

急性心肌梗死诊断的生物化学标志物研究进展

朱伟 综述 赵子彦 靳刚 审校

【摘要】 随着心脏介入技术和溶栓技术的提高,早期诊断急性心肌梗死变得至关重要,而早期诊断的关键是生化标志物的检测,包括早期标志物和心肌确定标志物的检测,现就诊断急性心肌梗死的生化标志物作一简述。

【关键词】 急性心肌梗死; 标志物

生化标志物在缺血性心脏病的诊断中占据重要地位,在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的诊断中更是必不可少。2000 年,美国心脏病学会和欧洲心脏病学会建议的心肌梗死诊断标准中,将检测到心肌损伤标志物,主要是心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)的异常变化作为诊断心肌梗死急性发病的必要条件。随着治疗技术的提高,挽救濒死心肌成为可能,早期诊断变得至关重要,而患者的早期诊断、病情监测、疗效观察、预后判断等都需要理想的生化标志物检测。美国临床生化科学院建议常规 AMI 诊断可应用两类生化标志物:一类是早期标志物(症状出现后 6h 内血中即有升高),另一类是确定标志物(症状出现后 6~9h 血中出现升高并持续数天,诊断心肌坏死的敏感性和特异性都较高)。现对诊断 AMI 的生化标志物作一综述。

急性心肌梗死的早期生化标志物

一般将 AMI 症状出现后 6h 内血中升高的生化标志物称为早期标志物。早期标志物的应用有助于 AMI 的早期诊断和早期治疗,阴性结果可用来早期排除 AMI。

1. C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP): CRP 是反映全身炎症和组织损害非常敏感的指标。血清 CRP 只产生于肝实质,由白细胞介素-6 调节^[1]。在青年志愿者血液中,CRP 血液浓度中值为 0.8 mg/L,其第 90 百分位数是 3.0 mg/L,第 99 百分位数是 10 mg/L,微小的刺激就可使肝细胞迅速合成 CRP,其血浆浓度 6h 就可达到 5 mg/L 以上,48h 左右达到高峰,可由不到 0.05mg/L 迅速达到 500 mg/L 以上。CRP 半衰期为 19h,并且任何条件下,其半衰期在患者和健康人中稳定,合成速度是影响其血液浓度的唯一决定因素,因此它直接反映了病理过程刺激 CRP 产生的强度^[2],如果合成增加的刺激因素完全停止,

则其血浆浓度迅速下降。所以,在缺血性心血管疾病中,血浆 CRP 检测成为早期诊断病理过程发生和停止的敏感标志物,但其缺乏心肌特异性。

2. 肌红蛋白(myoglobin, Mb): Mb 是一种相对分子质量为 18×10^3 的蛋白,在心肌坏死的早期释放入血循环,一般在心肌损伤发生后 1~2h 出现在循环血液中,峰值为 6~7h,24h 恢复正常^[3]。Mb 不是心肌的特异性指标,在骨骼肌疾病和肾功能损坏时,其血浓度也升高,但由于其灵敏度高,一般可用于阴性诊断,对于排除心肌梗死和再通后再梗死意义重大,多数学者认为检测 Mb 只在胸痛发作 6h 以内应用^[4]。但也有学者认为,在溶栓再通时,血流将坏死心肌中 Mb 迅速冲刷入血,其峰值提前,也可以在 6h 以后应用来判断溶栓后是否再通。

3. 心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP): H-FABP 是一组低分子量胞浆蛋白,广泛分布于哺乳动物的心肌、小肠、肝脏、脑、表皮等组织细胞中,各型均有组织特异性,可作为组织损伤的特异性诊断指标。H-FABP 是富含于心肌细胞中的一种小分子胞浆蛋白,H-FABP 含量在心肌中比骨骼肌高 10 倍,在肾脏、肝脏、小肠中含量也很低。Ghani 等^[5]的研究表明,H-FABP 在 AMI 患者中的均值为 59 $\mu\text{g/L}$,在不稳定心绞痛患者中的均值为 14 $\mu\text{g/L}$,前两者与健康者均值(4.3 $\mu\text{g/L}$)比较,有显著统计学意义,说明 H-FABP 与心肌损伤有很好的相关性。

4. 心肌球蛋白轻链-1(cardiac myoglobin light chain-1, CMLC-1): 肌球蛋白轻链是心肌的结构蛋白,具有组织特异性,由 2 条重链(MHC)和 2 条轻链(CMLC-1 和 CMLC-2)组成。正常时不能在血液检测到,在心肌受损、心肌细胞膜被破坏后释放到血液中。CMLC-1 的主要氨基酸顺序与其他横纹肌及平滑肌的肌球蛋白轻链不同,故利用其单克隆抗体测定血中 CMLC-1 具有较高的特异性和灵敏性,与肌球蛋白、骨骼肌、肌球蛋白轻链无交叉反应。AMI 时

作者单位:250062 济南,山东省医学科学院抗衰老研究中心(朱伟、赵子彦);100080 北京,中国科学院力学研究所(靳刚)

CMLC-1 的释放具有双向性^[6],发病后 4~6h 很快上升,逐渐到达峰值平台并持续超过 1 周。其早期升高是胞浆池中游离 CMLC-1 的释放,其后的峰值平台(4~7d)是肌原纤维崩解、固定形式存在的 CMLC-1 持续释放入血所致。在肾功能正常情况下,CMLC-1 可经肾很快清除,故心肌梗死后 CMLC-1 的持续升高是因为梗死心肌纤维中的 CMLC-1 的持续释放造成,而非血液中 CMLC-1 的积聚。

5. 肌红蛋白(Mb)/碳酸酐酶(carbonic anhydrase, CA)的比值:CA 仅存在于人类骨骼肌细胞中,不存在于心肌中,故血清 CA 水平不受心肌损伤的影响。用 Mb 和 CA 比值可以区别 Mb 来源于骨骼肌还是心肌。在 AMI 症状出现 2h 后该比值就升高,敏感性和特异性均高于 CK-MB,是早期诊断心肌损伤的理想生化标志物^[7]。

6. 糖原磷酸化酶 BB(glycogen phosphorylase isoenzyme BB, GP-BB):主要存在于心和脑中,心肌缺氧时释放入血。Rabilzch 等^[8]研究表明,胸痛开始后 2~4h 血浆 GP-BB 开始升高,8h 后达峰值,40h 恢复正常,是较好的早期标志物。

7. 白细胞介素-1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra):IL-1Ra 是白细胞介素 1 膜受体的竞争性抑制剂,调控炎症反应,其血清水平与炎症程度相关性良好,是早期的炎症性细胞因子,与炎症组织、坏死再灌注损伤、慢性动脉粥样硬化密切相关。IL-1Ra 是受循环中炎症介质刺激、由肝脏产生的急性反应期蛋白,局部有活性的单核细胞也可以产生。Patti 等^[9]研究显示,其血清浓度在 ST 段抬高的 AMI 早期升高(胸痛发生不到 1h 即有升高),特别是有前驱症状的心肌梗死,并且它的升高先于坏死指标和 CRP,其灵敏度也可能高于上述指标,在有前驱症状的患者或症状出现 3h 以内的患者,其灵敏度还会提高。由于 IL-1Ra 也会出现在于其他炎症反应和组织坏死,故其特异性不高。

8. 反映血栓形成的标志物:AMI 前期几乎都有血栓形成,对胸痛患者检测是否有血栓形成,有助于心肌梗死的诊断与治疗。反映血栓形成的标志物有:P-选择素、血栓前体蛋白(thrombus precursor protein, TPP)、可溶性纤维蛋白、血清淀粉样蛋白 A 等。(1) P-选择素:选择素家族是粘附分子中的一个系列,包括 P-选择素、E-选择素和 L-选择素。其中 P-选择素与血小板活化、粘附反应密切相关,并在白细胞与血小板和内皮细胞粘附引起的炎症反应中起决定性作用,与心血管疾病关系密切。在急性冠脉综合征发作患者的冠脉内一般都有粥样硬化斑块存在,一旦斑块破裂,内膜受损,即可启动凝血系统。一旦凝血酶形成,可反馈性诱导 P-选择素在活化的血小板和内皮细

胞的表达。据 Langford 等^[10]研究,胸痛发作 1h 和 3h 不稳定心绞痛患者,P-选择素水平分别为(361 ± 90) mg/ml 和(282 ± 56) mg/ml,显著高于健康人(177 ± 31) mg/ml ($P < 0.05$)。心肌梗死患者第 1d P-选择素浓度为 320~1458 mg/ml,明显高于不稳定心绞痛患者。因此,P-选择素是监测心肌梗死及不稳定心绞痛的重要标志物。(2) 血栓前体蛋白(TPP):TPP 是凝血酶作用于纤维蛋白原所产生的纤维蛋白单体彼此聚合形成的可溶性纤维蛋白多聚体,这些多聚体最后交联生成不溶性纤维蛋白,是血栓的一部分。TPP 结构上有特异的抗原决定簇,在纤维蛋白原和纤维蛋白的降解产物上均不存在,对急性血栓形成的诊断有较高特异性,因此对血栓性疾病的诊断有一定意义。Carville 等^[11]分析 GUSTO 干预研究结果,发现 AMI 患者 TPP 含量较对照组升高 4~20 倍,其对心肌梗死与心绞痛的鉴别有重要意义,尤其动态监测 TPP 对心肌梗死的诊断意义更大。由于 TPP 在血栓形成及堵塞 6h 显著升高,有利于早期诊断 AMI,及时进行溶栓治疗。(3) 可溶性纤维蛋白:是纤维蛋白单体与纤维蛋白原或纤维蛋白降解产物形成的可溶性复合物,在血栓前状态时其血浆浓度升高。其在血中出现表明促凝血纤维蛋白的激活,在 AMI 发生早期即可检测到。但心肌特异性差,可作为阴性诊断及病情的检测,以及配合其他特异性指标作早期诊断。(4) 血清淀粉样蛋白 A:血清淀粉样蛋白 A 为急性期反应蛋白,是血栓形成时粥样斑块脱落所致的标志物,其在血中出现较早,意义与 CRP 相似。

急性心肌梗死的确定标志物

心肌损伤的确定标志物一般指发病后 6~9h 血浆浓度增高并持续数天、对心肌损伤的敏感性和特异性都较高的生化标志物。目前公认的确定标志物为肌酸激酶同工酶 MB(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)和心肌肌钙蛋白。

1. CK-MB:CK-MB 主要存在于骨骼肌和心肌中,在心肌中含量占 CK 总量的 14%~42%。AMI 发病后 4~8h 升高,24h 达峰值,2~3d 恢复正常^[12]。主要应用测酶质量法测定,即利用 CK-MB 的抗原性,根据抗原-抗体反应测 CK-MB 酶蛋白浓度(单位为 μg/L),可以避免因蛋白失活造成的测酶活性误差。但是,依靠 CK-MB 不能检测到所有的心肌坏死,在猝死患者的尸检中经常显示微小的心肌坏死,而这些心肌坏死在例行的血清 CK-MB 检查中没有反映;另外,在不稳定心绞痛患者的冠脉旁路外科手术时,心肌活组织检查发现微血管血小板聚集和与之相关联的心肌坏死,但这些患者血清 CK-MB 没有升高。所以,血清 CK-MB 不升高不能排除微小心肌坏死^[13]。

2. 心肌肌钙蛋白:是目前公认的反应心肌坏死的金标准。cTn 是肌钙蛋白和原肌凝蛋白复合体连接细丝的亚单位,包括 cTnI、cTnT、cTnC 三种亚型。cTnT 和 cTnI 心肌特异性好,基于单克隆抗体的检验技术更提高了其特异性,由于能检测到微小的心肌坏死,使心肌梗死的概念得以更新,已作为临床胸痛患者首选的常规心肌坏死标志物检查。心肌中的 cTnC 与骨骼肌中的肌钙蛋白(cTnC)相同,没有心肌特异性,较少用于心肌损伤的检查^[13]。(1)cTnI 仅存于心肌中,心肌细胞坏死时释放到血液中。在 AMI 发病后 4h 可检测到升高,14~18h 达峰值,5~10d 恢复正常,是心肌细胞特异性标志物,其灵敏性及特异性均明显高于 CK-MB^[13]。在变异性心绞痛患者血中可检测到 cTnI 的升高,而没有 CK-MB 的升高,说明 cTnI 可检测到微小的心肌损伤。(2)cTnT 也是心肌的特异性标志物,在胚胎心脏,cTnT 和骨骼肌肌钙蛋白(TnT)同型表达,但在出生前期,骨骼肌同型表达受到抑制,成人骨骼肌中没有 cTnT,但也有报道在多发肌炎或慢性肾衰患者的前臂肌肉活检中有 cTnT 存在的证据^[14]。cTnT 性质与意义和 cTnI 相同,在 AMI 后出现时间、高峰时间基本与 cTnI 平行,研究表明 cTnT 特异性及灵敏性都差于 cTnI^[13]。

除上述两类指标以外,血肌酸、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肌动蛋白和白细胞计数等的测定,对心肌梗死的诊断、治疗也有一定意义。但是,理想的生化标志物需要有高度敏感性和特异性,心肌梗死后出现早且检测方便、持续时间长、检测周转短,目前的标志物都不能完全达到上述要求^[15],这就需要将早期标志物和确定标志物联合应用,以提高对患者诊断、治疗和病情监测的时效性和准确性。

参 考 文 献

- 1 Blake G, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(4 Suppl S): 37S-42S.
- 2 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 2003, 111(12): 1805-1812.
- 3 Malasky BR, Alpert JS. Diagnosis of myocardial injury by biochemical markers: problems and promises. *Cardiol Rev*, 2002, 10(5): 306-317.

- 4 de-Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, et al. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 studies. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(2): 238-244.
- 5 Ghani F, Wu AH, Graff L, et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 2000, 46(5): 718-719.
- 6 金叔宣. 心肌肌球蛋白轻链 对急性心肌梗死的诊断价值. *国外医学心血管病分册*, 2002, 29(1): 32-33.
- 7 郭玮, 潘柏申. 心肌损伤的其他早期生化标志物. *上海医学检验杂志*, 2000, 15(1): 11-12.
- 8 Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, et al. Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury. *Clin Chem*, 1995, 41(7): 966-978.
- 9 Patti G, D'Ambrosio A, Mega S, et al. Early interleukin-1 receptor antagonist elevation in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(1): 35-38.
- 10 Langford EJ, Wainwright RJ, Martin JF. Platelet activation in acute myocardial infarction and unstable angina is inhibited by nitric oxide donors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(1): 51-55.
- 11 Carville DG, Dimitrijevic N, Walsh M, et al. Thrombus precursor protein (TpP): marker of thrombosis early in the pathogenesis of myocardial infarction. *Clin Chem*, 1996, 42(9): 1537-1541.
- 12 康格非主编. 临床生物化学和生物化学检验. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 155-156.
- 13 Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(4 Suppl S): 31S-36S.
- 14 梁日初, 翁密霞. 心肌肌钙蛋白 早期诊断急性心肌梗死的价值. *中国现代医学杂志*, 2002, 12(16): 66-67.
- 15 Barron HV, Harr SD, Radford MJ, et al. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients > or = 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(6): 1654-1661.

(收稿日期:2004-07-12)
(本文编辑:郭霞)