

心肌损伤标记物、 ECG与AMI

卫生部北京医院

卫生部北京老年医学研究所

张新超

1. AMI 抢救的时效性

- ▶ AMI后1h内得到再灌注治疗，死亡率为1%；6h内得到治疗，死亡率约为10-12%。
 - 在再灌注治疗的时间上，期望是溶栓开始(门-药时间)在30min内，血管介入(PCI)开始(门-球囊时间)在90min内。
- 时间就是心肌 时间就是生命

2. AMI 诊断的临床问题

- 症状--25%发病早期没有典型的临床症状
- ECG
 - 30%的AMI缺乏ECG特异改变
 - 大约1/3--1/5的急性胸痛患者ECG表现正常，而这些患者中约5~40%的患者存在心肌梗死
 - 其他
- 心肌损伤标记物

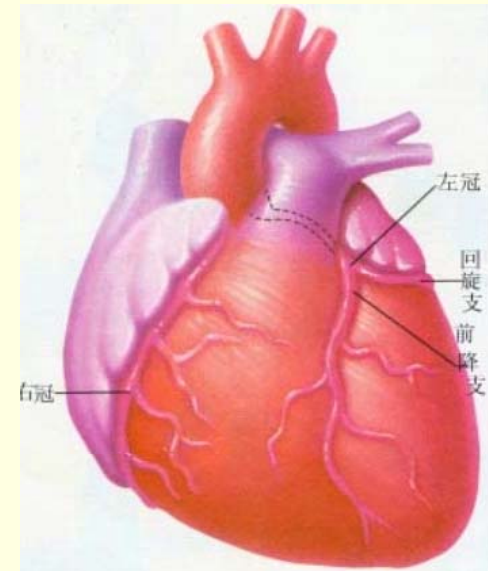


图1 8/11急诊时ECG

不全性右束支传导阻滞，其后几天动态心电图观察无明显变化，连续TNT和心肌酶谱检查均在正常范围

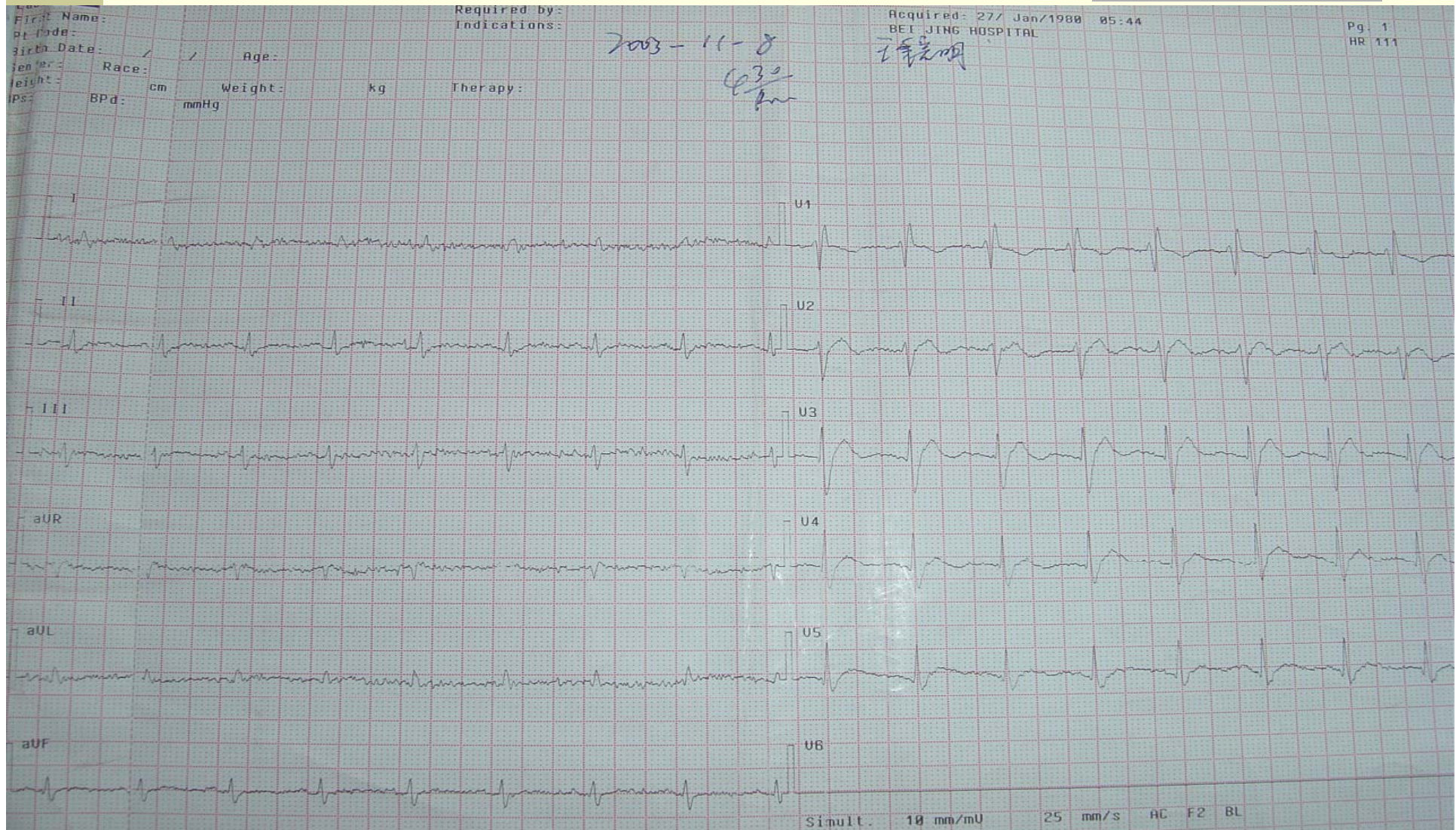


图2 住院8天，再次胸痛、憋闷，含服硝酸甘油缓解，但活动后气短，双肺底少许湿罗音，心尖部S₃奔马律；V₁ r波减低，V₂₋₃ 出现QS波，V₄₋₅ qrs，V₂₋₅ ST抬高

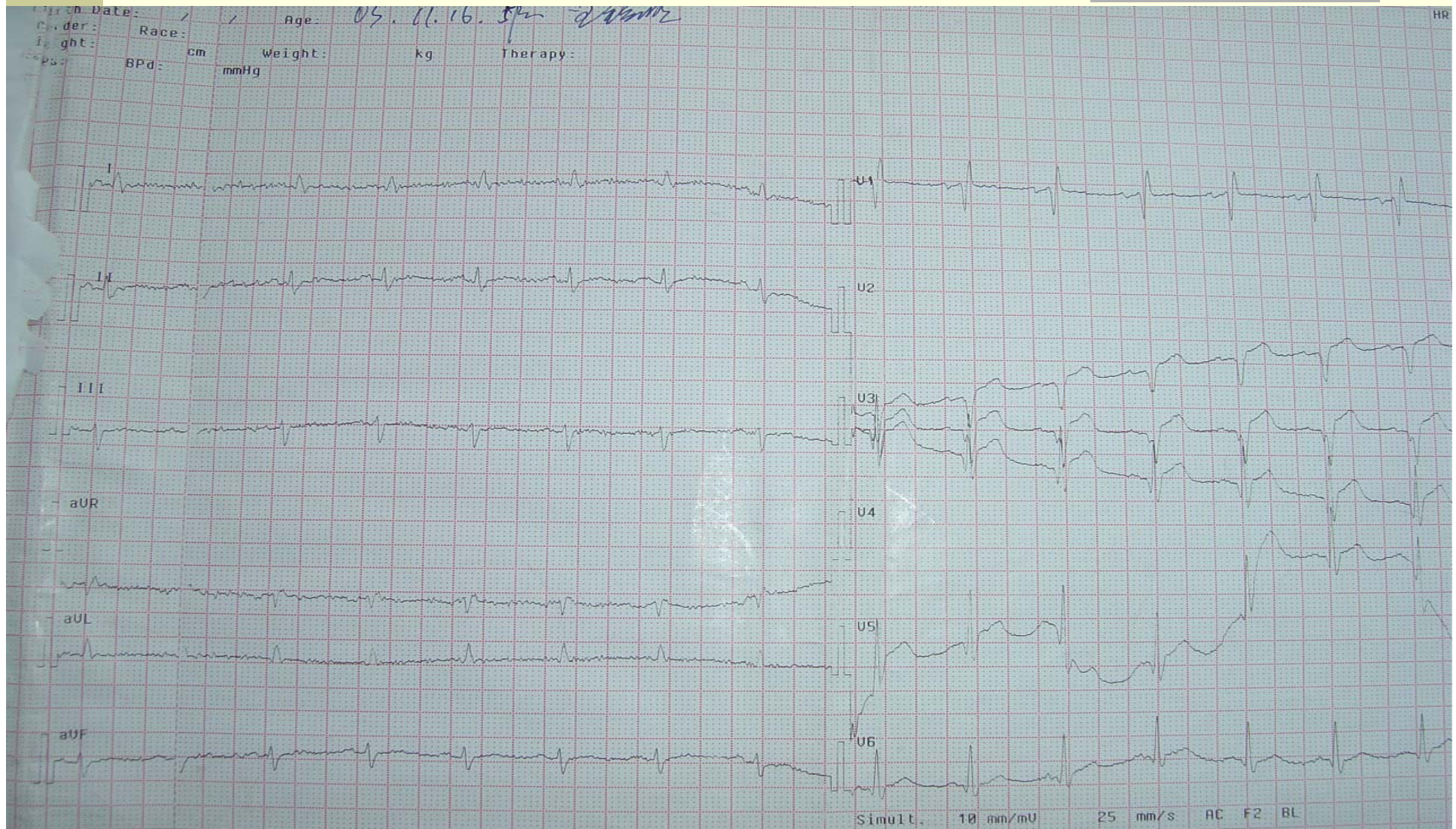


图3 2天后V₁ r波减低呈rSr, V₂₋₃ 出现QS波, V₄ qrs, V₁₋₄ 冠状T, 此间连续TNT和心肌酶谱检查正常, 胸片提示肺淤血, 超声心动图显示左室前壁及室间隔节段性运动异常。

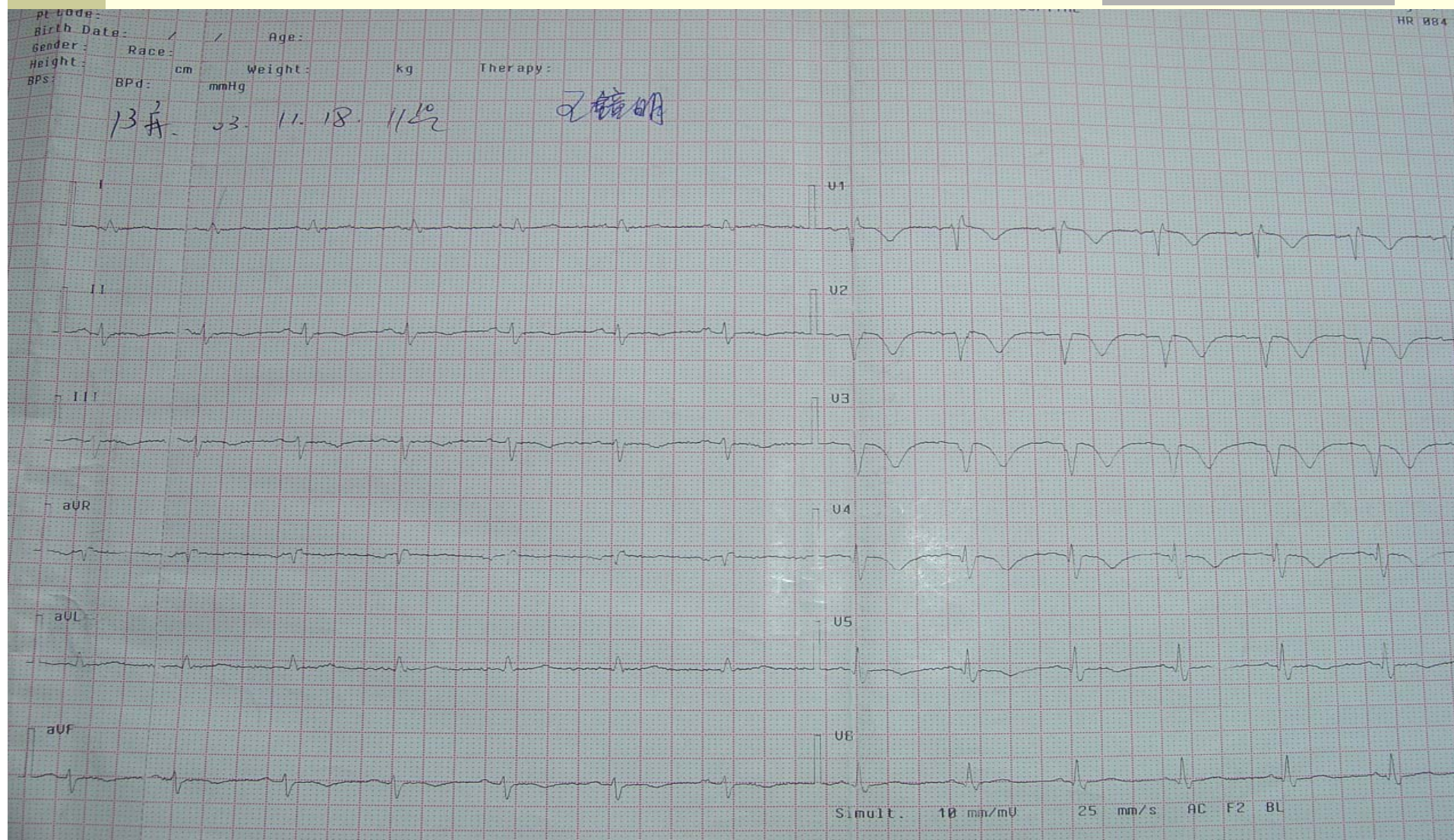


图4 4天后(20/11)复查心电图 V_{2-3} r波恢复, V_{2-4} Q波消失, T波低平, 与入院时图形近似

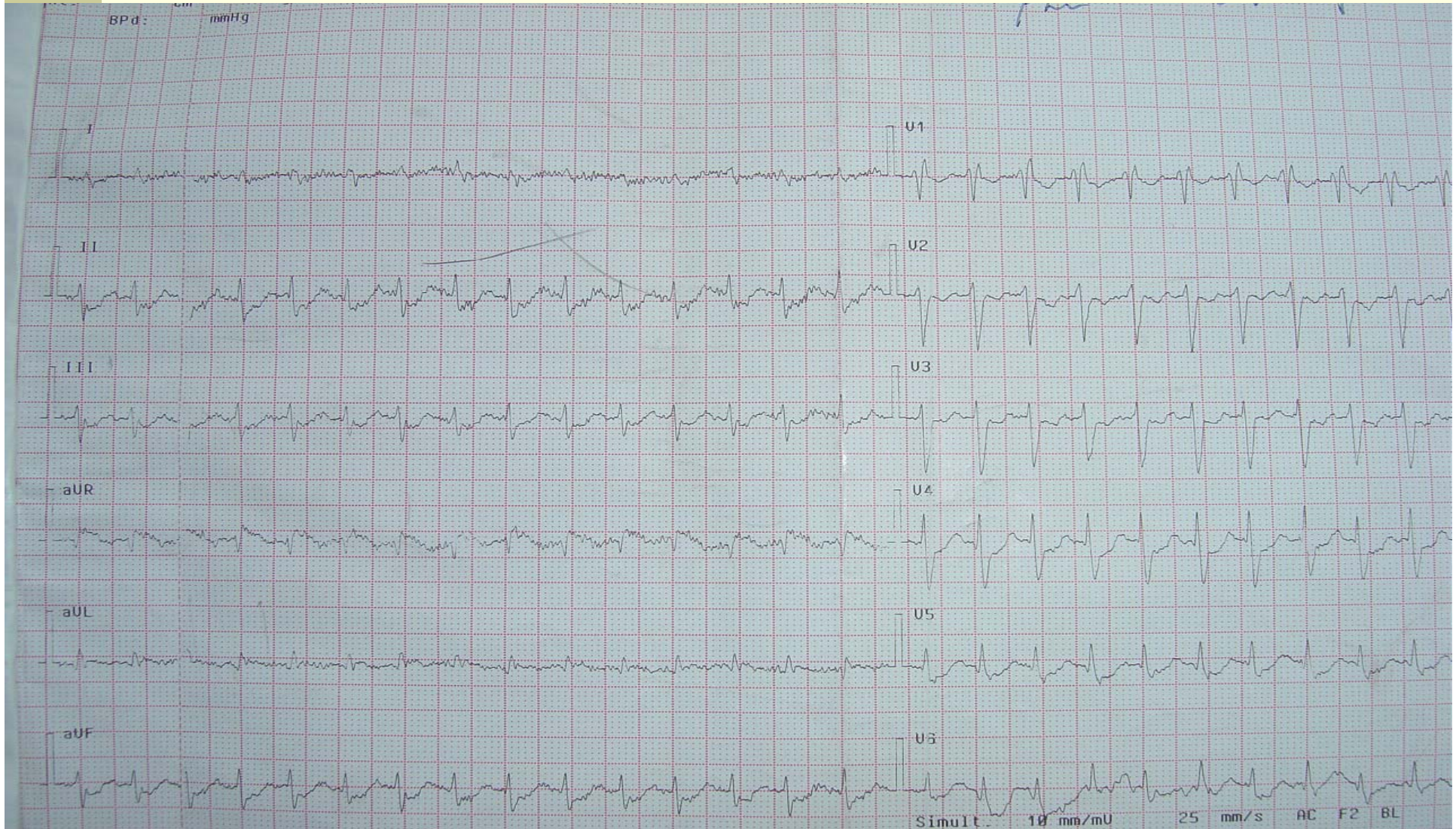
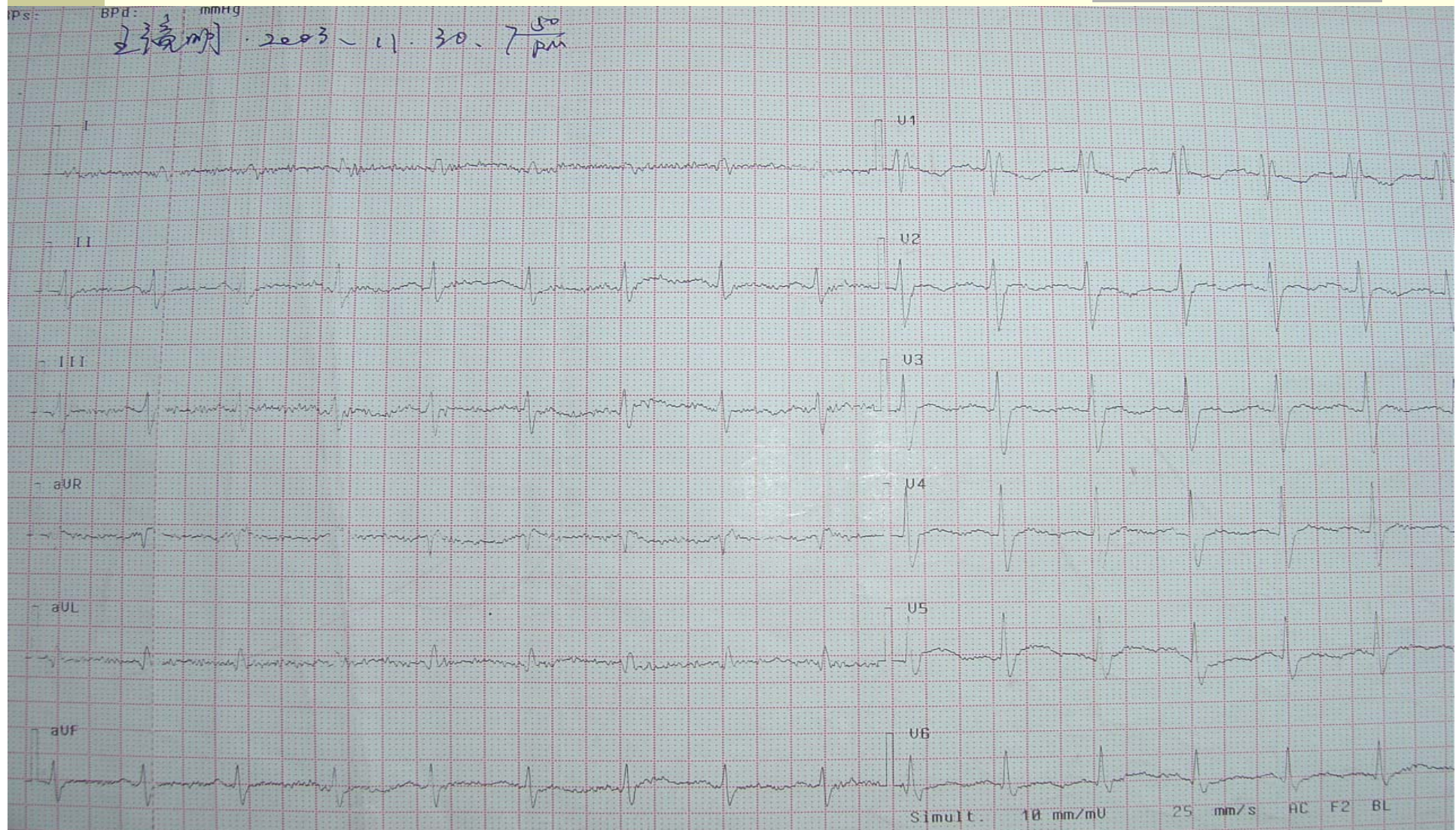


图5 30/11 心电图几乎完全恢复到入院时图形



2. AMI 诊断的临床问题

□ 病理性Q波与心肌梗死

- 本例:胸痛后心电图 V_1 r波减低, V_{2-3} 呈QS波, 临床上应考虑AMI。

但:同步的心肌坏死标记物连续检测始终正常; 病理性Q波属一过性改变, 持续4天后消失, 不符合心肌细胞死亡--修复的病理过程。

- 这种不伴有心肌坏死标志物(CK-MB, TNT/I)升高的一过性变化的病理Q波的意义? --心肌顿抑

Redefinition of AMI

-- 2006年 AMI全球联合工作组

- 心肌损伤标志物(如cTn)增高,同时伴有以下几种情况之一,就考虑诊断AMI:
 - 临床缺血性胸痛症状
 - 心电图出现病理性Q波或有缺血改变(ST段抬高或压低)
 - 冠脉造影发现异常 等

Roger VL, et al. Redefinition of Myocardial Infarction. Prospective Evaluation in the Community. Circulation, 2006,114:790-7

3. 心肌损伤标记物--应用

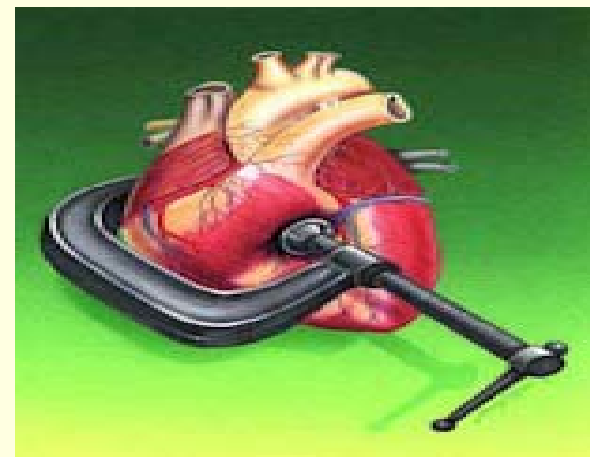
- ACS早期诊断评估：
 - 有ACS相关症状的患者都应进行生化标记物检测，cTnI/T用于MI诊断；若不能检测cTn，可用CK-MB mass检测来替代。
- 评价梗死面积大小以及早期溶栓治疗效果。
 - 溶栓治疗时若CK-MB酶峰前移，标志再灌注。
- 在发病早期cTn水平增高阶段，CK-MB是检测有无再梗死的标记物。
- 对ACS进行早期危险分层：若cTn最高水平超过正常参考人群数值的第99百分位数，提示死亡及再发缺血事件的风险增加。

3.1 心肌损伤标记物- cTn

- ▶ **cTnT**在心脏有四种亚型，随不同发育阶段，其亚型数量存在变化；**cTnI**无亚型存在，分子量小于**cTnT**，在AMI发病时更早释放入血，**3h**左右。
- ▶ **cTnI**似更优于**cTnT**，但由于**cTnT**检测技术的不断改进与更新，其心肌特异性有了更大的提高，而**cTnI**检测系统(方法)之间的差异所造成的测定结果的不同应值得注意。
- ▶ **cTn**在血液中存留时间较长(约**1-2周**)，不能用于诊断早期再梗死，对于评估再灌注治疗也有相当困难。
- ▶ 还需注意的是，急性心力衰竭、心脏挫伤、心肌炎性疾病、肾功能衰竭、肺栓塞和肺动脉高压、急性神经系统疾病包括卒中、甲状腺机能亢进等也可致**cTn**升高。

3.1 心肌损伤标记物- CK-MB

- 98%~99%存在于心肌，AMI后4-6h升高，18-20h达峰，持续约24-48h。
- 诊断AMI的敏感性在4~6 h约90%，特异性95%。
- 溶栓治疗时若CK-MB酶峰前移，则标志再灌注。
- CK-MB质量(CK-MB mass)测定具有更好的准确性，并适合于自动化。



3.1 心肌损伤标记物- Myo

- 存在于心肌和骨骼肌胞浆中的亚铁血红素蛋白；
- AMI发病后1-4h就可在血中检测到增高，6-8h达峰值，具有高度敏感性；
- 无心肌特异性，单独阳性不足以诊断AMI，阴性有助于排除AMI的诊断；
- 在血中消失早(起病24h内)，可用于再梗死的诊断。

3.1 心肌损伤标记物- H-FABP

- 心肌细胞胞质蛋白，分子量15 kD；
- 心肌受损时释放入血，AMI时1~3h开始升高，6-8h达峰，12~24h恢复正常。
- 相对于肌红蛋白在骨骼肌存在较多(在骨骼肌中的浓度约为心肌中的2倍)，H-FABP在心肌细胞中的浓度较高，反映心肌损伤有更好的特异性，也正在作为诊断AMI的早期标记物受到关注。
- 新近的研究还表明，H-FABP的升高与ACS的死亡危险和主要心血管事件增加有关，并且独立于其它的临床危险因子和生化标记物。

3.1 心肌损伤标记物- IL-17

- ▶ Th17细胞是一类不同于Th1、Th2、T调节细胞（Treg）的CD4⁺T细胞亚群，分泌IL-17A(又称IL-17)、IL-17F、IL-21、IL-6、TNF- α 等细胞因子，在多种病理状态下或独立或优势或协同于Th1细胞发挥免疫效应；
- ▶ TGF- β 与IL-6或IL-21的协同作用是诱导Th17细胞分化的关键因素，其中IL-21作为Th17细胞的一个自分泌调节因子，在诱导Th17分化、抑制Th1、Treg功能方面发挥关键作用，而IL-23在促进IL-17分泌、增强Th17细胞效应功能方面发挥重要作用。

3.1 心肌损伤标记物- IL-17

- **IL-2**在维持和促进**Th1**、**Th2**、**Treg**细胞功能活性的同时，发挥着抑制**Th17**细胞分化的作用。
- 与**Th1**、**Th2**、**Treg**细胞特异性的转录调节因子**T-bet**、**GATA3**、**Foxp3**相对应，**ROR- γ t**是促进**Th17**细胞分化、调节其功能的特异性转录调节因子。
- **Th1**、**Treg**、**Th17**细胞的分化会随机体状态、局部微环境的改变以及机体维护免疫平衡的需要等而出现不同的极化。

Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010, 129:311-21.

3.1 心肌损伤标记物- IL-17

- **IL-17**与炎症反应、易损斑块的失稳即**ACS**的发作相关联；
- **ACS**患者的外周血中**IL-17**是增高的；
- 二个研究**ACS**患者的**Th17**频率、**ROR- γ t**表达、血清**IL-17**以及相关的细胞因子**IL-6**与**IL-23**升高，而**Treg**频率、**Foxp3**表达、血清**IL-27**以及**IL-10**与**TGF- β** 降低。

Hashmi S, Zeng QT. Coron Artery Dis, 2006,17:699-706

Stefano Cagnin, et al. BMC Genomics, 2009, 10:13

Qing Li, et al. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010, 394:836-842

Xiang Cheng, et al. Clinical Immunology, 2008, 127:89-97

3.1 心肌损伤标记物- IL-17

- ▶ **Patel**等使用**RT-PCR**检测了**35例ACS**患者（**24 MI, 11UAP**）和**5个健康对照**外周血白细胞中的**IL-17mRNA**表达，**ACS**患者的**IL-17**没有显著的升高
 - 值得注意的是，两个研究是在**ACS**的不同时相取血查验（**Hashmi**在急性期**48h**内取血，而**Patel**等则是在非急性期取血）。
- ▶ **IL-17**能否成为**ACS**早期的一个标记物？

Patel KD, et al. Interleukin 17: An unlikely marker of acute coronary syndrome?
Atherosclerosis, 2009,205:33-34

3.1 心肌损伤标记物- ST2

- 结扎小鼠冠状动脉诱发MI后会有短暂的sST2升高；
- AMI早期患者血清中可以检测到sST2，MI后1天的sST2水平有急性升高，并且与CK-MB成正相关，与LVEF呈负相关。

Weinberg EO, et al. Expression and Regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 2961-6.

Weir RAP, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 243-50.

3.1 心肌损伤标记物- ST2

- **IL-1受体家族的新成员；**
- **ST2表达于Th2细胞，而不表达于Th1细胞和其他免疫细胞，是Th2细胞的特异性标记物。**
- **sST2是IL-33的诱骗受体，可与IL-33结合，阻断IL-33与ST2L结合，调节IL-33/ ST2L 信号通路。**
- **阻断IL-33的抗心肌肥大和抗心肌纤维化的作用，发生心肌重塑和心室功能障碍。**

Schmitz, J. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005; 23:479-490.

Sanada S, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007; 117:1538-49.

4. 心血管标记物--联合应用

- 一种心脏疾病状态的不同时相，其生化标志物会有不同的异常变化，例如AMI时
 - 起病2h左右，Myo、HFABP即可升高，持续24h；
 - 起病3-4h，cTn可升高，持续约1-2w。
 - 起病4-6h，CK-MB可升高，持续48-72h。
- 在难以确定具体起病时间时，选择某一标记物检测可能有失客观，若联合测定Myo、CK-MB、cTn提高检出率，避免漏诊与误诊。

4. 心血管标记物--联合应用

- 一种心脏疾病状态时常会有几种生化标志物先后发生异常变化，例如
 - AMI时，**cTn**增高；**BNP**分泌增加；**CRP**增高。
 - HF时，**BNP**增高，**cTn**也可增高。
- 联合测定**cTn**和**BNP/NT-proBNP**
 - 是评价心力衰竭患者预后的有效指标
 - 也是评价AMI预后的良好指标；血浆**BNP/NT-proBNP**浓度与AMI的死亡率是相关的。

4. 心血管标记物--联合应用

BNP联合cTnI对充血性心力衰竭近期预后的评估价值

--BNP(pg/ml)、cTnI(ng/ml)与不良心脏事件

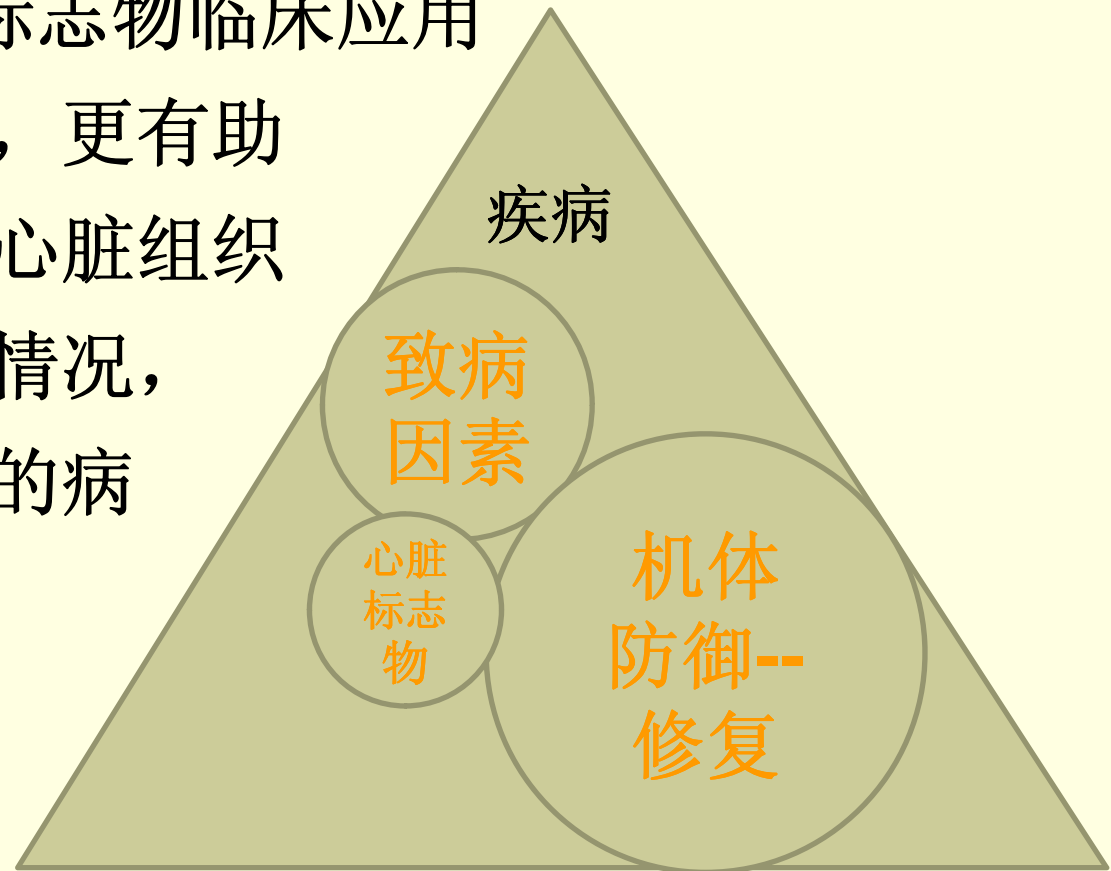
	BNP≥500	BNP<500	cTnI≥0.05	cTnI<0.05	BNP≥500+cTnI≥0.05
住院期间					
不良心脏事件[例 (%)]	16/62(25.6)	2/17(11.8)	7/18(38.9)	11/61(18.0)	6/15(40.0)
心源性死亡[例 (%)]	5/62(8.1)	1/17(5.9)	3/18(16.7)	3/61(4.9)	3/15(20.0)
随访期间					
再住院[例 (%)]	7/22(31.8)	7/51(13.7)	4/10(40.0)	10/63(15.9)	3/8(37.5)
心源性死亡[例 (%)]	2/22(9.1)	2/51(3.9)	2/10(20.0)	2/63(3.2)	2/8(25.0)

张新超, 全锦花, 温伟. 中国急救医学, 2008,28(9):777-780

4. 心血管标记物--联合应用

□ 合理联合应用

--有利于提高心脏标志物临床应用的灵敏性和特异性，更有助于从不同侧面了解心脏组织损伤或功能改变的情况，了解疾病发生发展的病理变化过程。



5. POCT的一席之地

- 实施早期、有效的针对性“救命治病”，关键--准确地诊断和鉴别心血管急症(病)与把握病情
 - 详尽了解病史和全面而重点的体格检查；
 - 基本的ECG、X线等检查；
 - 具有急症救治突出意义的POCT(Piont-Of-Care Testing, POCT)是心肌损伤和心脏功能标记物。
- 科学合理地运用临床理论、临床技能及临床思维

A close-up photograph of a tulip flower. The flower has white petals with prominent red streaks and a red center. It is surrounded by green, lance-shaped leaves. The background is a dense field of similar green foliage.

谢谢