

心肌损伤标志物的临床应用： CK-MB mass生化平台快速检测

南方医科大学第五附属医院

曾方银

zengfy@126.com

目录

01

● **冠心病定义及心肌损伤标志物的发展变迁**

02

● **CK-MBI临床诊断价值及其面临的问题**

03

● **北京九强CK-MB mass试剂盒性能特点介绍**

04

● **心肌损伤标志物实验室检测项目**



第一部分

冠心病定义及心肌损伤标志物的发展变迁

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CAD)

CAD

定义

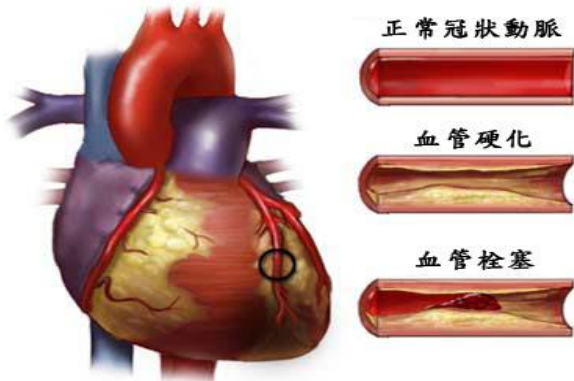
冠状动脉血管发生**动脉粥样硬化(AS)**病变而引起血管腔狭窄或阻塞，造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。

世界卫生组织分类

- ★无症状心肌缺血(隐匿性冠心病)
- ★心绞痛
- ★心肌梗死
- ★缺血性心力衰竭(缺血性心脏病)
- ★猝死

临床分类

- ★稳定性冠心病(SCAD)
- ★**急性冠状动脉综合征(ACS)**



急性冠状动脉综合征(ACS)

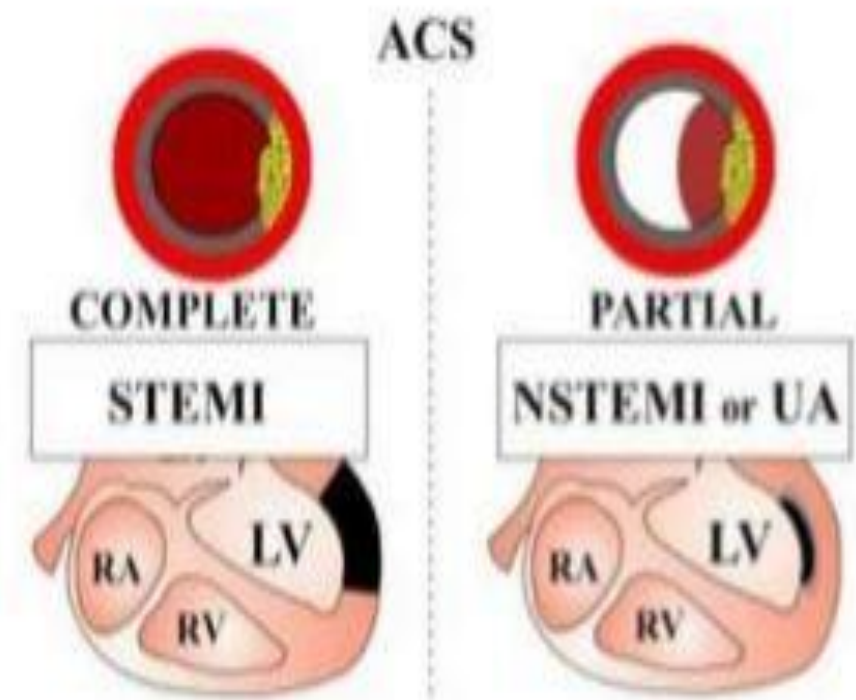
定义

一组以**急性心肌缺血**症状为主要表现的冠状动脉疾病的总称

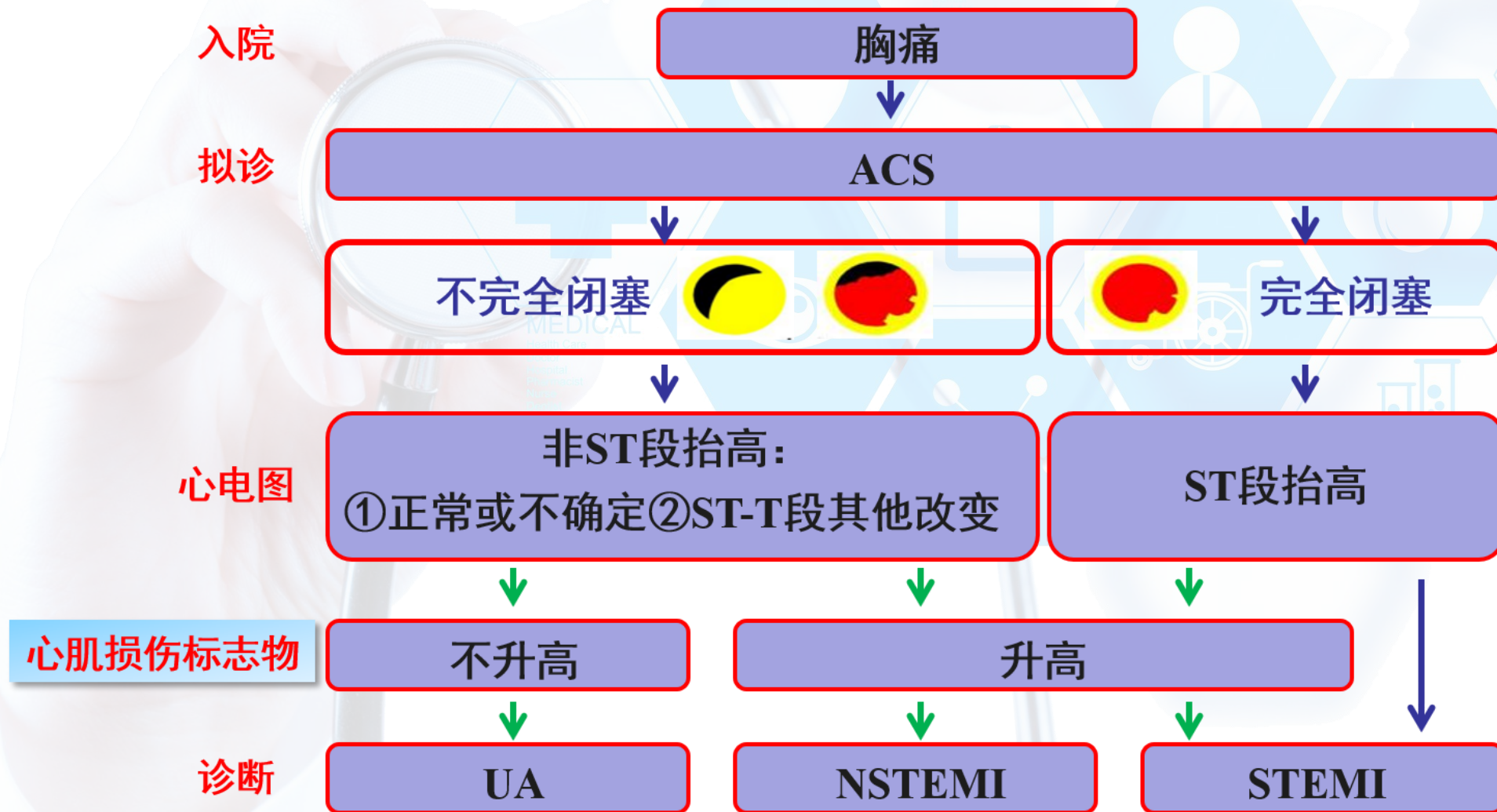
分类

- ★不稳定型心绞痛(UA)
- ★非ST段抬高**心肌梗死**(NSTEMI)
- ★ST段抬高**心肌梗死**(STEMI)

Health Care
Doctor
Hospital
Pharmacist
Nurse
Patient
Physician
Surgery
MEDICAL

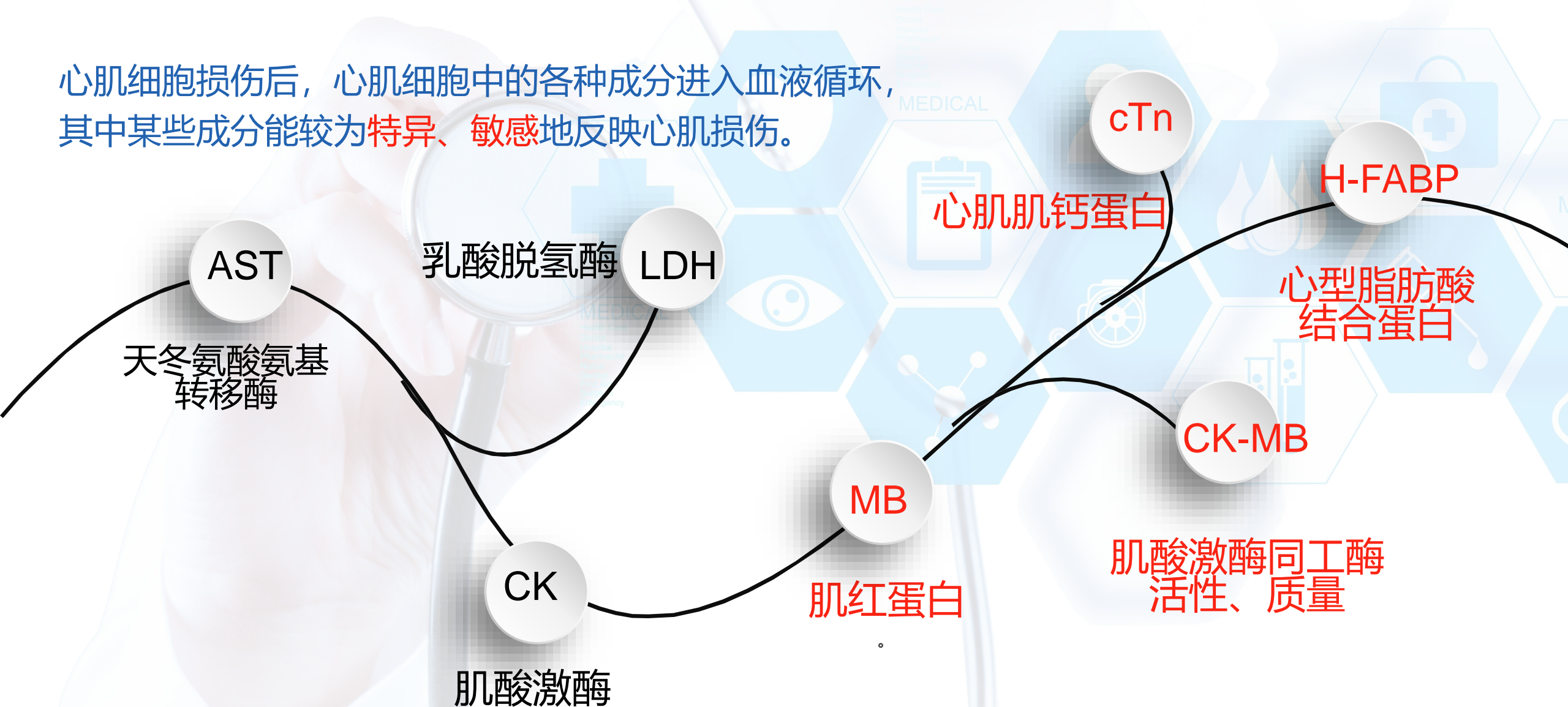


ACS的临床诊断流程

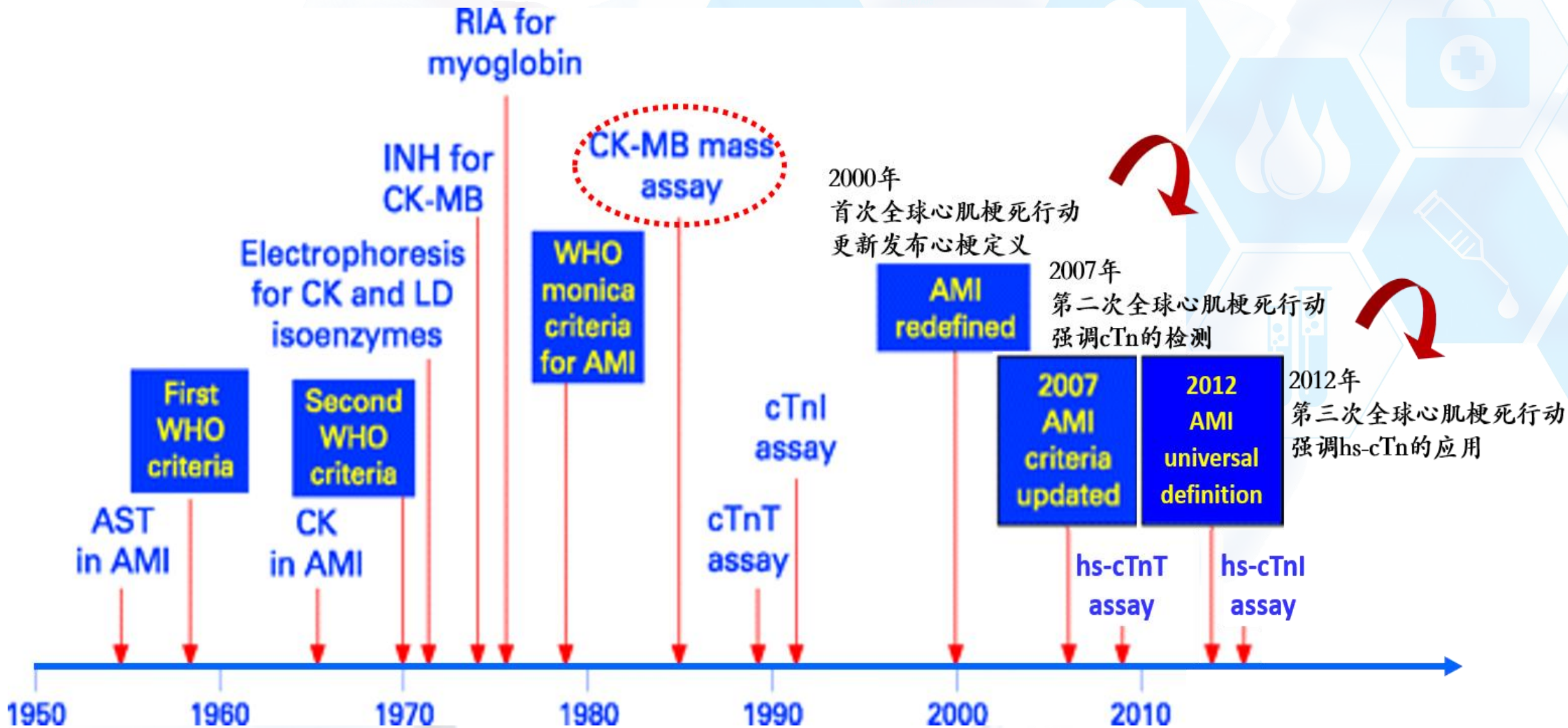


心肌损伤标志物

心肌细胞损伤后，心肌细胞中的各种成分进入血液循环，其中某些成分能较为**特异、敏感**地反映心肌损伤。



心肌损伤标志物的演变



心肌损伤标志物

心肌细胞损伤后，心肌细胞中的各种成分进入血液循环，其中某些成分能较为**特异、敏感**地反映心肌损伤。

AST

心肌酶谱

传统的心肌酶谱：

AST、LDH、CK

乳酸脱氢酶 LDH

肌红蛋白 (Myo)

cTn

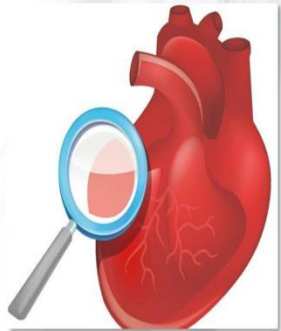
发病两小时后开始升高，为最佳早期标志物。

局限性：

- ◆ 敏感性高，但不具有心肌特异性
- ◆ 血液中消失快，诊断窗口期最短
- ◆ 不能单独作为确诊依据，可用于心梗的早期排除诊断

局限性：

- ◆ 既不敏感，也不特异
- ◆ 既不能确诊，也不能排除诊断
- ◆ 误诊和漏诊率高
- ◆ 不能单独作为确诊依据，国内外指南均已淘汰



心肌损伤标志物

心肌细胞损伤后，心肌细胞中的各种成分进入血液循环，其中某些成分能较为**特异、敏感**地反映心肌损伤。

cTn

CK-MB作为ACS标志物的优缺点

优点

- 快速、经济、有效，是当今应用最广的心肌损伤标志物
- 其浓度与梗死面积有一定相关，可大致判断梗死范围
- 能测定心肌再梗死、判断再灌注

缺点

- 特异性较差，损伤相区别
- 早期诊断阳性率低
- 诊断时间窗窄
- 对心肌微小损伤不敏感

cTn作为ACS标志物的优缺点

优点

- cTn仅存在于心肌细胞中，cTnI在骨骼肌受损时无交叉反应，特异性高
- 检测灵敏度极高，可用于心肌微小损伤的诊断

缺点

- CFDA认证的几种测定cTnI的方法没有标准化，不同方法cTnI的绝对值可相差3~4倍
- 在心肌梗死早期（0~6 h）其敏感度仅25%，不及肌红蛋白，后者敏感度为50%
- 由于cTnI有较长的半衰期，不适合用于诊断再梗死

“心梗三联”

ACS生物标志物特性

生物标志物	分子量* (g/mol)	特异性	灵敏性	开始 升高时间	持续时间
① Myo	18000	无	+++	1~3h	12~24h
② CK-MB mass	85000	+++	+++	3~4h	24~36h
cTnI	23500	++++	++++	4~6h	4~7d
③ cTnT	37000	++++	++++	3~4h	10~14d

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.

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

建议 心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)(包括 cTn I 和 cTnT)是目前诊断心肌损伤、坏死时特异度最强和敏感度较高的生物标志物,在 ACS 的危险分层中也有重要的临床应用价值。

建议 cTn I 和 cTnT 的临床应用价值相同,没有必要同时检测。

建议 在不具备条件检测 cTn 时,可以采用检测肌酸激酶 MB 同工酶(CK-MB, 建议用 CK-MB 质量法)或总肌酸激酶(CK)的方法。

· 774 ·

中华检验医学杂志 2006 年 9 月第 29 卷第 9 期 Chin J Lab Med, September 2006, Vol 29, No. 9

· 标准与规范 ·

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

中华医学会检验分会 卫生部全国临床检验标准委员会临床应用准则专家委员会
卫生部临床检验中心 中华检验医学杂志编辑委员会



中华检验医学杂志, 2006, 29(9): 774-778

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

目前,检测 cTn I 的试剂、方法很多,并得到广泛应用。各种 cTn I 分析方法测定结果之间存在明显差异,最大可达 100 倍左右。

建议 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。

建议 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。

以上为 I 级建议。

CK-MB有助于临床观察有无再梗死或心梗的再扩大

· 774 ·

中华检验医学杂志 2006 年 9 月第 29 卷第 9 期 Chin J Lab Med, September 2006, Vol 29, No. 9

· 标准与规范 ·

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

中华医学会检验分会 卫生部全国临床检验标准委员会临床应用准则专家委员会
卫生部临床检验中心 中华检验医学杂志编辑委员会



中华检验医学杂志, 2006, 29(9): 774-778

急性非创伤性胸痛生物标志物联合检测专家共识

2.2.2 应用指征

(1) 早期诊断

CK-MB 对判断心肌坏死也有较高的特异性。如果没有条件检测 cTn，采用 CK-MB 作为最佳替换指标。溶栓治疗后梗死相关动脉开通时 CK-MB 峰值前移（14 h 以内）。由于检测窗口期相对较短，CK-MB 测定也适于诊断再发心肌梗死。

(2) 危险分层及预后判断

如检测到 CK-MB 升高则预示着心肌坏死，是 ACS 患者评估中的重要预后指标。尤其是 NSTEMI-ACS 患者，入院后 CK-MB 浓度与 30 d 病死率呈正相关性，CK-MB 浓度低于参考范围上限者 30 d 病死率为 1.8%，浓度为参考范围上限 1~2 倍者为 3.3%，而浓度大于参考范围上限 10 倍者为 8.3%。

2.2.3 诊断临界值 CK-MB 的诊断界值定义为性别特异参考人群的第 99 百分位数。

2.2.4 鉴别诊断 CK-MB 升高还可见于皮肤炎、肌肉劳损、肾功能不全等患者。

· 940 ·

中华急诊医学杂志 2015 年 9 月第 24 卷第 9 期 Chin J Emerg Med, September 2015, Vol. 24, No. 9

· 专家共识 ·

急性非创伤性胸痛生物标志物联合检测专家共识

急性非创伤性胸痛生物标志物联合检测专家共识组

CK-MB有助于诊断再梗死和评估ACS的预后

中华急诊医学杂志, 2015, 24(9): 940-51

非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南

中华心血管病杂志 2017 年 5 月第 45 卷第 5 期 Chin J Cardiol, May 2017, Vol. 45 No. 5

· 359 ·

· 指南与共识 ·

2. 生物标志物:cTn 是 NSTEMI-ACS 最敏感和最特异的生物标志物,也是诊断和危险分层的重要依据之一。cTn 增高或增高后降低,并至少有 1 次数值超过正常上限,提示心肌损伤坏死。cTn 升高也见于以胸痛为表现的主动脉夹层和急性肺栓塞、非冠状动脉性心肌损伤(例如慢性和急性肾功能不全、严重心动过速和过缓、严重心力衰竭、心肌炎、卒中、骨骼肌损伤及甲状腺机能减低等),应注意鉴别。

与 cTn 比较,肌酸激酶同工酶在心肌梗死后迅速下降,因此对判断心肌损伤的时间和诊断早期再梗死,可提供补充价值。与标准 cTn 检测相比,高敏肌钙蛋白(high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTn)检测对于急性心肌梗死有较高的预测价值,可减少“肌钙蛋白盲区”时间,更早地检测急性心肌梗死;hs-cTn 应作为心肌细胞损伤的量化指标(hs-cTn 水平越高,心肌梗死的可能性越大)。建议进行 hs-cTn 检测并在 60 min 内获得结果(I, A)。

非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 诊断和治疗指南(2016)

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



CK-MB有助于判断心肌损伤的时间和诊断早期再梗死

中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376



第二部分

CK-MB的临床价值 及面临的问题

CK-MB的临床价值

不具备条件检测cTn时，可以采用检测**CK-MB**或**CK**的方法

CK-MB有助于临床观察有无再梗死或心梗的再扩大

01

指南与共识

03

CK-MB有助于诊断再梗死和评估**ACS**的预后

CK-MB有助于判断心肌损伤的时间和诊断早期再梗死

04

肌激酶同工酶 (CK-MB)

肌酸激酶 (CK) 是一个与细胞内能量运转、肌肉收缩、ATP再生有直接关系的重要激酶

可分成三种同工酶，即CK-BB、CK-MB、CK-MM

CK-BB大多存在于脑中，CK-MM在骨骼肌中占 90%

CK-MB则以心肌含量最多，有较高的特异性；发病后4~6小时上升，24小时达到最高点，3天内可回复正常

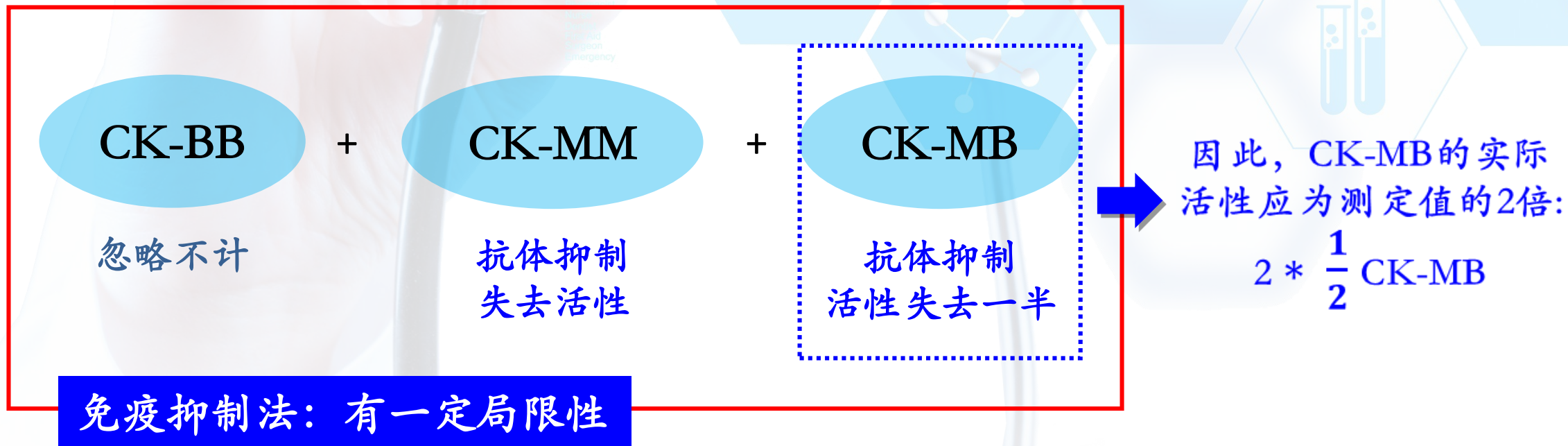
问题：临床出现
CK-MB>CK

检测方法

CK-MB方法学特异性：活性测定

➤ CK-MB活性检测：单位为U/L

- 原理：建立在忽略CK-BB的基础上，即用抗CKM单体的抗体将M亚基完全抑制
- 但若存在CK-BB会使结果偏高，即测定的CK-MB活性 = $2 * (\frac{1}{2} \text{CK-MB} + \text{CK-BB})$



克服局限性

CK-MB方法学特异性：质量测定

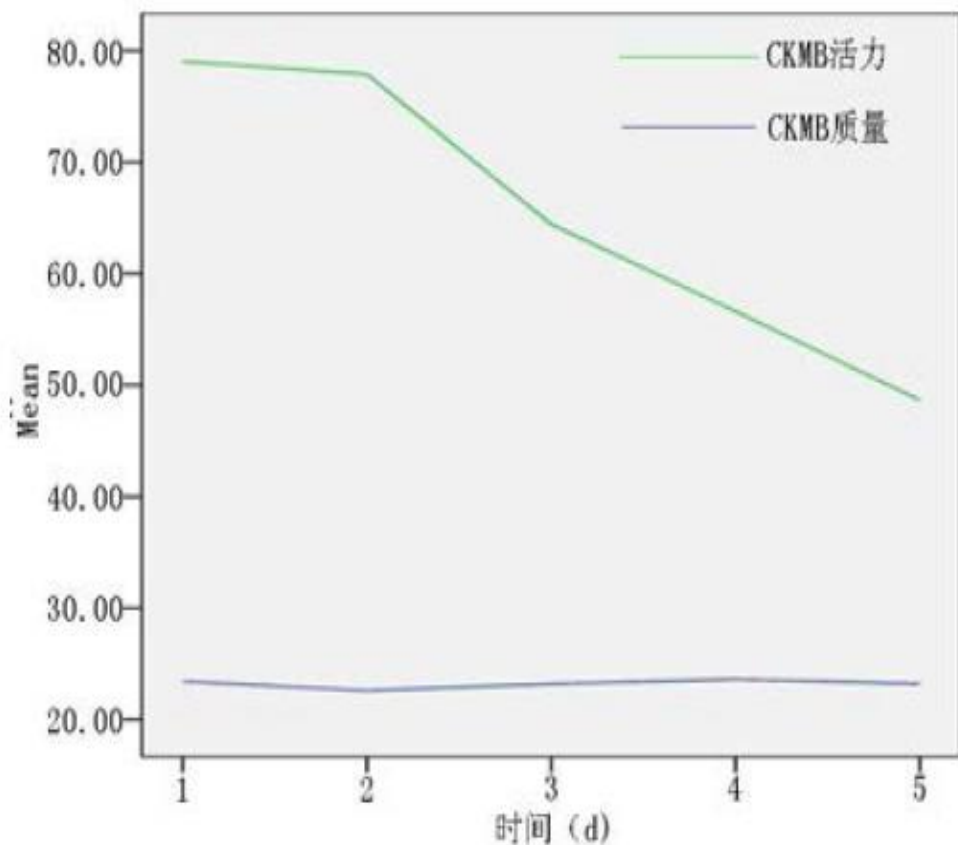


图2 CKMB 质量和活力在室温下的变化趋势

➤ CK-MB质量：单位为ng/ml

- 建立在**单克隆抗体**直接识别**CK-MB**的基础上
(不识别CK-BB与CK-MM)
- 抗体的特异性决定了其不受**CK-BB**、**巨CK**以及腺苷酸激酶的干扰

化学发光免疫分析：技术优势明显

北京九强CK-MB mass检测试剂盒

国内首家生化平台检测CK-MB mass

**在精密度、灵敏度、特异度、线性范围、稳定性及与罗氏化学发光法测定值相关性等方面
均能满足临床应用需求**

精密度



灵敏度



特异度



线性



稳定性





第三部分

北京九强CK-MB mass
检测试剂的性能特点



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

· 774 ·

中华检验医学杂志 2006 年 9 月第 29 卷第 9 期 Chin J Lab Med, September 2006, Vol 29, No. 9

· 标准与规范 ·

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

中华医学会检验分会 卫生部全国临床检验标准委员会临床应用准则专家委员会
卫生部临床检验中心 中华检验医学杂志编辑委员会



要求心脏标志物(cTnI 或 cTnT、CK-MB mass、BNP 或 NT-proBNP)检测不精密度的变异系数(CV)是:在不同性别、不同年龄、不同种族的参考值范围上限(对 cTn 应是第 99 百分位值)的 CV 应 \leq 10%。

中华检验医学杂志, 2006, 29(9): 774-778

北京九强CK-MB mass试剂性能指标

灵敏度	空白限(LOB)=0.015 ng/ml
	检测限(LOD)=0.58 ng/ml
	最低定量限(LOQ)=1.75 ng/ml

精密度	低浓度质控		
	天数	I	15
批均值标准差	A	0.25	
日均值标准差	B	0.47	
总均值 mean	X	9.52	
			CV
重复性 Repeatability	Sr	0.223	2.34%
批间精密度 Between-run	Srr	0.159	1.67%
日间精密度 Between-day	Sdd	0.425	4.47%
室内精密度 Within-laboratory	S _T	0.506	5.31%

精密度	高浓度质控		
	天数	I	15
批均值标准差	A	0.25	
日均值标准差	B	0.47	
总均值 mean	X	26.54	
			CV
重复性 Repeatability	Sr	0.253	0.95%
批间精密度 Between-run	Srr	0.174	0.66%
日间精密度 Between-day	Sdd	0.431	1.62%
室内精密度 Within-laboratory	S _T	0.529	1.99%

北京九强CK-MB mass试剂性能指标

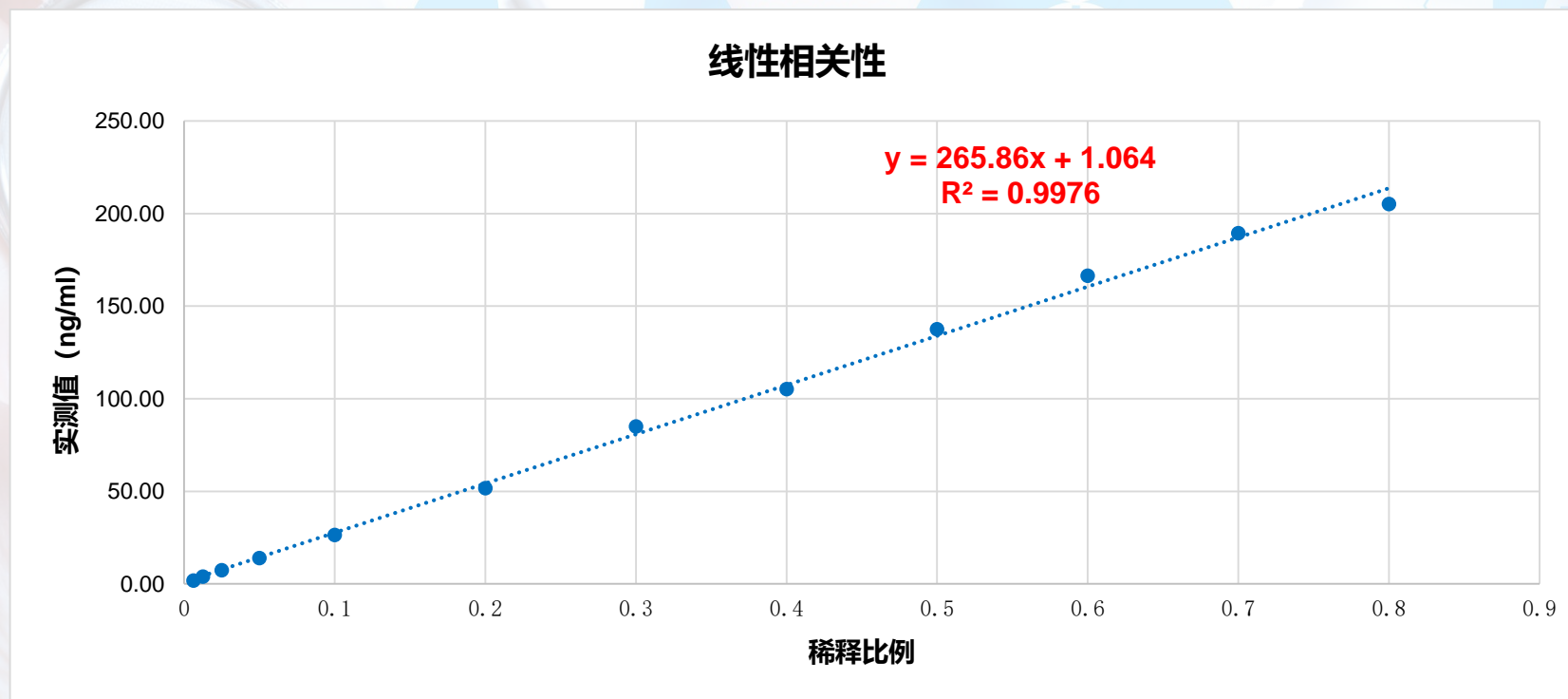
抗干扰性（特异度）

样本水平	干扰物浓度	九强自研试剂				
		测试1	测试2	测试3	均值	回收率 (%)
9.0ng/ml	基础血清	9.22	8.81	9.22	9.08	100.04%
	CK-MM 500ng/ml	8.89	8.74	8.58	8.74	96.22%
	CK-MM 250ng/ml	8.29	8.58	8.40	8.42	92.77%
	CK-MM 50ng/ml	8.42	9.04	8.58	8.68	95.59%
	CK-BB 100ng/ml	8.89	8.55	8.97	8.80	96.95%
	CK-BB 50ng/ml	8.71	8.63	8.71	8.68	95.63%
	CK-BB 25ng/ml	8.50	8.53	8.63	8.55	94.20%
25.5ng/ml	基础血清	26.17	25.01	25.34	25.51	100.00%
	CK-MM 500ng/ml	25.42	24.99	25.44	25.28	99.11%
	CK-MM 250ng/ml	26.05	25.79	25.38	25.74	100.90%
	CK-MM 50ng/ml	25.24	25.44	26.05	25.58	100.26%
	CK-BB 100ng/ml	25.30	25.42	25.48	25.40	99.57%
	CK-BB 50ng/ml	25.32	25.87	25.48	25.56	100.18%
	CK-BB 25ng/ml	25.56	25.74	25.89	25.73	100.86%

北京九强CK-MB mass试剂性能指标

Health Care
Dental
Hospital
Pharmacy
Pharmacy
Pharmacy
Pharmacy
Pharmacy
MEDICAL

试剂线性范围



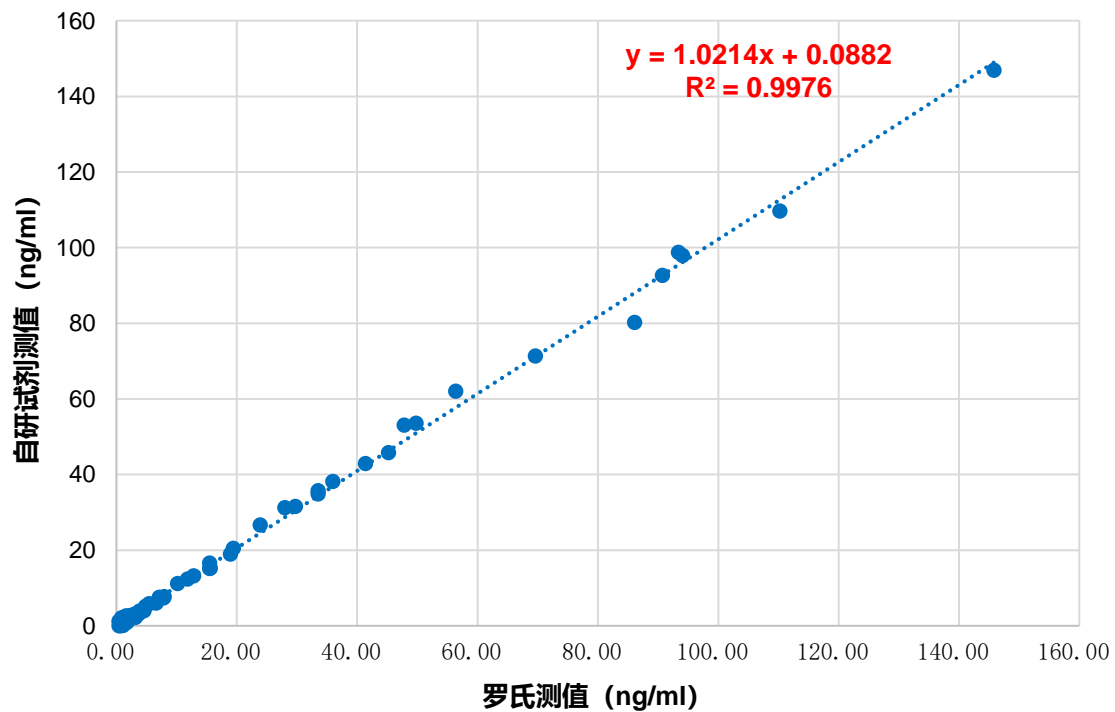
在7~210 ng/ml线性相关性 R^2 为：0.9976

在1.0~6 ng/ml范围内，绝对偏差小于1 ng/ml

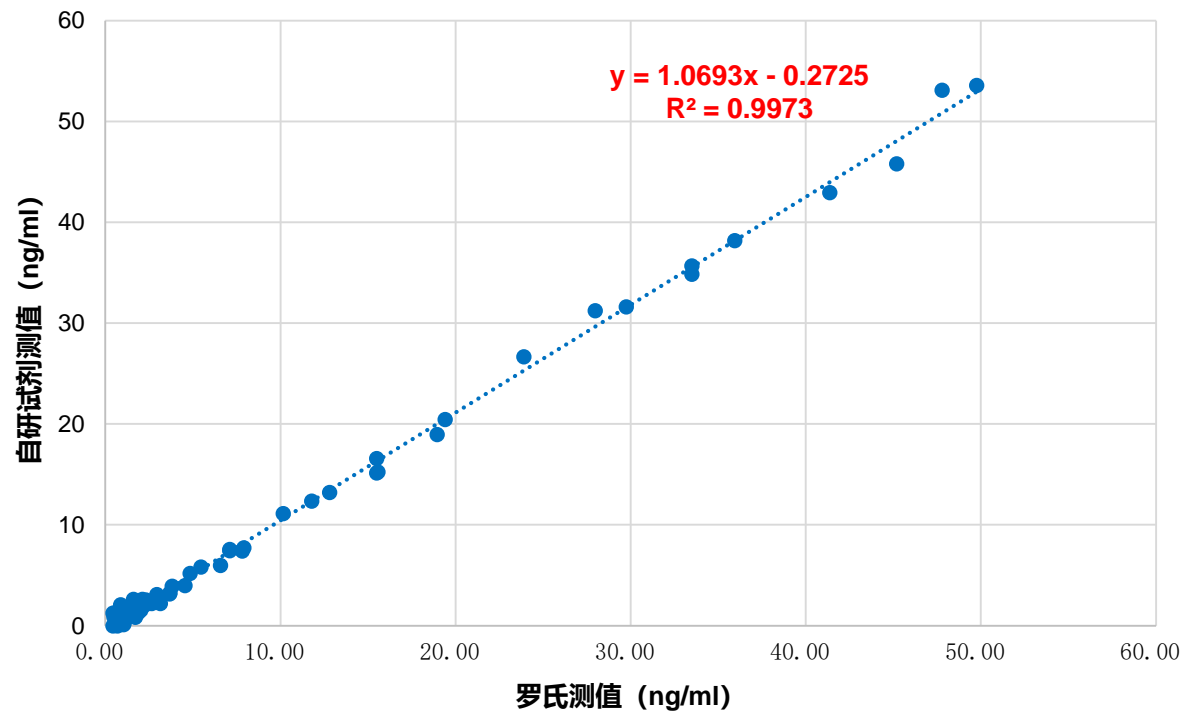
北京九强CK-MB mass试剂性能指标

与罗氏化学发光法测定值相关性（准确性）

自研试剂测值与罗氏测值对比



自研试剂50 ng/ml以内样本与罗氏对值



医学决定水平为5.0 ng/ml处的相对偏差<5%

北京九强CK-MB mass试剂性能指标

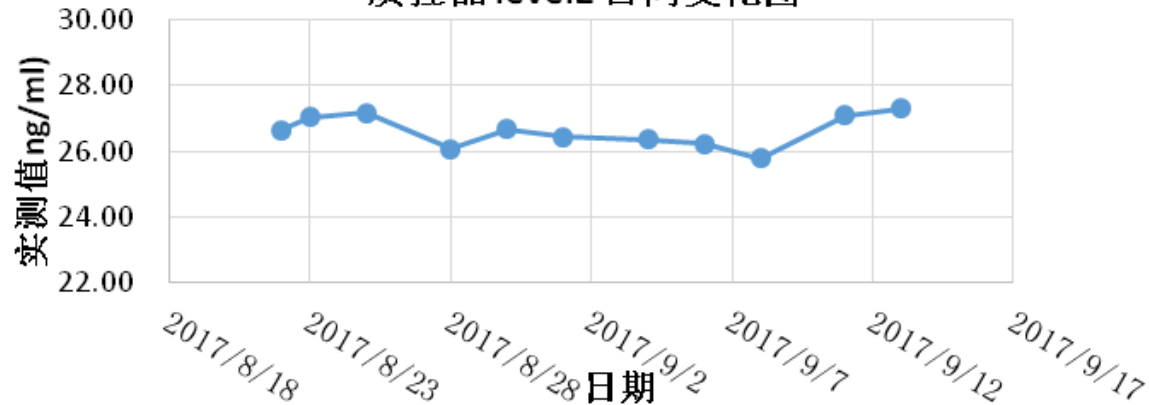
稳定性

日期	level 1				level 2			
	1	2	3	平均值	1	2	3	平均值
2017/8/22	9.64	9.33	9.33	9.43	26.77	26.23	26.94	26.65
2017/8/23	9.27	9.42	9.51	9.40	26.86	27.54	26.66	27.02
2017/8/25	9.15	9.15	9.24	9.18	27.55	27.01	26.93	27.16
2017/8/28	9.00	9.20	9.00	9.07	25.92	25.92	26.39	26.08
2017/8/30	9.38	9.25	9.51	9.38	26.94	26.52	26.56	26.67
2017/9/1	9.62	9.38	9.42	9.47	26.37	26.85	26.08	26.43
2017/9/4	9.20	8.92	9.00	9.04	26.43	26.59	26.08	26.37
2017/9/6	9.00	8.78	9.85	9.21	26.19	26.54	25.92	26.22
2017/9/8	8.81	9.27	8.96	9.01	25.99	25.61	25.77	25.79
2017/9/11	9.03	9.44	8.89	9.12	27.25	27.1	26.94	27.10
2017/9/13	9.90	9.62	9.29	9.60	27.32	27.01	27.55	27.29
mean	9.27				26.62			
sd	0.28				0.54			
CV(%)	3.04%				2.02%			

质控品 level 1 日间变化图



质控品 level 2 日间变化图



北京九强CK-MB mass检测试剂盒

国内首家生化平台检测CK-MB mass

精密度



灵敏度



特异性



线性



稳定性



与化学发光检测平台相比，准确性有保证的同时：

- ① 检测简便、提高生化平台心肌损伤的特异性
- ② 检测速度快、通量高
- ③ 检测成本低
- ④ 检测平台适用于生化，有利于各级别的医疗机构开展

生化平台上的心肌组合：**CK+CK-MB mass**

CK-MB组织分布特异性的判断



CK-MB质量/总CK
比值

>2.5%，有利于提高
心肌损伤诊断特异性



CK-MB活性
/总CK比值

CK-MB升高且比值处于
4%~30%，提示心肌损伤；

<4%，一般没有心肌损伤；

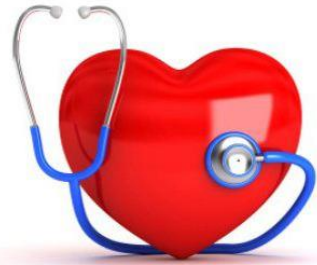
>30%，可能有CK-BB、
巨CK、溶血等干扰因素存在



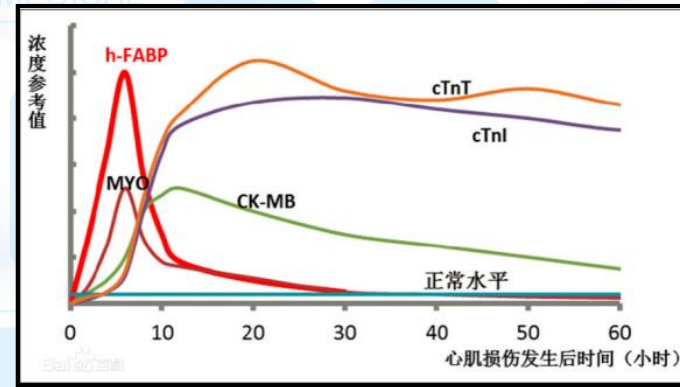
第四部分

心肌损伤标志物
实验室检测其他项目

北京九强心肌损伤标志物实验室检测菜单一览



- hs-CRP
- MPO



- CK-MB
- cTnT/I
- MYO

危险因
素评估

- 16项血脂检测菜单组合

独立预
测因子

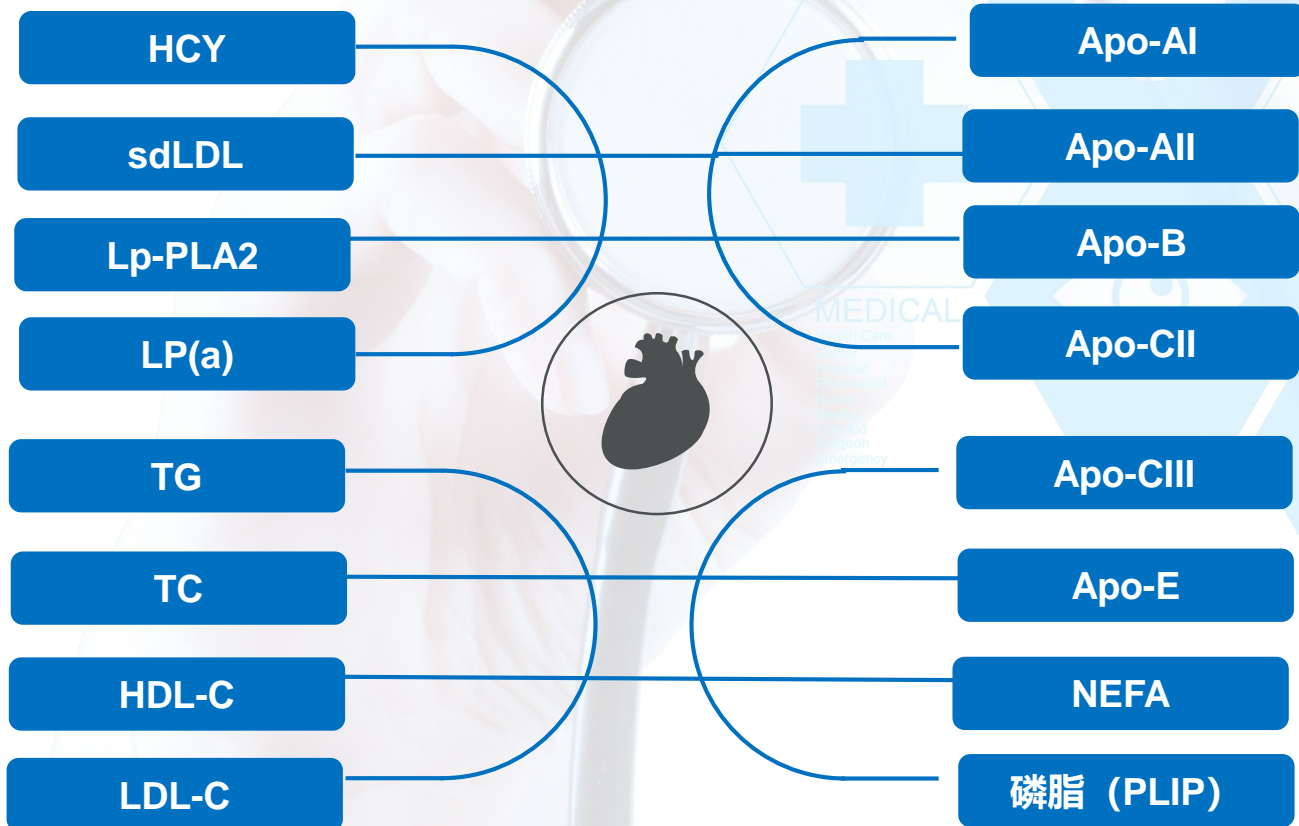
早期缺
血损伤

- IMA
- h-FABP

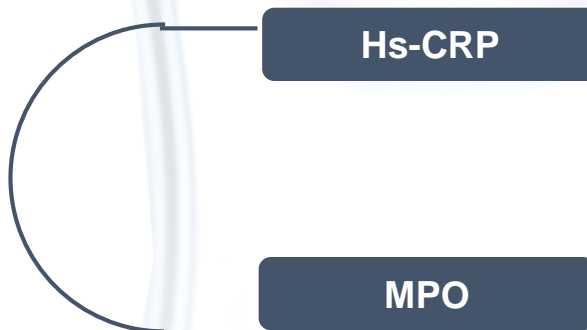
心肌
损伤

ASCVD事件危险因素和预测因子的检测

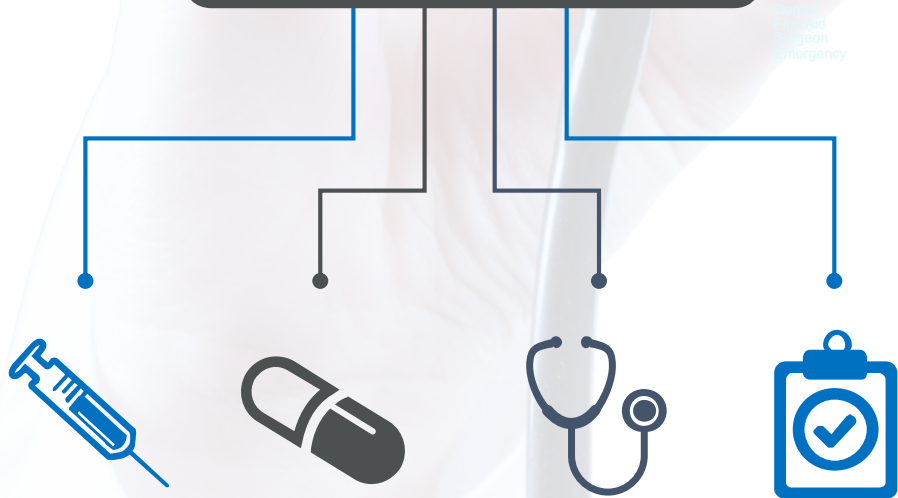
国内最全血脂项目检测菜单(16项)——ASCVD危险因素



炎症评价指标——ASCVD预测因子



小结



目前尚有约一半实验室仍使用CK-MB免疫抑制法活性单位检测
九强生化平台检测CK-MB mass各项性能指标均能满足临床用户需求
与化学发光性能相当，将快速推动CK-MB活性检测向CK-MB mass检测替换

九强基于生化平台建立起完整的心肌损伤标志物实验室检测菜单，
将大大提高临床实验室检测效率，降低检测成本，最终降低CVD事件发生率

The image features a doctor in a white lab coat, whose hands are clasped together in a gesture of care or support. The background is a soft-focus clinical setting. A semi-transparent blue rectangular overlay is positioned on the right side of the image, containing the Chinese text '感谢聆听' (Thank you for listening) in a bold, white, sans-serif font. On the left side, there are several white plus signs of varying sizes and a circular icon with a white heart and a blue ECG line. The overall color palette is light blue and white, conveying a sense of trust and medical professionalism.

感谢聆听

北京九强CK-MB mass检测试剂盒

国内首家生化平台检测CK-MB mass

精密度



灵敏度



特异度



线性



稳定性



与化学发光检测平台相比，准确性有保证的同时：

- ① 检测简便、提高生化平台心肌损伤的特异性
- ② 检测速度快、通量高
- ③ 检测成本低
- ④ 检测平台适用于生化，有利于各级别的医疗机构开展

生化平台上的心肌组合：**CK+CK-MB mass**