

中华人民共和国卫生行业标准

WS/T 462—2015

冠状动脉疾病和心力衰竭时心脏标志物 检测与临床应用

Clinical practice of cardiac markers in coronary artery disease
and heart failure

2015-06-23 发布

2015-12-31 实施

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 发布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准起草单位：复旦大学附属中山医院、北京医院、华中科技大学附属协和医院。

本标准主要起草人：潘柏申、杨振华、吴健民、郭玮、王蓓丽。

冠状动脉疾病和心力衰竭时心脏标志物 检测与临床应用

1 范围

本标准规定了心脏标志物检测的临床应用和质量管理要求。
本标准适用于临床实验室以及研制和生产心脏标志物试剂的单位。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

NCCLS EP-9 美国临床实验室标准化委员会 EP-9 文件 用患者标本进行方法比对及偏倚评估 (national committee for clinical laboratory standards EP-9 method comparison and biasa estimation using patient samples)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

急性冠状动脉综合征 acute coronary syndrome; ACS

冠状动脉内不稳定的动脉粥样斑块破裂或糜烂引起血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征,包括 ST 段抬高性急性心肌梗死、非 ST 段抬高性急性心肌梗死及不稳定型心绞痛。

3.2

心肌梗死 myocardial infarction; MI

急性、持续性缺血、缺氧(冠状动脉功能不全)所引起的心肌坏死。

3.3

心力衰竭 heart failure; HF

心肌收缩功能明显减退,使心排血量降低,伴有左心室舒张末压增高,临床上引起肺淤血和周围循环灌注不足的表现,以及两者不同程度的合并存在。

3.4

心肌肌钙蛋白 cardiac troponin; cTn

心脏横纹肌收缩中起主要调节作用的蛋白质。有三个亚基:与原肌球蛋白结合的肌钙蛋白 T、调节肌动球蛋白 ATP 酶活性的肌钙蛋白 I 和钙结合的肌钙蛋白 C。

3.5

B 型尿钠肽(B 型利钠肽) B-type natriuretic peptide; BNP

由心肌细胞合成的具有生物学活性的天然激素,主要在心室表达,同时也存在于脑组织中。当左心室功能不全时,由于心肌扩张而快速合成释放入血,有助于调节心脏功能。

3.6

B 型氨基端尿钠肽原 (B 型氨基端利钠肽原) N-terminal pronatriuretic peptide; NT-proBNP

人心肌细胞首先合成含 108 个氨基酸的 B 型钠尿肽原 (proBNP), 之后在内切酶的作用下被切割为含 76 个氨基酸的 N 末端 B 型钠尿肽原 (即 NT-proBNP) 和含 32 个氨基酸的 C 端多肽 BNP。

3.7

肌酸激酶 creatine kinase; CK

可逆地催化 ATP 及肌酸之间转磷酸反应的酶, 是细胞能量代谢的关键酶, 根据分布的部位可分为肌肉型 (M 型)、脑型 (B 型) 和线粒体型 (Mt 型) 肌酸激酶同工酶。

3.8

肌酸激酶 MB 同工酶 creatine kinase-MB; CK-MB

肌酸激酶有四种同工酶形式: 肌肉型 (MM)、脑型 (BB)、杂化型 (MB) 和线粒体型 (MiMi)。MB 型主要存在于心肌细胞中。

3.9

高敏 C 反应蛋白 high sensitive C reaction protein; hs-CRP

CRP 是在感染和组织损伤时血浆浓度快速、急剧升高的主要的急性相反应蛋白, 在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用。hs-CRP 是采用超敏感检测技术检测 CRP, 能准确的反应低浓度时 CRP 的水平。

3.10

缺血修饰白蛋白 ischemia modified albumins; IMA

在缺血/再灌注发生时, 由于自由基等破坏了血清白蛋白的氨基酸序列, 而导致白蛋白与过渡金属的结合能力改变, 这种因缺血而发生与过渡金属结合能力改变的白蛋白则称缺血修饰白蛋白。

3.11

髓过氧化物酶 myeloperoxidase; MPO

一种存在于具吞噬功能的白细胞中的溶酶体酶, 通过将过氧化氢和氯离子变为次氯酸参与对外来物质的破坏。

3.12

检测周转时间 turn-around time; TAT

从医生申请检验项目到收到检验报告的时间。

3.13

判断值 cut-off value

临床上用于判断某种疾病可能性的临界值。

3.14

POCT point-of-care testing

不需要固定、专用的场所, 在患者近旁进行的、采用可携带式分析仪器并具有操作简便和能快速得到检测结果的检测方式。

4 总则

适用于临床的心脏标志物应具有较好的诊断、危险分层和预后估计的价值; 对临床诊治病人有较好的指导价值; 分析检测方法应特异、敏感、快速、便捷, 费用合理。

心脏标志物的正确应用有助于明确诊断, 避免漏诊、误诊; 有助于尽早进行有效治疗, 减少并发症; 有助于避免其他更昂贵的检查, 减少医疗资源的浪费, 节省相关费用。心脏标志物检测结果的解释应结合患者病理生理变化, 使其成为观察机体变化的重要手段。临床疾病的发展是致病因素和机体的防御-

修复机制之间的动态变化过程,标志物只是部分反映了这一变化。心脏标志物的应用并不能替代认真的临床观察、分析和判断。

5 心脏标志物用于诊断心肌损伤

5.1 对疑为急性冠状动脉综合征(ACS)或其他原因引起的心肌损伤病人应进行心肌损伤标志物的检测。

5.2 心肌肌钙蛋白(包括 cTn I 和 cTn T)是目前诊断心肌损伤、坏死时特异性最强和灵敏性较高的生物标志物,在 ACS 的危险分层中也有重要的临床应用价值。

5.3 cTn I 和 cTn T 的临床应用价值相同,没有必要同时检测。

5.4 在没有条件使用 cTn 时,可以采用 CK-MB(建议用 CK-MB 质量法)或总 CK 的检测方法。

5.5 不同的 cTn I 检测系统的参考区间不同,对同一标本的检测值可能会有明显差异,在比较不同检测系统的检测结果时应特别注意。

5.6 心肌损伤标志物检测出现如下结果之一时,应结合临床,考虑有心肌损伤、坏死:

- a) 发病后 24 h 内 cTn 检测值至少有一次超过参考范围上限值(第 99 百分位值);
- b) CK-MB 质量法检测值至少有两次超过特定的参考范围上限值(第 99 百分位值);
- c) 若没有条件检测 cTn 或未能使用 CK-MB 质量法时,总 CK 检测值超过特定的参考范围上限值两倍以上。

5.7 发病 6 h 以内的心肌损伤标志物中,肌红蛋白是目前较好的早期标志物。

5.8 在临床观察了解 MI 后有无再梗死或梗死区域有无扩大时,肌红蛋白或 CK-MB 是较好的标志物。

5.9 开展 cTn 检测后,在诊断 AMI 时应不再应用天冬氨酸氨基转移酶(aspartateaminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LD)及 β -羟丁酸脱氢酶(β -Hydroxybutyrate Dehydrogenase, HBD)等检测项目。

5.10 心电图已有 ST 段抬高和(或)出现病理性 Q 波的 ACS 患者,应立即采取必要的诊治措施,不必再等待心肌损伤标志物的检测结果。

5.11 血修饰白蛋白(IMA)检测出早期心肌缺血的临床灵敏度较高,但其临床特异性还需更多的临床研究证实。

5.12 过氧化物酶、CD40 配体、妊娠相关血浆蛋白 A 等在评价心肌缺血和 ACS 危险分层方面显示较好的价值,但其临床特异性还需更多的临床研究证实。

6 心脏标志物用于 ACS 危险分层

6.1 cTn 是较理想的危险分层标志物。对所有心电图检查无 ST 段抬高、临床疑似 ACS 的患者应进行 cTn 的测定。如果测定结果超过参考范围上限(第 99 百分位值)时,应考虑有发生猝死和其他心脏事件的危险。此类患者在就诊时及随后的观察中应进行系列的采血,检测 cTn。对大多数患者,如就诊时检测为阴性,则应分别于 6 h~9 h 和 12 h~24 h 内再采血检测 cTn。

6.2 检测 BNP 或 NT-proBNP 可用于对心电图检查无 ST 段抬高、临床疑似 ACS 的患者的危险分层。

6.3 高敏感法检测 C 反应蛋白(hs-CRP)也可用于疑似 ACS 患者的危险分层。临床治疗降低 hs-CRP 能否减少心脏事件发生尚无定论。

7 心脏标志物用于心力衰竭的诊治

7.1 检测 BNP 或 NT-proBNP 是诊断心力衰竭(HF)的重要依据之一。对临床表现为呼吸困难的患

者,检测 BNP 或 NT-proBNP 有助于心源性和非心源性呼吸困难的鉴别诊断。BNP 或 NT-proBNP 增高不等于都是心力衰竭;BNP 或 NT-proBNP 不高特别有助于排除左心收缩功能不全的诊断。BNP 或 NT-proBNP 在舒张期心功能不全中的应用价值有待进一步证实。

7.2 BNP 或 NT-proBNP 对心脏疾病诊治的临床应用价值相似,没必要同时检测。

7.3 有证据表明,在 MI 后左心收缩功能不全的患者中或有 HF 危险性(有 MI 史;糖尿病等)的患者中检测 BNP 或 NT-proBNP 有助于 HF 的早期发现或诊断。

7.4 在对 ACS 或 HF 患者进行危险分层和预后估计时,BNP 或 NT-proBNP 可提供有临床价值的信息。

7.5 在 BNP 或 NT-proBNP 的检测参考方法确立之前,检测值的单位应为 ng/L,不宜用 pmol/mL。

7.6 BNP 或 NT-proBNP 在预后评价和治疗指导等方面的应用仍需更多的临床实验证据支持。BNP 或 NT-proBNP 的生物变异约为 100%。在解释治疗后 BNP 或 NT-proBNP 测定值的变化时应考虑生物变异因素。许多因素(如:肥胖、肾小球滤过功能、甲状腺功能、应用雌性激素等)可影响 BNP 或 NT-proBNP 的水平,应分别建立上述人群无 HF 时的参考范围。BNP 在体外保存稳定性较差,加入精氨酸蛋白水解酶抑制剂或缓激肽抑制剂可减少降解,延长稳定保存时间。NT-proBNP 在体外较稳定。

8 hs-CRP 在心血管疾病中的应用

8.1 C 反应蛋白(CRP)是心血管炎症病变的生物标志物。个体的 CRP 基础水平和未来心血管病的发病关系密切。CRP 水平与一些传统用于评估心血管疾病危险性的指标(如年龄、吸烟、血胆固醇水平、血压、糖尿病等)没有直接关系。CRP 可增加血脂检查、代谢综合征和 Framingham 危险评分的预后价值。

8.2 由于健康人体内的 CRP 水平通常 <3 mg/L,因此,筛查应使用高敏感的检测方法(high sensitive CRP,hs-CRP),即检测方法应具有能检测到 ≤ 0.3 mg/L 的 CRP 的能力。

8.3 用于心血管疾病危险性评估时,hs-CRP <1.0 mg/L 为低危险性;1.0 mg/L~3.0 mg/L 为中度危险性, >3.0 mg/L 为高度危险性。如果 hs-CRP >10 mg/L,表明可能存在其他炎症,应在其他炎症控制以后重新采集标本检测。

8.4 检测 hs-CRP 宜进行两次(最好间隔两周),取平均值作为观测的基础。

9 心脏标志物的联合应用

许多心脏标志物不仅在心肌损伤时出现异常,而且在 HF 等其他心脏疾病时也出现异常,即某一心脏标志物并不仅仅在某一心脏疾病状态时才有异常变化,而一种心脏疾病状态时常常几种心脏标志物先后都有异常变化,并且分别从不同侧面反映了心脏组织损伤或功能改变的情况。

心脏标志物合理的联合应用有助于早期发现心脏疾病(ACS、HF 等)的患者,使病人得到早期诊断和早期治疗;有助于监测病情;有助于估计患者的预后;有利于提高心脏标志物临床应用的灵敏性和特异性。

10 心脏标志物的实验室检测

10.1 分析前信息

10.1.1 标本准备应注意以下信息:

- a) 不同材料容器的影响(例如:检测 BNP 的标本容器宜为塑料的而不是玻璃的);
- b) 真空采血管分离胶的影响;

- c) 不同抗凝剂的影响；
- d) 保存时间和保存温度对标本的影响；
- e) BNP 和 NT-proBNP 的体外稳定性。

10.1.2 检测方法应注意以下信息：

- a) 抗体的识别位点；
- b) 与其他心脏标志物的交叉反应；
- c) 干扰因素(如：嗜异性抗体、类风湿因子、人抗鼠抗体等)；
- d) 不同的校准品及其定值方法；
- e) 可报告范围；
- f) 稀释方式等。

10.2 标本采集时间

标本采集时间见表 1。

表 1 疑为 ACS 病人检测心肌损伤标志物标本采集时间

标志物	入院即刻	2 h~4 h	6 h~9 h	12 h~24 h
早期标志物(<6 h)	√	√	√	√ ^a
确定标志物(<9 h)	√	√	√	√ ^a
^a 可选择使用。				

10.3 检测标准化

10.3.1 cTnI 不同检测系统之间的测定值可能存在差别,临床应用时应充分注意。

10.3.2 在评价 BNP 或 NT-proBNP 不同检测方法之间测定值的一致性时,应采用患者的样品进行分析比较。分析比较时应按照 NCCLS EP-9 等相关文件的要求,比对标本应涵盖各种浓度。不同 BNP 试剂盒在 100 ng/L 附近检测值的一致性非常重要。在多中心合作进行 HF 诊断治疗或危险性分类临床试验时,这一点尤为重要。检测 hs-CRP 时应采用可溯源到 CRM470 的校正品。评价不同检测方法之间测定值的一致性时,应采用患者的样品进行分析比较。分析比较时应按照美国临床和实验室标准化协会(clinical and laboratory standards institute,CLSI)的相关文件要求,检测范围包括各种浓度。

10.4 检测精密性

10.4.1 心脏标志物的检测不精密度(CV)要求是在参考区间上限值(对 cTn 应是第 99 百分位值)的 CV 应 $\leq 10\%$ 。

10.4.2 若 cTn 测定方法在参考范围上限值(第 99 百分位值)的 CV 达不到 $\leq 10\%$ 的要求,应选用能达到 CV $\leq 10\%$ 的最低检测值作为临床判断值来诊断有无心肌损伤。

10.4.3 BNP 或 NT-proBNP 用于心衰[根据纽约心脏学会(HYHA)分类]分级时,其判断值的 CV 应达到 $\leq 10\%$ 。

10.5 参考区间

10.5.1 诊断心肌损伤的 cTnI、cTnT、CK-MB mass 以及肌红蛋白检测结果判断值应采用健康人群的参考区间上限值(第 99 百分位值);参考区间可因性别不同而异。

10.5.2 BNP 或 NT-proBNP 参考区间上限(第 95 百分位值或第 97.7 百分位值)因年龄(每 10 岁一组)

和性别不同而异。hs-CRP 的参考区间因性别不同而异。在检测标准化实现之前,不同分析系统应分别确立不同的参考区间上限值。不同人群应分别确立不同的参考区间上限值。

10.6 判断值

10.6.1 在临床使用心脏标志物(cTnI 或 cTnT;BNP 或 NT-proBNP)时,应按照 ROC 曲线评价使用价值并建立合适的判断值。

10.6.2 应用与 HYHA 分级相关的 BNP 或 NT-proBNP 的判断值可以有助于 HF 的诊断以及了解 HF 的严重程度。

10.7 检测周转时间

心脏标志物急诊检测的 TAT 应达到 <60 min。

10.8 中心化或 POCT 的检测方式

中心化检测或 POCT 的方式都可以采用。在急诊检测 TAT 不能达到 <60 min 的要求时,应考虑采用 POCT 方式,以满足临床对检测速度的要求。POCT 的检测操作应遵从生产商的要求。非检验专业的操作人员应接受严格的应用培训。采用 POCT 检测时,应采用定量分析方法。POCT 检测结果与中心化检测方法之间的偏倚应 $\leq 20\%$ 。采用非定量分析的 POCT 检测后,标本应再进行定量检测。

10.9 检测质量

开展心脏标志物检测的实验室应注重检测质量。检测时每天应至少检测一次质控标本。

参 考 文 献

- [1] 潘柏申,杨振华,吴健民.冠状动脉疾病和心力衰竭时心脏标志物临床检测应用建议.中华检验医学杂志.2006;29:774-778
- [2] Bozkurt B, Mann DL. Use of biomarkers in the management of heart failure. *Circulation*, 2003;107:1231-1233
- [3] Christenson RH, Apple FS, Cannon CP, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guideline. Biomarkers of acute coronary syndromes and heart failure. AACC Press. 2007. Washington DC
- [4] 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 Am Coll Cardiol*, 2000;36:959-969
- [5] Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*, 2000;102:1216-20
- [6] Apple FS, Wu AH. Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. *Clin Chem* 2001;47:377-9
- [7] Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS. 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. *Am Heart J*, 2002;144:981-6
- [8] ACC/AHA Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2002;106:1893-1900
- [9] Apple FS, Wu AHB, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*, 2005;51:810-824
- [10] Richards AMark, Frampton CM. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide-universal marker of cardiovascular risk? *Circulation*, 2005;112:9-11
- [11] Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-STelevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:1264-72
- [12] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, 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. *Circulation*, 2003;107:499-511
- [13] Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Society of Cardiology. *Euro Heart J*, 2001,22:1527-1560
- [14] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*, 2005,112:e154-e235
- [15] Pearson TA, Mensah GA, Hong Y, et al. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to Clinical and Public Health Practice: Overview. *Circulation*, 2004;110:e543- e544

- [16] Myers GL, Rifai N, Tracy RP, et al. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a report from the laboratory science discussion group. *Circulation*, 2004; 110: e545- e549
- [17] Smith SC, Anderson JL, Cannon RO III, et al. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a report from the clinical science discussion group. *Circulation*, 2004; 110: e550-e553
- [18] Fortmann SP, Ford E, Criqui MH, et al. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a report from the population science discussion group et al. *Circulation*, 2004; 110: e554-e559 et al.
- [19] Biasucci LM. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. Clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation*, 2004; 110: e560-e567
- [20] Wilson PWF. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. Ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients: a background paper. *Circulation*, 2004; 110: e568-e571
- [21] Roberts WL. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. Laboratory tests available to assess inflammation: performance and standardization. a background paper. *Circulation*, 2004; 110: e572- e578
- [22] Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes—Moving toward a multimarker strategy. *Circulation*, 2003; 108: 250-252
- [23] Apple FS. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clin Chem*, 1999; 45: 18-20
- [24] Alpert JS. Defining myocardial infarction: “Will the real myocardial infarction please stand up?” *Am Heart J*, 2003; 146: 377-379
- [25] Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, 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. *Clin Chem*, 2003; 49: 1331-1336
- [26] Wu AH, 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. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 628-631
- [27] Yeo KTJ, Wu AHB, Apple FS, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta*, 2003; 338: 107-115
- [28] Panteghini M, Pagani F, Yeo KTJ, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem*, 2004; 50: 327-332
- [29] Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patient with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2004, 109: 580-586
- [30] Albert MA, Glynn RJ, 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). *Am J Cardiol*, 2004, 93: 1238-1242
- [31] Clerico A, Prontera C, Emdin M, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of

immunometric assays for the measurement of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) and N-Terminal proBNP. *Clin Chem*, 2005;51:445-447

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

[33] Panteghini M. Standardization of cardiac troponin I measurements: the way forward? *Clin Chem*, 2005;51:1594-1597
