

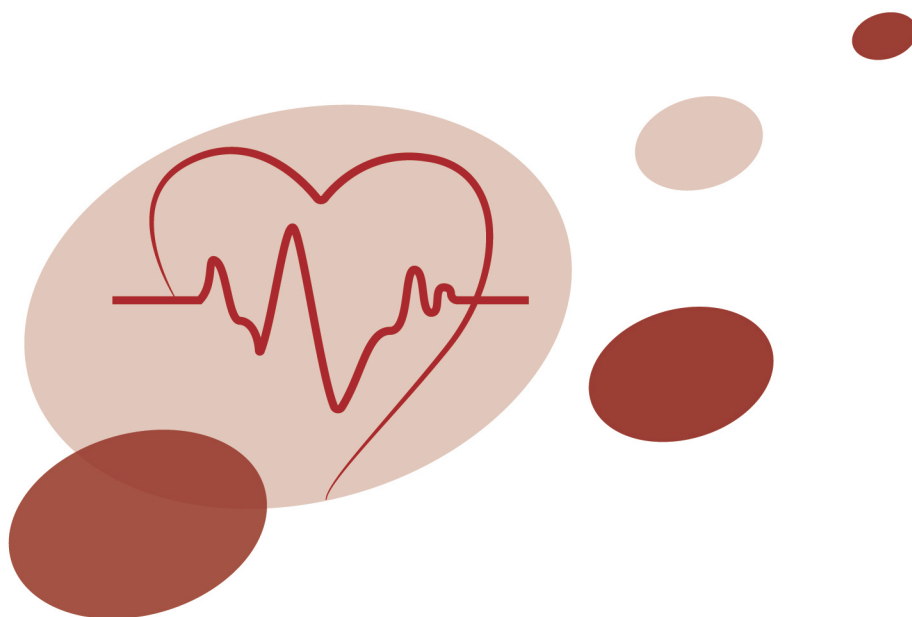
致 力 于 人 类 的 健 康 与 幸 福

第 12 期
2019/10

华医通讯
www.hybiome.com

心脏标志物

Cardiac biomarkers





心血管疾病

心血管疾病是严重威胁人类生命健康的疾病，是发达国家的主要疾病和死亡原因。中国心脏病（CVD）患病率处于持续上升阶段。2016 年 CVD 死亡率仍居首位，高于肿瘤及其他疾病。2016年农村、城市CVD分别占死因的45.50%和43.16%。每5例死亡中就有2例死于CVD^[1](图1)。

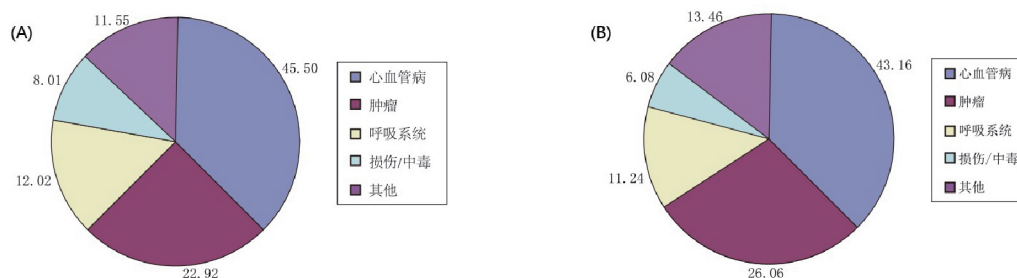


图 1 (A) 2016 年中国农村居民主要疾病死因构成比 (%)；(B) 2016 年中国城市居民主要疾病死因构成比 (%)^[1]。

心肌损伤是指由于炎症、缺血缺氧等因素导致心肌细胞发生水肿等病理改变，进而引起一系列心功能异常的病理过程，是临床心血管疾病中主要的心脏病理改变。引起心肌损伤的原因很多，主要见于心肌梗死、心力衰竭、心肌病、心肌炎、心脏挫伤等心脏疾病，也可见于感染、化疗、肺栓塞等疾病。

许多心脏疾病在发病早期尚无临床表现时就已经发生心肌损伤的病理变化。不同程度的心肌损伤，对心脏疾病的诊断及预后判断有较大影响。对心肌损伤早期诊断、早期干预治疗可降低心血管危险事件的发生率。

心脏病的诊断除根据临床表现和物理检查（心电图等）以外，主要依靠实验室检查，因此快速、准确、灵敏的实验室监测指标对心肌损伤的诊断有着重要意义。

心脏标志物

心脏标志物是指在循环血液中可测出的生物化学物质，能够敏感、特异地反映心肌损伤（异常）及其严重程度，因而可以用作心肌损伤（异常）的筛查、诊断、评定预后和随访治疗效果的标志。正常情况下，心脏标志物主要或仅存在于心脏（心肌）；在心脏或心血管异常情况下，心脏标志物由心脏大量释放。

目前临床应用的心脏标志物大致可分为三类：第一类是主要反映心肌组织损伤的标志物；第二类是了解心脏功能的标志物；第三类是作为心血管炎症疾病的标志物（表 1）。

表 1 临床常规心脏标志物

心肌组织损伤标志物	cTnI、cTnT、CK-MB、Myo、H-FABP
心脏功能标志物	ANP、BNP、NT-proBNP
心血管炎症标志物	CRP、IIA分泌型磷脂酶A2

心肌组织损伤标志物

心肌组织损伤标志物主要包括肌红蛋白（myoglobin, Myo），肌酸激酶同工酶（CK-MB）和心肌肌钙蛋白（cardiac troponin, cTn）I 和 T（cTnI、cTnT）。这些蛋白质的大小和所处位置决定其释放的时间（图 2）。最小的 Myo 存在于细胞质内，首先释放；存在于细胞核和线粒体内的 CK-MB 随后释放；而存在于收缩器内结构蛋白——心肌肌钙蛋白（cTn）要等细胞完全裂解后才会释放，专家一致认为心肌细胞死亡后，cTn 才释放。

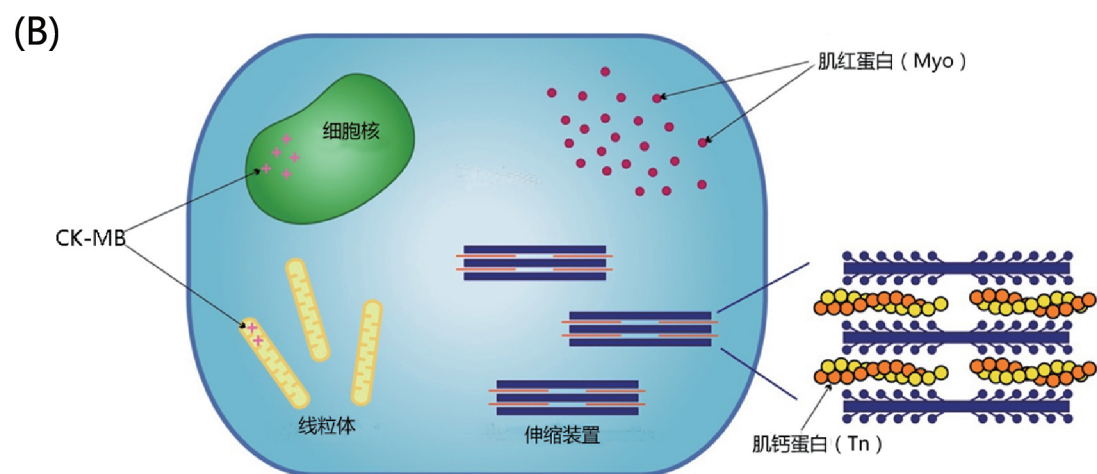
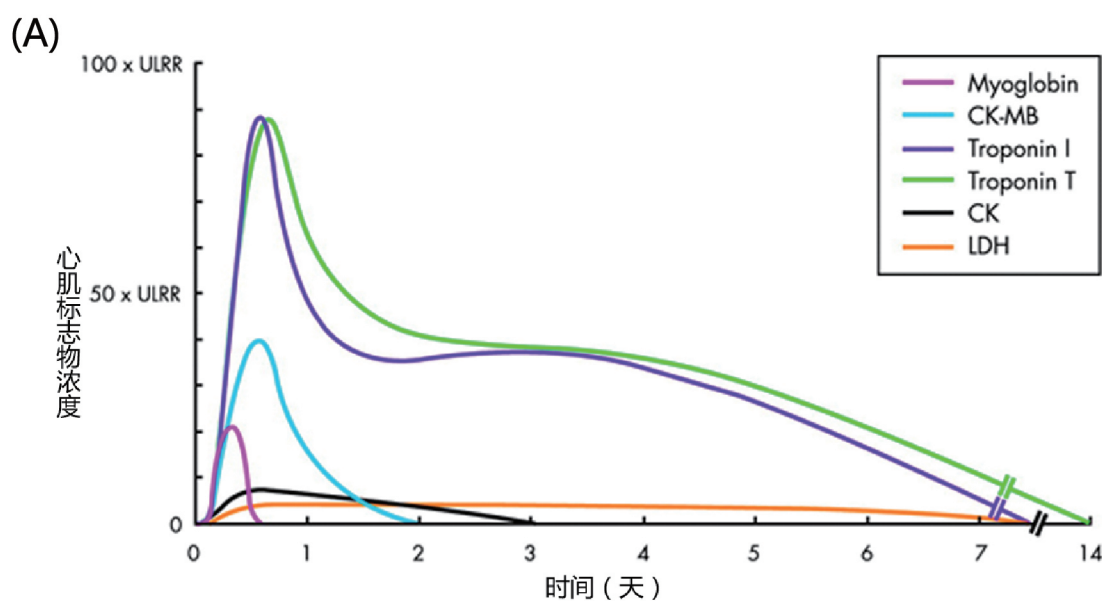


图 2 (A) 心肌损伤标志物血液中释放曲线图^[2]; (B) 心肌损伤标志物在心肌细胞中位置示意图。

心肌肌钙蛋白(cTn)

肌钙蛋白是横纹肌收缩的重要调节蛋白，包含三个亚基，Greaser 和 Gergely 在 1973 年根据其功能将三个亚基命名为肌钙蛋白 C (TnC), 肌钙蛋白 I (TnI)、肌钙蛋白 T (TnT)。肌钙蛋白复合体在钙离子作用下, 通过构型变化调节肌动蛋白和肌球蛋白之间的接触 (图 3)。TnI 是主要的抑制因素。当钙离子进入细胞间隙后, 钙离子和 TnC 结合, 引起肌钙蛋白复合体构型变化, 使 TnI 离开原肌球蛋白, 解除抑制, 肌肉收缩。TnT 刺激作用于肌动蛋白的 ATP 酶, TnT 的羧基端位于球状头部, 氨基端位于尾部, 当头尾聚合时, 原肌球蛋白重叠, 形成三聚物, 拉动原肌球蛋白, 肌球蛋白和肌动蛋白接触, 细丝在粗丝中滑动, 肌肉收缩。

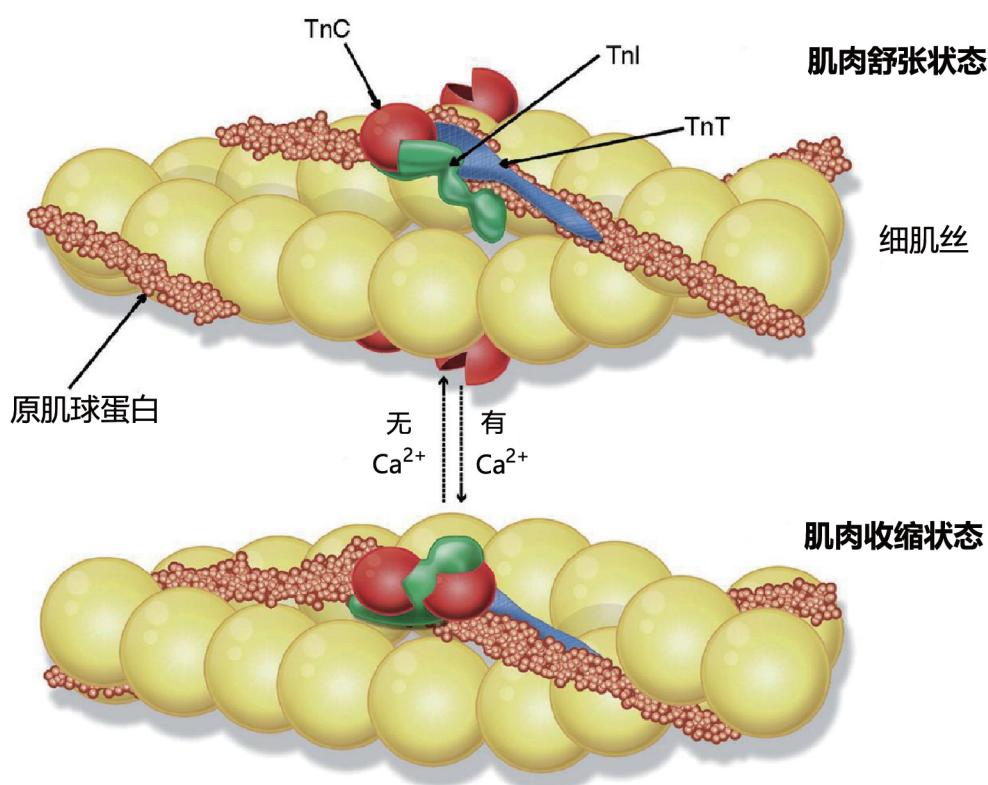


图 3 心肌示意图



TnC：分子量 18KD，呈晶体结构，是肌钙蛋白的钙离子结合亚基。骨骼肌和心肌中的 TnC 是相同的。

TnI：分子量 21KD，是肌动蛋白抑制亚基，可抑制肌球蛋白与肌动蛋白结合，阻止肌肉收缩。有三种亚型：快骨骼肌亚型、慢骨骼肌亚型和心肌亚型。这三种 TnI 亚型分别源于三种不同的基因。心肌亚型性对于两种骨骼肌亚型约有 40% 的左右的氨基酸序列不同源性。cTnI 在心肌中无其它亚型存在，故 cTnI 是一种理想的心肌细胞特异性标志物。胸痛发作后 4-6 小时内可在血清中检测，在 8-28 小时内达到峰值，在随后的 3-10 天内保持持续偏高。

TnT：分子量 37 KD，是原肌球蛋白结合亚基。有三种亚型：快骨骼肌亚型、慢骨骼肌亚型和心肌亚型。他们在骨骼肌和心肌中的表达分别受不同的基因调控。其比 TnI 分子量大，在心肌损伤时漏出稍慢于 TnI，但二者在血中升高时间并无差异，在临床用途上相同。

cTn 是目前诊断心肌损伤、坏死时特异性最强和灵敏性较高的生物标志物，已成为心肌组织损伤最重要的诊断依据。在急性冠状动脉综合征（ACS）的危险分层中也有重要的临床应用价值^[3]。2002 年公布的“心肌损伤标志物的应用准则”中建议：将心肌肌钙蛋白（cTnT、cTnI）取代 CK-MB 成为检出心肌受损的金标准。

2018 年第四版心肌梗死通用定义指出^[4]：

- ◆cTnI 和 cTnT 是评估心肌损伤的首选的生物标志物，而高敏（hs）-cTn 被推荐为常规临床使用
- ◆CK-MB 的敏感性和特异性均不高
- ◆心肌损伤的定义是：血液 cTn 水平升高达到参考值上限（URL）第 99% 分位以上
- ◆心肌损伤的标准：检出 cTn 值升高大于 99%URL 被定义为心肌损伤。如果 cTn 值存在升高和 / 或下降就认定损伤是急性的
- ◆当 cTn 值伴有升高和 / 或下降模式、至少有一次数值高于 99%URL、并且是有心肌缺血引起时，急性心肌损伤就被特指为急性心肌梗死（AMI）
- ◆在伴有心肌损伤非缺血性机制的临床情况下，也能检出伴心肌细胞死亡的心肌损伤的组织学证据

临床应用

- AMI
- 检测心肌梗死溶栓治疗效果
- 心肌炎
- 胸部创伤、心脏和非心脏手术、充血性心力衰竭、肾衰竭、肺栓塞等

临床应用优点：优良的敏感性和特异性。是目前检测心肌损伤的首选生物标志物。进行风险分层和治疗选择的有力工具。能检测最近 2 周内发生的心肌梗死。

临床应用缺点：不是心肌坏死的早期标志物；第一次结果正常时需再进行连续检测。辨别再梗塞的能力较弱（需再连续检测）。

升高的影响因素：急性冠脉综合征、心肌缺血，外伤（包括挫伤、切除、电击伤、心肌活检、心脏手术等），充血性心衰（急性或慢性），高血压，低血压伴心率不齐，非心脏手术病人手术后，肾衰，糖尿病，甲状腺机能减退，心肌炎，肺栓塞，脓血症，烧伤，淀粉样变性病，急性神经系统疾病，心肌受损后的横纹肌溶解，衰竭等。

肌酸激酶(CK)及其同工酶

CK 广泛存在于细胞浆和线粒体中，人体三种肌肉组织中含有大量 CK，肝、胰、红细胞等含量极少，是重要的代谢酶，参与 ADP-ATP 的转化。

CK 是由 M 和 B 两个亚单位组成的二聚体，形成 CK-MM（主要存在于骨骼肌和心肌中）、CK-MB（主要存在于心肌中）、CK-BB（主要存在于脑组织中）三种同工酶（图 4），80 年代 CK-MB 是诊断心肌损伤的金标准。心肌梗死时 6-8h 升高，18-30h 时达到高峰，3-4 天恢复正常。

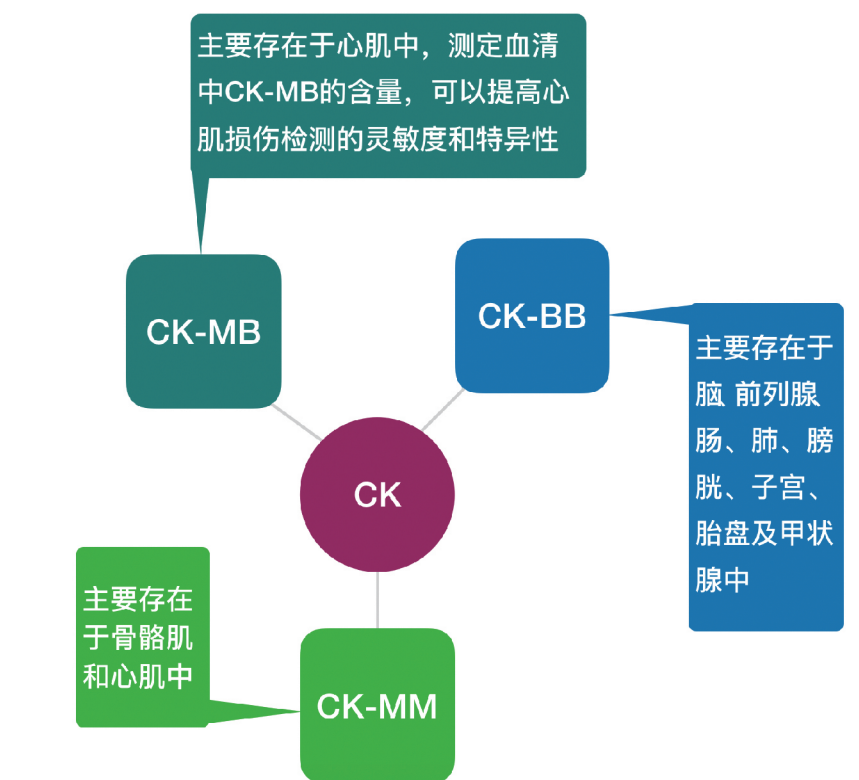


图 4 肌酸激酶肌酸激酶 (CK) 及其同工酶

临床应用

- 诊断 ACS 和心梗
- 除了半衰期有所不同，CK-MB 和肌钙蛋白有类似的应用
- CK-MB 可用于再发心梗评估
- 与肌红蛋白或肌钙蛋白联合应用
- 心肌炎、心脏损伤也可引起 CK-MB 升高
- 各种肌肉疾病 CK-MB 也升高

临床应用优点：检测再梗塞。有大量的临床经验，过去是检测心肌坏死的“黄金标准”(在无法进行 cTn 检测时是最佳的替代方法)。

临床应用缺点：在发生骨骼肌损伤时特异性降低。不同性别有不同的临界值。不是心肌坏死的早期标志物；第一次结果正常时需再进行连续检测。早期诊断阳性率不高。对心肌微小损伤不敏感。

引起 CK-MB 升高的因素：不稳定型心绞痛、急性冠脉综合征、心肌炎、心肌疾病、循环衰竭和休克、横纹肌溶解症、恶性高热、心脏手术、骨骼肌创伤、皮炎、多发性肌炎、肌肉萎缩症、高强度运动、慢性乙醇中毒。

肌红蛋白

是一种含有亚铁的血色素低分子量氧结合蛋白，有储存氧和运输氧的功能，能可逆地与氧结合，广泛分布于心肌和骨骼肌中。健康人血中含量低，很少与白蛋白结合，主要在肾脏代谢并排除，部分由单核—巨噬细胞系统代谢，体内分解过程类似于血红蛋白。当心肌和骨骼肌损伤时，血中 Myo 含量明显升高。在 AMI 发病后 1-4 小时就可在血中检测到增高，6-7 小时达到峰值，20~30h 恢复正常水平，是目前代表心肌损伤的升高最早的生化标志物之一。

临床应用

- 是 AMI 早期诊断的重要标志物，其出现早，敏感性高
- 是 AMI 溶栓治疗、诊断再梗死以及梗死有无扩展的指标
- 胸痛发生后 1-2 小时肌红蛋白即可升高。如胸痛 6 小时内肌红蛋白仍不升高，可排除心梗
- 骨骼肌损伤、严重的充血性心功能不全、心肌炎时肌红蛋白也升高
- 因为肌红蛋白并不是心肌特异性，其升高后必须检测肌钙蛋白以证实其诊断

临床应用优点：高敏感度和阴性预测值。早期检测 AMI（早期排除）并检测再灌注。

临床应用缺点：在发生骨骼肌损伤和肾功能不全时特异性低。清除速度快。



心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)

心脏中富含的一种新型小胞质蛋白。H-FABP 由 132 个氨基酸组成，分子量为 15 kDa。H-FABP 具有高度的心脏特异性，主要在心脏组织中表达，但在心脏以外的组织中也有低浓度表达。H-FABP 结合两个脂肪酸分子并参与脂肪酰基辅酶 A 的运输，活跃于氧化过程，从而在线粒体中产生能量。

心肌受损时 H-FABP 可以很快地释放出来，在 AMI 发生 1.3 ~ 3h 开始升高，8h 左右达高峰，12 ~ 24h 恢复正常。受损心肌的多少是血中 H-FABP 浓度升高程度的直接原因，临床上已经证实 H-FABP 浓度能够估测心肌的受损面积。大约 50% ~ 80% 的心脏能量都是由脂质氧化提供的，H-FABP 在心肌代谢中特别重要。由于 H-FABP 在心肌受损 90min 后即可迅速检测出来，因此，H-FABP 是一种潜在的可以帮助测定心肌受损症状开始的指标。血浆 H-FABP 水平可以预测 AMI、充血性心力衰竭、急性肺栓塞等疾病的发生及判断患者的预后。

心脏功能标记物

利尿钠肽家族共有三种肽：A 型利钠肽 (ANP)、B 型利钠肽 (BNP) 和 C 型利钠肽 (CNP)。这些神经激素在受到血液动力学压力后被释放，并参与血管内容量稳衡的调节^[5,6]。

ANP 和 BNP 是目前最重要的了解心脏功能的标志物，正在得到临床的广泛重视。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。

ANP 和 BNP 分别与相应的无生物活性的氨基端部分 (NT-proANP, NT-proBNP) 以等摩尔形式同时分泌入血循环。ANP 或 BNP 在外周血中的生物半衰期分别比相应的 NT-proANP、NT-proBNP 短，在外周血中的浓度也分别比相应的 NT-proANP、NT-proBNP 低。

A 型利钠肽

ANP 主要由心房肌细胞分泌，其分泌与心房压力相关，可介导许多生物活性作用，如扩张血管、排钠利尿、抑制肾素——血管紧张素——醛固酮系统、对抗肾上腺素能神经系统、抑制血管平滑肌增生等。

B 型利钠肽

BNP 由心室分泌，少量由心房分泌，其前体分子 proBNP 被剪切后以 BNP 的形式出现在血液中^[6]。这个剪切的过程还导致 N 末端对应物 NT-proBNP 的释放（图 5）。因此在心力衰竭（HF）中两种分子的血液浓度都增加。BNP 和 NT-proBNP 临床检测水平有密切的相关性^[7]。

NT-proBNP 参考值和年龄、性别相关，每个实验室应通过实验确定参考范围的适用性，必要时建立本实验室的参考范围。

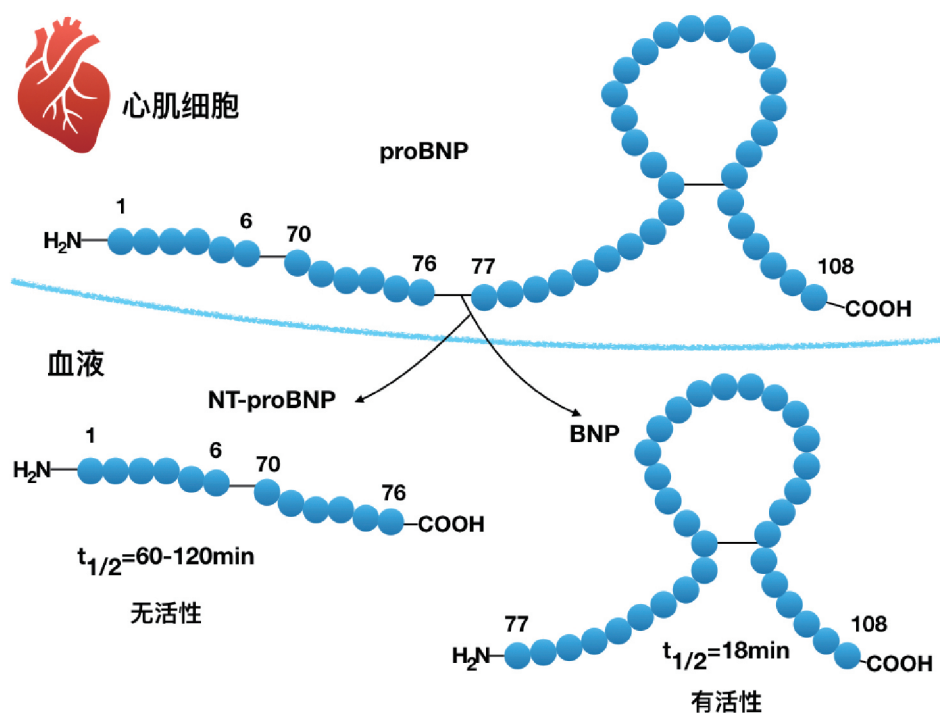


图 5 BNP 和 NT-proBNP 的释放

表 2 BNP 与 NT-proBNP 区别

	BNP	NT-proBNP
生物活性	是	否
激素原片段	C末端（proBNP77-108） 32个氨基酸	N末端（proBNP1-76） 76个氨基酸
清除	中性肽链内切酶	肾脏
半衰期	18分钟	60-120分钟
体外样本稳定性（室温）	4小时	>3天
反应血液动力学变化	2小时	12小时
受年龄影响	很少影响	很大影响
受rhBNP影响	是	否
受肾功能影响	几乎没有	有

虽然 BNP 和 ANP 共同表达于分泌小囊中，且其表达的激活方式复杂，但 BNP 表达的增强主要靠心房和心室壁张力对压力（容积）过载负荷的反应。因此，血中 BNP 和 NT-proBNP 水平随心功能不全患者的充血压力加大而增高，从而提供相对可靠的诊断和预后评估信息。2005 年 ESC/ACC 心衰防治指南推荐脑钠肽作为心衰的诊断指标。

临床应用

- 心衰的初始辅助诊断
- 左心室机能障碍（LVD）的诊断
- 筛选高危的、无症状的 LVD 病人
- 治疗监测
- 心衰进程的监测
- AMI 病人的风险分级

很多临床因素能影响血利钠肽水平，包括年龄和性能、肾功能、体质、甲状腺功能及贫血。

未发生心力衰竭时 NT-proBNP 升高的原因：心肌疾病、心脏瓣膜疾病、心律不齐、急性冠脉综合征、中风、肺栓塞、慢性肺病、贫血、肾衰竭、糖尿病、危重疾病（例如脓毒血症、烧伤）等。

C 型利钠肽

主要存在于血管，为内皮细胞所分泌，可扩张周围血管、降低动脉压、抑制内皮素，但其钠利尿作用微弱。

心血管炎症标记物

C 反应蛋白（CRP）于 1930 年首次发现，是一种能与肺炎球菌 C 多糖体反应形成复合物的急性时相反应蛋白。是炎性淋巴因子刺激肝脏和上皮细胞合成的。由 206 个氨基酸残基组成，相对分子质量为 23KD 的一种位于 γ 球蛋白区带的蛋白，血液中常以相同亚基的五聚体形式存在（图 6）。

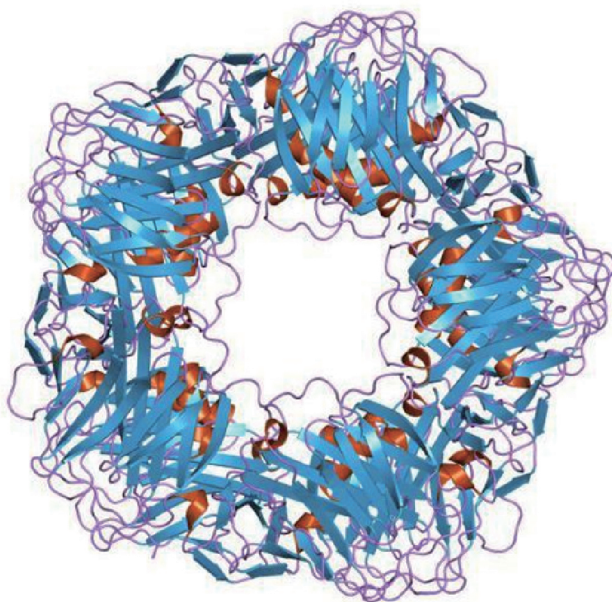


图 6 C 反应蛋白

CRP 等炎症标志物在心血管疾病中的应用受到广泛重视。研究发现，动脉粥样硬化、血栓形成除了是脂肪堆积的过程外，也是一个慢性炎症的过程。CRP 是动脉粥样硬化、血栓形成疾病的介导和标志物。

CRP 和 hsCRP 在化学本质上无区别，是同一种物质，只是检测方法的下限不同。CRP 主要用于细菌感染、各种炎症过程、组织坏死与组织损伤（如外科手术后）及其恢复期的筛选、监测、病情评估与疗效判断。hsCRP 主要用于诊断和预测心血管事件的发生、发展，个体的 hsCRP 基础水平和未来心血管病的发病关系密切。



心脏标志物的联合应用

许多心脏标志物不仅在心肌损伤时出现异常，而且在 HF 等其他心脏疾病时也出现异常，即一种心脏标志物并不仅仅在某一心脏疾病状态时才有异常变化，而一种心脏疾病状态时常常几种心脏标志物先后都有异常变化，并且分别从不同侧面反映了心脏组织损伤或功能改变的情况。

心脏标志物合理的联合应用有助于早期发现心脏疾病 (ACS、HF 等) 的患者，有助于使患者得到早期诊断和早期治疗，有助于监测病情，有助于估计患者的预后，有利于提高心脏标志物临床应用的敏感度和特异度。

临床应用问题

1. cTnI 各厂家抗体检测结果差异大的原因：

- ◇抗体不同；各种抗体针对不同的抗原决定簇
- ◇不同形式（游离或复合物形式）的 cTnI 对不同抗体的免疫反应性也各不相同
- ◇缺少标准化
- ◇干扰因子，例如异嗜性抗体、类风湿因子或血液循环中存在的肌钙蛋白自身抗体

2. 超敏肌钙蛋白（hs-cTn）检测的临床影响？

hs-cTn 指的是该检测方法在总不精密度 (CV) 小于 10% 的前提下，可以测量到 99% 分位或更低的数值。（第 99 百分位值：小于等于该水平的人数占正常人的 99%。确定方法：以 100 名正常人为例，对他们的 cTn 水平进行测定，将测得 cTn 数值按从小到大的顺序排列，第 99 个数值就是 99 百分位值。）

hs-cTn 和 cTn 都是检测同一种物质，只是能够检测更低的浓度。能够在出现症状后约 2 小时内检测到 cTn 上升。更早检测出心肌坏死，能够降低成本并提供更好的病患护理，可以更早将患者分诊到侵入性治疗策略或早期出院。

另一方面，敏感性增加的检测方法也将导致“轻微”心肌损伤引起 cTn 浓度略微上升的患者数量增加，它们并不总是与缺血性疾病有关。然而，有越来越多的证据表明这些过去无法检测的 cTn 略微上升在各种人群中都具有预后价值，包括一般社区以及患心力衰竭和 / 或稳定型冠心病的患者。

3. 在 ACS 中联合检测 cTn 和 NT-proBNP 有什么价值？

对于 cTn 水平正常的疑似 ACS 患者，风险分层欠精确，因为只能依靠临床和心电图异常。因为无论 cTn 状态如何，NT-proBNP 都能提供独立的预后信息，所以建议在 ACS 患者中进

行检测^[8]。这对于 cTn 正常的疑似 ACS 患者尤为重要,在这些患者中,NT-proBNP>474pg/mL 可以鉴别高危个体^[9]。

4. BNP 和 NT-proBNP 有什么差别?

BNP 和 NT-proBNP 分别指 proBNP 分裂产物的 C 端和 N 端。由于清除率不同,NT-proBNP 的半衰期更长。BNP 和 NT-proBNP 具有相当的诊断和预后性能。

5. NT-proBNP 检测的最佳时机是何时?

在入院后 4、12 和 24 小时进行连续检测有助于证实急性 HF 的诊断。NT-proBNP 水平的变化还可以预测出院后的治疗结果。

参考文献

1. 中国心血管病报告 2018, 国家心血管病中心。
2. French JK, White HD. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction, Heart. 2004 Jan;90(1):99-106.
3. Korff S1, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. Heart. 2006 Jul;92(7):987-93.
4. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), Journal of the American College of Cardiology, 2018, 2 (18):2231-2264.
5. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL Jr. Biology of the natriuretic peptides. Am J Cardiol. 2008 Feb 4;101(3A):3-8.
6. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2007 Dec 18;50 (25):2357-2368.
7. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail. 2008 Sep;10(9):824-839.
8. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Circulation. 2007;115(13):e356-375.
9. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL et al. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. J Am Coll Cardiol. 2008 Mar 25;51(12):1188-1195.

下期预告 乙肝血清标志物的临床应用

主编: 常立峻 副主编: 廉倩倩

编委: 徐海伟、张娜娜、何春燕、李大军、樊利卫、胥法伟、潘杨滨

本期撰稿人: 张金林



苏州长光华医生物医学工程有限公司

SUZHOU HYBIOME BIOMEDICAL ENGINEERING CO., LTD

地址: 苏州高新区锦峰路8号4号楼

Address: Building 4, No. 8, Jinfeng Road, Suzhou 215163, China

电话: 400 928 0111

Email: hybiome@hybiome.com www.hybiome.com

