

心血管标记物检测的 急诊临床策略



首都医科大学宣武医院急诊科

POCT

Point of Care Testing

- ◆ 目前尚无规范的中文对应词，一般翻译为“床旁检测”。
- ◆ 国外曾有不少与POCT相关的名词，如：
 - bedside testing (床边检测)、
 - near-patient testing (病人身边检测)、
 - physicians' office testing (医师诊所检验)、
 - home use testing (家用检验)
 - extra-laboratory testing (检验科外的检验)
 - decentralized testing (分散检验)
- ◆ 随着这一领域的不断发展，这些名词都已不能概括POCT的含义。

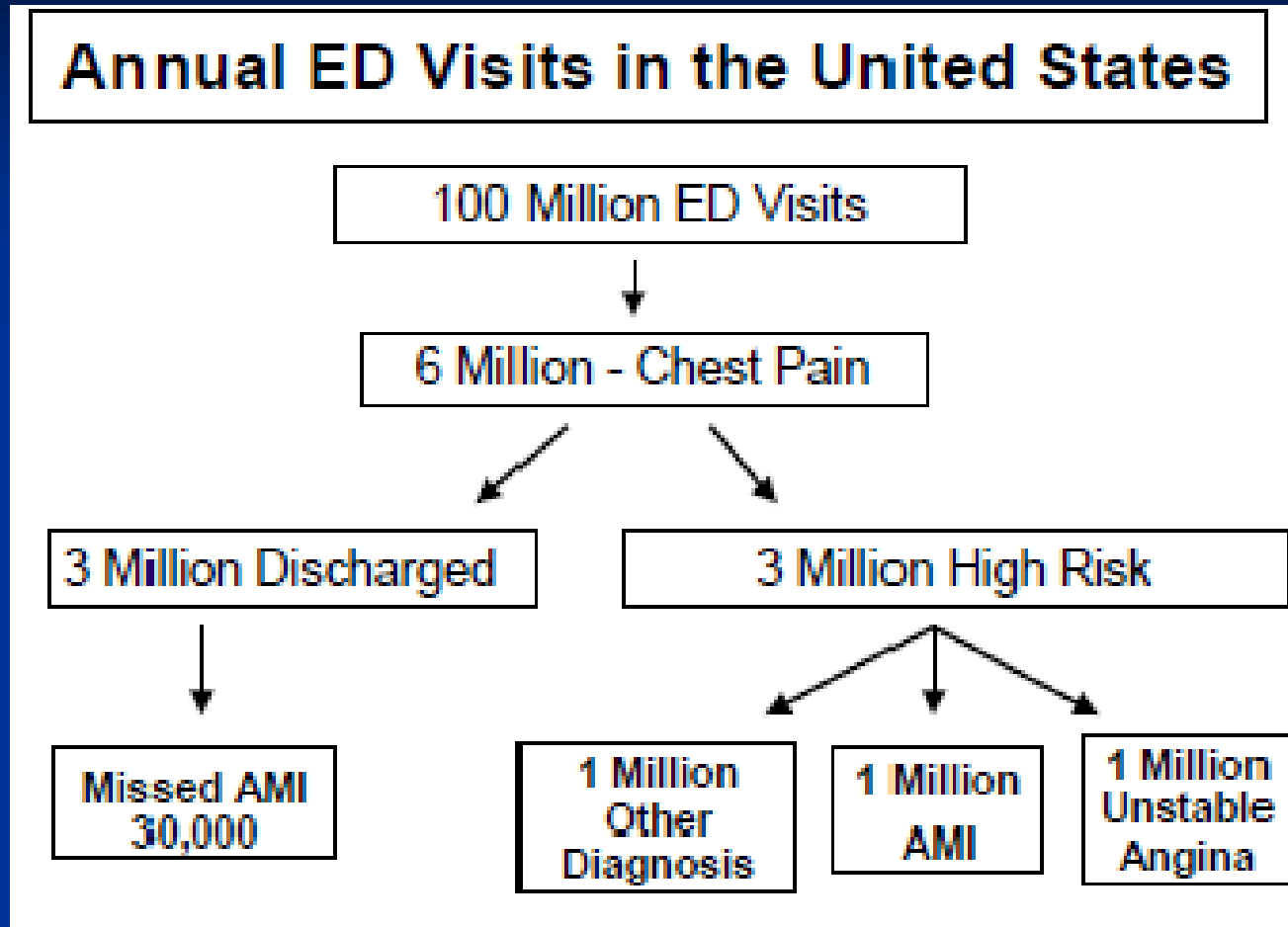
* 转引自：百度百科 <http://baike.baidu.com/view/1562283.htm>

什么是POCT？

- POCT名词的组成包括point（地点、时间）care（医疗）和testing（检验）。
- 国外对POCT的定义有“就在病人医疗现场对任何医疗措施所需进行的检验”。
- “不在中央检验室而在病人身边进行的检验，其结果可改进病人的医疗措施”；
- 由临床实验室制订的，但不在检验科设施中对病人进行的测定，不需要固定、专用的场所；
- 将试剂盒和设备一起手携或运送到病人身边就地进行即刻检验。

* 转引自：百度百科 <http://baike.baidu.com/view/1562283.htm>

美国急诊室中AMI诊断的概况



AMI诊断的挑战:

- ★ 1/3的AMI病人症状不典型
- ★ ECG的诊断敏感度仅有50%，每年约有5%病人被漏诊
- ★ 对非ST段抬高的AMI诊断，生化标志物检测显得尤为重要

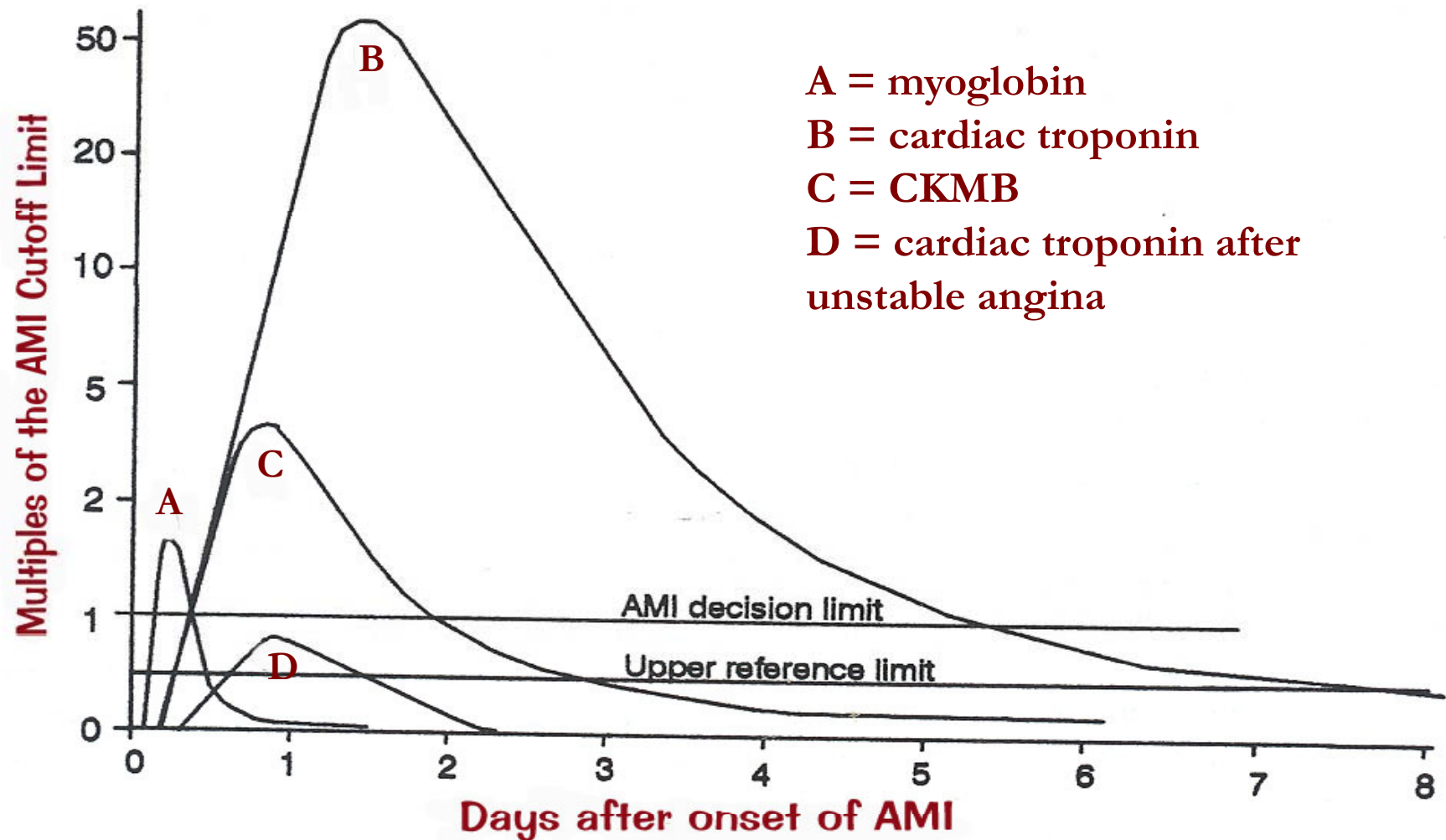
AMI及时诊治的重要性

- AMI后<1h 内得到治疗 死亡率约为1%
- AMI后6h 得到治疗 死亡率约为10⁻12%
- 假定呈线形关系 每30min死亡率约增加1%

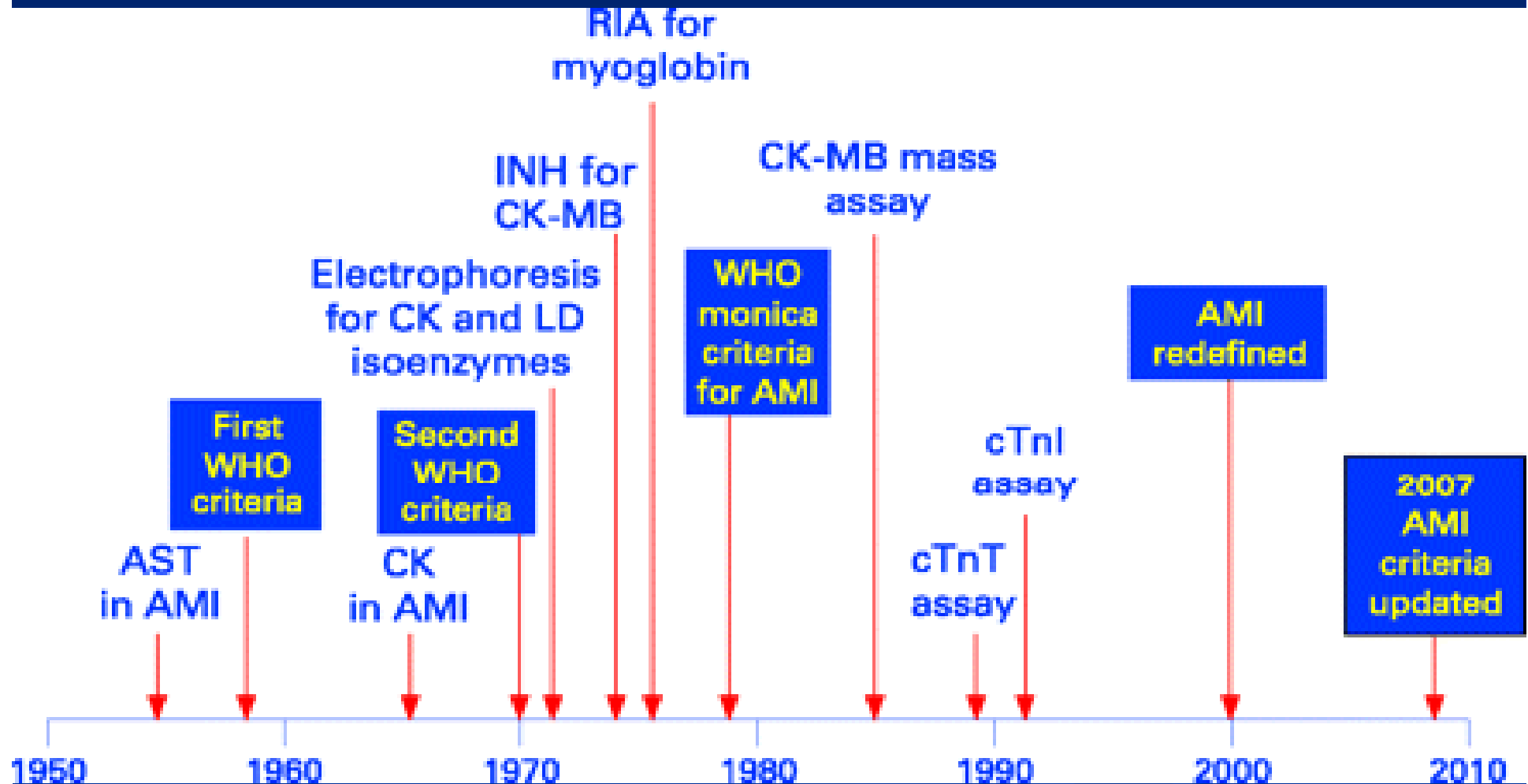
- 心脏标志物的床旁检测为AMI的及时诊断提供了可行性

- 2007年：ESC/ACCF/AHA/WHF心肌梗死的通用定义：
检出心血管标志物检测（最好是肌钙蛋白）升高和/或降低，至少1次测定值超过第99百分位的数值，伴有下列至少一项：
 - 缺血症状
 - ECG改变
 - 影像学证据

AMI发生时心脏标志物动态图



心脏标志物检测的历史



AST, angiotensin sensitivity test; CK, creatine kinase; INH, immunoassay; LD, lactate dehydrogenase

2007年《心肌梗死全球统一定义》

由全球特别研究组和美国国家临床生化研究院共同推荐：

欧洲心脏学会 (ESC)
美国心脏病学会基金会 (ACCF)

美国心脏协会 (AHA)
世界心脏病联合会 (WHF)

定义：

临床上有持续心肌缺血症状，并存在心肌坏死才使用心肌梗死 (MI) 这一术语。

心梗诊断标准：

有缺血症状的患者，在症状首次出现的24小时内，至少有一次出现 cTn 浓度高于正常参考人群的99%分位值，才能诊断心肌梗死 (MI)。

分析注意事项：

检测方法在99%分位值的不精密度要满足(变异系数) $CV < 10\%$

推荐在我国采用心肌梗死全球统一定义

中华医学会心血管病学分会 中华心血管病杂志编辑委员会

- 优先选择肌钙蛋白 (I 或 T) 升高和 (或) 降低, 其中至少一次测量值超过参考数值上限的 99 百分位值。
- 当不具备肌钙蛋白测定时, 检测 CK-MB 的升高和/或降低, 其中至少一次测量值超过参考数值上限的 99 百分位值。
- 对这些生物标志物的测定必须强调适当的质量控制。
- 在参考数值上限的 99 百分位值的精确度 (变异系数) 每次测定应 $\leq 10\%$ 。
- 不推荐应用未经独立确定标准精度的检测方法。

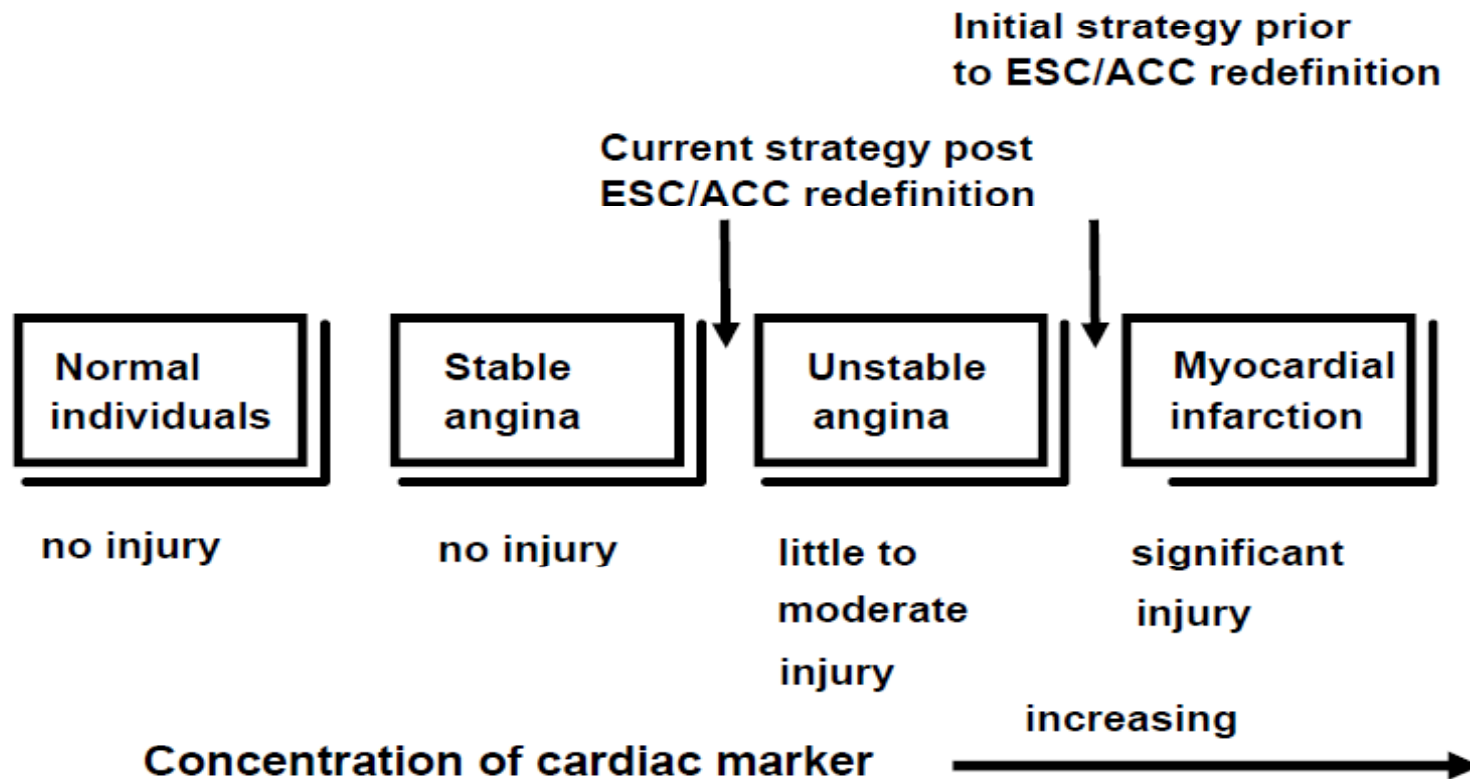
优先选择检测肌钙蛋白 (I 或 T) 升高和 (或) 降低, 其中至少一次测量值超过参考数值上限的 99 百分位值。当不具备肌钙蛋白测定时, 检测 CK-MB 的升高和 (或) 降低, 其中至少一次测量值超过参考数值上限的 99 百分位值。对这些生物标志物的测定必须强调适当的质量控制。在参考数值上限的 99 百分位值的标准精确度 (变异系数) 每次测定应 $\leq 10\%$ 。不推荐应用未经独立确定标准精确度的检测方法。

理想心脏标志物

- 高度的心肌特异性，不存在于其他组织
 - 心肌损伤后快速释放
 - 适当的窗口期
 - 检测方便
-
- 目前无标志物满足所有的条件
 - 对策：多标志物联合检测

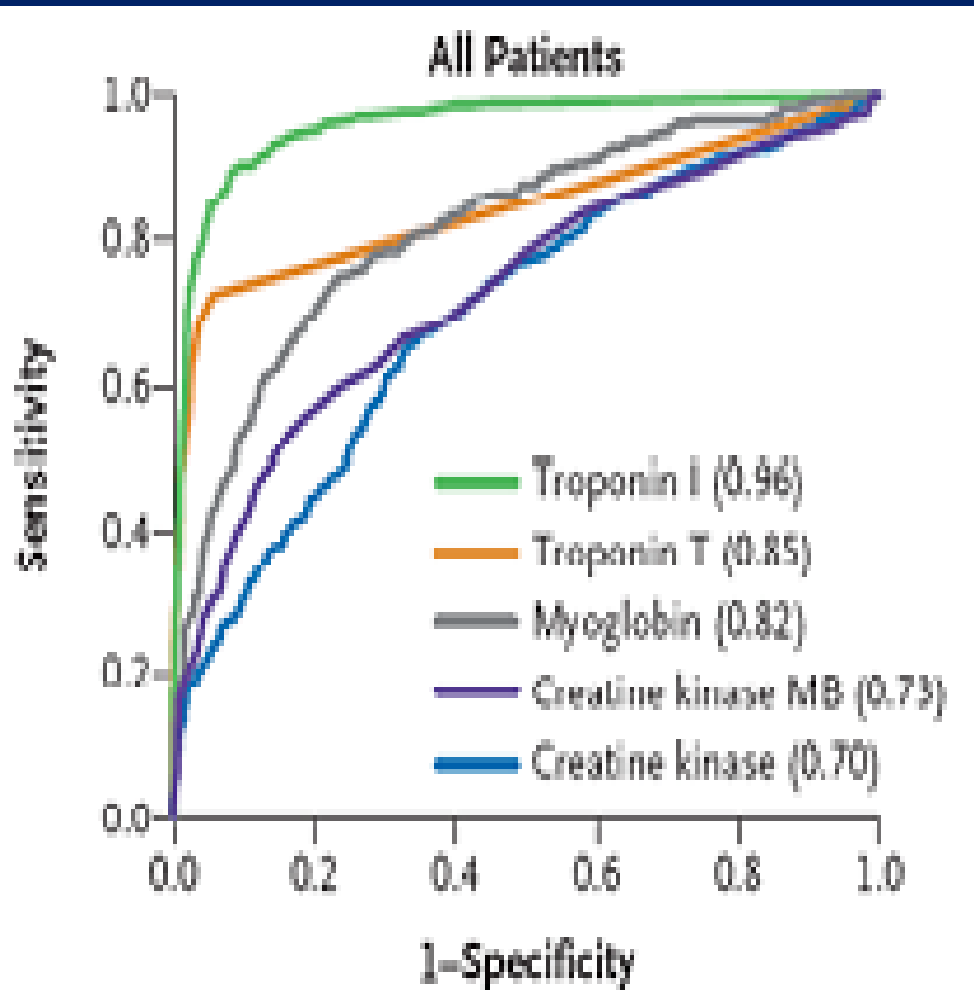
从ROC曲线获取的临界值到正常人群99%分位值

Receiver operating characteristic curve derived



几个心脏标志物对AMI诊断的ROC曲线

多中心研究: 1818个到急诊的胸痛病人



ROC曲线的意义

▲ ROC曲线是反映敏感性和特异性的综合指标

▲ 通过连续变量设定出多个不同的临界值，从而计算出一系列敏感性和特异性，再以敏感性为纵坐标、（1-特异性）为横坐标绘制成曲线

▲ 曲线下面积越大，诊断准确性越高

▲ 目的是得出在胸痛病人中诊断心梗的最佳临界值

什么是99分位值?

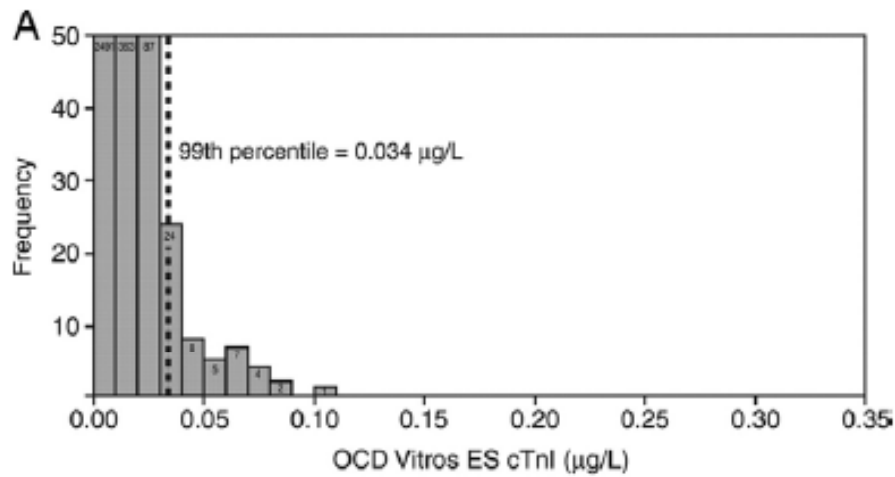
这是一种统计学中的计算方法，是临床检验设定正常参考值的一种常用方法。

例子：超敏cTnI的正常参考人群99%分位值的设定

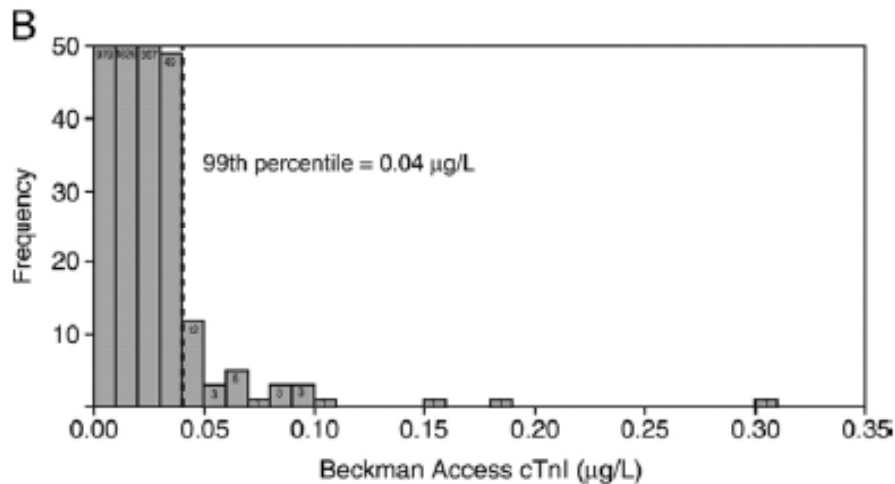
要求：100例没有心脏疾病的健康者 (按要求不应<120例,这里只为方便解释)

方法：对这100例健康者进行测量，列出所有的结果，删除最高值，如下所列

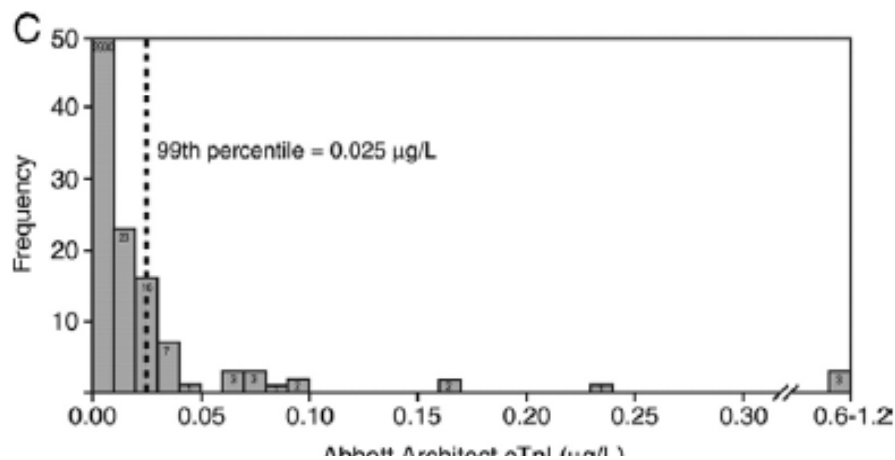
值	患者例数
0.21	100←删除
0.20	99 ←99分位
0.19	98
0.18	97
0.17	96
.	.
.	.
0.003	0



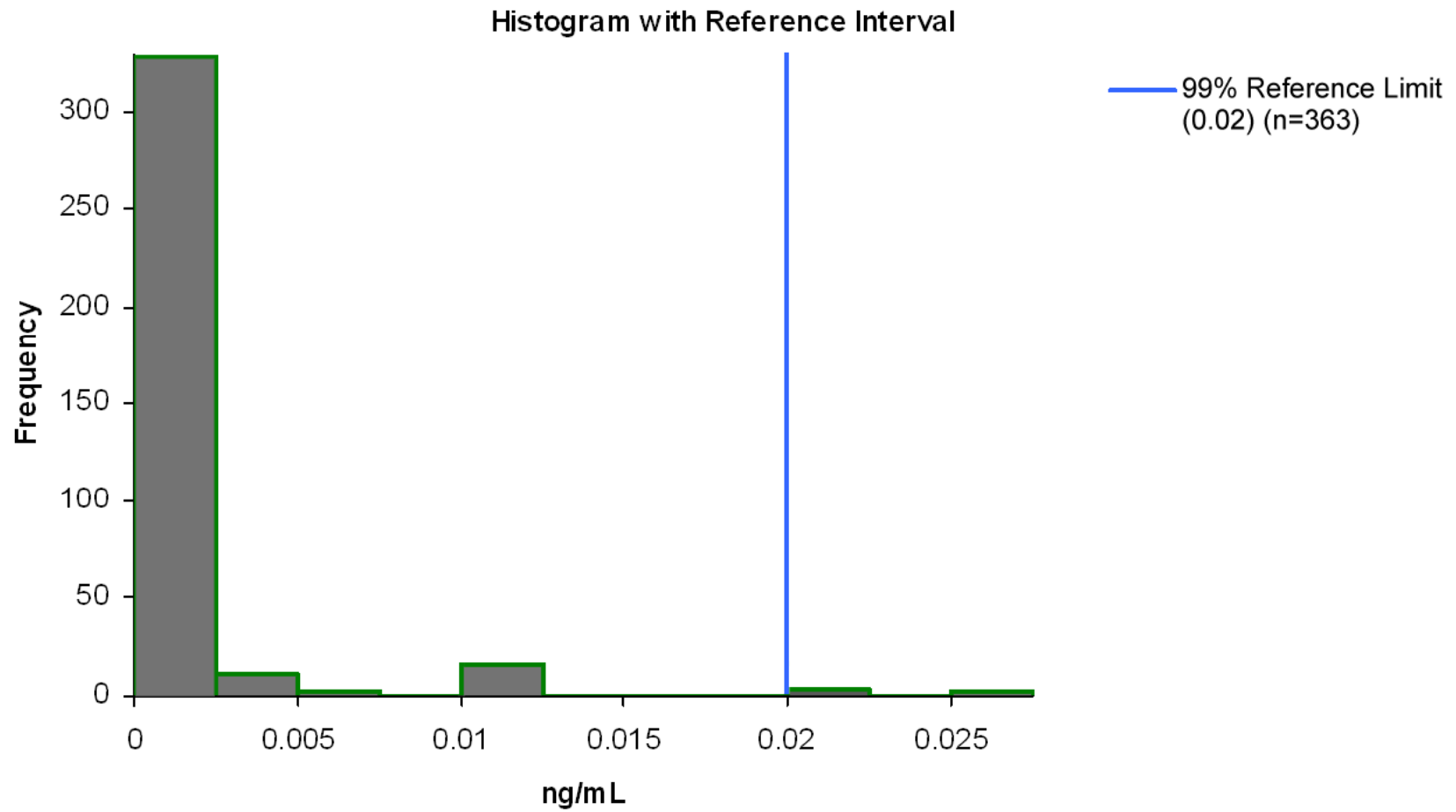
99th percentile for cTnI
 Apple et al. Clin Chem
 2007,53:1558-60.



Direct comparison on the same population



PATHFAST cTnI在正常参考人群的分布



Diagnostic Implications in 1719 Consecutive ACS Admissions Based On Cutoffs

Cutoff Conc.	cTnl + MB -	cTnl + MB +	cTnl - MB -	cTnl- MB +
ROC 0.6 ng/mL	4.2% (n=73)	9.2%	78.4%	8.1%
10% CV 0.4 ng/mL	5.7% (↑ 34%) (n=98)	11.3%	72.6%	10.4%
99th <0.1 ng/mL	12.2% (↑186%) (n=209)	12.9%	66.1%	8.8%

Additional 136 Patients Identified

cTnl-, MB + were false positives

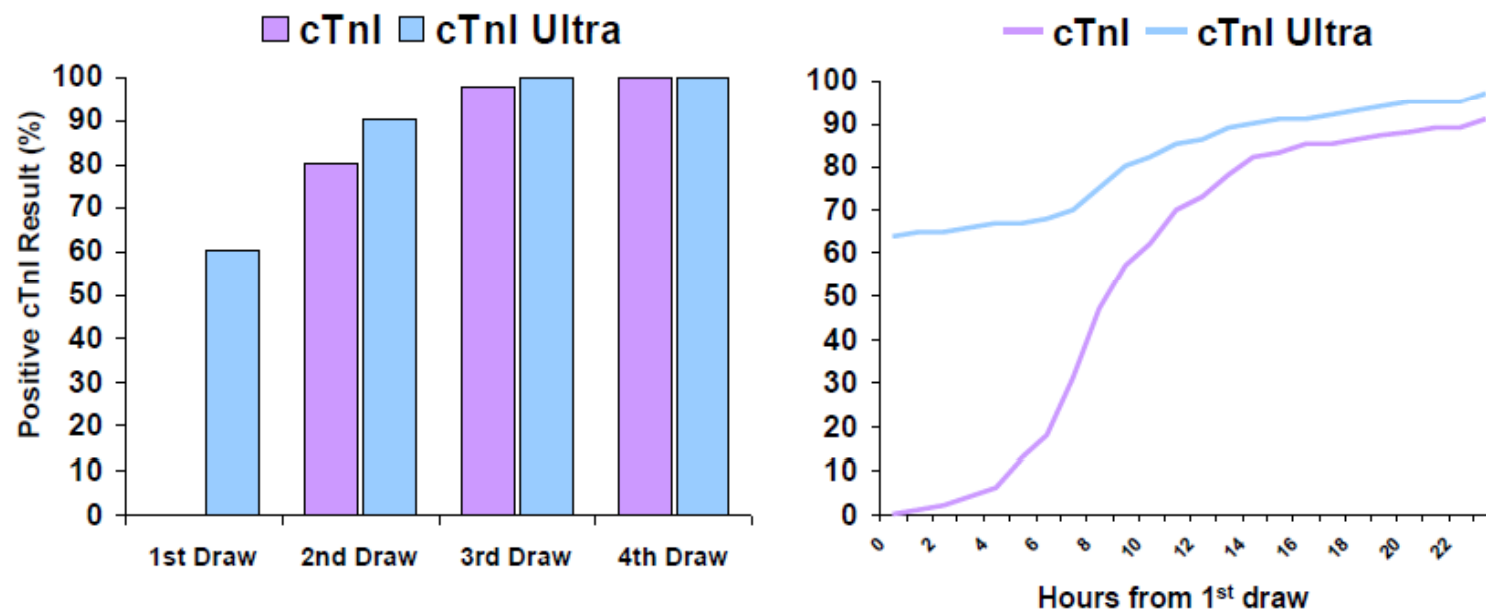
Impact of Ultrasensitive Cardiac Troponin I Dynamic Changes in the New Universal Definition of Myocardial Infarction

Gregori Casals, MD, Xavier Filella, MD, PhD, Josep Maria Augé, MD, and Josep Lluís Bedini, MD

- 目的：评价《心肌梗死全球统一定义》：以cTn 正常参考上限99%分位值为诊断临界值，结合在24小时内2次cTn检测结果变化 $\geq 20\%$ ，在临床实际应用的效应。
- 方法：284例因胸痛怀疑ACS到急诊室就诊的，首次检测cTnI $\leq 0.10\text{ng/ml}$ 的病例(原WHO临界值)。随后的24小时内追踪复查cTnI。
- 结果：在这284病例中，首次检测时cTnI $\geq 0.04\text{ng/ml}$ (99%分位值, ADVIA, Siemens)的有109例(38.4%)，但第二检测cTnI结果变化 $\geq 20\%$ 则只有66名(23.2%)。在这66名患者中，最终诊断为AMI的有37例，而剩下29例在跟踪的6个月中，其发生ACS的风险明显升高。

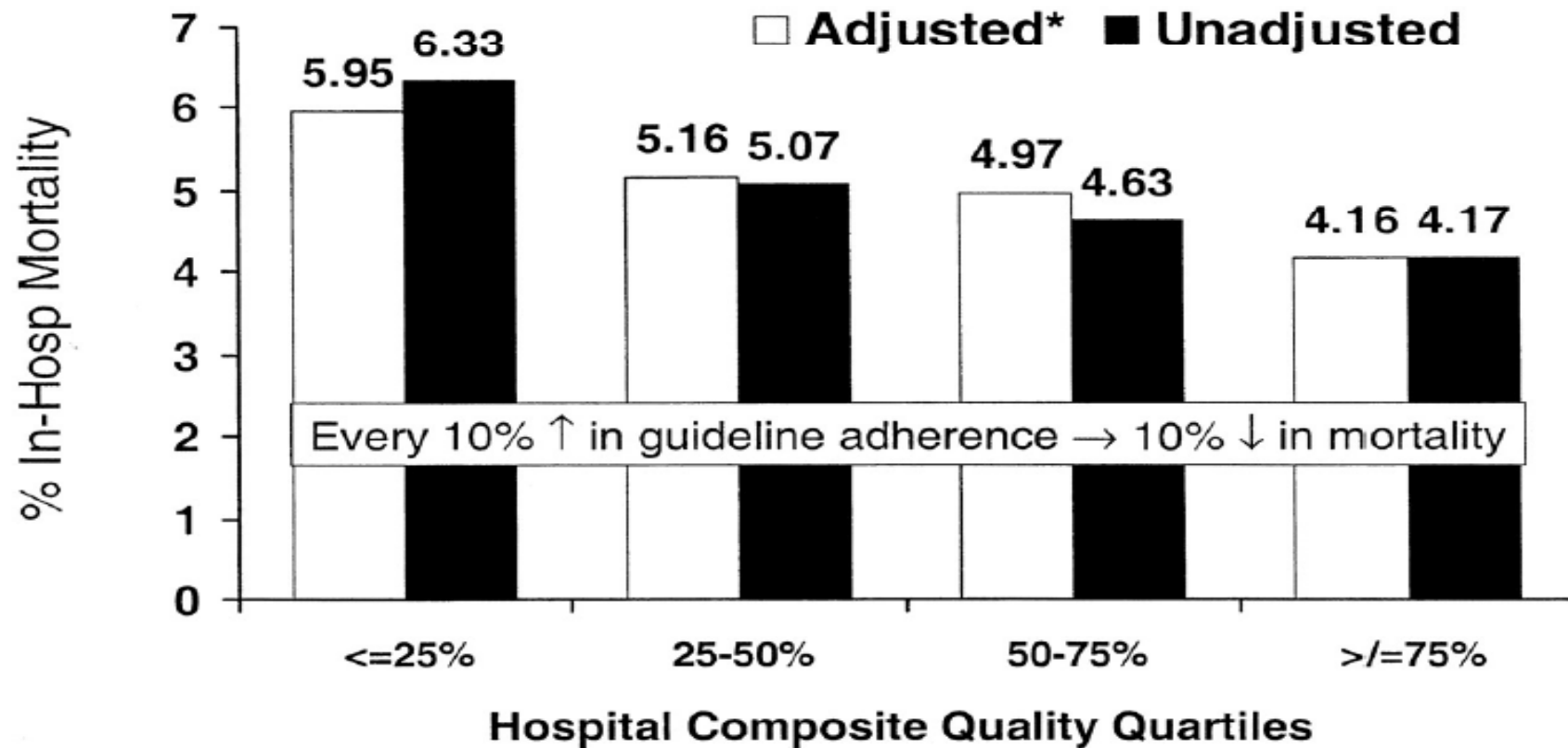
普通cTnI检测与超敏cTnI检测的直接比较

103例有心肌损伤的患者到急诊室的首次检测中，60%患者的超敏cTnI检测结果呈阳性，而同时进行的普通cTnI检测结果都为阴性。



Melanson Am J Pathol 2007

医院执行新ESC/ACC指南比例越高, 其院内病人死亡率越低



超敏肌钙蛋白检测的临床意义

- 提高对 ACS的及时诊断
- 提高 对ACS病人的风险分层
- 同时也提高对非ACS病人的风险分层

如何定义超敏肌钙蛋白检测?

必须能满足ESC/ACC 新的指导原则:
在正常参照人群的99%分位值水平
时,检测方法的总变异系数 $CV \leq 10\%$

当前状况: 市场上大部分Tn检测产品,在99%
分位值水平时并不能达到 $CV \leq 10\%$

肌钙蛋白检测计分卡

单位/平台/检验	99%分位值(ug/L)	99%分位值的 CV%	接受导则
Abbott AxSYM ADV (雅培)	0.04	17.5	临床可用
Abbott Architect (雅培)	0.028	15	临床可用
Abbott i-STAT (雅培)	0.08	16.5	临床可用
Beckman Access Accu (贝克曼)	0.04	14	临床可用
bioMerieux Vidas (梅里埃)	0.01	27.7	不可接受
Inverness Biosite Triage (博适)	0.05	未知	未知
Inverness Biosite Triage (r) (博适)	0.056	17	临床可用
Mitsubishi PATHFAST (三菱化学)	0.029	5	指导原则可接受
Ortho Vitros ECi ES (2 nd) (强生)	0.034	10	指导原则可接受
Radiometer AQT90 (雷度)	0.023	17.7	临床可用
Response Biomedical RAMP (锐普)	0.1	18.5	临床可用
Roche Elecsys2010 (罗氏)	0.01	18	临床可用
Siemens Centaur Ultra (西门子)	0.04	10	指导原则可接受
Siemens Dimension RxL (西门子)	0.07	20	临床可用
Siemens Immulite (西门子)	0.2	未知	不可接受
Siemens Stratus CS (西门子)	0.07	10	指导原则可接受
Tosoh AIAII (东曹)	<0.06	8.5	指导原则可接受

摘自：Apple Clin Chem 2009

POCT心脏标志物检测的发展

免疫金标记技术的定性检测(80年代)



免疫荧光技术的定量检测(90年代)



化学发光酶免疫技术的超敏定量检测(21世纪)

NACB/IFCC委员会强调POCT检测结果应该与中心实验室检测结果具有可比性。

目前常见的心肌标志物检测POCT产品

<p>设备</p>	<p>Triage诊断仪</p> 	<p>cobas h 232分析仪</p> 	<p>RAMP (锐普) 心梗/心衰诊断仪</p> 
<p>检验方法：</p>	<p>荧光免疫</p>	<p>胶体金免疫</p>	<p>荧光免疫</p>
<p>检测项目：</p>	<p>cTnI、Myo、CK-MB、BNP、D-Dimer</p>	<p>cTnT、Myo、CK-MB、NT-proBNP、D-Dimer</p>	<p>cTnI、Myo、CK-MB、NT-proBNP、D-Dimer</p>
<p>特点：</p>	<p>全血做样本、操作简单 单通道,结果受操作者加样的影响.</p>		

PATHFAST[®]的特点

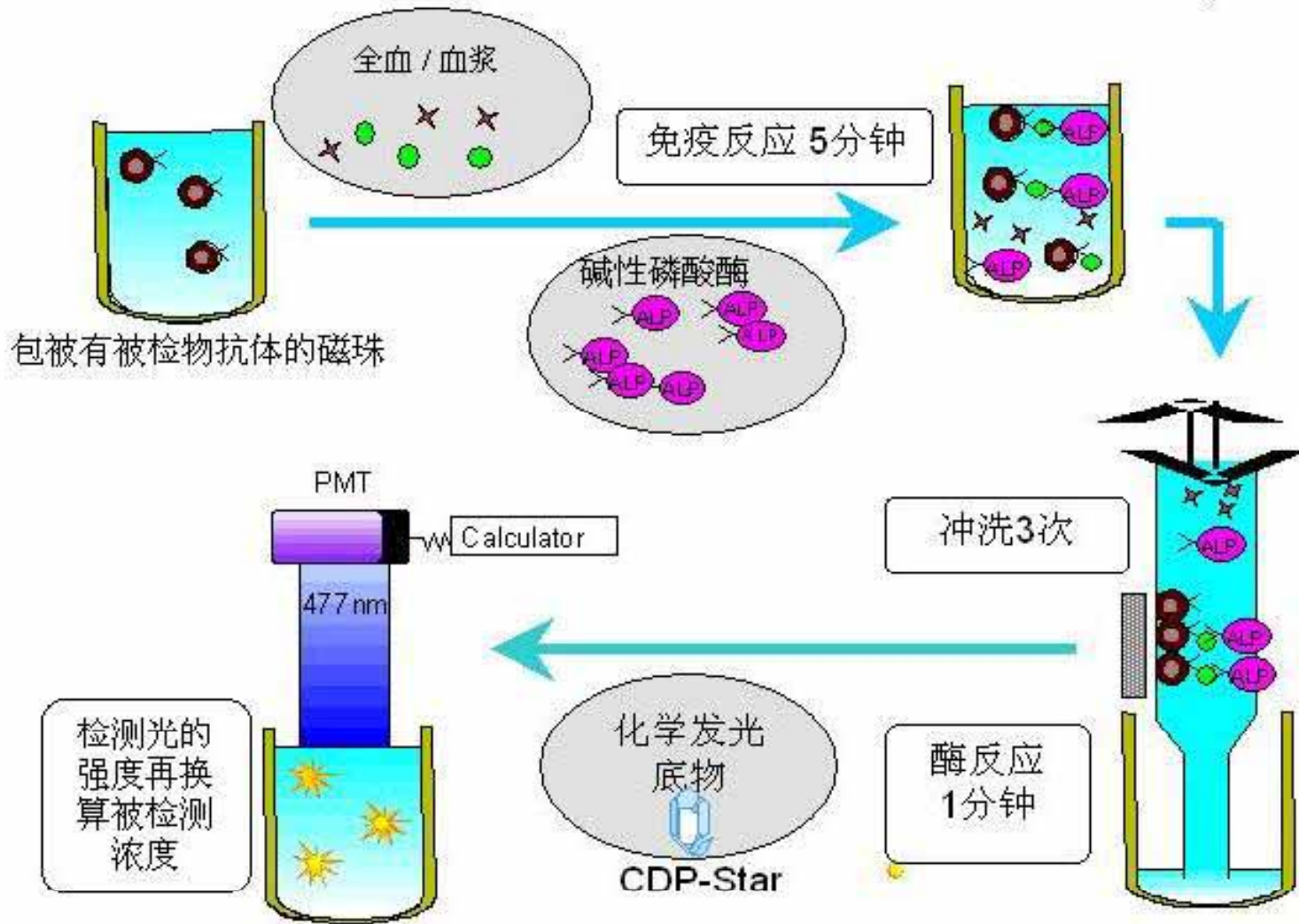
- 化学发光酶联免疫技术
 - cTnI的99%分位值0.02ng/ml, CV%<10%
- 同步6个通道, 样本和项目均可任意组合
- 精确全定量: cTnI, Myo, CK-MB, NTproBNP, D-Dimer, hs-CRP
- 17分钟完成6个测试
- 全血, 血浆样本
- 操作简便
- 与LIS系统双向联网



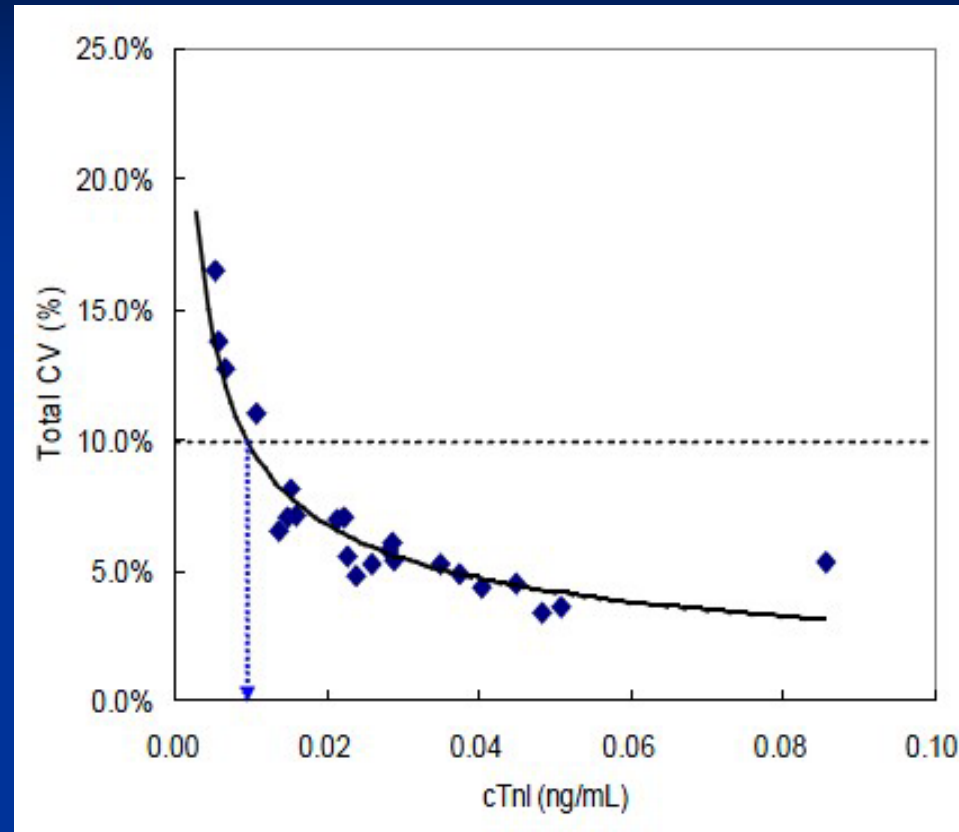
制造商: 三菱化学美迪恩斯株式会社

PATHFAST 检测原理

● 被检物
✕ 其它物质

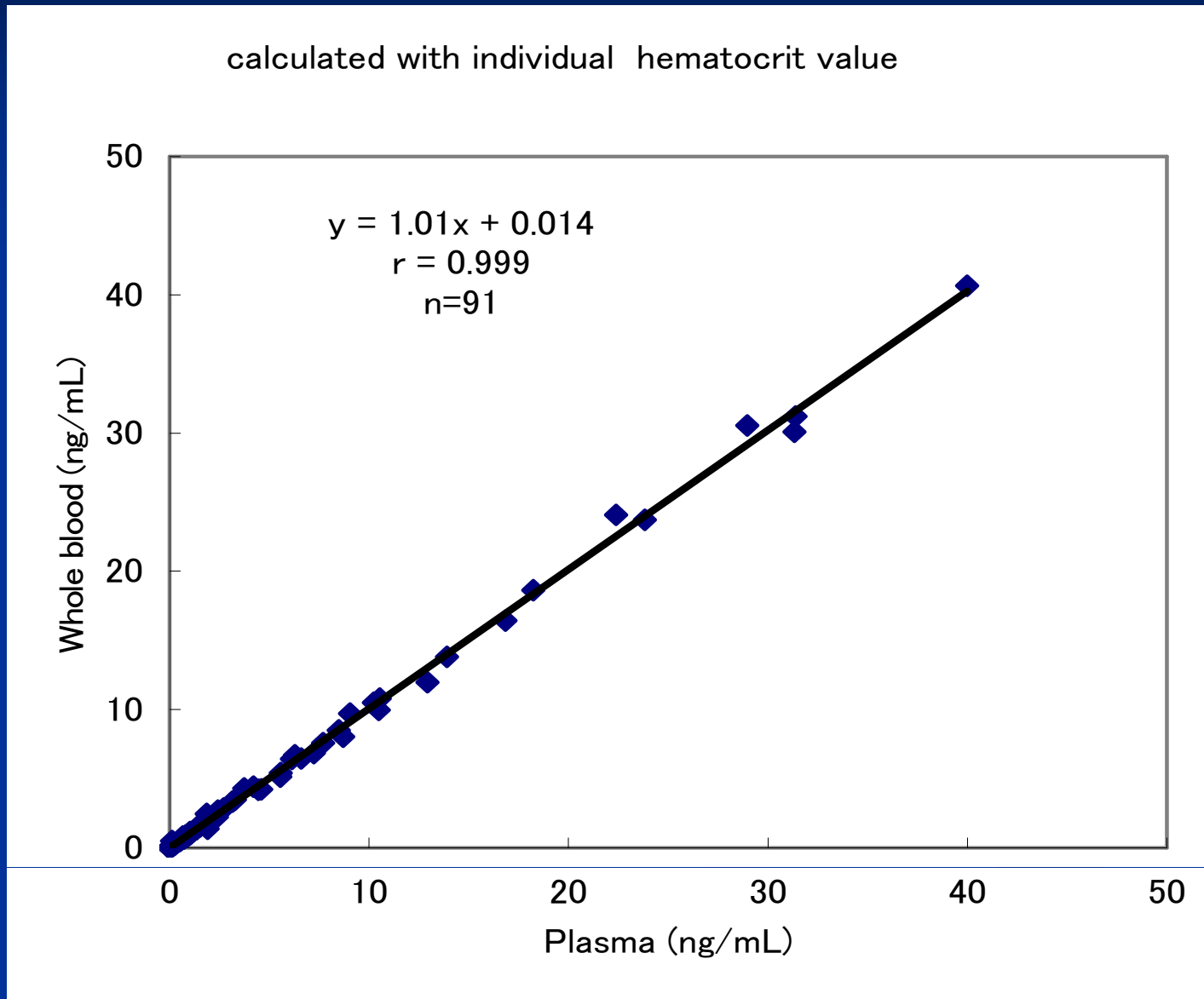


PATHFAST[®] cTnI定量分析的精密度评估



- CV% = 10%时, 最低检测水平: 0.014ng/ml
- 99%分位值0.02ng/ml, 总CV% < 10%

PathFast cTnI 检测血浆与全血样本的结果一致

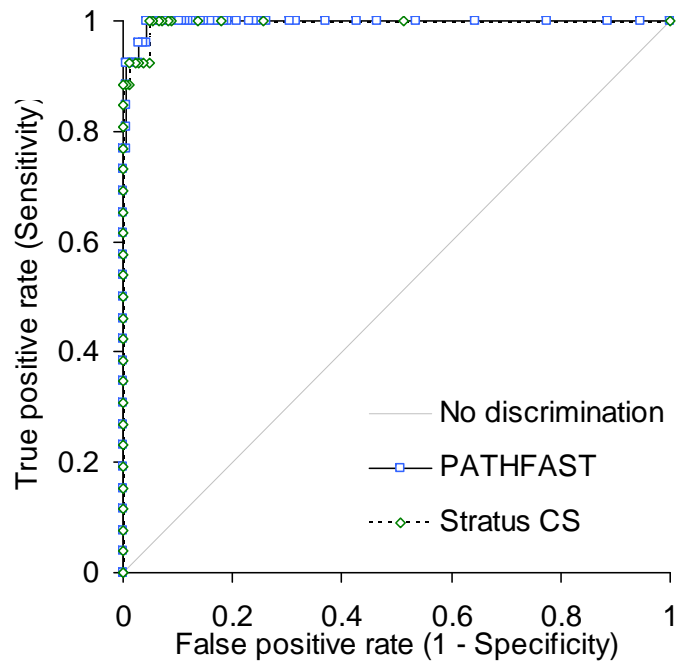


2009年在美国的临床研究数据

注册患者: 急诊室胸疼发生6小时内的194个患者

AMI诊断: 初期ER评估中使用ESC/ACC导则 (依据出院时的最终诊断)

临界值(99分位值): 三菱PATHFAST: 0.02ng/mL, 西门子 Stratus CS: 0.07 ng/mL



	AUC	95% CI
PATHFAST	0.996	0.991 - 1.000
Stratus CS	0.996	0.991 - 1.000

	临床灵敏度 (95% CI)	临床特异性 (95% CI)
PATHFAST	100% (86.8% - 100%)	91.8% (86.6% - 95.4%)

2010年在德国的临床研究数据

入选患者： 连续的193例收入到重症监护室的疑似心梗患者,在6小时内进行检测

AMI 诊断标准： 依据欧洲心脏学会和美国心脏学会的指南进行初诊和最终的诊断报告

临界值： PATHFAST: 0.02 ng/mL hsTnT: 0.014 ng/mL(99th 分位值)

Diagnoses	N
uAP	78
NSTEMI	74
STEMI	7
NCCP	29
others	5

PATHFAST 超敏cTn I ,罗氏超敏cTn T检测的敏感性和特异性比较

	Hs TnT (≥ 14 pg/ml)		PATHFAST TnI (≥ 0.02 ng/ml)	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Admission	85.5	83.8	82.4	92.7
3 hours	94.3	75.5	91.9	96.3
6 hours	95.7	72.4	90.3	93.6

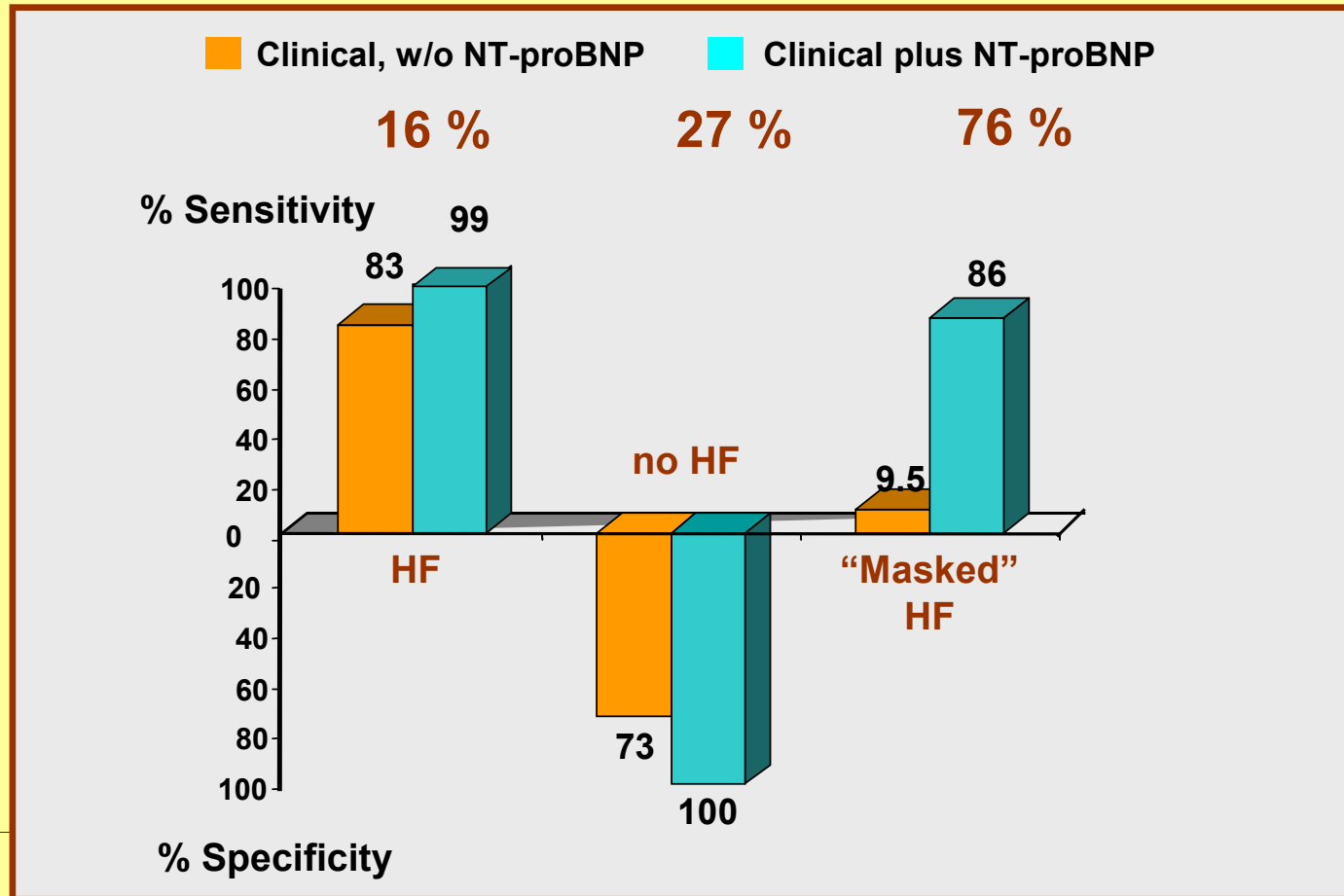
总结: cTn检测在ACS诊断的意义

- cTn检测是目前公认的”金指标”
- 任何cTn >99%分位值,即表示有心肌损伤
- 对cTn升高但无心肌缺血症状的病人应进一步分析引起心肌损伤的原因
- 对cTn轻微升高的ACS病人,及时的诊治能带来明显的效果
- 如病人就诊时其胸痛发作已>9~12小时,则只需做cTn检测
- 对有明确AMI症状的病人,应即时给予干预治疗而不应等待cTn检测结果

NTproBNP: 心功能的生化标志物

Clinical judgement vs clinical + NT-proBNP

DAPIC Study. Eur J Heart Fail 2004

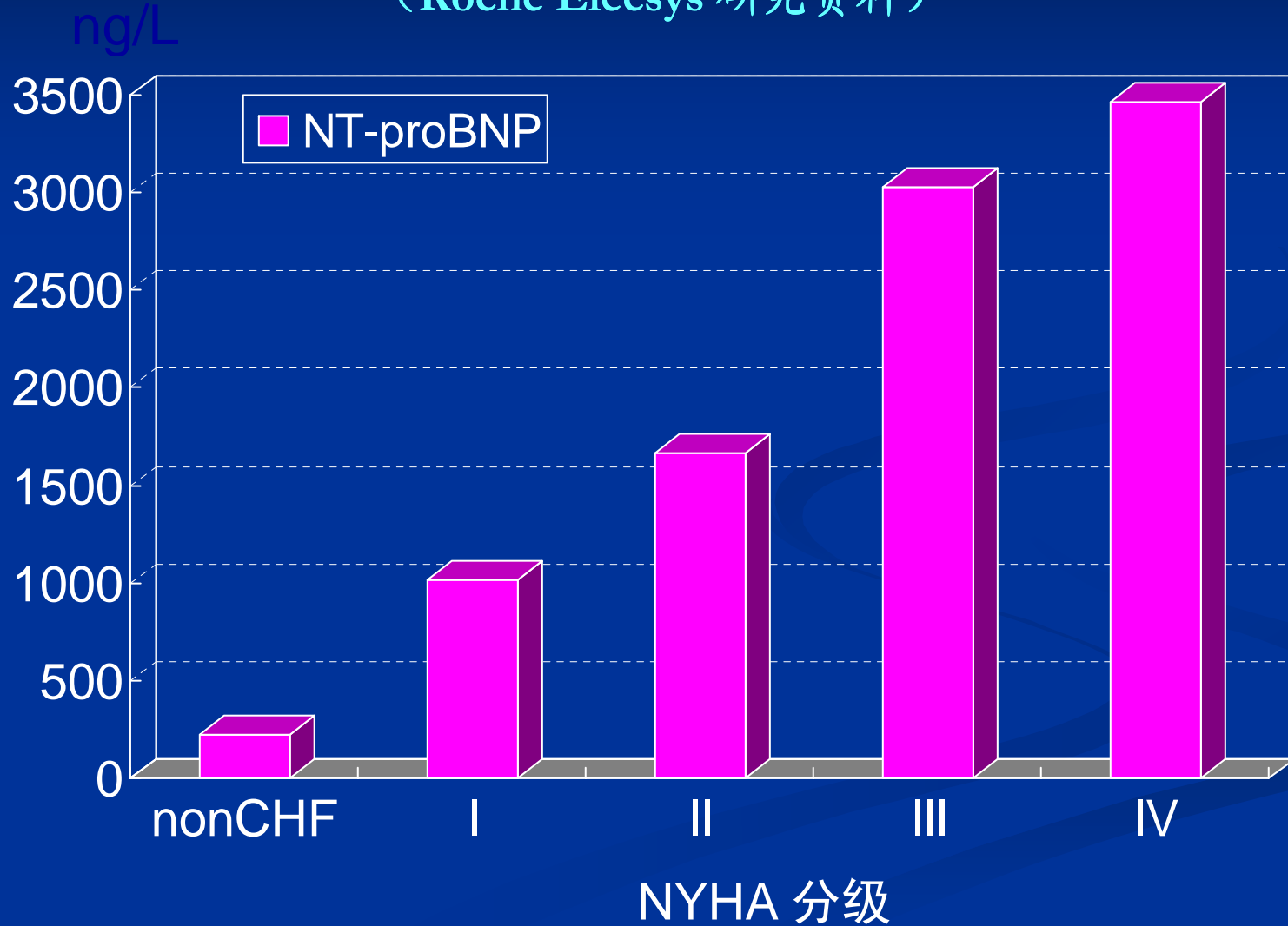


不同情况下NT-proBNP的诊断准确性参数

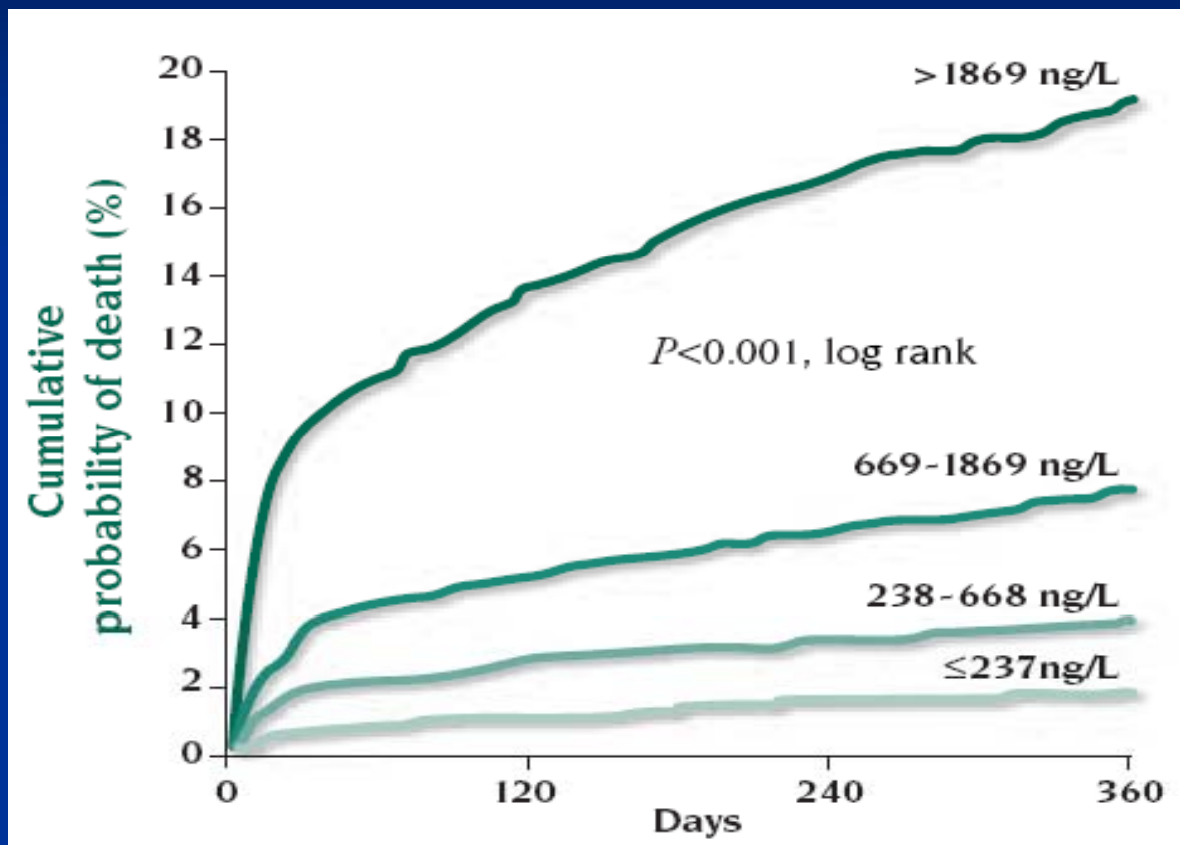
	NT-proBNP浓度	敏感性	特异性	阴性预测值
<50岁	450pg/ml	93%	95%	
≥50岁	900pg/ml	91%	80%	
	<300pg/ml			99%
心衰治疗后	<200pg/ml			预后良好
GFR<60ml/min	1200pg/ml	85%	88%	

NT-proBNP 和 NYHA 分级的关系

(Roche Elecsys 研究资料)



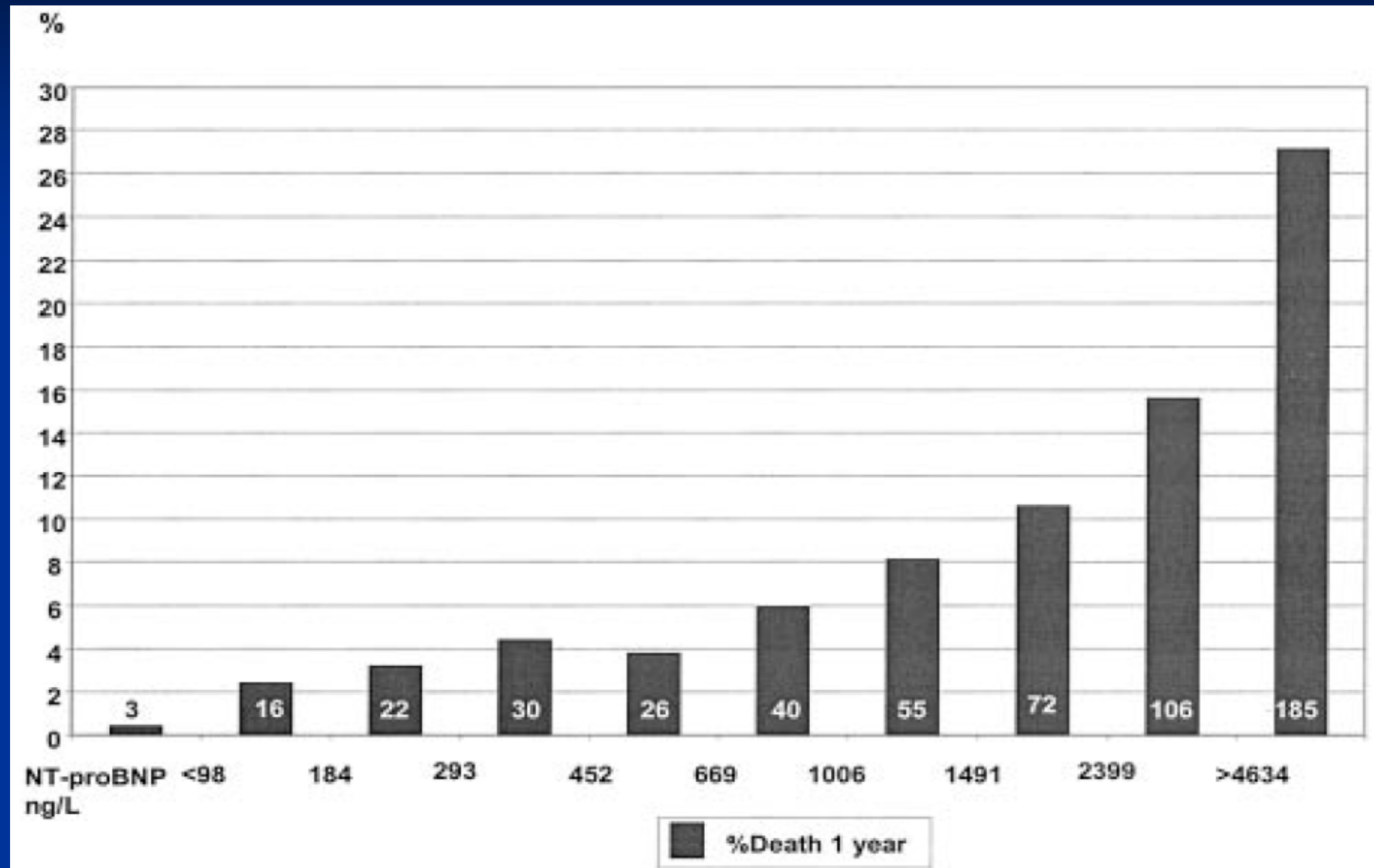
Prognostic value of NT-proBNP in acute coronary syndrome



Kaplan-Meier curves for the cumulative probability of death during 1 year for patients stratification based on quartiles for NT-proBNP

James et al. Dialogues in Cardiovasc Med 2005

不稳定心绞痛后NT-proBNP的预示作用



James, et al. NT-proBNP and Prediction of Mortality and MI in Unstable CAD.
Circulation 2003;108:275-281

hs-CRP的临床应用

根据欧美的许多研究，

- 个体的CRP基础水平和未来心血管病的关系密切
- CRP水平与用于心血管疾病危险性评估的一些传统指标（如年龄、吸烟、血胆固醇水平、血压、糖尿病等）没有直接关系

hs-CRP 水平和 CHD 相对危险性

相对危险性	hs-CRP 水平
低	<1 mg/L
中度	1~3 mg/L
高	>3 mg/L
其它感染	>10 mg/L

引自：Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease.
AHA and CDC Scientific Statement.
Circulation. 2003; 107:499-511.

● D二聚体检测主要用于DVT/PE 的辅助诊断

- DVT/PE都会引起血液中D二聚体水平的升高.
- 在DVT/PE的辅助诊断上, D二聚体检测敏感性好,阴性预测值高(97%~100%), 而且方法简易,便宜.

但必须注意: 其它一些疾病也会引起血液中D二聚体水平的升高:

引起血液中D二聚体升高的其它原因包括 ...

动脉粥样硬化

创伤

肝病

弥散性血管内凝血

感染

怀孕

炎症

老年

肿瘤

DVT: 深静脉血栓

PE: 肺栓塞

PATHFAST免疫分析——快速，全定量床边 D-二聚体检测

Thrombosis Research (2007) 120, 695-701

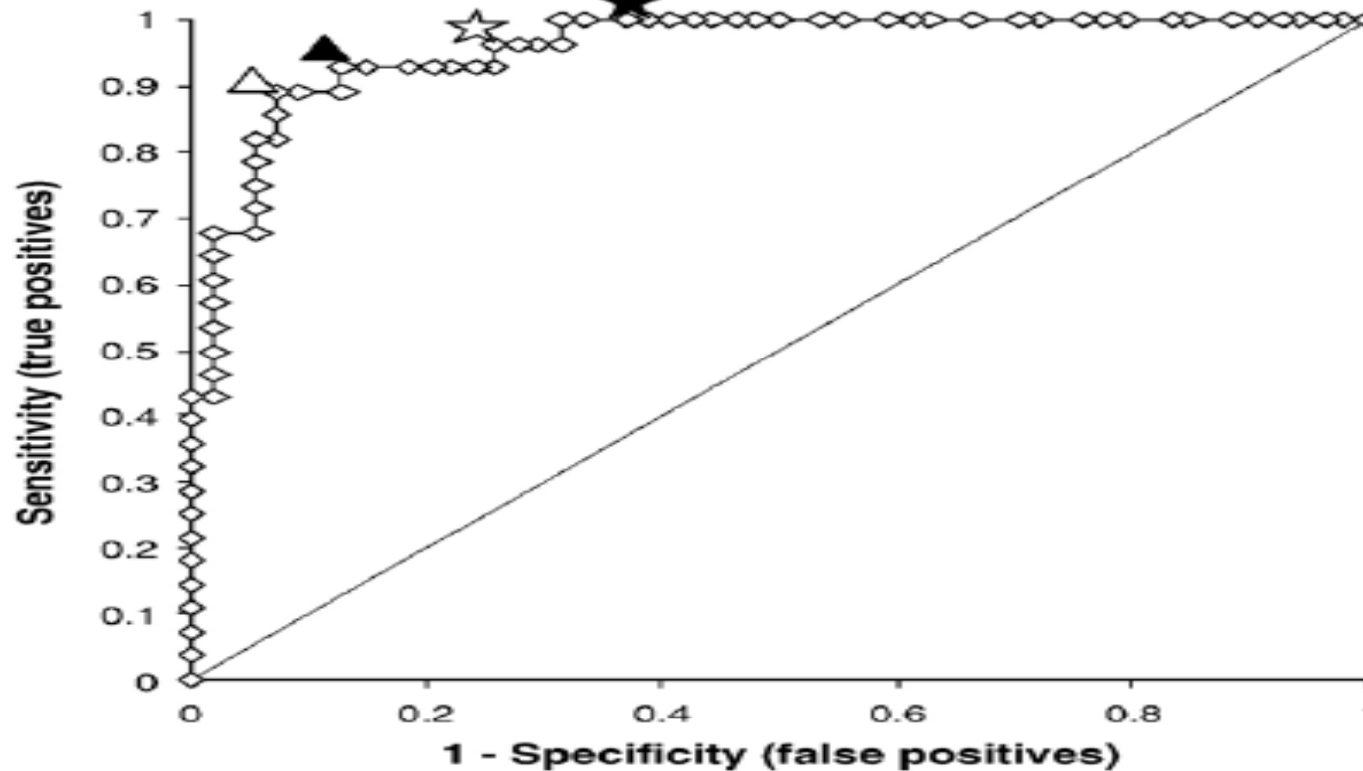


Figure 1 Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of accuracy indices of the PATHFAST D-Dimer assay for the presence of deep venous thrombosis. (★) indicates cut-off values of 0.570 $\mu\text{g}/\text{mL}$ FEU, (☆) 0.800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ FEU, (▲) 1.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ FEU and (△) 1.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ FEU.

REGULAR ARTICLE

PATHFAST免疫分析——快速，全定量床边 D-二聚体检测

Teruko Fukuda ^{a,*}, Hidetoshi Kasai ^b, Takeo Kusano ^b, Chisato Shimazu ^b,
Kazuo Kawasaki ^c, Yukihisa Miyazawa ^b

Table 2 PATHFAST D-二聚体检测在临床排除深静脉栓塞的准确性

临界值 (ug/mL, FEU)	敏感性 (95%CI)	特异性 (95%CI)	阴性预测值	阳性预测值	准确性
0.570	100 (87.7–100)	63.2 (46.0–78.2)	100	66.7	78.8
0.800	96.4 (81.7–99.9)	71.1 (54.1–84.6)	96.4	71.1	81.8
1.280	92.9 (76.5–99.1)	84.2 (68.7–94.0)	94.1	81.3	87.9
1.500	92.9 (76.5–99.1)	86.8 (71.9–95.6)	94.3	83.9	89.4

^a NPV, negative predictive value.

^b PPV, positive predictive value.

^c Calculated as the sum of true positives and true negatives divided by the number of all results.

PATHFAST® D-二聚体检测的临床敏感性高达100%！

Combination of D-Dimer and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing for the Evaluation of Dyspneic Patients With and Without Acute Pulmonary Embolism

(Arch Pathol Lab Med. 2006;130:1326-1329)

研究目的:

- 探讨联合使用D二聚体检测和NTproBNP检测在肺栓塞诊断上的作用.
- 结合NTproBNP检测对诊断肺栓塞的特异性的影响
- 因特异性的提高可减少不必要其它进一步确认检测, 或可避免的影像检测.

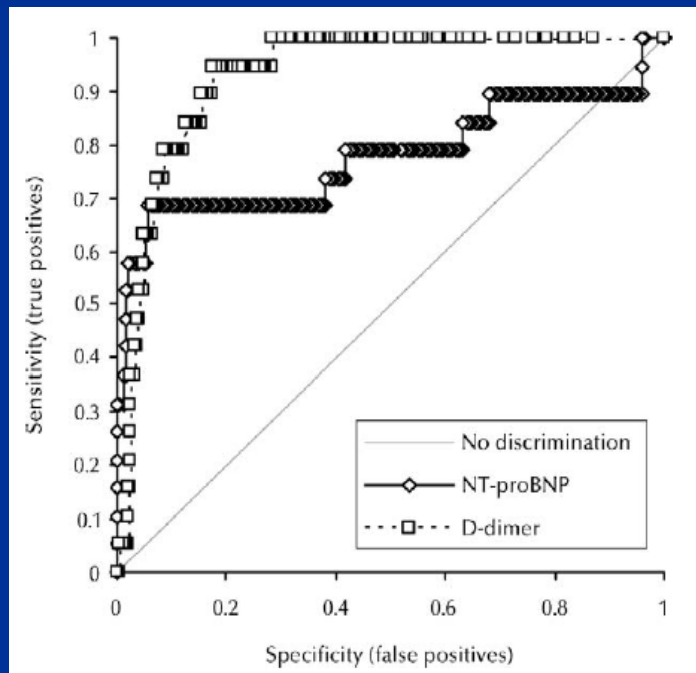
研究设计:

- 19例肺栓塞患者 - 199 个没有肺栓塞的参与者作为参照组
- 肺栓塞最终诊断由CT血管造影(CTA)确立.
- D-Dimer/NT-proBNP同时进行 检测(结果见下页).

Conclusion:

- Measurement of D-Dimer and NT-proBNP improves specificity of diagnosis for acute pulmonary embolism without sacrificing negative predictive values

ROC* - curve analysis:



* ROC = Receiver Operating Characteristic

Result of the study:

Table 2. The Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value (PPV), and Negative Predictive Value (NPV) of D-Dimer, Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), or a Combination to Predict Acute Pulmonary Embolism

	Sensi- tivity, %	Speci- ficity, %	PPV, %	NPV, %
D-dimer (>0.50 FEU/mL)	95	72	25	99
NT-proBNP (>74 pg/mL)	79	58	16	97
D-dimer (>0.50 FEU/mL) and NT-proBNP (>74 pg/mL)	79	85	34	98

The prediction of acute PE can be improved:
72% specificity → only D-Dimer



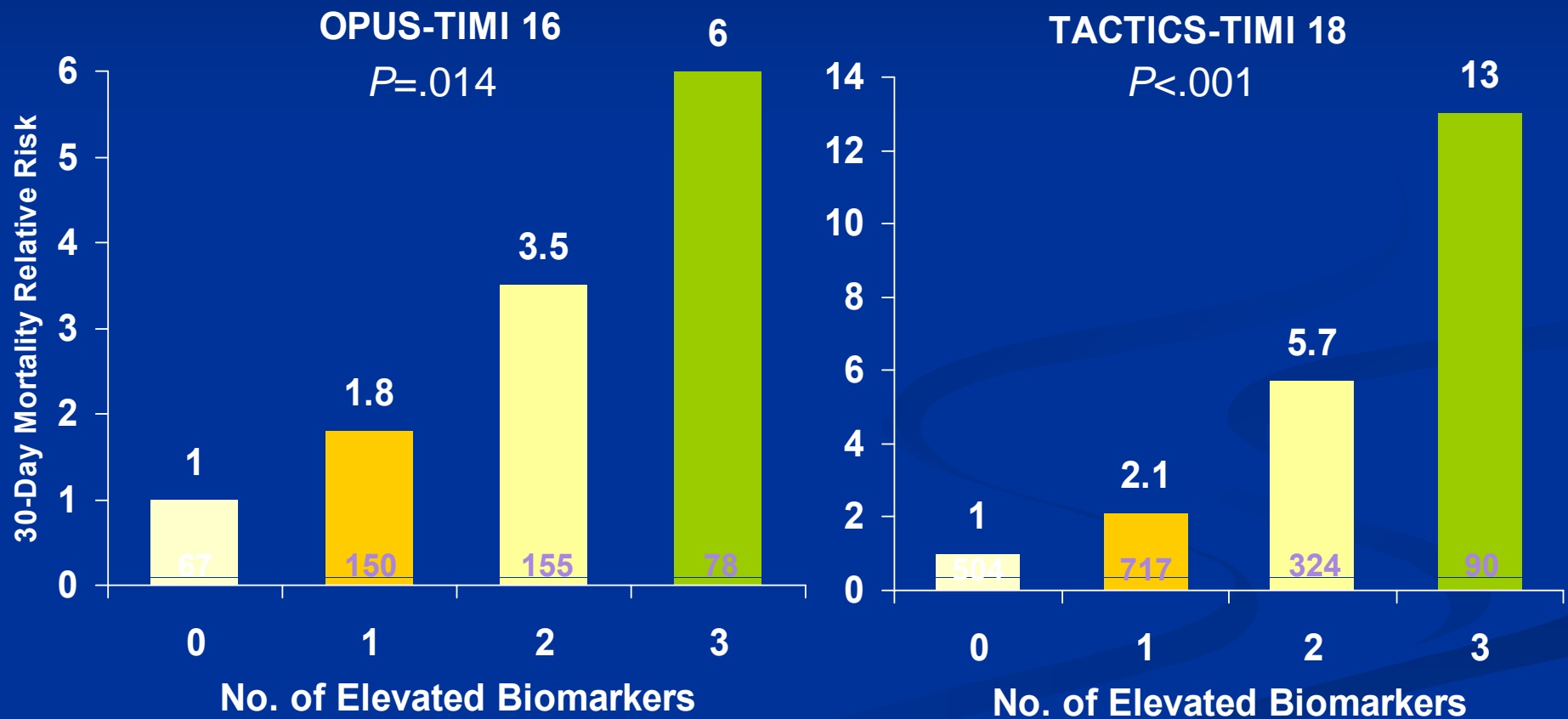
85% specificity → D-Dimer and NT-proBNP

(Arch Pathol Lab Med. 2006;130:1326–1329)

心脏标志物联合应用

- 反映疾病不同的病理生理变化
- 互相补充
- 提高诊断的准确性
- 提高对事件的预测诊断

Troponin I (TnI), C-Reactive Protein(CRP), and B-type Natriuretic Peptide (BNP) as Determinants of 30-Day Mortality Risks in Acute Coronary Ischemia: A Multimarker Approach



Sabatine M, et al. *Circulation*. 2002;105:1760-1763. (with permission)

传统的联合检测策略

“心梗三项”

- cTn ----- 高灵敏、高特异、晚出现
 - CK-MB ----- 中灵敏、中特异、晚出现
 - Mb ----- 高灵敏、低特异、早出现
- 三者均为心肌损伤标记物，前2者同时检测几乎没有必要，后者用于早期诊断，但特异性差是临床应用的障碍。

理想的联合检测策略

“心脏五项”

cTn ----- 心肌损伤标记物

Mb or h-FABP ----- 心肌损伤早期标记物

NT-proBNP ----- 心衰标记物

D-Dimer ----- 血栓标记物

hs-CRP ----- 炎症标记物

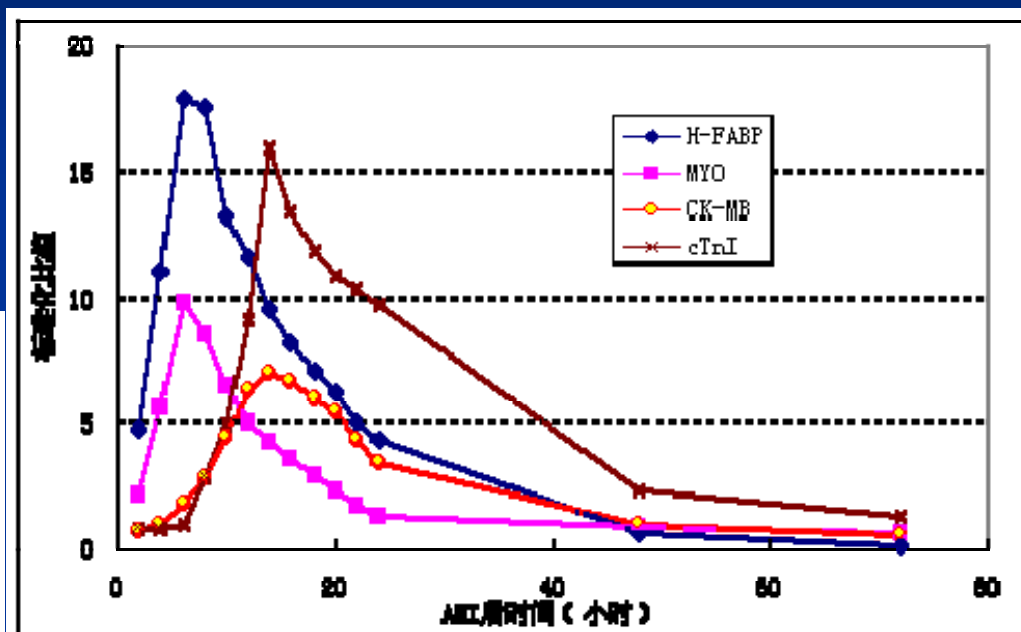
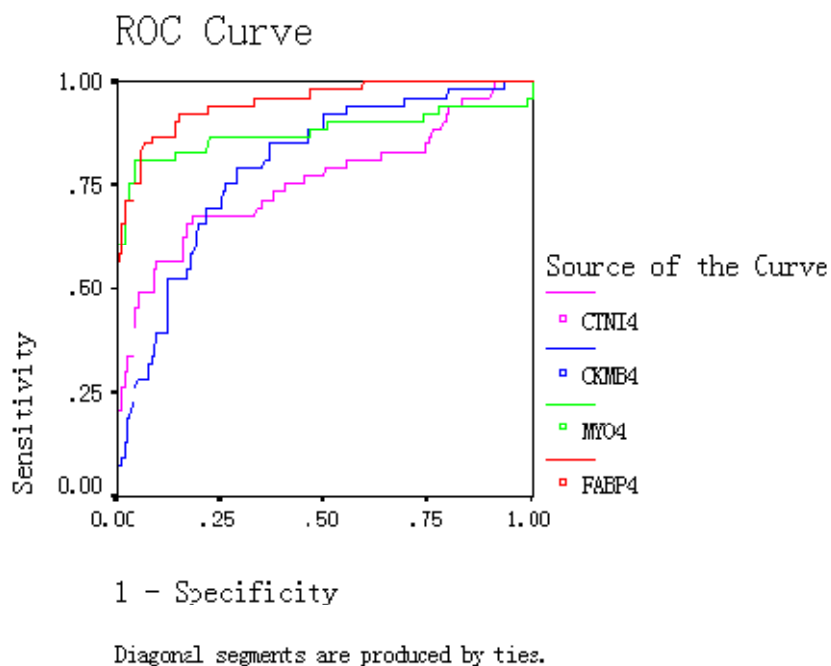
灵活的联合策略




- 起病4-6小时以上，判断心肌损伤--- cTn
 - 起病2-4小时内，判断心肌损伤----- Mb or h-FABP
 - 判断有无心衰/鉴别呼吸困难----- NT-proBNP
 - 判断体内血栓形成----- D-Dimer
 - 判断局部/全身炎症反应----- hs-CRP
-
- cTn、h-FABP、 NT-proBNP均有很高的心肌特异性，联合检测可明显提高心脏病判断的准确性；
 - 不能除外肺栓塞及其它血栓性疾病时应检测D-Dimer；
 - hs-CRP明显升高提示可能已出现全身炎症反应，是病情危重的信号；

有希望升级的项目

心肌型脂肪酸结合蛋白---h-FABP



A photograph of a surfer riding a barrel wave. The surfer is in a crouched position on a white surfboard, navigating the tunnel of the wave. The water is a deep blue, and the wave's crest is white with foam. The scene is dynamic and captures the excitement of surfing.

来吧，哥们儿，
真好玩儿！
真刺激！

谢谢