

心脏急救管理中的生物标志物

- 急性冠脉综合症
- 急性心力衰竭

Vidas NT-proBNP

Vidas TROPONIN I ULTRA

Vidas Myoglobin

Vidas CK-MB


BIOMÉRIEUX
PIONEERING DIAGNOSTICS



快速诊断检测项目对有效分诊

心血管疾病， 一个重要的公共健康议题

● 急性冠脉综合症(ACS):

- 世界上第一大死亡原因。⁽¹⁾
- 高所得国家中疾病负担的主要原因。⁽¹⁾
- 在欧洲和美国，每年有超过5百万名患者出院。^(2,3)
- 在欧洲和美国，每年总花费2150亿美元。^(2,4)

● 心力衰竭(HF):

- 年龄55岁的个体有很大部分(三分之一)会在余生发生HF。⁽⁵⁾
- 在欧洲和美国每年花费1000亿美元，其中70%是由于住院。⁽⁶⁾

快速排除对伴有胸痛和/或急性呼吸困难的急诊患者尤其有用，因为大多数患者不会有急性冠脉综合症或急性心力衰竭：

- 疑似ACS患者中少于25%的人患有缺血性心脏疾病。⁽⁷⁾
- 急性呼吸困难的患者中35%患有急性HF。⁽⁸⁾

缩略词列表参见第31页。



引言

急诊科患者常见症状的贡献

胸痛和呼吸急促(SOB)/呼吸困难经常一起发生，是来急诊科(ED)就诊的患者中最常见的症状^(8,9)。

由于潜在的原因和并存的医学状况多样，评估伴有这些症状的患者对急诊医生而言是一项挑战。

特别重要的是快速而准确地诊断出危及生命的心脏紧急事件，例如急性冠脉综合症(ACS)⁽¹⁰⁾和急性心力衰竭(HF)⁽¹¹⁾。然而，诊断的困难可能导致疑似ACS患者“过度住院”，对医疗费用和资源利用带来负面影响⁽¹²⁾。

生物标志物检测显示有助于高效分诊，并改善急性心脏疾病的管理⁽¹³⁾。阴性预测值(NPV)较高的心脏生物标志物使患者得以快速从急诊科出院，而阳性预测值(PPV)较高的生物标志物有助于风险分层和治疗指引。

本手册描述了将心脏标志物用于伴有心脏紧急事件(例如ACS和急性HF)体征和症状的急诊患者的诊断和风险分层。强调重点在最近以证据为基础的有关心肌肌钙蛋白和B型利尿钠肽的专业建议^(6,14)。

特别感谢

Dr.Pierre-Frédéric Keller
心脏病科 / 重症监护室
大学医院 - 日内瓦, 瑞士

对本手册的全面审阅。



急性冠脉综合症

定义和分类

急性冠脉综合症(ACS)是指由急性心肌缺血引起的一组临床症状。其范围可以从潜在的可逆阶段(**不稳定型心绞痛**)跨越到不可逆的细胞死亡(**心肌梗死**)。

ACS的诊断和风险分层根据以下因素综合分析：

- 患者表现出的症状，
- 心电图(ECG)异常，
- 心肌坏死的生物标志物检测(心肌肌钙蛋白)。

根据这些因素可以分出三个类型(表1)：

- 不稳定型心绞痛(UA)，
- 非ST段抬高的急性心肌梗死(NSTEMI)，
- ST段抬高的心肌梗死(STEMI)。

区分不同的ACS类型具有重要的临床意义，它决定干预治疗的类型和强度。

- ECG：鉴别大约三分之一ST段持续抬高(STEMI)的ACS患者，他们需要立即进行再灌注治疗。
- 心肌肌钙蛋白：区分三分之二无ST段抬高(NSTEACS:非ST段抬高ACS)的ACS患者，他们需要保守治疗(UA)或早期侵入性治疗(NSTEMI)。

表1：急性冠脉综合症的不同特征^(14, 15)

心肌梗死		
	NSTEACS	STEMI
病理生理学	缺血 无坏死	缺血 伴有坏死
	部分或暂时的 阻塞性血栓	
临床特征		完全被冠状动脉 内血栓阻塞
● 体格 检查和 病史	胸痛(心绞痛和相关症状), 且存在风险因素	
● 表现出的 典型症状	严重心绞痛(新发 作, 递增型或静 息型心绞痛)	长时间的“沉重”胸痛, 通常的心绞痛更严重, 辐射范围更广
12导联心电图*	没有异常, 暂 时性ST段抬高、 ST段压低或T波 倒置	ST段持续抬高, 新的左束支传 导阻滞(LBBB)
心肌肌钙蛋白	阴性 (2x)	阳性
在入院时和6小 时后进行检测	阳性**	
干预治疗	非侵入性 (保守)	早期侵入性 即刻再灌注

* 观察动态特征能获得更多信息(反复或持续监控)。

** 有助于证实诊断，但不应为了等待心肌肌钙蛋白检测结果而推迟干预治疗。

病理生理学

UA, NSTEMI和STEMI有共同的病理生理起源，与动脉粥样硬化性冠状动脉疾病(CAD)有关^(15,16)。动脉粥样硬化斑块的发展会导致其侵蚀或破裂，随后激活血液中的血小板和凝集因子，引起冠状动脉内血栓的形成。冠状动脉内阻塞造成血流减少，导致缺血(氧气供应与需求间失去平衡)，最终导致心肌死亡(坏死)。



急性冠脉综合症

在少数病例中，ACS可以由无阻塞性动脉粥样硬化的缺血造成(例如普林兹迈托心绞痛中的冠状动脉痉挛、可卡因滥用、或冠状动脉炎症如川崎病)^(15,16)。



体征和症状

ACS的主诉为心绞痛，定义为中央胸痛或由于运输到心肌的氧气不足而引起的不适。这种疼痛会辐射到颈部、下颌或(左)臂。“典型的稳定型心绞痛”由用力或情绪紧张引起，在休息或舌下含服硝酸盐后缓解，但这些对不稳定型心绞痛或心肌梗死不管用。

通常这种不适感是扩散的(非局部，无具体位置)，并可能伴有出汗、呼吸困难、恶心和晕厥。胸痛不是ACS特有的，它也可能发生于其它心脏和非心脏疾病(表2)。在心脏疾病中，主动脉夹层和心包炎必须在开始心肌梗死治疗之前被排除。

表2: 胸痛或胸部不适的原因

心脏疾病	非心脏疾病
• 急性冠脉综合症	• 胃肠道 食道痉挛或反流 消化性溃疡
• 主动脉夹层	• 肺部 肺炎 肺栓塞 气胸
• 心包炎	• 神经(神经根痛，带状疱疹)
• 心肌炎	• 肌肉骨骼(例如骨软骨炎)
• 心瓣膜疾病	

非典型的ACS症状(例如上腹痛、上背部疼痛或晕眩)在较年轻(25-40岁)、较年长(>75岁)和女性患者中较常见。无症状的心肌缺血(沉默型缺血)在糖尿病患者中尤其常见。

心电图



在ACS病例中经常会观察到一些典型的心电图异常，包括UA/NSTEMI中的ST段压低或T波倒置以及早期STEMI中的ST段抬高(图1)。

心电图还能够提供有关解剖位置、冠状动脉病变范围与严重程度的信息，以及是否存在预后较差的急性心肌梗死并发症(例如心律失常和传导异常，如束支传导阻滞和心传导阻滞)⁽¹⁷⁾。

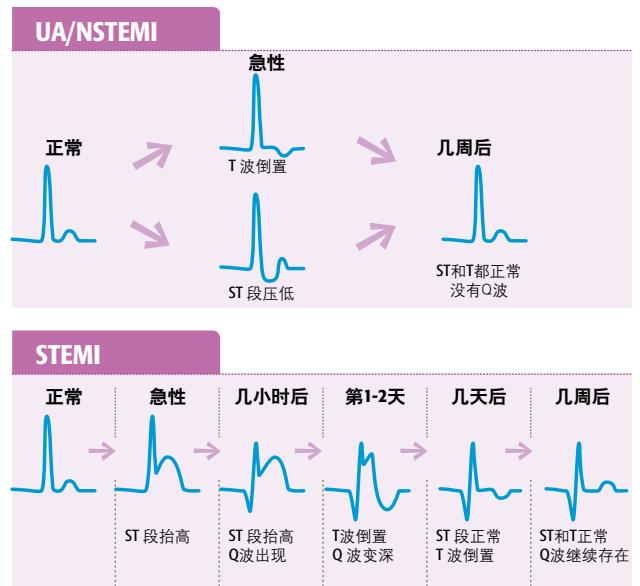
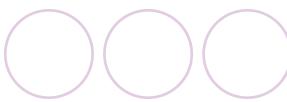


图1: ACS中心电图的发展⁽¹⁸⁾

ST段抬高是STEMI中具有标志性的特征，但也可以在其它疾病中观察到(例如急性心包炎和左心室肥大)。由于较早干预，现在较少能观察到异常的Q波。



诊断和风险分层 决策制定法则

对胸痛和疑似ACS患者做最初的评估时，目的是要解决以下两个问题^(14, 15)：

1. 鉴别诊断：

有多大的可能性患者的症状是由潜在的冠状动脉疾病引起，因而提示ACS？

2. 风险分层：

有多大的可能性患者会发生不良心血管事件(例如死亡、心肌梗死、反复缺血、中风、心力衰竭)？

评估的结果(图2)能够提供信息，在干预治疗的选择、时间和强度，以及患者安置(冠心病监护病房、监护病房等)与进一步研究(压力测试、血管造影等)等方面指导决策制定。

风险分层可以通过将心肌坏死标志物和临床因素整合成风险评分来进行细化。已经过验证的风险评分如TIMI和GRACE风险评分⁽¹⁹⁾。

请登陆以下网站获取上述评分计算表：

www.timi.org

www.outcomes.org/grace

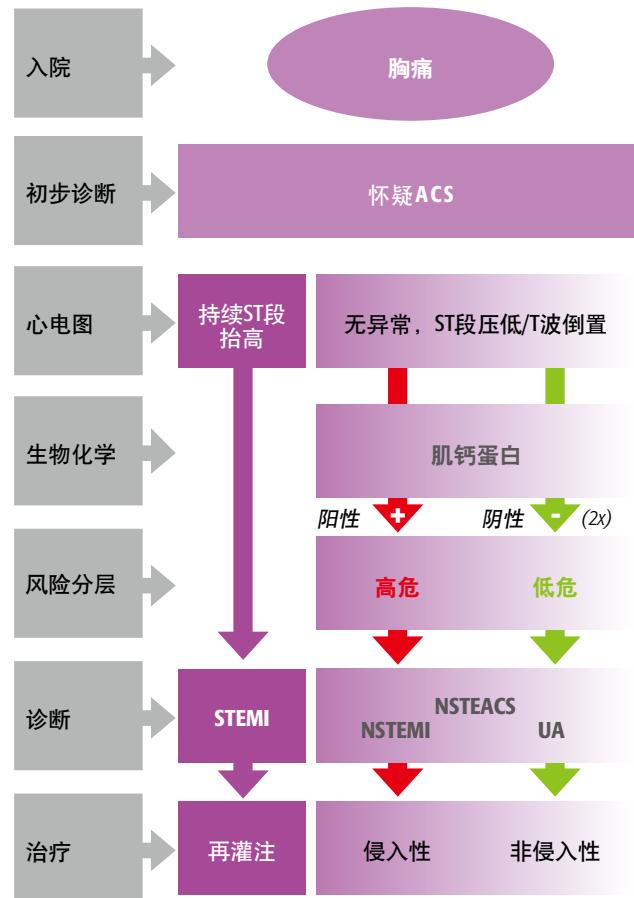


图2：获得诊断和风险分层的途径(ESC指南)⁽¹⁵⁾

对于心电图中没有ST段抬高的患者需要连续检测肌钙蛋白(在入院时和6小时后)。

急性冠脉综合症

心肌坏死标志物

心肌梗死被定义为由于长时间缺血导致的心肌细胞死亡(坏死)。心肌坏死可以通过血液中出现的从受损心肌细胞中释放的不同蛋白来识别。目前描述最多、应用最广的心肌坏死生物标志物包括心肌肌钙蛋白I和T(cTnI, cTnT)、肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)和肌红蛋白。这些心肌坏死标志物在主要特性上存在重要差异，例如诊断性能(表3)和动力学特点(图3)。

由于识别急性心肌梗死对于预后和治疗选择十分重要，对于所有疑似ACS患者都应检测心肌坏死标志物^(14, 15, 16)：

- 心肌肌钙蛋白是首选的心肌坏死生物标志物。
- 在无法进行cTn检测时，CK-MB是可以接受的替代物。

表3：心肌坏死标志物的特性⁽¹⁴⁾

标志物	心肌特异性	时间特点			优点	临床应用
		第一次检测到的时间	到达峰值的平均时间	上升的持续时间		
肌红蛋白	+	1-3 h	6-7 h	12-24 h	高敏感度和阴性预测值。 早期检测心肌梗死(早期排除) 并检测再灌注。	在发生骨骼肌损伤和肾功能不全时特异性低。清除速度快。
CK-MB	+++	3-4 h	24 h	24-36 h	检测再梗塞。 有大量的临床经验，过去是检测心肌坏死的“黄金标准”(在无法进行cTn检测时是最佳的替代方法)。	在发生骨骼肌损伤时特异性降低。 不同性别有不同的临界值。 不是心肌坏死的早期标志物； 第一次结果正常时需再进行连续检测。
cTnI	++++	3-6 h	24 h	5-10 天	优良的敏感性和特异性。 是目前检测心肌损伤的首选生物标志物。	不是心肌坏死的早期标志物； 第一次结果正常时需再进行连续检测。
cTnT	++++	3-6 h	24 h	5-14 天	进行风险分层和治疗选择的有力工具。 能检测最近2周内发生的心肌梗死。	辨别再梗塞的能力较弱(需再连续检测)。

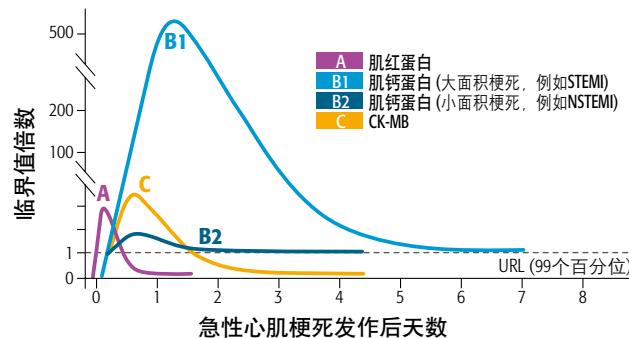


图3：急性心肌梗死发作后不同心肌坏死标志物的时间特点⁽¹³⁾

在图中生物标志物浓度用AMII临界值的倍数表示，即任何超过正常参照人群99个百分位的测量值(URL=正常参考上限)。在小面积梗死(一般是NSTEMI)中，肌钙蛋白水平稍微超出URL，而在大面积梗死(一般是STEMI)中可以上升到URL的20至50倍。



急性冠脉综合症

心肌肌钙蛋白

检测心肌损伤的首选生物标志物

肌钙蛋白复合物由三个亚基(I, T和C)组成，在调节骨骼肌和心肌收缩中起重要作用(图4)。与肌钙蛋白C不同，肌钙蛋白T和I是心肌特有的同型异构体。专门针对这些心肌同种型的特异性抗体已经被开发出，并成为广泛应用的定量、可靠的心肌肌钙蛋白(cTn)检测的基础。

由于它的高度敏感性和几乎百分百的心肌组织特异性，cTn检测已经成为ACS诊断和风险分层的基石^(14, 15, 16)。

心肌细胞

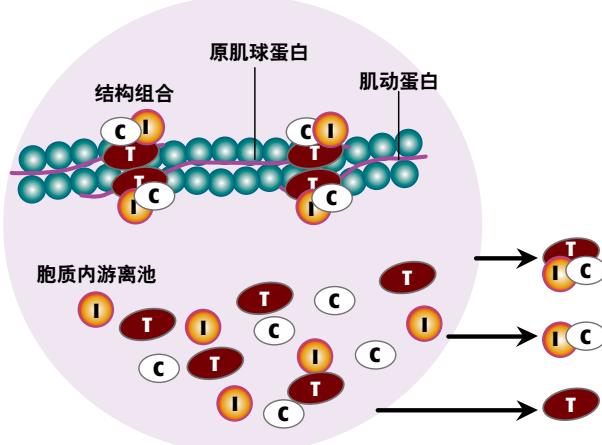


图4: 肌钙蛋白是心肌损伤的标志物⁽²⁰⁾

肌钙蛋白复合物对于钙离子介导的肌肉收缩调节至关重要。它由三个结合在肌动蛋白纤维上的亚基(肌钙蛋白I, T和C)组成。心肌细胞胞质中含有未结合的肌钙蛋白，它们在细胞受损后被释放到血液循环中。

只有当存在心肌缺血证据(即临床症状和/或心电图异常或影像学证据)时，cTn水平上升才会对急性心肌梗死有诊断价值⁽¹⁶⁾。

cTn在急性心肌梗死诊断中的应用取决于选择正确的临界值和检测时间(表4)。

表4: 急性心肌梗死的诊断：使用cTn时需要考虑的问题^(14, 16)

指标	建议
心肌梗死的判定水平	正常参照人群的第99个百分位* (URL=正常参考上限)**。
检测精度	在URL水平，最佳精度应≤10% (总变异系数)*
检测时间	入院时和6小时后 入院后12-24小时(如果前面的检测结果都正常，而临幊上强烈怀疑心肌梗死)

* 更多信息参见第22页的“常见问题”部分。

** URL的实际值取决于所用的特定检测。1×URL临界值适用于原发性冠状动脉事件引起的心肌梗死，这是最常见的形式。与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)临界值为3×URL和冠状动脉旁路移植(CABG)临界值为5×URL相关的心肌梗死应使用更高的临界水平。

cTn上升是心肌损伤特有的，但不是冠状动脉疾病特有的，也可能在没有发生ACS的情况下上升(表5)。

表5: 没有ACS时引起cTn上升的原因^(16, 20)

需求性缺血	<ul style="list-style-type: none"> 重症患者(呼吸衰竭，脓毒血症) 心律失常 主动脉夹层
心肌缺血	<ul style="list-style-type: none"> 出血性或缺血性中风
直接心肌损伤	<ul style="list-style-type: none"> 创伤，包括心脏手术、切除、起搏等 横纹肌溶解 药物毒性(例如化疗) 心脏浸润性疾病 炎性疾病(心肌炎，心包炎)
心肌过劳	<ul style="list-style-type: none"> 心力衰竭 肺栓塞 严重肺动脉高血压 极度劳累
肾衰竭	



急性心力衰竭

定义和分类

心力衰竭(HF)是一种复杂的临床综合症，发生心力衰竭时，心脏的泵血功能不足(心室功能不全)，无法满足生命系统和身体组织的需求。最近，ESC提出了统一且实用的HF定义(表6)。

许多描述性词汇被用于形容HF患者，并对他们进行分型：

- **发生的时间**

急性或稳定的慢性HF。

- **左心室射血分数(LVEF)**

收缩性(LVEF < 40%)或**舒张性HF**(即射血分数正常的HF，LVEF > 40-50%)。这些不是严格独立的分型，大多数HF患者两种迹象都有。舒张性HF在女性和老年患者中更为常见。

- **位置**

右HF(体静脉充血导致外周水肿或肝肿大)或**左HF**(最常见，肺静脉充血导致肺水肿)。

HF的严重程度通常根据症状和运动能力，用NYHA功能分类系统来描述(表7)。

表6：心力衰竭的ESC定义⁽²¹⁾

心力衰竭是一种临床综合症，患者表现以下特征：

心力衰竭的典型症状	休息或运动时气喘 乏力 疲惫 踝部肿胀
且	
心力衰竭的典型体征	心动过速 呼吸急促 肺部啰音 胸膜积液 颈静脉压升高 外周性水肿 肝肿大
且	
休息时心脏结构或功能异常的客观证据	心脏肥大 第三心音 心脏杂音 心电图异常 利尿钠肽浓度增加

表7：心力衰竭的严重程度: NYHA分类⁽²¹⁾

NYHA分类	描述
I级	体力活动不受限制；一般的体力活动不会导致过度疲劳、心悸或呼吸困难。
II级	体力活动略受限制；休息时感觉正常，但一般的体力活动会导致疲劳、心悸或呼吸困难。
III级	体力活动明显受限；休息时感觉正常，但低于平常水平的体力活动会导致疲劳、心悸或呼吸困难。
IV级	进行任何体力活动都会有不适感；休息时也有症状，如果进行任何体力活动，不适感会加剧。

NYHA：纽约心脏协会



急性心力衰竭

病理生理学



体征和症状

HF是进行性慢性疾病，随时间推移而恶化。HF由进行性心脏重塑造成，这一过程改变心脏的大小和形状，随后削弱心室功能：

- **收缩性HF:** 心室壁变薄变弱，导致心室扩张以及射血能力减弱(射血分数下降)。
- **舒张性HF:** 心室因肥大而变厚变硬，影响舒张(射血分数保持不变)。

任何会引起心肌功能退化的结构或功能病变都会导致HF。在大约70%的HF患者中，冠心病是最初起因⁽²¹⁾。

急性HF可能由先前稳定的慢性HF的急性失代偿(ADCHF, 63%)引起，或者是新发作的HF(37%)⁽²²⁾。表8列出了起因和促发因素。ACS是新发作急性HF最常见的促发因素，而不遵医嘱进行治疗是ADCHF的主要原因⁽²²⁾。

表8：急性心力衰竭的病因和促发因素⁽²¹⁾

缺血性心脏疾病	ACS 急性心肌梗死并发症
瓣膜疾病	心瓣狭窄 回流 心内膜炎 主动脉夹层
心肌疾病	产后心肌病 急性心肌炎
高血压/心律不齐	
循环衰竭	脓毒血症 贫血 肺栓塞
原有慢性HF的失代偿	不遵医嘱进行治疗 容量超负荷 感染(特别是肺炎) 脑血管损伤 外科手术 肾功能不全 哮喘，COPD 药物滥用，酗酒

- 急性HF患者的血液动力学特性改变，表现为充血(“湿”)和灌注不足(“冷”)的体征(图5)。
- 呼吸困难是最常表现出的症状，但不是急性HF特有的(表9)。
- 急性HF的常见共存病包括冠心病、高血压、心房纤维性颤动、糖尿病、瓣膜疾病、贫血、COPD和肾衰竭⁽²²⁾。

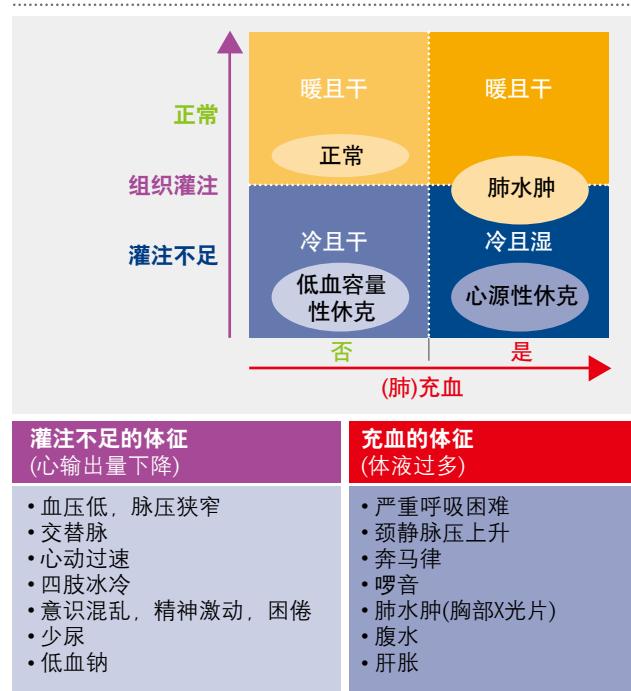


图5：急性HF的血液动力学特性⁽²¹⁾

根据血液动力学特性的临床分类(修改后的Forrester分类)。

急性心力衰竭

表9：引起呼吸困难的原因

心血管性	非心血管性
心源性 <ul style="list-style-type: none"> • 心力衰竭 • ACS • 严重的瓣膜疾病 • 心律不齐(特别是心房纤颤) • 缩窄性心包炎/心包填塞 • 限制性心肌病 	呼吸系统 <ul style="list-style-type: none"> • 肺炎 • 哮喘 • COPD • 气胸 • 胸膜积液 • 上气道梗阻 • 肺炎/肺纤维化
非心源性 <ul style="list-style-type: none"> • 肺栓塞 • 肺动脉高压 	其它 <ul style="list-style-type: none"> • 贫血 • 甲状腺毒症 • 代谢疾病, 如酸中毒 • 胸壁痛 (胸膜炎性/肌肉骨骼性) • 骨骼异常 • 神经肌肉性(膈肌无力) • 焦虑/心理性



诊断和风险分层 决策制定法则

急性心力衰竭很难诊断，因为有很多不同且经常非特异性的临床症状(呼吸困难、胸痛、疲惫、咳嗽)。因此在诊断时需要结合患者的病史、体格检查、心电图、胸部X光片、超声心动图和实验室检查，包括利尿钠肽(图6)⁽²¹⁾。

准确的早期诊断是确定合适的治疗方案以及改善患者预后的关键。除了确定HF的存在和类型，医疗决策制定的过程(风险分层和治疗选择)还需要全面了解潜在的病因、血液动力学特性和阶段/严重程度⁽²¹⁾。

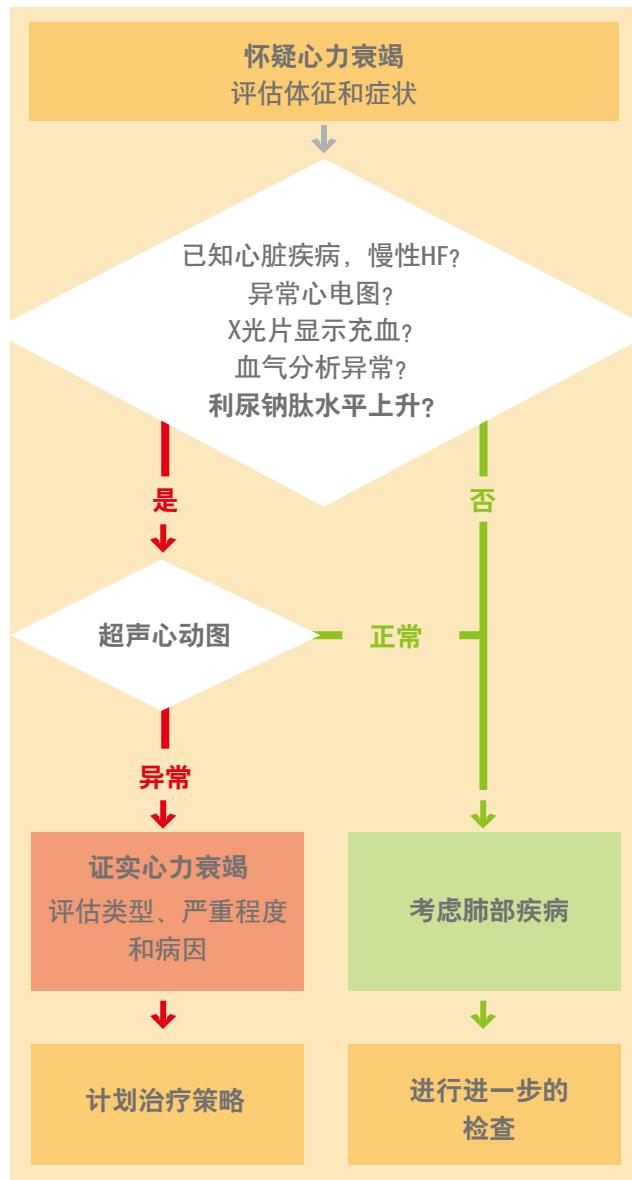


图6：疑似急性HF的评估(ESC指南)⁽²¹⁾

急性心力衰竭



利尿钠肽家族共有三种肽：心利钠肽(ANP)、脑(或B型)利钠肽(BNP)和C型利钠肽(CNP)。这些神经激素在受到血液动力学压力后被释放，并参与血管内容量平衡的调节^(23, 24)。

BNP由心室分泌，少量由心房分泌，其前体分子proBNP被剪切后以BNP的形式出现在血液中。这个剪切的过程还导致N末端对应物NT-proBNP的释放(图7)。因此，在HF中两种分子的血液浓度都增加。

BNP和NT-proBNP检测显示相似的临床表现特征相似，且它们的水平有密切相关性⁽²⁵⁾。

- 目前使用不同的BNP和NT-proBNP临界值。
- BNP和NT-proBNP的绝对水平不可互换。

表10: B型利钠肽的特性⁽²⁴⁾

特征	BNP	NT-proBNP
生物活性	是	否
激素原片段	C末端 (proBNP 77-108) 32个氨基酸	N末端 (proBNP 1-76) 76个氨基酸
半衰期(分钟)	20	60-120
体外样本稳定性 (室温)	4小时	>3 天
样本类型	全血，血浆 (EDTA)	血浆(肝素) 或血清
试验测量范围 (pg/ml)	5 - 5,000	20 - 25,000 *

* VIDAS® NT-proBNP (生物梅里埃公司)

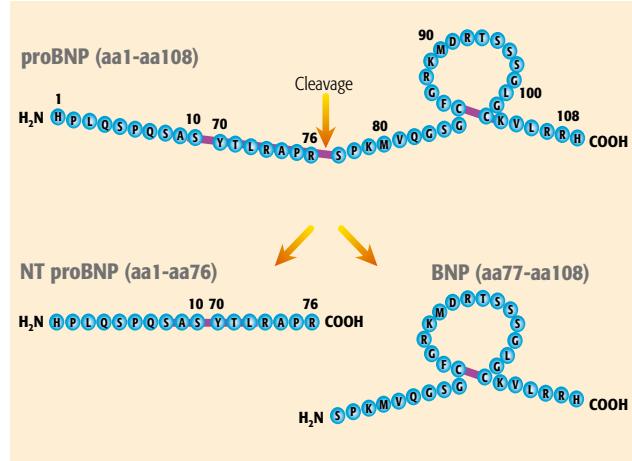


图7: BNP和NT-proBNP的释放⁽²⁴⁾

BNP和 NT-proBNP 是心脏压力的定量标志物，它们在前体蛋白proBNP被剪切后释放到血液中。



急性心力衰竭

NT-proBNP

在急性呼吸困难的患者中评估HF

很多指引中都推荐将B型利钠肽检测作为HF诊断检查的主要组成部分^(6, 21, 25)。这对于评估伴急性呼吸困难的急诊患者尤其有用，在这种情况下，NT-proBNP既可以作为HF的排除检测，又可以作为HF的确诊检测(图8)。

NT-proBNP用于诊断或排除急性HF具有高度的敏感性和特异性，它是医生在对急性呼吸困难患者进行诊断和分诊时既有用又经济的辅助工具⁽²⁶⁾。

在对NT-proBNP水平进行诠释时必须结合患者完整的病史和体格检查，因为在没有发生HF的情况下，它也会上升(表11)。

表11：没有发生HF时NT-proBNP水平上升⁽²⁷⁾

- 心肌疾病
(例如心肌炎、心肌病、淀粉样变性)
- 心脏瓣膜疾病
(例如主动脉瓣/二尖瓣狭窄和回流)
- 心律不齐(心房纤维颤动)
- 急性冠脉综合症
- 中风
- 肺栓塞
- 慢性肺病
(例如COPD, 肺动脉高压)
- 贫血
- 肾衰竭
- 糖尿病
- 危重疾病(例脓毒血症, 烧伤, ARDS)

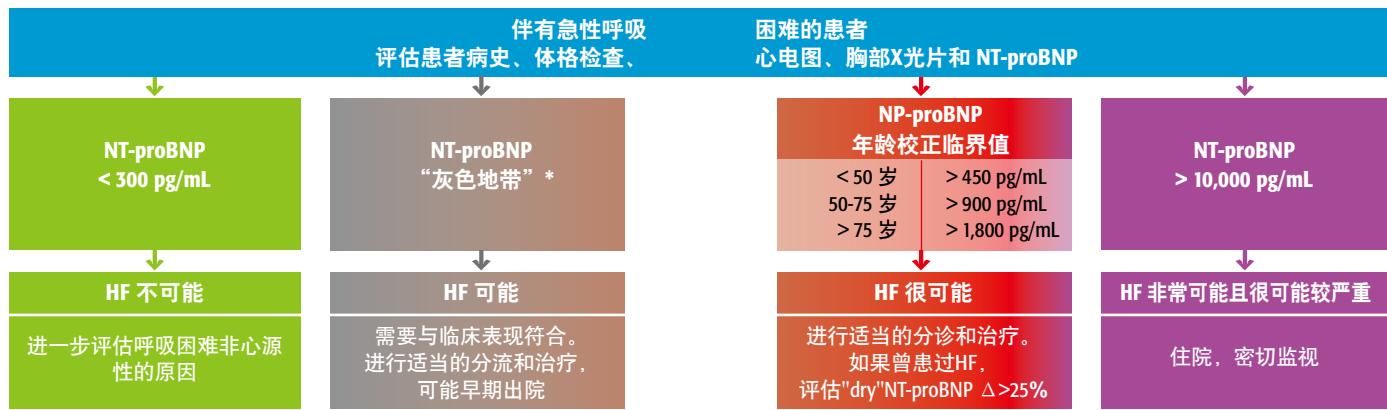


图8：NT-proBNP用于评估和分诊伴急性呼吸困难的急诊患者⁽²⁶⁾

在这个经济且临幊上证实的法则中(国际NT-proBNP共识小组)，排除HF时使用单一的临界值300pg/ml，而确诊HF时使用年龄校正临界值。

* 排除(<300 pg/mL)与确诊(年龄校正)临界值之间的区域被定义为“灰色地带”。

“灰色地带”的NT-proBNP值不应该被忽视，因为相对于排除临界值以下的NT-proBNP值，它的预后更差⁽²⁸⁾。

更多信息参见第25页的常见问题部分。



常见问题



心肌肌钙蛋白与ACS

对于心肌梗死，最佳的cTn决定限是什么(即正常参照人群的第99个百分位与10%变异系数限之间有什么差别)?

根据心肌梗死的统一定义，推荐使用正常参照人群的第99个百分位作为决定限⁽¹⁶⁾。此外，在这一水平的最佳精度(总变异系数)应≤ 10%⁽¹⁶⁾。

然而，对于大多数cTn检测，总变异系数为10%时其最低浓度超过参照值的第99个百分位。因此，过去曾有专家建议使用较高的10%变异系数值作为可接受的替代决定限⁽²⁹⁾。这种观点正在被摒弃，现在推荐只使用第99个百分位值作为心肌梗死的决定限，而不考虑第99个百分位值水平的总变异系数⁽³⁰⁾。中间的cTn值(即高于第99个百分位而低于10%变异系数限)具有诊断价值，不应忽视它们(图9)^(31, 32)。

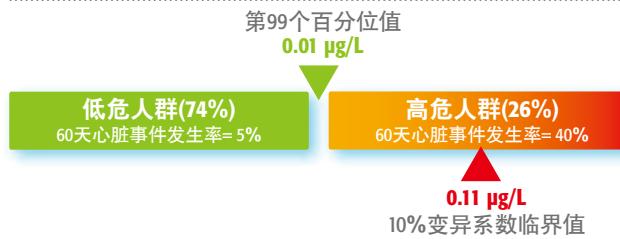


图9: VIDAS® Troponin I Ultra(生物梅里埃)第99个百分位以及对心脏事件的预测⁽³²⁾

在一组疑似ACS患者中(n=302)使用VIDAS系统在入院时检测cTnI值。cTnI水平高于第99个百分位的患者(26%)在60天后发生不良心脏事件(心肌梗死或死亡)的风险增加9倍⁽³²⁾。



新一代超敏cTn检测的临床影响?

新一代的cTn检测能够检测更低的浓度，且精确度更高⁽³³⁾。使用新的检测方法，能够在出现症状后约2小时内检测到cTn上升。新cTn分析方法更早检测出心肌坏死，能够降低成本并提供更好的病患护理，因为可以更早将患者分诊到侵入性治疗策略或早期出院⁽³⁴⁾。

另一方面，敏感性增加的检测方法也将导致“轻微”心肌损伤引起cTn浓度略微上升的患者数量增加，它们并不总是与缺血性疾病有关。然而，有越来越多的证据表明这些过去无法检测的cTn略微上升在各种人群中都具有预后价值，包括一般社区以及患心力衰竭和/或稳定型冠心病的患者⁽³⁴⁾。

会出现假阴性的cTn结果吗?

对于诊断心肌梗死，进行cTn连续检测十分重要，如果患者在出现症状后立即就诊，在入院时进行的第一次检测结果仍然可能是阴性的^(14, 16)。当血液循环中存在肌钙蛋白自身抗体时，可能会发生分析性假阴性结果⁽³⁵⁾。

会出现假阳性的cTn结果吗?

如果存在潜在干扰因子，例如异嗜性抗体或类风湿因子，可能会出现分析性假阳性结果⁽²⁰⁾。在没有发生ACS的情况下，很多潜在疾病会导致医学性假阳性结果(表5)。然而，“假阳性”一词容易使人误解，因为即使没有心脏缺血，cTn上升也与不良预后相关⁽³⁶⁾。

为了将急性冠状动脉事件与其它相对慢性疾病区分开来，有必要进行连续cTn检测，急性事件的特征是典型的上升和下降模式⁽³³⁾。cTn水平变化≥ 20%被认为是显著的^(14, 16)。



常见问题

cTnI和cTnT有什么不同？

cTnI和cTnT对于ACS的诊断与预后同样有效^(14, 16)。目前只有一个cTnT检测制造商，而cTnI检测可由多个来源获得，且标准和抗体都不同。因此，不同方法获得的cTnI试验结果之间可比性不佳⁽³⁷⁾。它们的清除模式不同，且cTnT(2周)上升的持续时间比cTnI(1周)长⁽¹⁴⁾。相比cTnI，肾衰竭更常引起cTnT上升⁽³⁸⁾。

cTn检测在ICU病人中有用吗？

心脏疾病在重症监护室很常见，对于重症患者心脏生物标志物可以提供额外的信息⁽³⁹⁾。在这些患者中经常观察到cTn升高，并且与死亡率增加和ICU住院时间延长有关⁽⁴⁰⁾。然而在重症患者中，单独的cTn升高不能够作为心肌梗死的诊断依据，因为在其它疾病中它也会升高，例如肾衰竭、败血症、创伤、心力衰竭和炎症疾病(见第11页的表5)。

在ACS中联合检测cTn和NT-proBNP有什么价值？

对于cTn水平正常的疑似ACS患者，风险分层次精确，因为只能依靠临床和心电图异常。因为无论cTn状态如何，NT-proBNP都能提供独立的预后信息，所以建议在ACS患者中进行检测^(14, 41)。这对于cTn正常的疑似ACS患者尤为重要，在这些患者中，NT-proBNP>474pg/ml可以鉴别高危个体⁽⁴²⁾。

NT-proBNP 与 HF

BNP 和 NT-proBNP有什么差别？

BNP和NT-proBNP分别指proBNP分裂产物的C端和N端。由于清除率不同，NT-proBNP的半衰期更长⁽²³⁾。

尽管报道的数值不同，整体而言，BNP和NT-proBNP具有相当的诊断和预后性能⁽²⁵⁾。然而，在直接比较研究中，据报道NT-proBNP对于轻度HF⁽⁴³⁾和射血分数不变的HF⁽⁴⁴⁾精确度更佳。

主要的差别在于它们的(前)分析特性，这可能会使NT-proBNP成为临床实验室工作中更为方便的分子标志物⁽⁴⁵⁾：

- 结果的一致性良好，因为市场上各种NT-proBNP检测都使用同样的抗体。
- 由于它的半衰期更长，在不同温度下样本稳定性更佳，且动态范围更广。
- 在自动化仪器中有良好的精确度。

NT-proBNP在“灰色地带”的重要性？

在急诊患者中，介于HF排除和确诊临界值之间的NT-proBNP值被称为中间或灰色地带值(见图8)。在ICON研究中，灰色地带见于17%的呼吸困难患者，其中54%最终被诊断为HF⁽²⁸⁾。灰色地带患者通常患轻度HF，且短期预后非常好。然而，不能忽视灰色地带的NT-proBNP值，因为与NT-proBNP值低于排除临界值的患者相比，它们与较差预后相关⁽²⁸⁾。

在急诊患者中存在会影响NT-proBNP的HF诊断价值的混淆因素吗？

在呼吸困难的急诊患者中经常会观察到共存疾病，例如COPD、肾脏疾病、肥胖、糖尿病和心房纤维颤动。在没有发生HF的情况下，这些疾病会导致NT-proBNP水平上升或下降(肥胖)。在PRIDE和ICON试验中，就这些疾病对NT-proBNP的HF诊断准确度的影响进行了研究^(46, 47, 48, 49, 50)。

除了心房纤维颤动，这些疾病不会影响NT-proBNP的诊断准确度，且不需要改变推荐的年龄校正临界值。



常见问题

会否出现假阴性或假阳性NT-proBNP结果？

如果HF是由左心室的上游因素引起，例如二尖瓣狭窄或急性二尖瓣回流，即使症状很严重，NT-proBNP水平可能不会很高⁽²⁵⁾。在突然出现HF症状(<1小时)的患者中，NT-proBNP也保持相对较低的水平，这种罕见的疾病被称为“一过性”肺水肿⁽²⁵⁾。

尽管在很多其它疾病中(见第21页的表II)NT-proBNP也会升高，“假阳性”一词容易使人误解，因为即使没有HF，NT-proBNP水平上升也与不良预后相关⁽²⁷⁾。

进行NT-proBNP检测的最佳时机是什么时候？

在疑似HF的急诊患者中进行初次NT-proBNP检测的时间很关键，因为据报道，推迟检测与治疗延迟和院内死亡率增加相关⁽⁵¹⁾。随后，在入院后4、12和24小时进行连续检测有助于证实急性HF的诊断⁽⁵²⁾。NT-proBNP水平的变化还可以预测出院后的治疗结果⁽⁵³⁾。

NT-proBNP能用于指导治疗吗？

在使用利尿剂、ACE抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、醛甾酮拮抗剂和心脏再同步疗法进行治疗后，利尿钠肽水平通常会下降⁽²⁵⁾。同样，几个月时间内NT-proBNP水平的变化也可以预测HF的治疗结果⁽⁵⁴⁾。这提示NT-proBNP在一些病例中有助于指导治疗。然而，专家对此还没有达成一致(几个小样本对照试验的混合结果)，且目前还没有为达到目标NT-proBNP水平而量身定做的治疗方案^(6, 25)。

NT-proBNP检测在ICU中有价值吗？

由于NT-proBNP上升不是HF特有的，且会受各种ICU中常见的心脏和非心脏疾病的影响，它对于左心室衰竭的诊断准确度下降⁽⁵⁵⁾。在ICU中，NT-proBNP可以作为心功能障碍的一般标志物，用于鉴别心源性和非心源性肺水肿，并帮助确定拔管时间^(25, 56)。

NT-proBNP检测在基础护理中有价值吗？

检测早期HF患者得以开始预防治疗。然而，由于他们的体征和症状十分隐蔽，这些患者很难诊断。尽管NT-proBNP能够检测出这些大部分无症状的患者，目前还不推荐用于大规模的群体筛查⁽⁵⁷⁾。然而，对有症状的目标患者群体(例如糖尿病、高血压患者等)进行筛查是有价值的。

与急性HF急诊患者中的NT-proBNP值相比，社区中慢性HF患者的值较低。

因此，在基础护理时推荐使用以下临界值⁽⁵⁸⁾：

年龄(岁)	NT-proBNP(pg/mL)	解释
< 75	< 125	HF不可能 进一步检查非心脏性原因
≥ 75	< 450	
< 75	≥ 125	左心室功能不全可能 需要进一步的检查
≥ 75	≥ 450	

因此，在基础护理患者中，NT-proBNP只是一个排除试验，用于排除重大心脏疾病。

在HF中联合检测cTn和NT-proBNP有价值吗？

NT-proBNP和cTn都能够鉴别不良预后风险增加的HF患者⁽⁶⁾。在HF患者中，cTn上升并不罕见，它可以提供急性失代偿性心力衰竭住院患者的预后信息⁽⁵⁹⁾。联合检测NT-proBNP和cTn更为有力，在急性HF急诊患者中观察到两个标志物水平都上升的患者死亡率最高⁽⁶⁰⁾。目前对于这些患者还没有确切的治疗方法。



参考文献

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M等.疾病与风险因素的全球和区域负担, 2001: 人口健康数据的系统分析.《柳叶刀》. 2006; 367: 1747-57.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K等.心脏疾病与中风统计—2008年数据更新.来自美国心脏协会统计委员会和中风统计小组委员会的报告.《循环》. 2008; 117: e25-146.
3. Scholte op Reimer WJM, Gitt AK, Boersma E, Simoons ML (eds).欧洲心血管疾病.欧洲心脏病调查2006.欧洲心脏病学会,索菲亚安提波利斯,法国.
4. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A等.扩大后欧洲联盟中心血管疾病的经济负担.《欧洲心脏杂志》. 2006; 27: 1610-9.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom等.量化心力衰竭的流行情况:心力衰竭的流行率、发病率、终生危险性和预后. Rotterdam研究.《欧洲心脏杂志》. 2004; 25: 1614-9.
6. Tang WH, Francis GS, Morrow DA等.国家科学院临床生化实验室医学实践指南:心脏生物标志物在心力衰竭中的临床应用.《循环》. 2007; 116: e99-109.
7. Ekelund U, Nilsson HJ, Frigyesi A, Torffvit O.一所大学医院急诊科的疑似急性冠脉综合症患者:一项观察性研究.《英国医学委员会急诊医学杂志》. 2002; 2: 1.
8. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S等.对急诊科中呼吸困难患者(PRIDE)的N端pro-BNP的研究.《美国心脏病学杂志》. 2005; 95: 948-54.
9. Nawar EW, Niska RW, Xu J.全国医院非卧床病人医疗护理调查:2005年急诊科总结.来自生命与健康统计的先行数据, 386卷, 6月29日, 2007.国家卫生统计中心(www.cdc.gov/nchs).
10. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R等.急诊科中对急性心脏缺血的漏诊.《新英格兰医学杂志》. 2000; 342: 1163-70.
11. Peacock WF.设立急诊科临床决策小组来处理急性失代偿性心力衰竭.《临床心脏病杂志》. 2005; 23: 569-88.
12. Forberg JL, Henriksen LS, Edenbrandt L, Ekelund U.急诊科中胸痛患者的直接住院费用:回顾性研究.《英国医学委员会急诊医学杂志》. 2006; 6: 6.
13. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS.急性心脏疾病的生物标志物.《美国心脏病学会杂志》. 2006; 48: 1-11.
14. Morrow DA, Cannon CP, Jesse JL等.国家科学院临床生化实验室医学实践指南:急性冠脉综合症中生物化学标志物的临床特征和应用.《循环》. 2007; 115: e356-75.
15. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D等.欧洲心脏病学会诊断和治疗非ST段抬高急性冠脉综合症的专责小组.非ST段抬高急性冠脉综合症诊断与治疗指南.《欧洲心脏杂志》. 2007; 28: 1598-660.
16. Thygesen K, Alpert JS, White HD等.重新定义心肌梗死ESC/ACC/AHA/WHF联合专责小组.心肌梗死的统一定义.《循环》. 2007; 116: 2634-53.
17. Zimetbaum PJ, Josephson ME.心电图在急性心肌梗死中的应用.《新英格兰杂志》. 2003; 348: 933-40.
18. Gupta A, Sabatine MS, O'Gara PT, Lilly LS.急性冠脉综合症.选自:《心脏疾病的病理生理学.医学生与医学院教职工合作项目》,第三版. Lilly LS (主编). Lippincott Williams & Wilkins出版社.费城, 2003.
19. Yan AT, Yan RT, Tan M等.急性冠脉综合症中风险分层的风险评分:有用但更简单不一定更好.《欧洲心脏杂志》. 2007; 28: 1072-8.
20. Korff S, Katus HA, Giannitsis E.肌钙蛋白水平上升的鉴别诊断.《心脏》. 2006; 92: 987-93.
21. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G等.欧洲心脏病学会2008年诊断和治疗急性与慢性心力衰竭专责小组.诊断和治疗急性与慢性心力衰竭的ESC指南2008版:欧洲心脏病学会2008年诊断和治疗急性与慢性心力衰竭的专责小组.与ESC心力衰竭协会(HFA)合作完成,受欧洲重症监护医学协会(EICM)支持.《欧洲心脏杂志》. 2008; 29: 2388-442.
22. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K等.欧洲心力衰竭研究II(EHFS II):研究急性心力衰竭住院患者:人口描述.《欧洲心脏杂志》. 2006; 27: 2725-36.
23. Martinez-Rumayor A, Richards M, Burnett JC, Januzzi JL.利尿钠肽的生物学特性.《美国心脏病杂志》. 2008; 101 (Suppl.): 3A-8A.
24. Daniels LB, Maisel AS.利尿钠肽.《美国心脏病学会杂志》. 2007; 50: 2357-68.
25. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr等.最新技术:在临床实践中使用利尿钠肽水平.《欧洲心力衰竭杂志》. 2008; 10: 824-39.
26. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Moe G.在伴有急性症状患者中使用氨基末端前B型利尿钠肽检测来诊断或排除心力衰竭.《美国心脏病杂志》. 2008; 101 (增刊): 29A-38A.
27. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL.氨基末端前B型利尿钠肽水平上升的鉴别诊断.《美国心脏病杂志》. 2008; 101 (增刊): 43A-48A.
28. van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A等.中间氨基末端前脑利钠肽浓度在急性心力衰竭诊断和预后中的用途.《美国心脏病杂志》. 2006; 98: 386-90.
29. Apple FS, Wu AH, Jaffé AS.欧洲心脏病学会和美国心脏病学院关于重新定义心肌梗死的指南:如何在临幊上和临幊试验中使用现有的检测方法.《美国心脏杂志》. 2002; 144: 981-6.
30. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF等.证实独立于检测不精确度(变异系数)的第99个百分位临界值用于排除心肌梗死的心肌肌钙蛋白监测.《美国临幊化学杂志》. 2005; 51: 2198-200.
31. Kontos MC, Shah R, Fritz LM等.不同的心肌肌钙蛋白I水平暗示急性胸痛患者的临幊治疗结果和预后.《美国心脏病学会杂志》. 2004; 43: 958-65.
32. Apple FS, Smith SW, Pearce LA等.在表现出急性冠脉综合症症状的患者中使用生物梅里埃VIDAS® Troponin I Ultra试剂盒来诊断心肌梗死并检测不良事件.《临幊化学学报》. 2008; 390: 72-5.
33. Wu AH, Jaffé AS.用于急性冠脉综合症的高敏感性心肌肌钙蛋白检测方法的临幊需求以及连续检测的作用.《美国心脏杂志》. 2008; 155: 208-14.
34. White HD.新的更精确的肌钙蛋白检测会导致清晰还是混淆?《当前心脏学期刊》. 2008; 23: 202-5.
35. Eriksson S, Hellman J, Pettersson K.针对心肌肌钙蛋白的自身抗体.《新英格兰杂志》. 2005; 352: 98-100.
36. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A等.急性冠脉综合症与非特异性肌钙蛋白水平上升:临幊预测因子和生存分析.《内科学文献杂志》. 2007; 167: 276-81.
37. Panteghini M.心肌肌钙蛋白I检测的标准化:路在何方?《美国临幊化学杂志》. 2005; 51: 1594-7.
38. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F等.肾功能不全患者中的心肌肌钙蛋白:综述与临幊意义.《美国心脏病学会杂志》. 2002; 40: 2065-71.
39. McLean AS, Huang SJ, Salter M.从实验台到临幊综述:心脏生物标志物在重症监护患者中的价值.《重症监护杂志》. 2008; 12: 215.
40. Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ等.在重症患者中检测心肌肌钙蛋白水平上升.《内科学文献杂志》. 2006; 166: 2446-54.
41. Omland T, de Lemos JA. Amino-terminal 稳定型和不稳定型缺血性心脏病中的氨基末端前B型利尿钠肽.《美国心脏病杂志》. 2008; 101 (增刊): 61A-66A.
42. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL等.在入院时肌钙蛋白T水平正常的急性冠脉综合症患者中N端B型利尿钠肽检测提供额外的预后信息.《美国心脏病学会杂志》. 2008; 51: 1188-95.
43. Emdin M, Passino C, Prontner C等.比较脑利钠肽(BNP)和氨基末端proBNP在心力衰竭早期诊断中的作用.《美国临幊化学杂志》. 2007; 53: 1289-97.



缩略词表

44. O'Donoghue M, Chen A, Baggish A等. 在急性CHF患者中射血分数对N端ProBNP和BNP水平的影响: 来自急诊科呼吸困难患者ProBNP(PRIDE)研究的分析. 《心力衰竭杂志》. 2005; 11 (增刊): S9-14.
45. Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. 氨基末端前B型利尿钠肽: 分析考虑. 《美国心脏病杂志》. 2008; 101 (增刊): 9A-15A.
46. Tung RH, Camargo CA, Krauser D等. 在曾患阻塞性气道疾病的患者中使用氨基末端前脑利钠肽诊断急性心力衰竭. 《急诊医学年鉴》. 2006; 48: 66-74.
47. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A等. 肾功能、充血性心力衰竭与氨基末端前脑利钠肽检测. 来自急诊科呼吸困难患者ProBNP(PRIDE)研究的结果. 《美国心脏病学会杂志》. 2006; 47: 91-7.
48. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones D, van Kimmenade RR等. 在急性呼吸困难患者中体重指数对氨基末端前脑利钠肽诊断与预后用途的影响. 《内科学文献杂志》. 2007; 167: 400-7.
49. O'Donoghue M, Kenney P, Oestreicher E等. 在急诊科呼吸困难的糖尿病患者中氨基末端前脑利钠肽检测的诊断和预后价值(来自PRIDE研究). 《美国心脏病杂志》. 2007; 100: 1336-40.
50. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU等. 在患或不患急性心力衰竭的呼吸困难患者中心房纤维颤动与氨基末端前脑利钠肽浓度之间的关系. 来自急诊科呼吸困难患者ProBNP(PRIDE)研究的结果. 《美国心脏杂志》. 2007; 153: 90-7.
51. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N等. 免疫反应性B型利尿钠肽水平的时间特点以及急性失代偿性心力衰竭的治疗延误. ADHERE(急性失代偿性心力衰竭国家注册系统)分析. 《美国心脏病学会杂志》. 2008; 52: 534-40.
52. Disomma S, Magrini L, Pittoni V等. 利尿钠肽连续检测在急诊科急性失代偿性心力衰竭患者中的用途. 《充血性心力衰竭》. 2008; 14 (增刊): 21-4.
53. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J等. N末端前脑利钠肽预测心力衰竭患者出院后的结果. 《循环》. 2004; 110: 2168-74.
54. Masson S, Latini R, Anand IS等. 在Val-HeFT(缬沙坦心力衰竭试验)中N末端前脑利钠肽水平改变的预后价值. 《美国心脏病学会杂志》. 2008; 52: 997-1003.
55. Omland T. 《重症监护室中充血性心力衰竭管理的进展: B型利尿钠肽用于评估急性心力衰竭》. 《重症医学杂志》. 2008; 36 (增刊): S17-27.
56. Mueller C. B型利尿钠肽在重症监护室中的使用. 《重症医学杂志》2007; 35: 2438-9.
57. de Lemos JA, Hildebrandt P. 氨基末端前B型利尿钠肽: 在一般人群中的检测. 《美国心脏病杂志》. 2008; 101 (增刊): 16A-20A.
58. Hildebrandt P, Collinson PO. 在有症状的初级护理患者中氨基末端B型利尿钠肽检测有助于心力衰竭的诊断评估. 《美国心脏病杂志》. 2008; 101 (增刊): 25A-28A.
59. Peacock WF IV, De Marco T, Fonarow GC等. 急性心力衰竭中心肌钙蛋白与预后. 《新英格兰杂志》. 2008; 358: 2117-26.
60. Sakhija R, Green S, Oestreicher EM等. 氨基末端前脑利钠肽、脑利钠肽和肌钙蛋白T预测急性心力衰竭的死亡率. 《美国临床化学杂志》. 2007; 53:412-20.

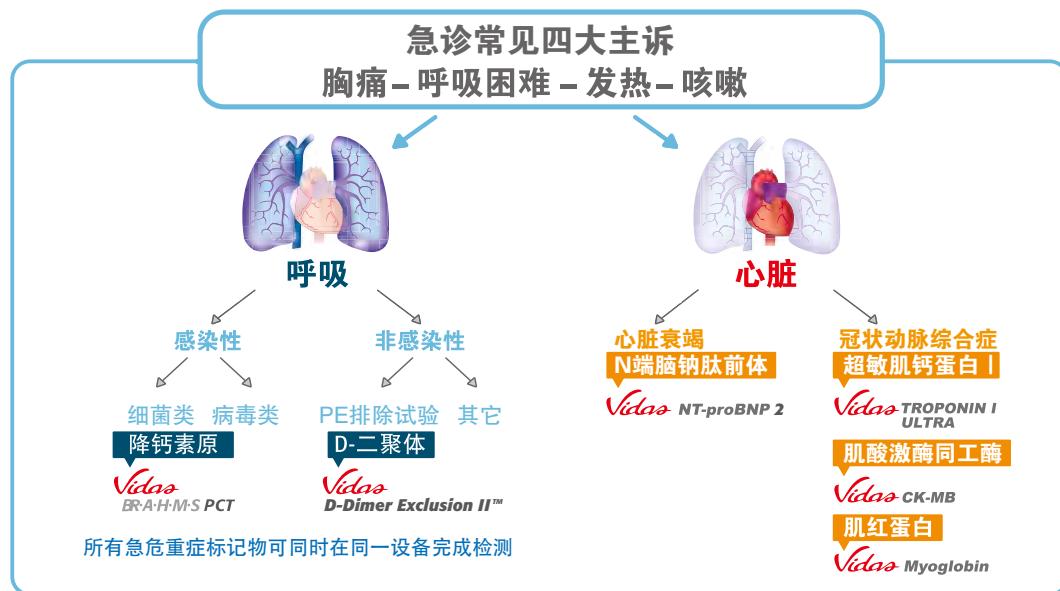
ACE	血管紧张素转化酶
ACS	急性冠脉综合症
ADCFE	慢性HF的急性失代偿
ANP	心房利钠肽
ARDS	急性呼吸窘迫综合征
BNP	脑(或B型)利钠肽
CABG	冠状动脉旁路移植
CAD	冠状动脉疾病
CK-MB	肌酸激酶MB同工酶
CNP	C型利钠肽
COPD	慢性阻塞性肺病
cTn	心肌肌钙蛋白
CV	变异系数
ECG	心电图
ED	急诊科
ESC	欧洲心脏病学会
GRACE	全球急性冠状动脉事件注册登记
HF	心力衰竭
ICU	重症监护室
LVEF	左心室射血分数
MI	心肌梗死
NPV	阴性预测值
NSTEACS	非ST段抬高急性冠脉综合症
NSTEMI	非ST段抬高心肌梗死
NT-proBNP	N端前B型利钠肽
NYHA	纽约心脏协会
PPV	阳性预测值
SOB	呼吸急促
STEMI	ST段抬高心肌梗死
TIMI	心肌梗死溶栓
UA	不稳定型心绞痛
URL	正常参考上限



急诊诊断解决方案

快速诊断检测项目对有效分诊

急诊科患者常见症状的贡献



* 四种医院急诊患者中最常见的症状。

来自生命与健康统计的先行数据; 372号. Hyattsville, MD: 国家卫生统计中心. 2006.

HF: 心力衰竭 - ACS: 急性冠脉综合症 - PE: 肺栓塞

VIDAS MINI VIDAS VIDAS 3

适用于急诊检测的解决方案



完整急诊检测品项

心脏疾病	VIDAS Troponin I Ultra VIDAS CK-MB VIDAS Myoglobin VIDAS NT-proBNP 2	Ref. 30 448 Ref. 30 421 Ref. 30 446 Ref. 30 458
血栓	VIDAS D-Dimer Exclusion II™	Ref. 30 455
感染	VIDAS B.R.A.H.M.S PCT	Ref. 30 450
其它	VIDAS hCG	Ref. 30 405

* Some of these reagents have not yet obtained regulatory clearance in some countries.
Please contact your local bioMérieux representative for further information and product availability.



贴邮票处

本手册信息可能有未尽之处，仅供您参考使用。
bioMérieux S.A.公司不能取代任何医师诊断或治疗。

→ 我们同时提供：
解释NT-proBNP分界值的
实用计算尺。



→ 更多信息，请访问：
www.biomerieux-diagnostics.com/cardiovascular

Downloaded from www.biomerieux.com.cn. All rights reserved @2016

梅里埃公司保留所有权利。LOGO及图片均为梅里埃公司所有。



欢迎关注
梅里埃微信公众号



服务
就在您身边

梅里埃诊断产品(上海)有限公司

上海市浦东新区康桥工业区

浦三路4633号

邮编: 201315

电话: (021) 6097 8388

传真: (021) 6097 8399

客户服务热线: 400 630 8137

北京分公司

电话: (010) 8535 8388

广州分公司

电话: (020) 8762 7010

成都分公司

电话: (028) 8620 2052

www.biomerieux.com.cn



文件名: C10132016
梅里埃公司保留所有权利。LOGO及图片均为梅里埃公司所有。