通大学医学院



各疾患组S-AMY与对照组比较:

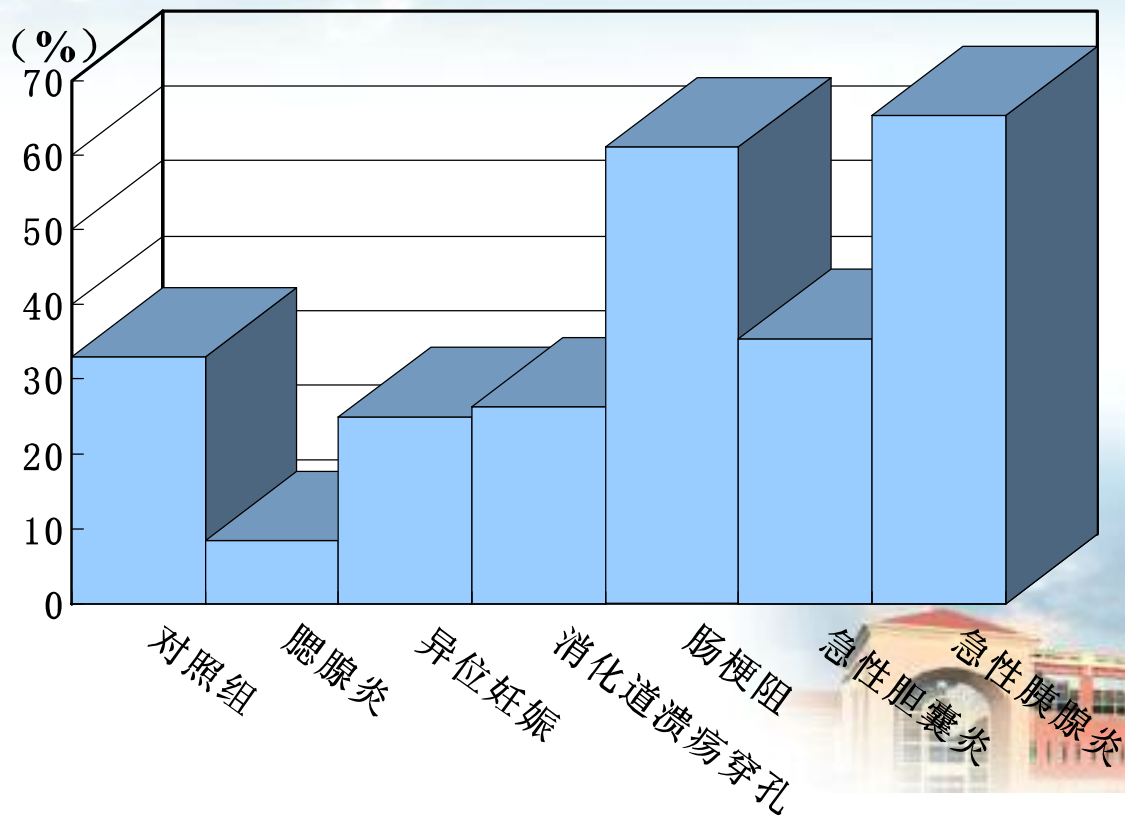


2009年3月

上海交通大学医学院



各疾患组p-Amy/Amy与对照组比较:



2009年3月

上海交通大学医学院



❖ 从以上各图可看出：p-Amy, p-my/Amy比值对诊断急性胰腺炎具有较高的特异性。



2009年3月

上海交通大学医学院



2. 淀粉酶/肌酐清除率

$$Cam/Ccr (\%) = \frac{\text{尿AMS浓度} \times \text{血肌酐浓度}}{\text{血AMS浓度} \times \text{尿肌酐浓度}} \times 100\%$$

❖ 正常值：3.8-5.3%；AP时升高

淀粉酶肌酐清除率也是诊断急性胰腺炎的一个非常好的指标。

2009年3月

上海交通大学医学院





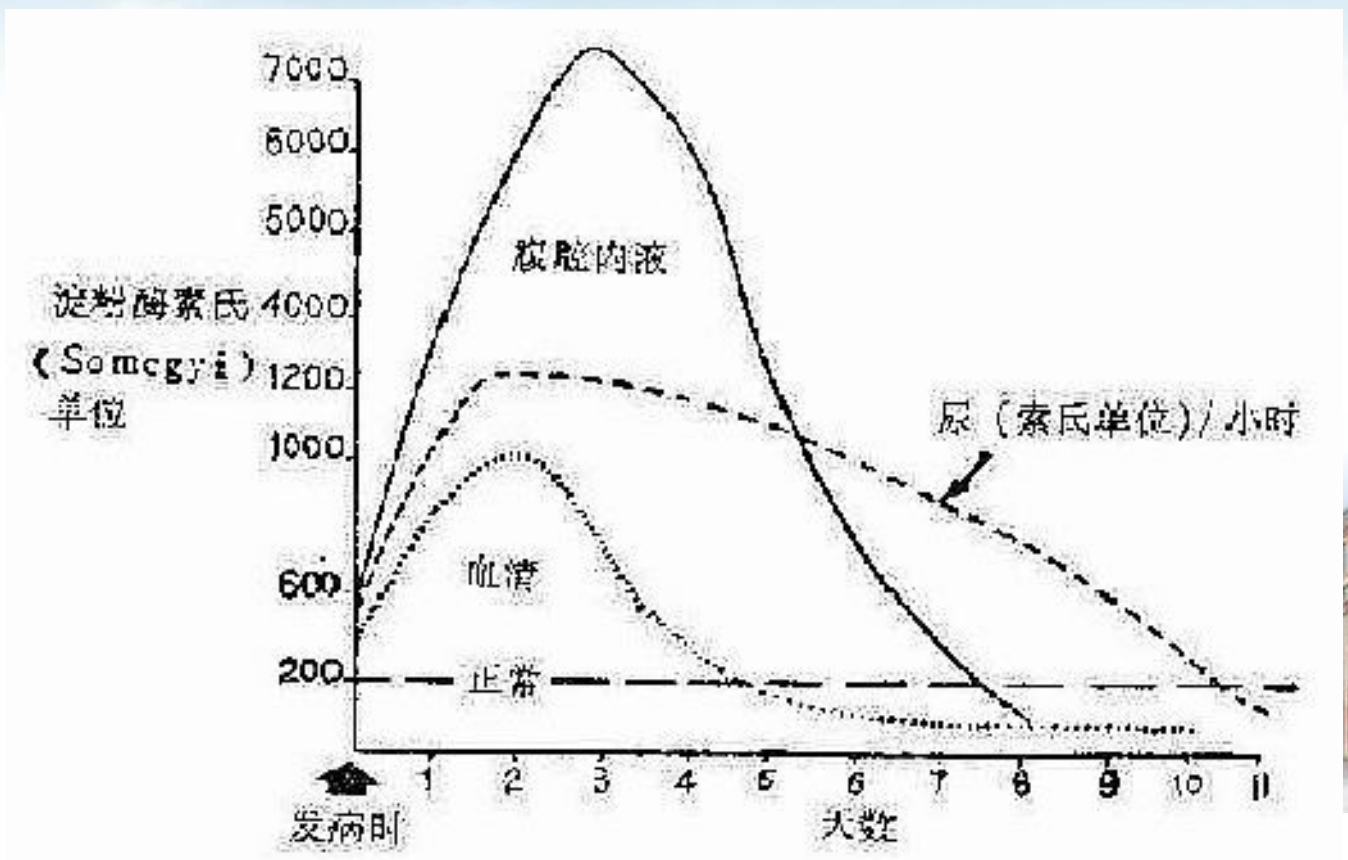
- ❖ AP时淀粉酶肌酐清除率往往增高达正常值3倍以上，而在其他非胰腺炎所致的血清AMY增高中这个比值正常或降低，所以淀粉酶肌酐清除率升高，有助于鉴别AP和其他原因的高淀粉酶血症。
- ❖ 胸水或腹水中AMY活性如显著升高说明此时急性胰腺炎病变累及胸腹腔。



2009年3月

上海交通大学医学院

急性胰腺炎病人血，尿，腹腔内液淀粉酶的变化：



2000/10/1





胰腺特有的检测指标

1. 脂肪酶 (lipase)

部位：只存在胰腺

特点：AP时脂肪酶升高，且与淀粉酶平行，特异性高于淀粉酶。晚期时，血淀粉酶下降时脂肪酶仍上升。

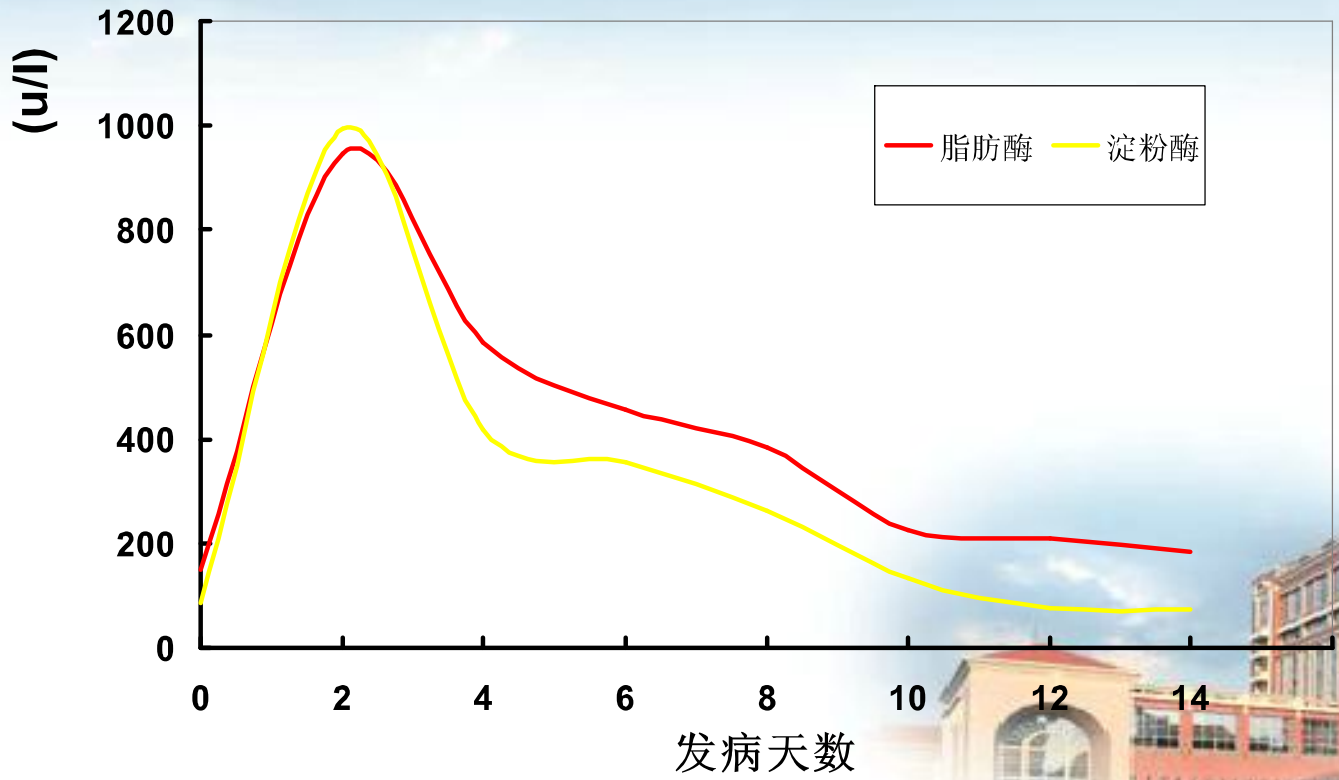
2009年3月

上海交通大学医学院





急性胰腺炎病程中AMY与LP的动态变化:

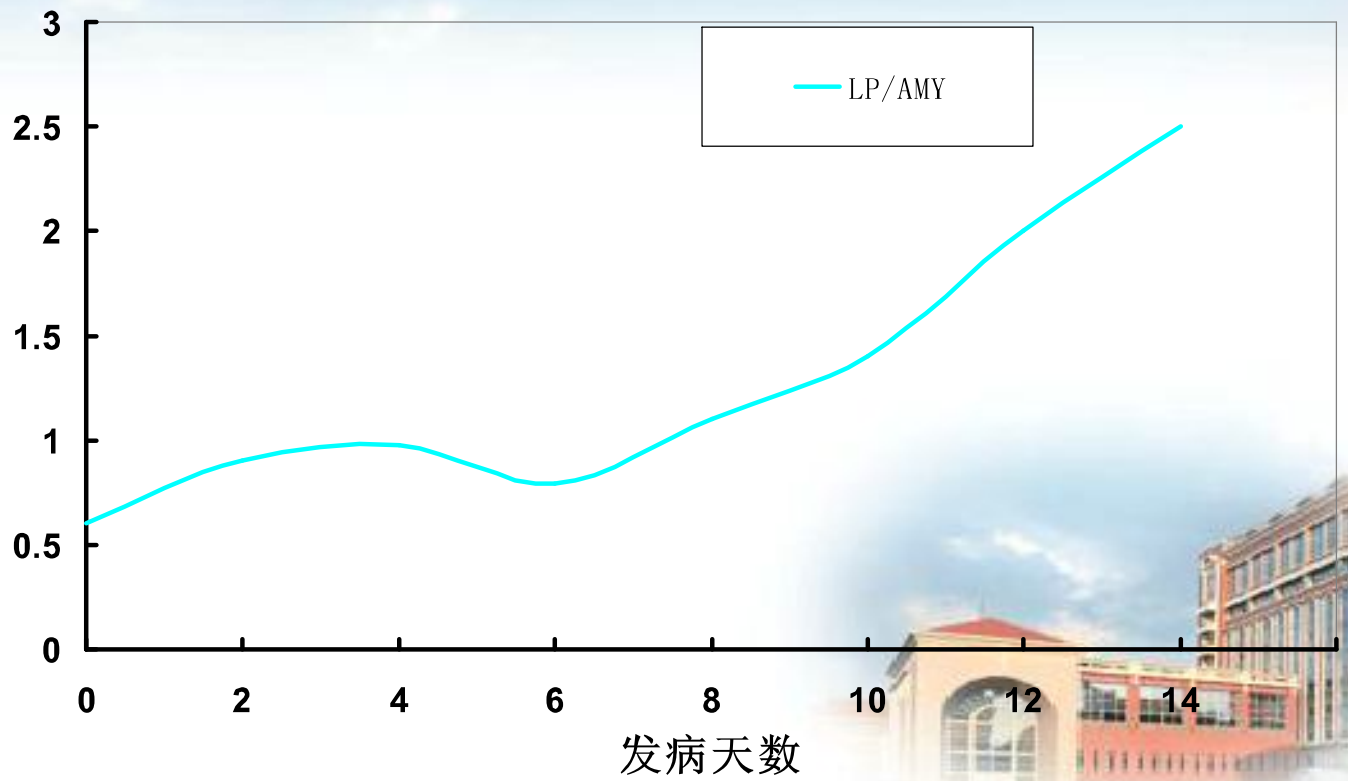


2009年3月

上海交通大学医学院



LP/AMY比值的变化:



2009年3月

上海交通大学医学院



2. 胰蛋白酶

只存在在胰腺，AP升高高出10-40倍

对于胰腺疾病高度特异。它在血中浓度升高持续的时间较淀粉酶长。

3. 胰弹力蛋白酶

存在胰腺中，特异性强，AP时升高。对胰腺疾病高度敏感且在发病48-96小时后对AP的阳性率仍为93%，尤适用就诊较迟的AP病人。



2009年3月

上海交通大学医学院



预后指标 (prognostic indicator)

- ❖ $\alpha 2$ -巨球蛋白 ($\alpha 2$ -macroglobulin), 能迅速抑制血液中被激活的胰酶, 发病后多数降低, 重者降低显著。
临床上通过检测 $\alpha 2M$ 的含量有助于诊断急性胰腺炎。特别是对疾病的严重程度及预后判断很有意义。
- ❖ 血清钙测定, 正常值不低于 2.12mmol/l 在发病后两天血钙开始下降, 4-5天后为显著, 重型者降至 1.75mmol/l 以下, 提示病情严重预后不佳。

2009年3月

上海交通大学医学院