[12] Kohl P, Cooper P J, Holloway H. Effects of acute ventricular volume manipulation on in situ cardiomyocyte cell membrane configuration[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2003, 82(1-3): 221-227.
[13] Seko Y, Takahashi N, Tobe K, *et al*. Pulsatile stretch activates mitogen-activated protein kinase (MAPK) family members and focal adhesion kinase (p125(FAK)) in cultured rat cardiac myocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 259(1): 8-14.
[14] Pan J, Fukuda K, Kodama H, *et al*. Involvement of gp130-mediated signaling in pressure overload-induced activation of the JAK/STAT pathway in rodent heart[J]. Heart Vessels, 1998, 13(4): 199-208.
[15] Sussman M A, Lim H W, Gude N, *et al*. Prevention ofcardiac hypertrophy in mice by calcineurin inhibition[J]. Science, 1998, 281(5383): 1690-1693.
[16] Shimoyanma M, Hayashi D, Takimoto E, *et al*. Calcineurin play a critical role in pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. Circulation, 1999, 100(24): 2449-2454.
[17] Pimentel R C, Yamada K A, Kleber A G, *et al*. Autocrine regulation of myocyte Cx43 expression by VEGF[J]. Circ Res, 2002, 90(6): 671-677.
[18] Shyu K G, Chen C C, Wang B W, *et al*. Angiotensin II receptor antagonist blocks the expression of connexin43 induced by cyclical mechanical stretch in cultured neonatal rat cardiac myocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2001, 33(4): 691-698.
[19] Kamkin A, Kiseleva I, Isenberg G. Activation and inactivation of a non-selective cation conductance by local mechanical deformation of acutely isolated cardiac fibroblasts[J]. Cardiovasc Res, 2003, 57(3): 793-803.
[20] Cingolani H E, Perez N G. An autocrine/paracrine mechanism triggered by myocardial stretch induces changes in contractility[J]. News Physiol Sci, 2001, 16(4): 88-91.
[21] von Lewinski D, Stumme B, Maier L S, *et al*. Stretch-dependent slow force response in isolated rabbit myocardium is Na^+ dependent[J]. Cardiovasc Res, 2003, 57(4): 1052-1061.

(编辑 刘洪娥)

文章编号:1000-5404(2004)23-2173-03

综述

心肌损伤早期标志物研究进展

Advances in studies of early markers in myocardial injuries

张志辉 综述,迟路湘 审校 (第三军医大学西南医院心血管内科,重庆 400038)

心肌损伤时,血中生化标志物检测值异常是急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)的主要诊断标准之一。根据心肌损伤标志物在心肌损伤后出现异常时间的不同可将其分为"心肌损伤早期标志物"和"心肌损伤确定标志物"两类。心肌损伤后6 h内血中水平出现升高的标志物被称为早期标志物,发病后6~9 h开始出现增高,并具有较高特异性和敏感性的标志物称为心肌损伤确定标志物[1]。随着检测技术的提高、检测策略的改良以及对心肌损伤认识的深入,早期预警冠脉事件,早期诊断冠脉病变越来越多地成为现实。现就心肌损伤早期标志物研究相关进展作一综述。

1 C反应蛋白

大量研究表明,动脉粥样硬化并非仅仅是脂质的沉积,炎症在其发生发展的过程中发挥了极其重要的作用,且炎症浸润的程度与斑块稳定程度密切相关。而C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)则是众所周知的炎症标志物,CRP浓度的升高预示了稳定性和不稳定性心绞痛的患者罹患长久性心血管疾病的患病率和病死率都有较高的危险性,无症状患者患冠心病的危险也会增加[2]。近7年不同的实验及调查[2,3]均表明,高敏CRP(high sensitivity CRP, hs-CRP)对心肌损伤的预测具有甚至超过肌钙蛋白的价值,且可以不依赖于其它标志物独立做出判断。ECAT(european concerted action on thrombosis and disabilities)研究组对2 121名稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)和不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者研究的资料显示,hs-CRP浓度每升高1个标准差,非致命性心肌梗死或心性猝死的相对危险就增加45%。Liuzzo等发现:20名入院时hs-CRP浓度> 超过3 mg/L的重度UAP患者中,有5名患者继发了心梗,且有两人死亡;而11名入院时hs-CRP浓度小于3 mg/L的患者中无1人发生心梗或死亡,表明前者心血管事件发生率显著高于后者($P=0.004$)。后来又发现,同1组22名hs-CRP超过3 mg/L的UAP患者中出院后有64%的再住院率;而另外7名hs-CRP小于3 mg/L的UAP患者中出院后无1人再发。TIMI11A研究发现,437例患者入院时hs-CRP显著升高(> 15.5 mg/L),对该人群14 d病死率有较好的预测作用。做为心肌损伤早期标志物,hs-CRP已经受到广泛认可,但是广泛应用于临床必须解决检测方法与参考值标准化的问题,这方面目前仍缺乏一个国际性的标准[4,5]。

2 肌红蛋白

肌红蛋白(myoglobin, Mb)是一种存在于心肌和骨骼的低分子量血红素蛋白(有无心脏特异性肌红蛋白尚未证实),占细胞浆蛋白的5%~10%,分子量为17.8×10^3,常于胸痛发作后2~4 h开始升高,在6~9 h达到峰值,故敏感性较高。但目前检

作者简介:张志辉(1982-),男,山东省潍坊市人,硕士研究生,主要从事心脏电生理冠心病方面的研究。电话:(023)66517268
通信作者:迟路湘,电话:(023)68754271
收稿日期:2002-12-27;修回日期:2003-03-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

测到的肌红蛋白不能区分源于骨骼肌或心肌，所以Mb的心肌特异性较差。新的Mb测定策略有望弥补这一缺陷[6]：①同时测定一种骨骼肌特有的标志物。如CA Ⅲ(碳酸酐酶Ⅲ)可鉴别心肌和骨骼肌损伤。当骨骼肌受损伤时Mb/CA Ⅲ的比率恒定，而当AMI时，这种比率就会增加。②测定血浆Mb和心肌型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty alid-binding protein，H-FABP)的比率。血浆Mb/H-FABP比率反映组织损伤，心肌损伤的比率为4～5，骨骼肌为20～70，有助于鉴别诊断心肌和骨骼肌的病变，有望成为一个新的诊断方法。③联合测定Mb和肌钙蛋白I(troponin I，TnI)。在AMI时，Mb有很高的灵敏度，而TnI则有较高的特异性，当同时测定这两个参数时，可得到很高的诊断效率。④连续测定血清Mb浓度，在1～2 h，Mb浓度增加率达双倍，则诊断心肌损伤正确率可达到98%。

Mb释放早、半衰期短(0.25 h)、敏感性高是其最大的优点，因此它在以下几方面的应用亦十分有价值。①排除AMI。如果胸痛发作后8 h肌红蛋白仍在正常范围，则可排除AMI之诊断。在非创伤性胸痛患者，肌红蛋白诊断特异性与CK-MB相当。②在无并发症的患者，肌红蛋白的快速清除特性可用于再梗死的诊断。③判断有无再灌注。目前认为，肌红蛋白是判断AMI患者有无再灌注的最好的无创指标之一。在溶栓治疗开始后90 min，如肌红蛋白升高近4倍则可比较准确地判定梗死相关冠脉已完全再通。④围手术期AMI判断[7]。肌红蛋白是外科冠状动脉旁路术(coronary artery bypass surgery，CABG)后判断围手术期心梗(perioperotive myocardial infarcion，PMI)的早期指标，当主动脉松开钳夹后3 h肌红蛋白浓度明显变化即可判断AMI。

3 心肌型脂肪酸结合蛋白

脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein，FABP)是一组低分子量[(14～15)×10^3]胞浆蛋白，在长链脂肪酸的摄取、转运及代谢调节中发挥着重要作用，其分布具有组织特异性。目前发现的FABP包括心肌型(H-FABP)等9种类型。正常心肌细胞中富含H-FABP，占心脏全部可溶性蛋白质的4%～8%，当心肌缺血时可从心肌细胞中迅速释放入血并从尿液排出。H-FABP敏感性略高于Mb(AMI后1 h即升高)，而特异性却显著高于Mb(AMI后1 h为89.7%，6～24 h为84.6%)[8]。目前H-FABP的检测多采用免疫比浊法，采用临床广泛使用的浊度仪如COBAS MIRA即可实现完全自动化，检测1份标本仅需3 min[9]。对照实验显示H-FABP在CABG术中发生心肌损伤的患者去除主动脉钳后1 h即显著升高($P<0.01$)，而H-FABP检测结果阴性排除心肌损伤亦十分准确(术后1 h：94.5%；6 h：100%；12 h：97.1%)。基于以上优点，H-FABP将是很有前景的一类心肌损伤早期标志物。

4 糖原磷酸化酶B

糖原磷酸化酶B(glycogen phosphorylase isoenzyme BB，GPBB)是糖原酵解的一种关键酶，存于心肌细胞中，其生理作用是为肌肉收缩所需要的能量提供燃料[10]。心肌缺氧时GP分解糖原，生成葡萄糖进行无氧糖酵解。正常时GPBB和糖原形成复合物附着于内质网，缺氧时GP从b型转化成a型同时生成葡萄糖-1-磷酸。GP和糖原分离后，进入细胞浆。心肌和血中GP浓度相差很大，因此当细胞膜因缺氧而渗透性增高时GPBB极易进入血中。大多数AMI患者GPBB增加是在胸痛发作后1～4 h，敏感度高于Mb，因此对于AMI早期的诊断，GPBB可能是很重要的标志物。现在测定GPBB的较好方法为免疫酶法，已有相应的免疫学试剂盒，其血清参考上限为7 μg/L。

GPBB在大多数UA患者入院时超过参考值上限，且GPBB水平随UA患者反复出现的缺血事件波动。而稳定性心绞痛患者或UA而无心电图ST-T段改变者与健康人或无心绞痛患者比较，血浆GPBB浓度无差异，所以GPBB能够反映心肌的损害程度，这对UA患者的早期危险分层处理显得尤为重要。AMI病人的GPBB变化的时间过程显著地受梗塞相关动脉早期再灌注与否影响。Rabitzsch等的研究结果表明早期再灌注者GPBB峰值出现于(5.7±2.0)h，而未再灌注者出现于(14.4±2.4)h。成功的溶栓治疗导致的"洗脱"现象可引起GPBB快速上升至峰值。因此，GPBB可作为非侵入的评估溶栓治疗有效性的有用标志物。GPBB还是监测CABG患者手术期间心肌损伤或梗死的敏感标志物。Mair等研究发现20例无并发症的、选择性的CABG患者GPBB在主动脉夹打开后4 h达高峰，20 h内回到基础值，且GPBB释放与麻醉性心脏停搏后主动脉夹住持续时间(反映心肌缺血持续时间)相关。心肌损伤的实验研究表明：若将GPBB和心肌特异性标志物如cTnT结合起来，将对心肌缺血的早期诊断具有绝对特异性和高度敏感性[11]。

5 P-选择素

P-选择素(P-Selectin，Ps)是一种富含半胱氨酸，高度糖化的整合蛋白，合成并储存于血小板α颗粒和内皮细胞。其分子骨架由一条多肽链构成，有两种变构形式，其中一种为可溶性形式，可出现于血浆中。测定条件下血浆Ps的参考值为(177±31) μg/L。当血小板和内皮细胞受到缺氧和介质的刺激时，Ps表达于内皮细胞和血小板表面，与其配体结合后可活化靶细胞或改变它们的功能状态，从而介导血小板粘附于内皮细胞及血小板—中性粒细胞、血小板—单核细胞连接，从而产生中性粒细胞激活，血管活性物质、氧代谢产物释放，纤维蛋白原沉积等多种生物学效应，启动血栓形成过程，是目前所知最具特异性的血小板活化标志物[12]。临床观察到Ps在激活的血小板表面的表达在急性心肌梗塞患者溶栓成功后明显降低，也证实了Ps在血栓形成中的作用。急性冠脉综合征(acute coronary syndrome，ACS)时，血小板膜表面出现Ps表达以及血浆中Ps增高均被视为血小板激活的很有价值的指标，而血小板激活在ACS、不稳定型心绞痛、无Q波型AMI中都起了很重要的作用。由于在AMI的患者胸痛发作1～2 h后即有血浆游离Ps的增高，而且升高的维持时间也较长(1 d后开始回落)，故其敏感性显著高于cTnT等确定标志物[13]。另外，亦有研究表明应用流式细胞分析术测定Ps阴性结果时有助于排除ACS。

6 血栓前体蛋白

血栓前体蛋白(thrombus precursor protein，TpP)是冠脉疾病中血栓形成的重要产物，AMI时检测值出现异常早于CK-MB，敏感性较高，近年来文献亦将其做为心肌损伤早期标志物，参

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

考值上限为 4 mg/L. 有研究表明因胸痛就诊时间< 6 h 而随后发展为 AMI 的患者血浆 TpP 水平均升高, 为参考值的 4 ~ 20 倍, 12 ~ 24 h 后回降至正常或正常上限. 虽然TpP 特异性较差, 但其检测结果阴性却有助于冠脉疾病的排除[14, 15]。

7　其它

淀粉样蛋白 A 做为冠脉粥样斑块脱落、感染标志, 可溶性纤维蛋白做为纤维蛋白溶解激活、血栓形成标志, 肌球蛋白轻链(myoglobin hight chain, MLC)、α-肌球蛋白做为心肌缺血损伤早期标志敏感性都很好, 支持其做为早期标志物使用, 但检测方法标准化、正常参考值确定和特异性较差等问题尚待进一步研究解决, 有关这方面的文献报道目前仍不多。

综上所述, 心肌损伤早期标志物普遍具有敏感性高而特异性差的特点, 借助联合应用等手段可以一定程度上弥补其缺点, 用于排除诊断则是扬长避短的好方法。国外已经应用较多的床旁检测(point of care, POC)也使得迅速及时观察各指标的变化变得更方便。正是早期标志物的不断发现和应用使得人们对心肌损伤的认识不断深入, 急性冠脉综合征的提出便得益于此。然而如何从众多的标志物中筛选出一种或几种理想的标志物, 结合临床症状及各种无创检查加以综合判断, 做到既有助于早期诊断、预测预后又方便检测, 真正成为心内科医生的得力助手, 还有大量的工作要做。

关键词: 心肌; 损伤; 标志物; 早期
中图法分类号: R542.2　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Wu A H, Apple F S, Gibler 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(7): 1104—1121.

[2] Rifai N, Ridker P M. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease[J]. Clin Chem, 2001, 47(3): 403—411.

[3] Koenig W. C-reactive protein and cardiovascular risk: has the time come for screening the general population[J]? Clin Chem, 2001, 47(1): 9—10.

[4] Roberts W L, Moulton L, Law T C, *et al*. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications: Part 2[J]. Clin Chem, 2001, 47(3): 418—425.

[5] 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(1): 240—245.

[6] Plebani M, Zaninotto M. Diagnostic strategies using myoglobin measurement in myocardial infarction[J]. Clin Chem Acta, 1998, 272: 69—70.

[7] 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(1): 103—111.

[8] Van Nieuwenhoven F A, Van der Vusse G J, Glatz J F, *et al*. Membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins[J]. Lipids, 1996, 31(Suppl): S223—S227.

[9] Rober M, Van der Hulst F F, Fischer M A, *et al*. Development of a rapid microparticle-enhanced turbidimetric immunoassay for plasma fatty acid-binding protein, an early marker of acute myocardial infarction[J]. Clin Chem, 1998, 44(8): 1564—1569.

[10] Mair J. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB to diagnose ischaemic myocardial damage[J]. Clin Chim Acta, 1998, 272(1): 79—86.

[11] Lang K, Borner A, Figulla H R. Comparison of biochemical markers for the detection of minimal myocardial injury: superior sensitivity of cardiac troponin-T ELISA[J]. J Intern Med, 2000, 247(1): 119—123.

[12] Lehr H A, Olofsson A M, Carew T E, *et al*. P-selectin mediates the interaction of circulating leukocytes with platelets and microvascular endothelium in response to oxidized lipoprotein *in vivo*[J]. Lab Invest, 1994, 71(3): 380—386.

[13] Ronald J S. Utility of point-of-care diagnostic testing in patients with chest pain and suspected acute myocardial infarction[J]. Curr Opin Pharmacol, 2002, 2(2): 160—164.

[14] Carville D G, Dimitrijevic N, Walsh M, *et al*. Thrombus precursor protein (TpP): marker of thrombosis early in the pathogenesis of myocardial infarction[J]. Clin Chem, 1996, 42(9): 1537—1541.

[15] Crocco F, Cristiano G, Scrivano P, *et al*. "TpP": a new marker in the early diagnosis of acute thrombotic and embolic diseases[J]. Clin Ter, 2001, 152(2): 145.

(编辑　刘洪娥)

欢迎订阅《军事医学科学院院刊》

《军事医学科学院院刊》是由军事医学科学院主办的国内外公开发行的综合性医学学术类期刊。本刊以刊登军事医学及相关学科的创新性学术论著为主, 选登部分研究简报、技术方法及有一定指导意义的文献综述。内容涉及放射医学、微生物学与流行病学、药理学与毒理学、药物化学、基础医学、卫生学与环境医学、卫生装备、临床医学及生物高新技术等领域。欢迎广大从事医学科研、教学及临床医疗工作者积极投稿并订阅(详细稿约请参见本刊网址 http://www.jsyxkxyyk.periodicals.net.cn)。

本刊已被国家科技部中国科技信息所确定为中国科技论文统计源期刊, 被中国科技引文数据库确定为核心期刊, 被北京大学图书馆主编的《中文核心期刊要目总览》第 1—4 版确定为医学综合类核心期刊。本刊已被国内大多数检索性期刊收录, 并被美国化学文摘数据库(CA)收录。

本刊为双月刊, 大 16 开, 100 页, 铜版纸印刷, 每期订价 12 元, 全年 72 元。国内邮发代号 82—757, 国外邮发代号 BM6553。请读者向当地邮局订阅, 亦可直接汇款至本刊编辑部(免邮资)。

地　址: 北京太平路 27 号一所《军事医学科学院院刊》编辑部　　邮编: 100850
电　话: (010)66931131　　E-mail: yuankan@nic.bmi.ac.cn

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net