

美国临床生化科学院检验医学实践指南:急性冠状动脉综合征和心力衰竭的生物标志物

鄢盛恺* (卫生部中日友好医院检验科,北京 100029)

编者按:

经美国临床生化科学院(NACB)授权,由卫生部中日友好医院检验科鄢盛恺研究员组织学者、专家翻译审定 2007 年 NACB 检验医学实践指南:急性冠状动脉综合征和心力衰竭的生物标志物(Robert H. Christenson 教授编辑)单行本。该指南包括前言及第 1~6 章共 7 部分内容,参加指南制定的专家阵容强大,分别从临床及检验角度对急性冠状动脉综合征和心力衰竭的生物标志物的检测与临床应用方面的问题进行了详细阐述与说明,是目前国内外在心血管疾病实验诊断方面的纲领性应用文件,不仅适合广大检验人员、临床医护人员学习使用,也非常适合相关仪器试剂生产厂商研发应用。本指南由罗丹、程歆琦、夏良裕、陈中、张麟、李江、尹志农、王永志、岑小鹏翻译,魏有仁、田亚平、鄢盛恺审校,最后由鄢盛恺统稿审定。本指南的翻译出版,不仅有助于我国检验人员和医护人员准确及时地诊断、处理

急性冠状动脉综合征和心力衰竭,对我国检验医学指南的编写与应用也有一定的借鉴作用。本刊特在本期全文刊发,以飨广大读者。



本指南中文翻译版经华盛顿特区美国临床生化科学院授权许可,其不对译文的准确性负责。

版权所有© 2009 美国临床生化科学院和卫生部中日友好医院。

* 通讯作者:鄢盛恺,1969 年生,研究员,研究生导师,主要从事临床心血管疾病的发病机制与实验诊断方面研究。E-mail: yanshengkai@sina.com。

前言

美国临床生化科学院关于在急性冠状动脉综合征和心力衰竭中应用生物标志物的检验医学实践指南

Robert H. Christenson, Ph. D.* (NACB 起草组主席)

美国临床生化科学院(NACB)于1999年7月发表了关于冠状动脉疾病心脏标志物应用的检验医学实践指南(LMPG)。自从这最初的文件问世以来,许多发表的研究成果和呈现的数据都显著地更新增加了心脏生物标志物的知识库。这些新知识已经从实质上扩展了1999年文件所推荐的生物标志物应用建议的范围,特别是要求增加关于生物标志物在心肌梗死之外扩展应用的建议。为了描述这些进展以及其在生物标志物临床应用方面的作用,NACB任命了LMPG委员会主席及成员,该委员会负责修订和扩展早期建议的全部事务,建立新的急性冠状动脉综合征(ACS)和心力衰竭(以下简称“心衰”)生物标志物应用的指南。LMPG的目的在于为ACS、心衰相关的心脏生化标志物的检测及诠释提供检验和临床指导,以及为患者治疗提供用于得出ACS生物标志物数据的床旁即时检验方法及程序。指南还包括与ACS和心衰之外的病因相关的生物标志物的应用说明。对于ACS指导原则,心电图非ST抬高的患者是主要的关注对象,因为心脏标志物对其诊断治疗具有重要的作用。指南的各部分包括一些用于临床的重要检验项目的检测建议。我们积极鼓励检验工作者与临床医生一道分享检验分析特征,有证据表明将检验分析特征提供给临床医生,有时可能会以意想不到的方式影响医生的决定。

指南及建议由6章组成。第1章:ACS时生物标志物的临床应用;第2章:ACS时生物标志物的检测;第3章:心衰时生物标志物的临床应用;第4章:心衰时生物标志物的检测;第5章:床旁即时检验(POCT)与管理;第6章:心脏生物标志物与其他疾病。每一章由一个写作小组负责,该小组是全体委员会的组成部分。此外,其他特别专家意见贡献了部分内容章节给写作小组,优化了指南的内容和质量。每一章以论点形式提出“问题”,并在各自章节特定结构中说明。指南章节采用这种格式的设计使读者容易找到所需内容,也为今后更新指南提供简便集中的程序。同时,章节的设计允许合适的检验医学和临床专业杂志分章出版。

合作者的参与对指南的发展和深化具有十分重要的作用。制订指南的团队包括:检验医学专家(Apple, Christenson, Wu), ACS心脏病学专家(Cannon, Jesse, Morrow, Newby, and Ravkilde), 心衰心脏病学专家(Jesse, Francis, Tang)。由于指南主要针对急诊病人,急救医学专家以Storow为代表参与。同时值得注意的是,所有指南委员会的检验专家和心脏病学专家在急救医学方面的检验和临床医学领域,都拥有重要的影响、知识和著作。为了进一步加强合作者参与,指南草稿修订稿被拟好并置于NACB互联网站以供讨论(<http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/DraftGuidelines/BioHearFailure/>)。在2004年10

月的Arnold O. Beckman会议上,LMPG草稿以及建议修改稿也曾经以“心脏标志物:建立指南及改进结果”为题目被提供给公众及合作者讨论。表1列举了各同意审查文件且为会议代表的合作者组织。ACS和心衰是世界性问题,因此合作者不仅限于美国。指南的检验章节是通过与国际临床化学与检验医学联合会(IFCC)中以Dr. Apple为主席的心肌损伤标志物标准化委员会合作完成。多位NACB委员会成员(Apple, Ravkilde, Newby)也是全球重新定义心肌梗死特别小组的成员。Dr. Allan Jaffe是该特别小组生化标志物分组的主席,是制定指南的重要参与者,并且是两个章节写作小组的成员。这种国际交流提供了具有重要价值的平台,便于同行及合作者间的讨论与参与。

虽然委员会相信指南中提到的心脏生物标志物检测的含义是广泛的、国际化的,但是在指南中,权衡设计、资金和提出一项合适的试验研究的指导建议,是非常复杂和逻辑上不可能。

指南适用于体外诊断试验,将用于检验医学专业人员和医护人员,作为诊断和治疗急性ACS与心衰病人的依据之一。在目前的LMPG内容中,没有涉及或支持家庭或自我监测方面的内容。患者的观点和价值,在参与指南形成中的角色是适当的,委员会中直接参与治疗的临床医生表示他们能够充分地代表患者。此外,几个护理组织,代表患者的观点,参与了文件的讨论。尽管没有患者被任命为指南委员会成员,但通过上文所列的互连网站,已经建立起一套有效的表达患者观点和立场的机制。进一步而言,AACC和NACB相信:通过类似在线实验室检验(网址:www.labtestsonline.org)的平台使患者了解实验室检验项目与信息,并促进与患者的互相交流,是十分关键的。

这些NACB指南的制定是非常严格的,然而它可能只包含用英语出版的文件内容。为了扩展建议的证据基础的特定的方法已被列举在每一章节,包括使用PubMed、EMBASE以及其他一些没必要公开的数据库。系统的方法被尽可能地应用,文件检索被设为尽量敏感以避免遗漏可能有益的相关文献,然后通过文献分类缩小范围增强特异性。每一章节的写作小组与知名专家进行沟通,以确保不遗漏重要证据。同时,如上文所述,特定专家被专门委任为特别写作小组成员,帮助确保指南制定的严谨性。最后,每项指南都已在同行互审的文献、临床医学和检验医学期刊上发表,以加强传播的广泛性,并通过合作者的观点保证文件严谨性。关于心脏生物标志物在其他临床和检验问题应用的部分,可查询以下网址:<http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines>。

由于指南为了用于检验医学与临床医学双方,每项建议

的科学数据的建议力度分级,是按照修改了的美国心脏病协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)的分级标准而制定的(总结如表 2)。对于每一项建议,以 I、II a、II b、III 描述指征,大写字母 A 到 C 描述证据的权重。指南所列证据的级别由全体起草委员会成员共同决定。任何关于证据定级的问题,都要进行详细讨论直到起草委员会全体成员达成一致意见。在每章的讨论部分,相对的益处、无法预料的后果与风险都会被考虑。在每项建议中,如果建议与支持证据有明显联系的部分,将在适当的临床与检验内容中被引用。

我们的目标是确保在指南中提供明确的毫不含糊的建议。为了达到这一点,有关建议在每一章相关部分的开始用粗体字母集中列出。不同的应用选项被提出以供适时选择。指南的应用需要与当地医生、其他医护人员,以及与每个地区的管理当局密切联系。与生产厂家合作以及与临床需求联系,对于指南的实行也是非常关键的。许多论点对于床旁

即时检验具有特殊意义,在床旁即时检验一章中,有多项建议是关于怎样确保适当检测的可行性以及监测与审核操作流程。指南中讨论了相关的费用问题,但因为牵扯许多当地赔偿政策以及国际资金问题,所以这一问题无法细化。

除了从 NACB 和 AACC 获得有限资金外,指南主要以志愿方式完成。因此,指南的制定独立于任何投资主体。所有 NACB 指南委员会和写作小组委员会特别成员可能产生的潜在利益冲突被列在以下网址:<http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ACS-Heart/heartpdf.htm>。

总之,指南的完成来源于最有力的证据,以及知名专家和专业组织的重要参与。除教育和普及之外,实现建议应该不会遇到太大障碍。每项建议应被视为关键的评述或审查标准。因此,这些指南代表了当前在 ACS 和心衰时应用生物标志物的最佳应用原则。

表 1 同意参加指南制定的合作组织及联系地址

健康护理研究与品质署(Agency for HealthCare Research Quality, 网址:www.ahrq.gov)
美国助理医师学会(American Academy of Physician Assistants, 网址:www.aapa.org)
美国重症护理学会(American Association of Critical Care Nurses, 网址:www.aacn.org)
美国职业保健护理学会(American Association of Occupational Health Nurses, 网址:www.aaohn.org)
美国心脏病学会(American College of Cardiology, 网址:www.acc.org)
美国胸内科医师学会(American College of Chest Physicians, 网址:www.chestnet.org)
美国急救医师学会(American College of Emergency Physicians, 网址:www.acep.org)
美国心脏病协会(American Heart Association, 网址:www.americanheart.org)
美国红十字会(American Red Cross, 网址:www.redcross.org)
黑人心脏病学专家学会(Association of Black Cardiologists, 网址:www.abcario.org)
美国病理学家学会(College of American Pathologists, 网址:www.cap.org)
美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, 网址:www.cdc.gov)
急诊护士协会(Emergency Nurses Association, 网址:www.ena.org)
美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, 网址:www.fda.gov)
ESC/ACC MI 意见一致性修订全球工作组(Global Task Force for Revision of ESC/ACC MI Consensus, 网址:建设中)
美国急救医学技师协会(National Association of Emergency Medical Technicians, 网址:www.naemt.org)
美国急救医疗医师学会(National Association of EMS Physicians, 网址:www.naemsp.org)
美国国立急诊医疗主任学会(National Association of State Emergency Medical Services Directors, 网址:www.nasemsd.org)
美国国立心肺和血液研究所(National Heart, Lung, and Blood Institute, 网址:www.nhlbi.nih.gov)
国立医学协会(National Medical Association, 网址:www.nmanet.org)
急救医学学会(Society for Academic Emergency Medicine, 网址:www.saem.org)
胸痛中心供应者学会(Society for Chest Pain Center Providers, 网址:www.sccpcp.org)
普通内科医学会(Society for General Internal Medicine, 网址:www.sгим.org)

表 2 修改后的 ACC/AHA 分级标准

分类:指征总结

- I 表示有证据且/或一致公认的特定检验程序或治疗是有用的和有效的。
- II 表示证据有矛盾且/或对检验程序和治疗的有效性/有效性存在意见分歧。
 - a、有证据或意见倾向于有用/有效。
 - b、有用性/有效性难以通过证据/意见确定。
- III 表示有证据且/或一致公认检验程序和治疗无用/无效,甚至在某些病例中可能有害。

证据权重

- A 通过大量随机或适当设计具有大样本病例的临床实验得到的数据。
- B 通过有限随机或适当设计的小样本病例实验或对观察纪录的认真分析所得到的数据。
- C 以专家协商一致作为主要基础的建议。

参考文献:

- [1] Wu A H, Apple F S, Gibler W B, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases [J]. Clin Chem, 1999, 45: 1104-1121.
- [2] Sox C M, Koepsell T D, Doctor J N, *et al.* Pediatricians' clinical

decision making: results of 2 randomized controlled trials of test performance characteristics [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2006, 160: 487-492.

(翻译:罗丹, 审校:魏有仁、鄢盛恺)

第 1 章

美国临床生化科学院检验医学实践指南:急性冠状动脉综合征的临床特征和生物标志物的应用

NACB 起草组成员:

David A. Morrow¹, Christopher P. Cannon¹, Robert L. Jesse², L. Kristin Newby³, Jan Ravkilde⁴, Alan B. Storrow⁵, Alan H. B. Wu⁶, Robert H. Christenson⁷*

1. Brigham and Women's Hospital, Harvard University, Boston, MA.
2. Medical College of Virginia, Richmond, VA.
3. Duke University Medical Center, Durham, NC.
4. Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark.
5. Vanderbilt University, Nashville, TN.
6. University of California at San Francisco, San Francisco, CA.
7. University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD. (* 地址: Director, Rapid Response Laboratories, University of Maryland School of Medicine, 22 S. Greene St., Baltimore, MD 21201. 传真: 410-328-5880; E-mail: rchristenson@umm.edu.)

NACB 委员会成员:

主席: Robert H. Christenson, Ph. D
Fred S. Apple, Minneapolis, MN; Christopher P. Cannon; Gary Francis, Cleveland, OH; Robert L. Jesse; David A. Morrow; L. Kristin Newby; Jan Ravkilde; Alan B. Storrow; Wilson Tang, Cleveland, OH; Alan H. B. Wu.

所有与指南编写委员会有关的企业见 AACC 网页: <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuidelines/PublishedGuidelines/ACSHHeart/heartpdf.htm>。

本文中观点仅为作者与委员所有,并不代表 NACB 和 IFCC 官方观点。NACB 是 AACC 的一个学术组织。

目录

- I. 急性冠状动脉综合征概述
 - A. 术语定义
 - B. 发病机制和治疗
- II. 生物标志物在急性冠状动脉综合征初步诊断中的应用
 - A. 心肌梗死的诊断
 1. 心肌坏死的生物标志物
 2. 最佳采血时间
 3. 心肌梗死的诊断标准
 4. 生物标志物用于心肌梗死诊断的补充说明
 - B. 早期危险分层
 1. 心肌损伤的生物标志物
 - a. 病理生理学
 - b. 与临床预后的关系
 - c. 决定限

d. 制定治疗策略

2. 利钠肽

a. 病理生理学

b. 与临床预后的关系

c. 决定限

d. 制定治疗策略

3. 炎症的生物标志物

a. 病理生理学

b. 与临床预后的关系

c. 决定限

d. 制定治疗策略

4. 缺血的生物标志物

5. 多项标志物方法

6. 其他新的标志物

III. 生物标志物在 NSTEMI 综合征治疗中的应用

A. 临床决定限的制定

1. 心脏损伤的生物标志物

a. 低分子量肝素

b. 糖蛋白 IIb/IIIa 受体抑制剂

c. 早期介入方案

2. 其他生物标志物

B. 最初诊断后生物标志物的检测

IV. 生物标志物在 STEMI 管理中的应用

A. 再灌注的非侵入性评估

B. 急性心肌梗死诊断后的生物标志物的检测

V. 参考文献

I. 急性冠状动脉综合征概述

A. 术语定义

急性冠状动脉综合征 (ACS) 是指由急性心肌缺血引起的一系列临床症候群^[1-2]。在美国,每年有大约 8 百万非创伤性胸痛的急诊患者,由于 ACS 患者发生心源性死亡及缺血性并发症的高危险性,因此需要将 ACS 患者从这些患者中鉴别出来^[3]。事实上,医务人员在对患者进行初步评估时,经常将症状与 ACS 一致但还没有确诊的患者称为疑似 ACS^[1]。如图 1-1 所示,根据 12 导联心电图的不同可将 ACS 患者分为两类。心电图上新出现 ST 段抬高者称为急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI); 而将 ST 段压低、T 波改变或没有心电图异常者称为非 ST 段抬高型 ACS (NSTEMI 综合征)。NSTEMI 综合征包含了不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心

心肌梗死 (NSTEMI)。这一分类也在伴随着临床上对于 STEMI 和 NSTEMI 综合征治疗方法上的不同而演变 (见 I B 章节部分)。不稳定型心绞痛和 NSTEMI 比较相近,其发病机制和临床表现相似,但严重程度不同^[1]。尤其是 NSTEMI 在局部缺血的程度和持续时间上与不稳定型心绞痛有区别,并能够引起不可逆的心肌损伤,这一结论已经通过心肌损伤标志物的检测得以证实^[4]。

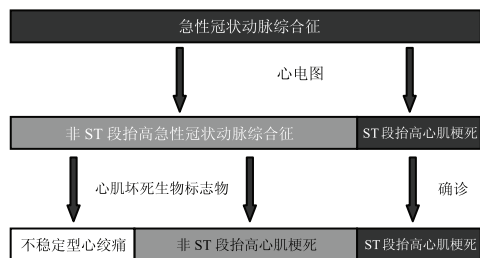


图 1-1 急性冠状动脉综合征分类

B. 发病机制和治疗

与贫血和高血压类似,ACS 是由不同病因引起的复杂的综合征^[5]。然而最常见的病因是冠状动脉粥样硬化伴随着粥样斑块的腐蚀和破裂,向血小板和凝血因子暴露出粥样斑块核心的促凝成分,最终促使冠状动脉内的血栓形成^[6-8]。大多数 ACS 患者的冠状动脉内血栓只引起局部或短暂的血管阻塞,导致冠脉缺血不伴有持久的 ST 段抬高 (不稳定型心绞痛或 NSTEMI)。余下的约 30% ACS 患者,冠状动脉内的血栓造成大血管的完全阻塞而发生 STEMI。抗血栓及抗血小板治疗主要用于防止冠状动脉血栓扩散和复发,这对于大多数 ACS 患者都是非常关键的^[1-2,10]。对于一些 STEMI 患者则应考虑即刻的再灌注治疗,包括溶栓和经皮冠状动脉介入治疗^[10]。相反,纤溶对于 NSTEMI 综合征患者是有害的^[1,11]。

除上文提到的 ACS 最常见发病原因外,其他的主要发病原因包括:(1)血小板破裂引起的急性血栓形成;(2)继发性机械性阻塞;(3)炎症;(4)继发性不稳定型心绞痛(如继发于严重贫血或甲状腺功能亢进);(5)痉挛(冠状动脉收缩)^[12]。通常这些因素不是孤立存在的。ACS 患者通常存在多种发病机制,因此他们可能会从不同的治疗方法中受益,正如单一个体,确定主导病因对于指导治疗是很有价值的^[12]。随着反映急性缺血性心脏病不同病理生理学的新的生物标志物的出现,它们作为非创伤性检查方法用于探索 ACS 的潜在病因和预后也在研究中^[13]。

与 ACS 不同的病理生理学相对应,不同病因引起的 ACS 死亡率和缺血性心血管事件的复发率也明显不同。因此,有效的危险分层和靶向治疗是当前对 ACS 患者进行临床处理的焦点^[14-15]。另外,明确诊断 ACS 的患者并早期治疗,能够减少心肌损伤的范围。因此,快速诊断并启动治疗也是处理此类患者的核心^[1]。由此,初步评估非创伤性胸痛患者的目的有两个方面:(a)判断患者症状与急性冠脉缺血的可能性;(b)判断患者再发心血管事件的可能性,包括死亡和再梗死^[1]。联合应用临床病史、体格检查、心电图和心脏生物标志物对于实现上述目的非常有价值。

II. 生物标志物在 ACS 初步诊断中的应用

A. 心肌梗死的诊断

应用生物标志物诊断心肌梗死的建议

I 级

1. 表现 ACS 症状的所有患者均应进行心肌坏死生物标志物的检测。(证据权重: C)

2. 患者的临床表现(病史和体格检查)、心电图应该与生物标志物相结合用于疑为 MI 的诊断。(证据权重: C)

3. 心肌肌钙蛋白是诊断 MI 的首选标志物,在无法测定心肌肌钙蛋白时,CK-MB 质量也是可以接受的替代标志物。(证据权重: A)

4. 患者入院即刻就应采血测定,然后根据临床情况进行一系列标本采集。对于大多数病人,应分别在入院即刻和 6~9 h 采血。(证据权重: C)

5. 存在 ACS 临床表现,伴有以下情况常提示 MI 伴有心肌坏死:(证据权重: C)

a. 出现症状后 24 h 内至少有 1 次心肌肌钙蛋白浓度超过参考人群的第 99 百分位数(总 CV < 10%) (观察心肌肌钙蛋白浓度的升高和/或降低有利于识别心肌损伤的时间)。

b. 连续两次 CK-MB 浓度超过性别特异参考人群的第 99 百分位数(CK-MB 浓度可升高和/或降低)。

II B 级

1. 症状发作 6 h 以内的患者,除心肌肌钙蛋白外,还应该考虑早期心肌坏死标志物。肌红蛋白是目前研究最广泛的用于早期诊断的标志物。(证据权重: B)

2. 如结合治疗策略,制定包含早期多次采血测定心肌坏死标志物在内的筛选方案是恰当的。(证据权重: C)

III 级

1. 总 CK、CK-MB 活性、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST/SGOT)、β 羟丁酸脱氢酶和/或乳酸脱氢酶不再被用为 MI 诊断的标志物。(证据权重: C)

2. 对于心电图呈现特征性异常的病人(如新的 ST 段抬高),在等待生物标志物结果的同时,不应耽误诊断和治疗。(证据权重: C)

1. 心肌坏死的生物标志物

心肌坏死时心肌细胞膜完整性被破坏,常伴有结构蛋白和其他细胞内大分子释放到心肌间质。这些心肌坏死的生物标志物包括心肌肌钙蛋白 I 和 T (cTnI 和 cTnT)、CK、肌红蛋白 (Mb)、乳酸脱氢酶等(表 1-1)。与其他可用的心肌标志物相比,心肌肌钙蛋白具有良好的灵敏度和组织特异性,是心肌损伤检测的首选标志物。急性、进展性或新发的 MI 诊断(无病理学证据)需要检查到生物标志物的典型升高和/或降低,并与心肌缺血引起的心肌损伤的临床表现(症状和心电图)相结合。MI 的诊断对于预后和治疗具有重要意义,因此所有疑为 ACS 的患者均应测定心肌标志物。本部分将讨论这些生物标志物的重要特性。

与 CK 相比,cTnI 和 cTnT 仅存在于心肌细胞中,可以由采用针对心肌亚型的抗原决定簇的单克隆抗体的检测方法进行检测^[16-19]。心肌肌钙蛋白优于其他生物标志物的优势在于已经通过了临床验证。骨骼肌损伤(如创伤或外科手术)^[16,20-21]引起的心肌肌钙蛋白假阳性者极少,当 CK-MB 正常或轻度升高时,心肌肌钙蛋白有助于鉴别心肌损伤^[16,22-23]。此外,血清 CK-MB 浓度正常而怀疑 ACS 的患者再发心梗的高危险性与其心肌肌钙蛋白浓度的升高之间的

关系,已经证实了在早期分类为不稳定性心绞痛的患者中,检测血循环肌钙蛋白的临床意义。众多研究中的一个例子见图 1-2^[24-26]。

当不能测定心肌肌钙蛋白时,第二最佳选择为 CK-MB (测定 CK-MB 质量)。尽管总 CK 是心肌损伤的一个敏感标志物,但由于其在骨骼肌中浓度很高,故特异性差。CK-MB 同工酶在心肌中的浓度明显高于骨骼肌,因此比总 CK 具有更好的敏感性和特异性。CK-MB 占骨骼肌总 CK 的 1% ~

3%,并在肠道、横膈膜、子宫和前列腺中少量存在,特异性可能会由于这些器官尤其是骨骼肌的严重损伤而降低。一些能够揭示 CK-MB 特异性升高和/或降低的测量方法对于保证其对于 AMI 诊断的特异性非常重要。当 CK-MB 升高而肌钙蛋白浓度低于第 99 百分位数时,应该寻找心肌损伤的替代标志物。CK-MB 质量测定具有更优的分析和诊断效用,明显优于活性测定。

表 1-1 急性冠状动脉综合征生物标志物的临床应用

生物标志物	分子量(g/mol)	心脏特异性	优点	缺点	持续升高时间
Mb	18 000	无	灵敏度高,阴性预测性高,用于 MI 早期检测及再灌注监测。	特异性低,受骨骼肌损伤和肾功能不全影响。坏死后经肾快速清除。	12 ~ 24 h
h-FABP	15 000	+	MI 早期检测	特异性低,受骨骼肌损伤和肾功能不全影响。	18 ~ 30 h
CK-MB 质量	85 000	+++	大量临床经验证明可检测再梗死。曾经是诊断心肌梗死的金标准。	特异性低,受骨骼肌损伤影响。	24 ~ 36 h
CK-MB 同工酶	85 000	+++	MI 早期检测	缺乏实用性/经验	18 ~ 30 h
cTnT	37 000	++++	高度的心肌特异性,可用于危险分层,检测 MI 时效长达 2 周。	不是心肌梗死早期标志物。监测早期再梗死时需要进行连续检测	10 ~ 14 d
cTnI	23 500	++++	高度的心肌特异性,可用于危险分层,检测 MI 时效长达 7 d。	不是心肌梗死早期标志物。监测早期再梗死时需要进行连续检测。没有分析参考标准。	4 ~ 7 d

初次升高时间: Mb, 1 ~ 3 h; CK-MB, 3 ~ 4 h; cTnT, 3 ~ 4 h; cTnI, 4 ~ 6 h。h-FABP: 心脏型脂肪酸结合蛋白。表格摘自: Christenson RH 和 Azzazy HME. Biomarkers of necrosis: past, present and future. In Morrow DA, ed. Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Clinical Management. New York: Humana Press, 2006.

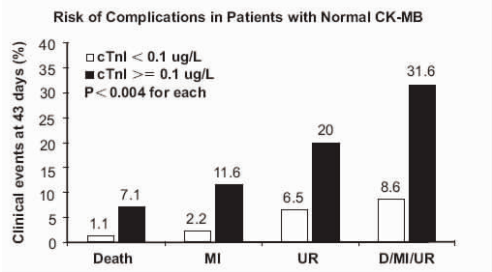


图 1-2 CK-MB 正常, cTnI (Dimension RxL, Dade Behring) 基线正常和升高的 NSTEMI 综合征患者死亡和再发缺血性事件的风险比较。如 II-B1 章节中所述, 此研究中所采用的临界值与检测方法相关。摘自 Morrow 等^[67]。UR: 紧急血运重建。

总 CK、乳酸脱氢酶和天门冬氨酸氨基转移酶在 MI 的诊断发展史上曾发挥过重要作用, 但由于对心肌损伤的特异性差, 而且出现了许多对于心肌坏死更具特异性的标志物, 它们已不再用作诊断 MI 的标志物。肌红蛋白在骨骼肌中的浓度较高, 与这些传统标志物一样具有局限性, 然而其分子量小, 心肌坏死时其血清浓度迅速升高, 故一直作为 MI 的早期标志物。临床研究显示肌红蛋白与另一特异性较高的心肌坏死标志物(如 cTn 或 CK-MB) 联合应用有助于 MI 的早期排除诊断^[27-28]。与单独使用某一种标志物相比, 联合应用包括肌红蛋白在内的多种标志物能够更加快速的确诊 MI 患者^[29-30]。目前, 随着临界值的应用和肌钙蛋白测定新方法灵敏度的提高, 肌红蛋白的这种潜在优势可能会减弱^[31]。CK-

MB 亚型也可以作为 MI 的早期标志物^[32], 但由于没有商品化试剂盒, 目前尚未应用。

2. 最佳采血时间

MI 生物标志物测定的最佳采血时间取决于标志物的性质和患者的因素(症状的开始和持续时间以及发生 ACS 的概率)。CK-MB 在心肌损伤后 3 ~ 4 h 开始升高, 48 ~ 72 h 降至正常范围(图 1-3)。cTn 升高的时间与 CK-MB 类似, 但持续时间长, cTnI 可持续 4 ~ 7 天, 而 cTnT 可达 10 ~ 14 天。最初释放的心肌肌钙蛋白存在于胞质中(3% ~ 8%)。随着心肌肌丝的不断降解, 肌钙蛋白不断缓慢释放形成这一动态曲线^[33]。相反, 肌红蛋白在肌细胞损伤后 1 h 即开始升高, 12 ~ 24 h 恢复正常。

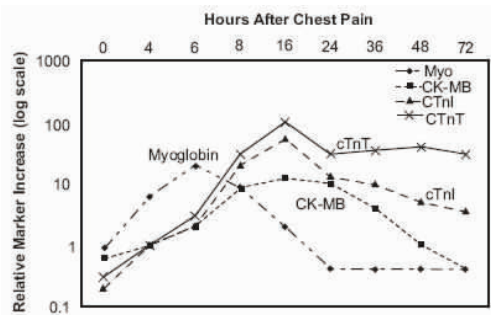


图 1-3 肌红蛋白、CK-MB、cTnI、cTnT 释放时间图。经 Christenson RH, Azzazy HME 授权, 摘自: Biomarkers of necrosis: past, present and future. In Morrow DA, ed. Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Clinical Management. New

York; Humana Press, 2006.

根据这些动力学表现,血清 CK-MB 和心肌肌钙蛋白浓度的瞬时性升高通常不支持心肌坏死的过早期(1~3 h)检测,这些标志物直至 MI 发作的 6 h 或以上才会达到最佳的灵敏度^[34-36]。准确判定症状发作的时间有赖于患者的主诉,然而这在临床上非常困难^[10]。因此对于大部分患者,应在入院即刻及入院 6~9 h 后(除非能够确定症状发作时间)采血以提供充分的 MI 诊断敏感性。随着肌钙蛋白测定方法学性能的提高,对于大部分患者,在症状发生后 6~9 h 测定肌钙蛋白有望得到最佳的敏感性。对于首次肌钙蛋白阴性而又中度或高度怀疑 ACS 的患者,或缺血症状再发的患者,应考虑在 12~24 h 后重复测定。无 ST 段抬高的患者,这种在症状出现 8 h 时连续测定能够将心肌损伤患者的诊出比例由 49% 提高到 68%,大大提高了危险评估的准确性^[37]。更加频繁的早期测定肌钙蛋白和/或 CK-MB,尤其是联合肌红蛋白,被认为是提高心梗早期诊断和有利于早期启动治疗的途径^[38-39]。一些临床研究显示这一策略对于 MI 的快速排除具有价值^[40],特别是每隔 2 h 重复测定来了解这些坏死标志物的变化^[41-42]。

3. MI 的诊断标准

作为与心肌缺血相一致的临床综合征的一部分,心肌坏死生物标志物的检测对于急性、进展性或新发 MI 的诊断是必需的。生物标志物的测定结果必须与病史及心电图等临床信息相结合,判断其升高是由于心肌坏死还是其他原因造成^[4,43]。心肌肌钙蛋白的组织特异性不应与损伤机制的特异性相混淆(如 MI 与心肌炎)^[44-45]。当心肌肌钙蛋白浓度升高而又缺乏心肌缺血的证据时,应仔细寻找是否存在其他引起心肌损伤的原因。

心肌肌钙蛋白浓度升高定义为浓度超过参考人群的第 99 百分位数。关于分析方法的评估和性能的建议在单独的指南中已有描述(见第 2 章 ACS 时生物标志物的检测)。在整个临床事件中如果有一次心肌肌钙蛋白的峰值超过这一决定限,即预示着心肌坏死的可能。同样,CK-MB 的诊断界值定义为性别特异参考人群的第 99 百分位数(不精密度可接受的情况下)。CK-MB 的组织特异性低于心肌肌钙蛋白,因此推荐在大多数情况下连续两次 CK-MB 浓度超过诊断界值被认为是心肌坏死较充分的生化证据。总 CK 不推荐用作 MI 的诊断。然而在只能测定总 CK 而无法测定心肌肌钙蛋白或 CK-MB(质量或活性)时,总 CK 的诊断界值推荐为特异参考人群上限的 2 倍以上。CK-MB 或总 CK 的升高和/或下降将为 AMI 的诊断提供辅助信息。另外,对于心肌肌钙蛋白水平在 10% CV 和第 99 百分位数之间,以及潜在的慢性增高(例如肾衰),应用升高和/或下降模型通常有助于急性发作患者的鉴别。

4. 生物标志物用于 MI 诊断的补充说明

本指南及其他指南中推荐的 MI 诊断标准^[4]以能够可靠检测到心肌坏死(如果由心肌缺血引起)构成 MI 这一原则为基础。随着更加灵敏和特异的心肌坏死生物标志物(如心肌肌钙蛋白)的出现,我们能够检测到更加微小的心肌损伤^[46]。未来不断改进的心肌肌钙蛋白检测方法会使得这一限度变得更低。冠脉缺血动物模型组织学研究显示心肌细胞释放 CK 是在细胞坏死的情况下发生的,而不是可逆的心

肌细胞损伤。相反,在此项研究中肌钙蛋白的数据较为混杂^[47]。在缺血动物模型中观察到 cTnI 和 cTnT 升高,但并没有看到不可逆性心肌细胞损伤的组织学证据^[48]。造成此结果的原因可能有两种:(1)所有此类研究中,由于显微镜检查的局限性使得不能看到一些微小的片状坏死;(2)心肌细胞膜的可逆性损伤导致其细胞质内的心肌肌钙蛋白释放^[49]。然而,基于目前得到的证据,现有的指南均反映目前占优势的、意见一致的观点^[43],那就是任何确实的可检测到的心肌肌钙蛋白升高都是异常的并极可能表示存在心肌坏死。委员会支持进行更多的调查,从而确定当前或未来几代的心肌肌钙蛋白检测方法是否能够在非梗死性缺血引起的不可逆损伤发生期间检出该种蛋白的释放。

不推荐测量两种以上心肌坏死的特异标志物(如心肌肌钙蛋白和 CK-MB)来确诊心肌梗死,这不是必需的。在 MI 治疗过程中连续测定 CK-MB 为治疗提供相关信息在 IV-B 中讨论。在某些情况下与心肌肌钙蛋白联合应用,测定心肌坏死的早期标志物是恰当的(见 II-A1)。

尽管心肌坏死的生物标志物在 AMI 确诊中具有非常重要的作用,但其他的诊断方法对于 AMI 的临床治疗仍然是重要的。尤其是心电图急性 ST 段抬高结合典型的临床症状对于 STEMI 具有非常高的阳性预测值,并应该立即启动用于冠脉再灌注的适当治疗^[10]。症状发作 6 h 内就诊的患者,可能检测不到心肌标志物浓度升高。但是因为及时的治疗同 STEMI 的预后密切相关,所以患者应该尽早治疗,而不应等待生物标志物的检测确认。

B. 早期危险分层

应用生物标志物进行 ACS 危险分层的建议

I 级

1. 疑为 ACS 患者,应该根据临床症状、体征、心电图和生物标志物进行早期危险分层。(证据权重: C)

2. cTn 是进行危险分层的首选标志物,如果可行,所有疑为 ACS 患者均应进行 cTn 的检测。临床症状符合 ACS 的患者, cTn 峰值超过正常参考人群的第 99 百分位数,将预示其病死和缺血事件再发率的危险增加。(证据权重: A)

3. 应在患者入院即刻并根据临床实际情况在入院后进行一系列采血。对于大多数患者,应在入院即刻和入院后 6~9 h 进行采血测定。(证据权重: B)

II A 级

1. 除 cTn 外,测定高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)对于 ACS 患者进行危险评估也是有帮助的。根据上述危险分层进行的治疗收益尚不确定。(证据权重: A)

2. 除 cTn 外,测定脑型(B 型)利钠肽(BNP)或 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)对于 ACS 患者进行危险评估也是有帮助的。根据上述危险分层进行的治疗收益尚不确定。(证据权重: A)

II B 级

1. 除 cTn 和心电图以外,对于心肌缺血可能性低的患者,测定心肌缺血标志物有助于排除 ACS。(证据权重: C)

2. 除 cTn 以外,测定多种标志物(包括 2 个或多个病理生理学不同的生物标志物)有助于加强 ACS 患者的危险分层。BNP 和 hs-CRP 就是为此研究最多的生物标志物。根据多种生物标志物进行治疗的收益尚不确定。(证据权重: C)

3. 因为与治疗策略密切相关,早期重复测定 cTn(如入院后 2~4

h)是适当的。(证据权重: C)

Ⅲ级

1. 对于低度怀疑 ACS 的患者,心肌坏生物标志物不应做为常规筛查。(证据权重: C)

1. 心肌损伤的生物标志物

a. 病理生理学

外周循环中存在心肌肌钙蛋白则提示心肌损伤(见 II-A1 章节部分)。心肌肌钙蛋白升高与 ACS 的其他病理生理相关性已经在一些临床研究中得到证实。从临床试验中征集的 NSTEMI 综合征患者其血管造影的数据显示心肌肌钙蛋白浓度越高,心肌损伤越复杂越严重,越容易见到血栓,冠状动脉内血流受损越严重^[50-53]。另外,心肌肌钙蛋白升高与心肌组织受损或微循环灌注有关,并可能由此反映血小板聚集引起的血栓进入到冠状动脉远端^[52]。此外,心肌肌钙蛋白浓度增高与冠脉成形术后预后不良有关,包括由于远端微血管阻塞引起的慢血流现象(即所谓的“无复流现象”)^[54]。ACS 病理生理学的不断阐明,已经揭示微栓塞形成和微血管阻塞可能是不良预后的重要因素^[55]。因此,微栓塞形成与心肌肌钙蛋白释放之间的外在关系至少部分基于心肌肌钙蛋白与再发心肌梗死事件之间的紧密联系^[52]。

b. 与临床预后的关系

如检测到 CK 则预示着心肌坏死的存在,这已被确定为 ACS 患者评估中的重要预后因素^[56]。另外,血中心肌坏死生物标志物浓度与短期和长期死亡率成等级相关^[57-58]。尤其是 NSTEMI 综合征患者,入院后 CK-MB 浓度与 30 天死亡率成等级相关,CK-MB 浓度低于参考范围上限者其 30 天死亡率为 1.8%,CK-MB 浓度为参考范围上限 1~2 倍者其 30 天死亡率为 3.3%,而 CK-MB 浓度大于参考范围上限 10 倍者其 30 天死亡率为 8.3%^[58]。随着心肌肌钙蛋白浓度的检测,扩大了可检测到的心肌损伤的范围,因此也增强了临床危险评估的能力^[24]。基于超过 26 个研究中的结果,包括临床试验和群体队列观察性研究,心肌肌钙蛋白被证实是 ACS 患者有效而独立的死亡和再梗死危险因子^[26]。综合这些研究数据,对于可疑 NSTEMI 综合征患者,心肌肌钙蛋白浓度升高者死亡和再梗死的发生率是心肌肌钙蛋白浓度正常者的 4 倍(图 1-4)^[26,59-60]。对于 STEMI 患者,心肌肌钙蛋白浓度的升高也和高的短期死亡率密切相关^[61-62]。

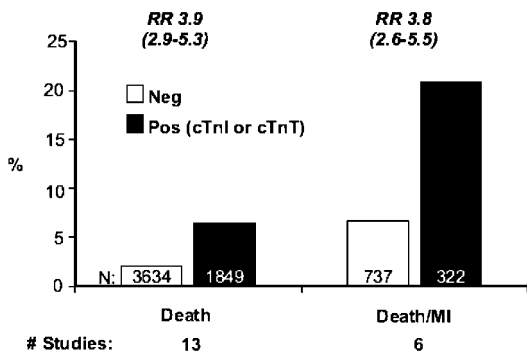


图 1-4 根据 cTn 检测结果对疑为 ACS 的患者发生 MI 或死亡的危险分层。经 Braunwald E 等授权,摘自: American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for

the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 970-1062.

从测定心肌肌钙蛋白获得的预后信息是独立的,同时与其他重要的临床危险因素(如年龄、ST 段变化幅度及心衰)互补^[57,61,63-66]。CK-MB 正常的患者,心肌肌钙蛋白浓度升高的高危险性也是非常明显的^[67]。因此心肌肌钙蛋白是疑为 ACS 患者危险评估的首选标志物。cTnI 和 cTnT 对于 ACS 患者危险评估的价值是相似的^[26,28]。

c. 决定限

随着心肌肌钙蛋白测定商品试剂盒的改进,其测定灵敏度也不断提高,心肌肌钙蛋白浓度轻度升高所具有的潜在预后意义获得了更广泛的临床应用。目前一致推荐将正常参考人群的 99 百分位数确定为心肌肌钙蛋白和 CK-MB 的正常上限^[69]。关于这一界值的确定和分析方法的性能将在本指南的第 2 章 ACS 时生物标志物的检测中讨论。

对具有 ACS 病史的患者进行的临床研究显示,能够检测到心肌肌钙蛋白的患者其再发心血管事件的风险明显高于肌钙蛋白阴性的患者^[66,70]。例如,在 TACTICS-TIMI18 研究中,使用 0.1 μg/L (CV 20%) 作为 99 百分位数,cTnI 基线浓度瞬间高于 0.1 μg/L 者其死亡和再梗的概率是 cTnI 浓度低于 0.1 μg/L 者的 3 倍以上^[66]。在其他两个独立的研究 (OPUS-TIMI 16 和 FRISC II)^[70-71] 以及一个社区研究^[72] 中,也证实了心肌肌钙蛋白浓度轻度升高对于预后判断的意义。特别是在该社区研究中,根据 cTnI 峰浓度:阴性 (<最低检测限);低 (≥最低检测限, < 第 99 百分位数, 10% CV);中 (≥第 99 百分位数, 10% CV 至 < 厂家建议的 MI 诊断界值);高 (≥厂家提供的 MI 诊断界值),将胸痛患者分为上述 4 组。研究显示,与 cTnI 阴性组比较,半年死亡率逐步增加,在低 cTnI、中 cTnI 和高 cTnI 组,其危险率和 95% 可信区间分别为 2.5 (1.4~4.4)、3.9 (2.3~6.8) 和 6.1 (4.2~8.7) (如图 1-5)^[72]。随着将来分析方法性能的提高,低水平心肌肌钙蛋白浓度与 ACS 预后的关系还需要继续详细评估。

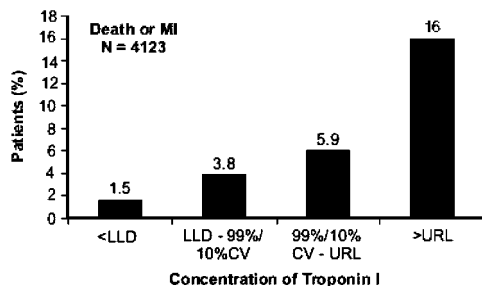


图 1-5 怀疑为 ACS 的胸痛患者中 cTnI 低水平升高对预后的影响。摘自 Kontos 等^[72]。URL: 厂家提供的参考范围上限。

d. 制定治疗策略

心肌肌钙蛋白指导医生选择针对 ACS 患者的个体化治疗方法方面的研究较为充分,将在 III A 部分讨论。

2. 利钠肽

a. 病理生理学

BNP 和 NT-proBNP 是心肌细胞响应心室壁压力的增加而释放的^[73]。心室壁的压力与心室的直径与跨壁压正相关,与心室壁的厚度负相关。因此,透壁性梗死后由于左心室重塑造成的直径和内压增加,或作为最初缺血损伤的后果,可能造成 AMI 患者利钠肽升高。另外,心室壁松弛及相应的心室舒张功能障碍也是心肌缺血、心绞痛和 ST 段改变的一个早期并发症。这一病理生理学特点以及 BNP 和 NT-proBNP 与不稳定性心绞痛患者死亡率的密切关系亦支持这一假说,即无心肌坏死时,心肌缺血也能够引起 BNP 的释放^[74]。

一些证据也支持这一观点,即心肌缺血可能是 BNP 合成和释放的强有力的刺激因子。在心梗的实验模型中,梗死组织和其周围的缺血但仍存活的心肌组织,BNP 基因转录均加强^[75]。缺氧同样能够引起 BNP 的释放^[76]。冠心病患者运动后早期 BNP 升高,BNP 升高的幅度与缺血的范围成比例,缺血范围用 SPECT 评估^[77]。在简单的冠脉成形术后,即便心室充盈压力保持不变,BNP 也瞬间升高^[78]。总之,这些

数据能够合理的解释 BNP 和 NT-proBNP 与不稳定性心绞痛和左心室收缩功能正常患者死亡率的密切关系。

b. 与临床预后的关系

目前共有超过 10 个研究显示 BNP 和 NT-proBNP 与 ACS 患者预后密切相关(表 1-2)^[79-89]。透壁性梗死后,血浆 BNP 浓度迅速升高,24 h 达峰值,峰浓度与梗死面积成比例^[90-91]。部分患者,尤其是最终发展为严重心衰的患者,5 天后可能会出现第 2 个峰值,可能反映不利的心室重建^[92]。急性心梗的患者 BNP 和 NT-proBNP 浓度越高,病死或心衰的可能性越大,并独立于其他的预后性变量(包括左心室射血分数)^[80-81,83,93-94]。高危险性的不稳定性心绞痛患者,BNP 和 NT-proBNP 浓度也升高^[83-84,95]。测定 1 600 多个 NSTEMI 综合征患者平均入院后 40 h 的 BNP 浓度,BNP 浓度与短期和长期死亡率具有非常明显的级别关系^[83]。死亡率由 BNP 浓度低于四分位数患者的 1% 增加到 BNP 浓度高于四分位数患者的 15% ($P < 0.001$)^[83]。这一研究结果被多个有关 BNP^[83-84] 和 NT-proBNP^[85-86,89] 的研究所确证,包括临床实验以及群体队列观察性研究(图 1-6)。

表 1-2 ACS 患者中 BNP 和 NT-proBNP 相关研究小结

作者,年	研究类型	研究对象	标志物	随访时间	结论
Arakawa 等,1996 ^[79]	观察	70	BNP	18 月	未报告 RR,入院 BNP 水平与死亡率独立相关
Darba 等,1996 ^[183]	观察	75	BNP	20 月	BNP 每升高 10 pmol/L,死亡 OR 增加 7.3 (1.9 ~ 10.1)
Richards 等,1998 ^[81]	观察	121	NT-proBNP	24 月	BNP 水平在中位数上下的 RR 为 5.9 (1.8 ~ 19)
Crilly, Farrer 等,2001 ^[184]	观察	133	BNP	1 年	一年内死亡患者的 BNP 水平更高(675 vs 365 pg/ml)
de Lemos 等,2001 ^[83]	RCT 的子项目 (OPUS-TIMI 16)	1 698	BNP	10 月	NSTEMI 患者中 BNP 水平在最高四分位数以上者与最低四分位数以下者的死亡率 RR 是 12.5。在不稳定型心绞痛患者中为 7.9。
Jernberg 等,2002 ^[86]	观察	755	NT-proBNP	4 年	BNP 水平在最高四分位数以上者与最低四分位数以下者的死亡率 RR 是 26.6。
Omland 等 2002 ^[87]	观察	405	NT-proBNP	52 月	NSTEMI 患者中 BNP 水平在中位数上下的 RR 为 5.6,在不稳定型心绞痛患者中为 3.0。
Omland 等,2002 ^[85]	RCT 的子项目 (TIMI 11B)	681	NT-proBNP	6 周	死亡患者 BNP 基线水平高于存活者(299 pmol/L vs 138 pmol/L)。
Morrow 等,2003 ^[84]	RCT 的子项目 (TACTICS-TIMI 8)	1 676	BNP	6 月	早期未行介入干预治疗患者 7 日(2.5% vs 0.7%) 和 6 月(8.4% vs 1.8%) 死亡率增加。
Jernberg 等,2003 ^[88]	RCT 的子项目 (FRISC II)	775	NT-proBNP	2 年	BNP 水平在最高三分位数以上者与最低三分位数以下者的死亡率 RR 是 4.1 (介入治疗) 和 3.5 (保守治疗)。
James 等,2003 ^[89]	RCT 的子项目 (GUSTO IV)	6 809	NT-proBNP	1 年	BNP 水平在最高四分位数以上者与最低四分位数以下者的死亡率 RR 是 10.6
Richards 等,2003 ^[94]	观察	666	BNP/ NT-proBNP	3 年	BNP 水平高于中位数患者中射血分数 <40% 与 ≥40% 者 RR 分别为 3.6(2.5 ~ 53) 和 4.9 (2.9 ~ 8.2)。
Heeschen 等,2004 ^[97]	RCT 的子项目 (PRISM)	1 791	NT-proBNP	30 天	NT-proBNP >250 pg/ml 的患者 30 天死亡或者发生 MI 的 RR 为 2.68 (1.66 ~ 4.34)。

OR: odds ratio, 优势比; RCT: randomized clinical trial, 随机临床试验; RR: relative risk, 相对危险度。

尽管 ACS 患者血浆 BNP 和 NT-proBNP 浓度与年龄、性别、肾功能不全、左心室功能障碍、临床确诊心衰、心肌坏死和严重冠心病等密切相关,但是对于生物标志物与病死率的关系是独立于其他临床危险因素的^[87,96]。重要的是,BNP 和 NT-proBNP 能够鉴别无收缩功能障碍或心衰症状的死亡和心衰风险的患者,并作为心肌肌钙蛋白的补充,提供预后信息^[84,89]。

c. 决定限

用于评估 ACS 时,血清 BNP 和 NT-proBNP 浓度与短期和长期死亡率成等级相关^[84,89]。因此,血浆 BNP 和 NT-proBNP 浓度含有关于风险大小方面的信息,应该被临床医生所重视。为方便临床使用,已经通过 2 种 BNP 检测方法验证得出了将 80 pg/ml 作为临床高度怀疑 ACS 的决定限,该决定限同样可用于类似校准方式的其他检测方法(如图 1-7)^[84]。因此,在临床研究中,研究和验证特定检测方法的循

证方式是可能的。然而,特异性界值可能不能延伸到其他方法。临床研究中也评价了 NT-proBNP,不同研究衍生了各自的界值,但都没有经 ACS 患者验证。委员会鼓励进行额外的研究来评估 BNP 和 NT-proBNP 对于 ACS 患者最佳的决定限,包括评估整合多个决定限的方法,将 ACS 患者分为低、中、高危险,以及与年龄和性别有关的决定限。与用于呼吸困难诊断评估相比,不同的决定限于 ACS 患者的危险分层是可能的,用于预测 ACS 预后的决定限将在疑为 ACS 的多种不同患者的研究中细化。影响 BNP 和 NT-proBNP 决定限选择和报告的分析方法将在单独的指南 (Analytic Issues in Heart Failure Biomarkers) 中详细讨论。推荐 BNP 和 NT-proBNP 常规用于 ACS 患者风险评估之前,还需进一步研究。

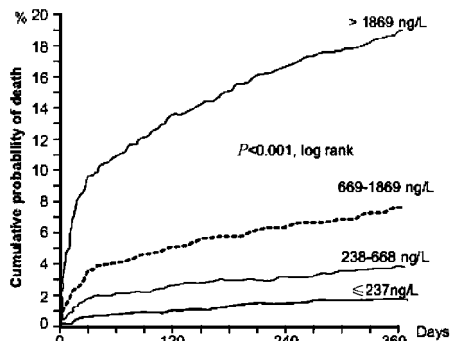


图 1-6 NSTEMI 综合征患者死亡风险与其 NT-proBNP (Elevys 2010, Roche 诊断公司) 浓度四分位分层的关系经 James 等授权^[89]。

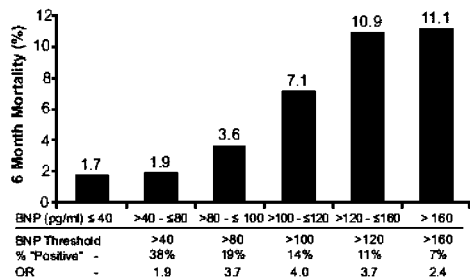


图 1-7 BNP (Triage, Biosite) 浓度为 40 ~ 160 pg/ml 的患者死亡危险分层。表格下方的似然比和 χ^2 统计是基于此范围低限二分位的 BNP 结果。Morrow 等授权^[84]。

是否存在最佳的测定时间还需要进一步的研究。入院即刻、症状发作 24 h 内或 2 ~ 5 天后测定 BNP 或 NT-proBNP 均有预测价值^[83]。然而,利钠肽的浓度在入院后随着时间的改变而改变,因此其与临床风险之间的关系也可能随着采血时间的变化而变化。连续监测能够提供更多反映患者当前危险度及治疗情况与心室重构效果等方面的信息^[97-99]。

d. 制定治疗策略

针对性治疗在降低 ACS 后 BNP 或 NT-proBNP 增高的患者相对风险的效果的评价还很少。有两项研究评估了 BNP 或 NT-proBNP 是否有利于识别 ACS 后早期进行冠脉血管重建(早期侵入策略)的患者。第一项研究中,BNP 浓度增高的患者与 BNP 浓度 < 80 pg/ml 患者相比,两者从早期介入治疗中的受益是相似的^[84]。第二项研究中,NT-proBNP 浓度极高

的患者,从早期介入治疗中的受益是非常明显的^[88]。另一项研究中通过对 NT-proBNP 升高的患者非随机化的进行血管重建或未进行血管重建,也证实了上述观察结论^[100]。一个研究显示,对 BNP 浓度升高的患者进行强化他汀类药物治疗有助于显著降低死亡率和心功能不全的发生^[101]。

与 cTn 不同,虽然尚无利钠肽与特异性治疗策略之间相互作用的确切数据,BNP 和 NT-proBNP 确实有助于进行全球危险评估并可能帮助制定临床治疗策略。例如,肌钙蛋白阴性、BNP 或 NT-proBNP 浓度较低的患者,其死亡率也较低,因此这些患者可以进行侵入性较低的治疗^[102]。对于 BNP 和 NT-proBNP 的研究结果显示,利钠肽在 ACS 发生后随时间推移降低至较低水平与良好的疗效相关,因此提升了利钠肽用来作为一种监测预防干预反应的工具的可能性。

3. 炎症生物标志物

a. 病理生理学

已有多项研究关注于作为斑块危害的主要刺激物的各种炎症因素^[103]。炎症过程参与最初的动脉粥样硬化形成,其结果是损伤血管内膜,同时促进中间的和成熟的粥样斑块的形成。最后,炎症细胞和炎症介质参与形成具有保护作用的纤维帽,纤维帽使粥样斑块核心的高凝成分与血液循环中的血小板和凝血因子分离^[104-105]。但是一些炎症反应的调节物质,包括急性反应蛋白、细胞因子、细胞粘附分子,被认为是初次动脉粥样硬化血栓形成事件和初次发作后再发的潜在危险指示因子^[106]。作为典型的急性时相反应蛋白,C-反应蛋白(CRP)已经成为许多临床研究的焦点^[107]。

ACS 中的很大一部分患者能够检测到炎症生物标志物(如 CRP、血清淀粉样蛋白 A、髓过氧化物酶和白细胞介素-6 (IL-6) 的浓度升高,包括那些没有发生心肌细胞坏死的患者^[107-112]。在 ACS 期间,循环炎症标志物的升高似乎是病灶炎症进程加强、易损斑块不稳定的一种表现。但是,炎症标志物与 ACS 风险的关系还没有被最终确定。作为炎症对心肌坏死反应的结果,CRP 必定升高^[113]。然而,研究显示,ACS 进程中 CRP 和 IL-6 升高但并没有心肌细胞坏死,这驳斥了这些炎症标志物的升高仅仅是对心肌细胞坏死反应的观点^[107,109-110]。CRP 被认为是动脉粥样硬化性血栓形成潜在的直接参与者,而不是旁观者。CRP 促进单核细胞对 LDL 胆固醇的摄取,诱导组织因子的产生,活化动脉斑块内的补体,刺激粘附分子的表达,并通过单核细胞上的 CRP 受体聚集单核细胞^[103]。然而,由于缺少实验数据,CRP 作为潜在炎症介质的作用还需要进一步探讨^[114]。鉴别 ACS 患者炎症反应的临床重要性与其个体内在因素的关系较小,而与易脆性斑块的普遍存在^[115]和患者对炎症刺激的特异性反应关系密切^[116]。

b. 与临床预后的关系

目前已经有超过 12 项临床研究证实无论是在 ACS 入院即刻还是出院时测定 hs-CRP,都对患者的预后具有预测能力(表 1-3)。限于 STEMI 患者的数据较少,在某一队列研究中,CRP 浓度升高的患者发生急性 MI 并发症(心脏破裂、左心室室壁瘤及 1 年内死亡)的可能性增大^[117]。然而,在至少 9 个研究中,多变量分析显示 hs-CRP 是 NSTEMI 综合征患者短期和长期预后的独立预测因子^[59,60,118-125]。特别是肌钙蛋

白阴性的患者,测定 hs-CRP 并结合病史和心电图检查似乎能够带来额外的预测价值^[109,124]。部分研究显示 hs-CRP 与病死率的预测关系最强,而与再发 MI 的关系较弱^[60,109,119]。

hs-CRP 是 ACS 一系列炎症标志物中研究最多的一个,其他诸如 IL-6^[126-127] 和髓过氧化物酶也与预后有关,并有可能与 hs-CRP 联合甚或取代 hs-CRP(见 II-B6 章节部分)。

表 1-3 ACS 患者中 CRP 临床研究小结

作者,年	研究类型	研究对象	CRP 界值,mg/L	随访时间	终点,高 CRP 的危险关联
A. NSTEMI 综合征					
短期					
Liuzzo 等, 1994 ^[107]	观察	31	>3	住院	D/MI/RI/UR, 4.5 (1.4~17.5)
Oltrona 等, 1997 ^[185]	观察	140	>10	21 天	D/MI/RI, 0.46 (0.19~1.11)
Toss 等, 1997 ^[119]	RCT 的子项目 (FRISC)	965	>10	5 月	D/MI, 1.19 (0.97~1.64)
Morrow 等, 1998 ^[109]	RCT 的子项目 (TIMI 11A)	437	>15	14 天	D, 18.3 (2.2~150)
Rebuzzi 等, 1998 ^[120]	观察	102	>3	3 月	MI, 6.0 (1.4~25.3)
Oltrona 等, 1998 ^[186]	观察	91	>3	住院	D/MI, 1.94 (0.46~8.3)
Benamer 等, 1998 ^[134]	观察	100	>6	住院	D/MI/RI/UR, 0.65 (0.17~2.1)
Ferreiros 等, 1999 ^[122]	观察	105	>15	住院 3 月	D/MI/RI, 0.83 (0.29~2.4) D/MI/RI, 2.1 (1.5~3.1)
Bazzino 等, 2001 ^[187]	观察	139	>15	3 月	D/MI, 18.6 (4.5~77)
Mueller 等, 2002 ^[125]	观察	1 042	>10	住院	D, 4.2 (1.6~10.9)
James 等, 2003 ^[60]	RCT 的子项目 (GUSTO IV)	7 108	>10	1 月	D, 1.2 (1.05~1.4)
Oltrona 等, 2004 ^[188]	观察	965	>10	1 月	D/MI, 2.0 (1.3~3.1)
长期					
De Winter 等, 1999 ^[189]	观察	156	>5	6 月	D/MI/RI, 9.8 (1.5~65)
Heeschen 等, 2000 ^[59]	RCT 的子项目 (CAPTURE)	447	>10	6 月	D, 4.7 (1.3~16.9)
Mulvihill 等, 2001 ^[190]	观察	91	>3	6 月	D/MI/RI, 9.8 (2.5~38.9)
Bhohasingh 等, 2003 ^[191]	观察	382	>3	6 月	D/MI, 5.6 (1.5~22.2)
Baldus 等, 2003 ^[128]	RCT 的子项目 (CAPTURE)	1 090	>10	6 月	D/MI, 1.25 (1.02~1.7)
Bodi 等, 2005 ^[192]	观察	515	>11	6 月	D/MI, 2.1 (1.2~3.8)
Biasucci 等, 1999 ^[123]	观察	53	>3	1 年	D/MI/RI, 4.7 (1.8~12.0)
Lindahl 等, 2000 ^[124]	RCT 的子项目 (FRISC)	917	>10	3 年	D, 2.5 (1.6~3.9)
Versaci 等, 2000 ^[193]	观察	62	>5	1 年	D/MI/RI, 22.2 (3.1~157)
Mueller 等, 2002 ^[125]	观察	1 042	>10	20 月	D, 3.8 (2.3~6.2)
Zebraek 等, 2002 ^[194]	观察	442	>11	3 年	D/MI, 2.6 (1.4~4.8)
James 等, 2003 ^[60]	RCT 的子项目	7 108	>10	1 年	D, 1.5 (1.1~1.9)
Sanchez 等, 2004 ^[195]	观察	83	>5	2 年	D, 4.5 (1.6~12.5)
B. STEMI					
短期					
Liuzzo 等, 1994 ^[107]	观察	29	>3	住院	无 RR
Pietila 等, 1996 ^[196]	观察	188	无	6 月	无 RR
Anzai 等, 1997 ^[117]	观察	220	>20		D, 6.59 (2.7~1.61)
Tommasi 等, 1999 ^[121]	观察	64	>25	1 年	D/MI/心绞痛, 3.55 (1.56~8.04)
Nikfardjam 等, 2000 ^[197]	观察	729	quintiles	3 年	D, 无关联
Oltrona 等, 2004 ^[188]	观察	808	>10	30 天	D/MI, 1.9 (1.1~3.2)
Mega 等, 2004 ^[198]	RCT 的子项目	483	>15	30 天	D, 无关联

RR: relative risk, 相对危险度; RI: recurrent ischemia, 再发缺血; UR: urgent revascularization, 紧急血运重建。

c. 决定限

hs-CRP 的首选报告单位为 mg/L^[129]。在少数的对比研究中, 有多个 hs-CRP 在 3~15 mg/L 范围内的决定限用于

ACS 患者的危险评估。目前一致认为用于 ACS 危险评估的最佳决定限应比用于初级预防的决定限高^[129]。使用 ROC 曲线前瞻性评价多个界值, 15 mg/L 是预测死亡和缺血性事

件再发的最佳决定限^[122]。一些研究中,10 mg/L 也被认为是有效的决定限,因此最佳决定限还需要进一步探讨^[59-60,124]。ACS 发作后 1 个月或多个月后测定 hs-CRP,推荐使用下列决定限判断患者发生稳定型冠状动脉性疾病的危险性(低危险: <1 mg/L,中度危险: $1 \sim 3$ mg/L,高危险: >3 mg/L)^[129-130]。对于 ACS 而言,hs-CRP 决定限的额外比较研究是可能有用的。此外认识到 hs-CRP 在人种和种族分布中的差异,将是报告特定决定限的根据^[131-133]。

hs-CRP 检测用于 ACS 患者危险分层的最佳时间还未确定。当患者 MI 发作后采集样本时必须考虑到坏死的炎症反应引起的潜在复杂性^[134-135]。不同的研究分别在症状发作早期^[109,121]、出院时^[120,123]和恢复期(IM 后数月)^[130,136]采集标本,均揭示出与其预后的独立相关性。2 个比较研究均在入院和出院时分别采集标本,出院前采集标本进行 hs-CRP 测定对于预后的判断具有微弱的优势(无统计学意义)^[120,123]。ACS 发生前期 CRP 的测定值与急性时相反应消退后的测定值相比,反映了不同的病理生理学因素与危险性的关系。对于监测治疗而言(下文讨论),在 ACS 发生 1 个月后测定 hs-CRP 增加了它的预测价值,这似乎表明与 ACS 早期相比,ACS 晚期测定 hs-CRP 可能获得更好的临床应用价值^[130]。这方面还需要进一步研究。

d. 制定治疗策略

针对炎症标志物升高 ACS 患者的恰当治疗还不清楚。使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类)降低近期或先前的 ACS 患者 CRP 水平是有效的^[137-138]。积极的和中度的他汀类药物治疗的随机对照临床实验中观察到的数据,支持在 ACS 发作后跟踪测定 hs-CRP 的可能作用,并能够作为监测治疗是否成功的指导^[130,139]。阿斯匹林对于炎症标志物的影响是有争论的,但不会影响治疗方法的选择,因为所有的 ACS 患者均应给予阿斯匹林治疗^[140-142]。将来关于 ACS 患者紧急处理时进行积极的抗炎治疗的调查,可能阐明炎症标志物在指导相应治疗上的作用。

4. 缺血生物标志物

大约 40% ~ 60% 的确诊 ACS 患者,其最初的肌钙蛋白浓度低于临床决定限^[64]。一些是由于急性 MI 发作早期就诊,其余 cTnI/T 阴性者为急性心肌缺血但没有坏死(如不稳定心绞痛)。将这两类患者从具有胸痛症状的患者中区分出来是一个较大的临床挑战。因此,能够在没有心肌坏死和/或先于肌钙蛋白升高时可靠检测出心肌缺血的标志物,实质上具备作为有效的临床工具的可能性^[143-144]。

目前正在研究一些心肌缺血的标志物^[144]。缺血修饰白蛋白(IMA)是所有这些标志物中研究最为透彻的,并已经通过了 FDA 的认证^[145-148]。用于检测 IMA 的白蛋白钴结合试验基于观察人白蛋白 N 端对于钴的亲合力在心肌缺血时减弱。文献报道短暂的阻塞后数分钟、血管成形术过程中冠状动脉的再灌注以及向基线水平恢复的 6 h 内,均可检测白蛋白钴结合力的变化^[146]。白蛋白钴结合能力减弱还发生在自发的冠状动脉缺血的患者^[145,147,149],在心肌肌钙蛋白升高之前,就可检测到 IMA 浓度异常^[147]。冠状动脉缺血时 IMA 产生的确切机制还不清楚,但人白蛋白氨基酸序列的修饰已经定位于 N-精氨酸-丙氨酸-组氨酸-赖氨酸,并可能与缺血和/

或再灌注、氧分压降低、酸中毒时自由基的产生,以及钠-钙泵功能损坏引起的细胞改变有关^[146,150]。

与其他潜在的缺血标志物如非结合的游离脂肪酸^[151]和全血胆碱^[152]一样,IMA 在非创伤性胸痛和可疑 ACS 患者的临床特异性还需要进一步研究。研究显示耐力运动 24 ~ 48 h 后以及迟发的胃肠道缺血也可以引起 IMA 升高^[153]。也有文献报道,N 末端的缺失也能够引起钴结合力的减弱(缺血的假阳性结果)^[149]。在一些研究但不是所有的研究中,白蛋白的浓度也能够影响钴结合力^[154]。IMA 可与 ECG 和肌钙蛋白联合应用于可疑 ACS 患者的诊断,以排除 ACS 可能性较小的患者^[148]。用于 ACS 诊断时应特别注意假阳性结果的可能性。另外,IMA 浓度在缺血发生 6 ~ 12 h 后不再升高,因此对于那些没有在缺血事件发生后早期就诊的患者,其阴性预测值会减低^[146]。IMA 以及其他可能用于缺血诊断的实验研究正在评估其预后预测价值和/或与特异治疗的相互关系,以及动力学、分析性能和病理生理学,这对于确定这些标志物的临床作用非常重要。

5. 多项标志物方法

随着我们对 ACS 发病机制及预后了解的不断加深,已经刺激了新的生物标志物的发展,也带来了多种生物标志物对于 ACS 分级和个体化治疗的扩展作用的可能^[84,155]。累积的数据显示多种生物标志物策略(选择一系列病理作用不同的生物标志物)应该增加到用于 ACS 风险评估的生物标志物之中^[13]。迄今为止,大多数临床研究将新的标志物与肌钙蛋白、hs-CRP 和 BNP 配对研究。除肌钙蛋白以外,联合两项或多项标志物的方案的调查研究还很少^[128,155]。

大量研究数据均显示心梗发作时,如果患者的 CRP、BNP 或 NT-proBNP 浓度升高,无论肌钙蛋白浓度是否升高,均说明其死亡率风险很高^[60,84,89,109,124]。因此,将 CRP、BNP 或 NT-proBNP 中的任何一种标志物与坏死标志物(如肌钙蛋白)联合使用,能够增加危险评估的效率^[83-86,89,109,124]。此外,在一项研究中(来自两个独立试验的内部验证),将 BNP、CRP 和 cTnI 联合使用,三种标志物均升高的患者比三种标志物均阴性的患者相比,死亡率风险高 6 ~ 13 倍^[155]。此外如果有研究能够评估将 2 种或更多的病理作用不同的标志物联合应用,将能够阐明这种多项标志物方法的恰当的临床作用。特别是两个重要的问题还需要探讨。首先,某种标志物与特定的预后结局之间相对危险度的关系不同,因此某个特定标志物最适于评估某种特定的预后结局(如死亡风险),但对于评估另外一种预后结局(如再梗)可能会有所不同。其次,对于这些新的标志物的浓度升高,还缺乏强有力的数据库来指导治疗,因此还需要大量的信息来明确说明这种与多种标志物测定密切相关的治疗策略。随着新的标志物和新的治疗方法的不断发现,联合多种标志物用于风险评估和制定临床治疗策略将可能提高 ACS 患者的预后^[13]。

6. 其他新的标志物

其他标志物如可溶性 CD40 配体(一个血小板活化和斑块失去稳定性的可能的直接参与者的标志)^[156],金属蛋白酶类(能够破坏动脉粥样斑块完整性的酶类)^[157],髓过氧化物酶(冠状动脉血管床活化过程中由淋巴细胞释放)^[111,128]是已经证明具有可能用于 ACS 患者危险分层的新的标志物。

这些标志物及其他同样反应动脉粥样硬化基本病理学特征的新型标志物的出现,是持续进行 ACS 患者生物标志物最佳检测组合研究的基础^[158]。新的技术使得用蛋白质组学和基因组学的方法更加便于发现新的标志物,并可能扩展这一途径。认真评估这些新的标志物与目前使用中的标志物的相互关系,避免引用于新标志物研究的方法学的局限性,对于评估它们投入临床使用的可能性是必需的^[159]。此外,在多项协作汇总分析研究中,评价新的标志物和已经确立的标志物诊断准确性和预后预测价值的能力,对于决定性的评价它们单独和联合的临床价值是有必要的。

III 生物标志物在 NSTEMI 综合征治疗中的应用

A. 临床决定限的制定

心脏生物标志物治疗决定限制定建议

I 级

符合 ACS 临床症状的病人,如果心肌肌钙蛋白升高,应立即采取 ACS 高危病人治疗指南建议措施。(证据权重: B)

III 级

1. 不能单独根据肌钙蛋白检测结果来实施 ACS 治疗指南。(证据权重: C)

2. 不能单独根据 C 反应蛋白检测结果来实施 ACS 治疗指南。(证据权重: C)

1. 心脏损伤的生物标志物

对所有可疑 ACS 患者进行心肌肌钙蛋白检测的建议,不仅源于生物标志物危险度评价的重要性,还因为已经明确了心肌肌钙蛋白的价值,尤其是其在治疗决策制定中的价值。患者持续表现肌钙蛋白浓度升高者,很可能存在复杂的血栓性冠状动脉病变,同样他们也能从更为积极的抗凝、抗血小板和介入治疗中获得更大的收益(图 1-8, 1-9)。因此,应当根据美国心脏病学院/美国心脏协会^[1]和欧洲心脏协会^[2]就高危 NSTEMI 综合征患者的处理原则,对可疑的 ACS 和肌钙蛋白异常患者进行治疗。随着新的经验和证据的出现,这些 ACS 的处理原则也必将随着时间的推移而不断更新。读者应该知道,指导此项建议的数据源自于 ACS 高度临床可能性的患者。对于非 ACS 机制引起的肌钙蛋白异常患者(例如,心肌炎或败血症),积极的强效抗血栓疗法和早期的介入评价处理通常是不合适的。下面讨论的是心肌肌钙蛋白升高患者中有关特定治疗效果的信息。

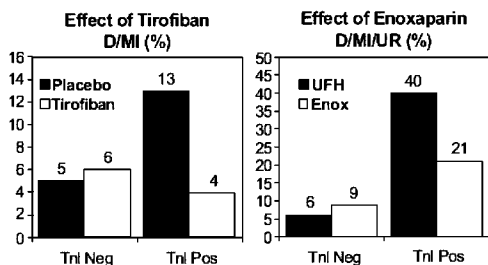


图 1-8 有效的抗凝治疗对于降低因再梗死致死风险的效果。左图,血小板受体抑制剂治疗心肌缺血综合征试验中,NSTEMI 患者接受血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂(tirofiban)治疗的效果。数据源自 Heeschen 等^[162]。右图,

TIMI 11B 试验中,NSTEMI 综合征患者接受低分子量肝素(enoxaparin)治疗效果。数据源自 Morrow 等^[67]。Neg:阴性,Pos:阳性,UR:紧急血运重建。

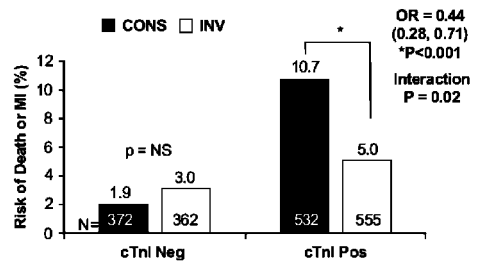


图 1-9 TACTICS-TIMI 18 试验中 NSTEMI 综合征患者接受早期介入治疗(Inv)和保守治疗(Con)6 个月后死亡和新发/再发 MI 事件风险的比较。Inv 包括常规症状发生后 48 小时内接受常规的心脏导管插入术和必要时的血管重建治疗,而不考虑临床分期。Con 包括动脉血管造影,发生再缺血(自发或激发)时的血管再建术。摘自 Morrow 等^[66]。Neg:阴性,Pos:阳性。

a. 低分子量肝素

两项研究显示,采用低分子量肝素的强效抗血栓疗法在肌钙蛋白浓度升高的患者中表现出特别的益处。在 TIMI 11B 试验中,与普通肝素相比,当采用依诺肝素对血清 cTnI 浓度表现为升高的患者进行治疗时,14 天后出现的死亡、MI 或复发缺血下降了 50%。相反,在未检出 cTnI 的患者中,依诺肝素与普通肝素相比没有明显的优势^[67]。在法安明不稳定性冠心病应用研究(FRISC)试验中,首次入院后延长达肝素(法安明)治疗只在心肌肌钙蛋白升高的患者中有益处^[160]。

b. 糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂

四项研究提供了静脉糖蛋白(GP) II b/III a 受体拮抗剂进行强效血小板抑制效果与肌钙蛋白结果之间相互作用的证据^[161-164]。其中的第一项研究显示,在经皮冠状动脉介入治疗前采用阿昔单抗治疗达 24 小时的患者中,肌钙蛋白浓度升高者发生死亡或 MI 的风险相对下降了 70%,而那些肌钙蛋白结果阴性者则无此益处^[161]。其他两种 GP II b/III a 受体抑制剂已得出了相似的结果^[162-164]。来自于其中一项研究的结果有所差异,值得关注^[165]。在阿昔单抗作为保守治疗 NSTEMI 综合征患者(无早期血管造影术)治疗药物的检测试验中,包括肌钙蛋白浓度升高患者在内,阿昔单抗未显现其疗效。这些结果尚未得到很好的解释,可能是由试验中特定的治疗方案和剂量引起的。因此,美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)2002 年更新的不稳定心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死患者管理原则建议,肌钙蛋白升高患者无论是(I 级)或非(II 级,仅埃替非巴肽或替罗非班),安排早期心脏导管介入和血管重构都应使用 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂。

c. 早期介入方案

TACTICS-TIMI 18 试验前瞻性地研究了心肌肌钙蛋白在鉴别患者能否从早期介入治疗中获益的价值。在疾病发作时肌钙蛋白浓度升高的患者中,相对于保守治疗方案而言,

早期(4~48 h)血管造影和血管重构(若恰当)的方案可以将死亡或 MI 的可能性降低近 55%,见参考文献 66 图 9。早期血管造影和血管重构在肌钙蛋白浓度未升高的患者中未见相关疗效。重要的是,即使患者肌钙蛋白最小水平的升高(cTnI 0.1~0.5 $\mu\text{g/L}$ 和 cTnI 0.01~0.05 $\mu\text{g/L}$),早期介入方案也有明显的优势^[66]。这些数据,以及来自于 FRISC II 试验的类似结果^[166],都支持在可疑 ACS 且肌钙蛋白浓度升高患者中行早期血管造影术的建议^[1]。

2. 其他生物标志物

目前还没有其他有关可用生物标志物(例如,BNP 和 hs-CRP)和 ACS 特定治疗方案之间相互关系的高度一致并令人信服的证据(各个标志物/分类的讨论,请参见 II-B)。许多干预措施,例如他汀早期治疗和 GP IIb/IIIa 拮抗剂的使用,已经显示出能在 ACS 发生和/或对经皮冠状动脉介入治疗做出反应时,血清 hs-CRP 浓度下降^[137-138]。然而,测试未发现 CRP 浓度升高和正常者之间的治疗效果存在差异。FRISC II 试验的某一子项研究表明,对确诊带有系统性炎症的患者(IL-6 升高)进行早期干预处理有着更大的益处。然而,在主张炎症标志物的这一应用之前,需要更多的数据支持。同样,在血浆 NT-proBNP 浓度较高的患者中,早期干预处理有着更好效果的趋势已经显现^[88]。对此另外的数据不尽相同,在明确确定利钠肽在治疗决策制定中的作用之前,还需要更多的研究^[84]。有些证据显示在治疗时可以选择新的标志物,例如对于可溶性 CD40 配体浓度升高的患者中使用 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂^[156]。

B. 最初诊断后生物标志物的检测

不稳定性心绞痛或 NSTEMI 初次诊断确定之后,生物标志物的检测可用于更新危险度的初次评价、梗死面积的定性评价,以及新发或复发心肌损伤的检出。关于 MI 的初次诊断之后连续选择损伤性生物标志物的导则,请参见 IV B。对于指数事件证实为不稳定性心绞痛的患者,心肌肌钙蛋白是检出新发梗死的首选标志物。诊断标准就像指数事件所描述的一样(II-A)。当伴有长时间缺血而导致心肌坏死的复发症状发生时,应该根据患者的临床状况再次采样获取心肌肌钙蛋白的样本。简单的经皮冠状动脉血流重构术后,坏死性生物标志物的常规检测可以辅助长期风险的评价^[1]。然而,更灵敏的坏死性标志物的数据是复杂的^[167],因此其在围手术期管理中的应用并不明确。

IV. 生物标志物在 STEMI 管理中的应用

通过 12 导联心电图上呈现出的急性 ST 段抬高(或对应下降),可做出 STEMI 的诊断。因此,应该在诊断性 ECG 的基础上采取适当的治疗措施(参见 II-A4)^[10]。随后采用特异的坏死性生物标志物做出心肌坏死的确诊。除此项确诊应用之外,生物标志物还可应用于 STEMI 患者管理中的多项其他目的。

A. 再灌注的非侵入性评估

在 STEMI 患者紧急救护中最具挑战性的决策是在溶栓治疗后何时(及是否)进行紧急的心导管介入治疗。坏死性生物标志物的上升和下降模式可以辅助梗死冠状动脉成功再灌注的非侵入性评估。在溶栓早期,发现阻塞动脉的再灌注伴随着血清 CK 的突然升高,继而出现一个早的波峰,这是

血流恢复时蛋白质从损伤细胞中溢出的结果^[168-169]。因此,研究人员认识到,在再灌注治疗之后的最初几个小时内,坏死性生物标志物的升高速率提供了与梗死相关动脉通畅程度相关的信息。肌红蛋白由于分子小及连续快速释放,因此应用目的吸引了最多的关注^[170-172]。肌红蛋白、cTnT/cTnI 或 CK-MB 对梗死动脉通畅程度的阳性预测值(PPV)大于 90%^[171-174]。

然而,许多因素限制了这些已发现结果的临床应用。首先,没有生物标志物溢出会表现出对动脉阻塞可能性的过高估计,而且也不能准确区分血流的缓慢与正常^[172,174]。其次,进行实时的多项检测的逻辑性挑战已经限制了这一方案的应用,最后,随着早期血管成形术(动脉的直接造影评价)在 STEMI 治疗中更频繁被运用的稳定趋势,在同时期的实践中,生物标志物的这一相关应用正在减少。

B. 急性心肌梗死诊断后的生物标志物的检测

心肌梗死诊断后心脏损伤生物标志物检测的建议

I 级

一旦明确急性心肌梗死的诊断,减少损伤性生物标志物检测的频率(如,间隔 6~18 h * 3 次),对定性评估梗死面积和其他如再梗死等并发症的检出也是有价值的。(证据权重: C)

II A 级

指数事件发生后心肌肌钙蛋白浓度仍然升高,CK-MB 是早期检出再梗死的首选标志物。(证据权重: C)

II B 级

心肌肌钙蛋白可以用来作为 CK-MB 的替代,以检出指数事件之后的早期再梗死。连续检测肌钙蛋白对于辅助鉴别其浓度的再度升高通常是必需的。(证据权重: C)

在急性心肌梗死诊断明确之后的治疗过程期间,心肌坏死性生物标志物的连续检测在其特征性的升高和/或下降时,有助于确认 MI 的诊断、提供与梗死面积有关的定性信息,以及发现导致再梗死的持续或复发的心肌缺血。

在 MI 确诊患者中,已经发现 CK-MB 升高和下降的幅度和时间进程与梗死面积大为相关^[175-177]。尽管实验和临床数据(使用磁共振成像)表明,心肌肌钙蛋白可提供与梗死面积及再灌注类似甚至更好的信息^[178-181],但其峰值的临床意义与临床医生判断的一致性较低。早期再梗死发生时会出现肌钙蛋白升高^[182]。然而,与 CK-MB 相比,有效证据的数量非常有限。此外,已知 cTnT 存在双峰分布,但是尚未对多种有效的 cTnI 测试方法的动力学分布进行研究。如果不知浓度是否已经恢复正常,那么连续测定对于鉴别肌钙蛋白的新的升高模型通常是必须的。由于 CK-MB 在 48~72 h 内下降到正常范围,因此它在指数 MI 之后的 72 h 至 2 周期间再发生症状时可以辅助再梗死的快速鉴别,而此时肌钙蛋白可能还处于自初次心血管意外以来升高的水平。CK-MB 和肌钙蛋白的联合检测可用于近期 MI 发生时间的确定。委员会鼓励对肌钙蛋白各种有效测试方法动力学进一步研究,以及肌钙蛋白和 CK-MB 对早期再梗死联合诊断的评价。比较这些生物标志物检出再梗死的数据较少,但可能有助于指导我们对 CK-MB 是否应该继续在急性 MI 患者的日常处理中起到作用进行讨论。

当坏死性生物标志物的浓度处于典型性持续升高期间,其鉴别极早期再梗死(例如,18 h)的价值有局限性。正如另一导则(心脏标志物与其它病因论)中有着较为详细的讨论,极早期的再梗死诊断主要依靠临床表现(症状与心电图改变)。指数事件后,如果坏死性生物标志物已经恢复正常,则不建议再行日常的连续抽血来进行监测。

财务披露:美国临床生化学院急性冠脉综合征和心力衰竭的生物标志物应用检验医学实践指南委员会在本出版物中报告了两年前至今所有已经报道的可能与此导则文献有关的关系。<http://www.clinchem.org/content/vol53/issue4> 在线数据补充中可查询到这些关系的文件。

V. 参考文献:

[1] Braunwald E, Antman E M, Beasley J W, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002,40:1366-1374.

[2] Bertrand M E, Simoons M L, Fox K A, *et al.* Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*,2000,21:1406-1432.

[3] Storrow A B, Gibler W B. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes[J]. *Ann Emerg Med*,2000,35:449-461.

[4] The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000,36:959-969.

[5] Braunwald E. Unstable angina. A classification [J]. *Circulation*, 1989,80:410-414.

[6] Fuster V, Badimon L, Badimon J J, *et al.* The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2) [J]. *N Engl J Med*, 1992,326:310-318.

[7] Fuster V, Badimon L, Badimon J J, *et al.* The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1) [J]. *N Engl J Med*,1992,326:242-250.

[8] Lee R T, Libby P. The unstable atheroma[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997,1859-1867.

[9] American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update[J]. Dallas: American Heart Association, 2004.

[10] Ryan T J, Antman E M, Brooks N H, *et al.* 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) [J]. *J Am Coll Cardiol*,1999,34:890-911.

[11] The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial[J]. *Circulation*, 1994,89:1545-1556.

[12] Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to manage-

ment [J]. *Circulation*, 1998,98:2219-2222.

[13] Morrow D A, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy [J]. *Circulation*, 2003,108:250-252.

[14] Maseri A, Rebuszi A G, Cianflone D. Need for a composite risk stratification of patients with unstable coronary syndromes tailored to clinical practice [J]. *Circulation*, 1997,96:4141-4142.

[15] Cannon C P. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2002, 106:1588-1591.

[16] Katus H A, Remppis A, Neumann F J, *et al.* Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1991, 83:902-912.

[17] Katus H A, Remppis A, Looser S, *et al.* Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1989, 21:1349-1353.

[18] Bodor G S, Porter S, Landt Y, *et al.* Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 1992, 38: 2203-2214.

[19] Wu A H, Valdes R Jr, Apple F S, *et al.* Cardiac troponin-T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 1994, 40:900-907.

[20] Adams J E III, Sicard G A, Allen B T, *et al.* Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I [J]. *N Engl J Med*, 1994,330:670-674.

[21] Katus H A, Schoeppenthau M, Tanzeem A, *et al.* Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T [J]. *Br Heart J*, 1991,65:259-264.

[22] Apple F S, Falahati A, Paulsen P R, *et al.* Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I [J]. *Clin Chem*, 1997,43:2047-2051.

[23] Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, *et al.* Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1993, 53: 677-685.

[24] Hamm C W, Ravkilde J, Gerhardt W, *et al.* The prognostic value of serum troponin T in unstable angina [J]. *N Engl J Med*, 1992, 327:146-150.

[25] Hamm C W, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited [J]. *Circulation*, 2000,102:118-122.

[26] Heidenreich P A, Alloggiamento T, Melsop K, *et al.* The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001,38:478-485.

[27] Ohman E M, Casey C, Bengtson J R, *et al.* Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation [J]. *Br Heart J*,1990,63:335-338.

[28] Brogan GX Jr, Friedman S, McCuskey C, *et al.* Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department [J]. *Ann Emerg Med*, 1994, 24:665-671.

[29] Kontos M C, Anderson F P, Hanbury C M, *et al.* Use of the combination of myoglobin and CK-MB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Am J Emerg Med*, 1997, 15: 14-19.

[30] Newby L K, Storrow A B, Gibler W B, *et al.* Bedside multimarker

- testing for risk stratification in chest pain units; the chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECK-MATE) study[J]. *Circulation*, 2001, 103:1832-1837.
- [31] Eggers K M, Oldgren J, Nordenskjold A, *et al.* Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2004, 148: 574-581.
- [32] Puleo P R, Meyer D, Wathen C, *et al.* Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331:561-566.
- [33] Katus H A, Rempis A, Scheffold T, *et al.* Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1991, 67:1360-1367.
- [34] Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, *et al.* Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin[J]. *Br Heart J*, 1992, 68:462-468.
- [35] Antman E M, Grudzien C, Sacks D B. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T[J]. *JAMA*, 1995, 273:1279-1282.
- [36] Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, *et al.* Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1999, 99:1671-1677.
- [37] 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. The GUSTO-IIa Investigators[J]. *Circulation*, 1998, 98:1853-1859.
- [38] Kontos M C, Anderson F P, Schmidt K A, *et al.* Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83:155-158.
- [39] Macrae A R, Kavsak P A, Lustig V, *et al.* Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies[J]. *Clin Chem*, 2006, 52: 812-818.
- [40] McCord J, Nowak R M, McCullough P A, *et al.* Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I[J]. *Circulation*, 2001, 104:1483-1488.
- [41] Fesmire F M, Fesmire C E. Improved identification of acute coronary syndromes with second generation cardiac troponin I assay: utility of 2-hour delta cTnI or 0.02 ng/ml[J]. *J Emerg Med*, 2002, 22:147-152.
- [42] Fesmire F M, Christenson R H, Fody E P, *et al.* Delta creatine kinase-MB outperforms myoglobin at two hours during the emergency department identification and exclusion of troponin positive non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Ann Emerg Med*, 2004, 44:12-19.
- [43] Jaffe A S, Ravkilde J, Roberts R, *et al.* It's time for a change to a troponin standard[J]. *Circulation*, 2000, 102:1216-1220.
- [44] Wright S A, Sawyer D B, Sacks D B, *et al.* Elevation of troponin I levels in patients without evidence of myocardial injury[J]. *JAMA*, 1997, 278:2144.
- [45] Jaffe A S. Elevations in cardiac troponin measurements: false positives; the real truth[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2001, 1:87-92.
- [46] Antman E M, Grudzien C, Mitchell R N, *et al.* Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T[J]. *Am Heart J*, 1997, 133:596-598.
- [47] Morrow D A. Troponins in patients with acute coronary syndromes: biologic, diagnostic, and therapeutic implications[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2001, 1:105-110.
- [48] Chen Y, Serfass R C, Mackey-Bojack S M, *et al.* Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise[J]. *J Appl Physiol*, 2000, 88:1749-1755.
- [49] Wu A H, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis[J]? *Clin Chim Acta*, 1999, 284:161-174.
- [50] Benamer H, Steg P G, Benessiano J, *et al.* Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina[J]. *Am Heart J*, 1999, 137:815-820.
- [51] Heeschen C, Van Den Brand MJ, Hamm CW, *et al.* Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status[J]. *Circulation*, 1999, 100:1509-1514.
- [52] Wong G C, Morrow D A, Murphy S, *et al.* Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction[J]. *Circulation*, 2002, 106:202-207.
- [53] Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, *et al.* Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38:979-986.
- [54] Matetzky S, Sharir T, Domingo M, *et al.* Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2000, 102: 1611-1616.
- [55] Topol E J. Inflammation and embolization in ischemic heart disease [J]. *J Invasive Cardiol*, 2000, 12(Suppl B):2B-7B.
- [56] Sobel B E, Bresnahan G F, Shell W E, *et al.* Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis[J]. *Circulation*, 1972, 46: 640-648.
- [57] 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[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1342-1349.
- [58] Alexander J H, Sparapani R A, Mahaffey K W, *et al.* Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. PURSUIT Steering Committee. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina; Receptor Suppression Using Integrilin Therapy [J]. *JAMA*, 2000, 283:347-353.
- [59] Heeschen C, Hamm C W, Bruemmer J, *et al.* Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35:1535-1542.
- [60] James S K, Armstrong P, Barnathan E, *et al.* Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41:916-924.
- [61] Ohman E M, Armstrong P W, Christenson R H, *et al.* Cardiac tro-

- ponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335:1333-1341.
- [62] Ohman E M, Armstrong P W, White H D, *et al.* Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTOIII Investigators. Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84:1281-1286.
- [63] Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group [J]. *Circulation*, 1996, 93:1651-1657.
- [64] Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic M J, *et al.* Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B substudy [J]. *Clin Chem*, 2000, 46:453-460.
- [65] Kaul P, Newby L K, Fu Y, *et al.* Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41:371-380.
- [66] Morrow D A, Cannon C P, Rifai N, *et al.* Ability of minor elevations of troponin I and T to identify patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction who benefit from an early invasive strategy: results from a prospective, randomized trial [J]. *JAMA*, 2001, 286:2405-2412.
- [67] Morrow D A, Antman E M, Tanasijevic M, *et al.* Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI 11B substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36:1812-1817.
- [68] Olatidoye A G, Wu A H, Feng YJ, *et al.* Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 81:1405-1410.
- [69] Apple F S, Wu A H, Jaffe A S. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials [J]. *Am Heart J*, 2002, 144:981-986.
- [70] Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, *et al.* Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy) [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89:1035-1041.
- [71] Morrow D A, Rifai N, Sabatine M S, *et al.* Evaluation of the AccuTnI cardiac troponin I assay for risk assessment in acute coronary syndromes [J]. *Clin Chem*, 2003, 49:1396-1398.
- [72] Kontos MC, Shah R, Fritz LM, *et al.* Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:958-965.
- [73] De Lemos J A, McGuire D K, Drazner M H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2003, 362:316-322.
- [74] De Lemos J A, Morrow D A. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application [J]? *Circulation*, 2002, 106:2868-2870.
- [75] Hama N, Itoh H, Shirakami G, *et al.* Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1995, 92:1558-1564.
- [76] Toth M, Vuorinen K H, Vuolteenaho O, *et al.* Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium [J]. *Am J Physiol*, 1994, 266:H1572-1580.
- [77] Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris [J]. *Clin Sci (Colch)*, 1995, 88:551-556.
- [78] Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, *et al.* Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Clin Cardiol*, 2000, 23:776-780.
- [79] Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27:1656-1661.
- [80] Omland T, Aakvaag A, Bonarjee V V, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide [J]. *Circulation*, 1996, 93:1963-1969.
- [81] Richards A M, Nicholls M G, Yandle T G, *et al.* Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1998, 97:1921-1929.
- [82] Talwar S, Squire I B, Downie P F, *et al.* Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21:1514-1521.
- [83] De Lemos J A, Morrow D A, Bentley J H, *et al.* The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345:1014-1021.
- [84] Morrow D A, de Lemos J A, Sabatine M S, *et al.* Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST elevation MI: BNP and prognosis in TACTICS-TIMI 18 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41:1264-1272.
- [85] Omland T, de Lemos J A, Morrow D A, *et al.* Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89:463-465.
- [86] Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, *et al.* N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:437-445.
- [87] Omland T, Persson A, Ng L, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2002, 106:2913-2918.
- [88] Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42:1909-1916.
- [89] James S K, Wallentin L, Armstrong P W, *et al.* N-terminal pro brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary disease: a GUSTO IV substudy [J]. *Circulation*, 2003, 108:275-281.
- [90] Morita E, Yasue H, Yoshimura M, *et al.* Increased plasma levels of

- brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1993, 88:82-91.
- [91] Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, *et al.* Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size [J]. *Cardiology*, 1994, 85:334-340.
- [92] Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 1998, 135:21-28.
- [93] Richards A M, Nicholls M G, Yandle T G, *et al.* Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group [J]. *Heart*, 1999, 81: 114-120.
- [94] Richards A M, Nicholls M G, Espiner E A, *et al.* B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 107:2786-2792.
- [95] Omland T, De Lemos J A, Morrow D A, *et al.* Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes: a TIMI 11B substudy [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89:463-465.
- [96] James S, Armstrong P, Califf R, *et al.* Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial [J]. *Am J Med*, 2003, 115:178-184.
- [97] Heeschen C, Hamm C W, Mitrovic V, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2004, 110:3206-3212.
- [98] Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, *et al.* Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:533-541.
- [99] Morrow D A, de Lemos J A, Blazing M A, *et al.* Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease [J]. *JAMA*, 2005, 294:2866-2871.
- [100] James S K, Lindback J, Tilly J, *et al.* Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48:1146-1154.
- [101] Scirica B M, Morrow D A, Cannon C P, *et al.* Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47:2326-2331.
- [102] Rabbani L E. Acute coronary syndromes—beyond myocyte necrosis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345:1057-1059.
- [103] Libby P, Ridker P M, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105:1135-1143.
- [104] Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 1995, 91: 2844-2850.
- [105] Morrow D A, Ridker P M. Inflammation in cardiovascular disease [J]. In: Topol E, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine Updates*. Cedar Knolls: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:1-12.
- [106] Blake G J, Ridker P M. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41:37S-42S.
- [107] Liuzzo G, Biasucci L M, Gallimore J R, *et al.* The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331:417-424.
- [108] Berk B C, Weintraub W S, Alexander R W. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 1990, 65:168-172.
- [109] Morrow D A, Rifai N, Antman E M, *et al.* C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31:1460-1465.
- [110] Biasucci L M, Vitelli A, Liuzzo G, *et al.* Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina [J]. *Circulation*, 1996, 94:874-877.
- [111] Brennan M L, Penn M S, Van Lente F, *et al.* Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349:1595-1604.
- [112] Morrow D A, Rifai N, Antman E M, *et al.* Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35:358-362.
- [113] Pietila K, Hermens W T, Hartiala A, *et al.* Comparison of peak serum C-reactive protein and hydroxybutyrate dehydrogenase levels in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase and streptokinase [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80:1075-1077.
- [114] Scirica B M, Morrow D A. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out [J]. *Circulation*, 2006, 113:2128-2134; discussion 2151.
- [115] Buffon A, Biasucci L M, Liuzzo G, *et al.* Widespread coronary inflammation in unstable angina [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347:5-12.
- [116] Liuzzo G, Buffon A, Biasucci L M, *et al.* Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina [J]. *Circulation*, 1998, 98:2370-2376.
- [117] Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, *et al.* C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1997, 96:778-784.
- [118] Haverkate F, Thompson S G, Pyke S D, *et al.* Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group [J]. *Lancet*, 1997, 349:462-466.
- [119] Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, *et al.* Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease [J]. *Circulation*, 1997, 96: 4204-4210.
- [120] Rebuffi A G, Quaranta G, Liuzzo G, *et al.* Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82:715-719.
- [121] Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, *et al.* C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83: 1595-1599.

- [122] Ferreiros E R, Boissonnet C P, Pizarro R, *et al.* Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina [J]. *Circulation*, 1999, 100: 1958-1963.
- [123] Biasucci L, Liuzzo G, Grillo R, *et al.* Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability[J]. *Circulation*, 1999, 99:855-860.
- [124] Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, *et al.* Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343:1139-1147.
- [125] Mueller C, Buettner H J, Hodgson J M, *et al.* Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients[J]. *Circulation*, 2002, 105:1412-1415.
- [126] Biasucci L M, Liuzzo G, Fantuzzi G, *et al.* Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events[J]. *Circulation*, 1999, 99:2079-2084.
- [127] Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, *et al.* Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease; effects of an early invasive or noninvasive strategy [J]. *JAMA*, 2001, 286:2107-2113.
- [128] Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, *et al.* Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2003, 108: 1440-1445.
- [129] Pearson T A, Mensah G A, Alexander R W, *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice; a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2003, 107:499-511.
- [130] Ridker P M, Cannon C P, Morrow D, *et al.* C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352:20-28.
- [131] Khera A, McGuire D K, Murphy S A, *et al.* Race and gender differences in C-reactive protein levels [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:464-469.
- [132] Albert M A, Glynn R J, Buring J, *et al.* C-reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93:1238-1242.
- [133] Ford E S, Giles W H, Mokdad A H, *et al.* Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women [J]. *Clin Chem*, 2004, 50:574-581.
- [134] Benamer H, Steg P G, Benessiano J, *et al.* Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82:845-850.
- [135] De Winter R J, Fischer J, Bholasingh R, *et al.* C-reactive protein and cardiac troponin T in risk stratification: differences in optimal timing of tests early after the onset of chest pain[J]. *Clin Chem*, 2000, 46:1597-1603.
- [136] Ridker P M, Rifai N, Pfeffer M A, *et al.* Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators [J]. *Circulation*, 1998, 98: 839-844.
- [137] Ridker P M, Rifai N, Pfeffer M A, *et al.* Longterm effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein [J]. *Circulation*, 1999, 100:230-235.
- [138] Kinlay S, Schwartz G G, Olsson A G, *et al.* High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study[J]. *Circulation*, 2003, 108:1560-1566.
- [139] Nissen S E, Tuzcu E M, Schoenhagen P, *et al.* Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352:29-38.
- [140] Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, *et al.* Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin[J]. *Circulation*, 1999, 100:793-798.
- [141] Feldman M, Jialal I, Devaraj S, *et al.* Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37:2036-2041.
- [142] Kennon S, Price C P, Mills P G, *et al.* The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37:1266-1270.
- [143] Jesse R L, Kukreja R. Rationale for the early clinical application of markers of ischemia in patients with suspected acute coronary syndromes[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2001, 1:125-133.
- [144] Morrow D A, De Lemos J A, Sabatine M S, *et al.* The search for a biomarker of cardiac ischemia [J]. *Clin Chem*, 2003, 49:537-539.
- [145] Bar-Or D, Lau E, Winkler J V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia; a preliminary report [J]. *J Emerg Med*, 2000, 19:311-315.
- [146] Bar-Or D, Winkler J V, Vanbenthuyzen K, *et al.* Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I [J]. *Am Heart J*, 2001, 141:985-991.
- [147] Christenson R H, Duh S H, Sanhai W R, *et al.* Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study [J]. *Clin Chem*, 2001, 47: 464-470.
- [148] Peacock F, Morris D L, Anwaruddin S, *et al.* Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department [J]. *Am Heart J*, 2006, 152: 253 - 262.
- [149] Bhagavan N V, Lai E M, Rios P A, *et al.* Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2003, 49:581-585.
- [150] Bar-Or D, Curtis G, Rao N, *et al.* Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia [J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268: 42-47.
- [151] Kleinfeld A M, Prothro D, Brown D L, *et al.* Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty [J]. *Am J Cardiol*, 1996, 78:1350-1354.
- [152] Danne O, Mockel M, Lueders C, *et al.* Prognostic implications of

- elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91: 1060-1067.
- [153] Apple F S, Quist H E, Otto A P, *et al.* Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race [J]. *Clin Chem*, 2002, 48:1097-1100.
- [154] Refaai M A, Wright R W, Parvin C A, *et al.* Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 366: 264-268.
- [155] Sabatine M S, Morrow D A, De Lemos J A, *et al.* Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide[J]. *Circulation*, 2002, 105:1760-1763.
- [156] Heeschen C, Dimmeler S, Hamm C W, *et al.* Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1104-1111.
- [157] Bayes-Genis A, Conover C A, Overgaard M T, *et al.* Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345:1022-1029.
- [158] Apple F S, Wu A H, Mair J, *et al.* Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome [J]. *Clin Chem*, 2005, 51:810-824.
- [159] Jaffe A S, Katus H. Acute coronary syndrome biomarkers: the need for more adequate reporting[J]. *Circulation*, 2004, 110:104-106.
- [160] Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29:43-48.
- [161] Hamm C W, Heeschen C, Goldmann B, *et al.* Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340: 1623-1629.
- [162] Heeschen C, Hamm C W, Goldmann B, *et al.* Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban[J]. *Lancet*, 1999, 354:1757-1762.
- [163] Newby L K, Ohman E M, Christenson R H, *et al.* Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status: the paragon-B troponin T substudy[J]. *Circulation*, 2001, 103:2891-2896.
- [164] Januzzi J L, Chae C U, Sabatine M S, *et al.* Elevation in serum troponin I predicts the benefit of tirofiban[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2001, 11:211-215.
- [165] Simoons M L. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial[J]. *Lancet*, 2001, 357:1915-1924.
- [166] FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study[J]. *Lancet*, 1999, 354:708-715.
- [167] Wu A H, Boden W E, McKay R G. Long-term follow-up of patients with increased cardiac troponin concentrations following percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89: 1300-1302.
- [168] Ganz W, Buchbinder N, Marcus H, *et al.* Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 1981, 101:4-13.
- [169] Rentrop P, Blanke H, Karsch K R, *et al.* Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris[J]. *Circulation*, 1981, 63:307-317.
- [170] Christenson R, Ohman E, Topol E, *et al.* Assessment of coronary reperfusion after thrombolysis with a model combining myoglobin, creatine kinase-MB, and clinical variables[J]. *Circulation*, 1997, 96:1776-1782.
- [171] Stewart J, French J, Theroux P, *et al.* Early noninvasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 1499-1505.
- [172] Tanasijevic M J, Cannon C P, Antman E M, *et al.* Myoglobin, creatine-kinase-MB and cardiac troponin-I 60-minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction study (TIMI) 10B[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34:739-747.
- [173] Klootwijk P, Langer A, Meij S, *et al.* Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST segment monitoring in the GUSTO-I trial[J]. *Eur Heart J*, 1996, 17:689-698.
- [174] De Lemos J A, Morrow D A, Gibson C M, *et al.* Early noninvasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88: 353-358.
- [175] Roberts R, Henry P D, Sobel B E. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size[J]. *Circulation*, 1975, 52:743-754.
- [176] Grande P, Hansen B F, Christiansen C, *et al.* Estimation of acute myocardial infarct size in man by serum CK-MB measurements[J]. *Circulation*, 1982, 65:756-764.
- [177] Christenson R H, Vollmer R T, Ohman E M, *et al.* Relation of temporal creatine kinase-MB release and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TAMI Study Group [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 85:543-547.
- [178] Ingkanisorn W P, Rhoads K L, Aletras A H, *et al.* Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:2253-2259.
- [179] Ricchiuti V, Sharkey S W, Murakami M M, *et al.* Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size [J]. *Am J Clin Pathol*, 1998, 110: 241-247.
- [180] Tanaka H, Abe S, Yamashita T, *et al.* Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion[J]. *Coron Artery Dis*, 1997, 8:433-439.
- [181] Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, *et al.* Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size[J]. *Heart*, 2002, 87:520-524.
- [182] Apple F S, Murakami M M. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction[J]. *Clin Chem*, 2005, 51:460-463.

- [183] Darbar D, Davidson N C, Gillespie N, *et al.* Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1996, 78:284-287.
- [184] Crilly J G, Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction[J]. *Heart*, 2001, 86:638-642.
- [185] Oltrona L, Ardissino D, Merlini P A, *et al.* C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80:1002-1006.
- [186] Oltrona L, Merlini P A, Savonitto S, *et al.* Lack of correlation between activation of hemostatic mechanism and inflammation in unstable angina pectoris[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 1998, 5:169-173.
- [187] Bazzino O, Ferreiros E R, Pizarro R, *et al.* C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87: 1235-1239.
- [188] Oltrona L, Ottani F, Galvani M. Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes[J]. *Am Heart J*, 2004, 148:405-415.
- [189] De Winter R J, Bholasingh R, Lijmer J G, *et al.* Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 42: 240-245.
- [190] Mulvihill N T, Foley J B, Murphy R T, *et al.* Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules[J]. *Heart*, 2001, 85: 623-627.
- [191] Bholasingh R, Cornel J H, Kamp O, *et al.* The prognostic value of markers of inflammation in patients with troponin T-negative chest pain before discharge from the emergency department[J]. *Am J Med*, 2003, 115:521-528.
- [192] Bodi V, Sanchez J, Llacer A, *et al.* Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 98:277-283.
- [193] Versaci F, Gasparone A, Tomai F, *et al.* Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 85: 92-95, A8.
- [194] Zebrack J S, Anderson J L, Maycock C A, *et al.* Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89: 145-149.
- [195] Sanchez P L, Morinigo J L, Pabon P, *et al.* Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. *Heart*, 2004, 90:264-269.
- [196] Pietila K O, Harmoinen A P, Jokiniitty J, *et al.* Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment[J]. *Eur Heart J*, 1996, 17: 1345-1349.
- [197] Nikfardjam M, Mullner M, Schreiber W, *et al.* The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Intern Med*, 2000, 247: 341-345.
- [198] Mega J L, Morrow D A, De Lemos J A, *et al.* B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44:335-339.

(翻译:程歆琦、夏良裕、岑小鹏, 审校:田亚平、鄢盛恺)

第 2 章

美国临床生化科学院和国际临床化学联合会心脏损伤标志物标准化委员会检验医学实践指南:急性冠状动脉综合征生物标志物检测问题

NACB 起草组成员:

Fred S. Apple¹, Robert L. Jesse², L. Kristin Newby³, Alan H. B. Wu⁴, Robert H. Christenson^{5*}

1. Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN.

2. Medical College of Virginia, Richmond, VA.

3. Duke University Medical Center, Durham, NC.

4. University of California at San Francisco, San Francisco, CA.

5. University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD. (*地址: Director, Rapid Response Laboratories, University of Maryland School of Medicine, 22 S. Greene St., Baltimore, MD 21201. 传真: 410-328-5880; E-mail: rchristenson@umm.edu.)

NACB 委员会成员:

Robert H. Christenson, Chair; Fred S. Apple; Christopher P. Cannon, Boston, Ma; Gary Francis, Cleveland, Oh; Robert Jesse; David A. Morrow, Boston, Ma; L. Kristin Newby; Jan Ravkilde, Aarhus, Denmark; Alan B. Storrow, Nashville, Tn; Wilson Tang, Cleveland, Oh; Alan H. B. Wu

IFCC 心脏损伤标志物标准化委员会(C-SMCD)委员:

Fred S. Apple, Chair Robert H. Christenson; Allan S. Jaffe, Rochester, Mn; Johannes Mair, Innsbruck, Austria; Jordi Ordonez-Llanos, Barcelona, Spain; Franca Pagani, Brescia, Italy; Mauro Panteghini, Milan, Italy; Jillian Tate, Brisbane, Australia; Alan H. B. Wu

所有与指南编写委员会有关的企业见 AACC 网页: <http://www.aacc.org/AACC/members/nach/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ACSHeart/heartpdf.htm>.

本文中观点仅为作者与委员所有,并不代表 NACB 和 IFCC 官方观点。NACB 是 AACC 的一个学术组织。

本文同期发表于 2007 年 4 月 3 日《Circulation》网络版。2007 年美国临床化学联合会,美国心脏协会。

目录

I. 急性冠状动脉综合征(ACS)的生物标志物检测问题概述

A. 检测问题:背景

II. 检测的生物标志物问题

A. 心肌肌钙蛋白特点

B. 心脏生物标志物的检测周转时间

C. ACS 时不再推荐使用的生物标志物

D. ACS 时生物标志物判断限的确定

E. 欧洲心脏病学会(ESC)/美国心脏病学会(ACC)的建议

III. 参考文献

I. 急性冠状动脉综合征(ACS)的生物标志物检测问题概述

A. 背景

1999 年,美国临床生化科学院(NACB)发布了冠状动脉

疾病使用心脏标志物的实验室检测及临床应用建议的第一个标准^[1]。当时,心肌肌钙蛋白(cTn)刚通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准,可作为辅助诊断急性心肌梗死(AMI)的心脏标志物。发布该标准目的是为了推动对心肌标志物特别是 cTn 的合理利用。2001 年,IFCC 心脏损伤标志物标准化委员会(C-SMCD)推荐 cTn 检测的分析前因素和分析的质量标准。目的是用于让生产 cTn 商品试剂盒的厂家和使用的临床实验室应用。总的目的是为客观评价 cTn 检测方法的分析质量性能和临床应用性能确定统一标准。本文件使用的分析建议,其一般原理亦适用于肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)质量和肌红蛋白的检测。在第 1 版应用建议的基础上,通过 8 年的循证医学及科学观察,我们在此篇报告中提出心脏标志物的分析问题建议的最新的应用指南^[1]。

II. 检测生物标志物问题

建议:ACS 生物标志物检测方面

所有 I 级

1. 通过正常、健康、无已知心脏病史的人群(参考人群)为每个心脏标志物建立参考决定限值。心肌肌钙蛋白 I 和 T(cTnI, cTnT)、CK-MB 质量均以正常人群的 99% 分位作为心肌损伤的决定限。临床实验室标准研究院(CLSI, 前身为 NCCLS)建议做参考范围的统计研究至少选取 120 个健康人,CK-MB 参考范围应有性别差异。肌红蛋白的 97.5% 分位(有性别差异)可作为心肌损伤的决定限。(证据权重:B)

2. 推荐 99% 分位单一决定限作为 cTnI、cTnT、CK-MB 质量最优的判断界值。cTnI 和 cTnT 高于此界值的 ACS 患者可认为有心肌损伤和高风险性。(证据权重:B)

3. 心脏生物标志物检测方法在 99% 分位的总不精密度(% CV)至少小于 10%。在临床应用之前,心脏标志物检测方法的影响因素必须明确,包括类风湿因子、人抗鼠抗体、异嗜性抗体。检测方法的分析前及分析中特点应包括:每种适用标本中标志物的稳定性(时间长短、温度高低范围),抗体/表位识别位点的一致性。遵循专业组织(如 IFCC)提出的分析前和分析中的质量要求。(证据权重:C)

4. 血清、血浆、抗凝全血都适用于心脏标志物检测。应根据每个生物标志物分析的特点,在充足的实践证据基础上选择合适的标本类型。(证据权重:C)

A. 心肌肌钙蛋白的特异性

首先,应准确描述肌钙蛋白抗体的识别位点,要优先考虑 cTnI 分子中最稳定的部分作为抗体识别位点。以下几种 cTnI 分子形式的特异性相关反应需加以说明:游离的 cTnI、I-C 二聚体、T-I-C 四聚体以及这 3 种分子的氧化、还原、磷酸化异构体。不同抗凝物质对 cTnI 结合力的影响需说明。第二, cTn 校准物质的来源、校准物对 cTnI 的特异性也需要说明。AACC 的 cTnI 标准化委员会与 NIST 合作研制出了一级参考

物质(SRM#2921)^[3]。虽然该物质只与现在使用的 cTn 检测方法 50% 有互通性,但它将在不同方法检测 cTnI 的结果可比性研究中发挥作用^[4-5]。目前看来,为了达到 cTnI 检测完全标准化,唯一的方法是所有厂家的试剂盒都使用相同的抗体以及相同的参考物质来校准^[6-7]。IFCC C-SMCD 目前正在研制二级血清参考物质。由于只有一个厂家生产 cTnT 试剂盒,不同代数的试剂盒结果一致性可以保证。第三,厂家应根据 CLSI 方法测定检测限、功能灵敏度、总不精密度^[8-9]。cTn 检测方法最重要的性能要求包括健康参考人群 cTn 值分布,参考人群 99% 分位的 cutoff 值,该浓度处总不精密度要求小于 10% CV。分析前的影响因素包括存放时间、温度、玻璃试管、塑料试管、带分离胶的试管,血浆或者全血使用的抗凝剂等等都应该有所描述。POCT 检测系统越来越多,对它的检测要求应与中心实验室保持一致。如果在同一机构内使用不同的方法检测 cTn,不同方法之间的结果应该校正一致或有补充说明,以避免临床对结果的错误判断。

B. 心脏标志物的检测周转时间

临床医生和实验室工作人员都支持心脏标志物的检测周转时间(TATs)保持在 60 min 以内的目标,但是调查显示大部分医院并未达到这一要求^[10]。美国病理学家学会(CAP) Q-probe 研究调查了 159 家北美主要医院的 7 020 份 cTn 和 4 368 份 CK-MB 检测,发现 cTn 的 TATs 中位数和 90% 分位分别是 74.5 min 和 129 min,CK-MB 分别为 82 min 和 131 min。实际上,只有不到 25% 的医院 TATs 小于 60 min,即规定的报告时间。该研究中的一个子项目调查 POCT 系统,但结果未公布。最近有公布的数据显示在心脏病重症监护和短期观察病房补充 POCT 可以把 TATs 降到 30 min。这些数据显示实验室服务机构和卫生保健机构应联合制定更合理的程序以达到临床医生所期望的 TATs 在 60 min 内。

C. 不再推荐用于评价 ACS 的心脏标志物

天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LD)总活性、LD 同工酶检测已不再推荐用于评价心肌损伤和心肌梗死(MI)。如果实验室不能检验 cTn 或者 CK-MB 质量,则可以测总 CK 或者 CK-MB 活性来评价心肌损伤。如果 CK-MB 和 CK 总活性的比值高于参考区间,总 CK 活性有助于确定心肌损伤的特异性。这一概念在 AHA 关于急性冠心病流行病学和临床研究及预防大会的声明中已经强调^[12]。随着 cTn 检测方法的应用,有必要对 ACS 最近研究趋势作出更准确说明,同时,为有效利用 ESC 和 ACC 在 cTn 基础上定义心肌梗死共识,提出以下建议:(a)同时使用传统的生物标志物和 cTn 来评价新标志物的性能,(b)利用 cTn 研究前后获得的数据库及回顾性研究中的校正因子去寻找心肌梗死发病率和趋势。

D. 标志物诊断 ACS 界值的确定

各实验室应该对自己所用 cTn 检测方法做 99% 分位的参考决定限(医学决定界值),或者采用文献所给的参考区间并给予验证^[13,16]。每个 cTn 检测方法和 CK-MB 质量分析理想的不精密度(以 CV% 表达)是在 99% 分位的参考限值处小于 10% CV^[13,16]。可惜的是,绝大多数实验室没有足够的资源去做 99% 分位参考限值研究,也没有能力按照 CLSI 的要求建立所采用方法的总不精密度标准^[17]。因此,实验室必

须依靠同行互审文献建立本实验室的参考限值及不精密度特点。需要注意的是,当与试剂说明书中的结果相比较时(经 FDA 认可),应考虑样本量不同、性别、种族、年龄范围、统计方法的差异所带来的影响。

截至目前,很少有厂家在它们的说明书标明 99% 分位界值。FDA 或者其他法律机构都没有制定统一评价 cTn 99% 分位界值的指导文件。已报道的最大的一项多个不同参考值研究做了 8 个 cTn 检测方法(7 个 cTnI,1 个 cTnT 和 7 个 CK-MB 质量测定),但结果还并不一致^[18]。该研究检测了 696 个健康成年人(年龄范围:18~84 岁),并按照性别和种族分层,试验所测得的 cTnI 99% 分位最高值是最低值的 13 倍。cTn 检测方法未标准化(没有适用于所有商品试剂盒的一级参考物质),抗体表位的差异(不同检测方法采用不同的抗体)导致检测同一样品的结果出现明显差异。目前普遍认为,只要充分认识某一方法的性能,方法之间不作绝对浓度的比较,所有方法的检测结果对临床的解释都应被接受。

对于 CK-MB,所有的检测方法都显示男性 99% 分位值是女性的 2~3 倍^[18]。另外,由于种族差异,生理肌肉含量不一,所有方法均显示非洲裔美国人 CK-MB 含量是高加索人的 2~3 倍。因此,提出一级建议:临床实验室应该根据性别差异建立参考限,同时需要考虑种族差异的影响。

专家们已经对 cTn 达成共识:不管方法的总不精密度是否小于 10%,都应把 99% 分位作为参考决定限值。最近的一项研究显示:如果因为某一方法 99% 分位不精密度变异(10%~25%)导致病人误诊,cTn 连续监测则可以弥补这种缺陷。大量文件都提到 cTn 检测方法的总不精密度,而且最低浓度的不精密度应小于 10% CV。厂家说明书中列出的不精密度数据主要是根据批内和日间精密度所得。现在没有法律文件要求厂家必须把精密度写进说明书中。为了更好的说明临床实验室日间操作,IFCC C-SMCD 在较早时期就做了研究,报告显示 13 家商品试剂盒 99% 分位总不精密度均未小于 10% CV(根据 CLSI 方法做 20 天测试)。但是,经过改进的第二代试剂已经达到这个标准。最终的目标是所有的检测方法 99% 分位不精密度都能达到小于 10% CV,减少因低浓度水平的不精密度引起的假阳性。

对于临床试验,为了避免多中心采用不同方法检测 cTn,建议如下:第一,所有的标本在同一实验室检测,所用的方法达到规定的性能要求。第二,为所有的实验中心提供相同的性能良好的、FDA 认可的分析方法。第三,所有检测中心都以 99% 分位浓度作为界值,减少应用当地实验室 cTn 诊断界值。第四,利用 99% 分位的倍数(2~3 倍)。第五,如果要采用以前研究所得的界值,应说明该浓度的不精密度。

E. 欧洲心脏病学会(ESC)/美国心脏病学会(ACC)建议

有关鉴别急性心肌梗死和不稳定心绞痛的 ESC/ACC 共识文件和 AHA/ACC 指南都指出了 cTn 的作用:在相应的临床症状下,cTnI 或 T(首选)或者 CK-MB 质量升高超过 99% 分位的诊断界值,可以诊断 AMI^[14,22]。指南提出病人的临床和心电图表现都没有足够的灵敏度和特异性。指南并不建议所有出现这些标志物升高的病人都诊断为 MI 或者高危。只有和临床症状、心电图、影像及病理资料结合起来才能诊断。如果 cTn 的升高并非源于急性心肌缺血,医生应该深入

分析寻找病因^[6,23]。最新的指南中,由 ESC-ACC-AHA-WHF (世界心脏联盟)联合起来组成心肌梗死重新定义任务组,修订了通用的心肌梗死定义,将于近期出版。这个文件符合并支持 NACB IFCC 联合制定的建议。

所有作者、NACB 和 IFCC C-SMCD 委员声明:他们未从 cTn 试剂生产厂家获得研究费用、谢礼、会议经费、咨询费。

财务披露:美国临床生化学院急性冠脉综合征和心力衰竭的生物标志物应用检验医学实践指南委员会在本出版物中报告了两年前至今所有已经报道的可能与此导则文献有关的关系。<http://www.clinchem.org/content/vol53/issue4> 在线数据补充中可查询到这些关系的文件。

III. 参考文献:

- [1] Wu AHB, Apple F S, Gibler W B, *et al.* National academy of clinical biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for use of cardiac markers in coronary artery diseases[J]. *Clin Chem*, 1999, 45:1104-1121.
- [2] Panteghini M, Gerhardt W, Apple F S, *et al.* Quality specifications for cardiac troponin assays[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2001, 39:174-178.
- [3] National Institute of Standards and Technology. Certificate of analysis. Standard reference material 2921: human cardiac troponin complex. Gaithersburg, MD: NIST, 2004.
- [4] Christenson R H, Duh S H, Apple F S, *et al.* Standardization of cardiac troponin I assays; round robin performance of ten candidate reference materials[J]. *Clin Chem*, 2001, 47: 431-437.
- [5] Christenson R H, Duh S H, Apple F S, *et al.* Toward standardization of cardiac troponin I measurements. Part II: Assessing commutability of candidate reference materials and harmonization of cardiac troponin I assays[J]. *Clin Chem*, 2006, 52:1685-1692.
- [6] Jaffe A S, Babuin L, Apple F S. Biomarkers in acute coronary disease: the present and the future[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1-11.
- [7] Panteghini M. Standardization of cardiac troponin I measurements: The way forward[J]? *Clin Chem*, 2005, 51:1594-1597.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP17-A. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; Approved guideline[S]. 2004.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP5-A2. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline, 2nd ed[S]. 2004.
- [10] Novis D A, Jones B A, Dale J C, *et al.* Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-probe Study[J]. *Arch Path Lab Med*, 2004, 128:158-164.
- [11] Apple F S, Chung A Y, Kogut M E, *et al.* Decreased patient charges following implementation of point-of-care cardiac troponin monitoring in acute coronary syndrome patients in a community hospital cardiology unit[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 370:191-195.
- [12] Luepker R V, Apple F S, Christenson R H, *et al.* Case definitions

for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies[J]. *Circulation*, 2003, 108: 2543-2549.

- [13] Jaffe A S, Ravkilde J, Roberts R, *et al.* It's time for a change to a troponin standard[J]. *Circulation*, 2000, 102:1216-1220.
- [14] Alpert J S, Thygesen K, Antman E, *et al.* Myocardial infarction redefined; a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 959-969.
- [15] Newby L K, Alpert J S, Ohman E M, *et al.* Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: implications for practice and clinical investigations[J]. *Am Heart J*, 2002, 144:957-980.
- [16] Apple F S, Wu A H B, Jaffe A S. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials[J]. *Am Heart J*, 2002, 144:981-986.
- [17] Clinical and Laboratory Standards Institute. C28-A2. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, 2nd ed [S]. 2000.
- [18] Apple F S, Quist H E, Doyle P J, *et al.* Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations[J]. *Clin Chem*, 2003, 49:1331-1336.
- [19] Apple F S, Parvin C A, Buechler K F, *et al.* Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2005, 51:2198-2200.
- [20] Panteghini M, Pagani F, Yeo K T, *et al.* Evaluation of the imprecision at low range concentrations of the assays for cardiac troponin determination[J]. *Clin Chem*, 2004, 50: 327-332.
- [21] Christenson R H, Cervelli D R, Bauer R S, *et al.* Stratus CS cardiac troponin I method; performance characteristics including imprecision at low concentrations[J]. *Clin Biochem*, 2004, 37: 679-683.
- [22] Braunwald E, Antman E M, Beasley J W, *et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines(Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction- 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina)[J]. *Circulation*, 2002, 106:1893-2000.
- [23] Jaffe A S. Elevations in cardiac troponin measurements: false false-positive[J]. *Cardiovasc Tox*, 2001, 1:87-92.

(翻译:夏良裕,岑小鹏,审校:田亚平,鄯盛恺)

第 3 章

美国临床生化科学院检验医学实践指南:心脏标志物检测在心力衰竭中的临床应用

NACB 起草组成员:

W. H. Wilson Tang MD, Gary S. Francis MD, David A. Morrow MD, L. Kristin Newby MD, Christopher P. Cannon MD, MHS, Robert L. Jesse MD Ph. D, Alan B. Storrow MD, Robert H. Christenson Ph. D

NACB 委员会成员:

主席: Robert H. Christenson, Ph. D

Fred S. Apple, Ph. D; Christopher P. Cannon, MD; Gary S. Francis, MD; Robert L. Jesse, MD, Ph. D; David A. Morrow, MD, MPH; L. Kristin Newby, MD MHS; Jan Ravkilde, MD, Ph. D; Alan B. Storrow, MD; W. H. Wilson Tang, MD; Alan H. B. Wu, Ph. D

所有与指南编写委员会有关的企业见 AACC 网页: <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ACSHeart/heartpdf.htm>.

本文中观点仅为作者与委员所有,并不代表 NACB 和 IFCC 官方观点。NACB 是 AACC 的一个学术组织。

目录

I. 心力衰竭概述

A. 心力衰竭中生物标志物检测的内容

B. 术语的背景定义

C. B 型利钠肽 (BNP) 和 N 末端利钠肽原 (NT-proBNP) 的代谢和检测

II. 在心力衰竭初级评价中应用生物标志物

A. 心力衰竭的诊断

1. BNP 和 NT-proBNP 用于急性失代偿性心脏病

2. BNP 或 NT-proBNP 对心力衰竭的确证

B. 心力衰竭的风险分级

1. 应用 BNP 或 NT-proBNP 对有心力衰竭的患者进行风险分级。

2. 应用心肌肌钙蛋白对心力衰竭患者进行风险分级

III. 使用生物标志物检测心脏功能不全

A. BNP 或 NT-proBNP 检测心力衰竭或功能不全

B. 心功能不全的检测方法

IV. 应用生物标志物指导心力衰竭治疗

V. 参考文献

I. 心力衰竭概述

A. 心力衰竭时生物标志物检测的背景

在过去的十年里,生物标志物检测使得心力衰竭的诊断和治疗发生了革命性变化。如今在心力衰竭学界中有一个无比兴奋的事,就是我们对现在和将来可用的心脏标志物有了更进一步认识,这会改善心力衰竭疾病状况并促进个性化治疗。然而,和很多新的诊断实验一样,在临床应用中要想取得令人满意结果会不断遇到挑战。

本指南中所述的内容是针对 BNP/NT-proBNP 和心肌肌钙蛋白在心力衰竭诊断、风险分级和管理中的临床应用,包括对成人患者 (>18 岁) 的治疗指导。与题为“美国临床生

化科学院和 IFCC 标准化委员会关于心肌损伤检验医学实践指南:心力衰竭生物标志物的分析问题”的相关文件一起,目的均是指导临床工作者和实验室工作者合理应用这些实验。该委员会认为,向医师和检验部门推广该指南,将会提高信息沟通并最终改善心力衰竭患者的治疗过程及预后。虽然提供具体的实施手段是复杂的,但本指南旨在通过直接和简洁的设计以便于实施。该委员会认为,教育和知识普及是防止该项目滥用,或不充分使用的手段。因此,这里有一个广泛推广该建议的计划,委员会相信这项推广能有助于教育使用者充分利用和防止误用 BNP 和 NT-proBNP 测定。关于成本,举例来说,BNP 和 NT-proBNP 每份测试的直接成本约为 50 美元(2007 年美国联邦通货)。虽然有某些反对意见,但有证据表明在心力衰竭范围内应用利钠肽检测会减少患者费用且不增加患者风险^[1-2]。委员会在该建议材料中考虑了费用问题;这一费用和心力衰竭患者总的医疗费用相比,被认为是合理的,而且这一观点是有根据的^[1-2]。

需要重点强调的是,检测结果的有效性必须与临床所见相结合以确定疾病的进程。因此,生物标志物检测(如 BNP 和 NT-proBNP 测定)并非一个孤立的项目,必须在一个更大的临床范围内加以应用和解释,且应将干扰因素考虑在内。具备 BNP 和 NT-proBNP 的相关知识后,在一定范围内适当地应用这一项目,其有利因素明显大于不利因素。心肌肌钙蛋白检测与心力衰竭人群相适合,也将主要讨论它在风险分级中的作用。

与心力衰竭人群相关的心肌肌钙蛋白检测应用,也将主要从它在风险分级中的作用来加以讨论。

B. 背景和术语定义

心力衰竭是一个复杂的临床综合征,它是心脏任何结构或功能上紊乱的结果,表现为心室充血和射血能力的减弱^[3]。心力衰竭又是一个不断增长和费用很高的问题,美国 2%~3% 的人群受其影响。此外,据估计只有 50% 心力衰竭患者的生存期达到 4 年^[4]。心力衰竭的流行增长趋势是由于人口老龄化以及心肌梗死患者生存率的明显提高。保守估计,50% 以上的患者有缺血原因,75% 的病例主要由高血压引起。心力衰竭的医疗费用在欧洲和美国估计达每年 1 千亿美元,其中 70% 是住院费用^[3,5]。

心力衰竭诊断主要基于临床症状和体征的床旁诊断而不只靠任何一项孤立的检查结果。但是有相当一部分患者在初诊时被心脏科医生误诊为其他疾病。因此,临床生物标志物检测在心力衰竭诊断中有 3 个重要目标:(1) 确认导致心力衰竭可能存在的基本(潜在的)可逆的)原因;(2) 确认有无心力衰竭系列表现;(3) 估计心力衰竭严重程度和疾病进展的危险度。

过去十年,利钠肽尤其是 BNP 及其氨基末端代谢产物 NT-proBNP,已被证明对确认或排除心力衰竭诊断特别有

效,也被用于长期风险分级评估。一些新的心脏、代谢和炎症生物标志物出现在心力衰竭文献中,例如,C型利钠肽(CNP)^[6]、内皮素-1(ET-1)^[7]、心肌肌钙蛋白(cTn)^[8]、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)^[9-10]、心血管活跃肽(apelin)^[11-12]、肌球蛋白(myotrophin)^[13]、尾加压素 II (urotensin-II)^[14-16]、肾上腺髓质素(Cadrenomedullin)^[17-18]及中间区肾上腺髓质素原^[19]、心肌营养素 1(cardiotrophin-1)^[20-21]、尿皮质素(urocortin)^[22]、可溶性 ST2 受体^[23]、髓过氧化物酶(MPO)^[23]、肽素(copeptin)^[19,25]、生长分化因子-15(GDF-15)^[26]、淋巴细胞 G-蛋白偶联受体激酶(GRK-2)^[27]、半乳糖凝集素-3(galectin-3)^[28]、前 A 型利钠肽中间区物质及其他循环物质等^[19,29],但这些因子的临床作用仍有待阐明和证实(表 1)。因此,我们将集中讨论心力衰竭时 BNP 及其相关代谢物 NT-proBNP 检测的有效性,并在特定章节中提及一些其他心脏标志物。

C. BNP 和 NT-proBNP 的代谢与检测

由于大量针对心力衰竭患者的生物化学标志物检测中包含 BNP 和 NT-proBNP,我们要具体讨论这些标志物的代谢和测定。BNP 和 NT-proBNP 同属天然生成的利钠肽激素家族。虽然 BNP 和 A 型利钠肽(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的信息^[30]。

现有文献清楚地表明,血中利钠肽水平在长期使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACE)^[31-32]、血管紧张素-II受体阻滞剂^[33]和螺内酯(spironolactone)^[34-35]后有所减低。其原因很可能是由于神经内分泌通路闭锁导致的充血压力减小和/或病理性重建逆转过程。但是,大多数文献指出:在长期使用β肾上腺素能阻滞剂后,BNP水平也会下降,在其初期利钠肽水平会有一过性升高^[36]。

一些商业化实验室向临床提供 BNP 检测平台和床旁即时检验以帮助心力衰竭诊断和提供预后信息(表 3-1)。例如在 BNP < 100 pg/ml 或血 NT-proBNP < 300 pg/ml 的呼吸困难患者中排除心力衰竭,有较高的阴性预期价值^[37-38]。如前文所述,在此文本中“利钠肽”这一术语在后续的讨论中都将同时涉及 BNP 和 NT-proBNP,除非有其他特殊情况。

表 3-1 可用于心力衰竭临床诊断,处理及风险分级的现行或研讨中的生物标志物

标准实验室标志物
钠
血尿素氮
血清肌酐
血红蛋白
白细胞计数
淋巴细胞总数
血清白蛋白
总胆红素
尿酸
红细胞分布宽度
神经激素
儿茶酚胺(去甲肾上腺素,肾上腺素)

肾素,ACE活性,血管紧张素 II,及醛固酮
利钠肽(ANP, BNP, C-type, N-terminal proANP, N-terminal proBNP, mid-regional pro-ANP)
内皮素-1(Endothelin-1)
血管加压素(Vasopressin)/和肽素(copeptin)
心脏营养素(Cardiotrophin-1)
新型血管扩张剂(肾上腺髓质素和中间区肾上腺髓质素,尾加压素,尿皮质素)
炎症生物标志物
高敏 C-反应蛋白
髓过氧化物酶
半乳糖凝集素-3
脂肪酸结合蛋白
可溶性 ST2 受体
肿瘤坏死因子 α(TNFα) 及受体
细胞素-6(IL-6)
生长分化因子 15(GDF-15)
骨桥蛋白(Osteopontin)
代谢性生物标志物
瘦素(Leptin)
脂联素(Adiponectin)
生长素释放肽(Ghrelin)
心血管活性肽(Apelin)
类胰岛素生长因子-1(IGF-1)其他多种生物标志物
淋巴细胞 G-蛋白偶联受体激酶(GRK-2)
心肌肌钙蛋白 I 或 T
肌球蛋白(Myotrophin)

临床应用 BNP 检测时要考虑一些实际问题:第一,利钠肽测定的参考范围取决于所用的检验方法和控制人群的性质。参考文献中利钠肽所采用的单位包括 mol/L 和 pg/ml,而且通常研究性检测值(Shinogi)比商品化检测(Biosite 和 Abbott)的值低 15%~20%^[39]。这些检验结果的差异归因于不同的免疫测定中所选用的抗体所决定的表位不同^[40]。这些差异使得在研究结果间难以直接比较,因而在文献报告中解释数据时需要慎重考虑所用实验方法和类型(参见美国临床生化科学院和国际临床化学联合会心脏损伤标志物标准化委员会检验医学实践指南:心力衰竭生物标志物检测问题)。第二,很多临床因素能影响血利钠肽水平,包括年龄和性别^[39,41,43]、肾功能^[43-48]、体质^[49-51]、甲状腺功能^[52-53]及贫血^[54]。特别是肥胖患者呈现心力衰竭的各种表象,应注意与血 BNP 和 NT-proBNP 的水平是否下降相联系,用于排除心源性呼吸困难。先前存在的心脏问题,如心力衰竭病史^[55]、心率失常^[42,56-58]和潜在的心力衰竭病因^[59]也可影响诊断的准确性。这些因素的影响和心功能分级的相关性还有待进一步讨论,且在很多临床情况下会有所不同(总的来讲,在心力衰竭急性加重情况下,是不太容易发生混淆的)。此外,舒张功能失常、二尖瓣回流、右心室功能不全、近期心脏手术以及其他心脏的结构和功能异常,可以严重影响血利钠肽水平^[60-63]。第三,虽然一些研究显示 BNP 和 NT-proBNP 检测方法间具有很好的统计相关性^[64-65],但是它们也有一些明显的差异,特别是他们的半衰期、个体内和个体间的变异性^[66-67],以及产物和肾清除率。但他们总体的诊断和预后能力在临床使用中具有可比性。在肽稳定性方面也有差异。

目前,这两种检测类型间尚不能直接“转换”,只能用不同的两种方法分析同一种肽。

当和临床病史、物理检查和可供医师采取的其他检测方法相结合时,心脏生物标志物对达到临床目标是很有价值的。如下文所述。

II. 生物标志物在心力衰竭初级评估中的应用

A. 心力衰竭的诊断

心力衰竭诊断中生物标志物的应用建议

I 级

1. BNP 或者 NT-proBNP 可以用于急性状态下排除或者确认心力衰竭体征和症状不典型患者的诊断(证据权重:A)

II a 级

1. BNP 或者 NT-proBNP 检测可有助于排除在非急性情况下有疑似心力衰竭体征和症状患者的诊断。(证据权重:C)

III 级

1. 在诊断心力衰竭患者时,对于已经有明确临床心力衰竭诊断的情况下,不推荐常规应用血 BNP 或者 NT-proBNP 检测。(证据权重:C)

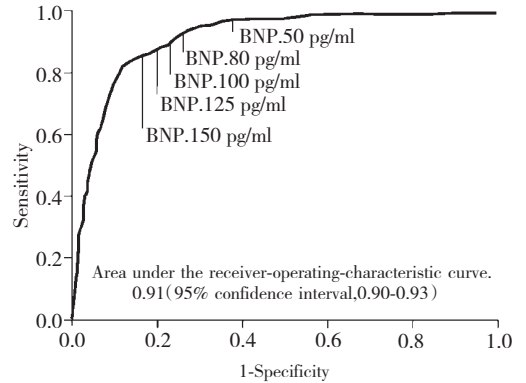
2. 在诊断心力衰竭患者时,血 BNP 或者 NT-proBNP 检测不能用来代替常规的左心室结构或功能失常的临床评价或检查(例如:超声心动图,侵入性血流动力学检查)。(证据权重:C)

1. 急性失代偿性心力衰竭时 BNP 和 NT-proBNP 的应用

很多关于利钠肽的早期研究都把焦点集中在有症状和体征的心衰患者进行 BNP 和 NT-proBNP 检测的诊断作用。很多前瞻性中心的临床研究已经确立了在急性情况下心衰患者进行 BNP 和 NT-proBNP 检测的有效性。在呼吸功能障碍中心研究中,将 BNP 水平 100 pg/ml 作为呼吸困难所致心力衰竭诊断临界值时,显示其敏感性为 90%,特异性为 76%,诊断准确率为 81%,此结果优于 1 586 例因急性呼吸困难而就诊的患者单独的临床评价结果^[68](图 3-1A)。在近期的随机控制研究中,通过血 BNP 检测和临床单独评价诊断策略两者效果的比较,表明在急诊科用血 BNP 检测能改善对急性呼吸困难患者的诊断和处理,减少住院时间和处理的总体成本^[1]。初级保健机构有类似的结果报告,血 NT-proBNP 检测能提高全科医师对急性心力衰竭的诊断准确率^[69]。NT-proBNP 所具有的同等作用在 PRIDE(急诊科呼吸困难患者的 proBNP 研究)项目中也得到肯定,此项目在 600 例因呼吸困难而在急诊科就诊患者中进行了血 NT-proBNP 检测。当 NT-proBNP >450 pg/ml(年龄 <50 岁)和 >900 mg/ml(年龄 ≥50 岁)作为临界值时,对急性心力衰竭诊断有较高的灵敏度和特异度。而 <300 mg/ml 时可以排除急性心力衰竭(阴性预期值为 99%,见图 3-1B)^[70]。虽然有临床意义的增高程度还未确定,但对有心衰史的既往稳定期患者利钠肽水平进行纵向比较是符合逻辑的。目前,在北美还没有关于急性心力衰竭综合征的诊断和处理的全国性操作指南。

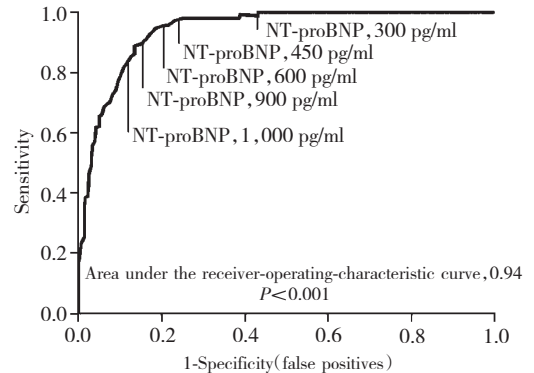
对有体征和症状特别是处于非急性状态的心力衰竭患者,在其最初评估中常规应用血利钠肽测定的临床指征问题曾有过怀疑^[71]。而且,曾有报告指出血利钠肽水平在 80 ~ 300 pg/ml 之间者用 Biosite 实验的单次测定,对有一过性肺水肿的急性心力衰竭患者是不可靠的,因为血中 BNP 和 NT-proBNP 来不及升高^[72]。心力衰竭诊断中这种利钠肽诊断的

“灰区”也可能受到潜在的心力衰竭病史的影响,这种预期之外的利钠肽测定值会落在这一范围内^[55,73-74]。某些特定人群如老年人,其特殊的临界值尚有待进一步探讨^[75]。此外,血利钠肽水平的绝对值及变化还可能与临床指征或超声心动图参数有关,但这种相关性差异很大。曾有报道指出血利钠肽水平与血容量测定^[76]、左心室射血分数^[60]以及血液动力参数^[77-79]密切相关。因此,目前血利钠肽检测仍只能作为心力衰竭诊断评估的一部分,而不是用来确定诊断。



BNP pg/ml	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Accuracy
50	97%	62%	71%	96%	79%
80	93%	74%	77%	92%	83%
100	90%	76%	79%	89%	83%
125	87%	79%	80%	87%	83%
150	85%	83%	83%	85%	84%

图 3-1A BNP 用于诊断心力衰竭伴急性呼吸困难的受试者特征曲线(ROC)^[68]。经 Maisel A 等授权。“Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure.” N Engl J Med, 2002, 347(3): 161-167; 2002 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



Cut Point pg/ml	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Accuracy
300	99%	68%	62%	99%	79%
450	98%	76%	68%	99%	83%
600	96%	81%	73%	97%	86%
900	90%	85%	86%	84%	87%
1 000	87%	86%	78%	91%	87%

图 3-1B NT-proBNP 用于诊断心力衰竭伴急性呼吸困难的受试者特征曲线(ROC)^[68]。摘自 Januzzi JL Jr 等。“The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study.” Am J Cardiol, 2006, 95(8): 948-954; 2006, with permission from Elsevier.

2. BNP 和 NT-proBNP 用于心力衰竭诊断的确认

美国心脏病会 (ACC)/美国心脏协会 (AHA), 美国心力衰竭学会 (HFSA) 的共识, 及其他关于慢性心力衰竭处理的指南指出, 血利钠肽检测应用于疑似心力衰竭的患者的确诊, 而且只限定于那些症状和体征不明显或处在易被混淆的病程状态 (如慢性阻塞性肺疾病^[80])。这些测定对提高心力衰竭诊断的准确性是有价值的。此外, 血利钠肽检测也被证实对区分心功能不全 (限制性心肌病与收缩性心肌病^[81]) 和确认系统性疾病合并的心脏病是有用的^[82-83]。

对血利钠肽检测效用的仔细前瞻性评估尚未应用于非急性、非卧床患者的处置中。通过推断, 对非卧床状态但有心力衰竭症状的患者, 血利钠肽检测作为确定诊断的有效性必须和处在急性状态的患者相比较, 后者是现在许多利钠肽检测数据的来源。需要重点指出的是, 在非急性、非卧床、症状不明显或有慢性症状的患者血利钠肽水平可能有变化, 而且其诊断范围也可和急性患者有区别 (见章节 III “筛查” 部分)。因此, 用于急性患者的临界值如用在慢性稳定性心力衰竭患者中非卧床患者是不可靠的。也有报告说在稳定但有症状的慢性心力衰竭非卧床患者中, 其血利钠肽水平相对低于通常被认为“可诊断”为心力衰竭的测定值 (如 Biosite 法 BNP < 100 pg/ml)^[59], 这和急性治疗标准下 90% 以上患者血 BNP 水平 > 100 pg/ml 形成直接对照^[84]。但是, 在有详细的病史和体格检查时, 这个临界值仍然可能对排除心力衰竭诊断有帮助。

B. 心力衰竭的风险分级

生物标志物应用于心力衰竭风险分级的建议

II a 级

1. 当需要额外风险分级时, 血 BNP 或 NT-proBNP 检测在特定情况下能对临床评估提供有效的补充 (证据权重:A)

2. 当需要额外风险分级时, 血 BNP 或 NT-proBNP 浓度的连续测定在特定情况下可用来追踪心力衰竭患者风险等级和临床状态的变化。(证据权重:B)

II b 级

1. 心肌肌钙蛋白检测能用于确定心力衰竭患者急性冠脉综合征风险增加。(证据权重:B)

III 级

1. 将常规血中生物标志物单独用于心力衰竭患者风险分级是没有根据的。(证据权重:B)

1. 检测 BNP 或 NT-proBNP 对有心力衰竭患者进行风险评估

目前有大量的文献一致认为, 通过检测血利钠肽对心力衰竭患者, 甚至那些无心力衰竭病史的患者进行风险分级评估是有效的^[85]。血利钠肽可应用于多种临床处置中, 包括急性冠脉综合征^[86-89]、稳定性冠状动脉性心脏病^[90-92]、失代偿性心力衰竭^[93-94]、稳定性慢性心力衰竭^[95], 甚至是非心脏疾病如肺栓塞^[96-97] 或者没有心力衰竭病史的普通人群^[85], 或者存在潜在进行性心力衰竭风险者^[98]。还有研究主张在心脏移植的选择^[8, 99-100]、心脏除颤器植入^[101]或心脏再同步治疗^[102-104]时检测血利钠肽。此外, 亦发现检测血利钠肽水平在猝死^[105]和对心力衰竭生存评分^[106]进行风险分级上是

一个独立的重要预测因子。利钠肽结合标准的临床和实验室指征, 可提供更多的预后判断价值^[98, 107]。

需要重点指出的是, 血利钠肽水平的变化和长期临床终点的差异相关联 (参见章节 IV 中的“指导治疗”)。另外, 文献报道的不同危险分级患者群体其绝对值存在相当大的差异, 能认识这一点是很有价值的。实际上, 即使当诊断心力衰竭时其血利钠肽水平处于中间值, 仍具有很强的长期预测价值^[74, 108]。然而, 由于缺乏明确的临床处理指导上的有效性, 利钠肽对预后诊断的价值仍然有限。目前面临的问题是如何更好的界定这种特殊情况, 即利钠肽被认为是“假阳性”或“假阴性”时患者虽然没有临床表现但存在潜在的病理生理表现, 这时风险分级对临床有益^[109]。

目前对心力衰竭患者的医学处理主要依靠患者和医生的主观临床判断和多种非特异性反映器官功能障碍和体液状况的实验室检查。失代偿性心力衰竭患者使用利尿剂治疗后血利钠肽水平会急剧下降^[131-133], 虽然这个变化范围很大且与血液动力学的改变无关^[77]。此外, 在门诊检查时血利钠肽水平与症状相符^[134]。个体内连续的血利钠肽水平变异还存在很大的争论^[135-137]。近来关于慢性心力衰竭^[138]和急性冠脉综合征^[139]患者群体的文献进一步阐明, 随着时间的变化血利钠肽水平的降低与长期患病的减少可能有直接关系。因此, 血 BNP 或 NT-proBNP 浓度的连续测定可被用作在特定情况下对那些需要额外风险分级的慢性心力衰竭患者追踪风险等级和临床状态的变化。

2. 使用心肌肌钙蛋白对心力衰竭患者进行风险分级

可检测到的血清心肌肌钙蛋白水平是心肌坏死的证据, 且被广泛应用于急性冠脉综合征 (ACS) 的诊断中。对于急性心力衰竭患者, 心肌肌钙蛋白检测被用作排除主要因心肌缺血而导致的心力衰竭的临床检查中的一部分 (参考第 1 章的建议)。然而, 在心力衰竭发展的后期^[8, 110]或失代偿^[111-113]情况下, 一些患者在无明显心肌缺血症状的情况下出现短暂或持续的血清心肌肌钙蛋白 I 或心肌肌钙蛋白 T 水平的升高。血清肌钙蛋白的升高与远期预后不良相关联。许多临床研究进一步说明了血清肌钙蛋白的持续升高预示着预后很差且表明存在持续的心肌损伤^[114-115]。但急性或慢性心力衰竭患者血清肌钙蛋白水平的常规检测的效用以及对血清肌钙蛋白升高的非 ACS 患者的恰当的诊断和治疗方法上仍有待确定。部分原因是由于对心肌肌钙蛋白水平作为心肌细胞坏死的标志物, 究竟是一个危险标志物还是一个危险因素还缺乏了解。

III. 应用生物标志物筛查心脏功能不全

筛查心力衰竭时 BNP 和 NT-proBNP 应用建议

II b 级

1. 血 BNP 或 NT-proBNP 的检测有助于鉴别那些梗死后左室收缩障碍的患者或者发展为心力衰竭的高危患者 (如: 有心肌梗死及糖尿病病史的患者), 但不同人群的诊断范围及成本效用仍存在争议。(证据权重:B)

III 级

1. 不建议常规使用血利钠肽 (BNP 或 NT-proBNP) 检测来筛查大量无症状的左室功能障碍患者。(证据权重:B)

A. 应用 BNP 或 NT-proBNP 筛查心力衰竭及心功能不全

血利钠肽水平对急性心力衰竭的诊断效用更多地应用于评价这种生物标志物的筛查作用,其对象是存在潜在心功能不全而无明显临床症状与体征的急性心力衰竭患者,即所谓的“无临床症状的左室功能障碍(ALVD)”。根据最新的美国心脏病学会(ACC)和美国心脏病协会(AHA)的慢性心力衰竭处理指南,绝大多数发展为心力衰竭的患者既往都有心脏结构异常(心力衰竭 B 级),且可在疾病发展前即被发现^[116]。最近从 Olmsted County 得到的普通人群数据提示,具有 BNP 和 NT-proBNP 检测最高分位数的人群其潜在性心脏结构异常(包括 ALVD,舒张性心功不全,瓣膜病,左心室肥厚和局部室壁运动异常)的患病率亦最高。高的 NT-proBNP 水平和那些稳定型冠心病患者突发为心力衰竭的检出率有较大相关性^[117]。但是,一些研究中还没有明确的数据表明可以通过检测血利钠肽来筛查 ALVD^[85,118-119]。一般而言,与通过临床诊断的心力衰竭相比,诊断的准确性要远远偏低,这可能是根据普通人群制定的血利钠肽水平检测的范围与 ALVD 的相关性相对而言是非特异的^[120-121]。

B. 心功能不全的筛查方法

有两种检测利钠肽的方法用来筛查。第一种方法中,血利钠肽检测对无明显心力衰竭的急性心肌梗死的诊断可能有帮助。在此,血利钠肽水平与后梗死左室射血分数成负相关。但由于研究对象及采样时间的多样性,血利钠肽筛查的准确度也各异。故超声心动检查似乎仍是诊断心肌梗死后左室结构和功能异常的主要方法。

第二种方法是将血利钠肽联合其他筛查方法,从而提高任何单一检查方法的诊断准确性。这种“多标志物”的筛查方法已被广泛研究用于急性冠脉综合征的风险分级。在这方面,将髓过氧化物酶或心电图与血利钠肽检测联合应用曾被看好^[122-123],但此法还有待进一步确认。在目前,大多数指南不支持常规检测血利钠肽来筛查大样本的无症状左室收缩功能障碍患者。

一些研究者曾试图通过对高危亚群的研究来提高无症状心功能不全的诊断率,这可能是一种更经济划算的方法^[124]。尤其对既往有长期的高血压病,糖尿病^[125-126],冠心病^[92,127]及老年人^[128-130]中那些血利钠肽水平升高的患者人群而言更易发展为心力衰竭(“A 阶段心力衰竭”)。尽管在不同患者人群中血利钠肽的“临界值”可能不同,但其仍可用于筛查那些有待通过别的方法如超声心动图诊断 ALVD 的高危人群。其他也有通过联合检测许多心脏生物标志物及炎性标志物如 MPO 或 hs-CRP^[122]来增加筛查特异性的。在根据利钠肽水平或根据临床成本效用应用多标志物检测的可行性分析的前瞻性研究得出相关证据之前,这些方法在临床的广泛应用还不会被得到认可。

IV. 应用生物标志物指导心力衰竭处理

应用生物标志物指导心力衰竭患者处理的建议

Ⅲ级

1. 因为个体内和个体间的差异的研究数据仍在出现且不完整,常规检测血 BNP 或 NT-proBNP 对急性慢性心力衰竭患者的特异性治疗决策的指导价值还没有被确定。(证据权重:B)

A. 用 BNP 或 NT-proBNP 指导监控治疗

用一种客观方式来指导治疗,是利钠肽检测诊断性能以外的自然延伸。事实上,这种假设在对轻-中度慢性充血性心力衰竭的小型前期研究中已被验证。在此研究中,使用 ACE 抑制剂和利尿剂治疗的患者用滴定法测量以使血 NT-proBNP 水平通过 Christchurch 方法检测 <200 pmol/L(相当于 1,680 pg/ml)而没有影响其他器官(如低血压,肾功能不全)^[140]。研究发现,在应用 NT-proBNP 指导治疗的随机群体中急性的心血管事件明显减少(心血管事件包括基于修正的 Framingham 标准上的死亡、入院治疗或发生失代偿性心力衰竭)”。一个法国中心研究证实了与临床评价标准相比利钠肽指导治疗可显著改善临床事件的发生^[141]。然而,利钠肽指导治疗的方法与临床评价标准相比也出现过中性结果^[142-143]。因此,在利钠肽可指导心力衰竭治疗这一观点上专家们未达成共识,仍存在争议。

血利钠肽监测治疗的另一个可能用途是评价心力衰竭失代偿时的治疗是否充分。尽管治疗干预后血利钠肽水平的变化范围很大,但出院前的血利钠肽水平与出院后结局始终保持更强的相关性^[93,144]。然而困难的是“意外的”利钠肽测定值,且这种测定值还随患者而不同。完全基于血利钠肽水平的超大剂量的利尿可能增加肾氮质血症的发病危险或者延长住院时间,但是不伴随发病率与病死率的减低。

关于应用利钠肽指导临床治疗的可行性也出现了一些问题。经过长期药物治疗的慢性心力衰竭患者中血利钠肽水平的单次或连续测定中较大变动导致很难制定一个单一的“靶值”^[59,60,136,145-146]。在监测心力衰竭患者利钠肽检测的频率以及检测的效用仍有待进一步确定。

利用生物标志物来指导治疗决策,其前景还是很好的。一些前瞻性研究正在进行以证实利钠肽指导治疗策略的可行性^[147-148]。但只有当这些结果具有可用性,所有临床指南才会承认常规检测血 BNP 或 NT-proBNP 对急性慢性心力衰竭患者的治疗有指导作用,这主要由于临床研究得出结果的多样性,还有个体间以及检测方法之间的可变性。

V. 参考文献:

[1] Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea [J]. N Engl J Med, 2004, 350: 647-654.

[2] Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea [J]. Arch Intern Med, 2006, 166: 1081-1087.

[3] Hunt S A, Abraham W T, Chin M H, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Rhythm Society [J]. Circulation, 2005, 112: e154-235.

[4] Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart As-

- sociation Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. *Circulation*, 2007, 115:e69-171.
- [5] Bhalla V, Willis S, Maisel A S. B-type natriuretic peptide: the level and the drug-partners in the diagnosis of congestive heart failure[J]. *Congest Heart Fail*, 2004, Suppl 1:3-27.
- [6] Kalra P R, Clague J R, Bolger A P, *et al.* Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2003, 107:571-573.
- [7] Kinugawa T, Kato M, Ogino K, *et al.* Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2003, 9: 318-324.
- [8] Horwich T B, Patel J, MacLellan W R, *et al.* Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure[J]. *Circulation*, 2003, 108:833-838.
- [9] Berton G, Cordiano R, Palmieri R, *et al.* C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure[J]. *Am Heart J*, 2003, 145:1094-1101.
- [10] Alonso-Martinez J L, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, *et al.* C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4:331-336.
- [11] Chen M M, Ashley E A, Deng D X, *et al.* Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2003, 108:1432-1439.
- [12] Foldes G, Horkay F, Szokodi I, *et al.* Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308:480-485.
- [13] O'Brien R J, Loke I, Davies J E, *et al.* Myotrophin in human heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42:719-725.
- [14] Ng L L, Loke I, O'Brien R J, *et al.* Plasma urotensin in human systolic heart failure[J]. *Circulation*, 2002, 106:2877-2880.
- [15] Richards A M, Nicholls M G, Lainchbury J G, *et al.* Plasma urotensin II in heart failure[J]. *Lancet*, 2002, 360:545-546.
- [16] Douglas S A, Tayara L, Ohlstein E H, *et al.* Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II[J]. *Lancet*, 2002, 359:1990-1997.
- [17] Richards A M, Doughty R, Nicholls M G, *et al.* Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37:1781-1787.
- [18] Richards A M, Nicholls M G, Yandle T G, *et al.* Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1998, 97:1921-1929.
- [19] Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, *et al.* Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure[J]. *J Card Fail*, 2007, 13:42-49.
- [20] Talwar S, Squire I B, Downie P F, *et al.* Elevated circulating cardiotrophin-1 in heart failure: relationship with parameters of left ventricular systolic dysfunction[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2000, 99:83-88.
- [21] Ng L L, O'Brien R J, Demme B, *et al.* Non-competitive immunochemiluminometric assay for cardiotrophin-1 detects elevated plasma levels in human heart failure[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 102:411-416.
- [22] Ng L L, Loke I W, O'Brien R J, *et al.* Plasma urocortin in human systolic heart failure[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 106:383-388.
- [23] Weinberg E O, Shimp M, Hurwitz S, *et al.* Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker[J]. *Circulation*, 2003, 107:721-726.
- [24] Tang W H, Brennan M L, Philip K, *et al.* Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98:796-799.
- [25] Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, *et al.* Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure[J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36:771-778.
- [26] Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, *et al.* Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay [J]. *Clin Chem*, 2007, 53:284-291.
- [27] Iaccarino G, Barbato E, Cipolletta E, *et al.* Elevated myocardial and lymphocyte GRK2 expression and activity in human heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26:1752-1758.
- [28] Sharma U C, Pokharel S, Van Brakel T J, *et al.* Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2004, 110:3121-3128.
- [29] Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, *et al.* Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49:1071-1078.
- [30] Richards A M. The natriuretic peptides in heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2004, 99:94-100.
- [31] Murdoch D R, McDonagh T A, Byrne J, *et al.* Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy[J]. *Am Heart J*, 1999, 138:1126-1132.
- [32] Brunner-La Rocca H P, Weilenmann D, Kiowski W, *et al.* Within-patient comparison of effects of different dosages of enalapril on functional capacity and neurohormone levels in patients with chronic heart failure[J]. *Am Heart J*, 1999, 138:654-662.
- [33] Latini R, Masson S, Anand I, *et al.* Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) [J]. *Circulation*, 2002, 106:2454-2458.
- [34] Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, *et al.* Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37:1228-1233.
- [35] Rousseau M F, Gurne O, Duprez D, *et al.* Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:1596-1601.
- [36] Davis M E, Richards A M, Nicholls M G, *et al.* Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in

- mild, stable heart failure[J]. *Circulation*, 2006,113:977-985.
- [37] Maisel A S. The diagnosis of acute congestive heart failure: role of BNP measurements[J]. *Heart Fail Rev*, 2003,8:327-334.
- [38] Januzzi J L, Van Kimmenade R, Lainchbury J, *et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study[J]. *Eur Heart J*, 2006,27:330-337.
- [39] Redfield M M, Rodeheffer R J, Jacobsen S J, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002,40:976-982.
- [40] Tetin S Y, Ruan Q, Saldana S C, *et al.* Interactions of two monoclonal antibodies with BNP: high resolution epitope mapping using fluorescence correlation spectroscopy[J]. *Biochemistry*, 2006,45:14155-14165.
- [41] Emdin M, Passino C, Del Ry S, *et al.* Influence of gender on circulating cardiac natriuretic hormones in patients with heart failure[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2003,41:686-692.
- [42] Loke I, Squire I B, Davies J E, *et al.* Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate[J]. *Eur J Heart Fail*, 2003,5:599-606.
- [43] McLean A S, Huang S J, Nalos M, *et al.* The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2003,31:2611-2618.
- [44] McCullough P A, Duc P, Omland T, *et al.* B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003,41:571-579.
- [45] Vesely D L. Natriuretic peptides and acute renal failure[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003,285:F167-177.
- [46] McCollough P A, Kuncheria J, Mathur V S. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2003,4 Suppl 7:S3-S12.
- [47] Herrmann Z, Uhl W, Steinberg HW, *et al.* The influence of renal function on NT-proBNP levels in various disease groups[J]. *Clin Lab*, 2003,49:649-656.
- [48] Anwaruddin S, Lloyd-Jones D M, Baggish A, *et al.* Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006,47:91-97.
- [49] Wang T J, Larson M G, Levy D, *et al.* Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels[J]. *Circulation*, 2004,109:594-600.
- [50] Taylor J A, Christenson R H, Rao K, *et al.* B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures[J]. *Am Heart J*, 2006,152:1071-1076.
- [51] Krauser D G, Lloyd-Jones D M, Chae C U, *et al.* Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy[J]. *Am Heart J*, 2005,149:744-750.
- [52] Schultz M, Faber J, Kistorp C, *et al.* N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004,60:54-59.
- [53] Missouri C G, Grouzmann E, Buckley M G, *et al.* How does treatment influence endocrine mechanisms in acute severe heart failure? Effects on cardiac natriuretic peptides, the renin system, neuropeptide Y and catecholamines[J]. *Clin Sci (Lond)*, 1998,94:591-599.
- [54] Ralli S, Horwich T B, Fonarow G C. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure[J]. *Am Heart J*, 2005,150:1220-1227.
- [55] Chung T, Sindone A, Foo F, *et al.* Influence of history of heart failure on diagnostic performance and utility of B-type natriuretic peptide testing for acute dyspnea in the emergency department[J]. *Am Heart J*, 2006,152:949-955.
- [56] Albage A, Kenneback G, Van der Linden J, *et al.* Improved neurohormonal markers of ventricular function after restoring sinus rhythm by the Maze procedure[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003,75:790-795.
- [57] Inoue S, Murakami Y, Sano K, *et al.* Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation[J]. *J Card Fail*, 2000,6:92-96.
- [58] Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett J C, *et al.* Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000,35:1256-1262.
- [59] Tang W H, Girod J P, Lee M J, *et al.* Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure[J]. *Circulation*, 2003,108:2964-2966.
- [60] Troughton R W, Prior D L, Pereira J J, *et al.* Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004,43:416-422.
- [61] Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings[J]. *Circulation*, 2002,105:595-601.
- [62] Maisel A S, McCord J, Nowak R M, *et al.* Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003,41:2010-2017.
- [63] Cheung B M. Plasma concentration of brain natriuretic peptide is related to diastolic function in hypertension[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1997,24:966-968.
- [64] Masson S, Vago T, Baldi G, *et al.* Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2002,40:761-763.
- [65] Yeo K T, Wu A H, Apple F S, *et al.* Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay[J]. *Clin Chim Acta*, 2003,338:107-115.
- [66] Wu A H, Smith A, Wiecek S, *et al.* Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure[J].

- Am J Cardiol, 2003,92:628-631.
- [67] Wang T J, Larson M G, Levy D, *et al.* Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels[J]. *Circulation*, 2003, 108:13-16.
- [68] Maisel A S, Krishnaswamy P, Nowak R M, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure[J]. *N Engl J Med*,2002,347:161-167.
- [69] Wright S P, Doughty R N, Pearl A, *et al.* Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003,42:1793-1800.
- [70] Januzzi JL Jr, Camargo C A, Anwaruddin S, *et al.* The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study[J]. *Am J Cardiol*, 2005,95:948-954.
- [71] Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure[J]? *Circulation*, 2003,108:2950-2953.
- [72] Logeart D, Saudubray C, Beyne P, *et al.* Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea[J]. *J Am Coll Cardiol*,2002, 40:1794-1800.
- [73] Coste J, Jourdain P, Pouchot J. A gray zone assigned to inconclusive results of quantitative diagnostic tests; application to the use of brain natriuretic Peptide for diagnosis of heart failure in acute dyspneic patients[J]. *Clin Chem*, 2006,52:2229-2235.
- [74] Brenden C K, Hollander J E, Guss D, *et al.* Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study[J]. *Am Heart J*, 2006,151:1006-1011.
- [75] Berdague P, Caffin P Y, Barazer I, *et al.* Use of N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea in elderly patients[J]. *Am Heart J*,2006,151:690-698.
- [76] James K B, Troughton R W, Feldschuh J, *et al.* Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: a pilot study [J]. *Am Heart J*, 2005,150:984.
- [77] O'Neil J O, Bott-Silverman C E, McRae A T, *et al.* B-type natriuretic peptide levels are not a surrogate marker for invasive hemodynamics during management of patients with severe heart failure[J]. *Am Heart J*, 2005,149:363-369.
- [78] Dokainish H, Zoghbi W A, Lakkis N M, *et al.* Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters [J]. *Circulation*, 2004, 109: 2432-2439.
- [79] Cioffi G, Tarantini L, Stefanelli C, *et al.* Changes in plasma N-terminal proBNP levels and ventricular filling pressures during intensive unloading therapy in elderly with decompensated congestive heart failure and preserved left ventricular systolic function[J]. *J Card Fail*,2006,12:608-615.
- [80] Le Jemtel T H, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007,49: 171-180.
- [81] Leya F S, Arab D, Joyal D, *et al.* The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005,45:1900-1902.
- [82] McKie P M, Rodeheffer R J, Cataliotti A, *et al.* Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure[J]. *Hypertension*,2006,47:874-880.
- [83] Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, *et al.* B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance [J]? *Clin Rheumatol*,2007,26: 1701-1704.
- [84] Hogenhuis J, Voors A A, Jaarsma T, *et al.* Low prevalence of B-type natriuretic peptide levels 100 pg/ml in patients with heart failure at hospital discharge[J]. *Am Heart J*, 2006,151:1012 e1-5.
- [85] Wang T J, Larson M G, Levy D, *et al.* Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death[J]. *N Engl J Med*, 2004,350:655-663.
- [86] James S K, Lindahl B, Siegbahn A, *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy [J]. *Circulation*, 2003,108:275-281.
- [87] Richards A M, Nicholls M G, Espiner E A, *et al.* B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction[J]. *Circulation*,2003,107:2786-2792.
- [88] Omland T, Persson A, Ng L, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes [J]. *Circulation*,2002,106:2913-2918.
- [89] De Lemos JA, Morrow DA. Combining natriuretic peptides and necrosis markers in the assessment of acute coronary syndromes[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2003, 4 Suppl 4:S37-46.
- [90] Kragelund C, Gronning B, Kober L, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2005,352:666-675.
- [91] Poge U, Gerhardt T M, Woitas R P. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2005,352:2025-6; author reply,2025-2026.
- [92] Richards M, Nicholls M G, Espiner E A, *et al.* Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*,2006, 47:52-60.
- [93] Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, *et al.* A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001,37:386-391.
- [94] Januzzi JL Jr, Sakhuja R, O'Donoghue M, *et al.* Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department[J]. *Arch Intern Med*, 2006,166:315-320.
- [95] Anand I S, Fisher L D, Chiang Y T, *et al.* Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) [J]. *Circulation*, 2003,107:1278-1283.
- [96] Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, *et al.* N-terminal pro-

- brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Eur Respir J*, 2003, 22:649-653.
- [97] Kruger S, Graf J, Merx MW, *et al.* Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Am Heart J*, 2004, 147:60-65.
- [98] Blankenberg S, McQueen M J, Smieja M, *et al.* Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study [J]. *Circulation*, 2006, 114:201-208.
- [99] Gardner R S, Ozalp F, Murday A J, *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24:1735-1743.
- [100] Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, *et al.* Clinical value of brain natriuretic peptide for candidate selection before cardiac transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20:164.
- [101] Verma A, Kilicaslan F, Martin D O, *et al.* Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies [J]. *Heart*, 2006, 92:190-195.
- [102] Pitzalis M V, Iacoviello M, Di Serio F, *et al.* Prognostic value of brain natriuretic peptide in the management of patients receiving cardiac resynchronization therapy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8:509-514.
- [103] Yu CM, Fung J W, Zhang Q, *et al.* Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure [J]. *J Card Fail*, 2005, 11:S42-46.
- [104] Sinha A M, Filzmaier K, Breithardt O A *et al.* Usefulness of brain natriuretic peptide release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91:755-758.
- [105] Berger R, Huelsman M, Strecker K, *et al.* B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2002, 105:2392-2397.
- [106] Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, *et al.* Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38:1934-1941.
- [107] Van Kimmenade R R, Januzzi JL Jr, Baggish A L, *et al.* Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction [J]? *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48:1621-1627.
- [108] Van Kimmenade R R, Pinto Y M, Bayes-Genis A, *et al.* Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98:386-390.
- [109] Drazner M H, de Lemos J A. Unexpected BNP levels in patients with advanced heart failure: a tale of caution and promise [J]. *Am Heart J*, 2005, 149:187-189.
- [110] Perna E R, Macin S M, Canella J P, *et al.* Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification [J]. *Circulation*, 2004, 110:2376-2382.
- [111] Macin S M, Perna E R, Cimbaro Canella J P, *et al.* Increased levels of cardiac troponin-T in out-patients with heart failure and preserved systolic function are related to adverse clinical findings and outcome [J]. *Coron Artery Dis*, 2006, 17:685-691.
- [112] Perna E R, Macin S M, Cimbaro Canella J P, *et al.* Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2005, 99:253-261.
- [113] You J J, Austin P C, Alter D A, *et al.* Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure [J]. *Am Heart J*, 2007, 153:462-470.
- [114] Stanton E B, Hansen M S, Sole M J, *et al.* Cardiac troponin I, a possible predictor of survival in patients with stable congestive heart failure [J]. *Can J Cardiol*, 2005, 21:39-43.
- [115] Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y, *et al.* Measurements of baseline and follow-up concentrations of cardiac troponin-T and brain natriuretic peptide in patients with heart failure from various etiologies [J]. *Heart Vessels*, 2006, 21:344-349.
- [116] Goldberg L R, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction [J]. *Circulation*, 2006, 113:2851-2860.
- [117] Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, *et al.* N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease [J]. *Jama*, 2007, 297:169-176.
- [118] Vasan R S, Benjamin E J, Larson M G, *et al.* Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study [J]. *JAMA*, 2002, 288:1252-1259.
- [119] Nakamura M, Tanaka F, Yonezawa S, *et al.* The limited value of plasma B-type natriuretic peptide for screening for left ventricular hypertrophy among hypertensive patients [J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16:1025-1029.
- [120] Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, *et al.* Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population [J]. *J Hypertens*, 2000, 18:1121-1128.
- [121] Costello-Boerrigter L C, Boerrigter G, Redfield M M, *et al.* Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47:345-353.
- [122] Ng L L, Pathik B, Loke I W, *et al.* Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure [J]. *Am Heart J*, 2006, 152:94-101.
- [123] Jeyaseelan S, Goudie B M, Pringle S D, *et al.* A critical re-appraisal of different ways of selecting ambulatory patients with suspected heart failure for echocardiography [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9:55-61.
- [124] Nielsen O W, McDonagh T A, Robb S D, *et al.* Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41:113-120.
- [125] Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, *et al.* Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dys-

- function in patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26: 2081-2087.
- [126] Silver MA, Pisano C. High incidence of elevated B-type natriuretic peptide levels and risk factors for heart failure in an unselected at-risk population (stage A); implications for heart failure screening programs[J]. *Congest Heart Fail*, 2003, 9:127-132.
- [127] Tang W H, Steinhilb S R, Van Lente F, *et al.* Risk stratification for patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention using N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) substudy[J]. *Am Heart J*, 2007, 153:36-41.
- [128] Groenning B A, Raymond I, Hildebrandt P R, *et al.* Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population[J]. *Heart*, 2004, 90:297-303.
- [129] Alehagen U, Lindstedt G, Eriksson H, *et al.* Utility of the amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide in plasma for the evaluation of cardiac dysfunction in elderly patients in primary health care[J]. *Clin Chem*, 2003, 49:1337-1346.
- [130] Hutcheon S D, Gillespie N D, Struthers A D, *et al.* B-type natriuretic peptide in the diagnosis of cardiac disease in elderly day hospital patients[J]. *Age Ageing*, 2002, 31:295-301.
- [131] Richards A M, Crozier I G, Yandle T G, *et al.* Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease[J]. *Br Heart J*, 1993, 69:414-417.
- [132] Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, *et al.* A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study[J]. *J Card Fail*, 2001, 7:21-29.
- [133] Johnson W, Omland T, Hall C, *et al.* Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39:1623-1629.
- [134] Lee S C, Stevens T L, Sandberg S M, *et al.* The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure[J]. *J Card Fail*, 2002, 8:149-154.
- [135] Schou M, Gustafsson F, Nielsen P H, *et al.* Unexplained week-to-week variation in BNP and NT-pro BNP is low in chronic heart failure patients during steady state[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9: 68-74.
- [136] Wu A H. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results[J]. *Am Heart J*, 2006, 152: 828-834.
- [137] O'Hanlon R, O'Shea P, Ledwidge M, *et al.* The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients[J]. *J Card Fail*, 2007, 13:50-55.
- [138] Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, *et al.* Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:533-541.
- [139] Morrow D A, De Lemos J A, Blazing M A, *et al.* Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2005, 294:2866-2871.
- [140] Troughton R W, Frampton C M, Yandle T G, *et al.* Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations[J]. *Lancet*, 2000, 355:1126-1130.
- [141] Jourdain P, Jondeau G, Funck F, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1733-1739.
- [142] Shah M R, Claise K A, Bowers M T, *et al.* Testing new targets of therapy in advanced heart failure: the design and rationale of the Strategies for Tailoring Advanced Heart Failure Regimens in the Outpatient Setting: Brain Natriuretic Peptide Versus the Clinical Congestion Score (STARBRITE) trial[J]. *Am Heart J*, 2005, 150:893-898.
- [143] Beck-da-Silva L, De Bold A, Fraser M, *et al.* BNP-guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure[J]. *Congest Heart Fail*, 2005, 11:248-253; quiz 254-255.
- [144] O'Brien R J, Squire I B, Demme B, *et al.* Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF[J]. *Eur J Heart Fail*, 2003, 5:499-506.
- [145] Melzi d'Eril G, Tagnocchetti T, Nauti A, *et al.* Biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals[J]. *Clin Chem*, 2003, 49:1554-1555.
- [146] McGeoch G, Lainchbury J, Town G I, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide after long-term treatment for heart failure in general practice[J]. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4:479-483.
- [147] Lainchbury J G, Troughton R W, Frampton C M, *et al.* NTproBNP-guided drug treatment for chronic heart failure: design and methods in the "BATTLESCARRED" trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8:532-538.
- [148] Brunner-La Rocca H P, Buser P T, Schindler R, *et al.* Management of elderly patients with congestive heart failure—design of the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF)[J]. *Am Heart J*, 2006, 151:949-955.

(翻译:陈中、金勋, 审校: 郝盛恺、魏有仁)

第 4 章

美国临床生化科学院和国际临床化学联合会心脏损伤标志物标准化委员会检验医学实践指南:心力衰竭生物标志物检测问题

NACB 起草组成员:

Fred S. Apple¹, Alan H. B. Wu², Allan S. Jaffe³, Mauro Panteghini⁴, Robert H. Christenson⁵

1. Hennepin County Medical Center, Minneapolis MN.
2. University of California at San Francisco, San Francisco CA.
3. Mayo Clinic, Rochester MN.
4. University of Milan, Milan Italy.
5. University of Maryland School of Medicine, Baltimore MY.

NACB 委员会成员:

主席: Robert H. Christenson

Fred S. Apple; Christopher P. Cannon, Boston MA; Gary Francis, Cleveland OH; Robert L. Jesse; David A. Morrow, Boston, MA; L. Kristen Newby, Durham, NC; Alan B. Storrow, Nashville, TN; Wilson Tang, Cleveland, OH; Alan H. B. Wu

国际临床化学联合会心脏损伤标志物标准化委员会 (C-SMCD) 成员:

主席: Fred S. Apple

Robert H. Christenson; Allan S. Jaffe; Franca Pagani, Brescia, Italy; Jillian Tate, Brisbane, Australia; Jordi Ordonez-Llanos, Barcelona, Spain; Johannes Mair, Innsbruck, Austria

所有与指南编写委员会有关的企业见 AACC 网页: <http://www.aacc.org/AACC/members/nach/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ACSHeart/heartpdf.htm>.

本文中观点仅为作者与委员所有,并不代表 NACB 和 IFCC 官方观点。NACB 是 AACC 的一个学术组织。

目录

- I. 心力衰竭生物标志物分析概述
 - 背景
- II. 生物标志物的分析
 - A. BNP 和 NT-proBNP 的检测
 1. BNP 和 NT-proBNP 的参考值范围
 2. BNP 和 NT-proBNP 的生物学意义
 3. BNP 和 NT-proBNP 检测的标本采集
 4. BNP 和 NT-proBNP 代谢的临床意义
 5. BNP 和 NT-proBNP 测量值的影响因素及思考
- III. 参考文献

I. 心力衰竭生物标志物分析概述

A. 背景

2005 年,国际临床化学联合会心脏损伤标志物标准化委员会(IFCC-SMCD)推荐了针对利钠肽及其代谢合成产物检测的分析前和分析中的特异性质量标准^[1]。该项标准旨在指导商业化试剂生产厂商以及应用该检测的临床实验室的工作。总的目标是建立统一的标准,以客观评价利钠肽及其

相关代谢产物的分析和临床应用。B 型利钠肽 (BNP) 和 N 末端利钠肽原 (NT-proBNP) 作为诊断及评估预后的生物标志物已广泛应用于临床实践,对于不同检测试剂的了解就显得尤为重要。而且,越来越多的商业化 BNP 和 NT-proBNP 检测试剂用于临床,分析前和分析中因素的影响就要求我们对用不同试剂监测 BNP 或 NT-proBNP 浓度的不同研究发现的解释有更全面的认识。检验医学界也必须与体外诊断公司紧密合作,以确定所有相关检测试剂特征^[1],而在过去的心肌肌钙蛋白检测的发展阶段中的合作是有些不和谐的。当 BNP 或 NT-proBNP 作为生物标志物用于临床诊断、治疗决策和预后评估,或用于临床试验或研究时,都应该像下面的指南显示的那样突出其所有特征。我们建议,当设计使用 BNP 或 NT-proBNP 检测的研究时,不管是关于检测特征的研究还是临床研究设计和患者入选问题,研究者均需要回顾临床诊断准确性报告标准 (STARD)^[2]。我们应推行分析和临床试验验证研究,包括“正常”参考范围研究,并在公开发行的刊物上发表详细研究报告。未提供足够的评估信息的检测试剂应谨慎应用。据我们所知,这些建议是第一个针对 BNP 和 NT-proBNP 在心力衰竭临床应用方面的指南。

II. 生物标志物的分析

A. BNP 和 NT-proBNP 的检测

心力衰竭生化标志物检测建议

I 级

1. 临床应用前, BNP 和 NT-proBNP 检测试剂包含如下分析前和分析中特征。

分析前:

a) 样品类型;包括生物样品类型(血清,血浆,全血)和标本采集管类型;

b) 有效的贮存时间和温度。

分析中:

a) 明确抗体识别表位;

b) 说明使用的校准物,确定来源和浓度值。直到明确确定临床相关分子并建立相应的参考系统, BNP 和 NT-proBNP 结果报告单位必须为 ng/L 而不用 pmol/L;

c) 确定相关利钠肽之间的交叉反应特性,特别是 BNP、NT-proBNP 与 proBNP 以及心房利钠肽、NT-proANP、C 型利钠肽 (CNP);

d) 评价稀释反应;

e) 评价抗干扰能力,如异嗜性抗体、类风湿因子、人抗鼠抗体。(证据权重:C)

2. 参考值上限,按年龄(10 岁为一组)和性别分组,建立各自的 BNP 和 NT-proBNP 97.5% 分位参考值的分布。各种商业化检测试剂应独立评估。(证据级别:C)。

3. 根据 CLSI(原 NCCLS)指南,对患者标本进行比较及回归分析,确立每个检测动态范围一致性程度。一致性建议目前的最佳诊断医学决定临界值:在呼吸困难临床试验中发现,心力衰竭 BNP 临

界值为 100 ng/L^[3]。这对于其他非心力衰竭临床情况并不是很理想。也应该对如肌钙蛋白和肌酸激酶同工酶等同样进行更正规的一致性研究。目前只有罗氏公司的 NT-proBNP 试剂所用抗体和校准物为单一来源,检测一致性没有问题。(证据权重:C级)。

4. 评估临床疗效和确定 BNP 和 NT-proBNP 有效诊断的最佳医学决定临界值应使用 ROC 曲线。结果应为浓度数值报告,以使分析测定与四分位数、三分位数结果都一致。(证据权重:C级)。

II a 级

1. BNP 和 NT-proBNP 检测试剂在对应相应的年龄和性别定义的正常参考上限浓度总体不精密度(% CV)应小于 15%。(证据权重:C)。

2. 种族的影响应作为可能的独立变量加以评估。(证据权重:C)。

3. 与医学处置相关的 <50% 浓度变化应仔细找出原因,因为 BNP 和 NT-proBNP 存在高度生物变异性。但是,确实存在的改变也应作为重要的临床依据。(证据权重:B)。

1. BNP 和 NT-proBNP 的检测范围

随着全世界各地 BNP 和 NT-proBNP 检测试剂的日益多样性,有必要在临床接受这些新生物标志物前对这些商业化检测试剂进行分析方法和临床性能验证。目前,有四家公司(Biosite,拜耳,雅培以及使用 Biosite 试剂的贝克曼库尔特)通过了美国食品药品监督管理局(FDA)的 BNP 审查,另四家公司(罗氏,Dade Behring,Ortho-Clinical Diagnostics 和 Nanogen 公司,他们都使用罗氏抗体和校准物)通过了 FDA 的 NT-proBNP 审查,以及 Response Biomedical(床旁即时检验)已在日本上市。使用罗氏抗体和校准物的其他 NT-proBNP 检测试剂也正在中心实验平台(DPC)和床旁即时检验(POC)平台(biMerieux,Mitsubishi Kagaku Iatron,Inverness Medical,Radiometer)进行研发中。随着检测试剂的继续增长,也使得适当的临床和检测分析标准的一致性显得更为重要。作为生死攸关医疗决策的基础,建立检测 BNP 或 NT-proBNP 标准指南刻不容缓。

2. BNP and NT-proBNP 测定的生物学影响

BNP 和 NT-proBNP 浓度是通过使用针对抗原分子中不同表位的抗体免疫试验进行检测的。对 BNP 来说,抗体与环形结构结合,其他抗体则与羧基末端结合。体内与体外 BNP 降解(77~108 位点氨基酸残基)的发生由于氨基末端丝氨酸和脯氨酸蛋白水解引起的^[1,4,5]。这种降解会影响抗体对 BNP 的识别,从而成为不同商业化 BNP 检测试剂稳定性不同的原因^[6]。实验观察发现,proBNP 作为前体肽可分裂为 BNP 和 NT-proBNP,与商业化 BNP 试剂有交叉反应^[7,8,9]。对 NT-proBNP(1~76 位点氨基酸残基)测定而言,作为初步证据表明 proBNP 在 NT-proBNP 检测中存在交叉反应时,必须更好地了解 NT-proBNP 分解产物与 proBNP(1~108 位氨基酸残基)之间的潜在交叉反应^[8,10]。对于 BNP 和 NT-proBNP 检测进行封闭抗体策略,以尽量减少例如异嗜性抗体和类风湿因子干扰,也有必要加以说明。

3. BNP 和 NT-proBNP 检测的标本采集

添加抗凝剂稳定或不稳定影响以及标本采集管的类型已被说明^[11,12]。对 BNP 检测而言,EDTA 抗凝全血或血浆似乎是唯一可接受的标本选择。目前,只有 Biosite Triage Meter 一个系统三分仪可直接测定全血(EDTA 抗凝)BNP 水

平,而雅培公司的 i-STAT BNP 床旁即时检验系统还在研发中。血样最好使用冰浴管收集并迅速处理,以避免体外降解。对于 NT-proBNP 来说,临床实验室中的大型仪器都选择血清或肝素抗凝血浆作为标本。与相应的血清标本比较,EDTA 血浆测定 NT-proBNP 存在一致的负偏差(8%~10%)。至少有 4 种全血检测试剂:Roche Cardiac Reader,Dade Behring Stratus CS,Synx Pharma(Nanogen) StatusFirst,statusfirst 和 Mitsubishi Pathfast,可供商业化 NT-proBNP 检测。用塑料管收集血液用于 BNP 检测是必要,而对 NT-proBNP 而言,无论是玻璃或塑料管均可。一个用于 proBNP 研究检测试剂已经上市^[7]。

4. BNP 和 NT-proBNP 代谢的临床影响

在临床上,必须对 BNP 和 NT-proBNP 检测特征有深入的了解,或确立更好的作为诊断及预后的生物标志物检测试剂。最近的观察报告显示,至少 Biosite 和拜耳的 BNP 检测试剂^[7,8] proBNP 出现交叉反应;与此相矛盾的另一份报告显示,无论是 Biosite 还是 Shionogi 的 BNP 检测试剂均无 proBNP 交叉反应^[13]。这也许可以解释为什么至少一项研究描述了检测严重心力衰竭患者血浆 BNP(77~108 位点氨基酸残基)的难度,而 Biosite 检测系统可以通过增加使用非免疫测定方法,比如液相色谱(LC)-高分辨傅立叶变换离子回旋共振质谱(FT-ICR-MS)^[14],来提高 BNP 检测浓度。因此,血液中 proBNP 以糖基化和脱糖基化形式释放,可能对 BNP 和 NT-proBNP 检测及临床应用有明显影响^[7-10,13]。

5. 其他有关 BNP 和 NT-proBNP 测定值的影响及思考

BNP 生理浓度情况下,年龄、性别、种族和非心力衰竭疾病的影响显著^[15,16]。肾功能损害可增加 NT-proBNP 浓度,并在小范围内增加 BNP 的浓度^[17-19]。肥胖也被证明对 BNP 和 NT-proBNP 的浓度有一定影响,对于是否心力衰竭患者其体重指数(BMI)与 BNP 和 NT-proBNP 浓度呈负相关^[20-22]。某些变异与低体重指数相关,可能是睾酮代谢的表现。这样看来,雄激素可减低 BNP 和 NT-proBNP 水平^[23]。心衰患者接受醋酸奈西立肽治疗药物(Natracor 人类重组 BNP)治疗与处置可能对 BNP 检测结果有影响,因为醋酸奈西立肽与内源释放的 BNP 分子非常相近。因此,在醋酸奈西立肽治疗调整前后分别予以监测,BNP 适当减低之前窗口期(理论半衰期 22 min)内,其潜在浓度升高的假阳性可能增加。反之,醋酸奈西立肽并不直接影响 NT-proBNP 的水平。在大多数研究中,醋酸奈西立肽对 NT-proBNP 影响并不明显^[24,25]。

最后,对 BNP 和 NT-proBNP 生物学变异缺少足够的了解,可造成医护人员曲解 BNP 和 NT-proBNP 浓度的改变(增加或减少)并以此确定治疗的成败。BNP 和 NT-proBNP 均已显示出较高的个体生物学变异性^[26-29]。因此,应考虑系列 BNP 或 NT-proBNP 浓度临床应用存在显著性差异,其最低限度变化应该是大约增加 85% 或降低 46%。这意味着 BNP 或者 NT-proBNP 浓度改变一定要慎重使用,并重申其作为确诊的生物标志物的作用,而不是临床医师仅仅使用单独的检测管理心力衰竭患者。

当解释及比较来自于不同临床研究结果时,BNP 和 NT-proBNP 文献报道可增加临床医师的混淆。为了避免曲解结果,两方面要考虑所采用的试验,以及基于该实验的临床证据。并结合基于单一生物标志物的临床研究目标。由于血

清、血浆或全血基质实验缺乏单一分子利钠肽或代谢产物以及抗体交叉反应, BNP 和 NT-proBNP 报告单位应使用 ng/L, 而不是 pmol/L。没有同行评审文献研究报告, 两个利钠肽检测方法分析相当。直到有大型研究结果, 基于一个 BNP 或 NT-proBNP 实验研究结果所用转化为另一种基于实验背景的实验时必需谨慎。事实上, 针对不同人群的研究, 往往有不同的临界浓度。对于每个心力衰竭患者, 确定入选和排除临界值对于心力衰竭治疗的好转或恶化是必要的^[30]。

III. 参考文献:

[1] Apple F S, Panteghini M, Ravkilde J, *et al.* Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays [J]. *Clin Chem*, 2005, 51: 486-493.

[2] Bossuyt P M, Reitsma J B, Bruns D B, *et al.* The STARD statement for reporting of diagnostic accuracy: explanation and elaboration [J]. *Clin Chem*, 2003, 49: 7-18.

[3] Maisel A S, Krishnaswamy P, Nowak R M, *et al.* for the BNP Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 161-167.

[4] Brandt I, Lambeir A M, Ketelslegers J M, *et al.* Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form [J]. *Clin Chem*, 2006, 52: 82-87.

[5] Shimizu H, Masuta K, Asada H, *et al.* Characterization of molecular forms of pro-brain natriuretic peptide in human plasma [J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 334: 233-239.

[6] Panteghini M, Clerico A. Cardiac natriuretic hormones as markers of cardiovascular disease: methodological aspects [J]. In: Clerico A, Emdin M, eds. *Natriuretic peptides. The hormones of the heart.* Springer: Berlin, 2006, 65-89.

[7] Giuliani I, Rieunier F, Larue C, *et al.* Assay for measurement of intact B-type natriuretic peptide prohormone in blood [J]. *Clin Chem*, 2006, 52: 1054-1061.

[8] Liang F, O' Rear J, Schellenberger U, *et al.* Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*, 2007; In press; first access as doi:10.1016/j.jacc.2006.10.063.

[9] Schellenberger U, O'Rear J, Guzzetta A, *et al.* The precursor to B-type natriuretic peptide is an O-linked glycoprotein [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2006, 451: 160-166.

[10] Seferian K R, Tamm N T, Semenov A G, *et al.* The BNP precursor is the major immunoreactive form of BNP in patients with heart failure [J]. *Clin Chem*, 2007, 53: 866-873.

[11] Shimizu H, Aorio K, Masuta K, *et al.* Degradation of human brain natriuretic peptide by contact activation of blood coagulation system [J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 305: 181-186.

[12] Belenky A, Smith A, Zhang B, *et al.* The effect of class-specific protease inhibitors on the stabilization of B-type natriuretic peptide in human plasma [J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 340: 163-72.

[13] Hypertension 2007; In press

[14] Hawkrigde A M, Heublein D M, Bergen H R 3rd, *et al.* Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 17442-17447.

[15] Redfield M M, Rodeheffer R J, Jacobsen S J, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentration; impact of age and gender [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 976-982.

[16] Maisel A S, Clopton P, Krishnaswamy P, *et al.* Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: Results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study [J]. *Am Heart J*, 2004, 147: 1078-1084.

[17] Johnson N, Jernberg T, Lindahl B, *et al.* Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population [J]. *Clin Biochem*, 2004, 37: 210-216.

[18] McCullough P A, Sandberg K R. B-type natriuretic peptide and renal disease [J]. *Heart Fail Review*, 2003, 8: 355-358.

[19] Apple F S, Murakami M M, Pearce L A, *et al.* Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein, N-terminal proBNP, and cardiac troponin T and I in end stage renal disease for subsequent death over two years [J]. *Clin Chem*, 2004, 50: 2279-2285.

[20] Mundy B J, McCord J, Nowak R M, *et al.* B-type natriuretic peptide levels are inversely related to body mass index in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41; suppl A: 158A.

[21] Hermann-Arnhofer K M, Hanusch-Enserer U, Kaestenbauer T, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of possible cardiovascular disease in severely obese individuals: comparison with patients in different stages of heart failure [J]. *Clin Chem*, 2005, 51: 138-143.

[22] St. Peter J V, Hartley G G, Murakami M M, *et al.* B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in obese patients without heart failure: relationship to body mass index and gastric bypass surgery [J]. *Clin Chem*, 2006, 52: 680-685.

[23] Chang A Y, Abdullah S M, Jain T, *et al.* Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study [J]. *J Amer Coll Card*, 2007, 49: 109-116.

[24] Miller W L, Hartman K A, Burritt M F, *et al.* Biomarker responses during and after treatment with Nesiritide infusion in patients with decompensated chronic heart failure [J]. *Clin Chem*, 2005, 51: 569-577.

[25] Fitzgerald R L, Maisel A, Bhalla V. Is nesiritide really that good or that bad [J]? *Am Heart J*, 2006, 15: e3.

[26] Wu A H, Smith A, Wiecek S, *et al.* Biologic variation for N-terminal pro and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 628-631.

[27] Bruins S, Fokkema M R, Romer J W, *et al.* High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure [J]. *Clin Chem*, 2004, 50: 2052-2058.

[28] Fokkema M R, Herrmann Z, Muskiet F A, *et al.* Reference change values for brain natriuretic peptides revisited [J]. *Clin Chem*, 2006, 52: 1602-1603.

[29] Wu A H. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biological variation in the interpretation of results [J]. *Am Heart J*, 2006, 152: 828-834.

[30] Balion C, Santaguida P L, Hill S, *et al.* Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure [J]. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2006, (142): 1-147.

第 5 章

美国临床生化科学院检验医学实践指南:急性冠状动脉综合征心脏生物标志物的床旁即时检验、监督和管理

NACB 起草组成员

Alan B. Storrow, M. D., Section Leader

Fred S. Apple, Ph. D., Alan H. B. Wu, Ph. D., Robert L. Jesse, M. D., Ph. D., Gary S. Francis, M. D., Robert H. Christenson, Ph. D

NACB 委员会成员

主席: Robert H. Christenson, Ph. D

Fred S. Apple, Ph. D; Christopher P. Cannon, MD; Gary S. Francis, MD; Robert L. Jesse, MD, Ph. D; David A. Morrow, MD, MPH; L. Kristin Newby, MD; Jan Ravkilde, MD, Ph. D; Alan Storrow, MD; Wilson Tang, MD; Alan H. B. Wu, Ph. D

目录

I. 心脏生物标志物需求概述

A. 定义和范围

II. 心脏生物标志物服务的组织管理

A. 协作提供心脏生物标志物检测

1. 提供心脏生物标志物服务的利益相关者

2. 快速方案的应用

3. 过程的质量保证

B. 提供和监测心脏生物标志物检测的职责

1. 生物标志物性能的可靠性

2. 心脏生物标志物服务的收费

III. 心脏生物标志物服务的流程

A. 心脏生物标志物检测:分析前、分析中和分析后三方面

1. 提供心脏生物标志物检测:需要快速

2. 心脏生物标志物检测的分析前方面

3. 分析中方面:心脏生物标志物检测需要的周转时间

4. 分析后方面:将潜在的医疗过失降至最低

5. 心脏生物标志物定性和定量结果报告

IV. 心脏生物标志物技术发展

A. 生物标志物技术发展的适应进程

1. 新型心脏生物标志物的适应进程

V. 参考文献

I. 心脏生物标志物需求概述

A. 定义和范围

急诊室(ED)胸痛患者的处理是医护人员面对的最困难的挑战之一。急性冠状动脉综合征(ACS)发病风险低的患者入院经常产生昂贵的住院费用^[1],而急诊室太宽松的出院政策可能会导致急性心肌梗死(AMI)患者人数的增高。据估计,患有AMI而不应该出院的患者占急诊病人的2%~5%,这也是针对急诊医师医疗事故诉讼的最常见原因^[2-3]。

本指南的这些建议关注心肌损伤性心脏生物标志物在急诊室的应用。本指南中描述了心脏生物标志物在提供结果、管理与成本效益,乃至时间需求等组织管理方面的内容。

请注意,第1章中介绍的是ACS的概述,包括定义、发病机制和从生物标志物角度的处理^[4]。第1章还包括生物标志物应用于诊断AMI、ACS患者早期危险分层以及ACS情况下做出临床决策的具体建议^[4]。第2章中单独介绍了心脏生物标志物分析检测方面的建议^[5]。本建议必须与整个指南其它章节中提供的指导相结合,尤其是第1和2章,从而改善疑似ACS患者的全面处理。

II. 心脏生物标志物服务的组织管理

A. 协作提供心脏生物标志物检测

对心脏生物标志物服务合作利益相关者的建议

I 级

1. 急诊室、心脏科、初诊医师、医院管理者以及临床实验室的成员们应该共同制定一份关于生物标志物应用于评估疑似ACS患者的快速方案。(证据权重:C)

2. 急诊室、心脏科、初诊医师、医院管理者以及临床实验室的成员们应该协作采用质量保证措施、循证医学指南和监测来降低医疗过失及改善对疑似ACS患者的处治。(证据权重:C)

II a 级

1. 简言之,心脏生物标志物检测方案应该既适用于急诊室协助诊断或排除AMI,又能作为医院其他科室的常规诊断方法,住院期间患者表现的症状应与ACS相符合。(证据权重:C)

1. 提供心脏生物标志物服务的利益相关者

与某一特殊群体制定的方案相比,协作制定的快速方案没有经过临床试验的验证。尽管建议中明确指出ED医师、初诊医师、心脏病专家及医院管理者应与实验室工作人员合作^[6],但在用检测方案进行实际应用决策时常常没有实验室工作人员参加。在进行此类讨论时,实验室主任必须要求有资质的人员作为组织和执行委员会成员参加讨论,或亲自参加讨论。

现今许多机构在ED内设有对疑似ACS患者进行快速评估的专区。这些专区经常被称为“胸痛中心”、“心脏急诊室”或许多其他名称来表明能有效评估和处理胸痛患者,其他症状和体征的ACS也是该专区的主要目标对象^[7-9]。多次心电图检查和血清心脏生物标志物检测对早期AMI排除是必需的。在此基础上连续检查结果阴性的患者很可能不患有AMI。但他们可能患有不稳定型心绞痛(UA)或其他类型急性心血管疾病。对于这些患者,最好做进一步的检查例如负荷试验、超声心动图或核素心肌灌注显像来进行危险度分级^[7-12]。评估胸痛患者临床应用指南的制定将减少医师间和机构间的实施差异,同时提升处置决策的准确性^[13]。这种方法的优点是被广泛认同的。

2. 快速方案的应用

与其他医疗场所相比,急诊室的快速方案没有经过临床试验的验证。委员会的共识与会议和审核人的反馈信息为:

对因其他原因入院患者的“常规 AMI 诊断”标准应与 ED 应用的相同。一些医师或管理者可能相信对住院患者的快速 AMI 排除并没有比 ED 患者的快速评估和处理更为重要。但是,委员会认为由于 ACS 有新的治疗方法,ED 应用的方案同样适用于常规 AMI 诊断,且在适当的时候应快速处理^[2,14]。快速 AMI 排除方案的应用从实验室角度讲能简化所需步骤,并给临床医师提供对所有患者的最佳诊断方案。这种方法的优点是广泛认同的。

3. 过程的质量保证

除了作为规范依从性的重要方面以外,记录数据表明质量保证措施能改善患者的疗效^[15-19]。质量保证措施应该是多学科的;这种方法的优点是广泛认同的。

B. 提供和监测心脏生物标志物检测的职责

I 级

1. 实验室人员必须参与设备选择、个人操作培训、POC 设备维护、对操作人员熟练程度定期核查及确保遵从和记录管理机构的所有规定。(证据权重:C 级)

2. 参与心脏生物标志物检测的多学科团队必须包括了解当地收费情况的人员。供应商应该与客户合作以助于优化生物标志物检测的成本效益。(证据权重:B 级)

1. 生物标志物性能的可靠性

POC 设备供主要医护人员在病床或床边进行检测使用,但这种检测必须由实验室负责;内容必须包括 POC 设备的选择、教学、培训、维护以及质量保证^[20-21]。POC 检测程序的成功将依赖于医院管理、医护人员及机构内相关部门的合作和对实验室职责的认可。

当检验人员发现不遵从的情况时,他们必须有权撤去 POC 检测设备,并在最低限度内停止检查直到缺陷得到满意的纠正和记录。

2. 心脏生物标志物服务的收费

如果实验室或医院不能得到服务的合理收费,那么生物标志物检测是不合理的,因此每个机构要解决的一个重要问题是对检测的收费。例如,医疗保险和医疗救助服务中心宣布“除了肌酸激酶(CPT 代码 82550-82554)(包括 MB 同工酶)外,心肌梗死患者处治中不需要检查肌钙蛋白”,故当两项检查都要求时收费是不允许的^[22]。私营保险公司也可能限制对心脏生物标志物的收费。指南建议使用心肌肌钙蛋白作为心肌损伤的新标准,但 CK-MB 和心肌肌钙蛋白的联合可能仍然有作用(见第 1 章,NACB 临床 ACS 指南^[4])。

III. 心脏生物标志物服务的流程

A. 心脏生物标志物检测:分析前、分析中和分析后三方面

对心脏生物标志物检测的建议

I 级

1. 心肌损伤性生物标志物分析样本以血浆或抗凝全血最佳,有助于加快检测的周转时间。(证据权重:C)

2. 在常规临床应用中,采血应该参考急诊就诊时间和(有必要时)报告的胸痛发作时间。(证据权重:C)

3. 实验室应该在 1 h,最好是 30 min 或更少的周转时间内完成心脏标志物检测。周转时间定义为从采血到报告结果的时间。(证

据权重:B)

4. 中心实验室和 POC 系统的性能规范和特征必须相同。(证据权重:C)

II a 级

1. 当机构不能将递送心脏标志物的周转时间稳定在 1 h 左右时,应采用 POC 检测设备。(证据权重:B)

II b 级

1. 即便验证定性系统能提供有效信息,仍建议 POC 系统提供定量结果。(证据权重:C)

1. 提供心脏生物标志物检测:需要快速

心脏生物标志物快速检测有助于疾病的早期发现和进行适当的治疗。美国病理学学院(CAP)最近对 1352 名 ED 医师进行了 Q-探针研究,其中大部分(75%)认为心肌损伤检测应在 45 min 内或更短时间回报结果,并将此作为预约化验的时间参考点^[6]。委员会的共识与方案文件的反馈信息为:提供快速检测将提高时间效率,因而有更好的成本效益及处置决策。

尽管非 ST 段抬高 AMI(NSTEMI)患者已被证实能够从早期的介入治疗^[17,23,24]或糖蛋白 II b/IIIa 抑制剂治疗^[23,25]中获益,但未能证实就在就诊 16 h 内经糖蛋白 II b/IIIa 抑制剂治疗的 NSTEMI 患者会有好的临床效果^[26]。因此,就目前来讲,基于明确证据证明心脏生物标志物快速检测能改善临床效果的说法是不恰当的。但快速检测和心脏生物标志物浓度报告可以给心脏病患者带来其他好处。例如,通过心肌钙蛋白快速检测鉴别高风险患者,已证实可以改善这些患者的临床效果以便于进一步治疗^[2,14,23]。

实验室使用血清或血浆分析,很难在 30 min 内稳定地(>90%)递送心脏生物标志物结果。心脏标志物检测结果不能被用来指导溶栓治疗,如前所述也没有明确证据证明快速检测能改善临床效果。此外,ED 排除 AMI 需要连续取样结果,这也不支持任何单个检测对快速周转时间(TAT)的需求。委员会意识到除了需要标准定义 TAT 外,在围绕时间上还存在有争议。然而,医护人员一致明确表示希望得到快速有效的心脏生物标志物检测报告,这可以加快对患者的治疗时间。因此,提供心脏生物标志物检测涉及流程的建议旨在优化(最小化)负责直接照顾患者的医护团队从采血到提供检测结果的时间。影响 TATs 的因素包括收集样本、送检以及在检测地点处理所必须的分析前阶段,产生有效的检测结果所必须的分析阶段,以及将结果递送至要求的医护团队所必须的分析后阶段(图 5-1)。

2. 心脏生物标志物检测的分析前方面

使用血浆进行心脏生物标志物检测,去除了涉及血清生成所需凝固过程的额外时间,从而减少了检测总体 TATs。此外,使用抗凝全血进行心脏生物标志物检测,省去了检测前离心样本的需要,从而简化了操作。疑似 ACS 患者可能涉及抗凝治疗这一情况将延长凝血时间,也强调了检测使用血浆或全血的必要。因此生产商应该将使用血浆或抗凝全血分析作为目标,然而无论使用何种类型样本都必须基于充足的证据和个体生物标志物分析的已知特征,并与 NACB 在急性冠脉综合症的生物标志物分析问题上的建议相一致(见第 2 章)^[5]。

虽然 AMI 患者的胸痛发作时间有时是可知的,但这个信息对那些 UA 或其他心脏疾病是极难得知或可靠的。对于这些患者主诉在 ED 就诊前几小时或几天有多次胸痛发作是很常见的。ACS 的病理生理为动态的冠状动脉间歇性闭塞和自发性再灌注,同时伴有粥样硬化斑块破裂。老年人或者糖尿病患者可能存在痛阈值的改变或对疼痛反应迟钝^[27]。事实上有许多 ACS 患者经历了无症状性缺血和梗死(即在闭塞阶段无疼痛感)^[27]。将就诊时间作为参考点是最可靠的,然而要获得真正胸痛时间(或症状和体征)时就要增加额外的信息。因此许多审核人认为记录胸痛发作时间也是非常重要的,特别是有单次胸痛发作病史(不是几天内有多次发作)以及患者或家属的主诉被认为可靠的时候。报告症状发作的时间还可以对为什么许多临床研究未能记录到(例如在 6 h)标志物浓度稳定升高提供解释。然而其他研究表明,在这个时间点大多数患者的标志物浓度会升高(例如当大多数患者在 ED 登记就诊时已在胸痛发作之后,远远超过 6 h)。

影响 TATs 的一个重要因素是递送样本至实验室的延迟(图 5-1)。委员会承认递送样本至实验室所花费的时间不一定总在检验科或 ED 的控制下。然而实验室工作人员应该和医院管理、医师、送检员及医护人员紧密合作将延迟减到最小。安装启用可直接快速递送样本至中心实验室或检测区的气力输送管道设备能够改善 TATs。使用卫星实验室是减少递送时间、改善临床满意度和降低患者 ED 驻留时间的另一种方法^[28]。

虑执行平台系统时,分析的性能规范和特征必须是一致的,因此有必要重申中心实验室和 POC 平台的性能规范和特征必须与这些建议要点相同^[4,5],这是以委员会的明确共识和审核人的反馈信息为基础的。检测场所或技术表现中的任何妥协都会对患者造成潜在的负面影响。因此检测流程是焦点,但必须承认许多实验室没有自动免疫分析仪器、快速管道递送系统或者在 1 h 内持续稳定递送报告的工作人员。遗憾的是,这也暗示心肌损伤性检测 TATs 既不能满足检验科人员又不能满足急诊科医师^[6]。

目前,定性和定量床旁即时检测(POC)设备可用于肌红蛋白、CK-MB、cTnT 和 cTnI 检测^[30-46],多以多种标志物联合检测形式。这些检测使用抗凝全血并且检测时间小于 20 min。除去递送样本至中心实验室和离心的需要使得 TATs 小于 30 min^[42]。将 POC 获得的标志物检测结果与中心实验室比较,普遍发现 TAT 显著降低^[20,21,28,40,42,44-53]。此外,据报道 POC 检测仪的引进可以降低成本和 ED 总驻留时间^[53-55]。

尽管心脏 POC 检测仪在院前环境中应用前景已有所展现,但委员会认为其仍缺乏证据支持^[21,56]。同样的,例如在旅行船上或灾难中,远程检测可能具有独特优势但仍需进一步研究^[57,58]。

尽管已有研究表明,心脏标志物的快速有效检测和结果报告和 B 型利钠肽比较可以减少心脏患者的住院时间和实验室检测费用^[38,40,55,59-61],但还没有研究结果能证实 1 h(或更少)TAT 的特殊需求的作用。

然而,有许多证据表明早期应用糖蛋白 II b/IIIa 抑制剂^[17,23,24]和 PCI 介入术^[24,62-68]治疗高风险 ACS 能改善临床效果。随着对不稳定型心绞痛和非 Q 波 AMI 新的治疗方法的发展,委员会期望对于任何心肌损伤的早期检测同样有利于对这些患者的治疗。对于那些已排除 ACS 的患者,则期望快速 TATs 的实验室数据能够加快出院率并降低总体住院成本。NACB 委员会建议进行前瞻性研究来验证 1 h 内报告 TATs 的假定优势。

此外,一个众所周知的多因素问题^[69-83]是尚不清楚什么影响 POC 心脏标志物检测继而可能影响患者满意度。然而,一致性观点认为缩短 ED 驻留时间能明显改善患者满意度。但这种满意度提高是否是 POC 检测部分起作用尚需进一步探讨。

4. 分析后方面:将潜在的医疗过失降至最低

心脏生物标志物结果报告应该与电子病历相配合以减少人为过失,并应用机构向治疗医师和护理团队提供信息的常规方法。一个机构的心脏生物标志物检测结果应协调一致以允许准确连续监测并便于解释。NACB 委员会认为这两种方法均可以降低医疗过失的概率。

5. 心脏生物标志物定性和定量结果报告

委员会认为相对于定性系统的结果报告,定量系统结果报告缺乏证据证明其能改善临床效果。然而,定量结果在危险分层和低端灵敏度上具有特别的优势^[84-86]。

IV. 心脏生物标志物技术发展

A. 生物标志物技术发展的适应进程

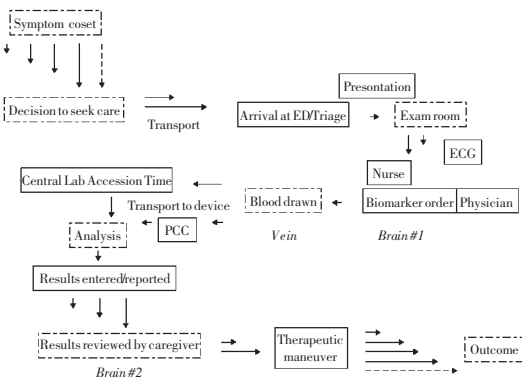


图 5-1 选择适当的时间点以确定周转时间(TAT)。实线框表示可记录或可知的时间(固定时间),而虚线框表示时间不可记录或变异较大(可变时间)。箭头长度代表时间间隔,虚线箭头表示时间有较大的变力度。Brain#1 表示内科医生决定预约生物标志物时间,静脉表示抽血时间,Brain#2 表示医生分析结果时间。

3. 分析中方面:心脏生物标志物检测需要的周转时间

溶栓治疗或经皮冠状动脉介入术(PCI)对 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者非常有效,特别是在症状发作后 12 h 内进行。延迟实行将降低治疗的成功率。对此,美国心脏病发作警报计划建议医师对所有 AMI 患者在其到达 ED 60 min 内进行^[29]。但在给 STEMI 患者制定紧急治疗方案时则不需要血清心脏标志物结果。

各种生物标志物的临床和分析规范见于临床 ACS^[4](第 1 章)和分析 ACS^[5](第 2 章)指南章节。显而易见,在不考

适应技术发展的建议

I 级

1. 在早期进程中,生产商致力于寻求协助并向专业组织例如 AACC 或 IFCC 提供支持,从而建立委员会将新型分析物进行标准化。这些组织以标志物的潜在临床重要性为基础决定分析物标准化的需求,同时集合必要专家组成标准化委员会。(证据权重:C)

1. 新型心脏生物标志物的适应进程

新型生物标志物会被继续研发并用于疑似 ACS 患者的检测。当一个标志物(如心肌肌钙蛋白)较现存的标志物呈现出明显优势时,那么生产商应该立即研发并做市场调研。在 CK-MB 和 cTnI 分析的特殊病例中,并没有对研发参考物质或结果标准化的合作尝试。

NACB 委员会承认新型标志物的独家开发可能是生产商利益上最感兴趣的,因此他们可能不愿与同行们分享观点和需求。然而,当这些新型标志物可以在大部分分析仪上使用,新型检测更容易进入实验室,因为这是医疗界和体内诊断行业互相最为关注的。

用于早期诊断、排除、ED 患者分诊或判定再灌注成功与否的心脏标志物检测项目需要其具备快速的 TAT。当不考虑如何进行检测(实验室为基础或 POC 检测)时,分析必须符合最低精密密度要求。在或邻近临界值浓度的不精确分析都会对临床检测产生负面影响。委员会理解建立检测项目的客观分析目标对于新型心脏生物标志物的重要性,这将在构建新的检测项目中为生产商提供帮助。

V. 参考文献:

[1] Tierney W M, Fitzgerald J, McHenry R, *et al.* Physicians' estimates of the probability of myocardial infarction in emergency room patients with chest pain[J]. *Med Decis Making*, 1986, 6:12-17.

[2] Antman E M, Anbe D T, Armstrong P W, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction) [J]. *Circulation*, 2004, 110: e82-e92.

[3] Rusnak R A, Stair T O, Hansen K, *et al.* Litigation against the emergency physician: common features in cases of missed myocardial infarction[J]. *Ann Emerg Med*, 1989, 18:1029-1034.

[4] Morrow D A, Cannon C P, Jesse R L, *et al.* National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics & utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. *Clin Chem*, 2007, 53:552-574.

[5] Apple F S, Jesse R L, Kristin Newby L K, *et al.* National academy of clinical biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: analytical issues for biomarkers of acute coronary syndromes[J]. *Clin Chem*, 2007, 53:547-551.

[6] Novis D A, Jones B A, Dale J C, *et al.* Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 7020 troponin and 4368 creatine kinase-MB determinations in 159 institutions[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128: 158-164.

[7] Storrow A B, Gibler W B. Chest pain centers: diagnosis of acute

coronary syndromes[J]. *Ann Emerg Med*, 2000, 35:449-461.

[8] Tatum J L, Jesse R L, Kontos M C, *et al.* Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient[J]. *Ann Emerg Med*, 1997, 29:116-125.

[9] Gibler W B, Runyon J P, Levy R C, *et al.* A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department[J]. *Ann Emerg Med*, 1995, 25:1-8.

[10] Farkouh M E, Smars P A, Reeder G S, *et al.* A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in1. the Emergency Room (CHEER) Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339:1882-1888.

[11] Fesmire F M. A rapid protocol to identify and exclude acute myocardial infarction: continuous 12-lead ECG monitoring with 2-hour delta CK-MB[J]. *Am J Emerg Med*, 2000, 18:698-702.

[12] Fesmire F M, Hughes A D, Fody E P, *et al.* The Erlanger chest pain evaluation protocol: a one-year experience with serial 12-lead ECG monitoring, two-hour delta serum marker measurements, and selective nuclear stress testing to identify and exclude acute coronary syndromes[J]. *Ann Emerg Med*, 2002, 40:584-594.

[13] Lewis S. Paradox, process and perception: the role of organizations in clinical practice guidelines development[J]. *CMAJ*, 1995, 153: 1073-1077.

[14] Braunwald E, Antman E M, Beasley J W, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:1366-1374.

[15] Mehta R H, Newby L K, Patel Y, *et al.* The impact of emergency department structure and care processes in delivering care for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. *Am Heart J*, 2006, 152:648-660.

[16] Peterson E D, Roe M T, Mulgund J, *et al.* Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes[J]. *JAMA*, 2006, 295: 1912- 1920.

[17] Bhatt D L, Roe M T, Peterson E D, *et al.* Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative[J]. *JAMA*, 2004, 292:2096-2104.

[18] Hoekstra J W, Pollack CV Jr, Roe M T, *et al.* Improving the care of patients with non-STelevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative [J]. *Acad Emerg Med*, 2002, 9:1146-1155.

[19] Roe M T, Ohman E M, Pollack CV Jr, *et al.* Changing the model of care for patients with acute coronary syndromes[J]. *Am Heart J*, 2003, 146:605-612.

[20] Azzazy H M, Christenson R H. Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for point-of-care testing [J] ? *Clin Biochem*, 2002, 35:13-27.

[21] Di Serio F, Lovero R, Leone M, *et al.* Integration between the telecardiology unit and the central laboratory: methodological and clinical evaluation of point-of-care testing cardiac marker in the ambulance[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44:768-773.

[22] HCFA. Revision of troponin policy, Medicare Part A[J]. HCFA,

- 1998,6-7.
- [23] Bhatt D L, Topol E J. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes [J]. *JAMA*, 2000, 284: 1549-1558.
- [24] Boden W E, O'Rourke R A, Crawford M H, *et al.* Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338:1785-1792.
- [25] Cannon C P, Weintraub W S, Demopoulos L A, *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344:1879-1887.
- [26] Roe M T, Christenson R H, Ohman E M, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of early eptifibatid for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. *Am Heart J*, 2003, 146:993-998.
- [27] Cohn P F. Silent myocardial ischemia: an update [J]. *Adv Intern Med*, 1989, 34:377-392.
- [28] Lee-Lewandrowski E, Corboy D, Lewandrowski K, *et al.* Implementation of a point-of-care satellite laboratory in the emergency department of an academic medical center. Impact on test turnaround time and patient emergency department length of stay [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127:456-460.
- [29] National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. 60 Minutes to Treatment Working Group [J]. *Ann Emerg Med*, 1994, 23:311-329.
- [30] Agewall S. Evaluation of point-of-care test systems using the new definition of myocardial infarction [J]. *Clin Biochem*, 2003, 36:27-30.
- [31] Antman E M, Grudzien C, Sacks D B. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T [J]. *JAMA*, 1995, 273:1279-1282.
- [32] Apple F S, Anderson F P, Collinson P, *et al.* Clinical evaluation of the first medical whole blood, point-of-care testing device for detection of myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2000, 46:1604-1609.
- [33] Apple F S, Christenson R H, Valdes R Jr, *et al.* Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 1999, 45:199-205.
- [34] Apple F S, Ler R, Chung A Y, *et al.* Point-of-care i-STAT cardiac troponin I for assessment of patients with symptoms suggestive of acute coronary syndrome [J]. *Clin Chem*, 2006, 52: 322-325.
- [35] Brogan GX Jr, Bock J L, McCuskey C F, *et al.* Evaluation of cardiac STATus CK-MB/myoglobin device for rapidly ruling out acute myocardial infarction [J]. *Clin Lab Med*, 1997, 17:655-668.
- [36] Brogan GX Jr, Friedman S, McCuskey C, *et al.* Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department [J]. *Ann Emerg Med*, 1994, 24:665-671.
- [37] Collinson P O, Gerhardt W, Katus H A, *et al.* Multicentre evaluation of an immunological rapid test for the detection of troponin T in whole blood samples [J]. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1996, 34: 591-598.
- [38] Collinson P O, John C, Lynch S, *et al.* A prospective randomized controlled trial of point-of-care testing on the coronary care unit [J]. *Ann Clin Biochem*, 2004, 41:397-404.
- [39] Heeschen C, Goldmann B U, Moeller R H, *et al.* Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I [J]. *Clin Chem*, 1998, 44: 1925-1930.
- [40] Kost G J, Tran N K. Point-of-care testing and cardiac biomarkers: the standard of care and vision for chest pain centers [J]. *Cardiol Clin*, 2005, 23:467-490, vi.
- [41] Muller-Bardorff M, Sylven C, Rasmanis G, *et al.* Evaluation of a point-of-care system for quantitative determination of troponin T and myoglobin [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2000, 38:567-574.
- [42] Stubbs P, Collinson P O. Point-of-care testing: a cardiologist's view [J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 311:57-61.
- [43] Wu A H, Smith A, Christenson R H, *et al.* Evaluation of a point-of-care assay for cardiac markers for patients suspected of acute myocardial infarction [J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 346:211-219.
- [44] Yang Z, Min Zhou D. Cardiac markers and their point-of-care testing for diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Clin Biochem*, 2006, 39:771-780.
- [45] Storrow A B, Lindsell C J, Collins S P, *et al.* Emergency department multimarker point-of-care testing reduces time to cardiac marker results without loss of diagnostic accuracy [J]. *Point of Care*, 2006, 5:132-136.
- [46] REACTT. Evaluation of a bedside whole-blood rapid troponin T assay in the emergency department. Rapid Evaluation by Assay of Cardiac Troponin T (REACTT) Investigators Study Group [J]. *Acad Emerg Med*, 1997, 4:1018-1024.
- [47] Altinier S, Zaninotto M, Mion M, *et al.* Point-of-care testing of cardiac markers: results from an experience in an Emergency Department [J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 311:67-72.
- [48] Caragher T E, Fernandez B B, Jacobs F L, *et al.* Evaluation of quantitative cardiac biomarker point-of-care testing in the emergency department [J]. *J Emerg Med*, 2002, 22:1-7.
- [49] Collinson P O. The need for a point of care testing: an evidence-based appraisal [J]. *Scan J Clin Lab Invest*, 1999, 230:67-73.
- [50] McCord J, Nowak R M, McCullough P A, *et al.* Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I [J]. *Circulation*, 2001, 104: 1483-1488.
- [51] Newby L K, Storrow A B, Gibler W B, *et al.* Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study [J]. *Circulation*, 2001, 103:1832-1837.
- [52] Di Serio F, Antonelli G, Trerotoli P, *et al.* Appropriateness of point-of-care testing (POCT) in an emergency department [J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 333:185-189.
- [53] Sieck S. The evolution of a new standard of hospital care: Paradigm shift to the emergency department and the role of point-of-care testing [J]. *Point of Care*, 2006, 5:2-5.
- [54] Apple F S, Chung A Y, Kogut M E, *et al.* Decreased patient charges following implementation of point-of-care cardiac troponin monitoring in acute coronary syndrome patients in a community hospital cardiology unit [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 370:191-195.
- [55] Singer A J, Ardise J, Gulla J, *et al.* Point-of-care testing reduces

- length of stay in emergency department chest pain patients. *Ann Emerg Med*, 2005, 45:587-591.
- [56] Schuchert A, Hamm C, Scholz J, *et al.* Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 1999, 138:45-48.
- [57] Cawdery M, Burg M D. Emergency medicine career paths less traveled: cruise ship medicine, Indian health, and critical care medicine [J]. *Ann Emerg Med*, 2004, 44:79-83.
- [58] Kost G J, Tran N K, Tuntideelert M, *et al.* Katrina, the tsunami, and point-of-care testing: optimizing rapid response diagnosis in disasters [J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 126:513-520.
- [59] Gomez M A, Anderson J L, Karagounis L A, *et al.* An emergency department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: results of a randomized study (ROMIO) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28:25-33.
- [60] Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 647-654.
- [61] Wu A H, Clive J M. Impact of CK-MB testing policies on hospital length of stay and laboratory costs for patients with myocardial infarction or chest pain [J]. *Clin Chem*, 1997, 43:326-332.
- [62] Berger P B, Ellis S G, Holmes D R, *et al.* Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial [J]. *Circulation*, 1999, 100:14-20.
- [63] Brodie B R, Stuckey T D, Wall T C, *et al.* Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32:1312-1319.
- [64] Cannon C P, Gibson C M, Lambrew C T, *et al.* Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2000, 283:2941-2947.
- [65] Cox D A, Stone G W, Grines C L, *et al.* Comparative early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 331-337.
- [66] Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, *et al.* ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23:41-49.
- [67] Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, *et al.* Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41:905-915.
- [68] Tardiff B E, Calif R M, Tchong J E, *et al.* Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. Integrilin (eptifibatide) to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33:88-96.
- [69] Arendts G, MacKenzie J, Lee J K. Discharge planning and patient satisfaction in an emergency short-stay unit [J]. *Emerg Med Australas*, 2006, 18:7-14.
- [70] Boudreaux E D, Cruz B L, Baumann B M. The use of performance improvement methods to enhance emergency department patient satisfaction in the United States: a critical review of the literature and suggestions for future research [J]. *Acad Emerg Med*, 2006, 13:795-802.
- [71] Boudreaux E D, D'Autremont S, Wood K, *et al.* Predictors of emergency department patient satisfaction: stability over 17 months [J]. *Acad Emerg Med*, 2004, 11:51-58.
- [72] Boudreaux E D, Friedman J, Chansky M E, *et al.* Emergency department patient satisfaction: examining the role of acuity [J]. *Acad Emerg Med*, 2004, 11:162-168.
- [73] Davis B A, Kiesel C K, McFarland J, *et al.* Evaluating instruments for quality: testing convergent validity of the consumer emergency care satisfaction scale [J]. *J Nurs Care Qual*, 2005, 20:364-368.
- [74] Fermann G J, Suyama J. Point of care testing in the emergency department [J]. *J Emerg Med*, 2002, 22:393-404.
- [75] Goodacre S W, Quinney D, Revill S, *et al.* Patient and primary care physician satisfaction with chest pain unit and routine care [J]. *Acad Emerg Med*, 2004, 11: 827-833.
- [76] Huang J A, Lai C S, Tsai W C, *et al.* Determining factors of patient satisfaction for frequent users of emergency services in a medical center [J]. *J Chin Med Assoc*, 2004, 67:403-410.
- [77] Muntlin A, Gunningberg L, Carlsson M. Patients' perceptions of quality of care at an emergency department and identification of areas for quality improvement [J]. *J Clin Nurs*, 2006, 15:1045-1056.
- [78] Rodi S W, Grau M V, Orsini C M. Evaluation of a fast track unit: alignment of resources and demand results in improved satisfaction and decreased length of stay for emergency department patients [J]. *Qual Manag Health Care*, 2006, 15:163-170.
- [79] Taylor C, Bengner J R. Patient satisfaction in emergency medicine [J]. *Emerg Med J*, 2004, 21:528-532.
- [80] Taylor D, Kennedy M P, Virtue E, *et al.* A multifaceted intervention improves patient satisfaction and perceptions of emergency department care [J]. *Int J Qual Health Care*, 2006, 18: 238-245.
- [81] Vukmir R B. Customer satisfaction [J]. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv*, 2006, 19:8-31.
- [82] Yildirim C, Kocoglu H, Goksu S, *et al.* Patient satisfaction in a university hospital emergency department in Turkey [J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2005, 48:59-62.
- [83] Von Lode P. Point-of-care immunotesting: approaching the analytical performance of central laboratory methods [J]. *Clin Biochem*, 2005, 38:591-606.
- [84] Morrow D A. Evidence-based decision limits for cardiac troponin: low-level elevation and prognosis [J]. *Am Heart J*, 2004, 148: 739-742.
- [85] Pham M X, Whooley M A, Evans GT Jr, *et al.* Prognostic value of low-level cardiac troponin-I elevations in patients without definite acute coronary syndromes [J]. *Am Heart J*, 2004, 148:776-782.
- [86] Wu A H. Point-of-care testing for conventional cardiac markers [J]. *Point of Care*, 2006, 5:20-24.

注释:

本建议草案于 2004 年美国波士顿 A. O. Beckman 会议和 2004 年 AACC 芝加哥年会上提出, 通过录音等方式得到反馈并通过电话会议就其中的议题进行了讨论. IFCC 循证检验医学委员会 (C-EBLM) 对文件进行了复审。

(翻译:尹志农、岑小鹏, 审校: 鄢盛恺)

第 6 章

美国临床生化科学院检验医学实践指南:肌钙蛋白和 B 型利钠肽或 N 末端 B 型利钠肽原在除外急性冠状动脉综合征和心力衰竭以外的疾病中的应用

NACR 编写组成员:

Alan H. B. Wu, Ph. D., Section Leader

Allan S. Jaffe, M. D.; Fred S. Apple, Ph. D.; Robert L. Jesse, MD, Ph. D.; Gary L. Francis, MD; David A. Morrow, MD, MPH; L. Kristin Newby, MD, MHS; Jan Ravkilde, MD, Ph. D.; W. H. Wilson Tang, MD; Robert H. Christenson, Ph. D

NACB 委员会成员:

Robert H. Christenson, P. D, Chair Fred S. Apple, Ph. D.; Christopher P. Cannon, MD; Gary L. Francis, MD; Robert L. Jesse, MD, Ph. D.; David A. Morrow, MD, MPH; L. Kristin Newby, MD, MHS; Jan Ravkilde, MD, Ph. D.; Alan B. Storrow, MD; W. H. Wilson Tang, MD; Alan H. B. Wu, Ph. D

所有与指南编写委员会有关的企业见 AACC 网页: <http://www.aacc.org/AACC/members/nach/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ACSHeart/heartpdf.htm>.

本文中观点仅为作者与委员所有,并不代表 NACB 和 IFCC 官方观点。NACB 是 AACC 的一个学术组织。

目录

I. 其他病因学概述

A. 背景与范围

II. 心脏生物标志物在评价慢性肾衰竭患者中的应用

A. 心脏生物标志物在慢性肾衰竭期患者中的应用

1. 慢性肾衰竭的生物标志物

III. 生物标志物在评价其他非缺血性病因中的应用

A. 心脏生物标志物在非缺血性病因中的应用

1. 其他非缺血性病因中 cTn 和 BNP/NTproBNP

2. 在肺栓塞中的 cTn 和 BNP/NTproBNP

3. 在重症监护患者中的 cTn

IV. 生物标志物在非心脏手术后的应用

A. 心脏生物标志物在非心脏手术后的应用

1. 非心脏手术后的生物标志物

V. 经皮冠状动脉介入术 (PCI) 后生物标志物的应用

A. PCI 后心脏生物标志物的应用

1. PCI 术后的生物标志物

VI. 心脏手术后生物标志物的应用

A. 心脏手术后心脏生物标志物的应用

1. 心脏手术后的生物标志物

VII. 参考文献

I. 其他病因学概述

A. 背景与范围

目前应用的心脏生物标志物能够对特定器官系统细胞

的死亡、损伤和功能紊乱进行解释,但却无法解释产生这种效应的机制。心脏病专家,急诊科的医生和临床实验室人员经常会认为似乎心脏生物标志物如心肌钙蛋白 T (cTnT) 与 I (cTnI) 以及 B 型利钠肽 (BNP) 与 N 端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 就是只针对急性冠脉综合征和心力衰竭存在的特异性指标,并能够提示急性冠状动脉综合征 (ACS)、心力衰竭的诊断以及它们的病因。尽管 cTn 释放入血事实上是心肌损伤的结果,然而却不一定是冠状动脉异常损伤或急性心肌缺血的结果。因此急性心肌梗死 (AMI) 的诊断必须始终以正确的临床背景为框架,这包括缺血和坏死并发本身并未提示冠心病病因的警示。尤为重要,当较低的例如健康人群 99% 分位的临界值被应用时,可以检出许多比较轻微的异常者^[1]。图 6-1 显示的是不存在明显缺血性心脏病时但致 cTn 升高情况的列表^[2]。

同样,BNP 和 NT-proBNP 浓度升高也不仅是心力衰竭。表 6-2 列出了除心力衰竭之外可致 BNP 和 NT-proBNP 浓度升高的情况^[3-22]。肾功能不全不是 cTnT 和 cTnI 以及 BNP 和 NT-proBNP 的混淆因素。心脏手术由于自身操作过程中的心脏损伤将会有心脏生物标志物释放入血。尽管 cTn 和利钠肽浓度升高对缺血性损伤或心力衰竭并没有特异性,但无论是何原因引起的升高,这些可检出的心脏生物标志物的升高都已与不良预后相关。

最后,尽管很不常见,但由于分析误差造成的 cTn、BNP 和 NT-proBNP 的假阳性升高还是必须通过临床来鉴别。虽然由非特异性抗体引起的分析干扰的发生率已经下降,但是所有的免疫测定仍然存在假阳性和假阴性的可能性^[23,24]。

本章节中的建议将着重于其它可以影响 cTn 和利钠肽表现的病因,并且在具备充足的科学和医学证据时提供这些建议。请注意,第 1 和 3 章从生化标志物角度出发描述了 ACS 和心力衰竭的概述,包括定义、发病机理和处理。第 1 和 3 章还包括生化标志物应用于 ACS 和心力衰竭情况下患者的诊断、危险分层和临床判断的具体建议。在第 2 和 4 章中分别介绍了关于 ACS 和心力衰竭心脏生物标志物的分析问题的建议。

表 6-1 无明显缺血性心脏疾病中的心肌肌钙蛋白升高*

外伤 (包括挫伤、部份切除、起搏缺血性心血管病 包括心房除颤、心脏复苏、心内膜心肌活检、心外手术、介入治疗房间隔缺损术后) 充血性心力衰竭
急性和慢性主动脉瓣疾病和伴左心室肥大的肥厚性梗阻性心肌病 高血压
低血压,伴经常性心律不齐
非心脏外科手术后一般体征良好的患者

肾衰竭

危重症病例,特别是伴有糖尿病、呼吸衰竭、胃肠道出血、败血症
 药物毒性,如阿霉素、5-氟尿嘧啶、癌基因蛋白、蛇毒、一氧化碳中毒
 甲状腺机能减退
 冠脉血管缩张异常,包括冠状动脉痉挛
 心尖球囊样综合征
 感染性疾病 例如心肌炎, B19 病毒、川崎病、结节病、天花接种、细菌
 性心内膜炎的心肌播散
 经皮冠脉介入治疗后无并发症者
 肺动脉栓塞、严重的肺动脉高压
 脓毒症
 烧伤,尤其是烧伤总面积(TBSA) >30%
 渗透性的疾病包括淀粉样变性病、血色素沉着症、伯克(氏)肉样瘤和
 硬皮病
 急性神经性疾病,包括脑血管事件,蛛网膜下腔出血
 横纹肌溶解症伴心肌损伤
 移植性血管病变
 重要脏器衰竭

* : Babulin L, Jaffe AS. 肌钙蛋白:检测心脏损伤可选择的生物标志物. CMAJ, 2005, 173: 1191-202.

表 6-2 无明显缺血性心脏疾病中的 BNP/NT-proBNP 浓度升高

感染性心脏病^[3-5]
 全身性动脉压增高伴左心室肥大^[6-8]
 肺动脉高压^[9-11]
 急性或慢性肾功能衰竭^[12-13]
 肝硬化腹水^[14-16]
 内分泌失调
 醛固酮增多症^[17-18], 肾上腺肿瘤^[19], 甲状腺机能亢进^[20-22]

II. 心脏生物标志物在评价慢性肾衰竭患者中的应用

A. 心脏生物标志物在慢性肾衰竭期患者中的应用

生化标志物在慢性肾衰竭中的应用建议

I 级

1. 在有症状(例如急性胸痛)、心电图或其他临床指征提示心肌缺血的肾衰竭患者中,检测 cTn 水平用于评估心肌梗死(MI)是合理的。(证据权重:A)

2. 对于终末期肾病(ESRD)患者,尽管所有患者可能已存在 cTn 高于正常水平且伴有急性冠脉综合征,但 cTn 水平动态变化大于 20%或以上也应该作为那些发生急性心肌梗死患者的诊断标准。(证据权重:B)

II b 级

1. cTnT 和 cTnI 能被作为辅助指标以定义终末期肾病(ESRD)患者死亡的危险度,同时在这类患者处于急性临床变化时提供对比的基准值。(证据权重:B)

2. 在肾衰竭的患者中检测 BNP 或 NT-proBNP 能够在紧急情况下排除或确诊存在于非典型体征和症状患者中的心力衰竭。但是不同的判断点(临界值)必须应用于肾小球滤过率大于 60 ml/min/1.73m²。(证据权重:B)

III 级

1. 不推荐在无症状的终末期肾病(ESRD)患者中常规检测 BNP/NT-proBNP。(证据权重:B)

1. 慢性肾衰竭的生物标志物

终末期肾病(ESRD)患者 cTnT 和 cTnI 浓度的升高提示心脏损伤。疑似 ACS 的患者, cTnI 的动力学改变提示 AMI 的诊断^[25,26]并保障进一步的调查/治疗。在症状出现后 6 ~ 9 个小时内 cTn 值的推荐临界值高出 20%或以上,表示 cTn 在 5% ~ 7%的分析 CV 基础上存在着显著(3SD)变化,尤其是提示 AMI 的浓度范围内的大多数测试方法。与 cTn 浓度未升高的 ESRD 患者相比,在同种情况下对应的 cTn 升高患者具有较高(长期)的死亡风险。Aviles 等采用 0.03 μg/L 的 cTnT 判断值(10%的变异系数, CV),报道了在肌酐清除率最低四分位数的疑似急性冠脉综合征患者中,心肌梗死或者 30 天死亡的危险度高出 2.7 倍(95%可信区间: 1.9 ~ 3.8)^[27]。近来的数据提示,即使基础浓度已经升高,但在急性缺血性损伤中其浓度还会在此基础之上进一步升高。这样,在观察结果的升高模型时,可以从更多的慢性升高中将急性升高区分出来^[28-30]。倘若急性升高的重要性与在无 ESRD 患者中的表现相似,那么已经有人提出采用急性药物或侵入性干预治疗,将会增加确诊缺血和 cTn 升高患者发生出血和肾脏功能不全的风险^[31]。

在那些非其本身处于良性状态而慢性升高的 ESRD 患者中, cTn 的急性改变是一个重要的考虑因素。在几乎每项可得到的研究中,这些异常浓度已经成为短期和/或长期不良预后的有意义预测指标。在一项 224 名受试者参与的研究中, cTnT 浓度的升高与弥漫性冠状动脉疾病强烈相关,是一项独立的死亡预测指标^[32]。实际上,在对 733 名患者的 1、2 及 3 年的随访检测 cTnT 水平得到了与上述同样的死亡率的结果,危险度比数比范围从 2.2 ~ 2.5,其危险分级与 cTnT 水平增加的强度有关^[33]。当使用 99%分位的临界值时,在这一群体中 cTnT 异常值的发生率远高于 cTnI, 82%的 ESRD 患者有 cTnT 升高,相比之下 cTnI 仅 6%^[33]。而且, cTn 浓度增高的发生率随检测所用测定方法而表现不同。与任何一种 cTnI 测定方法(19% 贝克曼, 5% 德灵)相比,绝大多数的患者有着 cTnT 的升高(85%)。贝克曼和德灵测定系统对升高 cTnI 之间的一致性百分比为 85% (Kappa = 0.32)。不考虑 cTnT 而仅以升高的 cTnI 为依据,德灵和贝克曼测试系统的两年死亡率分别为 61%、47%^[34]。因此,这两项标志物在 ESRD 中具有危险度的预测价值。但由于与不良事件危险度升高相关的浓度值升高的频率显著低下,在常规情况下 cTnI 似乎效果差一些。

虽然这种差别的确切原因尚不清楚,但很可能与 cTn 结构不同而导致其释放入血的量、退化、和/或清除速率有关。虽然透析过程造成的 cTn 浓度变化并不大,但有一些研究显示透析过程本身会影响 cTn 的水平^[35]。最近,美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准通过 cTnT 可作为 ESRD 患者对于所有原因所致死亡的危险分层的生物标志物,这一应用是由“肾脏病生存质量指导”提议的^[29]。在不存在心肌缺血的 ESRD 患者中,尚不知晓降低心血管风险的具体治疗干预措施,而患者的 cTn 测定结果可以给出建议。不管怎样,对于急诊室(ED)和/或医院评价和护理而言,这种基础值的有效性将会简化伴有各种问题 ESRD 患者的处理。

已经发现 BNP 和 NT-proBNP 浓度增高也同样对 ESRD 患者具有预测意义。Zoccali 等报道 BNP 浓度升高的透析患者中心血管死亡的相对比率为 6.72(95% 可信区间:2.44 ~ 18.54)^[36]。许多研究者将生物标志物的结果组合判定其是否可以提供额外的危险分层信息。在一项慢性透析患者 cTnT、cTnI、心房利钠肽的分析中,仅 cTnT 是死亡的独立预测因素^[37]。但 Apple 等发现 cTnT、cTnI 和高敏 C 反应蛋白是 ESRD 患者死亡的不同的独立预测因素^[34]。在他的研究中,NT-proBNP 具有预测价值但不能独立于 cTn 之外。将慢性肾病患者 BNP 与 NT-proBNP 结果直接相比较,Vickery 等提出 NT-proBNP 的浓度更易受到肾功能下降的影响^[38]。NT-proBNP 没有受体,不会被中性肽链内切酶降解,而从尿液中排泄^[39]。

III. 生物标志物在评价其他非缺血性病因中的应用

A. 心脏生物标志物在非缺血性病因中的应用

在其他非缺血性病因中生化标志物的应用建议

II b 级

1. 加强心电监控可以对胸部钝伤后 cTn 升高患者提供保证。(证据权重:B)
2. cTn 的测定可用于确定病危患者的风险。(证据权重:A)
3. 当使用阿霉素治疗癌症时,cTn 值的升高可用于鉴别个体发生充血性心力衰竭的风险。(证据权重:B)
4. cTn 值的升高可用于鉴别个体发生急性肺动脉栓塞的风险。(证据权重:B)
5. 常规的 BNP/NT-proBNP 检测可以给患有例如败血症、心肌炎或肺栓塞的非缺血性疾病的患者提供确诊依据。(证据权重:C)

III 级

1. cTn 从接受心脏毒化疗的癌症患者的释放表示存在心肌损伤,这可能和预后不良相关。然而,常规的 cTnT 或 cTnI 检测为接受具有心脏毒性的化疗的癌症患者提供保障(服用阿霉素者除外)。(证据权重:C)

1. 其他非缺血性病因中 cTn 和 BNP/NT-proBNP

从第一个商业化 cTn 检测试剂推出至今,还没有基础和临床研究显示 cTn 可以从心脏之外的其他组织中释放。因此,发现 cTn 浓度超过参考人群第 99% 百分位数反映新近的心肌损伤。但是 cTnT 或 cTnI 升高既不提示损伤的缺血性病因也不与急性冠脉事件必然相关。在心脏的非缺血性损伤中会出现 cTn 升高,如病危^[40-47]、化疗^[48-53]、心肌炎^[54]、胸部钝器伤^[55-56]、卒中^[57]、肺栓塞^[58-62]、败血症^[63-65]和其他状况^[66-67]的患者,可以确信这些结果代表着持续的心肌损伤。不管怎样,升高 cTn 值检出的各种情况可对临床提供帮助。在针对怀疑心肌挫伤的 6 项胸钝伤研究的荟萃分析中,得出了 cTn 是一种灵敏的心肌损伤指标的结论^[56]。既然已知心肌挫伤会导致 QTc 延长,与发生心律失常而导致的生活质量低下相关,监测这类心律失常个体是合理的,但尚未证明其对治疗的辅助作用。肌钙蛋白也会在接受例如萘环类抗生素进行化疗的患者以及将会发展为心力衰竭的患者中释放。最近的研究提示使用血管紧张素转换酶抑制剂治疗心肌钙蛋白升高的患者能够明显降低心衰的发生率^[68]。

2. 在肺栓塞中的 cTn 和 BNP/NT-proBNP

数据证实肺栓塞(PE)的患者中,合并 cTn 升高往往伴有不良预后。La Vecchia 等证实死亡率在 cTn \leq 0.6 μ g/L 时为 4.8%,而在 cTnI >0.6 μ g/L 时为 36%^[59]。在一项针对连续 56 名确诊 PE 患者的研究中,住院死亡率在 cTnT 阳性(>0.1 μ g/L)患者中为 44%,而 cTnT \leq 0.1 μ g/ml 的患者中为 3%^[59]。除死亡率以外,cTnT 阳性患者中促使肌肉收缩药物的使用、复苏救治的需求,以及人工呼吸也显著升高。这可能是因为 cTn 升高与右心室功能障碍的程度有关,后者是肺栓塞患者已知的与预后相关的因子^[60]。虽然这种升高的治疗提示并不明确,但对于在这些患者中给出正确的诊断是重要的,这是由于除心源性休克外,cTn 阳性 PE 患者的死亡率明显高于 AMI 患者。在上述引用的两项研究中,cTn 阳性 PE 患者的比例约为 30%,而在 NRMI-2 和 NRMI-3 (1994~2000)的登记人员中,只有约 5%的 AMI 患者发展成心源性休克。AMI 风险调节模型不太可能反映的 PE 高死亡率:虽然心源性休克的死亡率较高,但休克的发生率却较低。因此,对 PE 患者进行 AMI 诊断将极有可能导致观察/期望 AMI 死亡率的偏移,并将会导致死亡率异常值情况发生。

对于这类升高在治疗上应该做些什么,cTn 和/或 BNP 或 NT-pro BNP 的升高是否能够提供更多信息,目前尚不清楚。许多专家建议,对于那些在小面积 PE 患者中依据 cTn 和/或 BNP 或 NT-pro BNP 升高被判定为高风险者,应考虑进行纤溶治疗或介入性血栓切除术^[62]。

3. 在重症监护患者中的 cTn

在重症患者中 cTn 的升高普遍存在,如伴有浓毒血症的患者。尽管与左心室功能不全的程度、促使肌肉收缩药物支持的需求以及预后紧密相关^[63-64],但针对这种升高的治疗提示尚未完全确定。这些理论包括 cTn 升高的许多其它情况。然而,直到描述 cTn 在这些非缺血性病因中的诊断、预后和治疗效用的系统性研究进行之后,其关系才会明确。BNP 和 NT-proBNP 也已经应用于许多此类相同的临床情况^[65-67],但是与 cTn 相比,目前这些研究还远远不够。

IV. 生物标志物在非心脏手术后的应用

A. 心脏生物标志物在非心脏手术后的应用

心脏标志物在非心脏手术后的应用建议

II b 级

1. 如果进行非心脏手术的患者出现有心肌缺血的问题时,推荐使用 cTnT 和 cTnI。应用诊断心肌梗死的临界值是适当的。(证据权重:C)
2. cTnT 和 cTnI 被推荐用于评估接受血管手术的患者在手术后的潜在冠状动脉疾病频发和相应的围手术期事件。这种升高表现为局部缺血引起的,对于近期和远期死亡率具有高度的预测性。应用诊断心肌梗死的临界值是适当的。(证据权重:B)
3. 术后 cTn 升高是与不良预后相关联,提示应该进行临床随访。(证据权重:B)

III 级

1. 常规的 BNP/NT-proBNP 检测不能为非心脏手术患者提供保障。(证据权重:C)

1. 非心脏手术后的生物标志物

缺血性心肌损伤能够发生在接受未累及心肌的外科手术的患者中^[66]。与 cTn 相比,肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)在缺血性心肌综合征的评价上可信度低,这是由于这些酶会从因外科手术受损的骨骼肌中释放。cTn 对于心脏损伤是特异的,且在非心脏手术中通常不会释放^[70]。因此,cTn 浓度的升高是非心脏手术后心肌损伤的标志,具有预测 6~12 个月不良结果的价值^[71-73]。cTnT 在 0.03 μg/L (CV 10% 的判断值)以上的升高是潜在心肌坏死的提示,且是死亡率的独立标志物(比数比 14.9,95% 可信区间:3.7~60.3)^[74]。类似的结果亦见于 cTnI(比数比 9.8,95% 可信区间:3.0~32)^[75]。虽然 cTn 的升高在许多外科手术中具有提供预后信息,但是升高的病因、升高的绝对数值,以及是短期还是长期的预后意义等方面还存在不同。例如,在血管外科手术患者中,一组已知潜在冠心病高发生率患者的 cTn 升高与 ST 段改变的严重度和持久度密切相关,且这些升高具有很高的预测价值^[76]。此外,升高还与早期和晚期的临床结果相关联,当升高发生于住院时则提示需要进行紧急的介入治疗^[69]。目前仅有针对血管外科手术患者有证据提出常规监测心脏标志物起作用。虽然罕有研究,整形手术患者中(与年龄和其它特征有关)cTn 的升高不太可能与缺血性心脏疾病相关,而更可能是与常见的术后并发症肺栓塞相关^[77]。因此,应该独立评价每个种类的外科手术。目前仅有针对血管外科手术患者所提出的 cTn 常规监测作用的证据。现今,尚无证据显示 BNP/NT-proBNP 在非心脏外科手术中的潜在作用。

V. 经皮冠状动脉介入术(PCI)后生物标志物的应用

A. PCI 后心脏生物标志物的应用

PCI 后生物标志物的应用建议

II b 级

1. 如果在术前 cTnT 或 cTnI 水平的基线值低于参考对照人群第 99 百分位数,那么在经皮冠状动脉介入术前后检测 cTnT 或 cTnI 以确定局部缺血性心肌损伤是适当的。任何一个指标的升高都预示心肌损伤。然而,目前尚没有足够的证据确定一个明确的 cTn 临界值浓度。(证据权重:C)

III 级

1. 常规的 BNP/NT-proBNP 检测不能为行 PCI 患者提供保障。(证据权重:C)

2. 当 cTn 术前基线水平高于参考对照人群第 99 百分位数时,生化标志物不可用于评价 cTn 水平升高与手术相关疾病或/和术后术中并发症相关与否。随着术后 cTn 的值升高大于 20%,术前一系列 cTn 相关的值呈下降趋势(即使部分或所有 cTn 术前基线水平高于参考对照人群第 99 百分位数),预示着可能产生新发心肌损伤。(证据权重:C)

1. PCI 术后的生物标志物

自 30 年前此项技术开始应用以来,围手术期的心肌损伤已经成为讨论的主题^[78]。PCI 术后 cTn 释放的发生率为 14%~48%^[79-83],这种差异是由测定方法和相应所用的临界值浓度引起的,还与血管形成术中潜在的指征(如,急性或选择性)和进行的操作方式有关。在大多数的这类研究中,cTnT 或 cTnI 的临界值浓度都高于第 99 百分位数或 10% CV

值。这些及其它研究明确显示,术后 cTn 和/或 CK-MB 的升高与严重的临床不良事件相关。事实上,自发心肌梗死的风险相似^[84]。在一项选择性 PCI 研究中,cTnI 升高(13.6% 的患者)与侧支循环障碍和血栓形成的存在相关^[81]。在参加 SYMPHONY 试验的 481 名 ACS 和 PCI 患者中,48% cTnI 升高,与 90 天 MI 事件、严重的再发性缺血以及死亡或 MI 的并发相关联^[80]。类似的结果在 cTnT 已有报道,其中异常浓度导致死亡或 MI 的比数比达到 2.64(95% 可信区间:1.37~5.10)^[79]。术后 cTnI 的升高同样和组织水平灌注的减少相关,后者是通过血管造影术进行 TIMI(心肌梗死溶栓试验)心肌灌注分级和冠状动脉内的心肌声学造影术检测的。发生率增加的原因虽然机制还不甚明确,但是高 cTn 患者中组织灌注减少可能是造成不良心脏事件。

近来的数据已经对术后 cTn 升高具有预后重要性的概念提出了质疑。当在分析中采用 cTn 基线时,术后数值的预后意义被完全抵消,提示是术前的数值确定了风险。当 cTn 基线数值正常时,cTn 和 CK-MB 两者的升高与长期事件发生之间的关联度有限或无关联^[85]。欧洲心脏病学会(ESC)心脏介入组织推荐的 CK-MB 的临界浓度是正常水平上限的 5 倍^[86]。先前已被习惯使用的是升高 3 倍^[87]。

VI. 心脏手术后生物标志物的应用

A. 心脏手术后心脏生化标志物的应用

心脏手术后生物标志物的使用建议

II a 级

1. 术后 cTn 值越高,发生严重心脏事件的风险就越大。(证据权重:B)

2. 若术后 cTn 升高不超过 5 倍,应该采用临床和其他(非检验医学)诊断性检验标准对手术操作过程的相关事件和血管事件带来的心脏保护作用进行区分。(证据权重:C)

3. 术后 cTn 基线的升高有助于界定心脏外科手术的患者的风险。(证据权重:B)

III 级

1. 目前,没有足够证据建议在心脏外科术术前或术后常规检测 BNP/NT-proBNP。(证据权重:C)

1. 心脏手术后的生物标志物

多年来人们已经认识到接受心脏手术的患者会释放一定数量的心肌蛋白如 CK 和 cTn。生物标志物的升高与手术本身的细节存在一定关系,如主动脉阻断持续时间和心肺分流术时间,心搏液液,冷-温(灌注)液,等等^[88-96]。最近核磁共振成像(MRI)数据提示,搭桥术后的绝大部分损伤位于心内膜下和心尖处,可能是组织相关的心肌保护作用所致^[92]。只有在 cTn 显著升高时才会发现心壁的损伤,且可能与原发性血管事件相关^[92,97]。因此,如果 MI 的诊断必须反映原发性血管事件,那么寻找一个恰当的临界值就很难界定。多项临床研究已经显示,cTnT 和 cTnI 浓度远大于 AMI 临界值与住院时间、长期发病率和死亡率相关联^[98-104]。通常,值越高,预后越差^[105];此外,值越高,涉及心壁的可能性就越大,有些可能相当于血管事件,而不是与手术本身相关的心脏损伤^[97]。然而,采用血管造影术确定移植和/或自身血管阻塞的研究发现,数值在移植阻塞和无

移植阻塞的人群中存在大量的交叠^[106]。在近来一系列采用 cTn 显著升高来判定可能的移植阻塞研究中^[107], 118 位患者中只有 67 人存在原发性的血管事件。因此, 需要更多其他用于判定搭桥术后发生血管事件的标志物及相应标准。考虑到以上事实及评价各种类型术后患者(如非体外循环)的需要, 建议与其它标准一起采用一个较低的临界值(如 5 倍的升高)。虽然机制并不明确, 但是数值越高, 日后临床不良事件发生的可能性就越大。

目前, 采用 BNP 和 NT-pro BNP 对心脏手术后不良事件事件进行风险分级的数据很少。与 cTn 相比, 关于 BNP 的大部分研究都集中于手术前浓度的预测价值。一项研究提示手术前 BNP 的值可以预测主动脉内球囊泵的需要, 延长住院时间和 1 年死亡率^[108]。在另一项研究中, 手术前升高的 BNP 值预示着手术后房颤的发生^[109]。这些研究描述了接受心脏手术患者的适应征, 及避免手术期间并发症或事件事件的发生。

Ⅶ. 参考文献:

- [1] Alpert J S, Thygesen K, Antman E, *et al.* Myocardial infarction redefined—a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 959-969.
- [2] Babuin L, Jaffe A S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury[J]. *CMAJ*, 2005, 173: 1191-1202.
- [3] Mocelin A O, Issa V S, Bacal F, *et al.* The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7: 869-873.
- [4] Finkelstein A, Michowitz Y, Abashidze A, *et al.* Temporal association between circulating proteolytic, inflammatory and neurohormonal markers in patients with coronary ectasia[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 179: 353-359.
- [5] Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, *et al.* B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance [J]? *Clin Rheumatol*, 2007, 216: 1701-1704.
- [6] Park M H, Uber P A, Scott R L, *et al.* B-type natriuretic peptide in heart transplantation: an important marker of allograft performance [J]. *Heart Fail Rev*, 2003, 8: 359-363.
- [7] Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5 Suppl): S65-69.
- [8] Persu A, De Plaen J F. Recent insights in the development of organ damage caused by hypertension [J]. *Acta Cardiol*, 2004, 59: 369-381.
- [9] Burke M A, Cotts W G. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions[J]. *Heart Fail Rev*, 2007, 12: 23-36.
- [10] Yap L B. B-type natriuretic peptide and the right heart[J]. *Heart Fail Rev*, 2004, 9: 99-105.
- [11] Yap L B, Ashrafian H, Mukerjee D, *et al.* The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension[J]. *Clin Biochem*, 2004, 37: 847-856.
- [12] Safley D M, Awad A, Sullivan R A, *et al.* Changes in B-type na-

- triuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2005, 12: 117-124.
- [13] Horl W H. Natriuretic peptides in acute and chronic kidney disease and during renal replacement therapy[J]. *J Investig Med*, 2005, 53: 366-370.
- [14] Yap L B, Mukerjee D, Timms P M, *et al.* Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart [J]. *Chest*, 2004, 126: 1330-1336.
- [15] Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, *et al.* Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20: 1115-1120.
- [16] Henriksen J H, Gotze J P, Fuglsang S, *et al.* Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease[J]. *Gut*, 2003, 52: 1511-1517.
- [17] Kato J, Etoh T, Kitamura K, *et al.* Atrial and brain natriuretic peptides as markers of cardiac load and volume retention in primary aldosteronism[J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18: 354-357.
- [18] Lee Y J, Lin S R, Shin S J, *et al.* Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 1476-1782.
- [19] Totsum K, Takahashi K, Murakami O, *et al.* Immunoreactive brain natriuretic peptide in human adrenal glands and adrenal tumors [J]. *Eur J Endocrinol*, 1996, 135: 352-356.
- [20] Wei T, Zeng C, Tian Y, *et al.* B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism[J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28: 8-11.
- [21] Schultz M, Faber J, Kistorp C, *et al.* N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 60: 54-59.
- [22] Kohno M, Horio T, Yasunari K, *et al.* Stimulation of brain natriuretic peptide release from the heart by thyroid hormone[J]. *Metabolism*, 1993, 42: 1059-1064.
- [23] Kricka L J. Interferences in immunoassay—still a threat[J]. *Clin Chem*, 2000, 46: 1037-1038.
- [24] Eriksson S, Halenius H, Pilkki K, *et al.* Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating cardiac troponin autoantibodies[J]. *Clin Chem*, 2005, 51: 839-847.
- [25] McLaurin M D, Apple F S, Falahati A, *et al.* Cardiac troponin I and creatine kinase MB mass to rule out myocardial injury in hospitalized patients with renal insufficiency [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82: 973-975.
- [26] McCullough P A, Nowack R M, Foreback C, *et al.* Performance of multiple cardiac biomarkers measured in the emergency department in patients with chronic kidney disease and chest pain [J]. *Acad Emerg Med*, 2002, 9: 1389-1396.
- [27] Aviles R J, Askari A T, Lindahl B, *et al.* Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with and without renal dysfunction[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346: 2047-2052.
- [28] Le EHY, Klootwijk P J, Weimar W, *et al.* Significance of acute versus chronic troponin T elevation in dialysis patients[J]. *Nephron Clin Prac*, 2004, 98: c87-92.

- [29] Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45 (suppl 3): S1-S154.
- [30] Jaffe A S. Chasing troponin; How low can you go if you can see the rise [J]? *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1763-1764.
- [31] Scirica B M, Morrow D A. Troponins in acute coronary syndromes [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2004, 47: 177-188.
- [32] DeFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, *et al.* Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis[J]. *JAMA*, 2003, 290: 353-359.
- [33] Apple F S, Murakami M M, Pearce L A, *et al.* Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease[J]. *Circulation*, 2002, 106: 2941-2945.
- [34] Apple F S, Murakami M M, Pearce L A, *et al.* Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all cause death [J]. *Clin Chem*, 2004, 50: 2279-2285.
- [35] Wayand D, Baum H, Schatzle G, *et al.* Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure[J]. *Clin Chem*, 2000, 46: 1345-1350.
- [36] Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto F A, *et al.* Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 1508-1515.
- [37] Ishii J, Nomura M, Okuma T, *et al.* Risk stratification using serum concentrations of cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease on chronic maintenance dialysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 312: 69-79.
- [38] Vickery S, Price C P, John R I, *et al.* B-type natriuretic peptide and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46: 610-620.
- [39] Ng L L, Geeranaar S, Jennings S C, *et al.* Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides[J]. *Clin Science*, 2004, 106: 129-133.
- [40] Guest T M, Ramanathan A V, Tuteur P G, *et al.* Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication [J]. *JAMA*, 1995, 273: 1945-1949.
- [41] Wright R S, Williams B A, Lewis L, *et al.* Elevations of cardiac troponin I are associated with increased short-term mortality in non-cardiac critically ill emergency department patients[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90: 634-636.
- [42] Wu T T, Yuan A, Chen C Y, *et al.* Cardiac troponin I levels are a risk factor for mortality and multiple organ failure in noncardiac critically ill patients and have an additive effect to the APACHE II score in outcome prediction [J]. *Shock*, 2004, 22: 95-101.
- [43] Landesberg G, Vesselov Y, Einav S, *et al.* Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33: 1281-1287.
- [44] King D A, Codish S, Novack V, *et al.* The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study [J]. *Crit Care*, 2005, 9: R390-395.
- [45] Relos R P, Hasinoff I K, Beilman G J. Moderately increased serum troponin concentrations are associated with increased morbidity and mortality rates in surgical intensive care unit patients [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: 2598-2603.
- [46] Quenot J P, Le Teuff G, Quantin C, *et al.* Myocardial injury in critically ill patients: relation to increased cardiac troponin I and hospital mortality [J]. *Chest*, 2005, 128: 2758-2764.
- [47] Minkin R, Cotiga D, Noack S, *et al.* Use of admission troponin in critically ill medical patients [J]. *J Intensive Care Med*, 2005, 20: 334-338.
- [48] Cardinale D, Sandri M G T, Martinoni A, *et al.* Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 517-522.
- [49] Cardinale D, Colombo A, Sandri M T, *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition [J]. *Circulation*, 2006, 114: 2474-2481.
- [50] Kilickap S, Barista I, Akgul E, *et al.* cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity [J]. *Ann Oncology*, 2005, 16: 798-804.
- [51] Specchia G, Buquicchio C, Pansini N, *et al.* Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines [J]. *J Lab Clin Med*, 2005, 145: 212-220.
- [52] Lipshultz S E, Rifai N, Dalton V M, *et al.* The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (2): 145-153.
- [53] Lipshultz S E, Rifai N, Sallan S E, *et al.* Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury [J]. *Circulation*, 1997, 96 (8): 2641-2648.
- [54] Greaves K, Oxford J S, Price C P, *et al.* The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection [J]. *Arch Inter Med*, 2003, 163: 165-168.
- [55] Bertinchant J P, Polge A, Mohty D, *et al.* Evaluation of incidence, clinical significance, and prognostic value of circulating cardiac troponin I and T elevation in hemodynamically stable patients with suspected myocardial contusion after blunt chest trauma [J]. *J Trauma Infect Crit Care*, 2000, 48: 924-931.
- [56] Jackson L, Stewart A. Use of troponin for the diagnosis of myocardial contusion after blunt chest trauma [J]. *Emerg Med J*, 2005, 22 (3): 193-195.
- [57] Di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, *et al.* Prognostic significance of admission levels of cardiac troponin I in patients with acute ischaemic stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psych*, 2005, 76: 76-81.
- [58] Giannitis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, *et al.* Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary emboli [J]. *Circulation*, 2000, 102: 211-217.
- [59] La Vecchia L, Ottani F, Favero L, *et al.* Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism [J]. *Circulation*, 2000, 102: 211-217.
- [60] Scridon T, Scridon C, Skali H, *et al.* Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96: 303-305.
- [61] Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, *et al.* Low pro-brain natri-

- uretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism[J]. *Circulation*, 2003, 107:1576-1578.
- [62] Piazza G, Goldhaber S Z. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis[J]. *Circulation*, 2006, 114:e42-47.
- [63] Maeder M, Fehr T, Rickli H, *et al.* Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides[J]. *Chest*, 2006, 129:1349-1366.
- [64] Spies C, Haude V, Fitzner R, *et al.* Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis[J]. *Chest*, 1998, 113:1055-1063.
- [65] Ammann P, Fehr T, Minder E I, *et al.* Elevation of troponin I in sepsis and septic shock[J]. *Int Care Med*, 2001, 27:965-969.
- [66] Castillo J R, Zagler A, Carrillo-Jimenez R, *et al.* Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock[J]. *Int J Infect Dis*, 2004, 8: 271- 274.
- [67] Maron B J, Link M S, Wang P J, *et al.* Clinical profile of commotion cordis: an under appreciated cause of sudden death in the young during sports and other activities [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999, 10:114-120.
- [68] Cardinale D, Colombo A, Sandri M T, *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin- converting enzyme inhibition [J]. *Circulation*, 2006, 114:2474-2481.
- [69] Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, *et al.* Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42:1547-1554.
- [70] Akhtar S, Silverman D G. Assessment and management of patients with ischemic heart disease[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(4 Suppl):S126-136.
- [71] Bursi F, Babuin L, Barbieri A, *et al.* Vascular surgery patients: perioperative and long-term risk according to the ACC/AHA guidelines, the additive role of post-operative cardiac troponin elevation [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26:2448-2456.
- [72] Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks D B, *et al.* Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29:1241-1245.
- [73] Filipovic M, Jeger R, Probst C, *et al.* Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1767-1776.
- [74] Oscarsson A, Eintrei C, Anskar S, *et al.* Troponin T-values provide long-term prognosis in elderly patients undergoing noncardiac surgery[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48:1071-1079.
- [75] Filipovic M, Jeger R, Probst C, *et al.* Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1767-1776.
- [76] Landesberg G, Jaffe A S. A small step for man, a leap for post-operative management[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42:1555-1557.
- [77] Ol E D, Caprini J A, Colwell C W, *et al.* Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93: 860-866.
- [78] Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26:2493-2519.
- [79] Nageh T, Sherwood R A, Harris B M, *et al.* Prognostic role of cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention in stable coronary disease[J]. *Heart*, 2005, 91:1181-1185.
- [80] Cantor W J, Newby L K, Christenson R H, *et al.* SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Cardiac Markers Substudy Investigators. Prognostic significance of increased cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39:1738-1744.
- [81] Ricciardi M J, Davidson C J, Gubernikoff G, *et al.* Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention [J]. *Am Heart J*, 2003, 145:522-528.
- [82] Bolognese L, Ducci K, Angioli P, *et al.* Elevations in cardiac troponin I after percutaneous coronary interventions are associated with abnormal tissue-level perfusion in high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2004, 110:1592-1527.
- [83] Kizer J R, Muttrej M R, Matthai W H, *et al.* Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24: 1314-1322.
- [84] Akkerhuis K M, Alexander J H, Tardiff B E, *et al.* Minor myocardial damage and prognosis. Are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different [J]? *Circulation*, 2002, 105:554-546.
- [85] Miller W L, Garratt K N, Burrit M F, *et al.* Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI cardiac troponin elevations[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27:1061-1069.
- [86] Silber S, Albertsson P, Aviles F F, *et al.* The task force for percutaneous coronary interventions of the european society of cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26:804-847.
- [87] Califf R M, Abdelmeguid A E, Kuntz R E, *et al.* Myonecrosis after revascularization procedures[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31:241-251.
- [88] Thielmann M, Massoudy P, Schermund A, *et al.* Diagnostic discrimination between graft-related and non-graft-related perioperative myocardial infarction with cardiac troponin I after coronary artery bypass surgery[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26:2440-2447.
- [89] Onorati F, De Feo M, Mastroberto P, *et al.* Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79:837-845.
- [90] Selvanayagam J B, Pigott D, Balacumaraswami L, *et al.* Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:629-631.
- [91] Croal B L, Hillis G S, Gibson P H, *et al.* Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2006, 114:1468-1475.
- [92] Steuer J, Bjerner T, Duvernoy O, *et al.* Visualisation and quantification of peri-operative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery with contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25: 1293 -1299.
- [93] Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, *et al.* Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency

- coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2006, 114:1448-453.
- [94] Greaves S C, Rutherford J D, Aranki S F, *et al.* Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery surgery [J]. *Am Heart J*, 1996, 132:572-578.
- [95] Harff G A, Jeurissen R W, Dijkstra J B, *et al.* Differentiation between transmural perioperative myocardial infarction and subendocardial injury after coronary artery bypass grafting using biochemical tests, elaborated by cluster and discriminant analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 1998, 274:29-41.
- [96] Murphy C O, Pan-Chih, Gott J P, *et al.* Microvascular reactivity after crystalloid, cold blood, and warm blood cardioplegic arrest [J]. *Ann Thoracic Surg*, 2005, 60:1021-1027.
- [97] Selvanayagam J B, Pigott D, Balacumaraswami L, *et al.* Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:629-631.
- [98] Januzzi J L, Lewandrowski K, MacGillivray T E, *et al.* A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39:1518-1523.
- [99] Greenon N, Macoviak J, Krishnaswamy P, *et al.* Usefulness of cardiac troponin I in patients undergoing open heart surgery [J]. *Am Heart J*, 2001, 141:447-455.
- [100] Lehrke S, Steen H, Sievers H H, *et al.* Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery [J]. *Clin Chem*, 2004, 50:1560-1567.
- [101] Relos R, Hasinoff I K, Beilman G J. Moderately increased serum troponin concentrations are associated with increased morbidity and mortality rates in surgical intensive care unit patients [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31:2598-1603.
- [102] Baggish A L, MacGillivray T E, Hoffman W, *et al.* Postoperative troponin-T predicts prolonged intensive care unit length of stay following cardiac surgery [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32:1866-1871.
- [103] Fellahi J L, Gue X, Richomme X, *et al.* Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentrations in patients undergoing coronary artery bypass grafting [J]. *Anesthesiol*, 2003, 99:270-274.
- [104] Lasocki S, Provenchere S, Benessiano J, *et al.* Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery [J]. *Anesthesiol*, 2002, 97:405-411.
- [105] Crael B L, Hillis G S, Gibson P H, *et al.* Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2006, 114:1468-1475.
- [106] Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, *et al.* Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery [J]. *Chest*, 2002, 121:103-111.
- [107] Thielmann M, Massoudy P, Jaeger B R, *et al.* Emergency re-revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30:117-124.
- [108] Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, *et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:1873-1879.
- [109] Wazni O M, Martin D O, Marrouche N F, *et al.* Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2004, 110:124-127.

(翻译:王永志、岑小鹏, 审校:鄢盛恺)