

国家级继续医学教育项目  
“全国临床生化质量管理技术与新进展  
-质量管理与心血管疾病检验专题”

# 培训班讲义



广东省中西医结合学会

广东省中医药学会

广东省临床检验中心

广东省中医院

2017. 05 广州



# 目 录

1. 常见心血管疾病检验项目的校准原理、特点与注意事项	1
2. 心血管疾病检验项目标准化与一致化	7
3. 追根溯源 启迪优化——RASI 的基础地位和临床意义	15
4. 高血压检验项目的临床应用于结果审核案例分析	21
5. 高敏肌钙蛋白的方法学评价	27
6. 化学发光仪校准要求及注意事项	30
7. 心脑血管检验项目的方法学评价	36
8. 心肌炎诊疗思路及病例分享	45
9. 心血管肿瘤学：癌症治疗相关心脏毒性的定义，机制，诊断 和治疗策略	53
10. 血脂异常	62
11. 血脂检验项目的临床应用与结果审核案例分析	73
12. 心血管疾病实验室检测新进展及临床应用	79
13. 感染性心内膜炎	89
14. 心律失常的临床与诊断	95
15. 通过风险管理降低心血管疾病检验结果的差错率	130
16. 心血管疾病检验项目室内质控失控的处理与案例分析	144
17. 心脏标志物 POCT 的选择与管 理	152
18. 血脂检验项目的方法学评价	158
19. 心力衰竭的临床与诊断：从临床判读心衰血清标志物	166
20. 心力衰竭检验项目的临床应用与结果审核案例分析	181
21. 风湿性心瓣膜病	190
22. 基于胸痛中心的心血管重症快速诊疗体系	203
23. 心肌梗死检验项目的临床应用与结果审核案例分析	208



## 常见心血管疾病检验项目的校准原理、特点与注意事项

广东省中医院

黄宪章

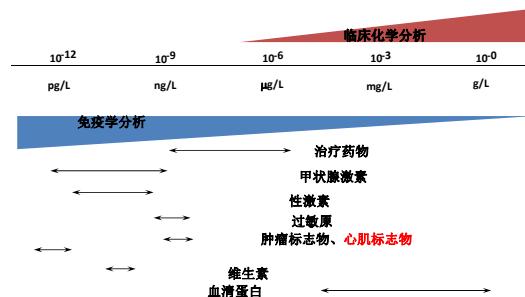
## 提 纲

- 常见心血管疾病检验项目的反应原理
- 常见心血管疾病检验项目的校准原理与特点
- 常见心血管疾病检验项目的校准注意事项

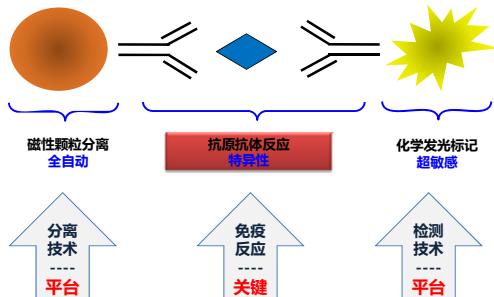
### 常见心血管疾病检验项目的反应原理

- 化学发光类检验项目
- ✓ 免疫分析具有高度的特异性与敏感性
- ✓ 化学发光免疫分析核心技术
- ✓ 化学发光反应的原理
- 酶类项目

### 免疫分析具有高度的特异性与敏感性



### 化学发光免疫分析核心技术



### 按化学发光反应类型

#### 酶促化学发光 :

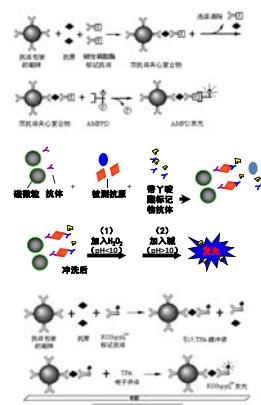
- 辣根过氧化物酶系统 : 强生
- 碱性磷酸酶系统 : 贝克曼、希森美康、迈瑞

#### 直接化学发光 :

- 胸腺酯系统 : 雅培、拜耳
- 三价铁-鲁米诺系统 : 索灵

#### 电化学发光

- 罗氏



## 化学发光反应的原理

有三种抗原抗体反应方法被应用

竞争免疫法 (competitive assay)

→ 用于小分子量蛋白抗原检测

如: E2, PRL, PRG, T3, T4, FT3, FT4

夹心免疫法 (sandwich assay)

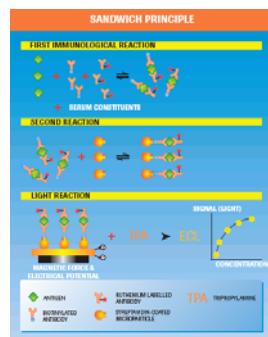
→ 用于大分子量物质检测

如: HCG, FSH, LH, TSH, INS, C-P, PTH, Mb, cTnI/cTnT, BNP/NT-proBNP, CK-MB

→ 桥联免疫法 (bridging assay)

用于抗体如 IgG, IgM 检测

## 双抗夹心法



**Sandwich Principle**  
双抗夹心法

- large molecular weight antigens are measured
- directly proportional measurement, means:
- low signal = low concentration
- high signal = high concentration

## 常见心血管疾病检验项目的校准原理与特点

- 量值溯源
- 主校准品曲线-批特异性主校准曲线-两点校准
- 特点

## 量值溯源-ISO17511



## 心脏标记物的量值溯源

- 参考方法: AST, CK, LDH
- 参考物质: AST, CK, LDH, cTnI

Analyte	Matrix/Material	Name of the reference material	Producer	Quantity	Range of certified values in reference material	Range of expanded uncertainties for certified value	Listed in
human cardiac troponin I (cTnI)	aqueous solution	SPM 2621, Human cardiac troponin complex	IST (National Institute of Standards and Technology), United States	Mass concentration	31.2 mg/L	1.4 mg/L Level of confidence 95 %	List II

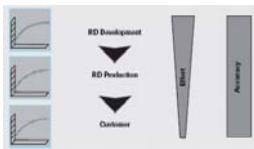
- 没有参考方法: CK-MB, cTnT, cTnI, Mb, NT-proBNP, BNP
- 没有参考物质: CK-MB, cTnT, Mb, NT-proBNP, BNP

## ISO 17511新版 (草案) 对溯源的分类

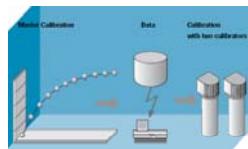
分类	溯源到SI单位	一级参考测量程序	一级参考物质	二级参考物质	举例
1	有	有	有	可能有	电解质, 葡萄糖, 皮质醇、肌酐、某些甾体类激素等
2	有	有	有	有	糖化血红蛋白, CRP白
3	有	有	无	有	酶、凝血因子
4	无	无	无	有(约定)	某些蛋白质, 肿瘤标记物, HIV
5	无	无	无	无	TSH
6	无	无	无	无	某些蛋白质, D-二聚体, EB病毒, 水痘带状疱疹病毒, 肿瘤标记物等

一致化

### Master calibrator curve-Lot specific master calibration curve-two point calibration



- 罗氏研发部: 建筑在参考标准上的 Master calibrator curve: 10-12point
- 每批试剂: Lot specific master calibration curve (n = 5 or 6)
- 客户端: 换批号两点校准



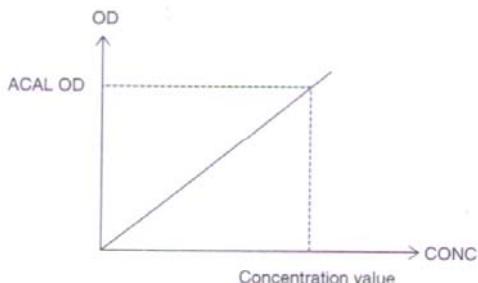
- 两点校准, 节约成本
- 二维条码系统, 信息量大

### 校准方法

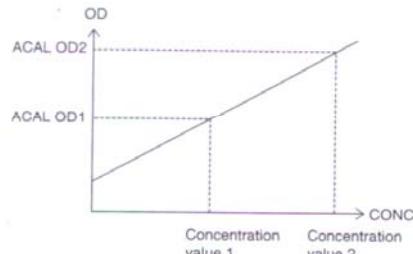
- 线性校准: 单点线性校准, **两点线性校准**, 多点线性校准, 分段线性校准, **根据K值校准**

- 非线性校准: 样条法、折线法、多项式法、指数法、对数法, Logit-Log 3P, **Logit-Log 4P**, Logit-Log 5P, Spline

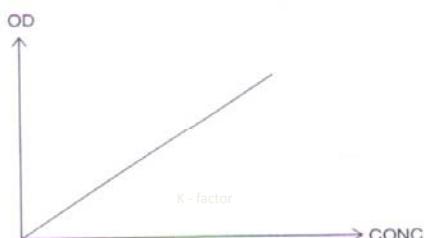
### 单点线性校准



### 两点线性校准



### 根据K值校准



### 非线性校准(Logit-Log 4P)

定标公式:  $R = R_0 + K \frac{1}{1 + \exp[-(a + b \ln C)]}$ , 有 4 个参数, 即  $R_0$ 、 $K$ 、 $a$  和  $b$ 。

要求提供至少 4 个标准品, 其中第 1 个标准品的浓度(活性)为零, 其对应的  $R$  就等于  $R_0$ 。用最速下降法+拟牛顿法求解。适用于随着浓度增加, 其反应度增加越来越小的定标曲线, 如图:

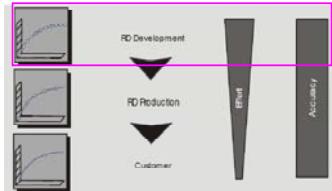


apoAI, apoB, PA, CH50, 一些免疫散射比浊法

## Master calibrator curve

### 1. Reference Standard Curve (Roche Development)

- 根据“WHO”的标准化要求
- 使用10-12个点
- 与试剂批号无关
- 是制作master calibrator的基础



### Rodbard (RCM I) 或 4 参数双对数模型

由于其普遍性以及容易计算，因此引进了这个4参数双对数函数

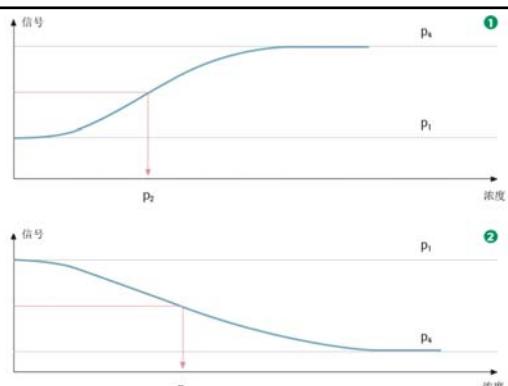
$$z = f_p(c) = S1 + \frac{K}{1 + \exp(-A - B \ln(c))},$$

如今在非线性校准模型中得到了最广泛的应用。其参数  $\vec{P}^2 = (S1, K, A, B)$  有一个简单而直接的含义， $S1 = f_p(c \rightarrow 0)$ ，表示浓度  $c = 0$  时信号轴的截距， $S1 + K$  定义了大浓度  $c$  的上渐近线。参数  $(A, B)$  决定了此非线性曲线的特殊形状。

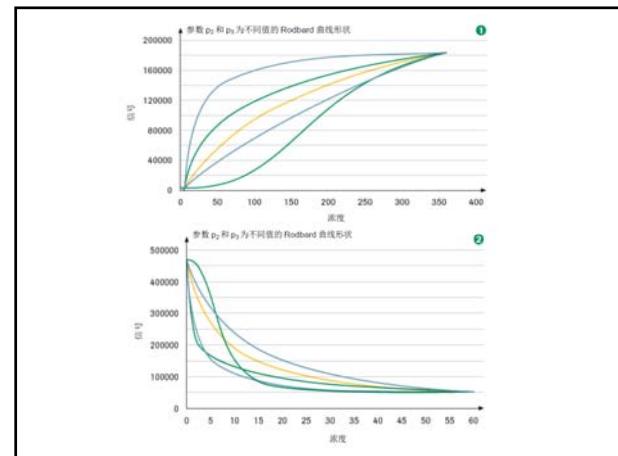
应注意的是，在异质分析的背景下，通常以数学上等效的形式

$$S = f_p(c) = \frac{p_1 - p_2}{1 + \left(\frac{c}{p_2}\right)^{p_3}} + p_4$$

表示 Rod-bard 模型。4参数双对数模型的一个重要属性是单调性。如果一个函数在测量范围内持续上升或持续下降，该函数被称为单调函数。



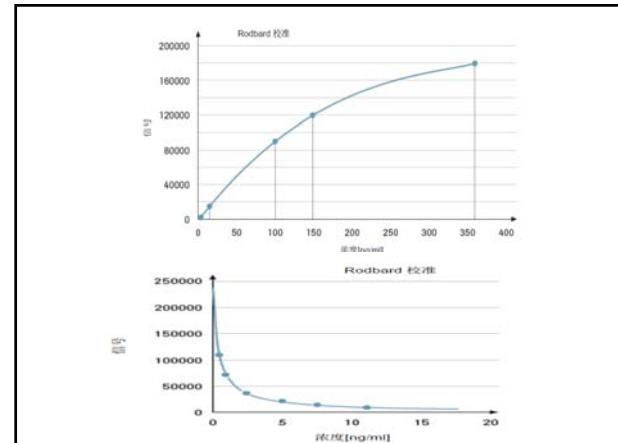
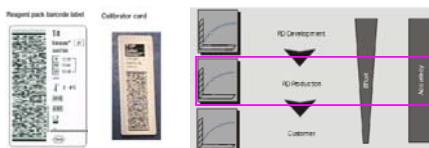
Rodbard 函数。图中指示了上升 ① 和下降 (竞争性测定) ② 的校准曲线的函数参数  $p_1$  (下渐近线),  $p_2$  (最大幅度二分之一点对应的浓度),  $p_3$  (曲率) 和  $p_4$  (上渐近线) 的作用。图中未明确显示的参数  $p_5$  描述的是曲率,  $p_5$  的值 > 1 时形成 S 形曲线。



## Lot specific master calibration curve

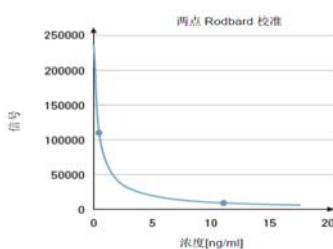
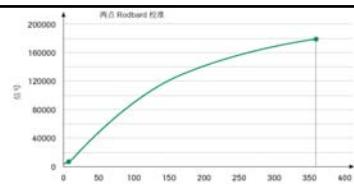
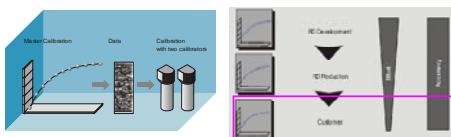
### 2. Master Calibration Curve (Roche Production)

- 使用5或6个点 (master calibrators)
- 使用特定批号的试剂 (一级试剂, master reagent)
- 总曲线的形状是用依照Rodbard 功能的4个参数来描绘的
- 数据被编码进了特定批号试剂的2维条形码
- 鞍值被编码进了校准试剂盒 (Cal Set) 的条形码中



## two point calibration

3. Master Calibration Curve的更新 ( at Customer Site)
- 测试2个校准品 (CalSet 1 和CalSet 2)
  - 校准品的测量结果按照数学方法的计算结合到与Cal Set或试剂盒上的2维条形码信息上
  - E170 能够计算 Lot Calibration 和 Reagent Pack Calibration
  - 样品结果的计算都是从这条定标曲线上的来的



## Lot calibration & Reagent Pack Calibration

### → Lot Calibration:

- A lot calibration is a calibration performed:
- 新鲜的试剂盒
  - 该试剂盒在机上注册未超过24小时
  - 所有的校准标准都通过
  - 批校准可以传递给相同批号的其他试剂盒

### → Reagent Pack Calibration:

- A reagent pack calibration will be performed with a reagent:
- 试剂盒在机上注册超过24小时
  - 或被手工释放的校准结果
  - 如果校准报告中的一个标准不好，可手工释放。  
(除 monotony / slope 和 minimum acceptable difference 外)
  - **盒校准只能适用于本试剂盒**

## 常见心血管疾病检验项目的校准特点

- 发光项目
- ✓ 非线性校准: Rodbard 4参数双对数模型
- ✓ 用户两点校准
- 酶项目
- ✓ K值法
- ✓ 校准品校准
- 校准与校准验证

## 什么时候进行校准

- 至少每六个月以及有下列情况发生时，进行一次校准：
  1. 启用新的检测系统，在分析病人标本前；
  2. 改变试剂的种类或者批号。但如实验室能说明改变试剂批号并不影响结果的准确，则可以不进行校准；
  3. 在使用过程中，仪器进行较大的维修、维护与保养或者更换了重要部件，这些都有可能影响检测性能；
  4. 质控失控需要校准时，质控反映出异常的趋势或偏移；或者超出了实验室规定的接受限、采取一般性纠正措施后，仍不能识别出和纠正问题时。

## 什么时候进行校准验证

- 对于中度和高度复杂的试验或方法，校准品低于3个浓度时(大多数方法为线性，用一点校准)，要求每6个月进行一次校准验证；
- 试剂种类改变或新批号试剂的应用；
- 检测系统进行了大的预防性维护或更换了重要部件，由此可能影响分析检测系统的性能；
- 室内质控异常趋势或飘移超出了实验室可接受的界限；
- 实验室检查试验项目的可报告范围是否正确。

## 常见心血管疾病检验项目的校准注意事项

- 校准品的制备与复溶
- 校准品的管理
- 校准条件

## 校准品的制备与复溶

- 校准品若是液体则可以直接使用。
- ✓ 每次吸样完毕后立即将校准液盖紧置2-8℃保存。
- ✓ 考虑到挥发效应，每瓶校准液最多使用5次。
- 校准品若是干粉：
  - ✓ 使用精确的加样器在每瓶校准品中加入相应要求量的蒸馏水/去离子水。垂直加盖静置15分钟。
  - ✓ 室温（20~30℃/ 20~25℃）平衡15~20分钟，使冻干粉完全溶解。
  - ✓ 轻轻的旋转 / 颠倒校准品至均匀，避免产生气泡。
- 分装校准品只能复溶1次，并在复溶后充分混匀。

## 校准品的管理

- 不要把用过的校准品倒回瓶中，因为由于蒸发的缘故会影响校准品的性能；
- 在机超过4小时的标准液应丢弃；
- 当杯中的校准品将耗尽时，不要在原杯中续填，要重新分配新鲜的校准液。
- 超过分装保存期的校准液要丢弃，否则会造成校准结果偏移，室内质控失控。

## 校准条件

- 校准间隔到期、校准无效、更换新批号试剂、更换系统关键元件、质控结果重复超出范围、病人结果出现明显偏移等。
- 新批号试剂必须进行校准（新试剂盒在分析仪上放置不能超过24小时，否则只能进行盒校准而不能进行批校准）
- 高体积用量与低体积用量的校准

## 校准条件

- 严格按照校准周期进行校准，不随便将已过校准周期的项目执行wavie，能减少失控概率，项目CV值也降低。为了降低成本，已过校准周期的项目执行一次wavie，从而能延长校准的频率。

请指正！

# 心血管疾病检验项目 标准化与一致化

广东省中医院  
庄俊华  
2017年5月

陈文祥主任：

- ◆ 临床检验项目大致可分为两类，一类是有机小分子和无机离子，理论上可溯源至SI单位，可实现标准化；
- ◆ 另一类是生物大分子，主要是蛋白和核酸类，由于这类检验项目的复杂性，目前绝大多数没有参考方法，很难实现真正意义的标准化，但临幊上同样希望检验结果是一致的、可比的。

## 标准化的定义

- ◆ 标准化 (standardization) :

1. 某被测量的结果在不同检测系统之间是等值的。
2. 其可通过较高等级的一级参考物质和/或参考测量程序，使结果可溯源至国际单位制(SI)。

## 一致化的定义

- ◆ 一致化(harmonization) :

1. 某被测量的结果在不同检测系统之间是等值的。
2. 其是通过溯源到某一参考物质或者基于协商一致的方法（如所有方法的均值）。
3. 但由于没有高级别的一级参考物质或参考测量程序，而不能溯源至国际单位制。

## 为什么要实现结果的标准化一致化

- ◆ 许多实验室的检测结果并不一致，但是临床学会公布的实验室检测的应用建议都是建立在实验室检测结果相一致的基础上。
- ◆ 当用不同检测方法测量同一分析物所得的结果不一致时，会严重地妨碍临床医师对患者的诊断和治疗。
- ◆ 实验室实际能力与临床医师期待之间存在显著的差距。

## 临床检验的标准化

- ◆ 实现量值溯源是实现标准化的唯一途径



Available online at www.sciencedirect.com  
ScienceDirect  
Clinical Biochemistry 42 (2009) 236–240

CLINICAL  
BIOCHEMISTRY

Traceability as a unique tool to improve standardization in  
laboratory medicine

Mauro Panteghini \*

分类	溯源到SI单位	一级参考测量程序	一级参考物质	二级参考物质	举例
1	有	有	有	可能有	电解质, 葡萄糖, 皮质醇、肌酐、某些甾体类激素等
2	有	有	有	有	糖化血红蛋白, CRP白
3	有	有	无	有	酶, 凝血因子
4	无	无	无	有(约定)	某些蛋白质, 肿瘤标记物, HIV
5	无	无	无	无	TSH
6	无	无	无	无	某些蛋白质, 如D二聚体, EB病毒, 水痘带状疱疹病毒, 肿瘤标记物等

## 第一种情况

- ◆ 有一级参考测量程序
- ◆ 有一级参考测量物质
- ◆ 计量上能溯源到SI单位
- ◆ 如CRM、SRM、葡萄糖、胆固醇、皮质醇、肌酐等电解质类物质、代谢物类物质和某些甾体类激素及甲状腺激素等。



## 第二种情况

- ◆ 有一级参考测量程序
- ◆ 有一级参考测量物质
- ◆ 计量上能溯源到SI单位 (由参考测量程序定义被测物)
- ◆ 如: Hb A1c, CRP



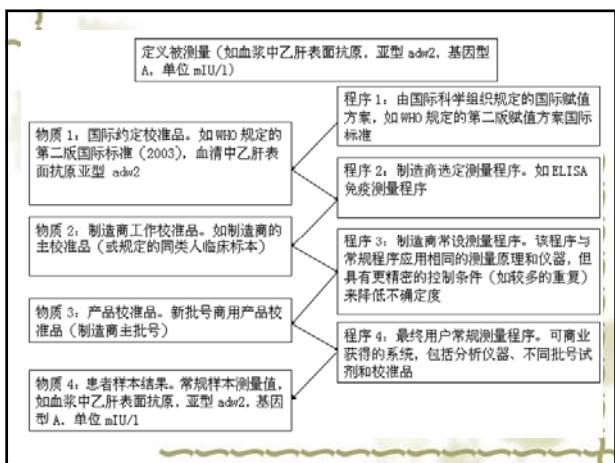
## 第三种情况

- ◆ 有定义被测物的一级参考测量程序
- ◆ 无一级参考测量物质, 有二级校准品
- ◆ 计量上能溯源到SI单位
- ◆ 此模式不适合测质量 (mass), 适合活性 (activity) 的可测量的分析物
- ◆ 如: 酶、凝血因子



## 第四种情况

- ◆ 无国际约定参考测量程序
- ◆ 有国际约定校准品 (非一级); 所定值的国际约定校准品, 其定义不是根据国际单位, 而是基于任一单位 (如WHO国际单位, 其可能是依据生物学反应或机体内不能定量测量的其它特性)。
- ◆ 计量上也不能够溯源到SI单位
- ◆ 属于这种情况的检验项目约有300种, 如体液中的某些蛋白激素、抗体、肿瘤标记物等。



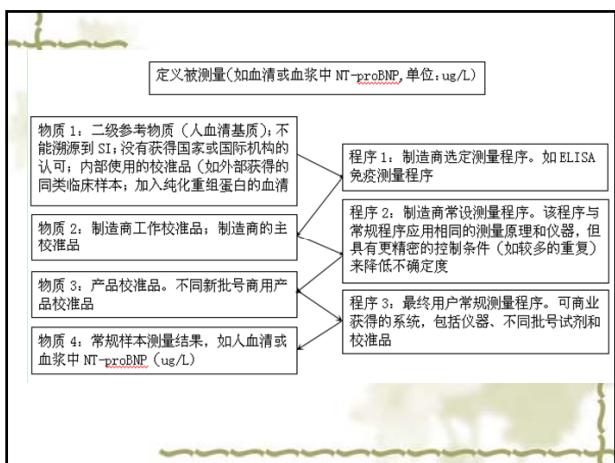
## 第五种情况

- ◆ 无国际约定校准品
- ◆ 无国际约定参考测量程序
- ◆ 计量上也不能溯源到SI
- ◆ 但能够溯源到国际一致化方案
- ◆ 如: TSH



## 第六种情况

- ◆ 无国际约定参考测量程序
- ◆ 无国际约定校准品
- ◆ 计量上也不能溯源到SI
- ◆ 厂家建立“内部”测量程序和校准品
- ◆ 如: D-二聚体、肿瘤标记物如癌抗原125 (CA125)、衣原体抗体等分析物等

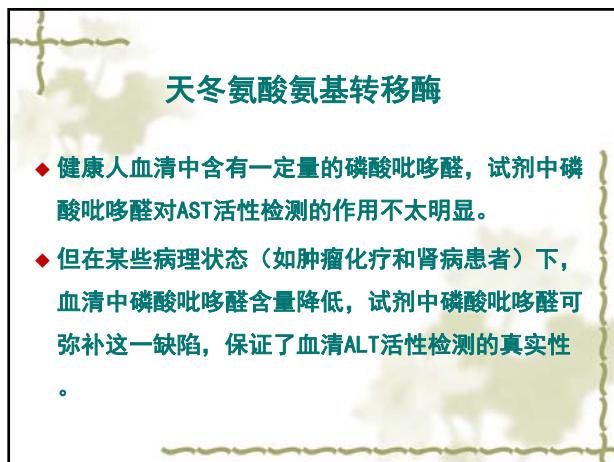


## 临床检验的一致化

- ◆ 一致化需要进一步明确定义
- 在缺少溯源到高一级参考物质和/或参考测量程序情况下, 一致化的目标在一定的时间和空间下, 对广泛的患者标本的检测获得等同的结果。
- 等同的参数和期望的等同程度需要清楚的定义。
- 在一致化和标准化的距离需要明确



◆ 一致化网站: [www.harmonization.net](http://www.harmonization.net)



## 乳酸脱氢酶

### ◆ L → P 正向反应法:

- 优点: 底物NAD<sup>+</sup>和乳酸比逆向反应所用的NADH和丙酮酸稳定; NAD<sup>+</sup>较NADH含抑制LDH的杂质少; 乳酸对LDH的抑制作用小于丙酮酸; 线性范围较宽, 重复性较好
- 缺点: 需要的底物浓度较高, 反应速度较慢。

## 乳酸脱氢酶

### ◆ P → L逆向反应法:

- 优点: NADH用量少, 试剂成本低, 反应速率快, 敏感度高。
- 缺点: NADH和丙酮酸的稳定性差; NADH的纯度和来源不同, 对酶反应速度的影响不同。过量丙酮酸对LDH的抑制作用较大。

### ◆ CK-MB精密度与比对试验结果

### ◆ cTn精密度与比对试验结果

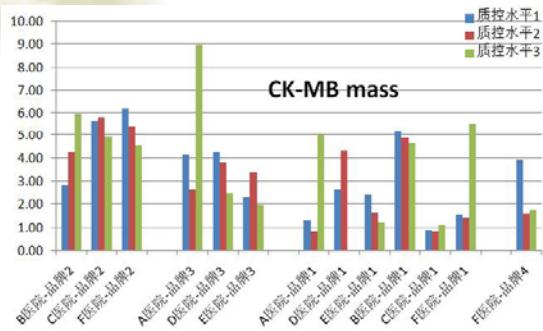
### ◆ BNP/NT-ProBNP精密度与比对试验结果

### ◆ Mb精密度与比对试验结果

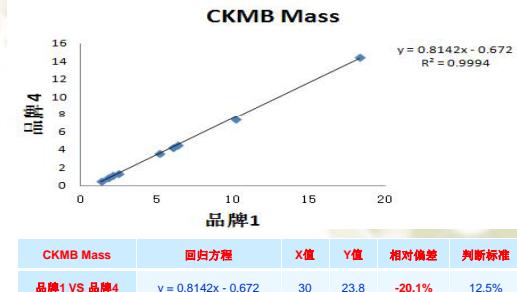
## CKMB Mass精密度试验

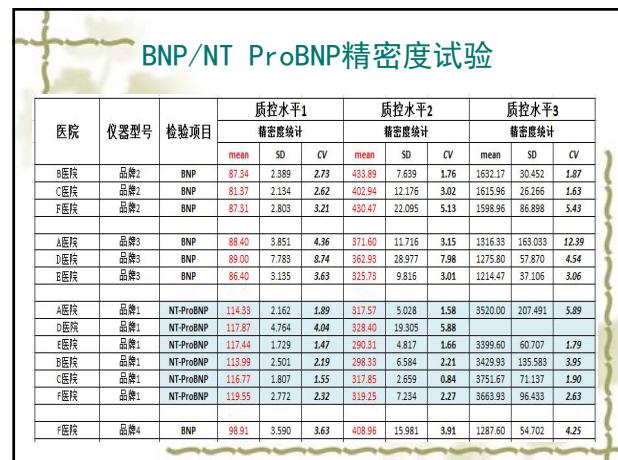
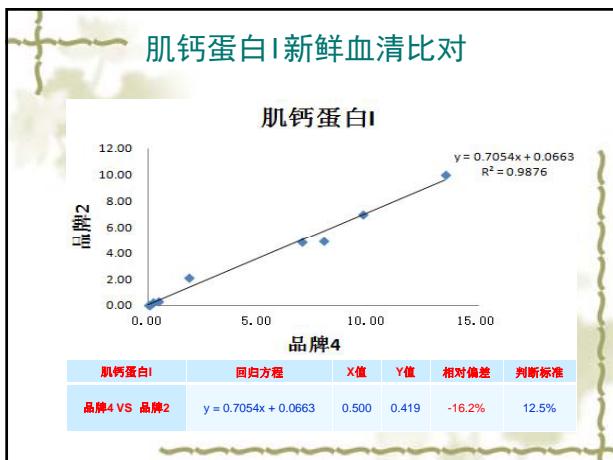
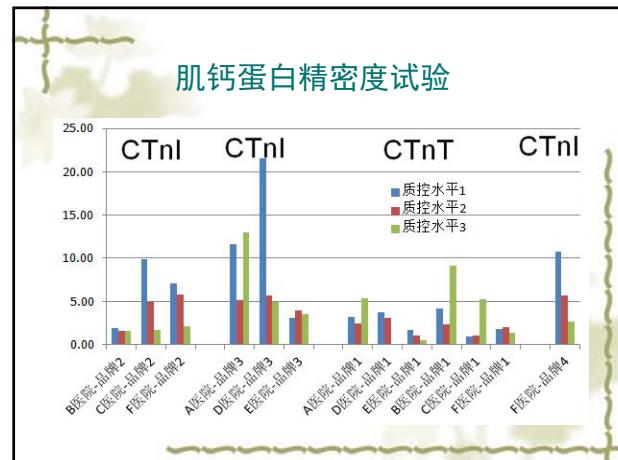
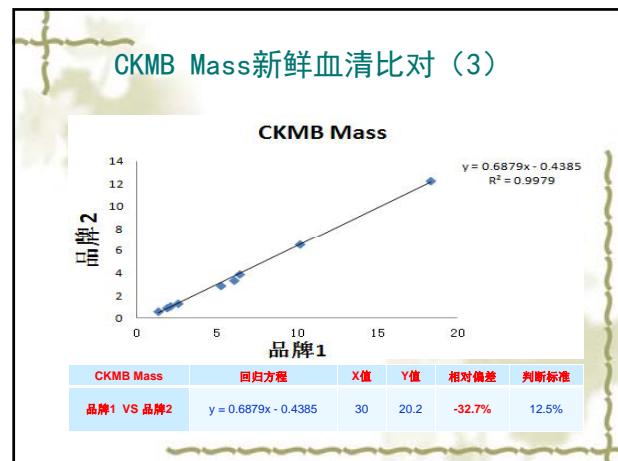
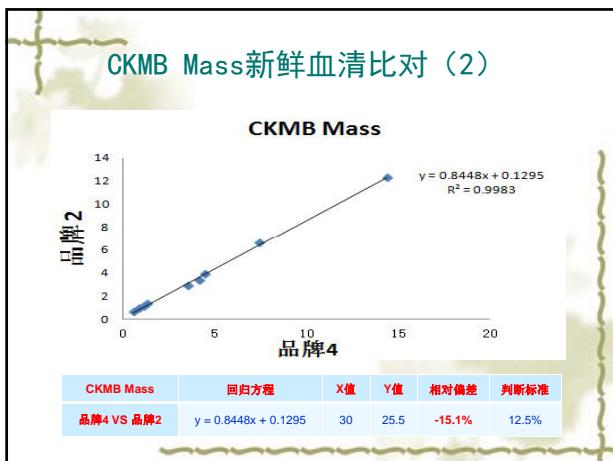
医院	仪器型号	检验项目	质控水平1			质控水平2			质控水平3		
			精密度统计			精密度统计			精密度统计		
			mean	SD	CV	mean	SD	CV	mean	SD	CV
B医院	品牌2	CK-MB Mass	3.58	0.101	2.83	13.61	0.578	4.25	55.15	3.275	5.94
C医院	品牌2	CK-MB Mass	3.49	0.198	5.67	13.83	0.803	5.80	57.57	2.829	4.91
F医院	品牌2	CK-MB Mass	3.72	0.231	6.20	14.43	0.777	5.38	59.89	2.735	4.57
A医院	品牌3	CK-MB Mass	3.89	0.160	4.11	16.61	0.436	2.62	72.79	6.530	8.97
D医院	品牌3	CK-MB Mass	4.27	0.180	4.22	18.07	0.687	3.80	75.23	1.855	2.47
E医院	品牌3	CK-MB Mass	3.17	0.072	2.29	14.35	0.485	3.38	73.19	1.440	1.97
A医院	品牌1	CK-MB Mass	3.35	0.043	1.28	11.64	0.096	0.82	49.15	2.448	4.98
D医院	品牌1	CK-MB Mass	3.65	0.095	2.61	12.93	0.355	4.30			
E医院	品牌1	CK-MB Mass	2.67	0.064	2.40	10.59	0.171	1.61	49.79	0.609	1.22
B医院	品牌1	CK-MB Mass	3.27	0.170	5.21	11.57	0.567	4.90	48.56	2.302	4.64
C医院	品牌1	CK-MB Mass	3.37	0.031	0.93	11.88	0.097	0.82	51.73	0.568	1.10
F医院	品牌1	CK-MB Mass	3.32	0.051	1.55	11.55	0.160	1.39	50.19	2.765	5.52
F医院	品牌4	CK-MB Mass	4.19	0.163	3.90	14.98	0.237	1.58	61.17	1.069	1.75

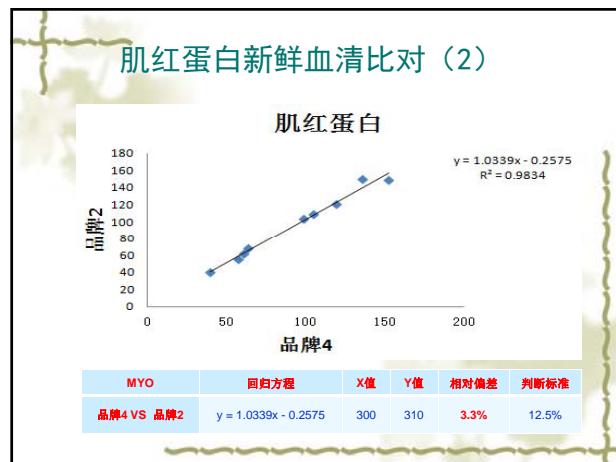
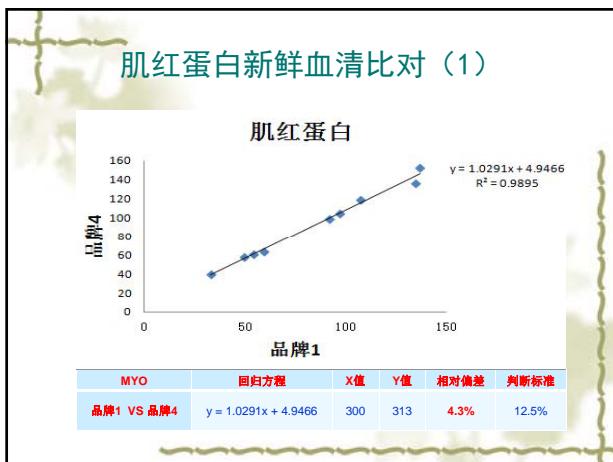
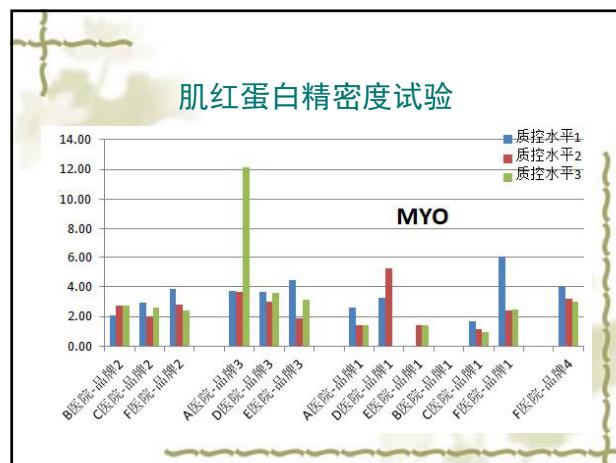
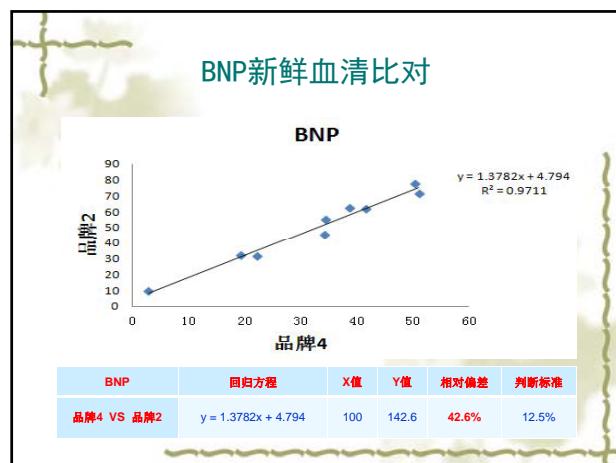
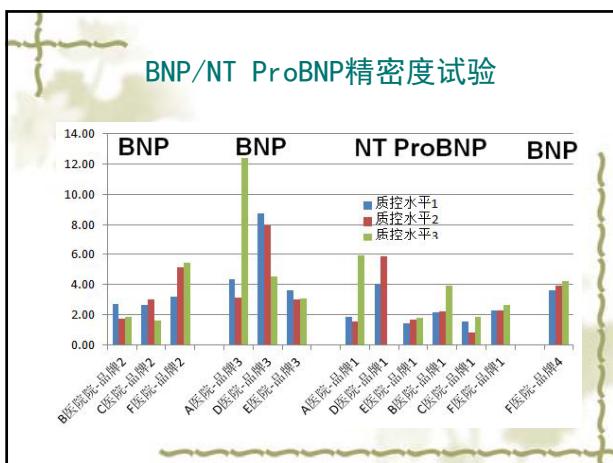
## CKMB Mass精密度试验

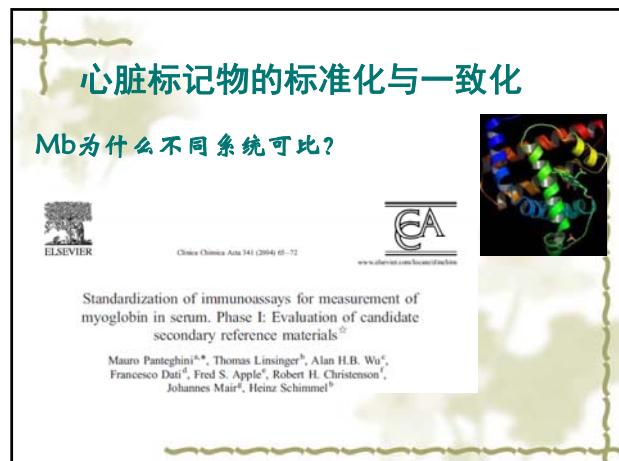
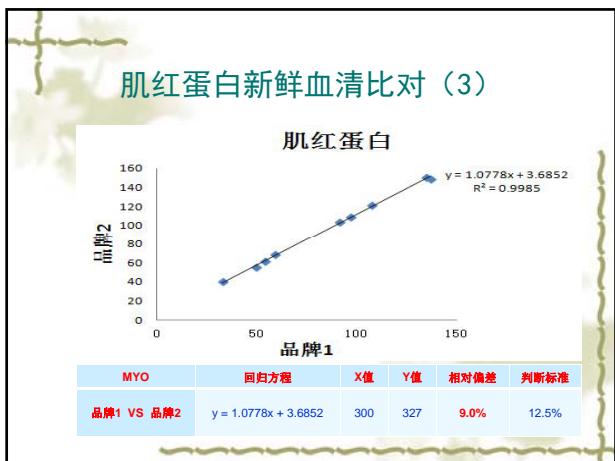


## CKMB Mass新鲜血清比对 (1)









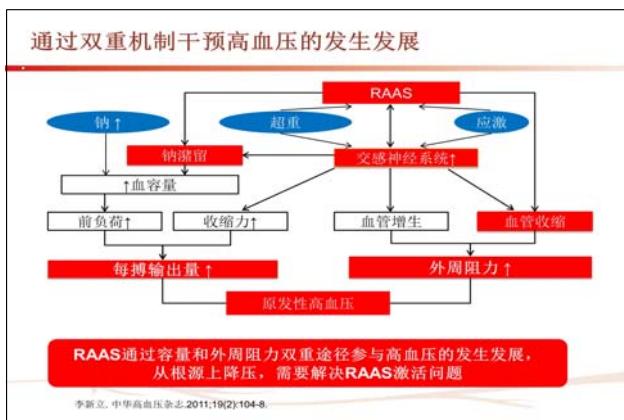
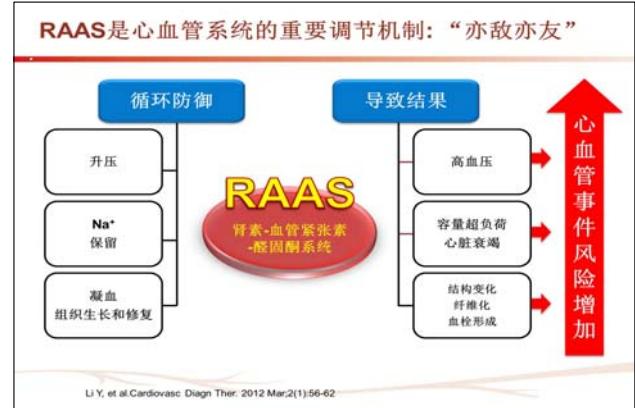


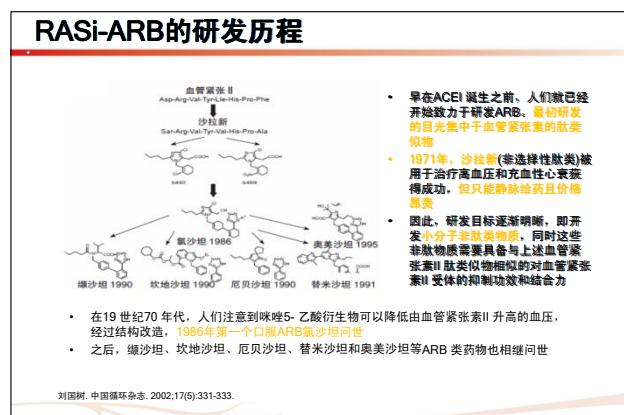
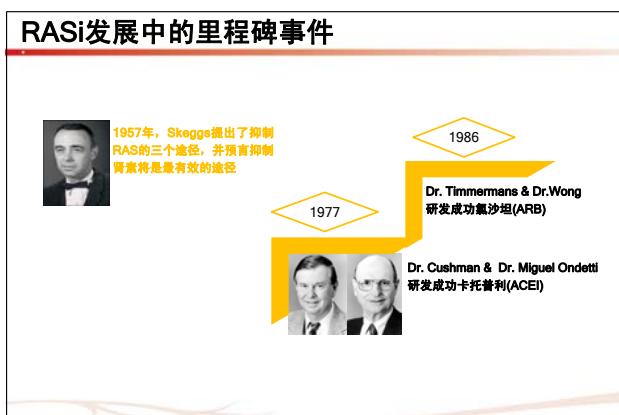
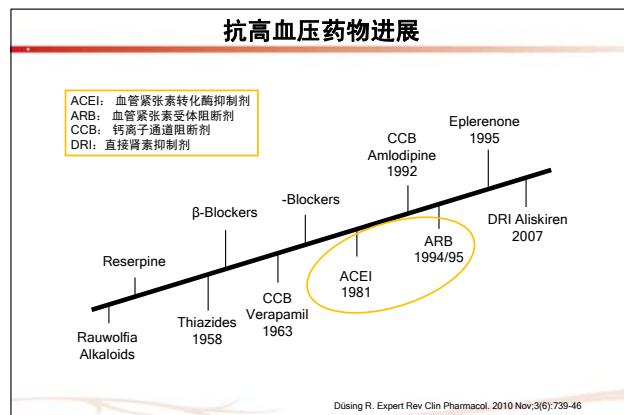
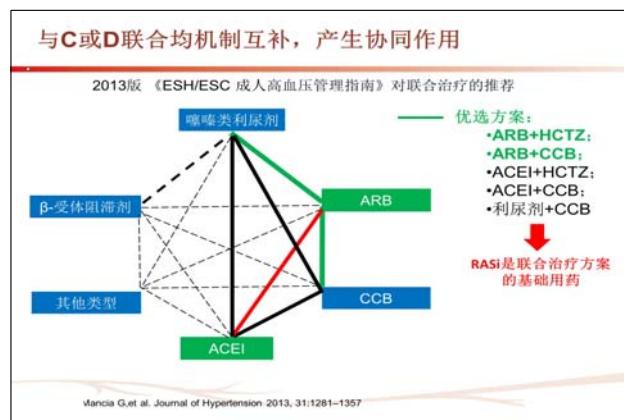
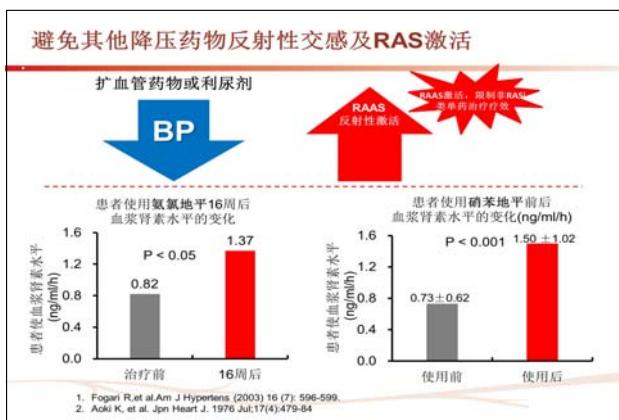
## 目录

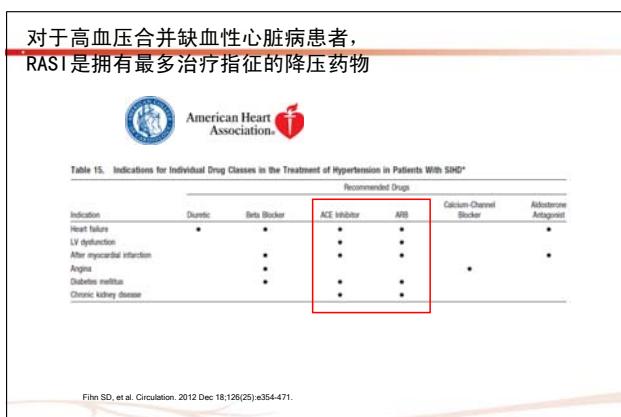
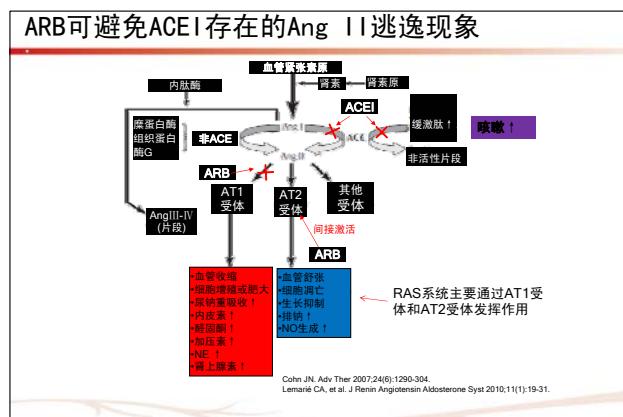
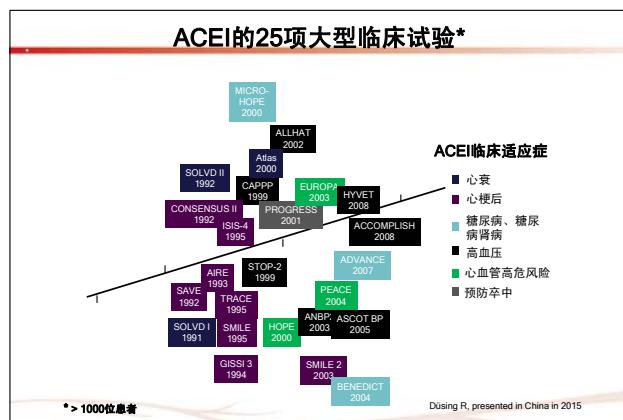
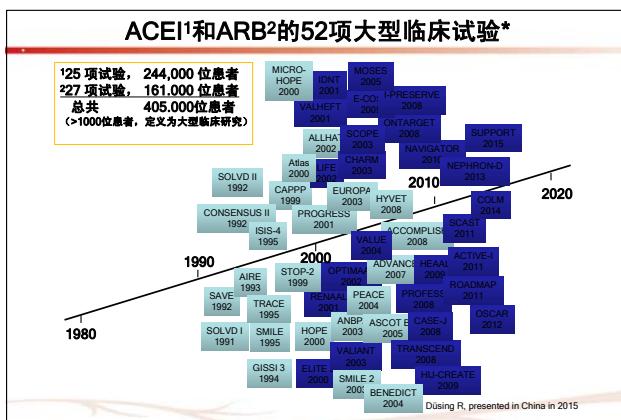
### 1.RAS系统及RASI简介

### 2.RASI的研发历程及相关研究

### 3.RASI中ARB类药物的机理和靶器官保护



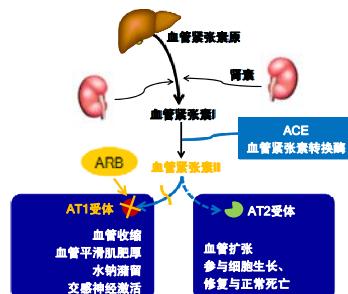




## 目录

- 1.RAS系统及RASI简介
- 2.RASI的研发历程及相关研究
- 3.RASI中ARB类药物的机理和靶器官保护

## RASI中的ARB通过阻断血管紧张素II与AT1受体结合，来抑制RAS过度激活



## AT1受体介导升压和靶器官损伤等不利作用，而AT2受体介导降压和靶器官保护等有利作用

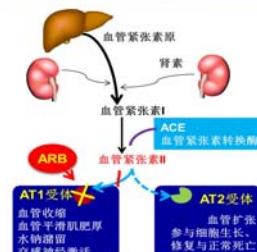
### AT1受体功能

- 持续表达
- 通过肾小管介导肾重吸收钠
- 介导血管收缩、交感神经激活
- 介导细胞生长
  - 抑制血管内皮功能
  - 平滑肌增殖
  - 刺激结缔组织沉积
  - 促进低密度脂蛋白转运
- 介导血管舒张
- 抑制细胞增殖
- 介导细胞分化
- 介导组织再生、凋亡

### AT2受体功能

Unger T, et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2000 Jun;1(2 Suppl):S6-9.

## 受体选择性或许是不同ARB最重要的区别，影响ARB治疗的获益程度



### 高选择性的概念

- 不仅使AT2受体不被阻断
- 而且AT1受体被高选择性阻断后，未被受体结合的血管紧张素II水平升高，进一步导致AT2受体被激活
- 在对AT1受体亲和力相同的情况下，选择性越高，对AT2受体的激活越多

### 高选择性的优势

- AT2激活所产生的有益作用提示：对AT1受体的选择性阻断程度会影响ARB治疗的获益。对受体选择性越高的药物，产生的有益作用就越多

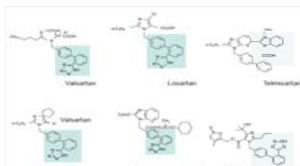
## AT1/AT2受体选择性影响ARB治疗的获益程度

1. Ferrario CM. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006;7(1):3-14.

2. Siragy HM. Am J Hypertens. 2002;15(11):1006-14.

## ARB的结构差异

- 从结构上来说，此类药物中的大部分成员(氯沙坦、缬沙坦、坎地沙坦和厄贝沙坦)均包含一个双苯基四氮唑基团



- 这个基团的作用是协助药物分子将其活性部分与AT1受体结合。不同的ARB中，双苯基四氮唑基团与不同的亚基结合
- 普米沙坦的分子中没有双苯基四氮唑基团，而是新型双苯并咪唑结构，脂溶性高

Siragy HM. Am J Hypertens. 2002;15(11):1006-14.

## 常见ARB药代参数的比较

药物	缬沙坦	氯沙坦	坎地沙坦	厄贝沙坦	普米沙坦	奥美沙坦
绝对生物利用度	23%	33%	42%	60-80%	50%	26%
血浆半衰期	9h	2h (代谢产物6-9h)	9h	11-15h	24h	13h
血浆蛋白结合率	94-97%	≥99%	99.5%	约96%	>99.5%	99%
表观分布容积	17L	≈40L	0.13L	≈100L	500L	≈15L

资料来源：《药理学与治疗学》人卫出版社，2009年，第8版，第10章，第266页。

## 常见ARB的药物相互作用

	缬沙坦	氯沙坦	坎地沙坦	厄贝沙坦	替米沙坦	奥美沙坦
药物相互作用	由于缬沙坦几乎不经过代谢，临床没有发现与诱导或抑制细胞色素P450系统相关的药物发生相互影响	利福平、氯康唑可降低氯沙坦活性代谢产物水平	主要由CYP2C9代谢	不通过肝脏抑制细胞色素P450系统代谢，较少部分通过葡萄糖醛酸化代谢，抑制葡萄糖醛酸转移酶途径不会导致临床意义的相互作用	主要由CYP2C9代谢	奥美沙坦不通过肝脏抑制细胞色素P450系统代谢，不会出现于这些酶抑制、诱导或者代谢相关的药物相互作用

## 常见ARB的排泄方式

药物	缬沙坦	氯沙坦	坎地沙坦	厄贝沙坦	替米沙坦	奥美沙坦
排泄方式	粪便70% 尿液30%	粪便58% 尿液35%	经尿液和粪便排泄，比例不详	粪便80% 尿液20%	几乎完全随粪便排泄	几乎完全随粪便排泄

1. 肾脏排泄：肾脏是主要排泄器官。药物主要经肾脏排泄。多数游离型药物及代谢物通过肾小球滤过进入肾小管。随着原尿水分回收，药物浓度逐渐升高。在肾小管，活性低、脂溶性大的药物可经质子向氨基酸扩增而重吸收。极性高、水溶性的药物和代谢物重吸收少而排出多，碱化尿液可以使弱酸性药物在肾中被重吸收。酸化尿液使弱碱性药物解离增多，从而重吸收减少，加速其排泄。如巴比妥类中毒，用碳酸氢钠碱化尿液，使其解离增多而加速从尿排泄。

粪中所排泄的药物多数是口服未被吸收的药物。

使用RASi不仅可以降压，而且可以带来心肾事件链的全程保护



RASI较非RASI在血压降幅相似的情况下带来更好的心血管终点获益

	HOPE (n=9,297)	ALLHAT (n=33,357)	LIFE (n=9,193)	VALUE (n=15,245)	ASCOT (n=19,342)
年龄(岁)	66	67	67	67	63
CAD(%)	80	25	16	45	17
糖尿病	39	36	13	33	22
SBP组间差异 (mmHg)	-10 ABPM -3 诊室	-2~-3	-1.3	-2~-4	-2.9
BP获益	RASI	非RASI	RASI	非RASI	RASI
心血管终点事件	-22%	无差异	-13%	无差异	-24%

CAD：冠状动脉疾病；SBP：收缩压；ABPM：动态血压监测

• 一项综述，旨在分析比较RASI与非RASI类药物改善高血压或心血管高危患者心血管终点和靶器官损害的疗效。在心血管终点疗效评估中，引用了多项采用多种治疗方案控制血压的研究，每项研究中都包含有RASI

积极的血压控制和治疗方案中包含RASI才能有更佳的终点获益

Weir MR. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006 Feb;8(2):99-105; quiz 106-7.

## 各种ARB在心脏保护方面的循证证据比较

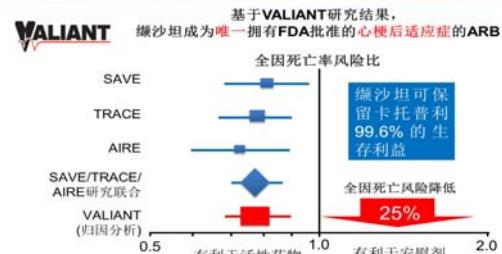
	缬沙坦	氯沙坦	厄贝沙坦	替米沙坦	奥美沙坦
高血压	✓	✓	✓	✓	✓
心衰	✓	—	—	—	—
心梗后	✓	—	—	—	—

基于临床研究，ARB被FDA批准高血压、心衰及心梗后三个适应症的信息

1. Diovan® (valsartan) prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corp.; East Hanover, NJ. 2015 Jul.
2. Cozaar® (losartan potassium) prescribing information. Merck & Co., Inc.; Whitehouse Station, NJ. 2015 Dec.
3. Aprovel® (losartan potassium) prescribing information. Novartis U.S. LLC.; East Hanover, NJ. 2016 Jul.
4. Micardis® (lisinopril) prescribing information. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Ridgefield, CT. 2014 Dec.
5. Benicar® (olmesartan medoxomil) prescribing information. Daiichi Sankyo, Inc.; Parsippany, NJ. 2014 Sep.

代文®是唯一拥有FDA批准的高血压、心衰及心梗后三个适应症的ARB

非劣效性检验证实，缬沙坦可降低心梗后心血管高危患者全因死亡风险25%

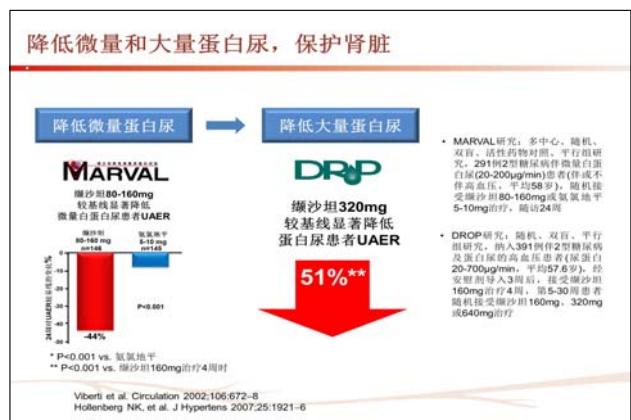
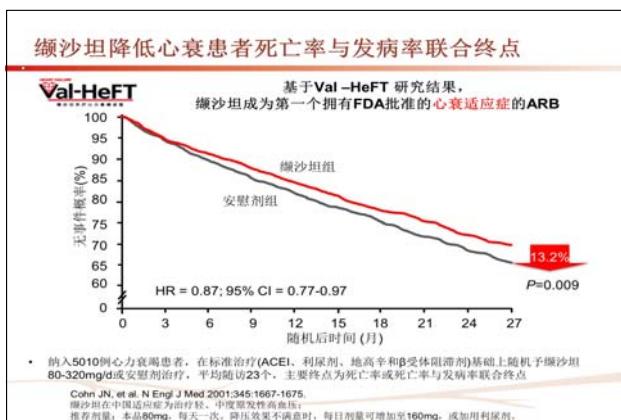


• 纳入14,703例心梗后心血管高危患者，随机接受缬沙坦20-160mg bid、卡托普利6.25-50mg tid、缬沙坦20-80mg bid + 卡托普利6.25-50mg tid治疗，中位随访24.7个月，主要终点为全因死亡

Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2003; 349(20):1893-906.

缬沙坦在中国适应症为治疗轻、中度高血压及心衰。

推荐剂量：本品80mg，每天一次。降压效果不满意时，每日剂量可增加至160mg，或加用利尿剂。



THANK YOU !

## 高血压检验项目的临床应用于 结果审核案例分析

广东省中医院

吴子安

邮箱beancurdw@163.com

- \* 1.为什么要开展高血压的相关检测
- \* 2.实验室可以做哪些高血压检测
- \* 3.高血压检测项目的应用
- \* 4.结果审核案例分析

- \* 1.为什么要开展高血压的相关检测
- \* 2.实验室可以做哪些高血压检测
- \* 3.高血压检测项目的应用
- \* 4.结果审核案例分析

## 高血压现状

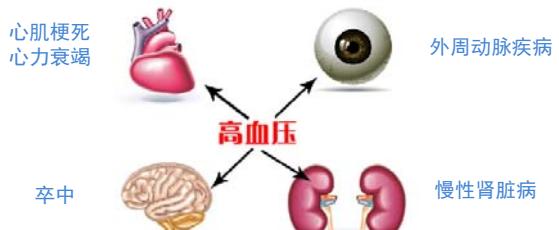
- \* 2012年WHO数据显示
- \* 全球每3个成年人就有1个血压升高的，约50%心血管和中风死亡病例是由高血压引起的。
- \* 2013年世界卫生日提出口号：**控制你的血压**

## 高血压在中国

- 2012年我国高血压患者**2.66亿人**
- 我国心血管病死亡占总死亡人数的41%，每年死亡300万人
- 70%的脑卒中和50%的心肌梗死与高血压有关



## 高血压并发症



## 高血压的分类

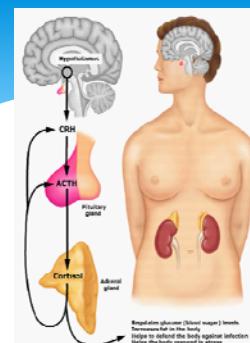
### ● 原发性高血压

\* 大部分原因不明，占高血压患者的90%以上。

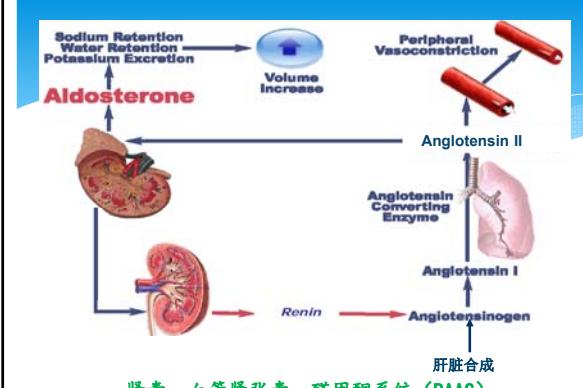
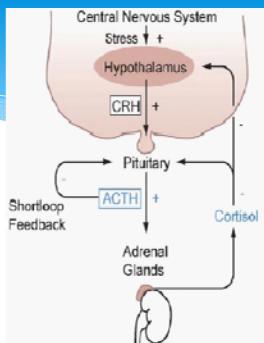
### ● 继发性高血压

\* 指由某些确定的疾病或病因引起的血压升高，  
继发性高血压诊断的重要意义在于，有可能将不可  
治愈的疾病变成可以治愈的疾病。

- \* 1.为什么要开展高血压的相关检测
- \* 2.实验室可以做哪些高血压检测
- \* 3.高血压检测项目的应用
- \* 4.结果审核案例分析



下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴



## 实验室高血压检测项目

### 高血压五项

血浆肾素

血浆血管紧张素Ⅱ

血浆醛固酮

血浆皮质醇

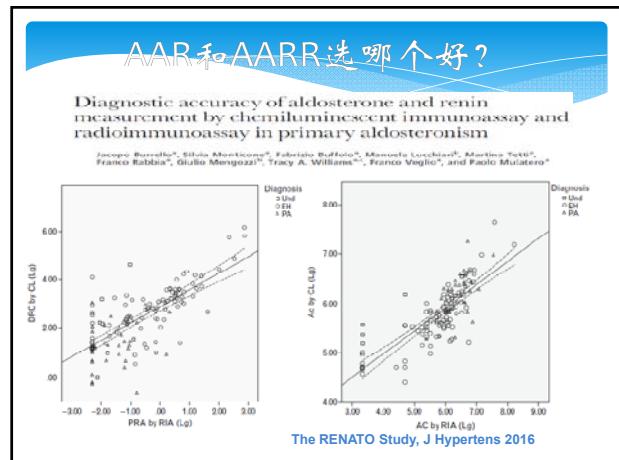
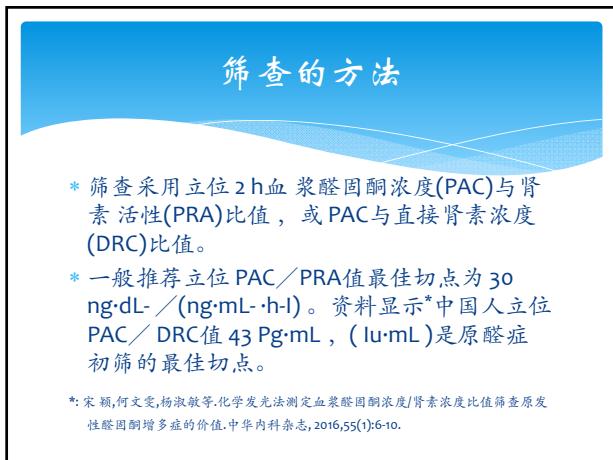
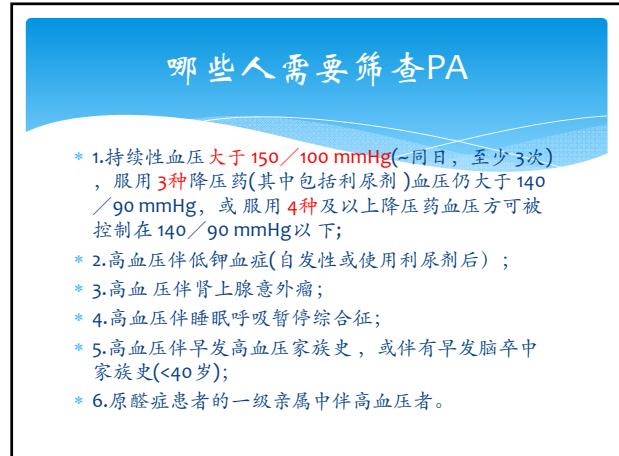
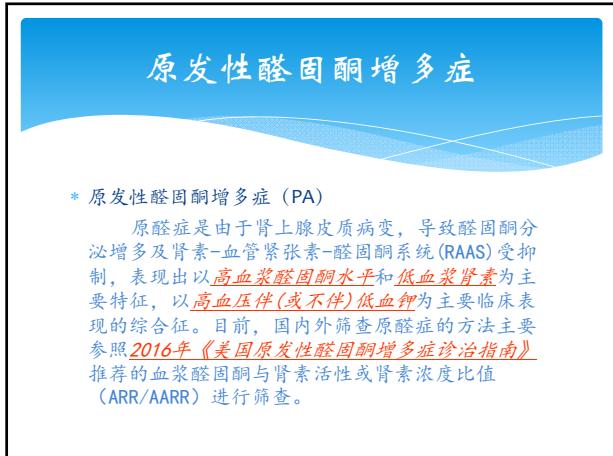
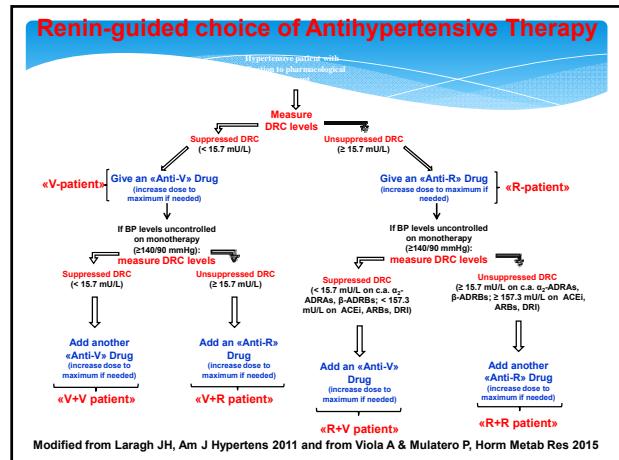
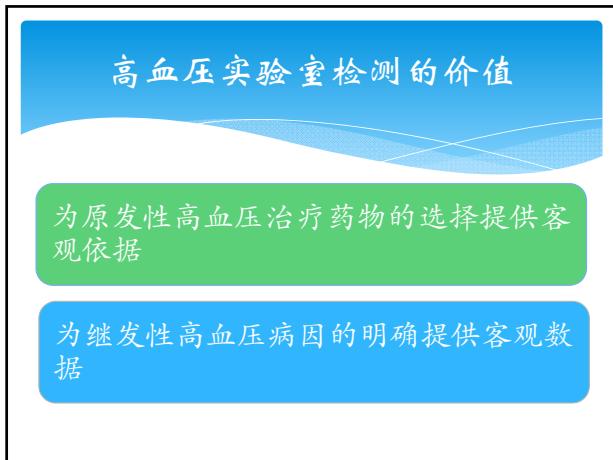
血浆促肾上腺皮质激素

血游离甲氧基肾上腺素 (MN)

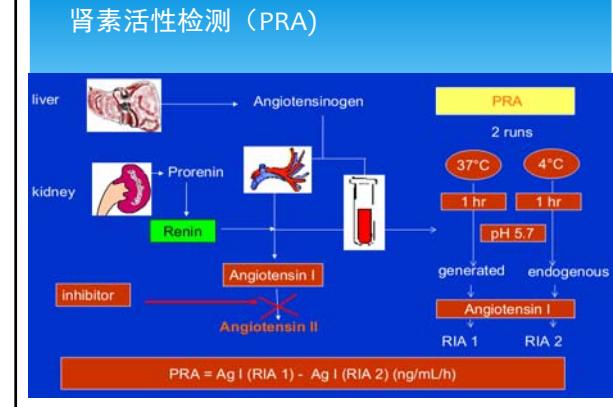
及甲氧基去甲肾上腺素 (NMN)

血尿儿茶酚胺, 尿17羟皮质类固醇

- \* 1.为什么要开展高血压的相关检测
- \* 2.实验室可以做哪些高血压检测
- \* 3.高血压检测项目的应用
- \* 4.结果审核案例分析

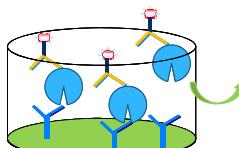


研究	患者数	AUC AHR <sub>RIA</sub>	AUC AHR <sub>CL</sub>	P-值	AARR 的建议切点 (pmol/L/ml/L)
Burrello J et al. J Hyperten 2016	<b>100</b> 75 EH 20 PA [54 APA]	0.934 [95% CI 0.89-0.98]	0.989 [95% CI 0.97-1]	> 0.05	<b>74.9</b>
Rossi GP et al. Clin Chem Lab 2016	<b>254</b> 171 EH 69 PA [44 APA]	0.894 [95% CI 0.84-0.93]	0.974 [95% CI 0.94-0.99]	0.02	<b>57.1</b>
Manolopoulou J et al. J Hyperten 2015	<b>245</b> 152 EH 93 PA [46 APA]	0.947 [95% CI 0.92-0.97]	0.952 [95% CI 0.93-0.98]	N.A.	<b>31.1</b>



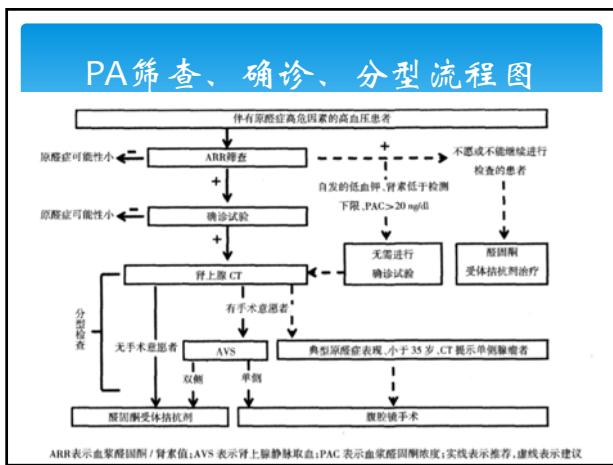
## 肾素浓度检测 (PRC)

- \* 双抗体两步法直接测肾素浓度（化学发光法）
  - \* 特异性、敏感性高。
  - \* 反应快速。
  - \* 无辐射危害。



## 临幊上原醛症確证实验

- \* 1. 盐水负荷试验
  - \* 2. 卡托普利试验
  - \* 3. 安体舒通试验
  - \* 4. 卧立位醛固酮加呋塞米试验
  - \* 5. 对同时满足自发性低血钾、血浆肾素低于检测下限、血浆醛固酮浓度 $>20 \text{ ng / dL}$   
( $550 \text{ pmol / L}$ )3个条件的患者，无须确诊试验，可直接诊断为原醛症。



- \* 1.为什么要开展高血压的相关检测
  - \* 2.实验室可以做哪些高血压检测
  - \* 3.高血压检测项目的应用
  - \* 4.结果审核案例分析

## 结果审核经验分享

- \* 1、结合立位、卧位结果进行判断；
- \* 2、结合患者病情、临床诊断；
- \* 3、遇到问题主动与临床沟通了解情况。

## 案例一

尿素(内源蛋白) (U) - 尿素酶 - 血样检测									
样本编号:	流水号:	优先级:	检测项目:	检测结果:	单位:	参考范围:	检测时间:	操作员:	审核员:
4-7	2017-04-13	普通	尿素(内源蛋白)	8.33	μmol/L	40-100	2017-04-13 08:40	40-333	
			ALD	28.36	μmol/L	4-24			
			ALD/RENIN	28.36	μmol/L	0-25			

高血压专用管失效，引起AII降解，导致结果偏低。

## 案例二

AII卧位结果7.83pg/ml  
AID卧位结果533.30pg/ml

AII立位结果158.30pg/ml  
AID立位结果250.30pg/ml

操作人员在编号时把卧位专用管和普通管人为放反，导致AII和ALD结果错误。

## 案例二

尿素(内源蛋白) (U) - 尿素酶 - 血样检测									
样本编号:	流水号:	优先级:	检测项目:	检测结果:	单位:	参考范围:	检测时间:	操作员:	审核员:
4-7	2017-04-13	普通	尿素(内源蛋白)	87.83	μmol/L	25-175	2017-04-13 08:40	40-333	
			ALD	133.30	μmol/L	10-160			
			肾素(RENIN)	8.94	μmol/L	4-24			
			ALD/RENIN	20.38	μmol/L	0-25			

复查标识错误的两管血浆，AII和ALD结果恢复正常。

## 案例三

- \* 女性，31岁，因“发现血压升高9年余，头晕4月”入院。患者9年余前临生产前测血压偏高，自诉血压150/100mmHg，遂行剖宫产术，术后血压下降，但未降至正常值（具体数值不详），患者无重视无就诊。后偶有监测血压波动于140-150/100mmHg，患者无肢体乏力、头痛头晕、胸闷心悸等不适，体位改变未诱发血压波动，未行系统诊疗。4月前患者出现头晕，呈持续性，昏沉感，非天旋地转感，与体位改变无关，无肢体乏力、头痛、喷射性呕吐等不适，自测血压最高达190/110mmHg，在当地医院治疗未果，求进一步系统诊疗，收入我院内分泌科。

## 案例三

- \* 入院后完善检查：BP:166/117mmHg。
- \* 生化提示：K<sup>+</sup>:3.33mmol/L；血皮质醇：(7-9am):289.2nmol/L, (15:00-17:00):154.7nmol/L, (0:00):22.2nmol/L 促肾上腺皮质激素（8点、16点、0点）：3.84pmol/L, 2.55pmol/L, 1.57pmol/L。24h尿皮质醇:305.1nmol/24h, 24小时尿钾总量:42.75mmol/24h；
- \* 高血压3项（卧位）：ALD/RENIN: **169.03**，肾素(Renin): 1.5pmol/L, 醛固酮(ALD): **253.55**pg/ml；高血压3项（立位）：ALD/RENIN: **166.76**，醛固酮(ALD): **245.13**pg/ml, 肾素(Renin): 1.47 pg/ml。
- \* 卡托普利试验：试验前：高血压3项：ALD/RENIN: **96.7**，肾素(Renin): 3.18pg/ml, ALD:307.51pg/ml；血管紧张素Ⅱ(Al-II)：185.25 pg/ml, 试验后：高血压3项：ALD/RENIN: **104.33**，肾素(Renin): 2.96pg/ml；醛固酮: **308.81**pg/ml；血管紧张素Ⅱ(Al-II): 87.89。

### 案例三

- \* CT检查报告
- \* 左肾上腺见一类圆形低密度影，大小约1.7×1.0cm，平扫CT值约18-20HU，增强扫描明显强化，CT值约89HU；
- \* 后专入泌尿外科行后腹腔镜下左侧肾上腺肿物切除术，左肾上腺结合部大小约1.05\*0.9cm金黄色肿物，病理诊断：肾上腺皮质腺瘤。

谢谢，请指正！

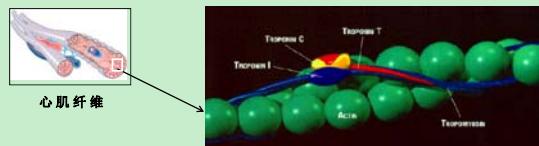
## 高灵敏肌钙蛋白的方法学评价

广东省中医院

王建兵

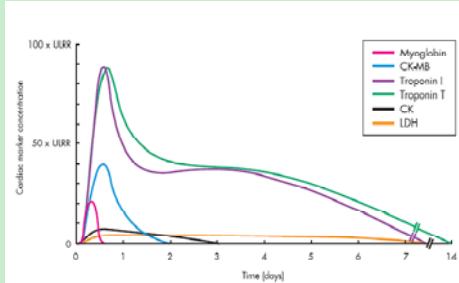
wangjianbing625@163.com

## 肌钙蛋白的结构 (Troponin)



- 肌纤维由平行的粗丝和细丝组成网状结构。粗丝是肌球蛋白复合体；细丝由肌动蛋白、原肌球蛋白和肌钙蛋白组成
- 肌钙蛋白在骨骼肌和心肌中广泛存在：
  - 肌钙蛋白C结合Ca离子 - 存在于骨骼肌和心肌
  - 肌钙蛋白I是肌动蛋白抑制亚基 - 仅存在于心肌中
  - 肌钙蛋白T是原肌球蛋白结合亚基，推动肌肉收缩 - 仅存在于心肌中

## 急性心肌梗死(MI)后心脏标记物的动态变化



French J and White H. Heart 2004; 90(1): 99-106.

## 心肌损伤标志物的诊断性能

蛋白	分子量 (kDa)	最早被检测时间*	持续可检测时间	灵敏度	特异性
脂肪酸结合蛋白 (Fatty acid binding protein)	12	1.5-2小时	8-12小时	+++	++
肌红蛋白 (Myoglobin)	16	1.5-2小时	8-12小时	+++	+
心肌型肌酸激酶同功酶(CK-MB)	83	2-3小时	1-2天	+++	++
肌钙蛋白T (Troponin T)	38	3-4小时	7-14天	+++ +	++++
肌酸激酶(CK)	96	4-6小时	2-3天	++	++
天冬氨酸转氨酶(Aspartate transaminase)	103	6-10小时	3-5天	++	+
乳酸脱氢酶(LDH)	135	6-10小时	5-7天	++	+

\* French J and White H. Heart 2004; 90(1): 99-106.

## 如何定义高敏感方法检测心肌肌钙蛋白？

- “常规”cTn检测方法：在低于第99百分位值时能检出50%表面健康人员的方法。
- 第一代hs-cTn检测方法：能检出50%-75%表面健康人员的方法。
- 第二代hs-cTn检测方法：能检出75%-95%表面健康人员的方法。
- 第三代hs-cTn检测方法：能检出>95%表面健康人员的方法。

注：Alan WU. 中华检验医学杂志, 2012;35 (12) : 1094-1096

## NACB/IFCC指南对于ACS心脏标志物检测的建议

- 每个心脏标志物都应建立参考决定范围，且是基于正常健康无心脏疾病史的人群（参考人群）
- 对于心脏肌钙蛋白值的升高应定义为测量值超过参考对照组的第99百分位数
- 检测99百分位参考值变异系数(CV)≤10%

NACB: National Academy of Clinical Biochemistry 美国临床生化科学院  
IFCC: international federation of clinical chemistry and laboratory medicine 国际临床化学学会

Apple F. et al. NACB Practice Guidelines in ACS. Circulation 2007; 352-355

## 肌钙蛋白检测评价标准<sup>1</sup>

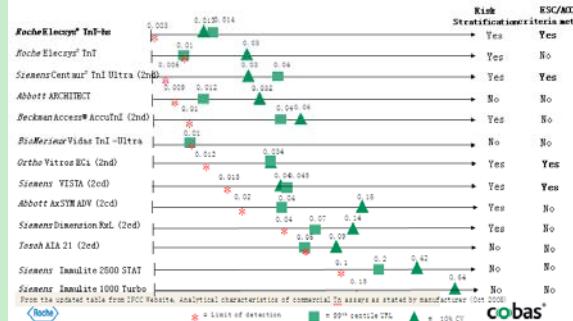
临床可接受标准	99百分位检测精确定性, CV %
指南认可	≤ 10
临床使用认可	>10 ≤ 20
不可使用	> 20
试剂检测标准	99百分位参考值下可检测到的正常人群比值%
Level 4 (third generation, hs)	≥ 95
Level 3 (second generation, hs)	75 to < 95
Level 2 (first generation, hs)	50 to < 75
Level 1 (contemporary)	< 50

<sup>1</sup> A New Score for Cardiac Troponin Assays: No Time to Rest Satisfied, *Arch. of Internal Medicine*, 2009, 169(7), 729-730

## 仅有cTnT-hs符合指南要求并达到4级最佳试剂标准

Company/platform/assay <sup>2</sup>	99 <sup>th</sup> percentile, µg/L	%CV 99 <sup>th</sup> percentile, %	10%CV, µg/L	Acceptance designation	Assay designation
<b>FDA-cleared Assays - Lab tests</b>					
Abbott/Architect ADV	0.04	15.0	0.16	Not acceptable	Level 1
Abbott/Architect	0.028	15.0	0.032	Clinically usable	Level 1
Beckman/Access/Accu	0.04	14.0	0.06	Clinically usable	Level 2
BioMérieux/Vidas/Ultra	0.01	27.7	0.11	Not acceptable	Level 1
Ortho Clinical Diagnostics ES	0.036	10.0	0.036	Guideline acceptable	Level 1
Siemens/Oncotrace/Ultra	0.04	10.0	0.03	Guideline acceptable	Level 1
Siemens/Dimension RxL	0.04	20.0	0.14	Guideline acceptable	Level 1
Siemens/Imulite 2500 STAT	0.2	NA	0.42	Not acceptable	Level 1
Siemens/Vista	0.045	10.0	0.06	Guideline acceptable	Level 1
Kodak/Alia II	0.06	8.5	0.09	Clinically usable	cobas <sup>®</sup>
Roche Elecsys hs-cTnT	0.013	8.0	0.012	Guideline acceptable	Level 4 <sup>3</sup> (contemporary)

## ESC/ACC对于检测精确性的要求



## APACE 研究

### 研究设计和人群

- 持续进行的前瞻性国际多中心研究设计，与巴塞尔大学医院协作: **Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndrome Evaluation (APACE)** 急性冠脉综合症评价的优势预测指标
- 5 所医院: 3 所在瑞士, 1 所在德国, 1 所在西班牙
- 患者: n = 786
- 纳入标准: 到急诊室时 (ED) 有提示AMI (急性心肌梗死)的症状且发生或发展高峰在最近12小时内
- 排除标准: 需要透析的终末期肾功能不全

## APACE 研究 - 方法

- 718位患者症状提示AMI (68位患者被排除, 由于没有cTn值)
- 最终诊断: 由两位独立的心内科医生根据从来到ED至60天随访的所有记录裁定
- AMI 诊断基于目前的指南:
  - 临幊上有与心肌缺血相符的心肌坏死的证据。坏死诊断的确立是本地cTn升高和/或降低后的值有高于第99百分位数且不精确度<10%。
  - 不稳定型心绞痛的诊断:
  - 正常Tn水平和典型的静息时心绞痛, 之前有稳定性心绞痛后恶化; 心脏运动试验阳性或心脏导管检测冠状动脉有狭窄≥70%; 不明确AMI的病例或60天内有心源性猝死的
- 本地cTn 检测: Roche 第四代 cTnT, Abbott Axsym TnI ADV, Beckmann Coulter Accu cTnI 常规在就诊时抽血或在之后的6-9小时

## APACE 研究性 cTn 分析

- 心脏肌钙蛋白 (cTn) 检测: 应用盲法确定
- 连续抽血, 急诊就诊时和1, 2, 3和6小时
- 接受者操作特征(ROC)曲线应用于比较cTns 检测
- 评价了五种cTn检测, 四种敏感型和一种标准型:
  - Abbott cTnI-Architect
  - Siemens cTnI-Ultra
  - Roche cTnT-hs
  - Roche cTnI
  - Roche cTnT gen 4<sup>th</sup>

## APACE 研究: 评价了五种cTn检测

	LoD µg/L	99 <sup>th</sup> perc. µg/L	10% CV µg/L
Abbott cTnI Architect	0.01	0.028	0.032
Roche cTnT gen 4 <sup>th</sup>	0.01	<0.01	0.035
Roche TnT-hs	0.002 <sup>1)</sup>	0.014	0.013
Roche TnI	0.10 <sup>2)</sup>	0.16	0.3
Siemens TnI-Ultra	0.006	0.04	0.03

LoD = 检测极限; perc. = 百分位数

5个单独测试的检测中Roche TnT-hs和Siemens TnI-Ultra 满足了指南的要求, 在参考上限的第99百分位数且有≤10%的CV  
 \*1: 最终TnT-hs LoD = 0.003 µg/L (包装说明书)  
 \*2: 最终Roche TnI LoD = 0.16 µg/L (包装说明书)

## 不同检测系统的肌钙蛋白I检测其结果也完全不同

Bio-Rad Liquichek QC samples  
Table 30. Liquichek internal QC results

Method	Evaluation site mean results			Bio-Rad quoted values		
	Level 1 µg/L	Level 2 µg/L	Level 3 µg/L	Level 1 µg/L	Level 2 µg/L	Level 3 µg/L
All method mean <sup>a</sup>	1.7	19.1	49.4			
Abbott ARCHITECT	5.2	60.5	193.5			Not quoted
Bayer ADVIA Centaur	1.3	8.0	26.0	1.0 – 1.7	6.9 – 11.5	23.3 – 38.8
Beckman Coulter Access	0.24	2.6	11.9	0.2 – 0.3	2.3 – 3.5	9.6 – 14.6
Dade Behring Dimension	0.19	2.3	6.9	0.2 – 0.3	1.5 – 2.3	5.0 – 7.5
Dade Behring Stratus	0.29	2.6	7.6	0.2 – 0.3	1.7 – 2.6	5.0 – 7.4
DPC IMMULITE 2500	1.8	13.6	46.3			Not quoted
Ortho Vitros ECi	1.2	15.7	53.9	0.8 – 1.4	12.2 – 18.8	48.0 – 68.0
Roche Elecsys †	0.14	1.1	2.9	0.07 – 0.21	0.7 – 1.29	1.9 – 3.5
Tosoh AIA	3.2	47.7	>120	3.4 – 5.4	51.0 – 75.0	>120

<sup>a</sup> Excluding Roche Elecsys results

† Troponin T method

Report 05085(Nine troponin assays) December 2005, <https://www.pasa.nhs.uk/cep>

## 标准化是Troponin I应用中遇到的最主要的问题

- 没有共同的参考范围
- 没有共同的切点值
- 没有共同的抗体: 抗原结合部位对于Troponin I非常重要, 因为在缺血情况下, 其氨基端和羧基端易被蛋白酶水解而发生降解
- 不同的循环形式: Troponin I易发生蛋白质水解和酶代谢, 在体内或体外发生降解
- 完整的Troponin I和11个衍生物都能在AMI患者身上检测出

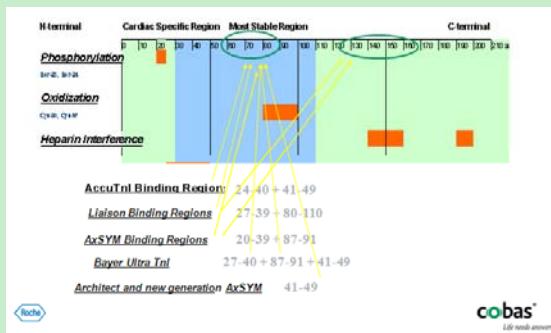
Patentland M. Clin Chem 2002; 48(4): 89-90

## 标准化问题对肌钙蛋白I检测所带来的问题

- 个体间cTnI检测水平可能出现20倍以上的差异
- 干扰物可能导致错误的升高或错误地降低分析物浓度, 这与反应中干扰的部位有关
- 对于免疫检测的干扰可能导致实验室对患者结果的错误解读, 及使医生对患者应用错误的治疗
- 由于cTnI 检测方法多样, 医生和实验室人员产生常会出现严重的混淆。

Datta P et al. *Clin Chem* 1999; 45:2266-69; Tate J, Ward G. *Clin Biochem Rev* 2004; 25:105-20;  
Apple F and Wu A, *Clin Chem* 2001; 47: 377-379.

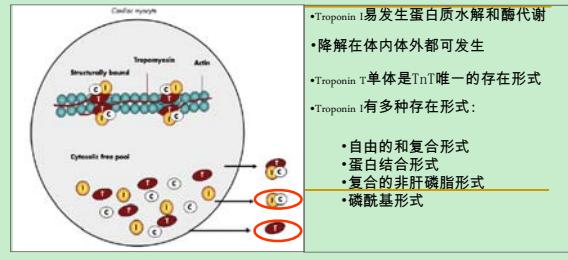
## 不同的肌钙蛋白I检测方法采用肌钙蛋白I肽链的不同位点



Roche

cobas<sup>®</sup>  
Life science assays

## Troponin T的存在形式单一, 而Troponin I有多种存在形式



Kauf S et al. *Heart* 2006; 92: 987-993. Wu A et al. *Clin Chem* 1998; 44:1198-1208.

Katruka A et al. *Clin Chem* 1997; 43:1379-1385.

# 化学发光仪校准要求 及注意事项

王丽娜  
2017.5

概 况

## 内容

- 1 概 况
- 2 校准相关要求
- 3 校准报告及注意事项

2

概 况

## 化学发光仪检测的心血管疾病标志物

CK-MB	肌酸肌酶同功酶
Myoglobin	肌红蛋白
hsTroponin T	超敏肌钙蛋白T
NT pro-BNP/BNP	脑利钠肽（前体N端肽）
Digoxin	地高辛
Digitoxin	洋地黄
...	



3

## 检验结果准确吗？

仪器？ 性能？  
校准？  
试剂？ 验证？



4

4

WS/T 490-2016 临床化学测量系  
统校准指南

- 测量<sub>1</sub>仪器校准与测量系统校准
- 对于临床化学测量而言，测量仪器校准仅仅指生化分析仪的校准。
- 而各生化项目的校准相当于测量系统的校准，（包含了仪器、试剂、校准品等一系列可影响测量结果的因素）。

概 况

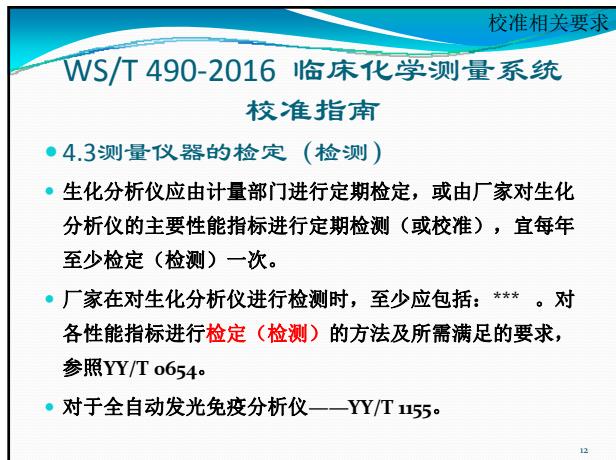
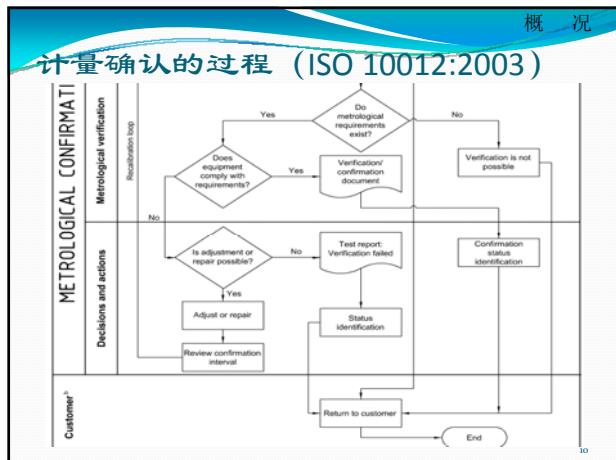
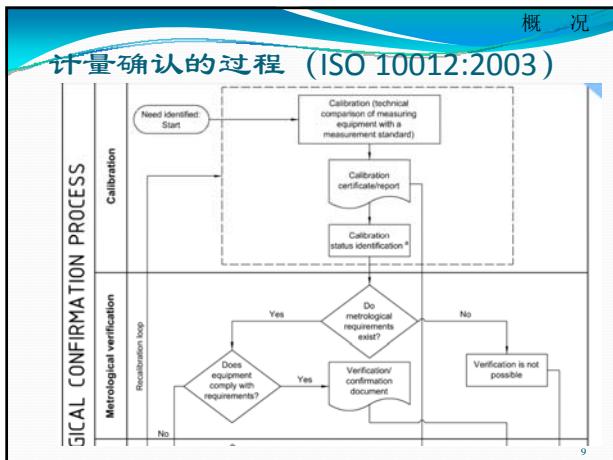
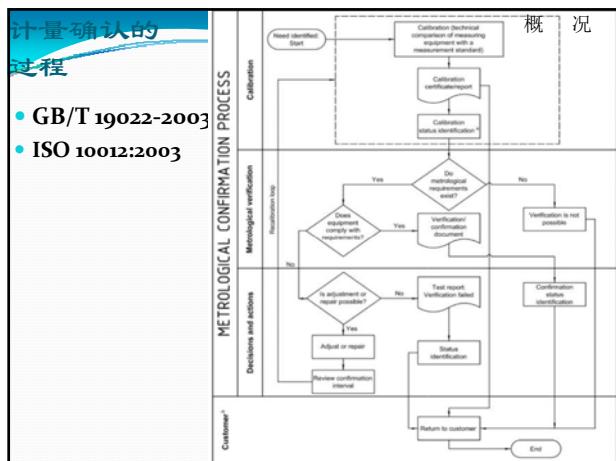
## 仪器校准是质量管理的重要内容

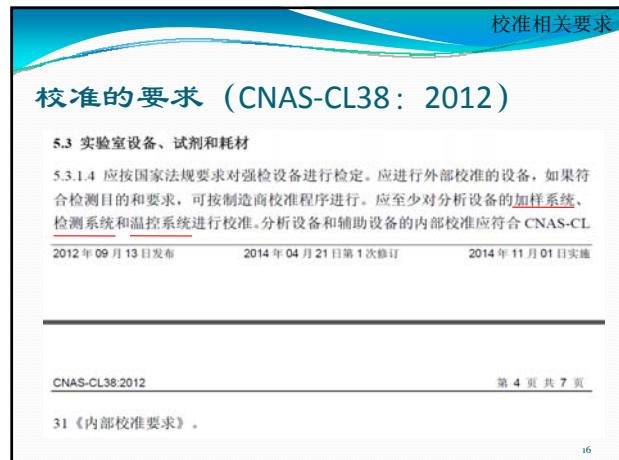
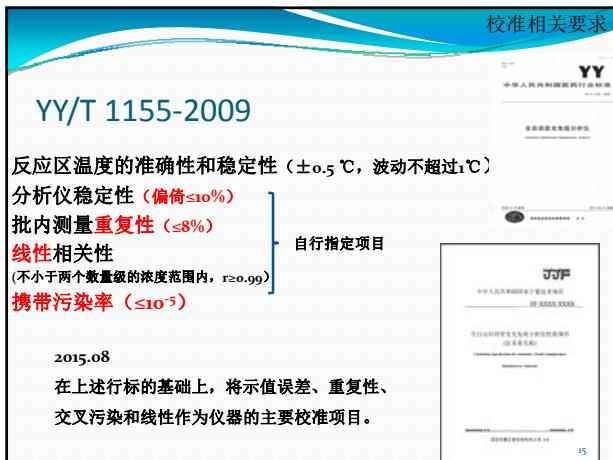
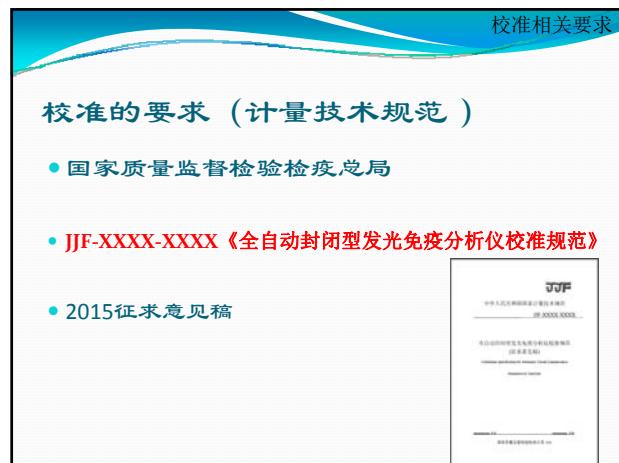
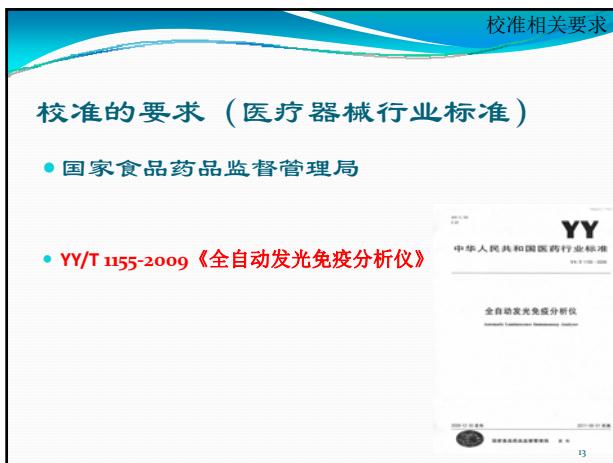
三甲医院评审：  
对需要校准的检验仪器、检验项目和对临床检验结果有影响的辅助设备定期进行校准；  
有定期校准、维修维护记录。

ISO 15189实验室认可要求：

5.3.1.4 设备校准和计量学溯源  
实验室应制定文件化程序，对直接或间接影响检验结果的设备进行校准。

6





校准报告及注意事项

## 内容

- 1 概况
- 2 校准相关要求
- 3 校准报告及注意事项

19

校准报告及注意事项

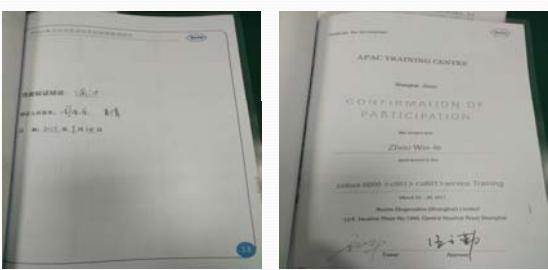
### CNAS-CL02:2012

- 5.3.1.7 j) 确认设备可持续使用的性能记录:
- 全部校准报告 (calibration reports) 和 (或) 验证证书 (verification certificates), 包括日期, 时间, 结果, 调整, 可接受标准, 下次校准和 (或) 验证日期。



校准报告及注意事项

## 关于校准/验证人员



21

校准报告及注意事项

### WS/T 490-2016 临床化学测量系统 校准指南

- 4.3 测量仪器的检定 (检测)
- 在厂家对生化分析仪检测 (或校准) 前, 实验室应参照 YY/T 0654 核实厂家的检测方案是否合适, 对检测后所出具报告上的性能指标进行评价, 主要是观察厂家提供的各项性能指标的相关数据是否真实, 是否符合 YY/T 0654 的要求。
- 对于全自动发光免疫分析仪——YY/T 1155。

22

校准报告及注意事项

## 核实厂家的检测方案

ARCHITECT:  
i2000SR 全自动免疫分析仪校验  
标准流程-



1. 工作环境检测报告  
2. 到货报告及包装盒  
3. 试剂盒  
4. 说明书  
5. 样品  
6. 样品架  
7. 试剂架  
8. 试剂  
9. 样品  
10. 样品架  
11. 试剂  
12. 样品  
13. 样品  
14. 样品  
15. 样品  
16. 样品  
17. 样品  
18. 样品  
19. 样品  
20. 样品  
21. 样品  
22. 样品  
23. 样品  
24. 样品  
25. 样品  
26. 样品  
27. 样品  
28. 样品  
29. 样品  
30. 样品  
31. 样品  
32. 样品  
33. 样品  
34. 样品  
35. 样品  
36. 样品  
37. 样品  
38. 样品  
39. 样品  
40. 样品  
41. 样品  
42. 样品  
43. 样品  
44. 样品  
45. 样品  
46. 样品  
47. 样品  
48. 样品  
49. 样品  
50. 样品  
51. 样品  
52. 样品  
53. 样品  
54. 样品  
55. 样品  
56. 样品  
57. 样品  
58. 样品  
59. 样品  
60. 样品  
61. 样品  
62. 样品  
63. 样品  
64. 样品  
65. 样品  
66. 样品  
67. 样品  
68. 样品  
69. 样品  
70. 样品  
71. 样品  
72. 样品  
73. 样品  
74. 样品  
75. 样品  
76. 样品  
77. 样品  
78. 样品  
79. 样品  
80. 样品  
81. 样品  
82. 样品  
83. 样品  
84. 样品  
85. 样品  
86. 样品  
87. 样品  
88. 样品  
89. 样品  
90. 样品  
91. 样品  
92. 样品  
93. 样品  
94. 样品  
95. 样品  
96. 样品  
97. 样品  
98. 样品  
99. 样品  
100. 样品  
101. 样品  
102. 样品  
103. 样品  
104. 样品  
105. 样品  
106. 样品  
107. 样品  
108. 样品  
109. 样品  
110. 样品  
111. 样品  
112. 样品  
113. 样品  
114. 样品  
115. 样品  
116. 样品  
117. 样品  
118. 样品  
119. 样品  
120. 样品  
121. 样品  
122. 样品  
123. 样品  
124. 样品  
125. 样品  
126. 样品  
127. 样品  
128. 样品  
129. 样品  
130. 样品  
131. 样品  
132. 样品  
133. 样品  
134. 样品  
135. 样品  
136. 样品  
137. 样品  
138. 样品  
139. 样品  
140. 样品  
141. 样品  
142. 样品  
143. 样品  
144. 样品  
145. 样品  
146. 样品  
147. 样品  
148. 样品  
149. 样品  
150. 样品  
151. 样品  
152. 样品  
153. 样品  
154. 样品  
155. 样品  
156. 样品  
157. 样品  
158. 样品  
159. 样品  
160. 样品  
161. 样品  
162. 样品  
163. 样品  
164. 样品  
165. 样品  
166. 样品  
167. 样品  
168. 样品  
169. 样品  
170. 样品  
171. 样品  
172. 样品  
173. 样品  
174. 样品  
175. 样品  
176. 样品  
177. 样品  
178. 样品  
179. 样品  
180. 样品  
181. 样品  
182. 样品  
183. 样品  
184. 样品  
185. 样品  
186. 样品  
187. 样品  
188. 样品  
189. 样品  
190. 样品  
191. 样品  
192. 样品  
193. 样品  
194. 样品  
195. 样品  
196. 样品  
197. 样品  
198. 样品  
199. 样品  
200. 样品  
201. 样品  
202. 样品  
203. 样品  
204. 样品  
205. 样品  
206. 样品  
207. 样品  
208. 样品  
209. 样品  
210. 样品  
211. 样品  
212. 样品  
213. 样品  
214. 样品  
215. 样品  
216. 样品  
217. 样品  
218. 样品  
219. 样品  
220. 样品  
221. 样品  
222. 样品  
223. 样品  
224. 样品  
225. 样品  
226. 样品  
227. 样品  
228. 样品  
229. 样品  
230. 样品  
231. 样品  
232. 样品  
233. 样品  
234. 样品  
235. 样品  
236. 样品  
237. 样品  
238. 样品  
239. 样品  
240. 样品  
241. 样品  
242. 样品  
243. 样品  
244. 样品  
245. 样品  
246. 样品  
247. 样品  
248. 样品  
249. 样品  
250. 样品  
251. 样品  
252. 样品  
253. 样品  
254. 样品  
255. 样品  
256. 样品  
257. 样品  
258. 样品  
259. 样品  
260. 样品  
261. 样品  
262. 样品  
263. 样品  
264. 样品  
265. 样品  
266. 样品  
267. 样品  
268. 样品  
269. 样品  
270. 样品  
271. 样品  
272. 样品  
273. 样品  
274. 样品  
275. 样品  
276. 样品  
277. 样品  
278. 样品  
279. 样品  
280. 样品  
281. 样品  
282. 样品  
283. 样品  
284. 样品  
285. 样品  
286. 样品  
287. 样品  
288. 样品  
289. 样品  
290. 样品  
291. 样品  
292. 样品  
293. 样品  
294. 样品  
295. 样品  
296. 样品  
297. 样品  
298. 样品  
299. 样品  
300. 样品  
301. 样品  
302. 样品  
303. 样品  
304. 样品  
305. 样品  
306. 样品  
307. 样品  
308. 样品  
309. 样品  
310. 样品  
311. 样品  
312. 样品  
313. 样品  
314. 样品  
315. 样品  
316. 样品  
317. 样品  
318. 样品  
319. 样品  
320. 样品  
321. 样品  
322. 样品  
323. 样品  
324. 样品  
325. 样品  
326. 样品  
327. 样品  
328. 样品  
329. 样品  
330. 样品  
331. 样品  
332. 样品  
333. 样品  
334. 样品  
335. 样品  
336. 样品  
337. 样品  
338. 样品  
339. 样品  
340. 样品  
341. 样品  
342. 样品  
343. 样品  
344. 样品  
345. 样品  
346. 样品  
347. 样品  
348. 样品  
349. 样品  
350. 样品  
351. 样品  
352. 样品  
353. 样品  
354. 样品  
355. 样品  
356. 样品  
357. 样品  
358. 样品  
359. 样品  
360. 样品  
361. 样品  
362. 样品  
363. 样品  
364. 样品  
365. 样品  
366. 样品  
367. 样品  
368. 样品  
369. 样品  
370. 样品  
371. 样品  
372. 样品  
373. 样品  
374. 样品  
375. 样品  
376. 样品  
377. 样品  
378. 样品  
379. 样品  
380. 样品  
381. 样品  
382. 样品  
383. 样品  
384. 样品  
385. 样品  
386. 样品  
387. 样品  
388. 样品  
389. 样品  
390. 样品  
391. 样品  
392. 样品  
393. 样品  
394. 样品  
395. 样品  
396. 样品  
397. 样品  
398. 样品  
399. 样品  
400. 样品  
401. 样品  
402. 样品  
403. 样品  
404. 样品  
405. 样品  
406. 样品  
407. 样品  
408. 样品  
409. 样品  
410. 样品  
411. 样品  
412. 样品  
413. 样品  
414. 样品  
415. 样品  
416. 样品  
417. 样品  
418. 样品  
419. 样品  
420. 样品  
421. 样品  
422. 样品  
423. 样品  
424. 样品  
425. 样品  
426. 样品  
427. 样品  
428. 样品  
429. 样品  
430. 样品  
431. 样品  
432. 样品  
433. 样品  
434. 样品  
435. 样品  
436. 样品  
437. 样品  
438. 样品  
439. 样品  
440. 样品  
441. 样品  
442. 样品  
443. 样品  
444. 样品  
445. 样品  
446. 样品  
447. 样品  
448. 样品  
449. 样品  
450. 样品  
451. 样品  
452. 样品  
453. 样品  
454. 样品  
455. 样品  
456. 样品  
457. 样品  
458. 样品  
459. 样品  
460. 样品  
461. 样品  
462. 样品  
463. 样品  
464. 样品  
465. 样品  
466. 样品  
467. 样品  
468. 样品  
469. 样品  
470. 样品  
471. 样品  
472. 样品  
473. 样品  
474. 样品  
475. 样品  
476. 样品  
477. 样品  
478. 样品  
479. 样品  
480. 样品  
481. 样品  
482. 样品  
483. 样品  
484. 样品  
485. 样品  
486. 样品  
487. 样品  
488. 样品  
489. 样品  
490. 样品  
491. 样品  
492. 样品  
493. 样品  
494. 样品  
495. 样品  
496. 样品  
497. 样品  
498. 样品  
499. 样品  
500. 样品  
501. 样品  
502. 样品  
503. 样品  
504. 样品  
505. 样品  
506. 样品  
507. 样品  
508. 样品  
509. 样品  
510. 样品  
511. 样品  
512. 样品  
513. 样品  
514. 样品  
515. 样品  
516. 样品  
517. 样品  
518. 样品  
519. 样品  
520. 样品  
521. 样品  
522. 样品  
523. 样品  
524. 样品  
525. 样品  
526. 样品  
527. 样品  
528. 样品  
529. 样品  
530. 样品  
531. 样品  
532. 样品  
533. 样品  
534. 样品  
535. 样品  
536. 样品  
537. 样品  
538. 样品  
539. 样品  
540. 样品  
541. 样品  
542. 样品  
543. 样品  
544. 样品  
545. 样品  
546. 样品  
547. 样品  
548. 样品  
549. 样品  
550. 样品  
551. 样品  
552. 样品  
553. 样品  
554. 样品  
555. 样品  
556. 样品  
557. 样品  
558. 样品  
559. 样品  
560. 样品  
561. 样品  
562. 样品  
563. 样品  
564. 样品  
565. 样品  
566. 样品  
567. 样品  
568. 样品  
569. 样品  
570. 样品  
571. 样品  
572. 样品  
573. 样品  
574. 样品  
575. 样品  
576. 样品  
577. 样品  
578. 样品  
579. 样品  
580. 样品  
581. 样品  
582. 样品  
583. 样品  
584. 样品  
585. 样品  
586. 样品  
587. 样品  
588. 样品  
589. 样品  
590. 样品  
591. 样品  
592. 样品  
593. 样品  
594. 样品  
595. 样品  
596. 样品  
597. 样品  
598. 样品  
599. 样品  
600. 样品  
601. 样品  
602. 样品  
603. 样品  
604. 样品  
605. 样品  
606. 样品  
607. 样品  
608. 样品  
609. 样品  
610. 样品  
611. 样品  
612. 样品  
613. 样品  
614. 样品  
615. 样品  
616. 样品  
617. 样品  
618. 样品  
619. 样品  
620. 样品  
621. 样品  
622. 样品  
623. 样品  
624. 样品  
625. 样品  
626. 样品  
627. 样品  
628. 样品  
629. 样品  
630. 样品  
631. 样品  
632. 样品  
633. 样品  
634. 样品  
635. 样品  
636. 样品  
637. 样品  
638. 样品  
639. 样品  
640. 样品  
641. 样品  
642. 样品  
643. 样品  
644. 样品  
645. 样品  
646. 样品  
647. 样品  
648. 样品  
649. 样品  
650. 样品  
651. 样品  
652. 样品  
653. 样品  
654. 样品  
655. 样品  
656. 样品  
657. 样品  
658. 样品  
659. 样品  
660. 样品  
661. 样品  
662. 样品  
663. 样品  
664. 样品  
665. 样品  
666. 样品  
667. 样品  
668. 样品  
669. 样品  
670. 样品  
671. 样品  
672. 样品  
673. 样品  
674. 样品  
675. 样品  
676. 样品  
677. 样品  
678. 样品  
679. 样品  
680. 样品  
681. 样品  
682. 样品  
683. 样品  
684. 样品  
685. 样品  
686. 样品  
687. 样品  
688. 样品  
689. 样品  
690. 样品  
691. 样品  
692. 样品  
693. 样品  
694. 样品  
695. 样品  
696. 样品  
697. 样品  
698. 样品  
699. 样品  
700. 样品  
701. 样品  
702. 样品  
703. 样品  
704. 样品  
705. 样品  
706. 样品  
707. 样品  
708. 样品  
709. 样品  
710. 样品  
711. 样品  
712. 样品  
713. 样品  
714. 样品  
715. 样品  
716. 样品  
717. 样品  
718. 样品  
719. 样品  
720. 样品  
721. 样品  
722. 样品  
723. 样品  
724. 样品  
725. 样品  
726. 样品  
727. 样品  
728. 样品  
729. 样品  
730. 样品  
731. 样品  
732. 样品  
733. 样品  
734. 样品  
735. 样品  
736. 样品  
737. 样品  
738. 样品  
739. 样品  
740. 样品  
741. 样品  
742. 样品  
743. 样品  
744. 样品  
745. 样品  
746. 样品  
747. 样品  
748. 样品  
749. 样品  
750. 样品  
751. 样品  
752. 样品  
753. 样品  
754. 样品  
755. 样品  
756. 样品  
757. 样品  
758. 样品  
759. 样品  
760. 样品  
761. 样品  
762. 样品  
763. 样品  
764. 样品  
765. 样品  
766. 样品  
767. 样品  
768. 样品  
769. 样品  
770. 样品  
771. 样品  
772. 样品  
773. 样品  
774. 样品  
775. 样品  
776. 样品  
777. 样品  
778. 样品  
779. 样品  
780. 样品  
781. 样品  
782. 样品  
783. 样品  
784. 样品  
785. 样品  
786. 样品  
787. 样品  
788. 样品  
789. 样品  
790. 样品  
791. 样品  
792. 样品  
793. 样品  
794. 样品  
795. 样品  
796. 样品  
797. 样品  
798. 样品  
799. 样品  
800. 样品  
801. 样品  
802. 样品  
803. 样品  
804. 样品  
805. 样品  
806. 样品  
807. 样品  
808. 样品  
809. 样品  
810. 样品  
811. 样品  
812. 样品  
813. 样品  
814. 样品  
815. 样品  
816. 样品  
817. 样品  
818. 样品  
819. 样品  
820. 样品  
821. 样品  
822. 样品  
823. 样品  
824. 样品  
825. 样品  
826. 样品  
827. 样品  
828. 样品  
829. 样品  
830. 样品  
831. 样品  
832. 样品  
833. 样品  
834. 样品  
835. 样品  
836. 样品  
837. 样品  
838. 样品  
839. 样品  
840. 样品  
841. 样品  
842. 样品  
843. 样品  
844. 样品  
845. 样品  
846. 样品  
847. 样品  
848. 样品  
849. 样品  
850. 样品  
851. 样品  
852. 样品  
853. 样品  
854. 样品  
855. 样品  
856. 样品  
857. 样品  
858. 样品  
859. 样品  
860. 样品  
861. 样品  
862. 样品  
863. 样品  
864. 样品  
865. 样品  
866. 样品  
867. 样品  
868. 样品  
869. 样品  
870. 样品  
871. 样品  
872. 样品  
873. 样品  
874. 样品  
875. 样品  
876. 样品  
877. 样品  
878. 样品  
879. 样品  
880. 样品  
881. 样品  
882. 样品  
883. 样品  
884. 样品  
885. 样品  
886. 样品  
887. 样品  
888. 样品  
889. 样品  
890. 样品  
891. 样品  
892. 样品  
893. 样品  
894. 样品  
895. 样品  
896. 样品  
897. 样品  
898. 样品  
899. 样品  
900. 样品  
901. 样品  
902. 样品  
903. 样品  
904. 样品  
905. 样品  
906. 样品  
907. 样品  
908. 样品  
909. 样品  
910. 样品  
911. 样品  
912. 样品  
913. 样品  
914. 样品  
915. 样品  
916. 样品  
917. 样品  
918. 样品  
919. 样品  
920. 样品  
921. 样品  
922. 样品  
923. 样品  
924. 样品  
925. 样品  
926. 样品  
927. 样品  
928. 样品  
929. 样品  
930. 样品  
931. 样品  
932. 样品  
933. 样品  
934. 样品  
935. 样品  
936. 样品  
937. 样品  
938. 样品  
939. 样品  
940. 样品  
941. 样品  
942. 样品  
943. 样品  
944. 样品  
945. 样品  
946. 样品  
947. 样品  
948. 样品  
949. 样品  
950. 样品  
951. 样品  
952. 样品  
953. 样品  
954. 样品  
955. 样品  
956. 样品  
957. 样品  
958. 样品  
959. 样品  
960. 样品  
961. 样品  
962. 样品  
963. 样品  
964. 样品  
965. 样品  
966. 样品  
967. 样品  
968. 样品  
969. 样品  
970. 样品  
971. 样品  
972. 样品  
973. 样品  
974. 样品  
975. 样品  
976. 样品  
977. 样品  
978. 样品  
979. 样品  
980. 样品  
981. 样品  
982. 样品  
983. 样品  
984. 样品  
985. 样品  
986. 样品  
987. 样品  
988. 样品  
989. 样品  
990. 样品  
991. 样品  
992. 样品  
993. 样品  
994. 样品  
995. 样品  
996. 样品  
997. 样品  
998. 样品  
999. 样品  
1000. 样品

### 雅培i2000SR 校准报告内容及判断标准

项目1 工作环境检测和仪器各部件状态检测			
检测项目			检测结果
环境温度			通过
环境相对湿度			
1.1.22.1 Temperature Detection 温度检测	25	53	通过
1.1.22.2 Humidity Detection 湿度检测	216.7	216.7	通过
电源状况			
1.1.22.3 Power Supply Status 电源供应状态	良好	良好	通过
除尘过滤网状况			
1.1.22.4 Filter Status 除尘过滤网状态	清洁	清洁	通过
键盘			
1.1.22.5 Keyboard 键盘	正常	正常	通过
显示屏			
1.1.22.6 Display 显示屏	正常	正常	通过
传输系统			
1.1.22.7 Communication System 通信系统	正常	正常	通过
备注: 以上检测依据为雅培全球技术支持手册			

校准报告及注意事项

**示例1**

**雅培i2000SR校准报告内容及判断标准**

开机60min以后，用温度计测量样本孵育位置的温度，每隔30秒测定一次温度值，测定时间为10分钟，计算最大值与最小值的差。

温度控制的准确性，样本孵育位置的温度应在设定值（37.0°C） $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的范围内。

温度波动性，每次测得的温度波动均不超过1.0°C。

**项目5 仪器反应温度检测--手动人工检测**

项目名称		操作人员		操作要求	
温度控制分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：37.0°C					
温度范围：36.6°C - 37.6°C					
温度差：0.0°C					

**项目6 加液系统的精确度验证（Z-因子）**

项目名称		操作人员		操作要求	
加液系统分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目7 加液系统的精确度验证（Z-因子）**

项目名称		操作人员		操作要求	
加液系统分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目8 加液系统的精确度验证（Z-因子）**

项目名称		操作人员		操作要求	
加液系统分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目9 加液系统的精确度验证（Z-因子）**

项目名称		操作人员		操作要求	
加液系统分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目10 热带污染率检测**

项目名称		操作人员		操作要求	
热带污染分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：37.0°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目11 批内质量复性**

项目名称		操作人员		操作要求	
批内质量分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目12 分析仪稳定性**

项目名称		操作人员		操作要求	
稳定性分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目13 分析仪线性相关性**

项目名称		操作人员		操作要求	
分析仪线性相关性校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

校准报告及注意事项

**示例1**

**雅培i2000SR校准报告内容及判断标准**

添加1400ul自来水到样本杯。

编号及称重15个RV杯，记录每一个杯子的重量。每次按L3从RV杯观察窗移除并放入一个杯子，后放入另一个RV杯。

称重加液后每个RV杯的重量并记录结果，减掉RV杯本身的重量，确定液体的量。

结果判断：样本针喷发50μL的清洗缓冲液，最终的结果必须在46μL与51μL之间，且CV值必须小于等于1.0%。

**项目8 加液系统的精确度验证（Z-因子）**

项目名称		操作人员		操作要求	
加液系统分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目9 加液系统的精确度验证（Z-因子）**

项目名称		操作人员		操作要求	
加液系统分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目10 热带污染率检测**

项目名称		操作人员		操作要求	
热带污染分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：37.0°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目11 批内质量复性**

项目名称		操作人员		操作要求	
批内质量分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目12 分析仪稳定性**

项目名称		操作人员		操作要求	
稳定性分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目13 分析仪线性相关性**

项目名称		操作人员		操作要求	
分析仪线性相关性校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

校准报告及注意事项

**示例1**

**雅培i2000SR校准报告内容及判断标准**

准备浓度比 $\frac{A_1}{A_0} = \frac{(X_1 - \bar{X}_1)}{(\bar{X}_0 - \bar{X}_1)} \times 100\% = 2.74\%$ ， $\frac{A_1}{A_0} - 1 = 0.74\%$ ， $\frac{A_1}{A_0} - 1 \leq 10\%$ 。

**项目12 分析仪稳定性**

项目名称		操作人员		操作要求	
稳定性分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目13 分析仪线性相关性**

项目名称		操作人员		操作要求	
分析仪线性相关性校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

校准报告及注意事项

**示例1**

**雅培i2000SR校准报告内容及判断标准**

准备浓度比 $\frac{A_1}{A_0} = \frac{(X_1 - \bar{X}_1)}{(\bar{X}_0 - \bar{X}_1)} \times 100\% = 0.998506\%$ ， $\frac{A_1}{A_0} - 1 = 0.001506\%$ ， $\frac{A_1}{A_0} - 1 \leq 10\%$ 。

**项目12 分析仪稳定性**

项目名称		操作人员		操作要求	
稳定性分析仪校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

**项目13 分析仪线性相关性**

项目名称		操作人员		操作要求	
分析仪线性相关性校准数据		校准人员		操作要求：FSE	
设备型号：i2000SR					
操作温度：20±0.5°C					
操作时间：20min					
操作要求：FSE 状态，先洗					
操作步骤：2015 Sample Pipettor Gravimetric样本液体浓度精度测试					
操作数据：重量(g)   重量(mg)   相对误差(%)					
操作结果：通过					

示例2

ROCHE Cobas校准报告内容及判断标准

内容	具体标准
分析仪稳定性	#
线性	#
试剂仓温度	✓ $20 \pm 0.3^\circ\text{C}$ , 波动不超过 $2^\circ\text{C}$
孵育盘温度	✓ $37 \pm 0.3^\circ\text{C}$ , 波动不超过 $0.2^\circ\text{C}$
加样系统准确性	# APC 试剂针和样本针装置, 计算回归后的稀释倍数, $19 \pm 2$
批内测量重复性	✓ APC 试剂针 ( $CV \leq 5\%$ , $CV_{\leq 1,2.5\%}$ ), 样本针装置, BCR2-D 稀释后 $CV \leq 3.5\%$
携带污染	# APC 测量系统, $-10\text{--}150\text{ppm}$
<b>Assay Performance Check</b>	
AM (Artificial Media)检测	
AM2 Test - 检测单元和液路 BCR1, BCR2, BCR2Dilution	
AM3 Test - 测量池的交叉污染 CellCheck and iSAP	

校准报告及注意事项

示例3

ADVIA Centaur XP 系统验证程序

- 光电倍增管信号检测 (有/无杯子的情况下)
- 检查辅助试剂针和主试剂针 (液流和加液体积)
- 运行本底 (在有/无水及洗液的情况下)
- SVK (system verification kit): 运行4个特定项目并进行结果解释。

	TSH <sub>3</sub>	VB <sub>12</sub>	DIG	AFP
样本量	200 $\mu\text{l}$			10 $\mu\text{l}$
杯清洗	3次			
加样针/试剂针	试剂针 <sub>1</sub> , 加液口 <sub>1</sub>	辅助试剂针, 试剂针 <sub>2</sub> , 加液口 <sub>3</sub>	酸液, 试剂 针 <sub>2</sub> 、 <sub>3</sub> , 加 液口 <sub>2</sub> 、 <sub>3</sub>	试剂针 <sub>1</sub> , 加液口 <sub>1</sub>



## 心脑血管检验项目的方法学评价

广东省中医院  
广东省中医药科学院  
广州中医药大学第二临床医学院

柯培锋

E-mail:kevinland020@163.com  
联系电话:020-81887233-32901

## 主要内容

- 目前的现状
- 精密度
- 正确度
- 线性评价
- 参考区间建立和验证

## 目前的现状

1.心肌标志物允许不精密度的规范						
项目编码	项目名称	1/3TEa	1/4TEa	北京市允许不精密度	生物学变异(适当标准)	生物学变异(最低标准)
2501	肌酸激酶-MB (ug/L)	10.000	7.500		9.200	13.800
2505	肌酸激酶-MB (U/L)	10.000	7.500		9.900	14.800
2502	肌红蛋白	10.000	7.500		7.000	10.400
2503	肌钙蛋白-I	10.000	7.500		7.000	10.500
2512	超敏肌钙蛋白-I					
2504	肌钙蛋白-T	10.000	7.500			
2508	超敏cTnI					
2511	同型半胱氨酸					

## 目前的现状

2.批号1小于允许不精密度水平的实验室所占的比例(%)						
项目编码	项目名称	1/3TEa	1/4TEa	北京市允许不精密度	生物学变异(适当标准)	生物学变异(最低标准)
2501	肌酸激酶-MB (ug/L)	86.87	64.53		81.56	96.65
2505	肌酸激酶-MB (U/L)	83.32	67.24		84.64	92.15
2502	肌红蛋白	90.04	76.88		70.30	91.73
2503	肌钙蛋白-I	83.12	62.99		57.14	85.06
2512	超敏肌钙蛋白-I					
2504	肌钙蛋白-T	94.39	77.55			
2508	超敏cTnI					
2511	同型半胱氨酸					

## 目前的现状

3.批号2小于允许不精密度水平的实验室所占的比例(%)						
项目编码	项目名称	1/3TEa	1/4TEa	北京市允许不精密度	生物学变异(适当标准)	生物学变异(最低标准)
2501	肌酸激酶-MB (ug/L)	89.91	76.15		86.24	94.50
2505	肌酸激酶-MB (U/L)	91.00	82.00		91.00	96.00
2502	肌红蛋白	93.38	84.11		80.13	93.38
2503	肌钙蛋白-I	79.37	60.32		57.14	79.37
2512	超敏肌钙蛋白-I					
2504	肌钙蛋白-T	91.46	84.15			
2508	超敏cTnI					
2511	同型半胱氨酸					

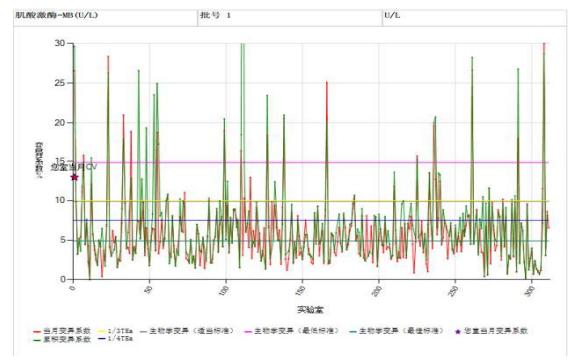
## 目前的现状

4.批号3小于允许不精密度水平的实验室所占的比例(%)						
项目编码	项目名称	1/3TEa	1/4TEa	北京市允许不精密度	生物学变异(适当标准)	生物学变异(最低标准)
2501	肌酸激酶-MB (ug/L)	87.50	62.50		83.33	100.00
2505	肌酸激酶-MB (U/L)	100.00	100.00		100.00	100.00
2502	肌红蛋白	92.86	89.29		71.43	96.43
2503	肌钙蛋白-I	68.75	50.00		37.50	75.00
2512	超敏肌钙蛋白-I					
2504	肌钙蛋白-T	100.00	66.67			
2508	超敏cTnI					
2511	同型半胱氨酸					

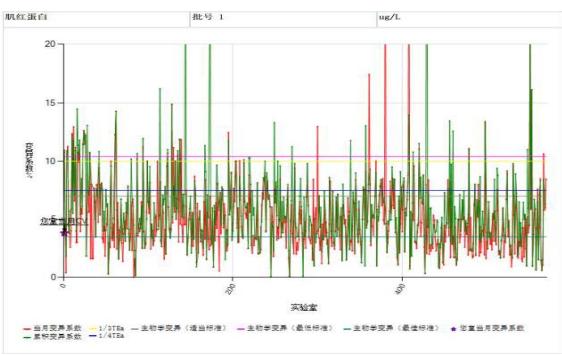
## 几个主要检测系统精密度对比

精密度	品牌 A	品牌 B	品牌 C
CK-MB(μU/L)	The precision of assay is < 7.5% Total CV for concentrations > 25 U/L and SD < 2.5 U/L for concentrations < 25 U/L.	5.05% 批内 CV%:5.7 批间 CV%:6.7%	
CK-MB(ug/L)	assay precision is < 10% total CV for samples > 3 ng/mL.	3.54% 批内 CV%:2.4 批间 CV%:3.1%	
HsCRP	The precision of the assay is < 6% Total CV.	5.76% 批内 CV%:1.5 批间 CV%:1.1%	
肌红蛋白	The assay precision is < 10% total CV for samples > 40.0 ng/mL.	8.58% 批内 CV%:2.7 批间 CV%:2.2%	
cTn	The (total) imprecision of < 10% CV with controls or panels across the range of 10 to 50,000 pg/mL.	8% 批内 CV%:2.6 批间 CV%:3.5%	
HCY	The assay precision of < 10% total CV.		批内 CV%:3.2 批间 CV%:3.1%

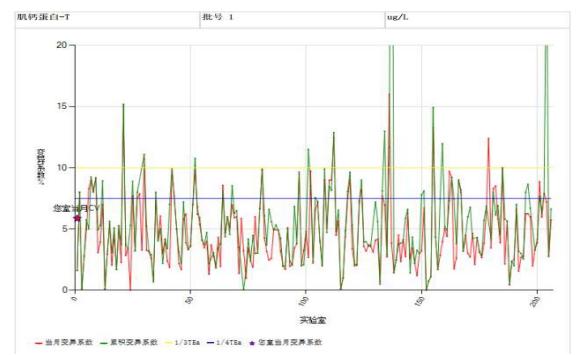
## 全国精密度情况



## 全国精密度情况



## 全国精密度情况



## 全国室间质评数据分析

项目	样本编码	实验室数	平均数	中位数	标准差	变异系数%
肌酸激酶-MB(μg/L)	201621	583	98.59	92.65	29.73	30.16
	201622	585	72.42	68.2	22.23	30.7
	201623	556	11.29	10.92	3.33	29.5
	201624	584	47.18	43.6	14.63	31.01
	201625	584	91.84	86.16	28.65	31.2
肌酸激酶-MB(U/L)	201621	573	91.32	92	10.88	11.91
	201622	574	68.33	69	8.44	12.35
	201623	574	11.75	11.85	2.5	21.28
	201624	575	45.6	45.8	6.5	14.25
	201625	574	85	85.99	10.86	12.78
肌钙蛋白	201621	938	215.09	206.4	50.63	23.54
	201622	940	158.09	152	37.53	23.61
	201623	936	48.53	47.88	11.36	23.41
	201624	938	103	98.52	23.56	22.67
	201625	938	200.86	192	47.76	23.78
肌钙蛋白-I	201621	587	15.48	6	23.17	149.68
	201622	574	7.89	4	8.16	103.42
	201623	559	.27	.2	.29	107.41
	201624	573	4.03	2.28	4	99.26
	201625	589	14.29	5.54	21.56	150.87

## 全国室间质评数据分析

项目	样本编码	实验室数	平均数	中位数	标准差	变异系数%
超敏肌钙蛋白-I	201621	246	12.77	6.61	10.24	80.19
	201622	247	8.19	4.4	6.39	78.02
	201623	246	.27	.27	.24	88.89
	201624	247	4.1	2.53	2.87	70
肌钙蛋白-I	201621	309	1.7	1.64	1.26	74.12
	201622	309	1.09	1.05	.74	67.89
	201623	308	.05	.05	.05	60
	201624	309	.49	.47	.35	71.43
	201625	309	1.59	1.53	1.09	68.55
超敏cTn	201621	419	3.39	3.4	.65	18.58
	201622	420	2.94	2.96	.55	18.71
	201623	422	1.58	1.57	.4	25.32
	201624	423	2.57	2.58	.84	32.68
	201625	419	3.24	3.24	.59	18.21
同型半胱氨酸	201621	674	33.26	33.28	3.61	10.85
	201622	675	31.06	31.12	3.38	10.88
	201623	693	18.35	18.8	3.14	17.11
	201624	677	29.04	29.21	3.29	11.33
	201625	677	32.36	32.5	3.53	10.91

## 主要心脏标志物溯源性情况

溯源性	品牌 A <sup>①</sup>	品牌 B <sup>②</sup>	品牌 C <sup>③</sup>
CK-MB(u/L)	NADP S 值 <sup>④</sup>	IFCC <sup>⑤</sup>	ERM-AD455/IFCC <sup>⑥</sup>
CK-MB(ug/L)	重组 CKMB 称重 <sup>⑦</sup>	AACC 重组人体免疫抗原 <sup>⑧</sup>	Internal standard manufactured using highly purified material <sup>⑨</sup>
HsCRP <sup>⑩</sup>	ERM-DA472/IFCC <sup>⑪</sup>	CRM470 <sup>⑫</sup>	CRM470 <sup>⑬</sup>
肌红蛋白 <sup>⑭</sup>	纯化人心肌红蛋白称重 <sup>⑮</sup>	生产商的工作用校准品 <sup>⑯</sup>	Internal standard manufactured using highly purified material <sup>⑯</sup>
cTn <sup>⑰</sup>	重组人心肌钙蛋白 I-C 复合物称重 <sup>⑱</sup>	生产商的工作用校准品 <sup>⑲</sup>	Internal standard manufactured using highly purified material traceable to NIST SRM 2921 <sup>⑲</sup>
Hcy <sup>⑲</sup>	S-腺苷-L-高半胱氨酸称重 <sup>⑳</sup>	<sup>⑳</sup>	Internal standard manufactured using highly purified material <sup>⑳</sup>

## 主要心脏标志物线性情况

线性 <sup>㉑</sup>	品牌 A <sup>㉒</sup>	品牌 B <sup>㉓</sup>	品牌 C <sup>㉔</sup>
CK-MB(u/L)	3-1000 U/L <sup>㉕</sup>	10-2000 U/L <sup>㉖</sup>	3-125 U/L <sup>㉗</sup>
CK-MB(ug/L)	0-300 ng/ml <sup>㉘</sup>	0.1-300 ug/L <sup>㉙</sup>	0.18-300 ug/L <sup>㉚</sup>
HsCRP <sup>㉛</sup>	0.01-16 mg/dL <sup>㉜</sup>	0.08-80 mg/L <sup>㉝</sup>	0.03-156 mg/L <sup>㉞</sup>
肌红蛋白 <sup>㉟</sup>	0-1200 ng/ml <sup>㉟</sup>	0-4000 ng/ml <sup>㉟</sup>	3-1000 ng/ml <sup>㉟</sup>
cTn <sup>㉟</sup>	0-5000 ng/ml <sup>㉟</sup>	0.2-80 mg/ml <sup>㉟</sup>	0.006-50 mg/ml <sup>㉟</sup>
Hcy <sup>㉟</sup>	1-50 $\mu$ mol/L <sup>㉟</sup>	<sup>㉟</sup>	0.5-65 $\mu$ mol/L <sup>㉟</sup>

## 主要心脏标志物参考区间情况

参考区间 <sup>㉟</sup>	品牌 A <sup>㉟</sup>	品牌 B <sup>㉟</sup>	品牌 C <sup>㉟</sup>
CK-MB(u/L)	血清、血浆 (<25U/L) <sup>㉟</sup>	成人: <24U/L <sup>㉟</sup>	7-25 <sup>㉟</sup>
CK-MB(ug/L)	肝素 <sup>㉟</sup> 血清和血浆: 0.6-6.3; EDTA:0.5-5.0 <sup>㉟</sup>	<sup>㉟</sup>	<5.0 <sup>㉟</sup>
HsCRP <sup>㉟</sup>	血清、血浆 (<0.5 mg/dL) <sup>㉟</sup>	<1mg/L <sup>㉟</sup>	成人: <0.5; 新生儿、脐带血: <0.6; 出生 4 天到 1 个月的婴儿: <1.6 <sup>㉟</sup>
肌红蛋白 <sup>㉟</sup>	<sup>㉟</sup>	<sup>㉟</sup>	<110 <sup>㉟</sup>
cTn <sup>㉟</sup>	Apparently Healthy Population <sup>㉟</sup>	0.01-0.05 <sup>㉟</sup>	≤0.04 <sup>㉟</sup>
Hcy <sup>㉟</sup>	Human ELISA reference from JAH apparently healthy individuals were used to determine the reference values. The reference values in serum in defined by the normal distribution of the observations. The distribution is determined by the following table: Population: N = 1000; Range: 0-1000; Percentile: 50% (50th percentile): 10.0; 90% (90th percentile): 15.0; 95% (95th percentile): 17.0; 99% (99th percentile): 20.0; Median: 10.0; Mean: 10.0; SD: 3.0; CV: 30.0 <sup>㉟</sup>	<sup>㉟</sup>	3.7-13.9 <sup>㉟</sup>

## 医学决定界限 VS 参考区间

- Critical value: 临界值（医学决定界限），**不同于参考区间，它是基于其他的科学和医学知识建立起来的。它与参考区间的得出方式是不同的，通常与某些特定的医学条件相关。
- Reference interval: 参考区间，**介于参考上限和参考下限之间，包括参考上限和参考下限。

每一个定量的临床检测结果应与适当的参考区间相一致。在含有许多检测结果的报告中应包括检测这些参数的某种方法，而不只是参考区间。所确定的参考区间应反映亚组的区分，如性别、年龄等，尤其对于特殊群体，亚组的区分具有重要的意义。在报告中应使用术语“参考区间”，而不是使用“正常值”或“正常参考值”。

描述参考群体和参考区间应文件化，并存放在实验室操作者随手可得的地方。当实验室的某一个变化影响参考区间时，应随时更新文件，并详细记录参考区间变化的原因，包括参考群体的数量、统计学分析、健康标准的评估、参考样本的排除和区分标准以及分析使用的检测方法。

## 相关概念

- Reference distribution: 参考范围，**所有参考抽样组的各个参考值的集合。
- Reference individual: 参考个体，**按明确标准选择的用作检验对象的个体。
- Reference limit: 参考限，**依据所有参考值的分布特性以及临床使用要求，选择合适的统计方法进行归纳分析后确定的限值，包括参考上限和参考下限。
- Reference population: 参考人群，**所有参考个体组成的群体。
- Reference sample group: 参考样本组，**从参考人群中选择的用以代表参考人群的足够数量的个体。
- Reference value: 参考值，**通过对参考个体某一特定量进行观察或测量而得到的值。

## 相关概念间的关系



## 参考区间建立和验证的标准



## C28-A3与前两版对比的关注点（一）

- 对于某些分析物，参考区间被国家（或国际）建立的医学决定界限所替代。如胆固醇和糖化血红蛋白。对于此类分析物，无须从头建立甚至验证参考区间。相反，实验室更应关注他们所报告结果的准确性。也就是说，同一样本报告的胆固醇数值与经认证的参考实验室报告的数值未有明显不同。所以，关键在于生产商确保他们的方法具有可溯源性及实验室将其方法运行得当（质量控制、能力验证）。

## C28-A3与前两版对比的关注点（二）

- 工作组意识到，在实践中，少数实验室能够完成他们的参考区间研究。正如文件所说，工作组签署的早前的建议中，建立参考区间的最好方法是来从足夠数量的符合特征的参考人群中收集至少有120份样本，并用非参数方法对每一部分（如性别，年龄）进行分析。
- 问题是，很少实验室或厂商完成这样的研究。即使完成研究，也只是少量的个体被应用于分析其关于潜在分布的假设和可比较的部分。有时（如电解液），当方法和人群均不同时，实验室和厂商更倾向于许多年前已完成的研究，而非进行一个新的参考区间研究。

## C28-A3与前两版对比的关注点（二）

- 鉴于这些原因，工作组相信，个体实验室应该更关注已经建立的参考区间，可从以下两种方法进行：
  - （1）如果实验室已经用自己的人群建立了参考区间，则可通过转移的方法验证此参考区间，见CLSI/NCCLS文件EP09。此路径的优点在于不须收集参考区间的样本。可以使用已有的病人样本，甚至从健康状况未明的对象。这样可以克服了参考区间研究的一个难点。
  - （2）另一种选择是，实验室可以验证一个被多种严格的技术所建立的参考区间，此时只需从符合特征的参考人群中收集20份样本。如Section 11所说，掌握这些数据后，可进行一些简单的二项分布检验，还可进行更复杂的计算以获得更好的灵敏度和特异性。无论选择哪一种方法，通过这20份参考人群的标本，实验室用自己的人群和方法合理地对参考区间进行可验证。

## C28-A3与前两版对比的关注点（二）

- CLSI工作组鼓励建立参考区间时放宽限制
- 工作组呼吁所有的生厂商确保其方法的溯源性和标准化。所以，许多实验室用不同的方法测出的数值是可交换的，这就可以从多个地方收集数据来建立参考区间，这样使实验室可以不用收集120份数据，减轻负担。
- 工作组注意到计算机密集型程序使建立参考区间时精度增加，样本规模的需求也不用非常严苛。如果实验室具有一定统计及计算能力，工作组鼓励在建立参考区间时可以不需要120个体来建立参考范围和置信区间。
- 总之，工作组相信每个实验室的能力不仅限于对自己的人群进行参考区间的验证。另外，工作组建议通过适当的方式建立参考区间，甚至通过多中心研究和现代化统计学方法进行。

## WS/T 402-2012

- 1、参考个体选择
- 2、参考样本分析前的准备
- 3、参考值数据的检测、要求和分析
- 4、参考值分析
- 5、参考区间确定
- 6、参考区间的验证

## 1、参考个体选择

- 健康人群如何定义？
  - 健康是一种相对的状态，目前缺乏一种放之四海而皆准的健康定义。
  - 确定人处于什么状态才被视为健康的，成为参考区间研究的首要问题。
  - 每个机构或研究者对健康标准有不同的理解，但这些标准在研究前应该被定义好。
  - 对每个参考个体的健康状态应该维持一个评估调查表

## 1、参考个体选择

- 参考区间个体的分组：根据所筛选参考个体的特征进行分组。最常用的是按照**性别和年龄**进行分组，每组**至少120人**。
  - 还有一些其它可以考虑的分组因素：  

年龄	性别
血型	种族
昼夜节律	取样时的状态及时间
月经周期	妊娠时期
锻炼	饮食
吸烟	职业
其它	

## 1、参考个体选择

注意两点：  
1、这些因素并不全面；  
2、不同的检验项目在筛选参考个体时，不一定要将上述指标全部纳入，筛选标准的增加或减少，要视其性质而定。

## 2、参考样本分析前的准备

表 1 分析前的考虑因素

主体准备	样本采集	样本处理
先前的饮食	采集时的环境情况	运送方式
进食或禁食	时间	样本状态
药物禁忌	身体姿势	血清血浆的分离(离心转速)
药物摄取	样本类型	储存
生物节奏和取样时间	采集地点	分析准备
身体活动	采样准备	试剂
采样的休息时期	血浆	检测系统
压力或情绪	仪器或技术	—

### 3、参考值数据的检测、要求和分析

- 检测系统的要求:
  - 参加室间质评成绩合格;
  - 进行室内质控, 变异系数 (CV) 在允许范围内;
  - 条件允许时, 应对使用的检测系统进行精密度、准确度的验证;
  - 配套系统应要求厂家提供校准品溯源性证明材料;
  - 非配套系统应与配套系统进行比对试验, 偏倚在允许的范围内;
  - 仪器操作步骤应严格按照生产厂商的要求或作业指导书进行, 并准确无误地记录检测所得出的参考值数据。

### 3、参考值数据的检测、要求和分析

- 检测数据离群值的判断
  - 在检测的数据中，如果有疑似离群值的数据，应将疑似离群值的检测结果和其相邻值的差D和数据全距R相除，若 $D/R \geq 1/3$ 考虑为离群值。
  - 剔除离群值后若样本量不足120例，则需要补足。
  - 绘制分布图
  - 绘制分布图的目的是了解所测得的数据的分布特性，判断资料是否正态分布，如果是，则可采用均值 $\pm 1.96s$ 确定参考区间。

## 4、参考值分析

- 参考值的划分：

根据检验与临床的专业知识确定，参考区间有单侧参考限和双侧参考限。

- 参考限的置信区间：

采用非参数方法计算参考区间上下各自的90%置信区间。

## 5、参考区间确定

- 统计方法：

- 1) 正态分布统计

若数据呈正态分布，或检测数据经转换后亦呈正态分布，可按均值 $\pm 1.96s$ 表示95%数据分布范围，或者均值 $\pm 2.58s$ 表示99%分布范围。

- 2) 偏态分布统计

如果检测数据呈偏态分布，则可采用非参数法处理。

## 5、参考区间确定

- 参考区间的分组

1) 参考区间是否需要分组主要根据不同检验项目的临床意义。

2) 若需要分组则应作Z检验，以确定分组后的均值之间有无统计上的显著差异。

## 5、参考区间确定

如，可将120个参考数据按分组要求分成两组（如：男女或年龄两组），两个组的参考数据的个数较为接近。Z值计算见公式(1)：

$$Z = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \quad (1)$$

式中：

$\bar{x}_1$ ——第一组的均值；

$\bar{x}_2$ ——第二组的均值；

$s_1$ ——第一组的标准差；

$s_2$ ——第二组的标准差；

$n_1$ ——第一组的个数；

$n_2$ ——第二组的个数。

Z判断限值( $Z^*$ )见公式(2)：

$$Z^* = 3\sqrt{\frac{n}{120}} = 3\sqrt{\frac{n_1 + n_2}{240}} \quad (2)$$

另外：如  $|z| > 1.5s_1$ ，或  $|z_2/(s_2 - s_1)| < 3$ ，可以考虑分组；若计算Z值超过 $Z^*$ ，也可以考虑分组。

## 6、参考区间的验证

- 直接使用

分析厂家或其他实验室提供参考区间的原始资料，内容包括分析前、分析中和分析后程序，参考区间的估计方法，以及参考人群地理分布和人口统计学资料等。若实验室判断自己的情况与这些资料一致，则参考区间可不经验证直接使用。

• 我国心脏标志物类项目的参考区间行业标准最近几年将会制定，能否直接使用有待探讨。目前大部分专家都不支持直接使用。

## 6、参考区间的验证

- 小样本验证

若实验室希望或需要对参考区间进行验证，则实验室可以从本地参考人群中筛选少量参考个体( $n=20$ )，将其测得值与参考区间的原始参考值相比较。需要注意的是：分析前和分析中因素应与参考区间提供实验室相一致。

按照筛选标准从本地参考人群中募集参考个体20人，采样并测定，测定值剔除离群值后若不满20例需补足。将这20个测定值与需验证的参考区间比较，若落在参考区外的测定值不超过2个，则该参考区间可直接使用；若3个或3个以上测定值超出，则需重新筛选20人，重复上述操作，同样若不超过2个测定值超出该参考区间的则可以使用，若仍然有3个或3个以上测定值超出，则实验室应重新检查所用的分析程序，考虑是否有人群差异，考虑是否需要自己建立参考区间。

## 6、参考区间的验证

### • 大样本验证

对于某些重要项目的参考区间验证,实验室可以加大参考个体的样本量( $n=60$ ),将其测得值与参考区间的原始参考值相比较。同样,实验室的分析前和分析中因素应与提供参考区间的实验室一致。在统计学上,随着样本量的增加,利用统计原理发现实验室间人群差异的能力会更强。

按筛选标准得到参考个体,测定参考值,将其与需验证的参考区间比较,判断它们之间的差异是否显著。若没有显著性差异存在,则可以接受由制造商或其他实验室提供的参考区间;若有差异,一是实验室自己再增加参考个体的样本量达到IFCC制定参考区间最少样本量的要求,制定符合本地人群特征的参考区间;二是使用稳健法,直接利用这60名参考个体所提供的参考值计算参考区间。

不论是样本大小,若已知实验室所在地人群和参考区间原始人群之间在地理分布、人口统计学方面有差异,则没有必要验证,应考虑建立新的符合本地人群特征的参考区间。

## 临床实验室应该如何验证参考区间

### 1、直接引用

### 2、小样本验证

### 3、大样本验证

### 1、直接引用 (同一实验室或地区参考区间转移)



### 1、直接引用

(不同地区或厂家到实验室的参考区间转移)

#### • 需要解决两个问题:

- (1) 分析系统间比对问题 (NCCL-EP09)
- (2) 参考人群之间的比对问题

### 2、小样本验证



### 2、小样本验证 (以验证男性18-79岁MYO为例)

- (1) 参考人群募集: 募集人群来源分布, 知情同意。
- (2) 参考人群选择: 筛选标准 (问卷、体检、实验室)。
- (3) 样本采集: 分析前质量控制, 影响因素, 标本类型。
- (4) 标本检测: 性能验证, 分析中质量控制。
- (5) 统计分析: 离群值, 建立参考区间, 判断分组。
- (6) 参考区间验证: 临床可接受。

## (1) 参考人群募集

- 募集人群来源分布：随机性
- 签署知情同意

## (2) 参考人群选择

- **人群纳入要求：**男25名健康个体,同时年龄应覆盖18岁-79岁各年龄段。个体自觉健康、无明显疾病。
- **参考人群排除标准：**
  - ①健康调查、生活习惯调查和体格检查排除标准：
    - A 健康调查：患有急、慢性疾病
    - B体格检查：肥胖（ $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ）（ $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高(m)}^2$ ）；
      - 高血压：收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ ；
      - 甲状腺有可以触及的甲状腺肿大。
  - ②实验室检查排除标准
    - A HBsAg/抗HCV/抗HIV阳性； B GLU $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ ； C 尿液蛋白、葡萄糖阳性。
    - ③肝、胆、脾超声检查（超声提示有严重的疾病存在）
    - ④心电图检查（心电图提示有严重的疾病存在）。

## (3) 样本采集

- 分析前质量控制及影响因素  
实验室应排除不合格标本（如采集量不足、肉眼观察有溶血、黄疸、脂血的标本等）的影响。
- 标本类型  
血清（如为血浆请特殊标明）。检测标本建议使用新鲜血检测，如无法达到此要求，标本需-80℃深冻保存待测。

## (4) 标本检测

- 性能验证：  
仪器年度校准（仪器性能确认）、分析项目性能（精密度、正确度、线性、灵敏度等）
- 分析中质量控制
  - a.实验室使用日常的检测系统进行检测
  - b.实验室的操作应遵照厂家的要求或本实验室文件的要求进行
  - c.保证检测仪器状态良好，保证所用试剂和校准品质量。
  - d.每测定批次跟随质控并保证质控在控，建议检测前定标。

## (5) 统计分析

- 首先将检测结果按照大小排序并计算极差R，然后分别计算最大和最小值与其相邻数值之差D；若 $D/R \geq 1/3$ ，则将最大值或最小值视为离群值予以剔除；将余下数据重复前述步骤进行离群值检验，直至剔除所有离群值。

## (5) 统计分析

- 参考个体检测结果：105、12、88、25、83、36、54、55、55、68、71、77、136、16、86、96、98、102、105、79。
  - 离群值判断与排除：
    - ①数据排序：将20个数据按数值大小顺序排序：12、16、25、36、54、55、68、71、77、79、83、86、88、96、98、102、105、105、136。
    - ②离群值的识别：观察最大值与其相邻值；最小值与其相邻值；两个相邻值差值是否较大。本例中136为疑似离群值。
    - ③计算：
    - 数据中最大值136为疑似离群值：
    - $D = \text{疑似离群值} - \text{其相邻值} = 136 - 105 = 31$
    - $R = \text{最大值} - \text{最小值} = 136 - 12 = 124$
    - $D/R = 31/124 = 0.25 < 1/3$ ，判断136不是离群值，保留。

## (6) 参考区间验证

- 超出参考区间数大于10%: 验证不通过, 寻找原因。
- 超过参考区间数小于等于10%: 验证通过。

## 3、大样本验证

- 方法: 对重大项目加大参考个体筛选量( $n=60$ ) , 采样并测定。
- 判断标准: 与需要验证的参考区间比较, 若无显著性差异, 验证通过。若有差异, 增加样本量建立参考区间, 或采用稳健法直接以60例数建立参考区间。

## 总结

- 目前心脏标志物标准化有待进一步发展。
- 检测系统精密度基本满足小于 $1/3TEa$ 要求; 但与生物学变异最佳目标还有较大差距。
- 检测系统线性能满足临床需求。
- 各厂家生物参考区间建立有较大差距。
- 参考区间验证的重要性需引起重视。



## 心肌炎诊疗思路及病例分享

徐丹萍

副主任医生 硕士生导师

xudanping@hotmail.com

### 病史

■ 患者李某某，男，55岁 入院时间：2015.10.04 04:45

■ 发热伴胸闷、心悸2天

患者于2天前开始出现发热，体温最高达39℃，伴有咳嗽，无咳痰，伴有胸闷，为心前区不适，无明显胸痛，持续不缓解，患者未予重视，未就医。1天前患者再次出现发热，伴有胸闷、心悸、气促，至当地医院就诊，查心电图提示“急性前壁心肌梗死”，遂转来我院继续治疗。

### 病史

#### 既往史

- “高血压”病史2年，血压最高达148/80mmHg，规律服药治疗。
- “2型糖尿病”史2年，规律服药治疗。
- 个人史：吸烟史多年，每天约1包，现已戒10余年
- 家族史：无特殊

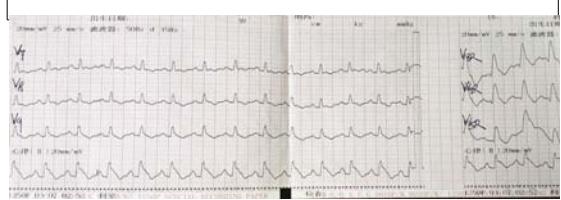
### 体格检查

- 血压103/77mmHg，呼吸20次/分，脉搏 109次/分 体温 36.5℃
- 神志清，急性病容，双肺呼吸音清，双肺底未闻及明显干湿啰音。心界无明显扩大，心率109次/分，律齐，心脏各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹平软，无压痛、反跳痛，肝脾肋下未及。双下肢无水肿。

### 实验室检查

- TNT I 25.27ng/mL
- pro-BNP 3107.39pg/mL
- 心肌酶学：CK 1611.8 U/L, CK-MB 82.6 U/L
- 血常规：WBC  $5.66 \times 10^9/L$ , NEU 67.6%, RBC  $4.34 \times 10^{12}/L$ , Hb 126g/L, PLT  $160 \times 10^9/L$ 。
- 急诊生化：Cr 87umol/L, BUN 8.19mmol/L, K 3.69mmol/L, GLU 15.58mmol/L
- 血气分析：PH 7.411, pCO<sub>2</sub> 27.1mmHg, BE -6.9

### 入院心电图



## 胸片



- 肺门影增浓、早期肺水肿
- 右肺野透亮度减低，疑少量胸腔积液
- 心影增大，心胸比约为 0.59

## 诊断

- 冠心病
- 急性前壁心肌梗死
- Killip I 级
- 高血压1级（很高危）
- 2型糖尿病

## TIMI评分 中危

糖尿病或高血压	1	就诊时间>4小时	1
心率 >100次/分	2		
前壁ST抬高	1		
		总计	5

■ 低危：0-3； 中危：4-6； 高危：7-14

## 治疗策略

- 急诊冠脉造影
- 主动脉球囊反搏
- 抗血小板、抗凝
- 他汀调脂
- 利尿抗心衰
- 阻断RAAS系统抗心室重构

## 冠脉造影

- 左主干、左前降支、左回旋支
- 右冠脉
- 均无明显异常

## 心肌炎的定义

- 心肌局灶性或弥漫性的急性或慢性炎症病变。
- 感染性：细菌、病毒、螺旋体、立克次体、霉菌、原虫、蠕虫等。
  - 非感染性：过敏或变态反应性心肌炎（风湿病以及理化因素或药物所致的心肌炎）。
  - **病毒性心肌炎：由病毒感染所致心肌炎。**
    - 急性病毒性心肌炎：病程<3 个月。
    - 慢性病毒性心肌炎：病程>3 个月。

## 心肌炎的病因

- 20 余种病毒可引起心肌炎，主要为**肠道和呼吸道病毒**。
  1. RNA病毒：柯萨奇V、埃可V、脊髓灰质炎V、流感V，
  2. DNA病毒：腺V、疱疹V、EB 病毒，巨细胞V、痘V。
- 病毒侵犯心脏引起的心肌实质或间质局限性或弥漫性病变。
- 病理：心肌广泛或散在的细胞坏死及周围间质细胞浸润。

## 发病机制

- 病毒进入咽部大量繁殖：
  - 进入血中引起**病毒血症**
  - 进入心脏毛细血管，侵入心肌纤维繁殖
  - 心肌细胞**肌原纤维断裂、溶解、细胞**坏死**。
- 病毒尤易侵犯**心内膜**以及**心肌传导纤维**。
  - 两侧心室心内膜下部位对损伤极为敏感。
- 急性心肌炎常出现于全身感染后数周，
- 宿主的年龄、性别、营养情况、劳累、免疫功能和基因型等影响病毒易感性和病程发展。

## 临床表现

- 可无明显症状，或轻微的全身症状和心脏症状。
- 也有心功能不全、心脏扩大、严重心律失常、休克，甚至猝死。
- 1. **病毒感染史**：
  - 1—3 周前有发热、流涕、腹泻等前驱症状。
  - 可能上呼吸道感染样症状很轻微而被忽略，或仅轻度疲乏感。
  - 某些病人在其他病毒感染（如肝炎、腮腺炎等）之后发病。
- 2. **症状**：
  - 全身不适，肌肉疼痛，关节疼痛。
  - 心脏：头晕、晕厥、气促、乏力、心悸、心前区不适、疼痛、胸闷，
  - 少数严重病人可出现血压降低或休克、昏厥、紫绀等。
  - 婴幼儿表现为高热、紫绀、心脏增大、心衰等。

## 临床表现

- 体征
- 主要为各种心律失常，可有持续性心动过速和体温不成比例，亦可呈心动过缓。
  - 心电传导阻滞出现长间歇。
  - 血压偏低，严重者可呈休克前状态或休克状态，
  - 心力衰竭。
  - 病人因心动过速、严重心律失常、低血压而发生眩晕、黑蒙和昏厥。

## 实验室检查

- X 线检查：**心脏外影增大**。
- 心电图：
  - **各种心律失常**，窦性心动过速、房室传导阻滞、窦房阻滞或束支阻滞；多源、成对室性早搏，自主性房性或交界性心动过速；阵发室性心动过速，心房或心室扑动或颤动
  - **心肌缺血改变**。

## 实验室检查

- 超声心动图：**心脏扩大、收缩功能异常**。
- 实验室：**血沉增快，心肌酶增高**（CK、CK-MB、LDH）
  - cTn I 、T增高。cTn增高可确定有心肌损害。
  - 血清抗体的检查
  - 病毒分离检测。
- **心内膜活检**是诊断病毒性心肌炎的“**金标准**”。
- 放射性核素检查可以帮助诊断VMC。

## 病原学依据

1. 在急性期从心内膜、心肌、心包或心包穿刺液中检测出病毒、病毒基因片段或病毒蛋白抗原。
2. 病毒抗体：第二份血清中同型病毒抗体（如柯萨奇B病毒中和抗体）滴度较第一份血清升高4倍（2份血清应相隔2周以上）或一次抗体效价 $\geq 640$ 为阳性， $320$ 为可疑阳性（如以1:32为基础者则以 $\geq 256$ 为阳性， $128$ 为可疑阳性）。
3. 病毒特异性IgM： $\geq 1:320$ 为阳性，如同时有血中肠道病毒核酸阳性者更支持有近期病毒感染。

## 临床分型

1. **暴发型**：起病急骤，病势凶猛，预后不良。早期出现恶性心律失常，部分出现循环衰竭。
2. **心律失常型**：可出现各种心律失常，尤以早搏多见。治愈后可遗留心律失常达数个月甚至数年之久。
3. **心脏扩大和心力衰竭型**。
4. **猝死型**：中青年突发的心脏骤停死亡，应考虑VCM可能性。
5. **无症状型**：存在心肌损伤；可形成慢性心肌炎、甚至扩心病。

中华医学会心血管病学分会成人急性病毒性心肌炎的诊断参考标准；  
中国循环杂志2001；16（4）：308

## 临床病理分类

	暴发性	亚急性	慢性活动性	慢性持续性
起病	明确	不清楚	不清楚	不清楚
左室功能	严重↓	中度↓	中度↓	无变化
活检	多发病灶	急性or临界	急性or临界	急性or临界
临床病史	康复or死亡	不完全扩心病	限制型心肌病	左心功能正常
组织学结果	完全消退	完全消退	巨细胞纤维化	进行性

Lieberman EB, et al. JACC 1991; 18: 1617.

## ECG-心肌缺血改变

### ● 类似AMI改变

1. S-T抬高
2. T波倒置
3. S-T压低
4. 病理性Q波

William DG et al. JACC. 1992;20:85-9

## 诊断标准

- 一 病史与体征：上感、腹泻等3周内出现心脏症状、体征。
- 二、上述感染后3周内新出现下列心律失常或心电图改变：
  1. 窦速、房室传导阻滞、窦房阻滞或束支阻滞。
  2. 多源、成对室早，房性或交界性早搏，室速，房扑、房颤、室颤。
  3. 三个以上导联ST段下移 $\geq 0.01$  mV或抬高或异常Q波。
- 三、心肌损伤指标：cTnI/T（定量）、CK-MB明显增高。UCG和（或）核素左室功能减弱。

## 诊断标准

### 四，病原学依据

1. 急性期从心内膜、心肌、心包检出V、V基因片段或V蛋白抗原。
  2. 病毒抗体：第二份血清滴度升高4倍。
  3. 病毒特异性IgM： $\geq 1:320$ 阳性。
- 同时具有1、2（1、2、3任何一项）、3中任何二项，在排除其他原因心肌疾病后，**临床诊断**急性病毒性心肌炎。
  - 同时具有四中1项者，病原学**确诊**急性病毒性心肌炎；
  - 如仅具有四中2、3项者，病原学**拟诊**急性病毒性心肌炎。

## 临床治疗--一般治疗

- 减轻心脏负荷：
  1. 休息：卧床休息是减轻心脏负荷，也是VMC 急性期的重要治疗措施。过度活动增加病毒在心肌中繁殖，还可加重心肌坏死和炎症的程度。
  2. 注意饮食：进食易消化及富含维生素尤其是维生素C 和高质量蛋白质的食物。
  3. 加强对住院病人护理。

## 临床治疗--抗病毒制剂

- VMC 有病毒的持续存在现象。
- 1. **利巴韦林**：早期治疗能抑制病毒复制，减轻本病急性期心肌损害，提高存活率。
- 2. **干扰素**：可抑制病毒复制，抑制病毒mRNA与宿主细胞核蛋白体的结合，使蛋白质合成障碍，从而阻断病毒的繁殖，同时可抑制抗心肌抗体的产生，增强巨噬细胞的功能，减轻炎症反应和心肌损害。
- 3. **病毒唑**：能抑制病毒复制，纠正免疫失控。

## 临床治疗--免疫抑制剂

### 糖皮质激素

- 激素可使严重心衰好转，高度房室传导阻滞减轻，机制：抑制心肌炎的炎症和水肿、消除变态反应、减轻毒素的作用。
- 但是激素又可抑制干扰素合成，在疾病早期，利于病毒繁殖，致病情加重，尚有争议。
- 不常规用于早期心肌炎。

用于重症病例：心源性休克、晚期重症心衰、  
III° AV-B、室速。

## 临床治疗--免疫调节剂

- **丙种球蛋白**：参与体液免疫和细胞免疫反应。
  - 中和抗体和病毒抗原，抑制病毒的复制。调节免疫反应，抑制抗体的生成，减轻心肌炎症反应，保护心肌细胞。
  - 大剂量通过抗病毒抗体和抗炎症作用减轻心脏损害。
  - 抑制淋巴细胞浸润，减少炎性细胞因子释放，抑制心肌坏死。改善心功能，提高射血分数。
  - 有临床研究静脉丙种球蛋白未表现出明显获益。
- 2. **细胞因子**：有研究报告VMC 早期应用细胞因子可降低感染动物病死率，减轻心肌损害，从而有效改善预后。

## 临床治疗--其他药物

- 辅酶Q10和大剂量VitC：改善心肌缺氧，清除氧自由基，营养心肌为主。
  1. 辅酶Q10对生物膜具有保护和稳定作用。
  2. 大剂量VitC可保护心肌细胞，增加心肌收缩力，增加心排血量，降低毛细血管的通透性，减低心肌细胞的水肿，改善微循环，有利于心肌的修复，两者有协同作用。

## 临床治疗--其他药物

- **极化液 (GIK)**：通过抑制循环中游离脂肪酸水平和心肌对游离脂肪酸的摄取实现其对心肌的保护作用。高剂量GIK能明显减少心肌损伤，胰岛素可促进eNOS磷酸化，增加抗凋亡信号传导途径中NO的产生。
- **黄芪**：黄芪总黄酮和黄芪总苷。具有增强机体免疫力，抗病毒，抗氧化损伤，清除氧自由基，降低脂质过氧化物含量，使心肌细胞CK减少，稳定细胞膜，能促进Na-K-ATP酶活性，使细胞内钙降低。对心肌缺血有抑制作用。

## 重症心肌炎

- 1. 恶性心律失常、猝死
- 2. 心力衰竭
- 3. 心源性休克。

## 主动脉内球囊反搏—IABP

- **适应证:** 重症心肌炎伴左室泵衰竭、心源性休克。
- 降低室内最高压力，左心室作功上升，降低后负荷。
- 增加心源性休克时，冠状动脉血流和终末器官灌注，增加心排血量，
- 降低心率、LVEDP、LAP及心脏后负荷，降低心肌耗氧量20%~30%，



## 其它的器械治疗

体外循环膜肺支持疗法—ECMO

心室辅助装置

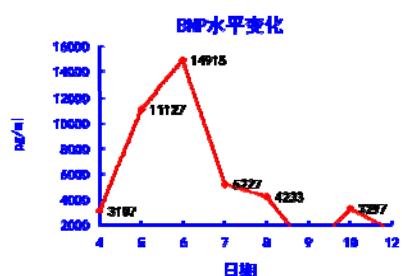
## 治疗

- 主动脉球囊反搏
- 磷酸肌酸钠 2.0g 静滴 qd
- 复合辅酶针 静滴 Qd
- 人免疫球蛋白针 20g 静滴 qd (10月6日起)
- 甲泼尼龙针 2mg/Kg.d 静注 Qd×3 后减完半量用3天
- 利巴韦林含片 150mg QD×7
- 低分子肝素钠 抗凝

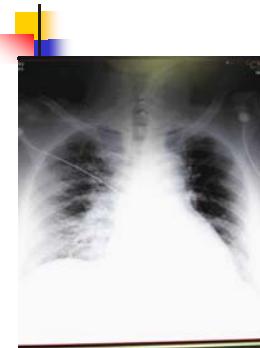
## 治疗

- 利尿剂
- ACEI
- B-受体阻断剂
- 曲美他嗪
- PPI
- 胰岛素

## 病情转归



## 病情转归



10月4日



10月6日

## 病情转归

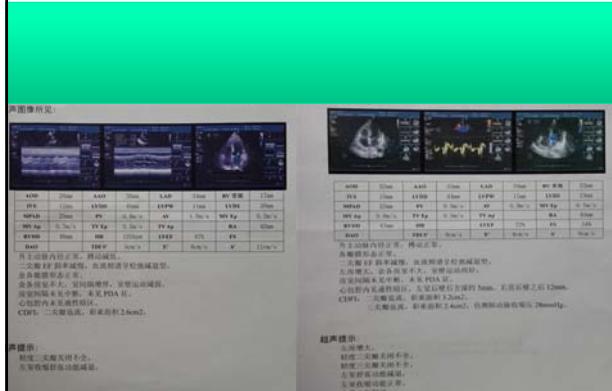


10月8日

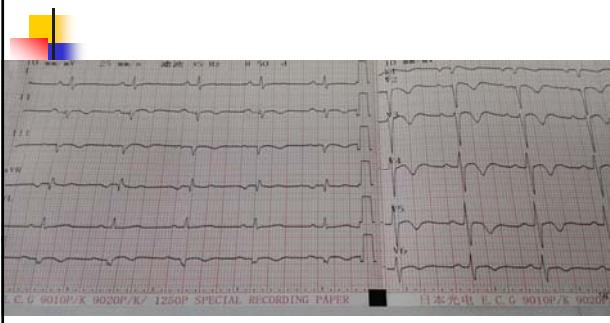


10月10日

## 病情转归



## 病情转归



## 病情转归

日期	10.4	10.5	10.6	10.7	10.8	10.12
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	5.66	/	/	14.06	9.19	/
NEU (%)	67.6	/	/	89.9	88.5	/
PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	183	177	159	158	147	203
Cr (umol/L)	87	99	114	99	93	91
ALT (U/L)	131.5	/	/	/	/	134.6
CM-MB (U/L)	82.6	53.2	24.5	29.5	18.4	/

## 预后

- 出院时间: 2015.10.14
  - 患者诉无胸闷、胸痛, 无气促
  - 体查: 血压120/62mmHg, 双肺呼吸音清, 无明显啰音, 心率70次/分, 律齐。
  - 出院带药:
    - ◆ 吡塞米 20mg Qm
    - ◆ 螺内酯 20mg Qm
    - ◆ 福辛普利 10mg Qd
    - ◆ 倍他乐克 23.75mg Qd
    - ◆ 曲美他嗪 20mg Tid
    - ◆ 阿司匹林 100mg Qd
    - ◆ 降糖药 护肝药

## 治疗体会及经验分享

- 1、早期鉴别暴发型心肌炎。
- 2、确诊为暴发型心肌炎时，尤其伴有肺水肿或心源性休克，应早期应用IABP。
- 3、掌握时机，合理使用激素及免疫调节剂。

## 致谢

- 感谢广医三院 黄兆琦 医生分享病例及课件！

**谢谢！**

## 心血管肿瘤学：癌症治疗相关心脏毒性的定义，机制，诊断和治疗策略

Cardiovascular Oncology: definitions, mechanisms, diagnosis and treatment strategies for cancer treatment-related cardiotoxicity

### 一、前言

- 过去20年来，癌症个体化治疗的出现，导致生存时间显著提高，存活的癌症患者数量在美国持续增长
- 截至2014年，美国有1450万癌症幸存者，预计到2024年1月将增加至1900万
- 虽然癌症治疗能延长生存，但很多药物有短期和长期的心脏毒性。由于成年患者具有心血管疾病高患病率，出现心血管并发症的风险更大

### 一、前言

- 因此，急需识别在癌症治疗期间有心脏毒性风险的患者，并进行干预，并确定心脏毒性后遗症的最佳监测间隔
- 心脏病和肿瘤学家之间的合作——相对新兴的学科领域，心血管肿瘤学
- 心血管肿瘤学的两个主要目标是更好了解癌症治疗相关心脏毒性的病理生理机制，并向癌症患者或幸存者提供心脏并发症的早期识别和治疗
- 心血管肿瘤学的最终目标是尽量减少心血管系统的毒性，以最大化现代癌症治疗的获益

- 本文将主要关注以下方面
- 针对左室功能的选择性抗癌药物的有害影响及其损伤机制
- 影像学特征和生物标志物对于心脏毒性的监测的临床应用
- 心脏保护剂在预防心脏毒性的作用
- 目前用于心脏筛查的建议

### 化疗药物的可能心脏毒性

DRUG	TOXIC DOSE RANGE	CARDIAC TOXICITY	FREQUENCY OF OCCURRENCE*
Doxorubicin	> 450 mg/m <sup>2</sup>	Left ventricular dysfunction	Common
Epirubicin	> 900 mg/m <sup>2</sup>		Common
Idarubicin	150-290 mg/m <sup>2</sup>		Intermediate
Paclitaxel	Conventional dose	Left ventricular dysfunction	Intermediate
Docetaxel			Intermediate
Cyclophosphamide	>100-120 mg/kg	Left ventricular dysfunction	Intermediate
Ifosfamide	>10 mg/m <sup>2</sup>		Uncommon
Capecitabine	Conventional dose	Cardiac ischemia	Intermediate
Fluorouracil			Intermediate
Paclitaxel	Conventional dose	Cardiac ischemia	Uncommon
Docetaxel			Intermediate
Trabectedin	Conventional dose	Cardiac ischemia	Intermediate
Arsenic trioxide	Conventional dose	QTc prolongation	Common
Paclitaxel	Conventional dose	QTc prolongation	Uncommon

常见>5%，中等=1-5%，不常见<1%

### 二、怎样才构成心脏毒性，是否有标准的定义？

- 尽管已经知道特定抗癌药（蒽环类抗生素，针对HER2单克隆抗体和小分子TKI）对心脏功能的副作用，但到目前没有普遍接受的临床定义
- 左心室射血分数（LVEF）为通常作为定义心脏毒性的参数，但不同组织和协会有自己的诊断标准，根据临床症状、生物标志和心脏成像
- 美国超声心动图学会（ASE）和欧洲超声心动图（EAE）协会建议以LVEF≥55%为正常的参考范围

## I型和II型癌症治疗相关心功能异常

分类	I型, 莱环类	II型, 抗体
治疗停止后是否可逆	不	可
剂量关系	有	无
病理发现	坏死, 空泡和肌节中断	无超微异常

## 二、怎样才构成心脏毒性，是否有标准的定义？

- 然而，新的数据表明，使用圆盘双平面法的正常LVEF是 $63\pm 5\%$ ，LVEF在 $53-73\%$ 的范围内被定为正常
- 因此，2014年来，ASE和欧洲心血管成像（EACVI）协会的专家共识声明，对于成人患者癌症治疗中和治疗后的相关性心衰（CTRCD），多模态成像评价标准，从LVEF下降 $> 10\%$ 变为LVEF值 $< 53\%$

- 值得注意的是，以上仅仅是一个指南，而不是绝对的截点值，因为每个患者的疾病过程和成像方法有很大的差异，在诊断时必须加以考虑
- 此外，往往在左室（LV）收缩功能有明显衰退的时候才表现出功能障碍。另外，射血分数正常并不排除早期的亚临床心肌功能障碍
- 因此，大部分注意力都集中在其他可能比LVEF下降出现更早的潜在参数上，包括心肌变形的测量，血清生物标志物和心肌纤维化的测量

- 基于结构异常和可逆性程度，心脏毒性可以分为两种不同的存在形式。I型心脏毒性以心肌损伤为特征，可能是不可逆的，而II型心脏毒性在停药后有较高的恢复可能性（表1）
- 此外，由于目前使用抗癌药物联合，可能会遇到在同一患者出现两种形式的心脏毒性的情况
- 心脏毒性机制的首要理论是“多次打击”假说，提示遗传和患者预先存在的疾病，如心血管风险因素（即糖尿病，高血压，血脂异常），对化疗后心血管疾病的发展是很强的预测指标
- 癌症治疗本身会改变饮食和生活方式，降低对潜在心脏保护性药物的依从性，导致整体心脏毒性风险更大，也进一步复杂

## 三、不同癌症治疗药物对左室功能的影响

### 3.1 莱环类药物

- 莱环类药物，是最广泛应用的抗癌药之一，但其对I型心脏毒性的剂量依赖性会限制其效用
- 尽管在研究方法有进展，但莱环类药物的确切机制还不清楚。有几种理论，但最广泛接受的机制似乎是铁和自由基假说
- 此假说认为，莱环类药物进入细胞后参与氧化还原循环，通过线粒体电子传递链形成自由基，自由铁，然后与过氧化物和过氧化氢反应，形成羟基自由基（OH），表现出模型的氧化性，导致线粒体功能受损和心脏毒性

- 最近发现拓扑异构酶2 $\beta$ 是莱环类药物诱发的心脏毒性的关键分子
- 拓扑异构酶2 $\alpha$ 存在于快速增殖细胞，如癌细胞，拓扑异构酶2 $\beta$ 存在于心肌细胞
- 莱环类破坏后者导致心肌细胞的DNA断裂和凋亡

- 充血性心脏衰竭（CHF）是蒽环类药物最常见的心脏毒，剂量依赖性的：400mg/m<sup>2</sup>有高达3-5%的发生率，550mg/m<sup>2</sup>时为7-26%，在700mg/m<sup>2</sup>时为18-48%
- 阿霉素的最大建议累积剂量不超过400-550mg/m<sup>2</sup>。阿霉素早期研究还证明每周给药，与每3周给药相比，与较低的CHF发生率有关

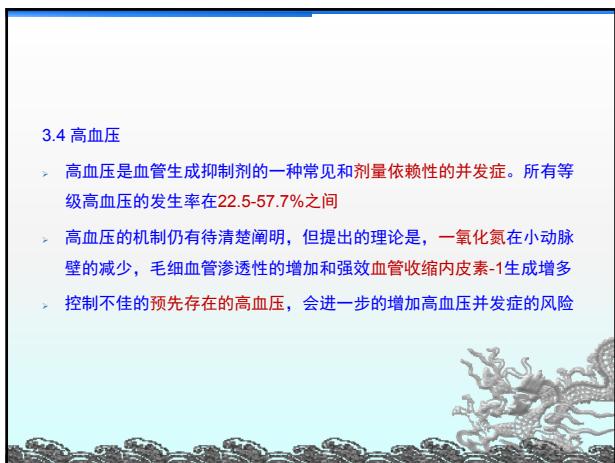
- 蒽环类药物还可通过其影响的心脏毒性剧烈程度进一步分类。急性形式罕见，发生率不到1%，在给药当时或1周内发生，以心肌收缩瞬时下降为特征，通常在停药数周后是可逆的
- 更常见的是慢性形式，可进一步分成早发型（治疗后1年之内）与迟发型（治疗结束后至少1年），两者均是剂量依赖性的，并且不可逆
- 早发慢性型发生于1.6-2.1%的患者，在治疗3个月后达到发病高峰，晚发慢性型发生于1.6-5%的患者，可能会在第一次治疗后迟达10-30年才发生
- 蒽环类诱发的心脏毒性会因同时应用的放疗而加剧。同时纵膈放疗第一次心脏衰竭的风险显著增大，单纯蒽环类危险比（HR）=1.6，同时接受放疗的HR=5.4

- ### 3.2 曲妥珠单抗
- 曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体，与HER2结合抑制HER2二聚化和下游PI3K / Akt和MAPK通路的激活，导致细胞毒性
  - 曲妥珠单抗与心脏毒性（II型）的发生率高度相关，LV功能障碍发病率达9.8%，重度心肌病发病率为2.7%。与蒽环类药物联合时，心脏毒性风险显著增加，高达27%

- 不像蒽环类药物，曲妥珠单抗的心脏毒性不是剂量依赖的，确切药物机制还有待阐明
- 一个猜测是，抑制HER2阻止NRG-1 / ErbB配体依赖的信号，NRG-1是一种激活心肌细胞表达的重要信号蛋白，在心肌细胞适应应激方面发挥重要作用

- ### 3.3 VEGF信号通路酪氨酸激酶抑制剂
- 针对VEGF受体胞内结构域的TKI，是高速增长的抗癌药物之一，索拉非尼和舒尼替尼是最常用的两种
  - 除了抑制VEGF受体之外，对其他受体，如PDGF, C-KIT, BRAF也有影响
  - 估计心脏衰竭的发病率在4-8%左右，无症状左室功能不全（LVEF下降≥10%）的发生率高达28%。然而，数据是根据回顾性分析，药物的临床试验没有常规筛查心肌病。因此，心肌病的真实发病率可能被低估

- VEGF抑制导致心肌毛细血管稀疏，是心肌缺氧和缺氧诱导基因激活的原，导致的心肌病在停药之后是可逆的
- 舒尼替尼的PDGF抑制导致周皮细胞的存活受损，冠脉微血管功能障碍
- 妊娠晚期由于胎盘分泌的可溶性sFlt1（sFlt1），促进强烈的抗血管生成环境，导致心肌细胞功能紊乱，最终导致心脏衰竭。因此，可以推测，sFlt1属性的VEGF抑制剂可能有助于围产期心肌病
- 最后，多个其他激酶和下游调节通路的抑制可能加重这些药物的心脏毒性，但机制尚未明确

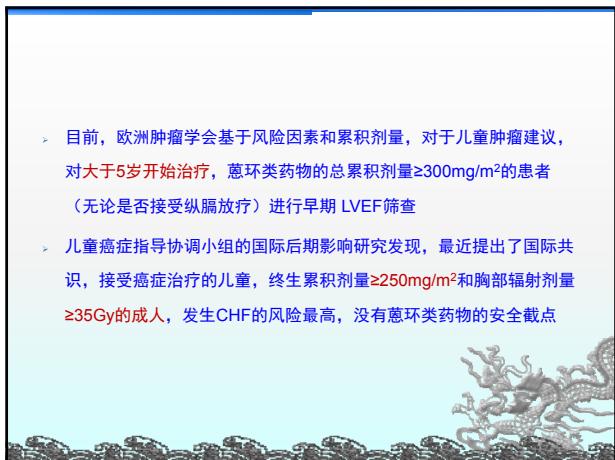


### 3.4 高血压

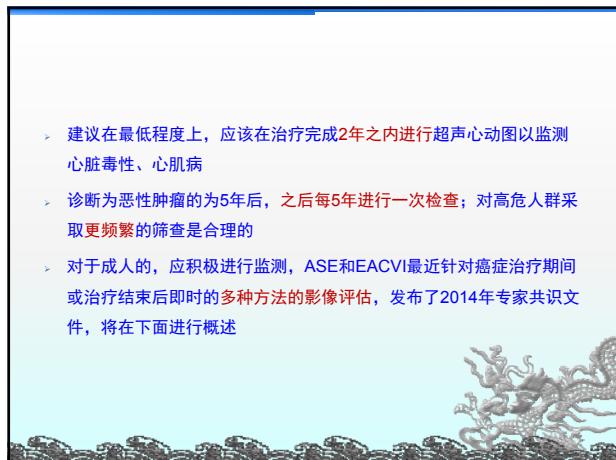
- 高血压是血管生成抑制剂的一种常见和剂量依赖性的并发症。所有等级高血压的发生率在22.5-57.7%之间
- 高血压的机制仍有待清楚阐明，但提出的理论是，一氧化氮在小动脉壁的减少，毛细血管渗透性的增加和强效血管收缩内皮素-1生成增多
- 控制不佳的预先存在的高血压，会进一步的增加高血压并发症的风险

## 四、心脏毒性筛查

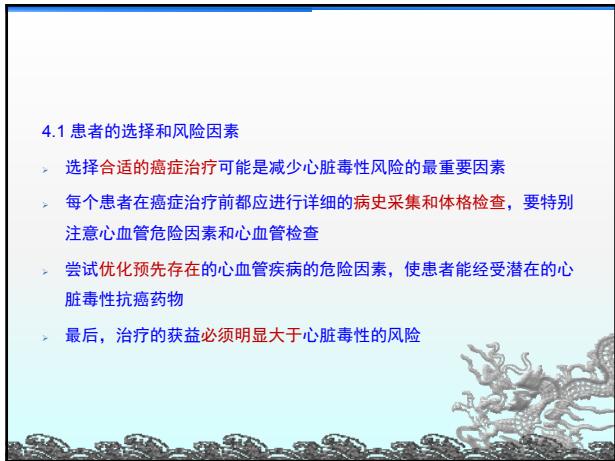
- 目前，由于缺乏足够的证据以提供筛查和监测时间间隔的建议，对于化疗引起的心脏毒性没有任何筛查策略指南
- 肿瘤和心脏协会已经提出了专家共识，对不同的成像方式提供指导，但未来还是需要临床试验来验证所提出的策略



- 目前，欧洲肿瘤学会基于风险因素和累积剂量，对于儿童肿瘤建议，对大于5岁开始治疗，蒽环类药物的总累积剂量 $\geq 300\text{mg}/\text{m}^2$ 的患者（无论是否接受纵膈放疗）进行早期 LVEF筛查
- 儿童癌症指导协调小组的国际后期影响研究发现，最近提出了国际共识，接受癌症治疗的儿童，终生累积剂量 $\geq 250\text{mg}/\text{m}^2$ 和胸部辐射剂量 $\geq 35\text{Gy}$ 的成人，发生CHF的风险最高，没有蒽环类药物的安全截点



- 建议在最低程度上，应该在治疗完成2年之内进行超声心动图以监测心脏毒性、心肌病
- 诊断为恶性肿瘤的5年后，之后每5年进行一次检查；对高危人群采取更频繁的筛查是合理的
- 对于成人的，应积极进行监测，ASE和EACVI最近针对癌症治疗期间或治疗结束后即时的多种方法的影像评估，发布了2014年专家共识文件，将在下面进行概述



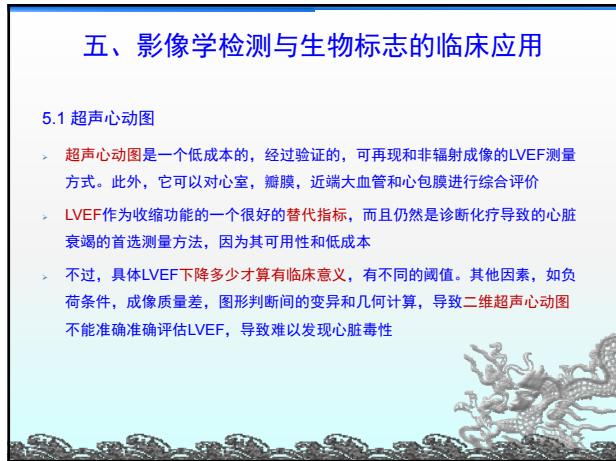
### 4.1 患者的选择和风险因素

- 选择合适的癌症治疗可能是减少心脏毒性风险的最重要因素
- 每个患者在癌症治疗前都应进行详细的病史采集和体格检查，要特别注意心血管危险因素和心血管检查
- 尝试优化预先存在的心血管疾病的危险因素，使患者能经受潜在的心脏毒性抗癌药物
- 最后，治疗的获益必须明显大于心脏毒性的风险

## 五、影像学检测与生物标志的临床应用

### 5.1 超声心动图

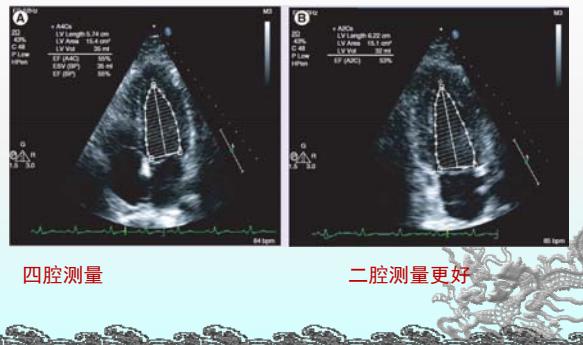
- 超声心动图是一个低成本的，经过验证的，可再现和非辐射成像的LVEF测量方式。此外，它可以对心室，瓣膜，近端大血管和心包膜进行综合评价
- LVEF作为收缩功能的一个很好的替代指标，而且仍然是诊断化疗导致的心脏衰竭的首选测量方法，因为其可用性和低成本
- 不过，具体LVEF下降多少才算有临床意义，有不同的阈值。其他因素，如负荷条件，成像质量差，图形判断间的变异和几何计算，导致二维超声心动图不能准确评估LVEF，导致难以发现心脏毒性



## 五、影像学检测与生物标志的临床应用

### 5.1 超声心动图

- 此外，不同的测量方法（Teichholz, Simpson双翼飞机或面积-长度）导致左心室射血分数的计算出现变异，进一步限制了在不同的中心数据的比较
- 传统的二维超声（2DE）检测LVEF精度，无法检测在LVEF下降之前，左室心肌功能障碍的收缩指标的微小变化



- ASE和EAE联合建议，测量左室容积量化和LVEF的方法是通过改良的二维超声心动图的双翼辛普森法
- 最近一项使用双翼计算LVEF的研究认为，二维超声心动图能够识别癌症化疗无症状HF患者，LVEF接近10%的改变——用来确定化疗相关的心功能障碍，以及停止/修改方案的标准
- 三维超声心动图对监测LV功具有更好的精度，可重复性和更低的变异性
- 迄今为止没有超声心动图研究表明，在舒张参数或早期亚临床LVEF下降可以准确地预测后续临床心脏毒性

### 5.2 心脏MRI

- 心脏MRI（CMR）已经取代核素血管造影（MUGA）成为心室大小和心室功能的非侵入性体积测量参考标准，因为其优异的空间分辨率，无电离辐射暴露和评估心室容量，瓣膜功能和其他心外大血管结构
- CMR提供了不受身体状态影响的优异图像质量
- CMR的优势在于其能基于心肌组织松弛性能，可熟练操作和定量检测组织特性，可以用T1, T2或T2\*

### 5.2 心脏MRI

- 基于高分子属性和心肌的微观结构构成，心肌组织特征（炎症，水肿，纤维化，纤维脂肪浸润）能够通过使用选择的脉冲序列进行分析（图3）
- 超越心功能，心室容积和组织特性，CMR也可以量化心肌灌注（对于冠心病和微血管变化的诊断有用），心肌组织变形，瓣膜病和血管扩张
- 冠状动脉造影，大血管斑块成像和动态的血管影像也可以在CMR检查中执行

- 对一组接受蒽环类药物的患者进行T1加权的快速自旋序列评估心肌炎，发现心肌和骨骼肌组织之间的信号强度比的差，第3天采集造影前后对比 $\geq 5$ 任意单位，与28天的LVEF下降有关
- 其他基于T2影像的T2加权影像的研究也表明，可能与心肌水肿相关，提示与异常的心肌变形和弥漫性心肌纤维化存在相关

- 总体而言, CMR应该是心血管毒性评估的一个候选方式, 特别是当存在心肺症状而超声心动图没有收缩功能障碍时, 或者模棱两可和/或LVEF可视化不佳时
- 然而, 专业技术性, 成本较高, 和检测持续时间限制了其广泛的临床应用
- CMR对那些深度幽闭恐惧症者可能不那么理想。对于有心律失常的患者, 图像质量可能受损, 但解决方案是调整心律
- 此外, 植入心脏设备(即心脏起搏器)妨碍CMR。由于CMR综合的性质, 通常推荐成像医师和临床医师之间交流, 尽可能的优化质量, 缩短测试时间

### 5.3 核素成像

- MUGA是超声心动图的广泛应用之前能精确评估LVEF的一种广泛使用的模式。有研究表明比常规的2D要好, 主要缺点是辐射暴露和无法提供额外的RV功能, 心房,瓣膜病, 或心包异常的信息
- 此外, 超声心动图成像的进步已经导致MUGA的常规筛查的效用下降
- 其他先进的成像技术, 正在用来评价亚临床心脏毒性, 如L-间碘苄胍显像, PET交感神经和I111球蛋白, 其可视化的心肌细胞损伤和坏死对进一步探讨心血管毒性, 但缺乏前瞻性研究

## 六、生物标志

- 患者的心脏筛查传统上依赖LVEF的测量以检测收缩功能障碍。然而, 缺乏检测亚临床心肌功能障碍的敏感性。需要新的指标用于心脏毒性的早期临床前阶段, 以帮助确定处于危险的患者
- 因此, 已经对某些生物标志进行了研究, 与影像结合以确定副作用风险增加的患者, 提供了额外的预后价值
- 癌症患者升高的心血管激素水平(如NT-proBNP水平, 肾上腺髓质素的高敏感性肌钙蛋白T, 促内皮素-1)与全因死亡率增加有关

### 6.1 肌钙蛋白

- 心肌肌钙蛋白已被广泛研究和验证, 是心肌损伤的一个强大指标。化疗后肌钙蛋白I(TnI)迅速升高提示未来出现心脏收缩功能障碍, 有心脏事件风险
- 卡迪纳尔等发现, 在高剂量化疗, 肌钙蛋白释放模式(早, 72小时内VS晚, 治疗后一个月), 与未来心脏事件的不同风险程度相关, 持续升高的肌钙蛋白与更严重的心脏毒性, 及随后心脏事件发生率较高有关
- 曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者, 肌钙蛋白升高的患者心脏毒性比不升高的更频繁(62%比5%,  $P < 0.001$ ), 而肌钙蛋白增高比没有的患者LVEF恢复更困难(35%VS100%,  $P < 0.001$ )

#### 6.1.1 肌钙蛋白I

- 接受蒽环类和曲妥珠单抗治疗的78例乳腺癌患者, 8个生物标志物: 超敏肌钙蛋白, 高灵敏度C反应蛋白(CRP), NT-proBNP, GDF-15, 髓过氧化物酶(MPO), 胎盘生长(PIGF), sFlt-1和GAL-3。心脏毒性的风险与肌钙蛋白(HR=1.38,  $P=0.02$ )和MPO(HR=1.34,  $P=0.048$ )的前后变化有关
- 然而, 目前肌钙蛋白没有广泛用于心脏毒性评估上, 是因为定义适当的测量时间/频率以及最佳截断值的数据不足, 难以提供最佳的阳性和阴性预测值
- 作为常规筛查心脏毒性的标准之前, 需要进一步大规模研究

#### 6.2 其他生物标志

- 研究还关注了其他生物标志物, 如CRP, NT-proBNP以预测心脏毒性, 但结果迄今尚无定论或是阴性
- 目前一项大规模的研究正在进行, 评估使用生物标志物检测和识别蒽环类药物治疗患者心脏毒性的有效性

### 化疗相关静脉血栓风险预计模型

变量		危险积分
癌症 极高危	胃癌、胰腺癌	2
高危	肺、淋巴癌, 妇科、膀胱癌	1
化疗前血小板数目	$350 \times 10^9$	1
Hb水平	100	1
化疗前白细胞	$11 \times 10^9$	1
体重指数	35	1

## 七、心脏毒性的处理策略与心脏保护剂

- 有效处理化疗的心脏毒性，治疗需要针对基线心血管疾病危险因素，以癌症治疗之前或期间防止心脏毒性
- 以及治疗心脏毒性亚临床或临床症状
- 尽管心脏保护剂的研究有限，很显然，**早期识别**和治疗提供了心脏毒性恢复的最好机会

### 7.1 右雷佐生（右丙亚胺，Dexrazoxane）

- 右雷佐生是一种有效的细胞内铁螯合剂，阻止蒽环类-铁复合物的形成，以降低活性氧的形成
- 右雷佐生也抑制药物诱导的Top2α和Top2βDNA切割复合物的形成，阻止蒽环类药物与Top2复合物结合，认为是心脏保护背后的主要机制，其他纯铁螯合剂在蒽环素治疗后都未能展现出收益
- 最近八个随机对照试验的Meta分析显示，在蒽环类药物治疗中，右雷佐生与80%以上临床心脏衰竭的发病率减少（相对危险=0.18，P<0.0001）有关

### 7.1 右雷佐生（右丙亚胺，Dexrazoxane）

- 然而现在有一种趋势，即右雷佐生治疗组比对照组有更低的反应，虽然没有统计学显著性，但增加了对它影响抗肿瘤效果的担忧
- 另一个担心来自一个研究，发现霍奇金淋巴瘤儿童在接受以右雷佐生为治疗方案的一部分时，二次恶性肿瘤的发生增加
- 然而，上述Cochrane评价和萨尔泽等的研究，没有显示儿童在在使用和不使用右雷佐生治疗时，继发性肿瘤发生率的无显著差异（RR=1.16，P=0.92）
- 目前，右雷佐生是唯一被FDA批准用于成人晚期癌症（转移性）和接受阿霉素剂量大于 $300 \text{mg}/\text{m}^2$ 或其它蒽环类药物，在儿科人群没有使用说明

### 7.2 血管紧张素转换酶抑制剂

- 血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂是治疗收缩期心脏衰竭的基石，证明了明确的死亡率获益。然而，对癌症治疗药物诱导的心脏毒性的一级和二级预防数据仍然很少，迄今只发表了几个小型人类研究
- 尽管如此，研究暗示ACE抑制剂对癌症引起的心脏毒性起保护作用。在高剂量蒽环类治疗后，依那普利12个月里LVEF在43%的对照组里出现显著下降（> 10%至LVEF <50%）。对照组还有30例心脏事件，依那普利组仅1例
- 在120例晚期乳腺癌患者中的另一项研究中，与33例未治疗的患者相比，依那普利改善心功能分级，并扭转LVEF下降（相对射血分数增加≥15%）

### 7.2 血管紧张素转换酶抑制剂

- 最后，221例由蒽环类药物导致的心脏毒性（LVEF≤45%）的研究表明，42%的患者，依那普利联合卡维地洛导致左室射血分数正常。上述导致了这一共识，即提倡ACE抑制剂作为治疗蒽环类药物所致心脏毒性的一线药物
- 目前，没有血管紧张素受体阻滞剂强有力的数据，但由于肾素-血管紧张素-醛固酮系统作用，应该在有ACE抑制剂禁忌症的患者中予以考虑

### 7.3 $\beta$ 受体阻滞剂

- $\beta$ 受体阻滞剂是第二类主要药物，在小型试验中发现降低癌症治疗诱发心肌病的风险。但是只在有限的研究中，如卡维地洛和奈必洛尔
- 45例乳腺癌患者随即分为安慰剂组和在蒽环类药物治疗前7天用预防性奈必洛尔组（持续6个月），安慰剂组比奈必洛尔组LVEF低
- 最后，卡维地洛与依那普利联合治疗与安慰剂相比较，导致死亡或心脏衰竭的合并事件（6.7%vs22%，P=0.036），和心脏衰竭，或射血分数<45%（6.7%vs24.4%，P=0.02）的发生率较低
- 提示ACE抑制剂和选择性 $\beta$ 受体阻滞剂联合，提供逆转左心功能不全的机会

### 7.4 他汀类药物

- 许多研究已经证明，他汀类药物有益的降脂作用，以及抗炎和抗氧化功能，鉴于蒽环介导心脏毒性的主要机制继发于氧化应激和炎症反应，因此假设，他汀类药物可能可以防止这种心脏损伤
- 体外研究发现，他汀类药物降低蒽环药物的心肌细胞死亡并损害Rac1信号，导致Top2 $\beta$ 调节的DNA损伤减少。在接受蒽环类药物治疗的男性中，治疗前使用阿托伐他汀40mg，持续6个月，与对照相比，显示出与LVEF的稳定有关
- 强调需要有更大的样本量和完善的研究进一步确认

## 八、未来的展望

- 无疑将遇到越来越多的患者，有必要不断认识在不同临床环境中出现与癌症治疗相关的心脏并发症，使我们能够为患者提供最好的循证治疗
- 鉴于心脏毒性的相对复杂，新的特殊特征，患者的治疗最好由心脏病学家和肿瘤学家合作制定。如果有可能，开始采用多学科的方法确保心脏保护治疗和筛选标准的及时实施
- 据ASE / EAE的建议，应在影像监测发现LVEF<53%，GLS低于正常值的上限，和/或肌钙蛋白升高时寻求心脏病学咨询，与患者的肿瘤专家进行讨论继续癌症治疗的**风险-获益比**，并开始考虑心脏保护治疗

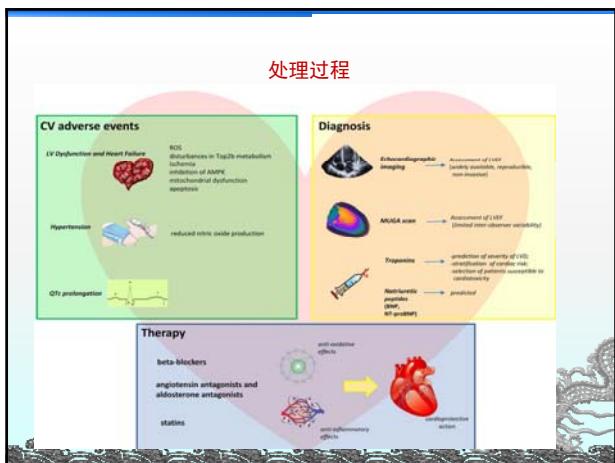
- 过去的十年里，肿瘤学领域见证了新型抗癌药物呈指数增长，预后显著的改善，国际范围内癌症幸存者的增加，医师很可能会遇到更多的癌症患者的心脏毒性
- 然而，监测和治疗的结论、建议是基于相对较小的研究，回顾性资料，和来自专家意见的共识声明，提示这一新兴领域需要的不断加深理解
- 需要对高危人群进行更大规模的前瞻性，随机试验以评估药物干预的临床疗效

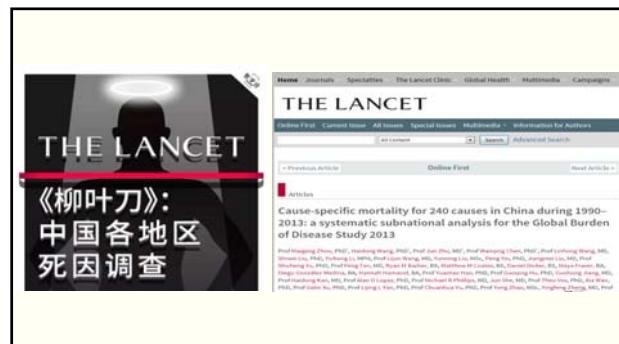
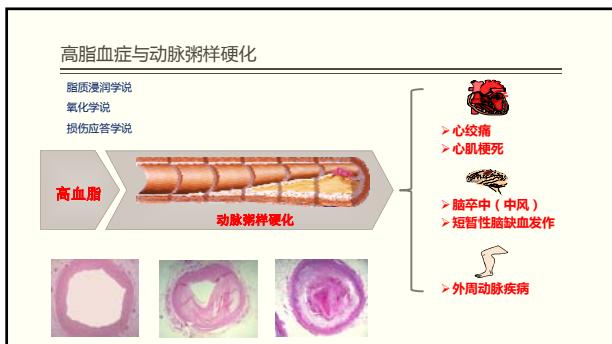
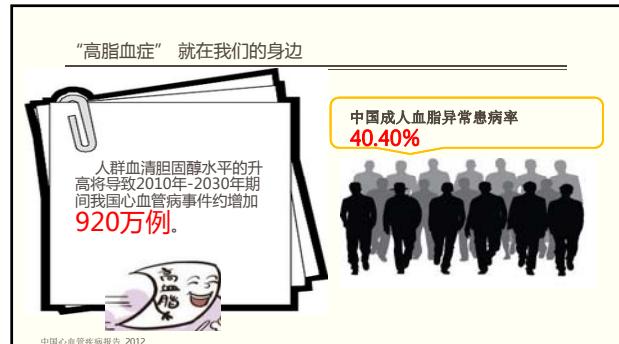
## 八、未来的展望

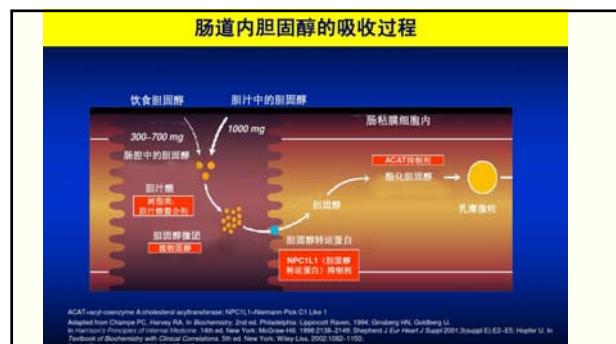
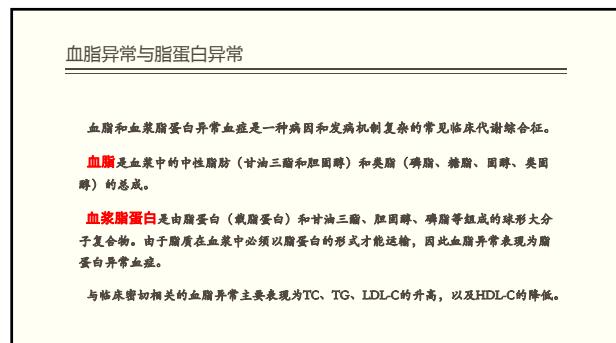
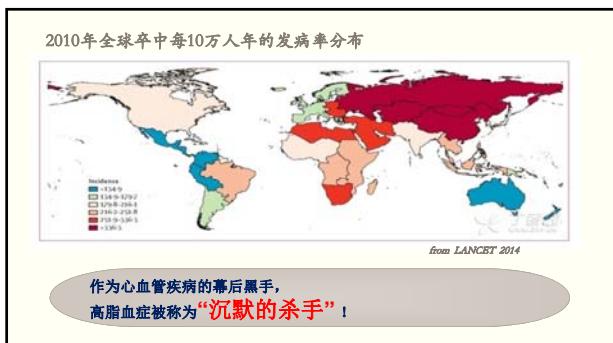
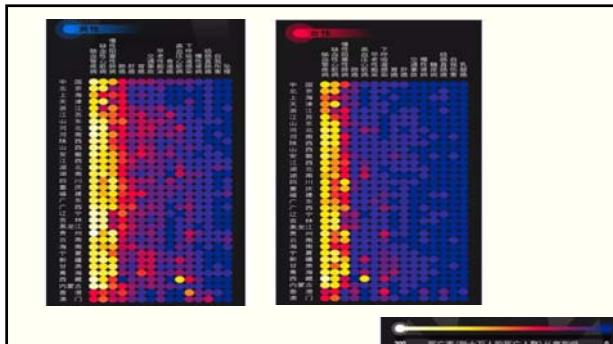
- 此外，发展先进的成像方式，很少或不接触辐射，更准确的LVEF评估，与无创性技术一起，通过超声心动图和CMR更容易检测亚临床心脏毒性；需要更大的前瞻性试验以评估影像监控异常结果的作用
- 心血管肿瘤研究领域一定会有新的和令人兴奋的发现，如病理生理学，诊断方法（生物标志物和成像）和药物干预方面
- 在基础科学，有可能揭示传统心血管疾病（即充血性心力衰竭，冠心病）与抗癌药物心脏毒性之间的**重叠机制**

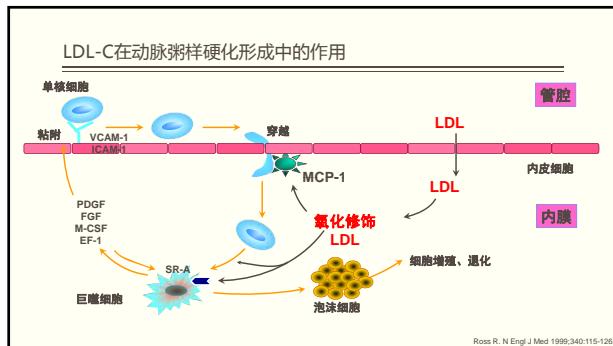
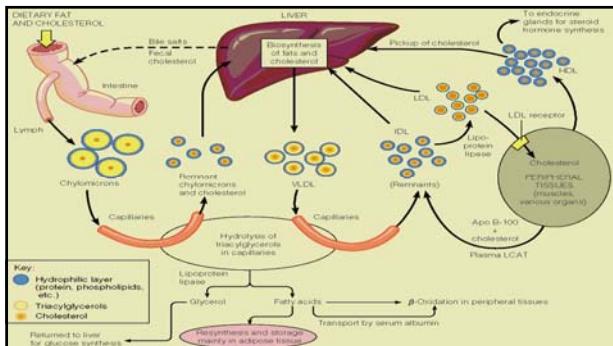
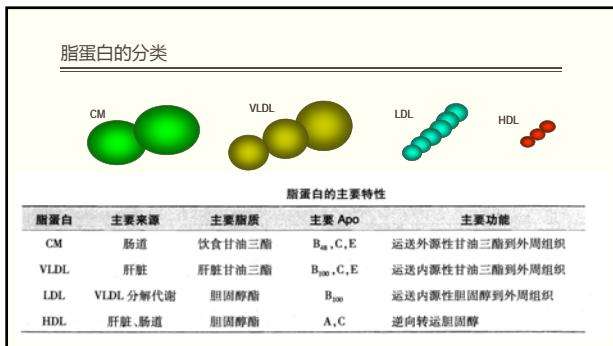
- 最后，也是最重要的是，促进心血管和肿瘤学两个领域之间的进一步合作，以最好地识别有心脏毒性风险的患者，并尽可能早的、有效的实施心脏保护策略
- 以**最小的心脏风险接受潜在的救治生命的治疗**，对长期心脏毒性后遗症提供**最佳监测**
- 新的化疗药物还会有**新的心脏毒性**被发现

## 处理过程









与国际指南一致，新版指南强调总体心血管危险评估

**指南与共识**  
中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)

**总体心血管危险评估**是血脂异常治疗决策的基础；总体心血管危险评估应按推荐的流程进行：  
**ASCVD发病危险**采取不同强度干预措施是血脂异常防治的**核心策略**。

2016 ESC血脂  
2013 ACC/AHA  
2014 NICE  
2014 NLA血脂

Stone NJ, et al. Eur Heart J. 2011;32:1415-1504.e2. Stone NJ, et al. Am J Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(2):289-294.  
5. Saber A, et al. BMJ. 2014;349:g4722. Saber A, et al. BMJ. 2014;349:g4722.

ASCVD：让我们更关注于胆固醇相关疾病

**ASCVD** ['əskvəd]  
Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Raised from 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline, and included in the Webster Medical dictionary

2013 ACC/AHA指南定义临床确诊的**ASCVD**为：

- ✓ 急性冠脉综合征
- ✓ 心肌梗死的病史
- ✓ 稳定或不稳定心绞痛
- ✓ 冠状动脉血管重建术
- ✓ 动脉粥样硬化性的卒中或TIA (新增)
- ✓ 外周动脉疾病或血管重建术 (新增)

Stone NJ, et al. ACC. 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002

纵观国内外各大指南，危险分层核心理念一致

指南	评估工具	高危定义
2013 ACC/AHA 血脂指南 <sup>1</sup>	汇集队列方程 (Pooled Cohort Equations)	10年ASCVD风险 <sup>≥7.5%</sup>
2014 NLA血脂指南 <sup>2</sup>	Framingham风险评分，POOLING队列， Framingham长期风险评分	硬冠心病事件风险 <sup>≥10%</sup> 10年ASCVD事件风险 <sup>≥15%</sup> 长期ASCVD事件风险 <sup>≥45%</sup>
2014 NICE血脂指南 <sup>3</sup>	QRISK®2评分	10年CVD风险 <sup>≥10%</sup>
2016 ESC/EAS 血脂指南 <sup>4</sup>	Score评分	10年CVD风险 <sup>5%-10%</sup>
2016 中国血脂指南 <sup>5</sup>	LDL-C/TC, BP及其他ASCVD危险因素个数	10年ASCVD风险 <sup>5%-10%</sup>

1. Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 16;63(25 Pt B):2889-2934.  
2. Jacobson TA, et al. J Clin Lipidol. 2014;8(3):473-488.  
3. Saber A, et al. BMJ. 2014;349:g4722.  
4. Catapano AL, et al. Eur Heart J. 2016 Aug 27; pii:ghw272. [Epub ahead of print]  
5. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) 中国循环杂志. 2016;31(10):937-953

**血脂异常管理对降低ASCVD的发病率和死亡率贡献巨大**

▪ 2014年美国Heart Disease and Stroke Statistics数据显示，过去十年间，CVD发病率渐趋下降<sup>1</sup>，NLA指南指出，对此血脂异常管理功不可没<sup>2</sup>

年份	Total CVD	Stroke	CHD	Other CVD
2000	342.0	146.0	83.8	40.8
2001	337.0	147.0	83.1	40.4
2002	329.0	145.0	83.0	40.4
2003	324.0	146.5	83.0	40.4
2004	314.0	148.5	83.0	40.2
2005	304.0	143.2	83.2	40.4
2006	297.0	144.1	84.1	40.4
2007	291.0	146.3	84.4	40.4
2008	285.0	149.2	84.6	40.4
2009	279.0	146.1	84.6	40.4
2010	273.0	147.7	84.4	39.1

1. Go AS, et al. Circulation. 2013;129(3):e28-e292.  
2. Jacobson TA, et al. J Clin Lipidol. 2014 Sep-Oct;8(5):473-488.

中国新版血脂指南ASCVD危险分层，明确四类风险人群

危险分层	患者类型
极高危	临床确诊的ASCVD：包括ACS、稳定性冠心病，血管重建术后，缺血性心肌病，缺血性卒中、TIA、外周动脉粥样硬化病等
高危	LDL-C $>4.9$ mmol/L(190mg/dL)或TC $\geq7.2$ mmol/L 1.8 mmol/L(70mg/dL) $\leq$ LDL-C $<4.9$ mmol/L(190mg/dL) $\leq$ 3.1 mmol/L $\leq$ TC $<7.2$ mmol/L 且年龄在40岁以上的糖尿病患者 10年ASCVD发病风险 $\geq10\%$
中危	10年ASCVD发病风险 $(5\%-9\%)$
低危	10年ASCVD发病风险 $<5\%$

中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) 中国循环杂志. 2016;31(10):937-953

血脂合适水平和异常切点

▪ 适用于ASCVD **一级预防**的目标人群。

分层	TC	LDL-C	HDL-C	非-HDL-C	TG
理想水平	< 5.2 (200)	< 3.4 (130)	< 3.4 (130)	< 4.1 (160)	< 1.7 (150)
合适水平	< 5.2 (200)	< 3.4 (130)	< 3.4 (130)	> 4.1 (160)	> 1.7 (150)
边缘升高	≥ 5.2 (200) 且 < 6.2 (240)	≥ 3.4 (130) 且 < 4.1 (160)	≥ 4.1 (160)	> 4.9 (190)	> 2.3 (200)
升高	≥ 6.2 (240)	≥ 4.1 (160)	≥ 4.9 (190)	≥ 2.3 (200)	
降低			< 1.0 (40)		

### 血脂合适水平和异常切点

姚明球衣的尺寸并不适合所有球员穿



血脂参考值应个体化！

- ✓ 化验单提供的“正常值”只适用于健康人群或心血管疾病高危人群
- ✓ 对已患有冠心病、糖尿病、卒中或高血压的患者，血脂达标值要**进一步降低**

### 评估流程

符合下列任意条件者，可直接列为高危或极高危人群  
极高危：ASCVD 患者  
高危：(1) LDL-C  $\geq 4.9$  mmol/L 或 TC  $\geq 7.2$  mmol/L  
(2) 糖尿病患者 1.8 mmol/L  $\leq$  LDL-C  $< 4.9$  mmol/L (或) 3.1 mmol/L  $\leq$  TC  $< 7.2$  mmol/L  
且年龄  $> 40$  岁

↓ 不符合者，评估 10 年 ASCVD 发病危险

血脂和胆固醇水平分层 (mmol/L)			
危险因素 个数 <sup>*</sup>	3.1 $\leq$ TC $< 4.1$ (或) 1.8 $\leq$ LDL-C $< 2.6$	4.1 $\leq$ TC $< 5.2$ (或) 2.6 $\leq$ LDL-C $< 3.4$	
无高血压	0-1 个 低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	2-6 个 低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	5.2 $\leq$ TC $< 7.2$ (或) 3.4 $\leq$ LDL-C $< 4.9$
3 个	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	中危(5%-9%) 高危(≥10%)	中危(5%-9%) 高危(≥10%)
有高血压	0 个 低危(≤5%) 1 个 2 个 3 个	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)

↓ ASCVD 10 年发病危险为中危且年龄小于 55 岁者，评估余生危险

具有以下任意 2 项及以上危险因素，定义为高危：  
 血压  $\geq 160$  mmHg 或舒张压  $\geq 100$  mmHg       BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>  
 空腹 TG  $\geq 5.2$  mmol/L (200 mg/dL)       吸烟  
 HDL-C  $< 1.0$  mmol/L (40 mg/dL)

### 调脂治疗靶点及达标值

▪ 以**LDL-C** 为首要干预靶点 (I 类推荐，A 级证据)。  
▪ 以**非-HDL-C** 为次要干预靶点 (IIa 类推荐，B 级证据)。

**表 4 不同 ASCVD 危险人群降 LDL-C/非-HDL-C 治疗达标值**

危险等级	LDL-C	非-HDL-C
低危、中危	$< 3.4$ mmol/L (130 mg/dL)	$< 4.1$ mmol/L (160 mg/dL)
高危	$< 2.6$ mmol/L (100 mg/dL)	$< 3.4$ mmol/L (130 mg/dL)
极高危	$< 1.8$ mmol/L (70 mg/dL)	$< 2.6$ mmol/L (100 mg/dL)

\* 如 LDL-C 基线较低，若将其调降至达标值的 30% 后，难以使 LDL-C 降至基本达标值，则可考虑将 LDL-C 基线降低 30% 作为首要干预靶点 (IIa 类推荐，B 级证据)。  
\*\* 合成高危患者 LDL-C 基线值已在基本达标值以内，这时可将其 LDL-C 从基线值降低 30% 左右 (I 类推荐，A 级证据)。

### 案例分析

男性，55岁

2016.11 因“胸痛”住院，行冠脉介入手术，于冠状动脉前降支植入支架 1 枚，术后一直服用阿托伐他汀钙片 20mg qn

▪ 2017.4 复查血脂：

TC 4.8mmol/L； TG 1.9mmol/L  
HDL-C 0.9 mmol/L； LDL-C 2.7mmol/L

▪ 患者危险分层为 **极高危**

▪ 患者降脂目标值为 **LDL-C 1.8mmol/L 以下**  
**非HDL-C 2.6mmol/以下**

符合下列任意多项者，可直接列为高危或极高危人群  
极高危：ASCVD 患者  
高危：(1) LDL-C  $\geq 4.9$  mmol/L 或 TC  $\geq 7.2$  mmol/L  
(2) 糖尿病患者 1.8 mmol/L  $\leq$  LDL-C  $< 4.9$  mmol/L (或) 3.1 mmol/L  $\leq$  TC  $< 7.2$  mmol/L  
且年龄  $> 40$  岁

↓ 不符合者，评估 10 年 ASCVD 发病危险

血脂和胆固醇水平分层 (mmol/L)			
危险因素 个数 <sup>*</sup>	3.1 $\leq$ TC $< 4.1$ (或) 1.8 $\leq$ LDL-C $< 2.6$	4.1 $\leq$ TC $< 5.2$ (或) 2.6 $\leq$ LDL-C $< 3.4$	
无高血压	0-1 个 低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	2-6 个 低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	5.2 $\leq$ TC $< 7.2$ (或) 3.4 $\leq$ LDL-C $< 4.9$
3 个	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	中危(5%-9%) 高危(≥10%)	中危(5%-9%) 高危(≥10%)
有高血压	0 个 低危(≤5%) 1 个 2 个 3 个	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)

↓ ASCVD 10 年发病危险为中危且年龄小于 55 岁者，评估余生危险

具有以下任意 2 项及以上危险因素，定义为高危：  
 血压  $\geq 160$  mmHg 或舒张压  $\geq 100$  mmHg       BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>  
 空腹 TG  $\geq 5.2$  mmol/L (200 mg/dL)       吸烟  
 HDL-C  $< 1.0$  mmol/L (40 mg/dL)

### 案例分析

男性，48岁

▪ 高血压病史 3 年，规律服用降压药物，血压控制良好

▪ 否认糖尿病史，吸烟史；身高 170cm，体重 108kg

▪ 2017.2 血脂检查：

TC 6.5mmol/L； TG 2.3mmol/L  
HDL-C 1.1 mmol/L； LDL-C 4.7mmol/L

▪ 患者危险分层为 **高危组**

▪ 患者降脂目标值为 **LDL-C 2.6mmol/L 以下**  
**非HDL-C 3.4mmol/以下**

符合下列任意多项者，可直接列为高危或极高危人群  
极高危：ASCVD 患者  
高危：(1) LDL-C  $\geq 4.9$  mmol/L 或 TC  $\geq 7.2$  mmol/L  
(2) 糖尿病患者 1.8 mmol/L  $\leq$  LDL-C  $< 4.9$  mmol/L (或) 3.1 mmol/L  $\leq$  TC  $< 7.2$  mmol/L  
且年龄  $> 40$  岁

↓ 不符合者，评估 10 年 ASCVD 发病危险

血脂和胆固醇水平分层 (mmol/L)			
危险因素 个数 <sup>*</sup>	3.1 $\leq$ TC $< 4.1$ (或) 1.8 $\leq$ LDL-C $< 2.6$	4.1 $\leq$ TC $< 5.2$ (或) 2.6 $\leq$ LDL-C $< 3.4$	
无高血压	0-1 个 低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	2-6 个 低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	5.2 $\leq$ TC $< 7.2$ (或) 3.4 $\leq$ LDL-C $< 4.9$
3 个	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	中危(5%-9%) 高危(≥10%)	中危(5%-9%) 高危(≥10%)
有高血压	0 个 低危(≤5%) 1 个 2 个 3 个	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)

↓ ASCVD 10 年发病危险为中危且年龄小于 55 岁者，评估余生危险

具有以下任意 2 项及以上危险因素，定义为高危：  
 血压  $\geq 160$  mmHg 或舒张压  $\geq 100$  mmHg       BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>  
 空腹 TG  $\geq 5.2$  mmol/L (200 mg/dL)       吸烟  
 HDL-C  $< 1.0$  mmol/L (40 mg/dL)

### 案例分析

女性，44岁

▪ 否认高血压、糖尿病等疾病史

▪ 否认吸烟，身高 170cm，体重 60kg

▪ 2017.3 血脂检查：

TC 6.3mmol/L； TG 0.8mmol/L  
HDL-C 2.6 mmol/L； LDL-C 3.7mmol/L

▪ 患者危险分层为 **低危组**

▪ 患者降脂目标值为 **LDL-C 3.4mmol/L 以下**  
**非HDL-C 4.1mmol/以下**

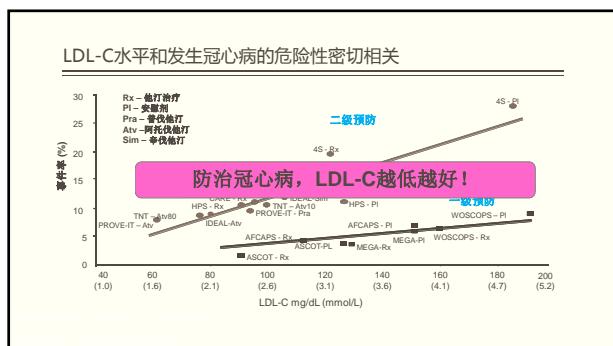
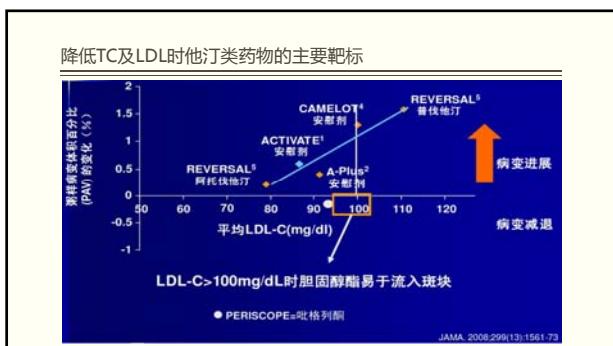
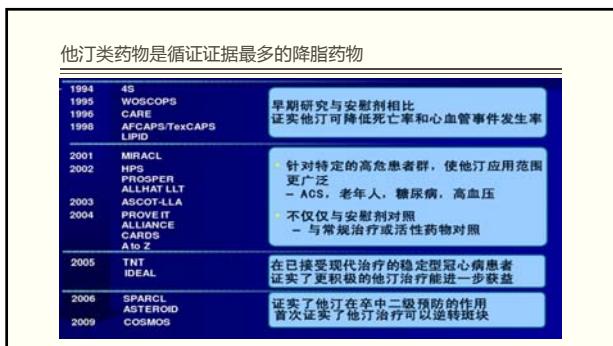
符合下列任意多项者，可直接列为高危或极高危人群  
极高危：ASCVD 患者  
高危：(1) LDL-C  $\geq 4.9$  mmol/L 或 TC  $\geq 7.2$  mmol/L  
(2) 糖尿病患者 1.8 mmol/L  $\leq$  LDL-C  $< 4.9$  mmol/L (或) 3.1 mmol/L  $\leq$  TC  $< 7.2$  mmol/L  
且年龄  $> 40$  岁

↓ 不符合者，评估 10 年 ASCVD 发病危险

血脂和胆固醇水平分层 (mmol/L)			
危险因素 个数 <sup>*</sup>	3.1 $\leq$ TC $< 4.1$ (或) 1.8 $\leq$ LDL-C $< 2.6$	4.1 $\leq$ TC $< 5.2$ (或) 2.6 $\leq$ LDL-C $< 3.4$	
无高血压	0-1 个 低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	2-6 个 低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	5.2 $\leq$ TC $< 7.2$ (或) 3.4 $\leq$ LDL-C $< 4.9$
3 个	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	中危(5%-9%) 高危(≥10%)	中危(5%-9%) 高危(≥10%)
有高血压	0 个 低危(≤5%) 1 个 2 个 3 个	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)	低危(≤5%) 中危(5%-9%) 高危(≥10%)

↓ ASCVD 10 年发病危险为中危且年龄小于 55 岁者，评估余生危险

具有以下任意 2 项及以上危险因素，定义为高危：  
 血压  $\geq 160$  mmHg 或舒张压  $\geq 100$  mmHg       BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>  
 空腹 TG  $\geq 5.2$  mmol/L (200 mg/dL)       吸烟  
 HDL-C  $< 1.0$  mmol/L (40 mg/dL)



他汀的非降脂抗动脉粥样硬化作用

- 改善内皮功能
- 减轻炎症
- 稳定斑块
- 抑制脂蛋白氧化
- 改善糖耐量
- 减低血小板粘性
- 改变血液流变学

**“在治疗动脉粥样硬化疾病时，他汀类药物减少主要心血管事件，如死亡、心肌梗死和卒中的疗效已超越所有其他类药物”。**

— ERIC TOPOL

**Intensive Statin Therapy — A Sea Change in Cardiovascular Prevention**

Eric Topol, MD

In the last decade, large trials have demonstrated all-cause mortality reductions of 20% to 30% with intensive statin therapy in patients with cardiovascular disease, and even in patients without cardiovascular disease. These findings have led to the prevention of heart attacks, and even the prevention of stroke and death in patients with diabetes, hypertension, and high cholesterol. This has led to the development of new guidelines for the use of statins in the prevention of cardiovascular disease. The use of statins has become standard of care for the prevention of cardiovascular disease, and has become the cornerstone of cardiovascular prevention. The use of statins has become standard of care for the prevention of cardiovascular disease, and has become the cornerstone of cardiovascular prevention.

ACS/PCI的他汀强化治疗：“早期”“大剂量”他汀管理策略

2011 美国PCI指南 <sup>1</sup>	PCI术前使用高剂量他汀以降低围术期心梗是合理的 (I, A/B*)
2011 ESC NSTE-ACS指南 <sup>2</sup>	所有无禁忌症的NSTE-ACS患者，无论基线胆固醇水平应于入院后早期 (1-4天) 开始他汀治疗 (I, B)
2012 ESC STEMI指南 <sup>3</sup>	所有无禁忌症的STEMI患者，无论基线胆固醇水平，应于入院后早期开始或继续大剂量他汀治疗 (I, A)
2013 ACCF/AHA STEMI指南 <sup>4</sup>	所有无禁忌症的STEMI患者入院后应开始或继续高强度他汀治疗 (I, B)

1. Levine GN, et al. Circulation. 2011;124:e674-e681  
2. European Heart Journal. 2011;32:2939-2954  
3. Steg G, et al. European Heart Journal. 2012;33:2569-2619  
4. O’Gara PT, et al. Circulation. 2013;127:e362-e375

\* A-之前他汀未治疗；B-之前他汀治疗

循证医学证据：长期强化他汀治疗的目标是降低CV事件

研究	MIRACL <sup>1</sup>	PROVE IT <sup>2</sup>	TNT-PCI亚组 <sup>3</sup>
入选患者	不稳定型心绞痛或非Q波急性心梗	急性心梗或不稳定型心绞痛	稳定性心绞痛接受PCI治疗
治疗干预	立普妥 <sup>®</sup> 80mg/d vs 安慰剂	立普妥 <sup>®</sup> 80mg/d vs 立普妥 <sup>®</sup> 40mg/d	立普妥 <sup>®</sup> 80mg/d vs 立普妥 <sup>®</sup> 10mg/d
治疗时间	<b>4个月</b>	<b>2年</b>	<b>4.9年</b>
事件降低	16% P=0.048	16% P=0.005	21% P=0.008

1. Schwartz GG, et al. JAMA. 2001;285:1711-1718  
2. Cannon CP, et al. N Engl J Med. 2004;350:1499-1504  
3. Johnson C, et al. Am J Cardiol. 2008;102:1312-1317

2013AHA/ACC胆固醇治疗指南临床实用解读

**高强度他汀：每日剂量平均降低LDL-c幅度≥50%的他汀推荐：**

- 阿托伐他汀40mg-80mg
- 瑞舒伐他汀20mg-40mg

**中-高强度他汀：每日剂量平均降低LDL-c幅度30%-50%的他汀推荐：**

- 阿托伐他汀10mg-20mg
- 瑞舒伐他汀5mg-10mg
- 辛伐他汀20mg-40mg
- 普伐他汀40mg-80mg
- 洛伐他汀40mg
- 氟伐他汀（缓释）80mg

他汀药物的降脂强度

- 在中国人群中，最大允许使用剂量他汀的获益递增及安全性尚未明确；
- 阿托伐他汀80mg中国人经验不足；瑞舒伐他汀40mg在中国未被批准；

**表6 他汀类药物降胆固醇强度**

高强度	中等强度
1 每日剂量可降低 LDL-C ≥ 50% (每日剂量可降低 LDL-C 25%-50%)	
阿托伐他汀 40-80 mg	阿托伐他汀 10-20 mg
瑞舒伐他汀 20 mg	瑞舒伐他汀 5-10 mg
	氟伐他汀 80 mg
	普伐他汀 40 mg
	辛伐他汀 2-4 mg
	吉伐他汀 40 mg
	立伐他汀 20-40 mg
	普伐他汀 1.2 g

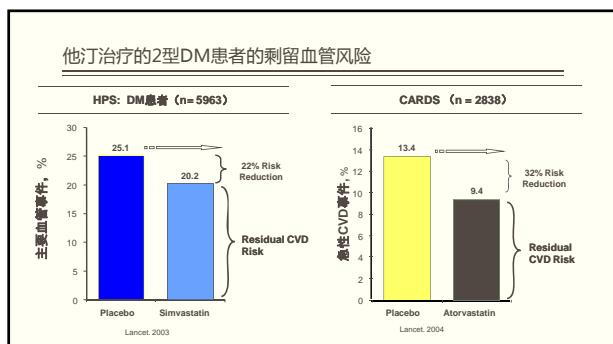
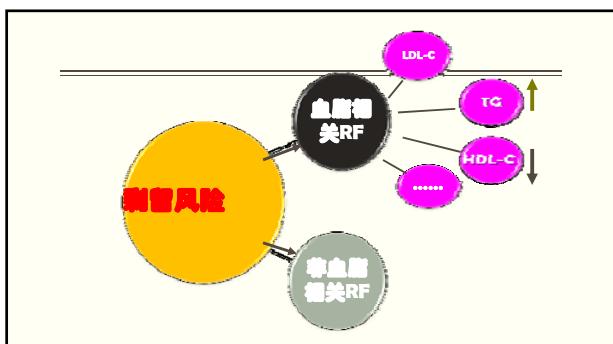
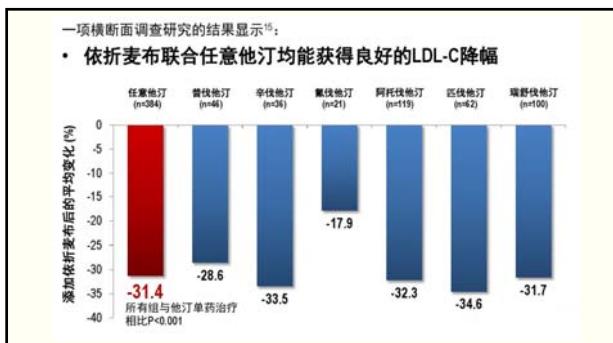
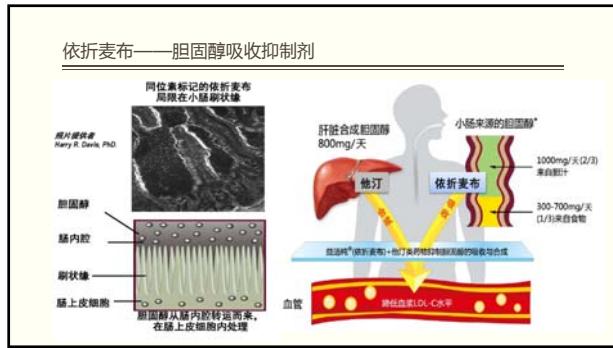
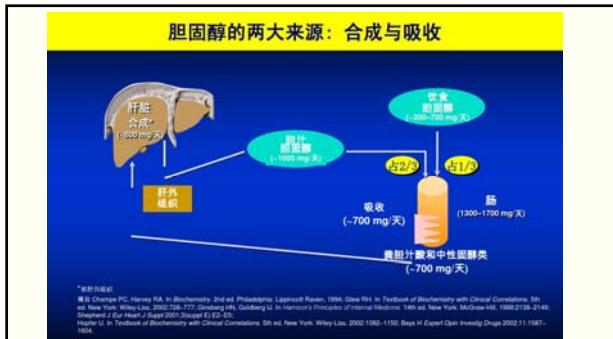
他汀的不良反应

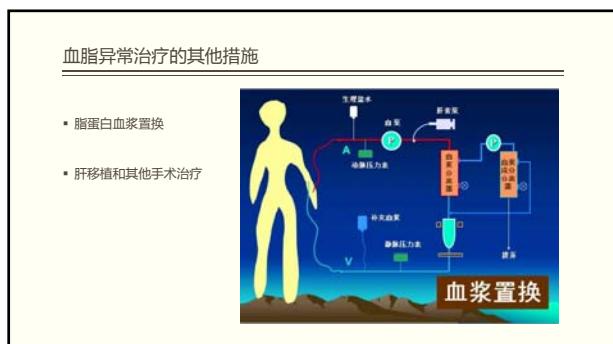
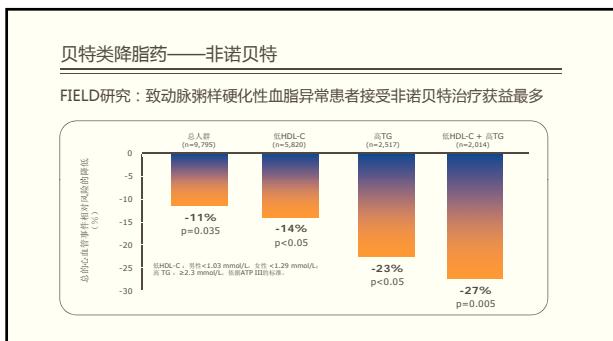
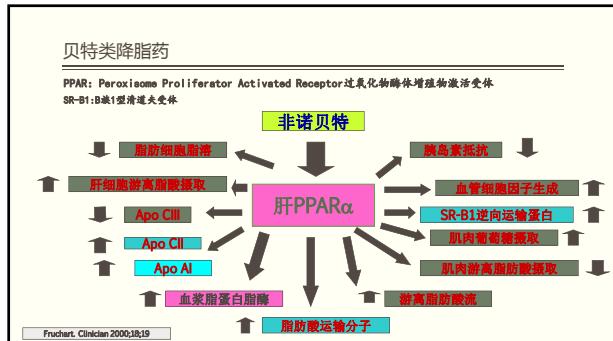
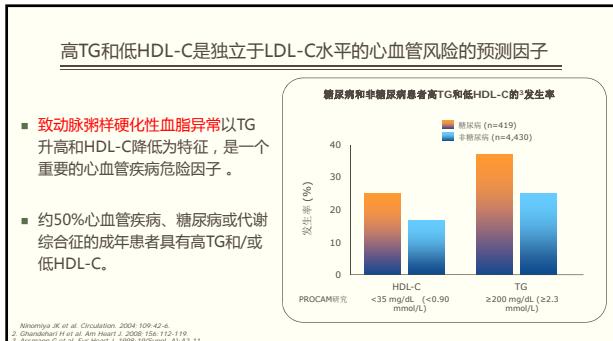
**肝功能异常**

- 大多患者肝脏耐受良好，多见于使用大剂量他汀者
- 表现为转氨酶升高，发生率0.5~3.0%
- 失代偿硬化和急性肝衰竭是禁忌症

**横纹肌溶解**

- 表现为肌痛、肌肉不适、无力等
- 检测CK进行性升高者应减量或停药





### 案例分析

男性，55岁

- 2016.11因“胸痛”住院，行冠脉介入手术，于冠状动脉前降支植入支架1枚，术后一直服用阿托伐他汀钙片20mg qn
- 2017.4复查血脂：

TC	4.8mmol/L	TG	1.9mmol/L
HDL-C	0.9 mmol/L	LDL-C	2.7mmol/L

- 患者危险分层为 **极高危组**
- 患者降脂目标值为 **LDL-C 1.8mmol/L以下**  
**非HDL-C 2.6mmol/以下**

- 以LDL-C为首要指标；
- 他汀药物剂量加倍；

他汀的起始剂量  
1st 2nd 3rd  
剂量加倍

- 他汀类药物联合依折麦布。

### 案例分析

男性，32岁

- 否认高血压、糖尿病等疾病史
- 否认吸烟，身高178cm，体重75kg
- 2016.10血脂检查：脂血

TC	4.3mmol/L	TG	8.2mmol/L
HDL-C	1.1 mmol/L	LDL-C	2.4mmol/L

- 患者危险分层为 **低危组**
- 患者降脂目标值为 **LDL-C 3.4mmol/L以下**  
**非HDL-C 4.1mmol/以下**

- LDL及非HDL-C达标；以甘油三酯升高为主；
- 主要治疗目标为降低甘油三酯，减少急性胰腺炎发生；

理由：尚缺乏相关临床试验证据的证据，血清 TG > 17 mmol/L (150 mg/dL) 时，首次应用贝特类药物治疗，良好的治疗饮食，减少体重，减少饮酒，戒烟性饮酒，若 TG < 17 mmol/L，中度升高 12.3–5.6 mmol/L (300–500 mg/dL)，为了预防 ASCVD 危险，虽然以降低 LDL-C 水平为主要目标，同时应控制非-HDL-C 达到治疗基本目标值。若治疗无效，如果-HDL-C 仍不能达到目标值，可在他汀类基础上加用贝特类，纯纯度鱼油制剂。对于严重非HDL-C患者，即尽管 TG > 5.7 mmol/L (500 mg/dL)，应首先考虑使用主要降低 TG 和非HDL-C的药物！如贝特类、高纯度鱼油制剂或贝特类+。

- 贝特类药物为首选

### 案例分析

男性，48岁

- 糖尿病病史，否认高血压，
- 否认吸烟，身高185cm，体重84kg
- 2016.10血脂检查：脂血

TC	6.2mmol/L	TG	3.4mmol/L
HDL-C	0.9 mmol/L	LDL-C	4.1mmol/L

- 患者危险分层为 **极高危组**
- 患者降脂目标值为 **LDL-C 1.8mmol/L以下**  
**非HDL-C 2.6mmol/以下**

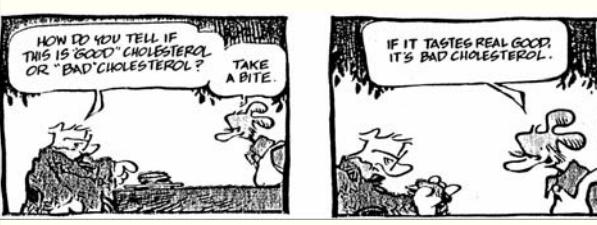
- 糖尿病患者，混合型高脂血症

II.1 糖尿病  
糖尿病合并血脂异常主要表现为 TG 升高，HDL-C 降低。LDL-C 升高或正常<sup>107</sup>。调脂治疗可以显著降低糖尿病患者发生心血管事件的危险<sup>108</sup>。应积极治疗心血管危险程度确定 LDL-C 目标 4.0 mmol/L<sup>109</sup>。糖尿病治疗目标需要将非HDL-C 本治疗目标 2.6 mmol/L (100 mg/dL)<sup>110</sup>。尽管 HDL-C 目标值在 1.0 mmol/L (40 mg/dL)<sup>111</sup>。糖尿病患者血脂异常的治疗原则同前述 ASCVD 风险评估和治疗Ⅰ级治疗分层原则管理，即根据血脂异常特点，首选他汀类药物治疗。加用高 TG 伴或不伴低 HDL-C 者，可采用贝特类与他汀类药物联合应用。

- 治疗仍以LDL-C为首要目标，非HDL-C为次要目标
- 首选他汀治疗，必要时可联合贝特类药物。

### 总结

- 临幊上血脂检测的基本项目为 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C。其他血脂项目如 Apo A1、Apo B、Lp (a) 的临幊应用价值也日益受到关注。
- 依据 ASCVD 发病危险采取不同强度干预 措施是血脂异常防治的核心策略。血脂合适水平和异常切点主要适用于 ASCVD 一级预防目标人群。
- 将降低 LDL-C 水平作为防控 ASCVD 危险的首要 干预靶点，非-HDL-C 可作为次要干预靶点。
- 调脂治疗需设定目标值：极高危者 LDL-C < 1.8 mmol/L；高 危者 LDL-C < 2.6 mmol/L；中危和低危者 LDL-C < 3.4 mmol/L。
- 药物治疗首选他汀类药物。推荐将中等强度作为中国血脂异常人群的常用药物。他汀不耐受或胆汁酸水平不达标者或严重混合型高脂 血症者应考虑调脂药物的联合应用；注意观察调脂药物的 不良反应。
- 无论是否开始药物治疗，均需坚持控制饮食和改善生活方式。



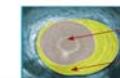
Thank you!

### 带题注布局的图片

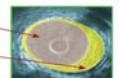
题注


他汀要坚持长期服用

- 胆固醇水平正常后，一定要坚持服药，定期复查（建议3个月左右复查一次，复查血脂胆固醇和肝功能）
- 他汀不能随便停用，停用后血胆固醇还会上升
- 长期服用对动脉粥样硬化斑块的影响



治疗前，斑块大，管腔狭窄



治疗6个月后，斑块减小，管腔增大

血脂异常的分类

病因分类

继发性高脂血症

原发性高脂血症

临床分类

TC	TG	HDL-C	相当于WHO类型
增高			Ⅱ a
高TG血症	增高		Ⅳ
混合型高脂血症	增高	增高	Ⅱ b, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ
低HDL-C血症			降低

2013年美国ACC/AHA血脂指南  
取消LDL-C和非HDL-C推荐目标值

- 2013年ACC/AHA指南取消了动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的一级、二级预防推荐LDL-C或非HDL-C特定目标?
- 确定了强化他汀治疗的4类获益人群(中高强度他汀治疗)?

伴有临床ASCVD



LDL-C >190 mg/dL  
(包括家族性高胆固醇血症)



糖尿病，年龄40-75岁，LDL-C: 70-100 mg/dL, 无ASCVD

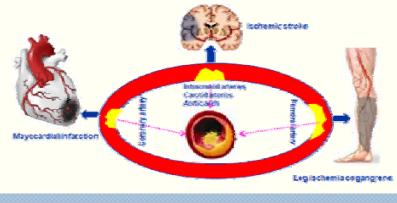


无心血管疾病或糖尿病，LDL-C为70-189 mg/dL，且预计ASCVD 10年风险≥7.5%



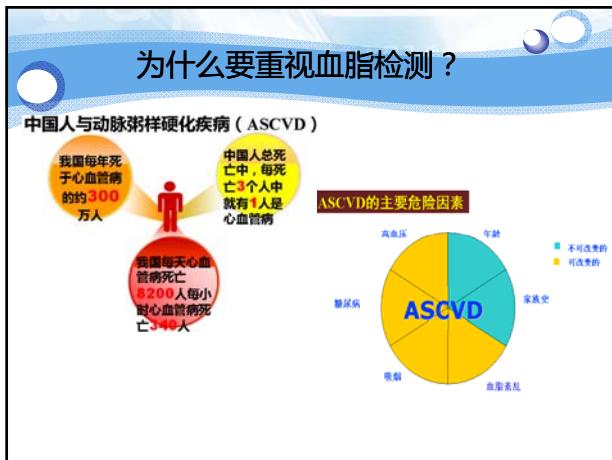
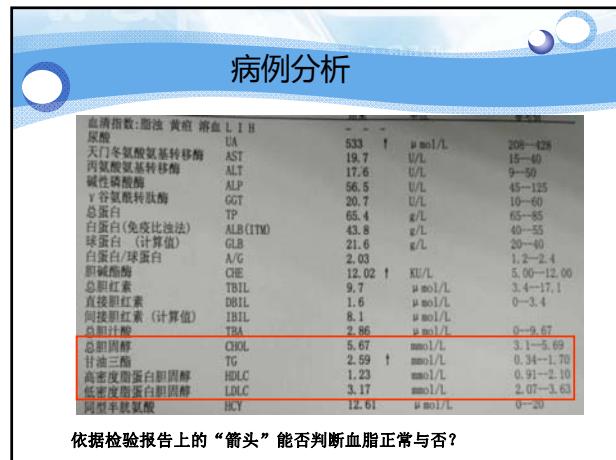
**益适纯®**

血脂升高是动脉粥样硬化发生的关键环节



- 致动脉粥样硬化性脂蛋白水平升高（非HDL-C和LDL-C）可导致动脉粥样硬化发生发展，而动脉粥样硬化是ASCVD事件的关键环节

Journal of Clinical Lipidology (2014) 8, 473-488



《中国成人血脂异常防治指南》(2016年修订版)

## 关键信息简介

### 血脂常用检测项目及临床价值

项目	临床意义
TC	总胆固醇；对疾病预测不如LDL-C精准
TG	变异度大；当TG重度升高时，常可伴发急性胰腺炎
LDL-C	LDL-C增高是动脉粥样硬化的主要危险因素；是ASCVD及其高危人群防治时调脂治疗的首要评估指标。
HDL-C	HDL参与胆固醇逆转运到肝脏代谢；与ASCVD发病危险呈负相关
Apo A1	血清Apo A1 可以反映HDL水平
Apo B	血清Apo B主要反映LDL水平；高Apo B血症而LDL-C浓度正常的情况，提示血液中存在较多小而密的LDL(sLDL)
Lp (a)	可能具有致动脉粥样硬化作用，但尚缺乏临床研究证据。在排除各种应激性升高的情况下，Lp (a)被认为是ASCVD的独立危险因素
非-HDL-C	非高密度脂蛋白胆固醇；作为ASCVD及其高危人群防治时调脂治疗的次要目标。

中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)-中国医师杂志-2016-33(12):937-53

### 研究显示，预测冠心病风险非-HDL-C优于LDL-C

使用Framingham心脏研究的患者数据(2,693例男性，3,101例女性)，这些患者基线时均无冠心病(CHD)，评估不同LDL-C和非-HDL-C水平时的CHD风险。

• 在同一非-HDL-C水平，LDL-C和冠心病风险无相关性  
 • 相反，在每一LDL-C水平，非-HDL-C水平与CHD风险强相关  
 • 非-HDL-C较LDL-C预测冠心病风险的能力更强  
 • 非-HDL-C对心血管死亡风险的预测价值存在变异性，受性别、年龄、种族、C反应蛋白(CRP)及肾功能等多种因素影响。

Am J Cardiol. 2013;111:1308-1309  
 VARBOA, et al. Circulation. 2013;128:1298-1309  
 LDL-C是血脂异常首要干预靶点、非-HDL-C为次要干预靶点

### 中国人群血脂合适水平和异常切点

血脂合适水平和异常切点主要适用于ASCVD一级预防目标人群。

分层	血脂项目			
	TC	LDL-C	HDL-C	非HDL-C
理想水平	<2.6(100)	<3.4(130)	<4.1(160)	<1.70(150)
合适范围	<5.2(200)	<3.4(130)	<4.1(160)	<1.70(150)
边缘升高	5.2-6.2 (200-239)	3.4-4.1 (130-159)	4.1-4.9 (160-189)	1.70-2.3 (150-199)
升高	6.2(240)	4.1(160)	4.9(190)	2.3(200)
减低			<1.0(40)	

分层	血脂项目			
	TC	LDL-C	HDL-C	TG
合适范围	<5.18(200)	<3.37(130)	≥1.04(40)	<1.70(150)
边缘升高	5.18-6.19 (200-239)	3.47-4.12 (130-159)		1.70-2.25 (150-199)
升高	6.22(240)	4.14(160)	≥1.55(60)	2.26(200)
减低			<1.0(40)	

1. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)-中国医师杂志-2016-33(12):937-53  
 2. 中国成人血脂异常防治指南(2007年修订版)-中国医师杂志-2007-34(12):1593-603

### 血脂异常分类

**病因分类**

- 原发性高脂血症
- 继发性高脂血症
- 家族性高胆固醇血症

**临床分类**

- 高胆固醇血症
- 高甘油三酯血症
- 混合型高脂血症
- 低HDL-C血症

### 血脂异常筛查

- 建议 20-40 岁成年人至少每 5 年测量 1 次血脂 (包括 TC、LDL-C、HDL-C 和 TG)
- 建议 40 岁以上男性和绝经期后女性每年检测血脂
- ASCVD** 患者及其高危人群，应每 3-6 个月测定 1 次血脂
- 因**ASCVD** 住院患者，应在入院时或入院 24 h 内检测血脂

# 总体心血管危险评估

对10年ASCVD发病危险为中危且年龄<55岁的人群,本版血脂指南增加了进行ASCVD余生危险评估的建议,以便识别出中青年ASCVD余生危险为高危的个体,对包括血脂在内的危险因素进行早期干预

存在以下任意条件者,可直接列入高危或极高危人群  
极高危: ASCVD 患者

高危: (1) LDL-C > 4.9 mmol/L 或 TC > 7.2 mmol/L

(2) 血浆总胆固醇 18 mmol/L < LDL-C < 4.9 mmol/L, (3) 1 mmol/L < TC < 7.2 mmol/L

且年龄 < 40 岁

不存在上述条件者,评估 10 年 ASCVD 风险后应用

危险因素 个数	高危或极高危水平 (mmol/L)		
	≤ TC < 4.1	4.1 ≤ TC < 5.2	≥ 5.2 ≤ TC < 7.2
无高血脂	0-1 个 ≤ TC < 4.1 TC < 4.1	≥ TC < 5.2 TC < 5.2	≥ 5.2 TC < 7.2
1 个	TC < 4.1 TC < 4.1	TC < 5.2 TC < 5.2	TC < 7.2 TC < 7.2
2 个	TC < 4.1 TC < 4.1	TC < 5.2 TC < 5.2	TC < 7.2 TC < 7.2
3 个	TC < 4.1 TC < 4.1	TC < 5.2 TC < 5.2	TC < 7.2 TC < 7.2
有高血脂	0 个 TC < 4.1 TC < 4.1	TC < 5.2 TC < 5.2	TC < 7.2 TC < 7.2
1 个	TC < 4.1 TC < 4.1	TC < 5.2 TC < 5.2	TC < 7.2 TC < 7.2
2 个	TC < 4.1 TC < 4.1	TC < 5.2 TC < 5.2	TC < 7.2 TC < 7.2
3 个	TC < 4.1 TC < 4.1	TC < 5.2 TC < 5.2	TC < 7.2 TC < 7.2

ASCVD 10 年发病危险为中危且年龄 < 55 岁者,评估余生危险

具有以下任意 2 项以上危险因素者,定为高危:

◎ 血管壁 > 160 mmHg 或舒张压 > 100 mmHg

◎ BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>

◎ 血糖 > 5.2 mmol/L (200 mg/dL)

◎ 代谢

◎ HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dL)

中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) 中国预防杂志 2016;35(12):937-53

# 对不同危险分层人群控制目标

## 2016 中国成人血脂异常防治指南<sup>1</sup>

危险等级	治疗目标	
	LDL-C	非HDL-C
低危、中危	<3.4 (130)	<4.1 (160)
高危	<2.6 (100)	<3.4 (130)
极高危	<1.8 (70)	<2.6 (100)

✓ 为了防控ASCVD危险，即以降低LDL-C水平为主要目标，但同时适当调整非-HDL-C需要的基本目标值。

## 2007 中国成人血脂异常防治指南<sup>2</sup>

危险等级	治疗目标
低危	TC<6.21 (240) LDL-C<4.1 (160)
中危	TC<5.18 (200) LDL-C<3.4 (130)
高危	TC<4.14 (160) LDL-C<2.6 (100)
极高危	TC<3.1 (120) LDL-C<2.05 (80)

1. 中国成人血脂异常防治指南(2016修订稿). 中国医药出版社. 2016. 31(10):957-52

2. 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 人民卫生出版社. 2007

# 血脂检验报告单现状

# 血脂检验报告单现状

# 血脂检验报告单现状

**血脂检验报告单现状**

**医科大学附属第一医院**  
**检验科临床化学检验报告单**

报告号: [REDACTED] 性别: 男 年龄: 53岁 标本号: 2018000101330  
 科室: 老年病房 病区: 住院号: 124  
 项目: [REDACTED] 参考区间: [REDACTED] 项目号: [REDACTED] 结果: [REDACTED] 参考区间: [REDACTED]

项目号	项目	结果	参考区间	项目号	项目	结果	参考区间
TC	总胆固醇	5.94	4.10-6.17 mmol/L	TC	总胆固醇	5.94	4.10-6.17 mmol/L
甘油三酯	甘油三酯	5.94	1.70-1.75 mmol/L	甘油三酯	甘油三酯	5.94	1.70-1.75 mmol/L
LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	3.43	2.20-3.40 mmol/L	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	3.43	2.20-3.40 mmol/L
HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	2.94	1.00-1.50 mmol/L	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	2.94	1.00-1.50 mmol/L

备注: [REDACTED]

HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 2.94 正常范围: 1.00-1.50 mmol/L  
 小部分报告单的项目和结果(2.8 mmol/L)  
 小部分报告单的项目和结果(1.37 mmol/L)

报告时间: 2018-06-10 11:05 报告时间: 2018-06-10 14:06

# 血脂检验报告单现状

# 血脂检验报告单现状

## 医学院附属第二医院检验报告单

2012-2-18

姓名:	性别:男 年龄:52	样本号:20025 床号:0504 病案号:20073080	标本类型:血清 项目:总胆固醇 参考范围:4.15-6.50 mmol/L	临床诊断:甲状腺术后 病房:外科病房		
				项目	检验结果	参考范围
总胆固醇	6.2	5.0-26.0 μmol/L	mmol/L	0.76	0.66-1.07	mmol/L
直接胆红素	2.2	0.04-0.5 μmol/L	μmol/L	1.57	0.97-1.62	μmol/L
间接胆红素	4.0	1.0-10.0 μmol/L	μmol/L	2.3	2.0-12.0	μmol/L
总蛋白	60.9	60.0-80.0 g/L	g/L	5.34	4.7-7.11	mmol/L
白蛋白	31.6	35.0-50.0 g/L	g/L	4.97	1.80-27.0	mmol/L
球蛋白	29.3	15.0-30.0 g/L	g/L	33.0-133.0	μmol/L	
白蛋白/球蛋白	1.08	1.0-2.50		82	1.0-420	μmol/L
谷丙转氨酶	71	0-30 U/L	U/L	227	27-45	μmol/L
谷草转氨酶	101	10-40 U/L	U/L	3.43	3.10-6.00	μmol/L
γ-谷氨酰转氨酶	72	10-40 U/L	U/L	1.36	0.40-1.70	μmol/L
总胆汁酸	9	10-35 μmol/L	μmol/L	0.65	0.90-2.00	μmol/L
L-型转氨酶	2.2	0.0-10.0 μmol/L	μmol/L	2.44	0.02-0.97	mmol/L
肌酐	1772	25-260 U/L	U/L	肌酐清除率 肌酐清除率	12.39 12.39	ml/min
尿素氮	61	0-10 mmol/L	mmol/L	肌酐清除率 肌酐清除率	14.14 14.14	ml/min
乳酸脱氢酶	341	120-230 U/L	U/L	肌酐清除率 肌酐清除率	2.10-3.10	mmol/L
同型半胱氨酸	12.5	0.0-15.0 μmol/L	μmol/L	0.66	1.1-2.1	μmol/L
总甘油三酯	3.55	0.5-5.0 mmol/L	mmol/L	1.02	0.63-1.23	g/L
钠	139.5	133.0-145.0 mmol/L	mmol/L	199.0	0.0-10.0	me/L
氯	97.7	96.0-106.0 mmol/L	mmol/L			
钙	1.32	2.05-2.60 mmol/L	mmol/L			

采血日期:2012-2-18 03:29:94  
报告日期:2012-2-18 13:20:23  
检验者:宋向荣 审核:谭延华

接收日期:2012-2-18 07:58:34  
送检医师:王平  
\*该判定结果对该标本负责\*\*\*

# 血脂检验报告单现状

血脂检验报告单现状		
医院	LDL-C参考值 (mmol/L)	非-HDL-C参考值 (mmol/L)
A	0-3.12	无此项目
B	2.67-3.03	无此项目
C	0.5-3.36	无此项目
D	正常人群: <3.37 高危人群: <2.65 极高危人群: <2.07	无此项目
E	正常人群: 2.07-3.1; 心血管病高危患者治疗目标: <2.6; 心脏病高危患者治疗目标: <2.07	无此项目
F	正常者: 2.1-3.07; 低危: <4.14; 中危: <3.37; 高危: <2.95; 极高危: <2.07	无此项目
G	报告单备注: 建议ASCVD 极高危患者治疗目标LDL-C<1.8mmol/L; 高危患者治疗目标LDL-C<2.6mmol/L。 危险分层具体请咨询相关专科医生。	有项目, 无参考值
血脂参考值来源		
试剂厂家说明书		
《全国临床检验操作规程》		
实验室自己规定		
仪器厂家说明书		

# 临床使用血脂检验报告不足之处？

### 病例分析

一般情况：女，66岁

主诉：1年，解

现病史：持续时间几分钟可缓解不详，上述症状缓

既往史：心前区不适加重，98mmHg，口服药治疗

体格检查：T36.5°C, P96次/分，R20次/分，BP149/87mmHg，其他均未见异常

危险因素：冠心病，高血压  
诊断结果：极高危人群，LDL-C水平要降到1.8mmol/L以下，非-HDL-C水平要降到2.6mmol/L以下。

### 案例分析1

高\*\*，男，65岁，吸烟，糖尿病，血压152/92mmHg，血脂结果如下：

•血脂：  
- TC 6.54mmol/L  
- TG 2.06mmol/L  
- HDL-C 1.11mmol/L  
- LDL-C 4.47mmol/L  
- 非-HDL-C 5.43mmol/L

危险因素：年龄，吸烟，高血压，糖尿病  
诊断结果：高危人群，LDL-C水平要降到2.6mmol/L以下，非-HDL-C水平要降到3.4mmol/L以下。

### 案例分析2

陆\*\*，男性，42岁。已婚，平素体健，体重轻度超重。体检：心肺肝脾均正常；实验室检查：肝肾功能正常，CK正常，hs-CRP正常，血脂结果如下：

•血脂：  
- TC 4.90mmol/L  
- TG 2.26mmol/L  
- HDL-C 0.90mmol/L  
- LDL-C 2.95mmol/L  
- 非-HDL-C 4.00mmol/L

危险因素：体重轻度超重  
诊断结果：低危人群，LDL-C水平要降到3.4mmol/L以下，非-HDL-C水平要降到4.1mmol/L以下。

### 案例分析3

实验室检测结果和血脂分析仪显示的血脂数据。

血脂分析仪显示的数据：

项目	结果	单位	参考范围
TC	6.54	mmol/L	3.6-5.7
TG	2.06	mmol/L	0.5-1.7
HDL-C	1.11	mmol/L	0.9-1.2
LDL-C	4.47	mmol/L	2.6-3.4
非-HDL-C	5.43	mmol/L	3.4-4.1

### 案例分析4

实验室检测结果：

项目	结果	单位	参考范围
TC	6.54	mmol/L	3.6-5.7
TG	2.06	mmol/L	0.5-1.7
HDL-C	1.11	mmol/L	0.9-1.2
LDL-C	4.47	mmol/L	2.6-3.4
非-HDL-C	5.43	mmol/L	3.4-4.1

诊断公式： $TC = HDL + LDL$

### 案例分析5

实验室检测结果：

项目	结果	单位	参考范围
TC	6.54	mmol/L	3.6-5.7
TG	2.06	mmol/L	0.5-1.7
HDL-C	1.11	mmol/L	0.9-1.2
LDL-C	4.47	mmol/L	2.6-3.4
非-HDL-C	5.43	mmol/L	3.4-4.1

诊断公式： $TC = HDL + LDL$

## 案例分析6

方法	优缺点		
乙酸抽提法	易使蛋白质酶类发生变性，少用		
稀释法	操作简单，但稀释倍数越大，检查误差越大		
高速离心法	操作简单，尤其适用于酶学项目，但需要高速离心机		
干化学法	可排除大部分干扰，但对仪器设备要求高		

Thank You !

s\_wing@163.com

## 结语

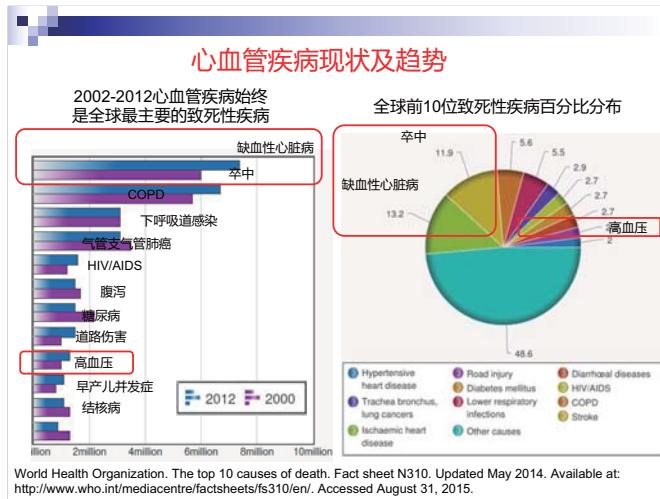
- 以改进血脂报告单为契机，加强检验与临床结合；
- 将有限的实验数据转变为高效的诊疗信息！

# 心血管疾病实验室检测 新进展及临床应用

广东省中医院检验医学部  
徐建华  
2017.5

## 主要内容

- 一、分类及发病机制
- 二、实验室指标及其临床应用
- 三、实验室检测技术进展
- 四、检测和临床应用关注点



### 心血管疾病现状及趋势

应对“头号杀手”心肌梗死，将有标准化的“中西医结合诊疗指南”

2017年4月12日 阅读次数: 1111

心血管病死亡率居疾病死亡构成的首位，而心肌梗死正是心血管病死亡的首要原因，号称威胁人类健康的“头号杀手”。未来20年间中国将新增2100万急性冠脉事件，发生700万例心源性死亡。4月8日，在广州召开的第19届中国南方国际心血管病学术会议-2017中西医结合论坛上，记者获悉这一骇人的数字。



### 心血管疾病主要期刊

1. Journal Of The American College Of Cardiology IF : 17.759
2. Circulation IF : 17.047
3. European Heart Journal IF : 15.064
4. Circulation Research IF : 11.551
5. Nature Reviews Cardiology IF : 10.533
6. Basic Research In Cardiology IF : 6.008
7. Cardiovascular Research IF : 5.465
8. 中华心血管病代谢杂志
9. 中国循证心血管医学杂志
10. 国际心血管病杂志

## 心血管疾病分类

## 一、按病因分类：

## （一）先天性心血管病（先心病）

- (二) 后天性心血管病

  1. 动脉粥样硬化
  2. 风湿性心脏病 (风心病)
  3. 原发性高血压
  4. 肺源性心脏病 (肺心病)
  5. 感染性心脏病
  6. 内分泌性心脏病
  7. 血液性心脏病
  8. 营养代偿性心脏病
  9. 心脏神经症
  10. 其他因素引起的心脏病。



## 一、病理解剖分类

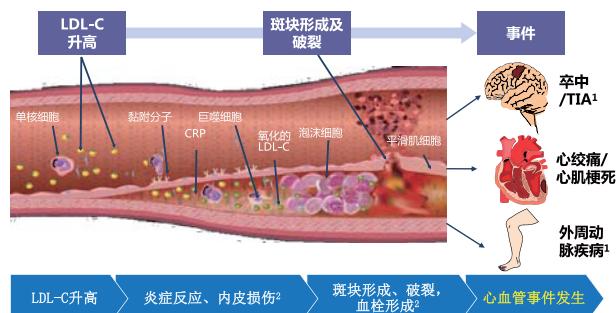
- 1、心内膜病
  - 2、心肌病
  - 3、心包疾病
  - 4、大血管疾病
  - 5、各组织结构的先天性畸形

### 三、病理生理分类

- 1. 心力衰竭
  - 2. 休克
  - 3. 冠状循环功能不全
  - 4. 乳头肌功能不全
  - 5. 心律失常
  - 6. 高动力循环状态
  - 7. 心脏压塞
  - 8. 其他如体动脉或肺动脉、体静脉或肺静脉压的增高或降低等

## 心血管事件发生病理机制

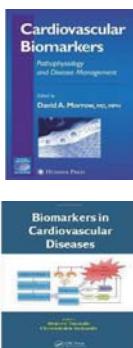
- 动脉粥样硬化是ASCVD共同的病理基础，是一个长期的、进展的过程



J. Raco. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115-26.

2. 李玉林. 病理学(第8版). 人民卫生出版社, 2013: 132.

## 二、心血管疾病生物标志物及临床应用



1. 心肌坏死生物标志物
  2. 心肌缺血生物标志物
  3. 炎性反应生物标志物
  4. 心脏血流动力学应力生物标志物
  5. 血小板功能及血栓止血生物标志物
  6. 血脂障碍及脂质修饰生物标志物

7. 心血管药物个体化用药指导基因检测标志物



## 二、心血管疾病生物标志物及临床应用



2014-2017  
部分标准、指南、专家共识

## 1. 心肌坏死生物标志物

### (1) 心肌酶谱(心酶5项)

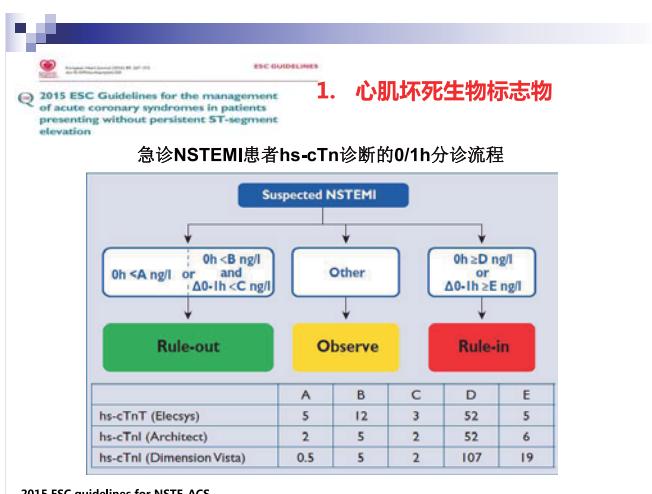
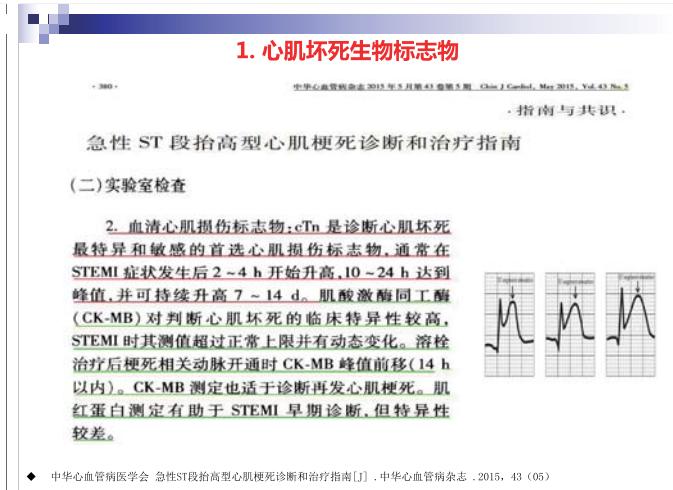
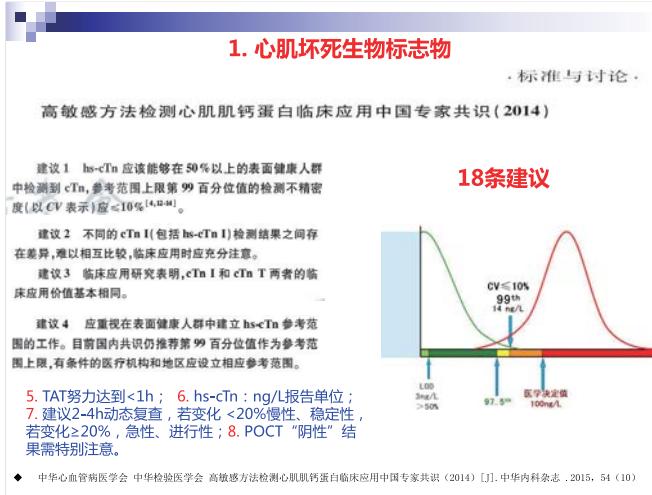
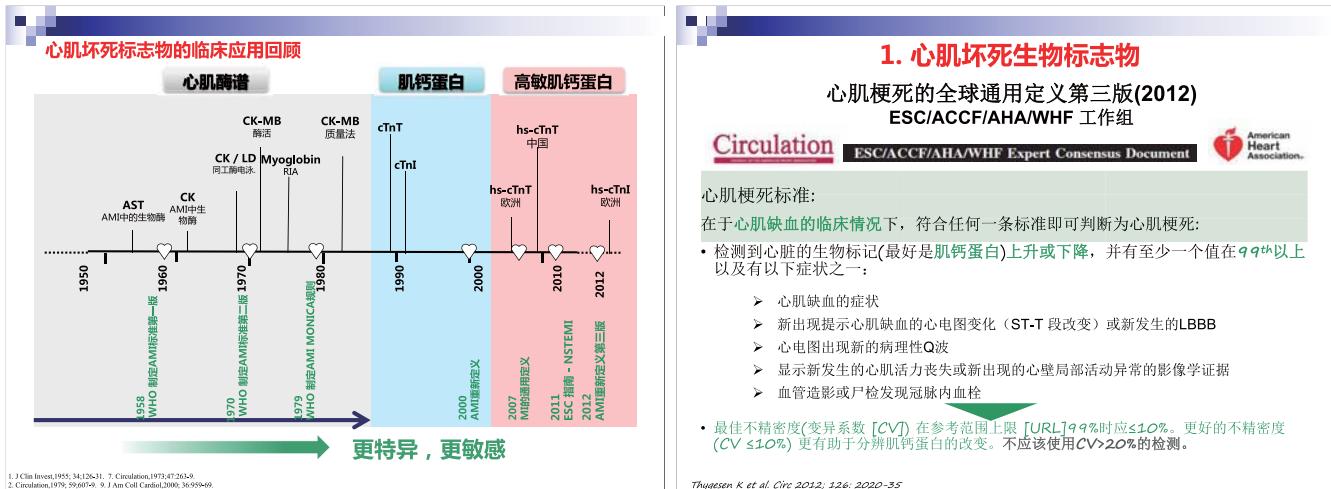


1

## 1. 心肌坏死生物标志物

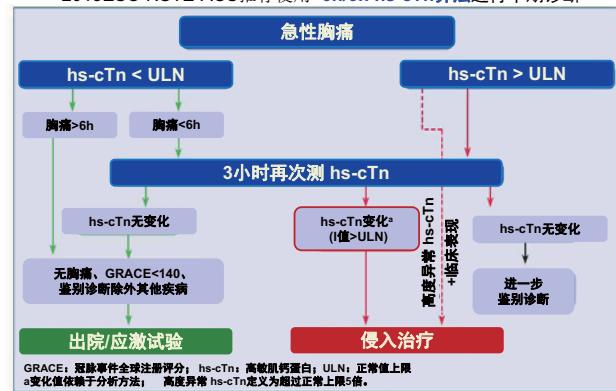
(2) 心肌蛋白：肌红蛋白 (Mb)；肌钙蛋白 (cTnT / cTnI)





### 1. 心肌坏死生物标志物

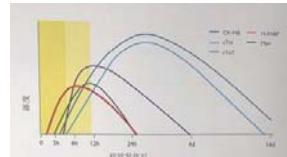
2015ESC-NSTE-ACS推荐使用 0h/3h hs-cTn算法进行早期诊断



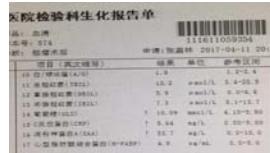
Roffi M, et al. European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehv320

### 1. 心肌坏死生物标志物

#### (3) 心型脂肪酸结合蛋白 : H-FABP



灵敏反映心肌损伤，早期诊断AMI检测指标之一、可监测复发及判断预后等。



### 2. 心肌缺血生物标志物

#### (1) 心肌损伤的敏感标志物 : cTnT/cTnI

#### (2) 易损斑块、斑块破裂和血栓形成标志物

- 1) CRP
  - 2) 可溶性CD40配体 (sCD40L)
  - 3) 酸过氧化酶 (MPO)
  - 4) 妊娠相关血浆蛋白A (PAPP-A)
  - 5) 全血胆碱
- (3) 在缺血过程中发生局部效应的标志物
- 1) 缺血修饰白蛋白 (IMA)
  - 2) 谷胱甘肽过氧化物酶

#### (4) 缺血时心肌反应的标志物

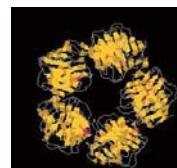
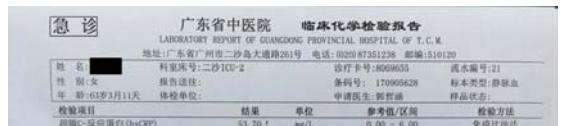
- 1) 非结合游离脂肪酸
- 2) noreins



### 3. 炎性反应生物标志物

#### (1) CRP

一个广泛的炎症标志物  
是动脉粥样硬化血栓形成潜在的直接参与者

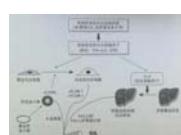


### 3. 炎性反应生物标志物

- (2) 妊娠相关血浆蛋白A (PAPP-A) : 监测斑块稳定性标志物  
(3) 胎盘生长因子 (PIGF) : 原发性血管炎症反应性的启动标志物  
(4) 可溶性CD40配体 (sCD40L) : 血小板激活标志物  
(5) 酸过氧化酶 (MPO) : 氧化应激标志物  
(6) 白细胞介素-10 (IL-10) : 炎症平衡标志物

#### (7) 心力衰竭中炎性标志物

- 1) 促炎性细胞因子: TNF- $\alpha$ 、IL-6
- 2) 趋化因子: MCP-1
- 3) 细胞黏附分子: ICAM-1
- 4) ESR
- 5) 白细胞亚型 (淋巴细胞减少、单核细胞增多)



### 4. 心脏血流动力学应力生物标志物

#### (1) BNP 和NT-proBNP

指南  
成人急性心力衰竭的诊断与治疗: NICE 指南概要

Guidelines  
Diagnosing and managing acute heart failure in adults:  
summary of NICE guidance

中华医学会心力衰竭分会 中华心血管病杂志编委

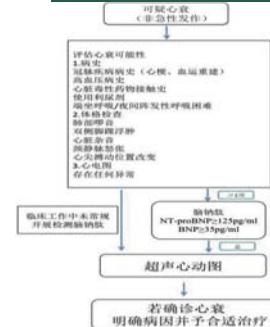
中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014

中华医学会心力衰竭分会 中华心血管病杂志编委

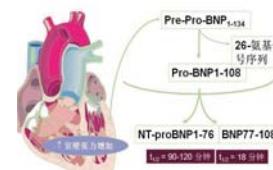


#### 4. 心脏血流动力学应力生物标志物

##### (1) BNP 和 NT-proBNP



##### 2016 年欧洲急慢性心力衰竭诊治指南



#### 4. 心脏血流动力学应力生物标志物

##### (2) 可溶性 ST2

Circulation



Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and  $\beta$ -Blocker Therapy in Chronic Heart Failure  
Hanna K. Grogan, Steven Mirelman, Anna Blazquez, Kathleen A. Park and James L. Januzzi.

- 急慢性心衰 (PHFS) 患者 ST2 > 35ng/ml, 风险增高
- ST2 检测结果不受肾功能干扰

##### 2013 年美国 ACC/AHA 心衰指南推荐

可溶性 ST2 作为一个心肌纤维化的标志物，可以预测心衰患者的入院和死亡率。  
As a biomarker of myocardial fibrosis, soluble ST2 is not only predictive of hospitalization and death in patients with HF but also additive to natriuretic peptide levels in their prognostic value. Strategies that combine multiple biomarkers may ultimately prove beneficial in guiding HF therapy in the future.

#### 4. 心脏血流动力学应力生物标志物

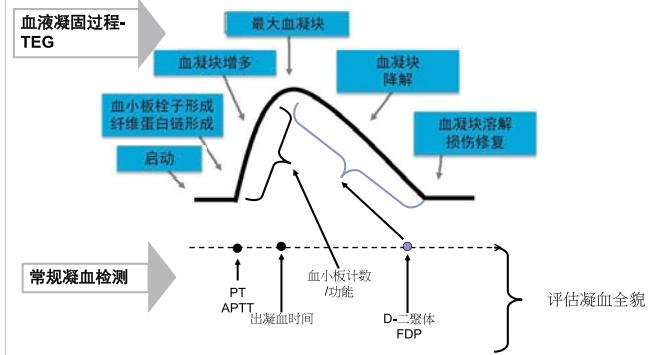
##### (3) 肾上腺髓质素 (ADM)

##### (4) 胰岛素样生长因子 (myotrophin)

##### (5) 尿加压素 (urotensin)

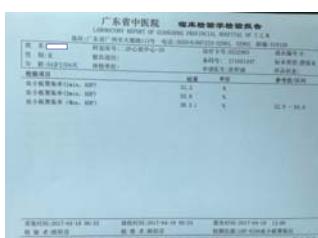
##### (6) 尿皮质激素

#### 5. 血小板功能及血栓止血生物标志物



#### 5. 血小板功能及血栓止血生物标志物

##### (1) 血小板聚集试验

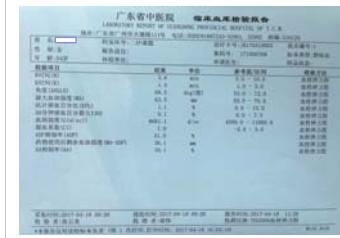


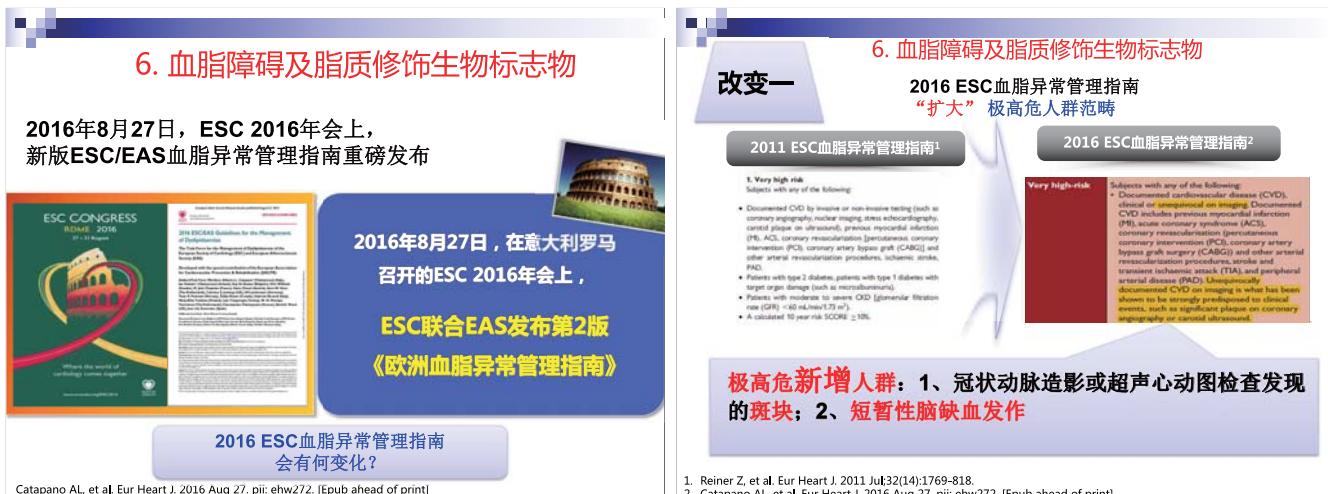
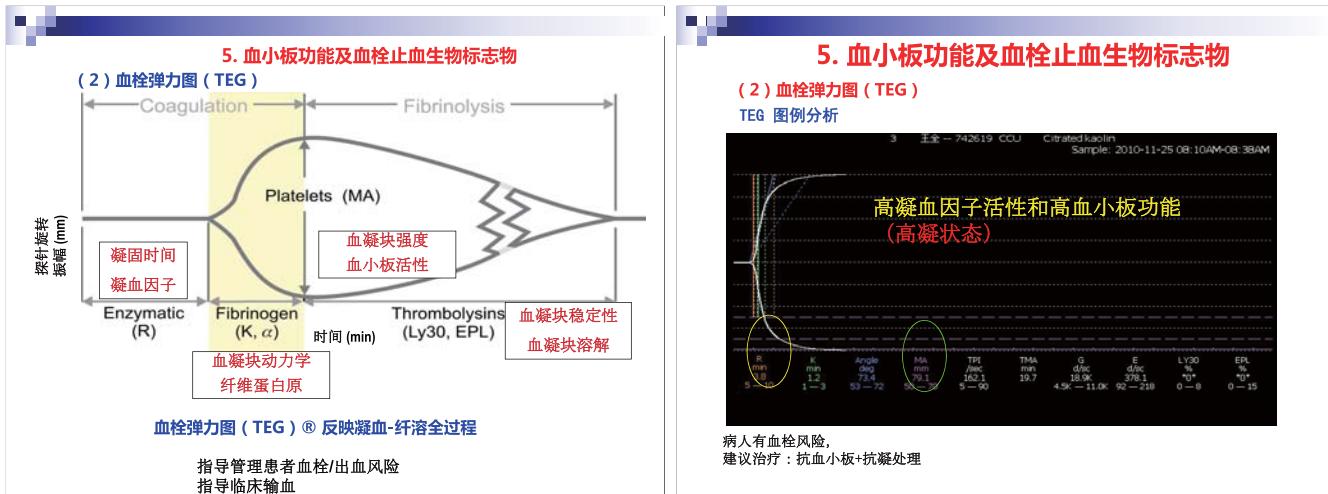
##### (2) 凝血 5 项、D-Dimer、FDP



#### 5. 血小板功能及血栓止血生物标志物

##### (3) 血栓弹力图





## 6. 血脂障碍及脂质修饰生物标志物

新版血脂指南ASCVD危险分层  
明确四类风险人群

危险分层	患者类型
极高危	临床确诊的包括ACS、稳定性冠心病，血管重建术后，缺血性心肌病，缺血ASCVD：性卒中、TIA、外周动脉粥样硬化病等
高危	LDL-C $\geq 4.9$ mmol/L(190mg/dl) 或 TC $\geq 7.2$ mmol/L
	1.8 mmol/L(70mg/dl) $\leq$ LDL-C $< 4.9$ mmol/L(190mg/dl) 或 3.1mmol/L $\leq$ TC $< 7.2$ mmol/L 且年龄在40岁以上的糖尿病患者
	10年ASCVD发病风险 $\geq 10\%$
中危	10年ASCVD发病风险(5%-9%)
低危	10年ASCVD发病风险 $< 5\%$

中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版). 中国循环杂志. 2016;31(10):937-953

## 6. 血脂障碍及脂质修饰生物标志物

对于极高危高危人群  
LDL-C控制目标总体趋于严格

	LDL-C目标值	
	极高危	高危
2016ESC血脂指南 <sup>2</sup>	<1.8 mmol/L (70mg/dL), 如基线LDL-C 1.8-3.5mmol/L (70-135mg/dL), 建议LDL-C 降低 $\geq 50\%$ (I/B)	<2.6mmol/L (100mg/dL), 如基线LDL-C 2.6-5.2mmol/L (100-200mg/dL), 建议LDL-C 降低 $\geq 50\%$ (I/B)
2016中国血脂指南 <sup>3</sup>	<1.8 mmol/L (70mg/dL) LDL-C基线值较高不能达到目标值者, LDL-C至少降低50% (IIa类推荐/B级证据). 极高危患者LDL-C基线在目标值以内者, LDL-C仍应降低30%左右 (I类推荐/A级证据)	<2.6mmol/L (100mg/dL)

1. Jacobson TA, et al. J Clin Lipidol. 2014 Sep-Oct;8(5):473-88

2. Catapano AL, et al. Eur Heart J. 2016 Aug 27; pii: ehw272. [Epub ahead of print]

3. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版). 中国循环杂志. 2016;31(10):937-953

## 6. 血脂障碍及脂质修饰生物标志物

中国循环杂志 2016年10月第31期第10期总第320期 Chinese Circulation Journal, October, 2016, Vol. 31 No.10 Total No.320					
指南与共识					
中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)					
中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会					
表2 中国ASCVD一级预防人群血脂合适水平和异常分层标准 [mmol/L(mg/dl)]					
分层	TC	LDL-C	HDL-C	非-HDL-C	TG
理想水平	< 2.6(100)	< 3.4(130)	< 3.4(130)		
合适水平	< 5.2(200)	< 3.4(130)	< 4.1(160)	< 1.7(60)	
边缘升高	$\geq 5.2(200)$ 且 $< 6.2(240)$	$\geq 3.4(130)$ 且 $< 4.1(160)$	$\geq 4.1(160)$ 且 $< 4.9(190)$	$\geq 1.7(60)$ 且 $< 2.3(200)$	
升高	$\geq 6.2(240)$	$\geq 4.1(160)$	$\geq 4.9(190)$	$\geq 4.9(190)$	$\geq 2.3(200)$
降低					< 1.0(40)

2 血脂检测项目					
要点提示：临床上血脂检测的基本项目为TC、TG、LDL-C和HDL-C，其他血脂项目如Apo A1、Apo B、Lp(a)的临床应用价值也日益受到关注。					

3 血脂异常治疗原则					
要点提示：					

1. 临床上应根据个体ASCVD危险程度，决定是否启动药物治疗治疗。
2. 将降低LDL-C水平作为防控ASCVD危险的首要干预措施， $0-1$ LDL-C可作为次要干预靶点。
3. 调脂治疗需设定目标值：极高危LDL-C $<18$ mmol/L；高危患者LDL-C $<26$ mmol/L；中危和低危LDL-C $<4$ mmol/L。

1. 临床上应根据个体ASCVD危险程度，决定是否启动药物治疗治疗。
2. 将降低LDL-C水平作为防控ASCVD危险的首要干预措施， $0-1$ LDL-C可作为次要干预靶点。
3. 调脂治疗需设定目标值：极高危LDL-C $<18$ mmol/L；高危患者LDL-C $<26$ mmol/L；中危和低危LDL-C $<4$ mmol/L。

## 6. 血脂障碍及脂质修饰生物标志物

### 脂蛋白相关磷脂酶A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>)



2010 ACCF/AHA 无症状成人血管风险评估指南  
• 可考虑对中等风险的无症状成人进行Lp-PLA<sub>2</sub>检测以进一步评估风险。

2011 AHA/ASA 卒中一级预防指南  
• 在未有心血管疾病的患者中检测炎症指标如hs-CRP或Lp-PLA<sub>2</sub>可以鉴别出有较高卒中风险的患者。

2012 AACE 高脂血症管理与动脉粥样硬化预防指南  
• 一些研究证明，在有必要进一步对患者进行风险评级时，Lp-PLA<sub>2</sub>检测比hs-CRP具有更高的特异性。

2012 ESC 欧洲心血管疾病预防临床实践指南  
• 对有复发急性血栓事件的高风险患者可以检测Lp-PLA<sub>2</sub>以进一步评估风险。

## 6. 血脂障碍及脂质修饰生物标志物

中国心血管杂志 2015年10月第43期第10期总第420期 China J Cardiol., October 2015, Vol. 43 No.10

• 指南与共识

### 脂蛋白相关磷脂酶A<sub>2</sub>临床应用专家建议

中国老年学学会心脑血管病专业委员会

#### 脂蛋白相关磷脂酶A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>)

1. Lp-PLA<sub>2</sub>为冠心病和缺血性卒中的独立危险因素；支持Lp-PLA<sub>2</sub>是易损斑块的炎症标志物。
2. 国内研究，Lp-PLA<sub>2</sub><175g/L为正常， $>175g/L$ 提示心血管事件风险增加。
3. Lp-PLA<sub>2</sub>受生理变异很小，基本不受体位改变和日常活动的影响， $2^{\circ}C$ ~ $8^{\circ}C$  1周， $-20^{\circ}C$  3个月， $-70^{\circ}C$ 可保存5年。
4. Lp-PLA<sub>2</sub>水平受性别和种族影响，女性低于男性，正在接受激素替代治疗女性Lp-PLA<sub>2</sub>水平较低。

## 6. 血脂障碍及脂质修饰生物标志物

### ■ 低密度脂蛋白亚型分析 (LDL subclasses)

(small dense LDL, 小而密的LDL)

### ■ 脂蛋白-X测定 (Lp-X)

### ■ 游离脂肪酸测定 (FFA)

### ■ 脂蛋白脂肪酶 (LPL)

### ■ 载脂蛋白A2、C2、C3、E (ApoA2、C2、C3、E)

### ■ 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized LDL, oxLDL)

### 基因型

### ■ 载脂蛋白E基因型/表型

(ApoE genotype/phenotype)

### ■ 载脂蛋白B基因型 (ApoB genotype)

### ■ 低密度脂蛋白受体基因型 (LDLR genotype)

## 6. 血脂障碍及脂质修饰生物标志物

### 血脂检验与血脂临床

血脂管理，任重道远，共同努力！

现在使用的血脂检验报告单与《指南》不相适应：

报告单固定的参考区间一刀切

指南：不同人不同标准  
不同人不同目标  
强调心血管病综合防治  
强调个体化治疗

1. 根据2016年中国成人血脂指南，增加了心血管危险人群，突出了危险分层理念；  
2. 方便医患沟通；3. 促进了规范化用药。

血脂检验报告单

## 7. 心血管药物个体化用药指导的基因检测

心血管药物个体化用药指导的基因检测及临床意义

### (1) 氯吡格雷 (CYP2C19基因检测)

CYP2C19基因检测

快代谢 (\*1/\*1), 45%  
中间代谢 (\*1/\*2, \*1/\*3), 40%  
慢代谢 (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3), 15%

氯吡格雷对氯吡格雷药效无遗传影响：  
- ACS及PCI术后使用常规氯吡格雷剂量(75mg/d), 之后改为75mg/d常规剂量；  
- 换用普拉格雷或普拉格雷

高血栓风险病人可考虑增加剂量：  
- PCI术后一定时间内使用双倍氯吡格雷剂量(150mg/d), 之后改为75mg/d常规剂量；  
- 换用普拉格雷或普拉格雷

心血管药物个体化用药指导的基因检测及临床意义

## 7. 心血管药物个体化用药指导的基因检测

### 心血管药物个体化用药指导的基因检测及临床意义

### (2) 华法林 (CYP2C9&VKORC1基因检测)

CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3, 这2个位点的突变导致CYP2C9活性降低。常规剂量(5 mg/d)给药会造成华法林血药浓度长时间维持在较高水平，导致患者出血风险增加。

2. VKORC1基因多态性：华法林通过特异性抑制VKORC1，阻断凝血因子的活化而发挥抗凝作用。VKORC1在其启动子区存在-1639G > A位点多态性。Yang等<sup>[13]</sup>研究发现携带VKORC1-1639G等位基因患者华法林日均剂量增加61%。

华法林抗凝治疗的中国专家共识 2013年1月

心血管药物个体化用药指导的基因检测及临床意义

## 7. 心血管药物个体化用药指导的基因检测

### 心血管药物个体化用药指导的基因检测及临床意义

### (3) 阿司匹林 (COX-1, GPIIb/IIIa) 基因检测

1. COX-1基因多态性：阿司匹林是非选择性的COX酶抑制剂，突变COX-1单体型CGGGCC显著增加了阿司匹林抵抗的发病风险<sup>[14]</sup>。但是

2. 血小板糖蛋白(GPIIb/IIIa)基因多态性：血小板糖蛋白IIb/IIIa复合体(GPIIb/IIIa)是纤维蛋白原的受体，PLA2等位基因可以增加急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome ACS)的风险，并且携带该等位基因的患者对于阿司匹林疗效不佳，存在阿司匹林抵抗现象<sup>[15]</sup>。

### (4) 硝酸甘油 (ALDH2基因检测)

乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)是19种ALDH同工酶之一，可以保护心脏免受氧化压力的破坏。过表达ALDH2基因消除醛类的毒性对人是有利的，急性与慢性心血管病的发生均减少<sup>[16]</sup>。流行病学研究也证实，携带ALDH2基因突变(ALDH2\*2)的个体对心脏疾病更易感<sup>[17]</sup>。

心血管药物个体化用药指导的基因检测及临床意义

## 7. 心血管药物个体化用药指导的基因检测

### 心血管药物个体化用药指导的基因检测及临床意义

### (5) 他汀类降脂药

#### 1) 载脂蛋白E (ApoE)

ApoE基因有三个等位基因，即E2, E3和E4，共构成6种不同的基因型：

1. 3种纯合型 (ε2/ε2, ε3/ε3, ε4/ε4)

2. 3种杂合型 (ε3/ε2, ε2/ε3, ε2/ε4)

3. 6种杂合型 (ε2/ε2, ε2/ε3, ε2/ε4, ε3/ε3, ε3/ε4, ε4/ε4)

备注：相关疾病及描述

载脂蛋白	基因型	备注
ApoE2	ε2/ε2	该基因型有降低华法林单胺氧化酶以及抑制血栓的作用，不具有冠心病，脑梗塞，胆囊癌，胆管癌等疾病，患者无出血，脑梗塞的保护因子，血压药物的选用，敏感药物，阿托伐他汀，普伐他汀，洛伐他汀，瑞舒伐他汀，氯伐他汀，不敏感药物，辛伐他汀，吉非贝齐。
	ε2/ε3	
	ε3/ε3	
	ε2/ε4	
	ε3/ε4	
	ε4/ε4	

该基因型为正常基因型，患者无疾病的风向标，低于94。对心血管疾病的治疗指南的禁忌症药物，血压药物的选用，敏感药物，辛伐他汀，普罗布考，吉非贝齐，第二类胰岛素抑制剂，抗氧化因子S1204，不敏感药物，阿托伐他汀，普伐他汀，洛伐他汀，瑞舒伐他汀，氯伐他汀。

## 7. 心血管药物个体化用药指导的基因检测

### 心血管药物个体化用药指导的基因检测及临床意义

### (5) 他汀类降脂药

#### 1) 载脂蛋白E (ApoE)

ApoE基因有三个等位基因，即E2, E3和E4，共构成6种不同的基因型：

1. 3种纯合型 (ε2/ε2, ε3/ε3, ε4/ε4)

2. 3种杂合型 (ε3/ε2, ε2/ε3, ε2/ε4)

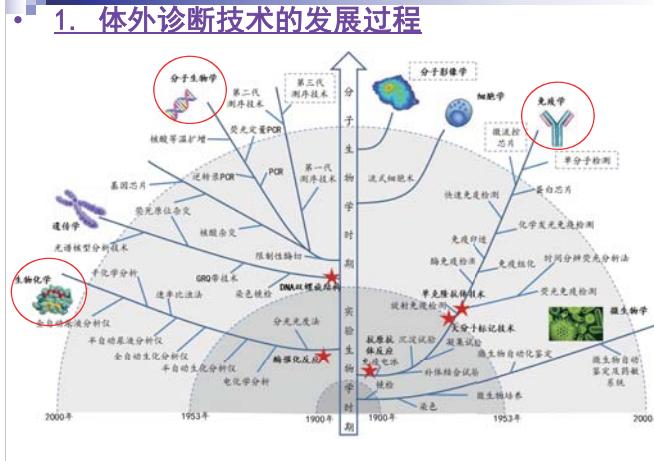
3. 6种杂合型 (ε2/ε2, ε2/ε3, ε2/ε4, ε3/ε3, ε3/ε4, ε4/ε4)

备注：相关疾病及描述

载脂蛋白	基因型	备注
ApoE2	ε2/ε2	该基因型有降低华法林单胺氧化酶以及抑制血栓的作用，不具有冠心病，脑梗塞，胆囊癌，胆管癌等疾病，患者无出血，脑梗塞的保护因子，血压药物的选用，敏感药物，阿托伐他汀，普伐他汀，洛伐他汀，瑞舒伐他汀，氯伐他汀，不敏感药物，辛伐他汀，吉非贝齐。
	ε2/ε3	
	ε3/ε3	
	ε2/ε4	
	ε3/ε4	
	ε4/ε4	

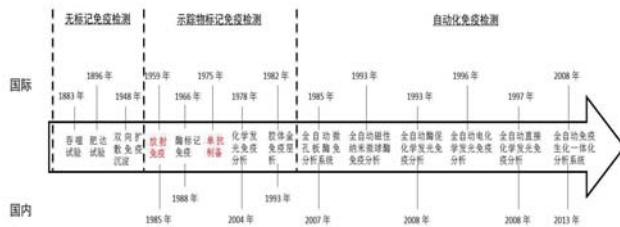
该基因型为正常基因型，患者无疾病的风向标，低于94。对心血管疾病的治疗指南的禁忌症药物，血压药物的选用，敏感药物，辛伐他汀，普罗布考，吉非贝齐，第二类胰岛素抑制剂，抗氧化因子S1204，不敏感药物，阿托伐他汀，普伐他汀，洛伐他汀，瑞舒伐他汀，氯伐他汀。

### 三、心血管疾病实验室检测技术的新进展



1. 与发达国家相比，国内发展仍然相对滞后，但差距在逐渐缩小。

## ——以免疫项目检测技术为例



3. 心血管检验项目常用方法 --- 数据来源于卫计委临检中心网站  
(BNP、肌钙蛋白)

样本编号	ESP检测方法	实验室数	平均数	中位数	标准差	变异系数%	最大值	最小值
201611	薄层方法	266	1217.433	1089.6	617.377	56.711	2424.8	0.513
201611	可见光化学发光	120	1249.916	1156.5	538.104	43.051	2424.8	471.13
201611	微粒子发光法	41	1694.38	1686.0	102.067	6.024	2012	1568.2
201611	联吡啶光法/免标记发光法	29	245.422	226	113.225	46.135	627	0.511
201611	酶免化学发光	20	1460.61	1648.8	559.324	36.294	2061	525.23
201611	电化学发光	17	1204.989	1182	617.014	51.21	2010	184
201611	微粒子酶免分析法	13	1466.523	1630	86.216	5.256	1809.2	1525
201611	其他	7	1592.564	1646	504.763	32.512	2063	579.75
201611	酶联免疫化学发光	3	1016.333	1349.3	792.626	77.989	1589	111.7
	金标法	1	218	0				
201611	纯毛乳头导化学发光 (LOCi)	1	158	0				
201611	微粒子免标记酶法	1	238	0				

样本缩写	肌钙蛋白I- <sup>125</sup> I检测方法	实验室数	平均数	中位数	标准差	变异系数%	最大值	最小值
201621	所有方法	309	1.7	1.64	1.26	74.12	23.68	0.83
201621	电化学发光法	286	1.65	1.64	0.11	6.57	2.42	1.32
201621	金标法	8	1.04	1.01	0.16	15.38	1.37	0.83
201621	化学发光法	6	1.6	1.57	0.09	5.63	1.76	1.53
201621	酶联免疫法	3	9	1.79	12.71	141.22	23.68	1.54
201621	时间分辨免疫发光法	2	1.78	1.78	0.04	2.25	1.8	1.75
201621	酶联免疫分析法	1	1.51	0				
201621	酶联化学发光- <sup>14</sup> PMP标记	1	1.75	0				
201621		-	-	-	-	-	-	-

## 2. 心血管疾病标志物常用平台---数据来源于卫计委临检中心网站 (CK-MB项目)

## 一、国外平台

1. Roche 平台
  2. Beckman 平台
  3. SIEMENS 平台
  4. Abbott 平台
  5. Ortho 平台
  6. Radiometer 平台
  7. ....

## 二、国产平台

- 1. 迈瑞
  - 2. 新产业
  - 3. 明德
  - 4. 基蛋
  - 5. .....

#### 4. 心血管系统遗传病基因检测平台

心血管系统遗传病基因检测

类别	项目代	项目全称	检测方法	基因	标准收取	备注
心脏病	MGH34	更及心脏的心脏瓣膜病相关基因检测	测序	135个	4000	检测包括心脏瓣膜、心脏离子通道、先天性心脏病
	MGH35	心脏病相关基因测序	测序	91个	3500	检测包括心脏瓣膜、心脏离子通道、先天性心脏病、冠状动脉粥样硬化心脏病、限制型心脏病、左室心肌肥厚/正常化不全心脏病等基因检测
	MG102	LAMP2基因测序	测序	LAMP2	2300	Danon病
离子通道病	MGH36	心脏离子通道病相关基因测序*	测序	30个	3500	长QT综合征、短QT综合征、Brugada综合症、儿茶酚胺敏感性心律失常、家族性心律失常、心肌病、心律失常综合症、心脏传导阻滞及周围神经病综合症
	MGH12	长QT综合症相关基因测序	测序	12个	3500	
	MG251	长QT综合症1型/2型(KCNQ1/KCNH2)基因MLPA检测	MLPA	KCNQ1/KCNH2	1050	针对长QT综合症检测阳性时，补充检测。
先心病	MGH27	Brugada综合症相关基因测序	测序	10个	3500	
	MGH37	先天性心脏病相关基因测序	测序	24个	3500	心脏病风险评估、基因突变检测、Neonatal综合症、法洛四联症等也需要基因测序诊断
其他		早期复发综合症(ERS)*	测序	6个:SCNSA, ABCB9, CACNA1C, CACNA1D, KCNJR, CACNA2D1	5000	

## 5. 心血管常用指标检测性能要求

### (1) 心血管常用指标允许总误差 (TEa)

#### 心肌标志物

肌红蛋白	靶值±30%
肌钙蛋白 T/I	靶值±30%
肌酸激酶	靶值±15%
肌酸激酶-MB (ug/L,U/L)	靶值±30%
乳酸脱氢酶	靶值±11%
天门冬氨酸氨基转移酶	靶值±15%
α-羟丁酸脱氢酶	靶值±30%
超敏CRP	靶值±30%
同型半胱氨酸	靶值±2.5umol/L 或±20% (取大者)



#### 脂类

胆固醇	靶值±9%
甘油三酯	靶值±14%
高密度脂蛋白胆固醇	靶值±30%
低密度脂蛋白胆固醇	靶值±30%
载脂蛋白A1	靶值±30%
载脂蛋白B	靶值±30%



- 批内不精密度<1/4 TEa;
- 室内不精密度<1/3 TEa;
- 比对要求: 医学决定性水平处的偏移<1/2 TEa

指南对cTn、血脂等项目性能特殊要求?!

## 四、心血管疾病实验室检测及临床应用关注点

- CKMB > CK 如何报告?
- cTnI 和 cTnT; BNP 和 NT-proBNP 的选择及其危急值设置?
- 新出现的生物标志物临床应用评价?
- 不同标志物联合诊断的价值分析?
- POCT 的临床应用对未来检验科的挑战?
- 心血管疾病标志物标准化和一致化?



## 四、心血管疾病实验室检测及临床应用关注点

### 心血管病早期筛查与检测实施要求

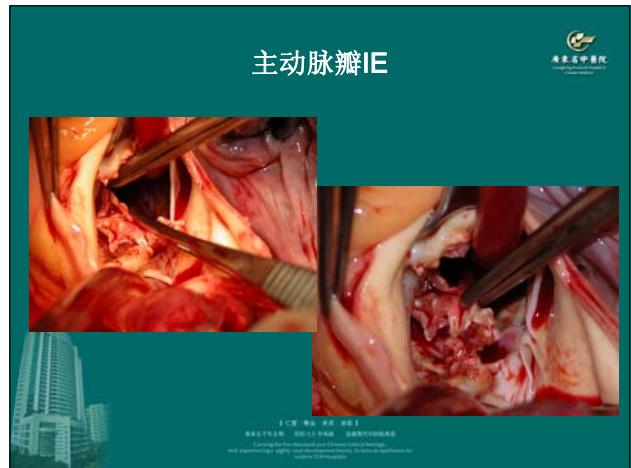
- 专业化要求: 科学、循证、专家、技术
- 个性化要求: 年龄、性别、分层、分类
- 规范化要求: 项目、路径、质控、流程
- 信息化要求: 信息、数据、格式、标准
- 人性化要求: 自然、人文、医德、效果

徐建华

E-mail: 449204080@qq.com

Tel: 020-87351238-62208

谢 谢!





**病原微生物学**

• 病原微生物  
 • 血培养阳性者：链球菌属占60%  
     葡萄球菌属占25%  
     G- 占7%  
     真菌、立克次体、衣原体占5%  
 血培养阴性5%-15%

  
**广东省中医院**  
*Guangdong Provincial Hospital*

《仁爱·奉献·求真·创新》  
 奉献仁爱之心，弘扬中医文化，传播现代中西医结合  
 Creating the free-thousand-year Chinese culture technology,  
 and implementing a right, and developing, to spread an application to  
 modern Chinese medicine.



**感染性心内膜炎发病机理**

• 瓣膜表面内皮受损，止血机制激活，血小板与纤维沉积，  
     血小板-纤维素复合物，形成非细菌性血栓性心内膜炎。  
     细菌感染粘附于复合物（短暂菌血症），并于损伤的内皮  
     胶原结合并繁殖，前卫蛋白沉积，感染性赘生物形成，内  
     膜/瓣膜破坏，赘生物脱落，造成栓塞及转移性脓肿。

  
**广东省中医院**  
*Guangdong Provincial Hospital*

《仁爱·奉献·求真·创新》  
 奉献仁爱之心，弘扬中医文化，传播现代中西医结合  
 Creating the free-thousand-year Chinese culture technology,  
 and implementing a right, and developing, to spread an application to  
 modern Chinese medicine.



**病 理**

• 心脏：自体瓣膜：瓣叶破坏、穿孔、腱索断裂、心肌脓肿  
     人工瓣膜：瓣环脓肿、瓣周漏  
 • 栓塞：赘生物脱落致器官栓塞梗死、细菌性动脉瘤  
 • 转移性脓肿：血行播种  
 • 免疫系统激活：脾肿大，心包炎、肾小球肾炎、关节炎、  
     微血管炎等

  
**广东省中医院**  
*Guangdong Provincial Hospital*

《仁爱·奉献·求真·创新》  
 奉献仁爱之心，弘扬中医文化，传播现代中西医结合  
 Creating the free-thousand-year Chinese culture technology,  
 and implementing a right, and developing, to spread an application to  
 modern Chinese medicine.



**临床表现**

• 发热  
 • 心脏杂音  
 • 全身栓塞  
 • 脑卒中  
 • 充血性心力衰竭  
 • 外周瘀斑、Osler结节

  
**广东省中医院**  
*Guangdong Provincial Hospital*

《仁爱·奉献·求真·创新》  
 奉献仁爱之心，弘扬中医文化，传播现代中西医结合  
 Creating the free-thousand-year Chinese culture technology,  
 and implementing a right, and developing, to spread an application to  
 modern Chinese medicine.



**诊断标准 (Duke1994)**

• 主要标准：  
 (一) 血培养阳性 二次分开的血培养有感染性心肌炎的典型细菌  
     草绿色链球菌、牛链球菌HACEK组，或社团金黄色葡萄球菌或肠球  
     菌而无原发灶，或持续的阳性血培养，与感染性心内膜炎相一致的细菌  
     来自：血培养抽取时间相隔12小时以上，或所有3次、4次或4次以上的  
     多数血培养，首次与最后一次抽取时间至少相隔1小时以上  
 (二) 心内膜受累的依据  
     阳性的超声心动图  
     震动的心内团块，处于瓣膜上或支持结构上、在反流喷射路上或在  
     植入的材料上，而缺乏其他的解剖学解释，或脓肿，或人工瓣膜新的部  
     分开裂，或新的瓣膜反流（增强或改变了原先不明显的杂音）

  
**广东省中医院**  
*Guangdong Provincial Hospital*

《仁爱·奉献·求真·创新》  
 奉献仁爱之心，弘扬中医文化，传播现代中西医结合  
 Creating the free-thousand-year Chinese culture technology,  
 and implementing a right, and developing, to spread an application to  
 modern Chinese medicine.



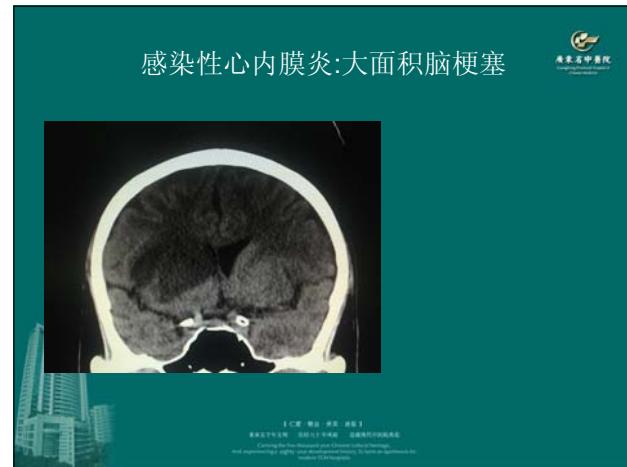
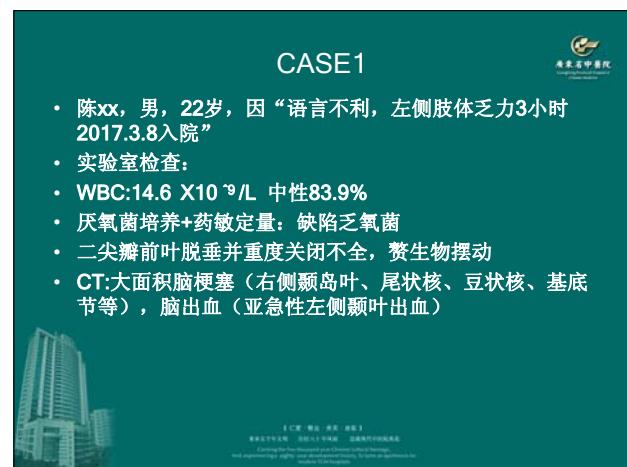
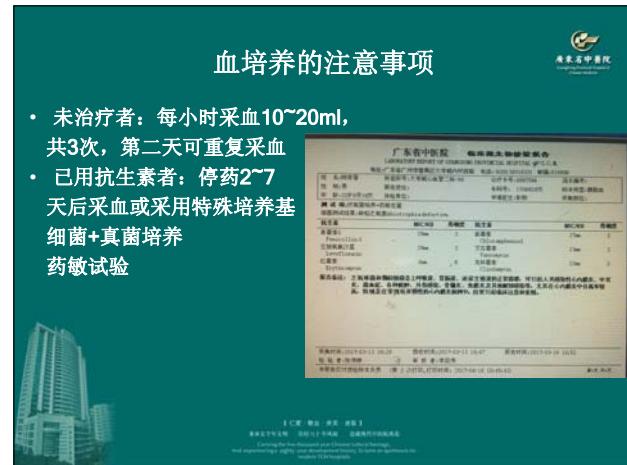
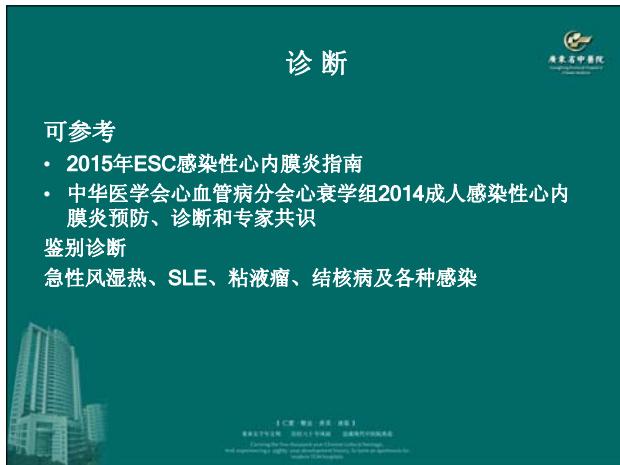
**诊断标准 (Duke1994)**

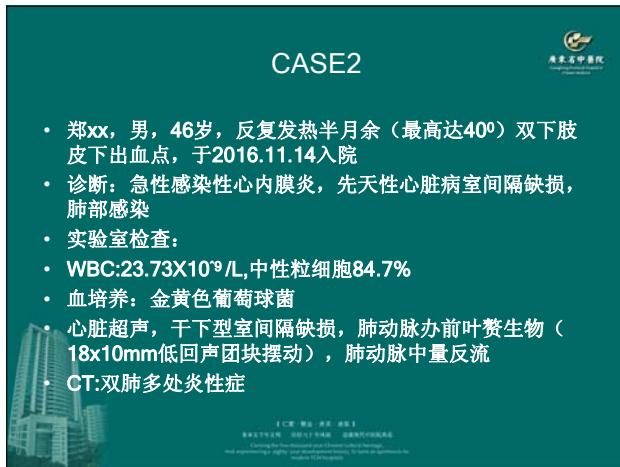
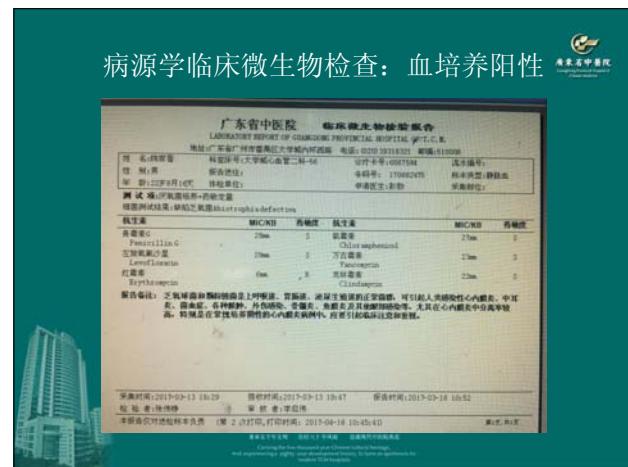
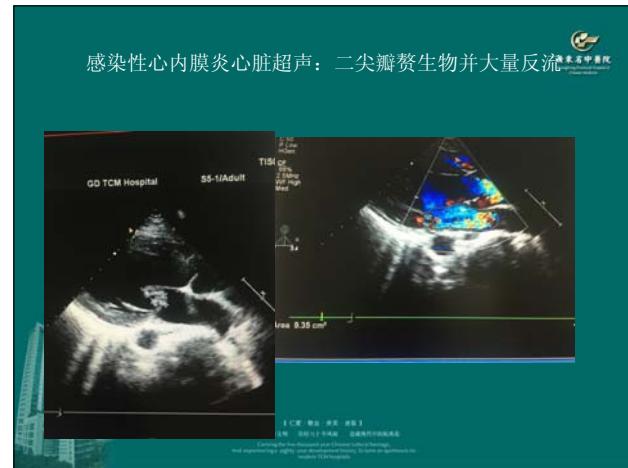
• 次要标准  
 • 基础疾病：基础心脏疾病或静脉药物滥用  
 • 发热： $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$   
 • 血管现象：主要动脉栓塞、化脓性栓塞、真菌性动脉  
     瘤、颅内出血、结膜出血、Janeway结节  
 • 免疫学现象：肾小球肾炎、Osler结节、Roth点、类风  
     湿因子  
 • 细菌学依据血培养阳性但不符合上述主要标准\*，或与  
     感染性心内膜炎一致的活动性细菌感染的血清学证据  
 • 超声心动图：有感染性心内膜炎的表现，但未达主要  
     标准

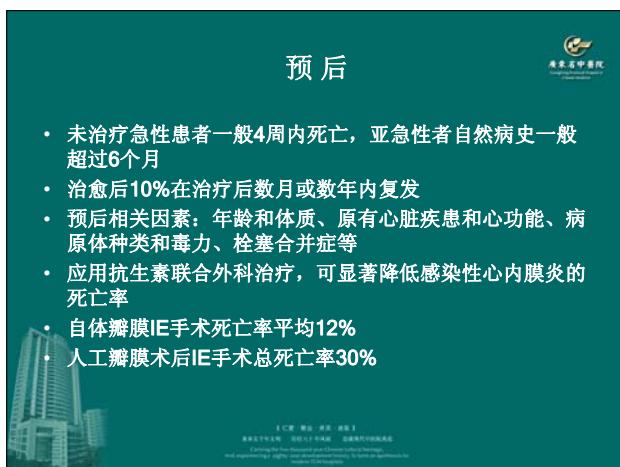
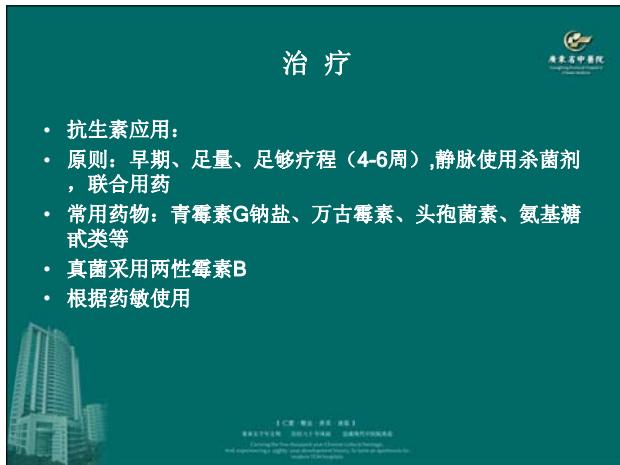
  
**广东省中医院**  
*Guangdong Provincial Hospital*

《仁爱·奉献·求真·创新》  
 奉献仁爱之心，弘扬中医文化，传播现代中西医结合  
 Creating the free-thousand-year Chinese culture technology,  
 and implementing a right, and developing, to spread an application to  
 modern Chinese medicine.





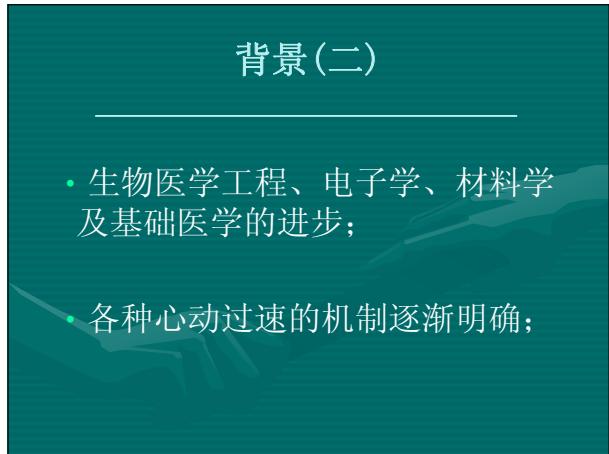






## 背景(一)

- 抗心律失常药物无法根治任何心律失常；

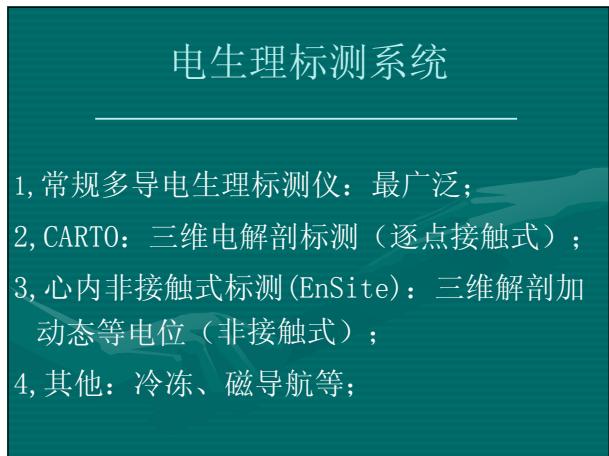


## 背景(二)

- 生物医学工程、电子学、材料学及基础医学的进步；
- 各种心动过速的机制逐渐明确；

## 消融必备的设备和器械

- 电生理标测系统；
- 射频发生仪；
- 电生理刺激仪；
- 各种鞘管；
- 标测和射频消融导管
- C型臂X光机

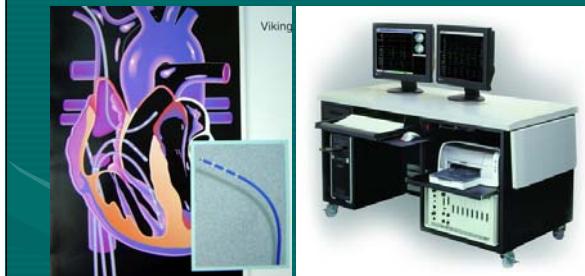


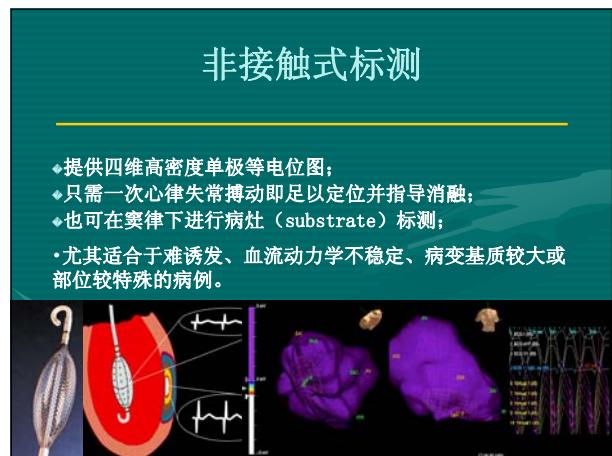
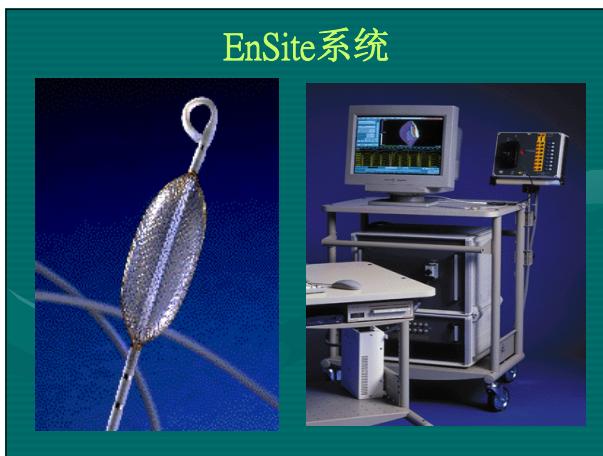
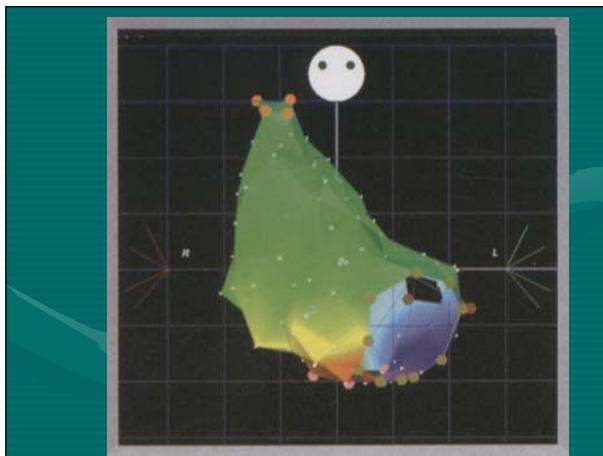
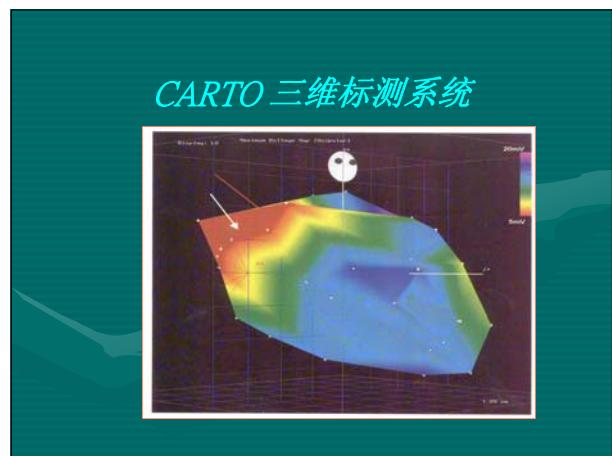
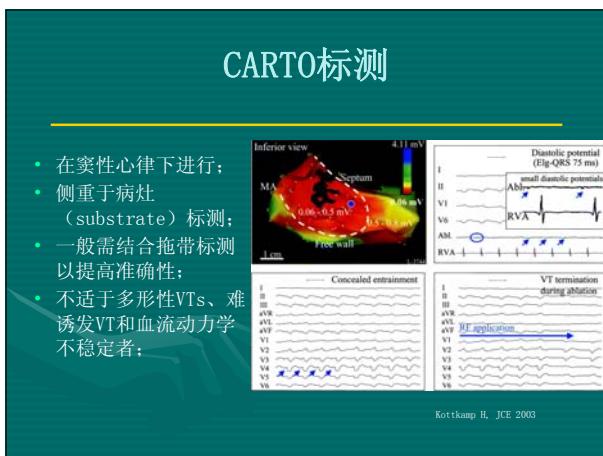
## 电生理标测系统

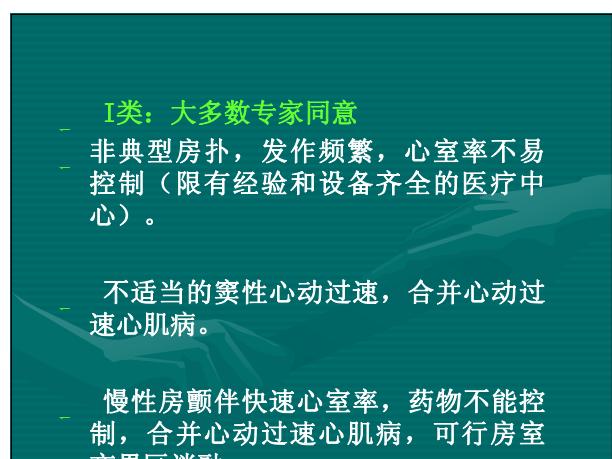
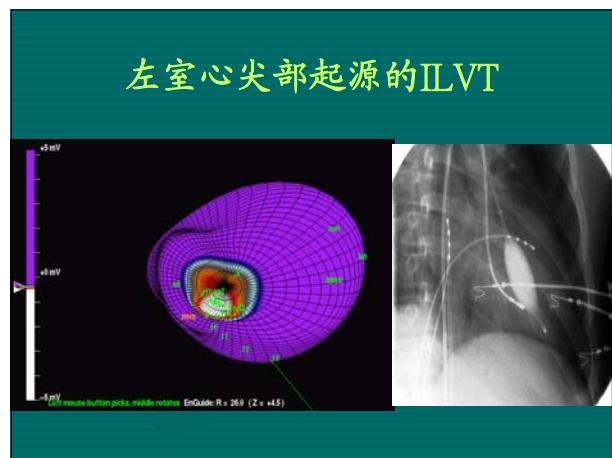
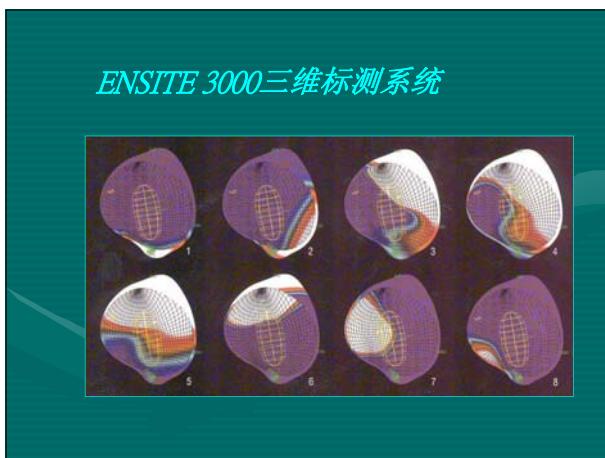
- 1, 常规多导电生理标测仪：最广泛；
- 2, CARTO：三维电解剖标测（逐点接触式）；
- 3, 心内非接触式标测(EnSite)：三维解剖加动态等电位（非接触式）；
- 4, 其他：冷冻、磁导航等；



## 常规多导心电标测系统







## II类：相对适应证

- WPW+PAF心室率不快
- WPW无心动过速，但有明显胸闷症状，可排除其他原因。
- 从事特殊职业（如司机、高空作业等）或伴有升学、就业等需求的WPW患者。
- AVRT、AVNRT、AT典型AFL和IVT，发作次数少，症状轻。
- 阵发性房颤反复发作，症状重，药物效果差，愿意根治者。

## II类：相对适应证

- AFL发作次数少，症状重。
- 不适当窦速反复发作，药物治疗效果差。
- 心肌梗死后室速，发作次数多，药物治疗效果差或不能耐受（限有经验和设备好的医院）。
- 频发室性早搏，症状重，药物治疗效果差，影响生活、工作或学习。

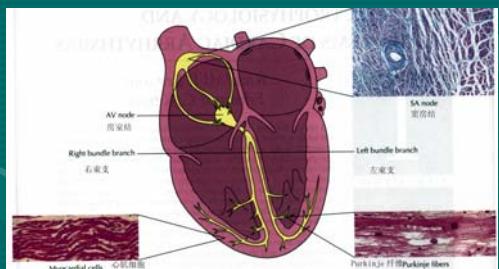
## III类：非适应证

- WPW无心动过速，无症状。
- 不适当窦速药物治疗效果好。
- PAF药物治疗效果好或发作症状轻。
- 频发早搏，症状不重，不影响生活、工作或学习。
- 心肌梗死后室速，发作时心率不快，药物可预防发作。

## III类：非适应证

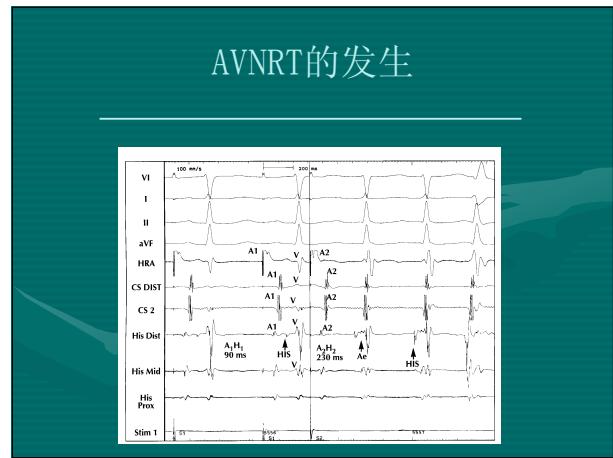
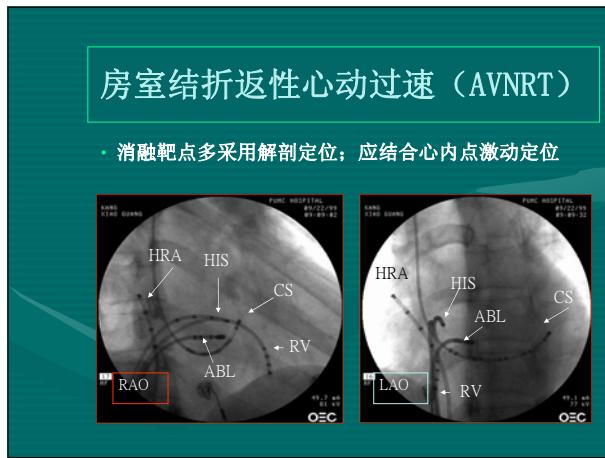
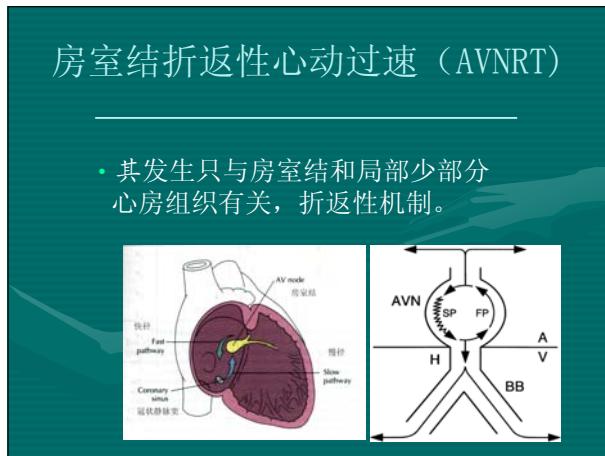
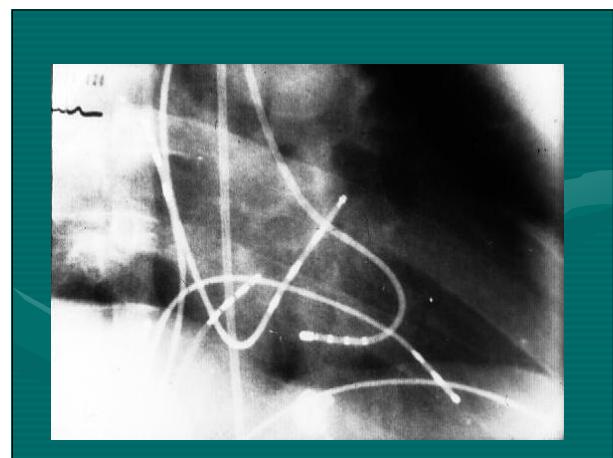
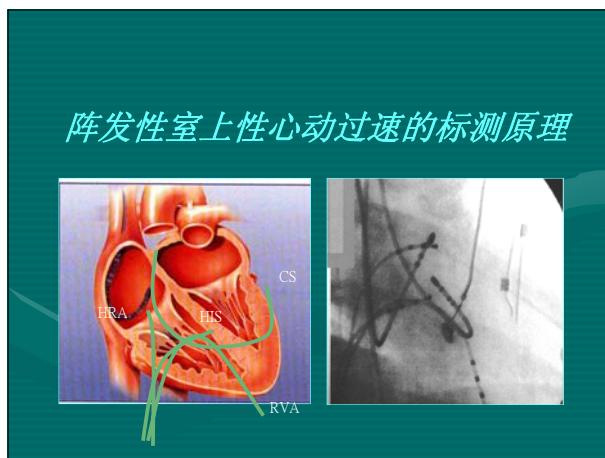
- 伴有器质性心脏病的房颤；
- 多形性室速，包括：扩张性心肌病多形室速、
- 偶发早搏（<5000次/24h）；
- 室性加速性自主心律；
- 尖端扭转性室速；

## 心脏的传导系统



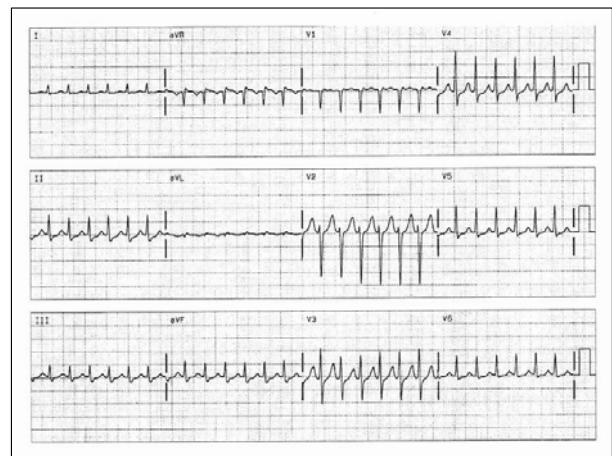
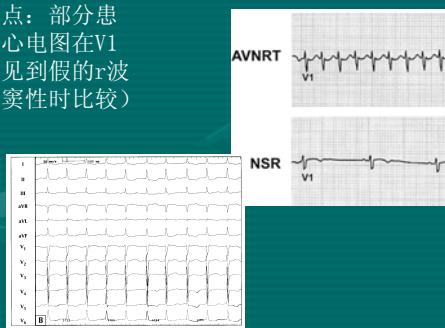
## 阵发性室上性心动过速 (PSVT)

- 房室折返性心动过速(AVRT)
- 房室结折返性心动过速 (AVNRT)



## 房室结折返性心动过速 (AVNRT)

- 心电图特点：部分患者发作时心电图在V1导联可以见到假的r波（需要与窦性时比较）



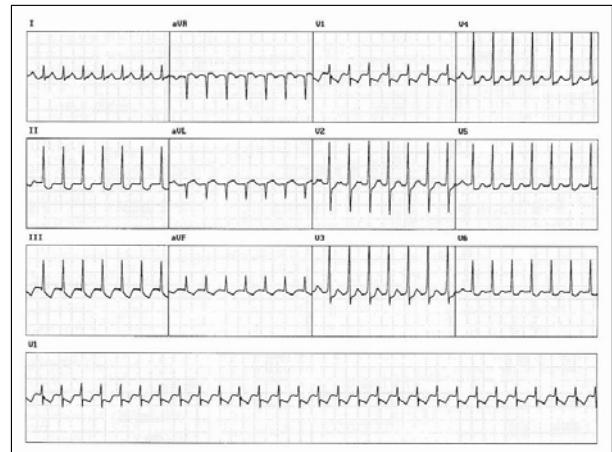
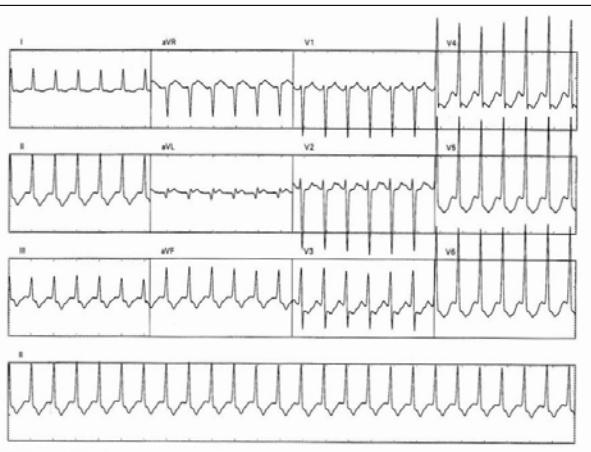
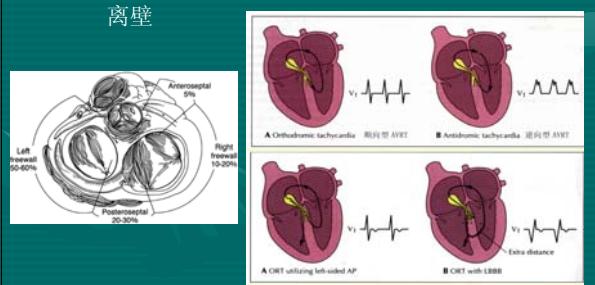
## 房室折返性心动过速 (AVRT)

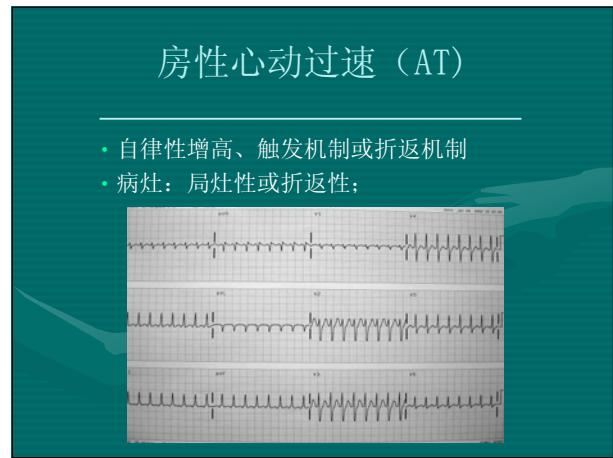
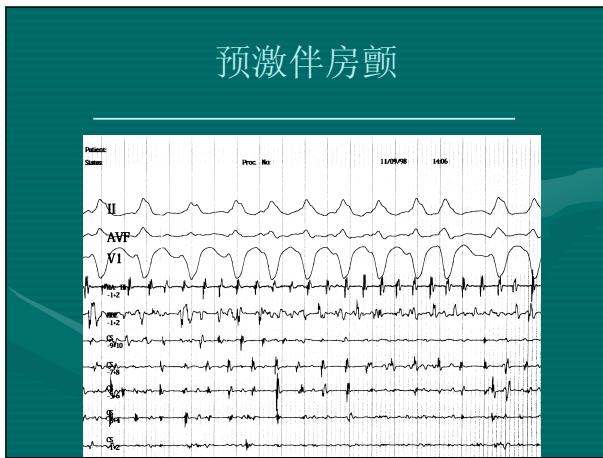
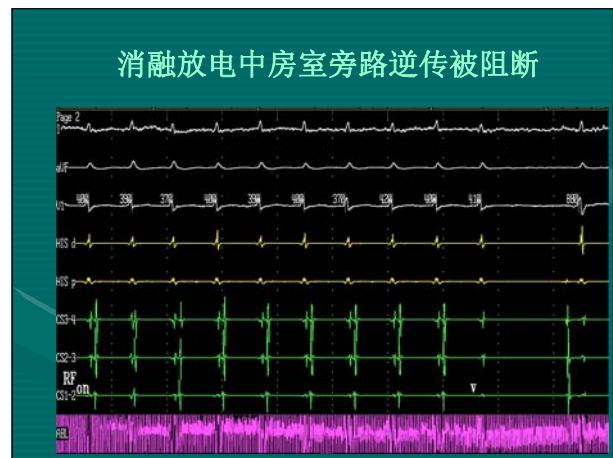
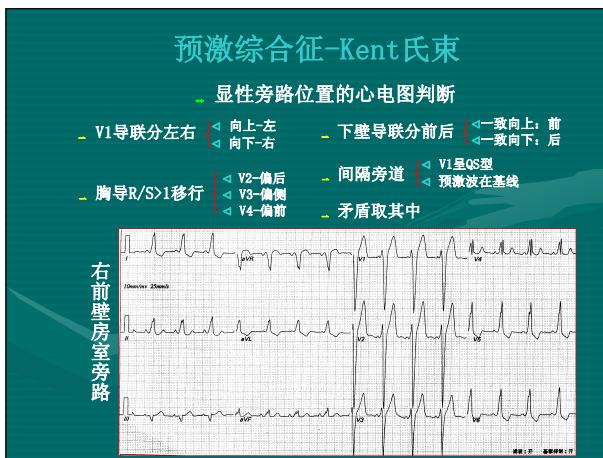
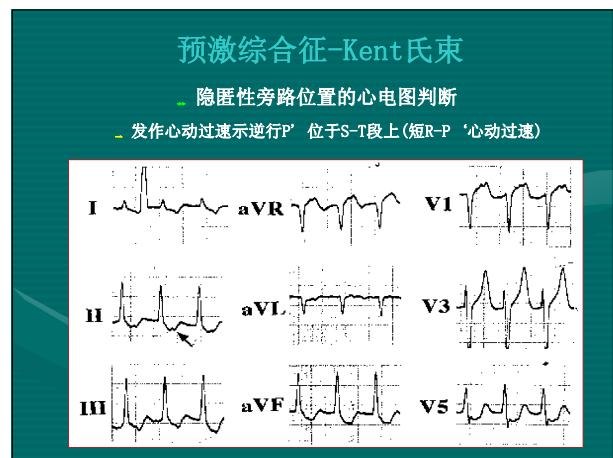
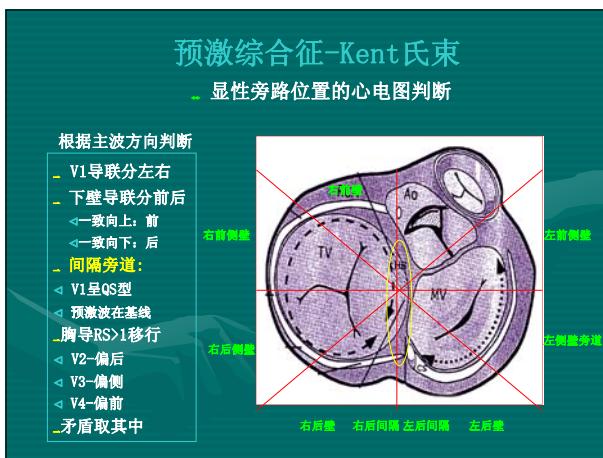
- 部分患者的AP是显性的，即表现为预激综合征；另外多数患者的AP是隐匿性的，只能VA逆传；
- 心动过速为折返性机制，多数经AVN前传，AP逆传；如有预激，则也可能经AP前传、AVN逆传；



## 房室折返性心动过速 (AVRT)

- 旁路可以位于左心或右心，多数位于左心游离壁

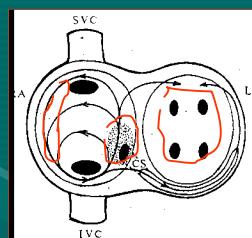




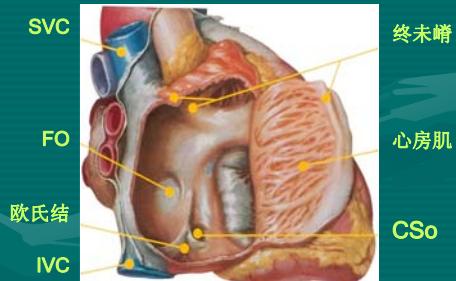
## 房性心动过速消融

房速的主要起源部位为终末嵴，冠状静脉窦口及其附近或肺静脉开口部

## 房性心动过速 (ATRIAL TACHYCARDIA) - 好发部位



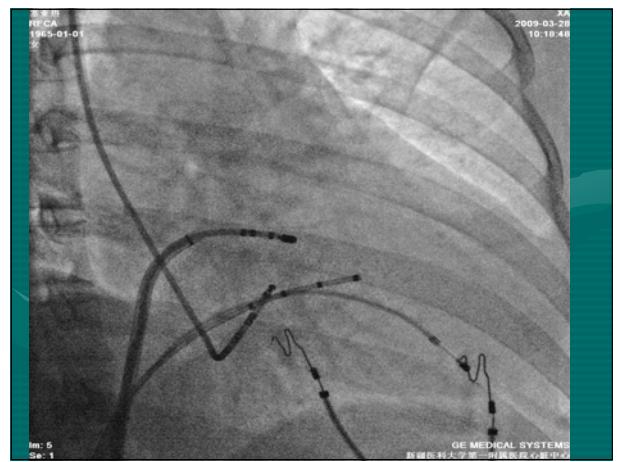
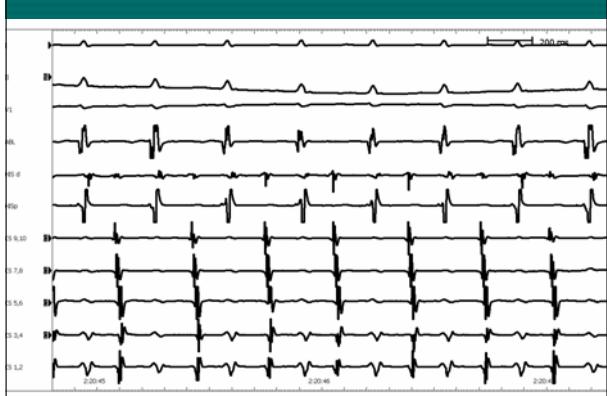
## 右心房侧面

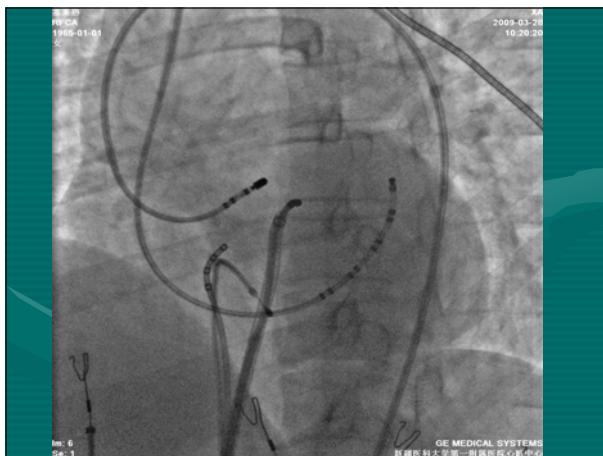


## 特殊部位的房速



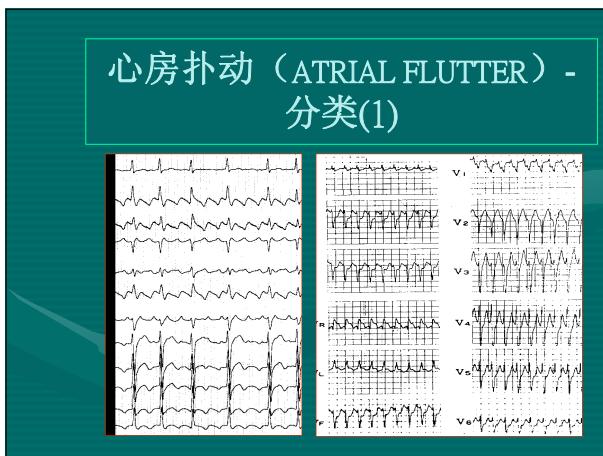
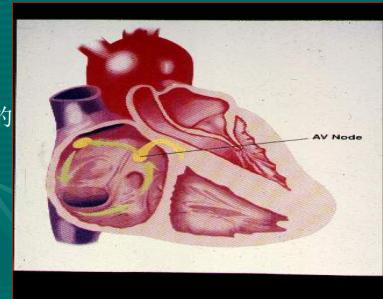
## 特殊部位的房速



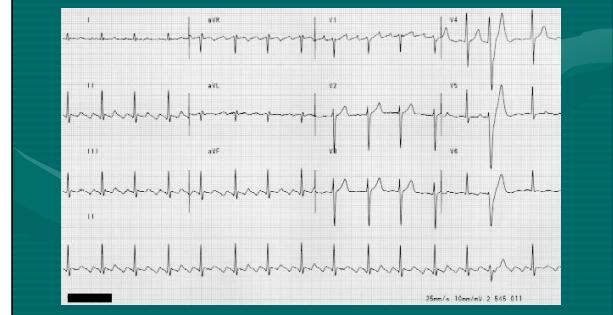


## 心房扑动 (AFL)

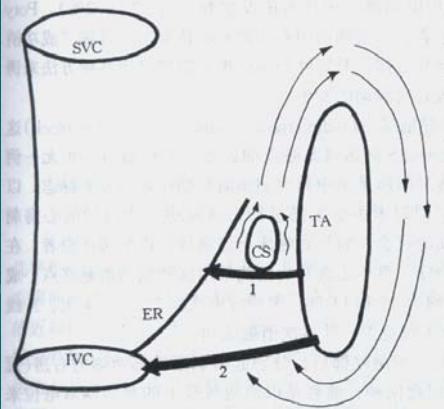
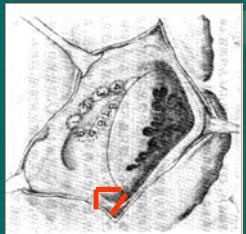
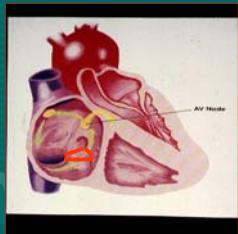
- 典型的AFL是在右心房内的大折返，关键部位是TVA与IVC之间的峡部，也叫峡部依赖性房扑；
- 射频消融成功率>95%；



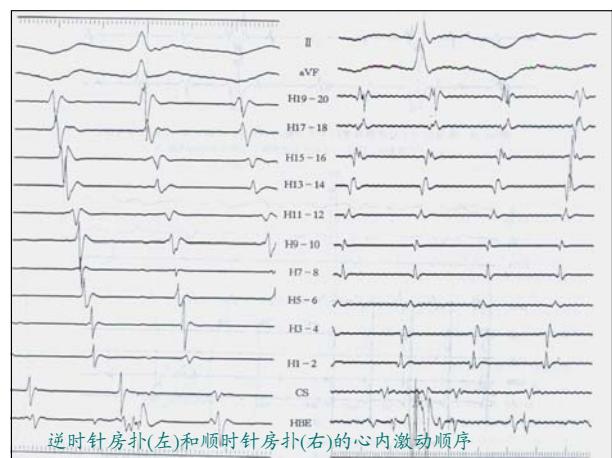
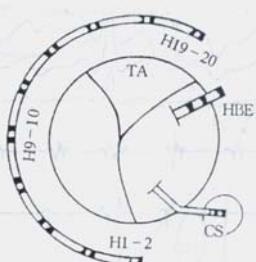
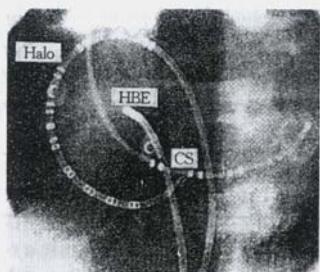
## 典型的心房扑动(3:1房室传导)



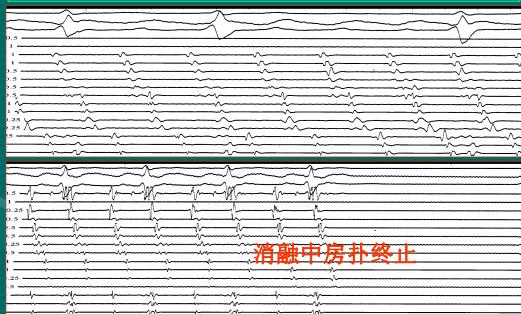
## 心房扑动 (ATRIAL FLUTTER) -射频消融



### LAO HALO导管和其它电极导管的心内放置部位



## 心房扑动 (ATRIAL FLUTTER) -射频消融



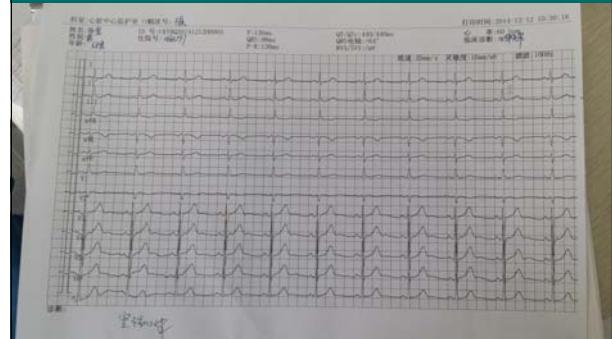
## 心房扑动 (ATRIAL FLUTTER) -分 类(2)

- 不典型房扑 (II型房扑、非普通型、少见型房扑)： F/II、III、AVF呈正向锯齿波，F/V1为负向，F/V6为正向。心房率较快，可达340-430BPM。

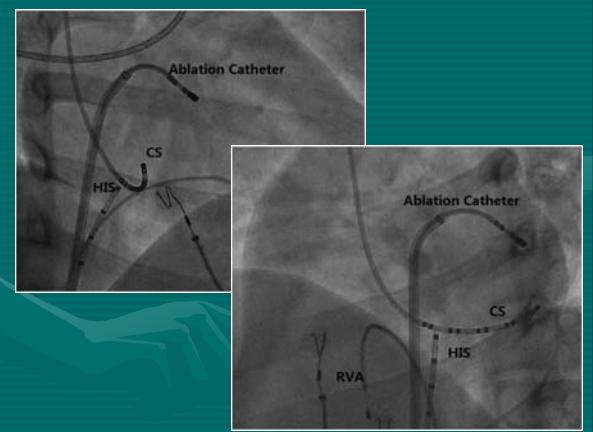
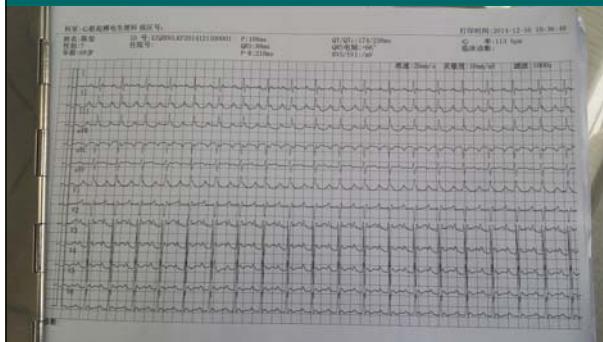
## 心房扑动 (ATRIAL FLUTTER) -分类(2)



## 房颤及左房房扑的消融



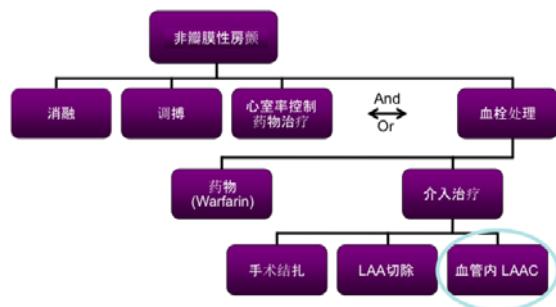
## 房颤及左房房扑的消融



## 心房颤动 (AF)

- 特发性房颤：无明显器质性心脏病，绝大多数与肺静脉有关；
- 器质性房颤：例如风湿性心脏病、DCM 等等；

## 目前房颤治疗策略



## 典型局灶性起源的PAF

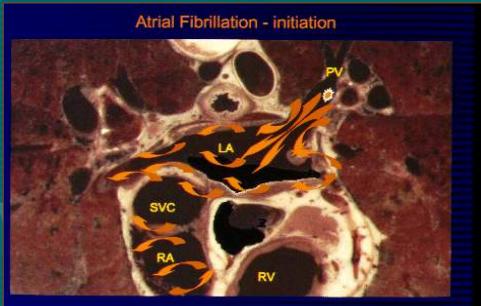
- 频发房性早搏；
- 起源点大部分位于肺静脉口附近；
- 超声等检查心脏一般均正常；



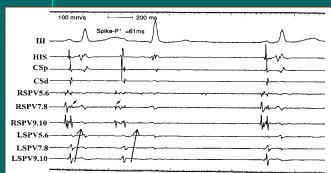
## 阵发性心房纤颤



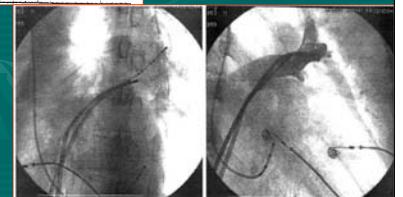
## 阵发性心房纤颤



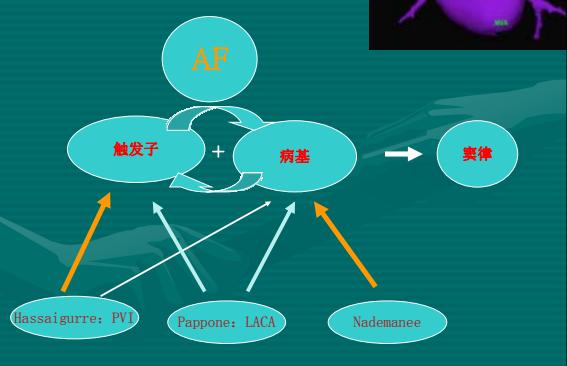
## 阵发性心房纤颤



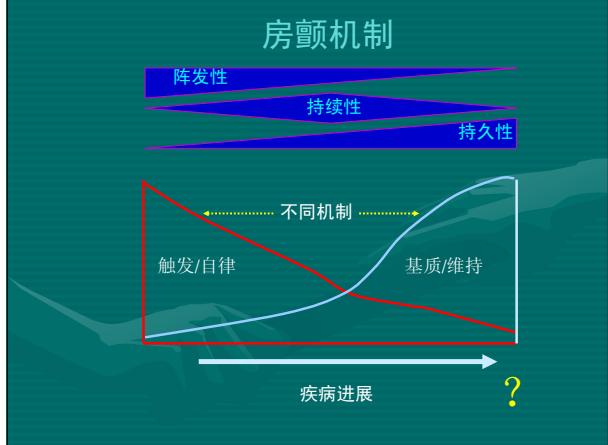
局灶房颤的消融

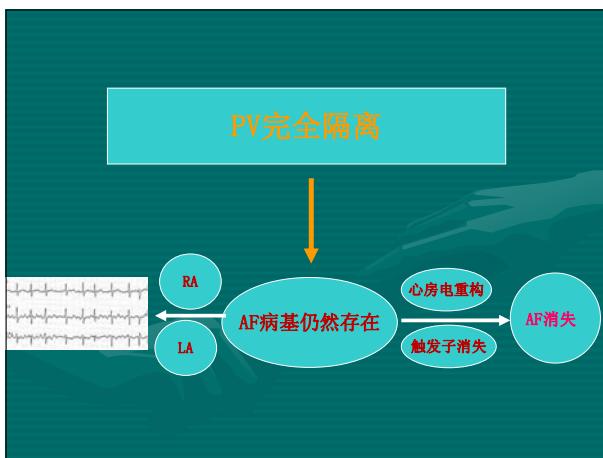


## 机制与消融



## 房颤机制



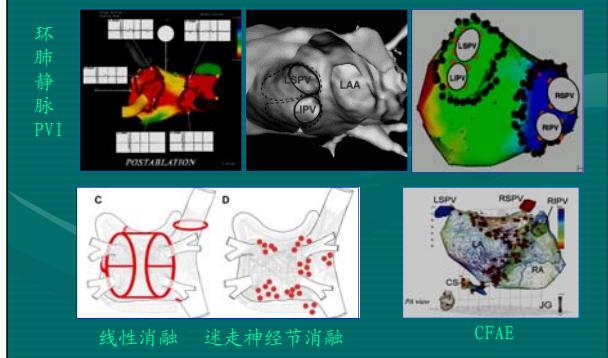


## 目前的主流术式

- 肺静脉电隔离:
  1. 阶段性肺静脉电隔离 (SPVI)
  2. 环肺静脉消融 (CAPV)



## 目前房颤导管消融的常用方法



## 目前导管消融的两类策略

### 房颤触发因素 (Triggers) 的消融

### 房颤维持因素 (Perpetuators) 的消融

## 关于消融策略的思考

### 为什么完全PVI后AF仍然存在?

- 诱发AF的触发子(Trigger)或驱动子(Driver)是否真的可被完全隔离?
- AF赖以发生和维持的病基(Substrate)不被消除,如何根除AF?
- 对各种不同类型的AF均采用一种经验性的固定模式进行消融是否恰当?

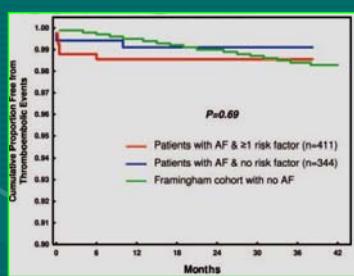
能否找到每个患者的AF病基,有针对性地消除其病基,以根除AF?

## 房颤消融的策略和终点

- 以肺静脉和/或肺静脉前庭作为靶区域仍是房颤消融的基石
- 以肺静脉为靶区时应以肺静脉的隔离作为终点
- 对于长期的持续性房颤仅进行肺静脉的隔离显然是不够的
- 若需要进行额外的线性消融,应通过标测或起搏的方法确定消融线的完整

HRS/EHRA/ECAS 2012专家共识

## 导管消融:显著降低卒中率

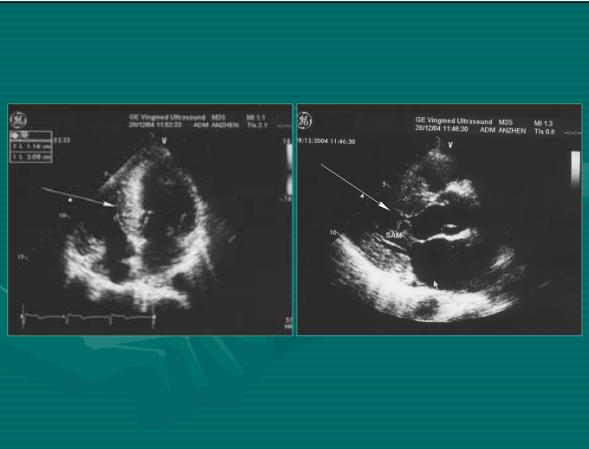


- 755名患者
- 卒中/短暂脑缺血发作发生率1.1%
- 0.9%发生于术后2周
- 79%无卒中危险因素和68%≥1项危险因素的窦律患者停华法林
- 消融术后窦律的患者无栓塞事件

Oral.Circulation.2006;759

## 病例一

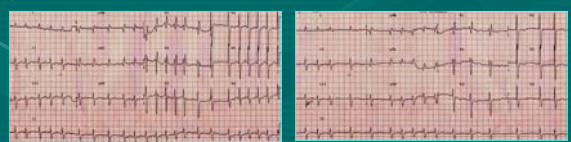
- 男性,69岁
- 阵发性房颤10年,持续性房颤病史1年
- 肥厚型心肌病史10年
- 舒张性心功能不全,心功能III级
- 重度三尖瓣返流,中度二尖瓣返流
- 口服阿司匹林皮下出血及紫癜

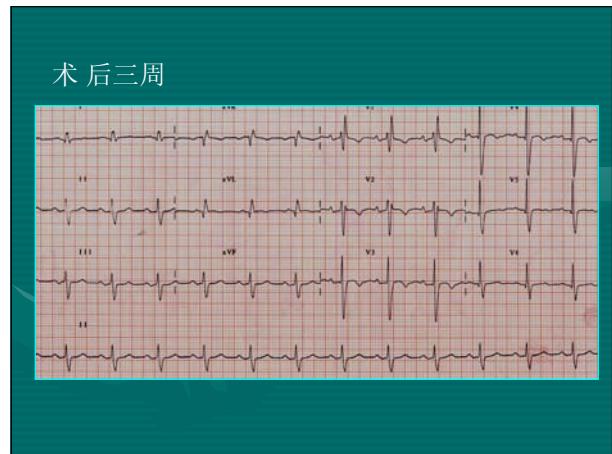
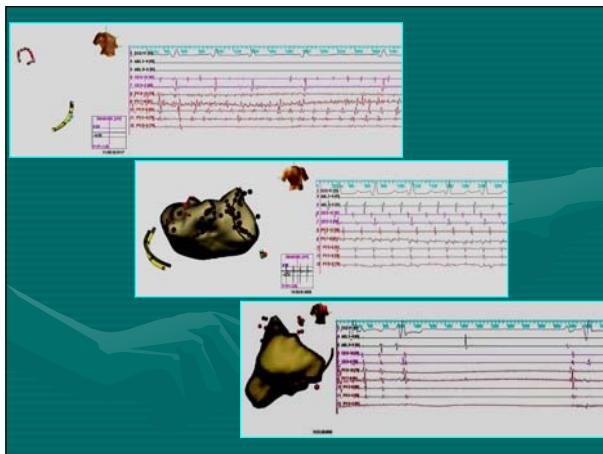
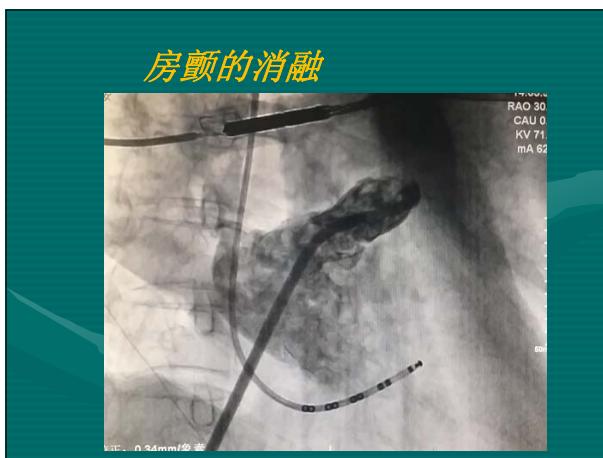


## 心室率难以控制

入院前半年内用药:  
地戈辛0.25mg/d  
倍他乐克150mg/d  
合心爽30mg 3次/日

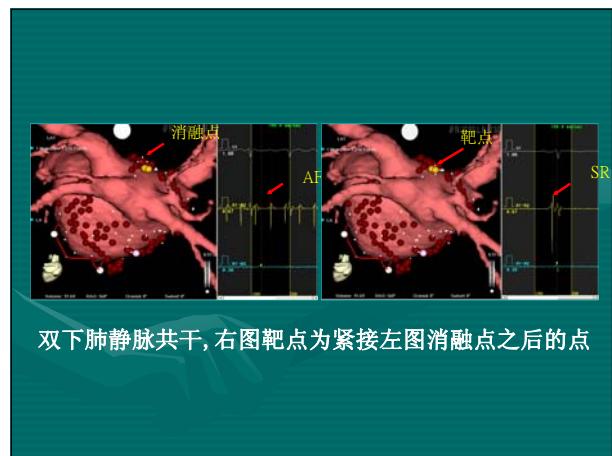
住院后用药:  
地戈辛0.25mg/d  
倍他乐克300mg/d  
合贝爽90mg 3次/日

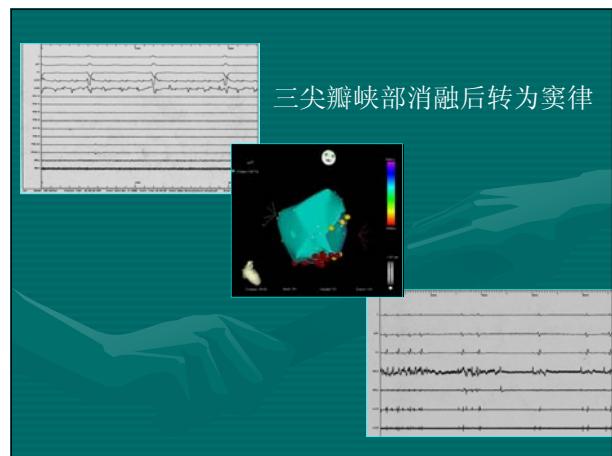
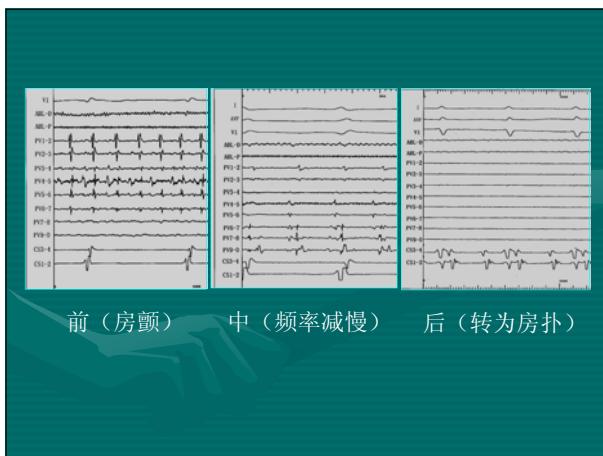
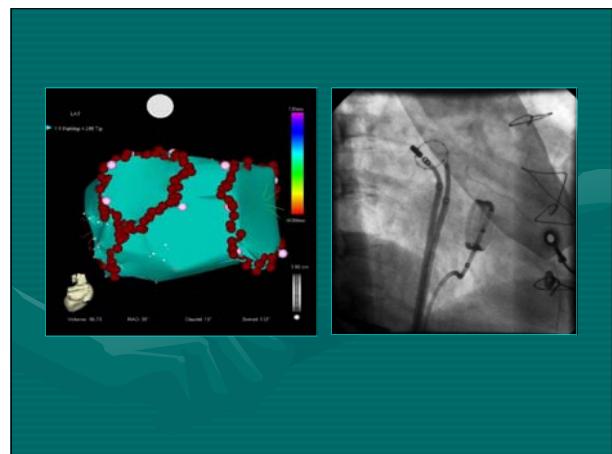
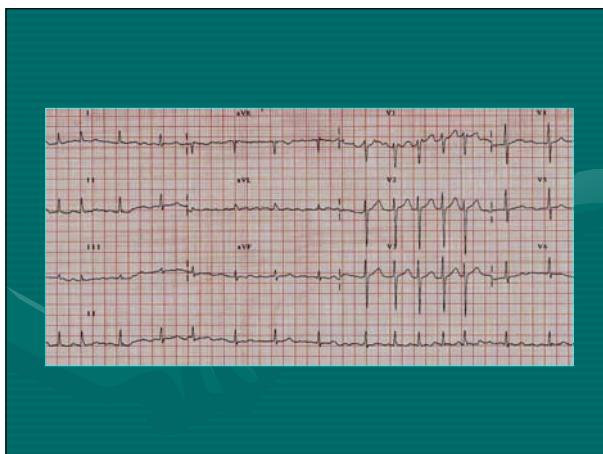
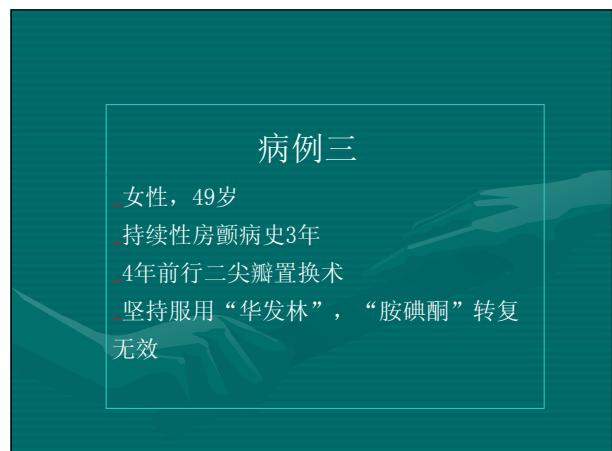
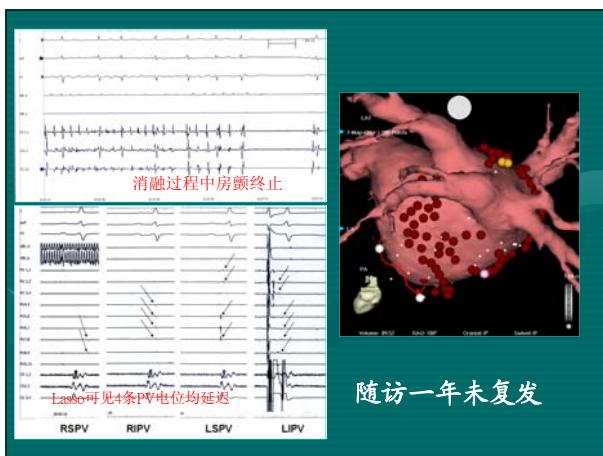


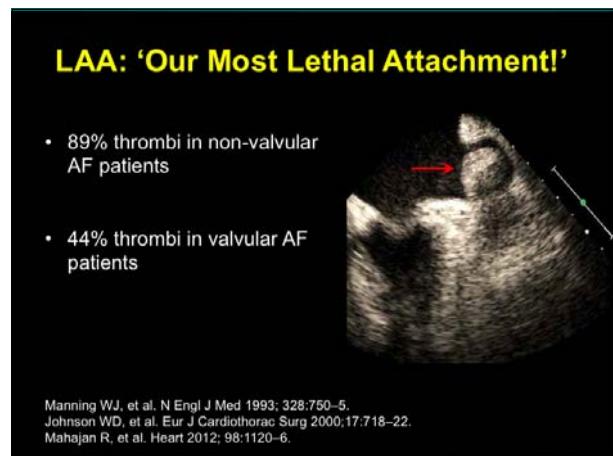
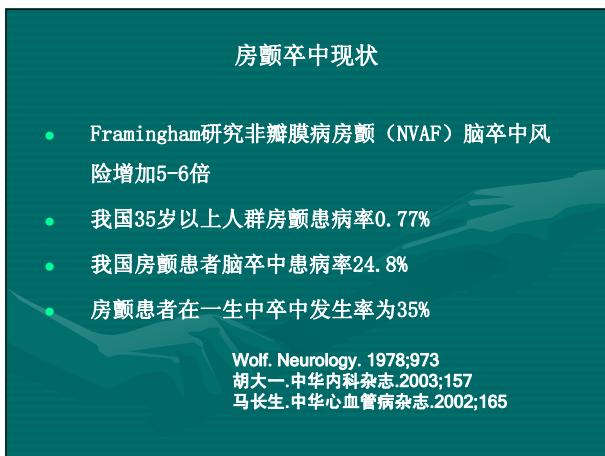
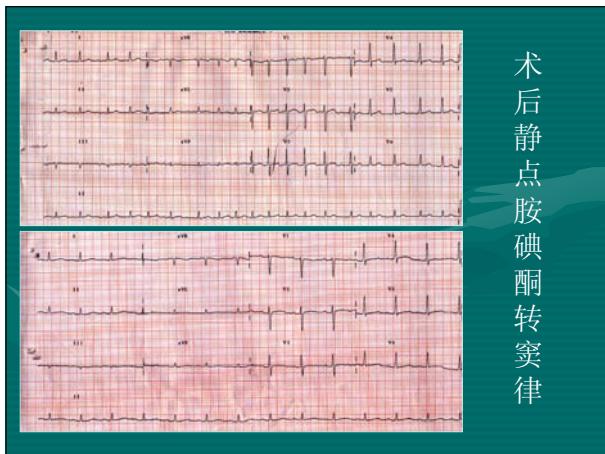
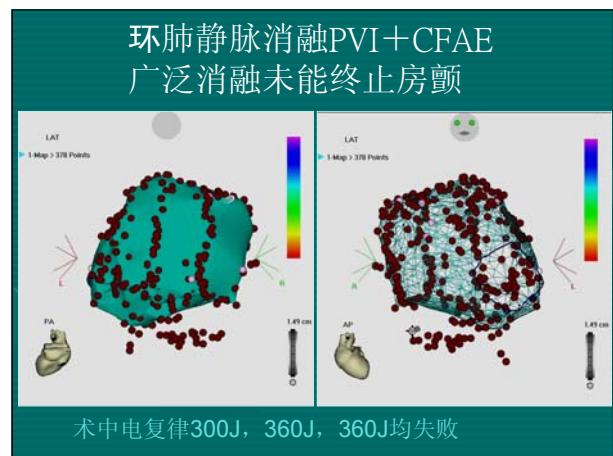
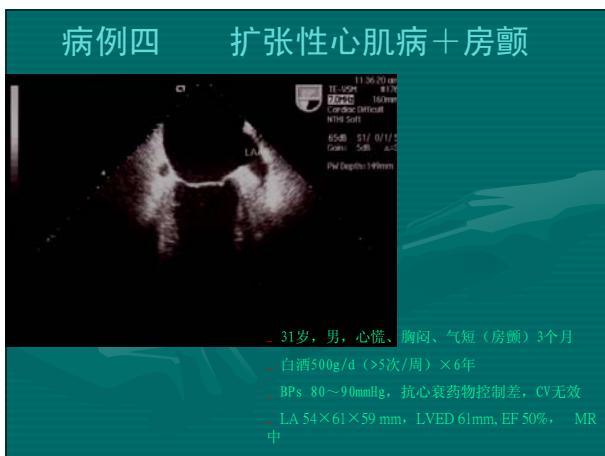


**病例二**

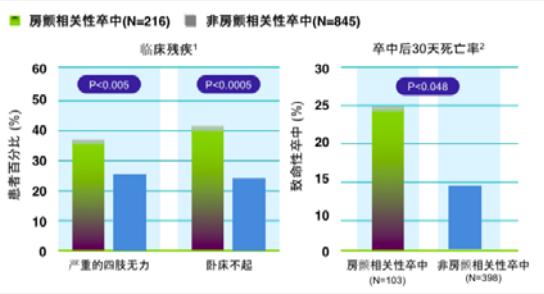
- 患者，女，72岁
- 阵发性房颤2年，持续性发作半年
- 高血压史6年，最高150/90mmHg
- 1年前发现糖尿病病史
- 心脏超声：LA 37×40×54mm







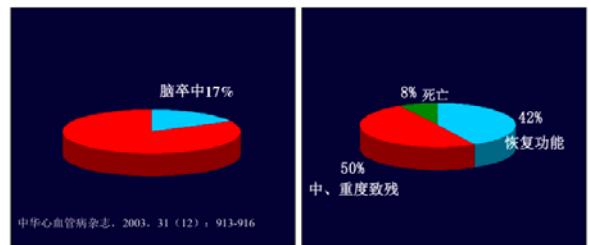
## 房颤相关卒中与高致残率和高死亡率相关



1. Dulli DA, et al. *Neuroepidemiology* 2003;22:118-123.  
2. Lin HJ, et al. *Stroke* 1996;27:1760-1764.

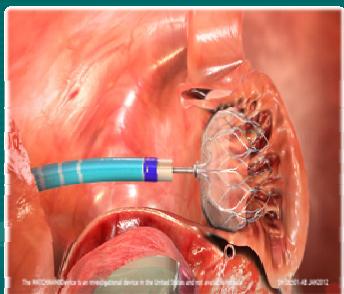
## 卒中率高，症状重，危害大

中国大陆40家医院近万人1999~2001三年房颤回顾性研究  
房颤患者脑卒中发生率



国外文献：AF患者致死性脑卒中 25% / 非AF患者致死性脑卒中 4%

## 房颤策略之二：左心耳封堵



## ESC、HRS2014房颤指南使用CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分

危险因素	评分
心力衰竭/左心室功能不全	1
高血压	1
年龄 ≥ 75岁	2
糖尿病	1
卒中/一过性脑缺血发作/血栓-栓塞	2
血管疾病 <sup>a</sup>	1
年龄 65-74岁	1
性别因素(如女性)	1
最多得分	9

## 应用抗凝药物时HAS-BLED出血风险积分

字母	临床特点	计分
H	高血压	1
A	肝、肾功能异常(各1分)	1或2
S	卒中史	1
B	出血史	1
L	INR值波动	1
E	老年(如年龄>65岁)	1
D	药物或嗜酒(各1分)	1或2
		最高值9分

积分≥3分，提示出血高危！须警惕，并定期复查

ESC guideline 2010

## 左心耳封堵临床获益优于华法林

- PROTECT-AF试验的长期数据显示，相较于华法林，WATCHMAN<sup>TM</sup> 降低了40%的以卒中、系统性栓塞、心血管或不明原因死亡的复合事件发生率，降低了34%的全因死亡率，降低了60%的心血管疾病死亡率
- ASAP试验也表明，对口服抗凝药物治疗有禁忌的房颤患者，WATCHMAN<sup>TM</sup> 降低了77%的卒中风险

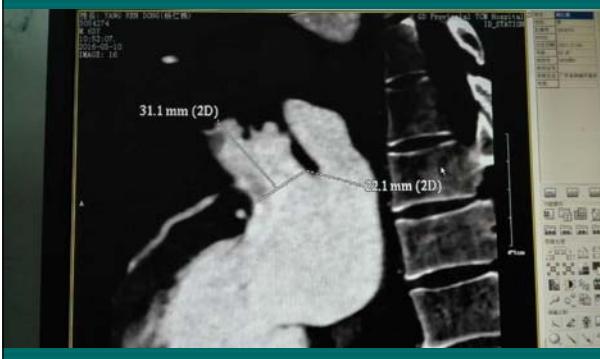
## 病例介绍

- 男性，62岁，反复胸闷痛5余年加重伴心悸头晕半年
- 持续性心房颤动
- 2015年11月在我院确诊“心尖肥厚型心肌病”
- 2015年11月行冠脉造影提示“心肌桥”
- 2014年及2015年4月分别发生两次脑卒中，经功能锻炼恢复。

## 左心耳形态评估



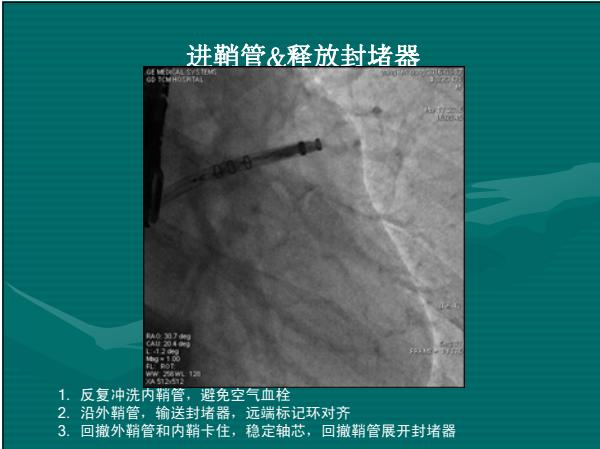
## 左心耳形态评估



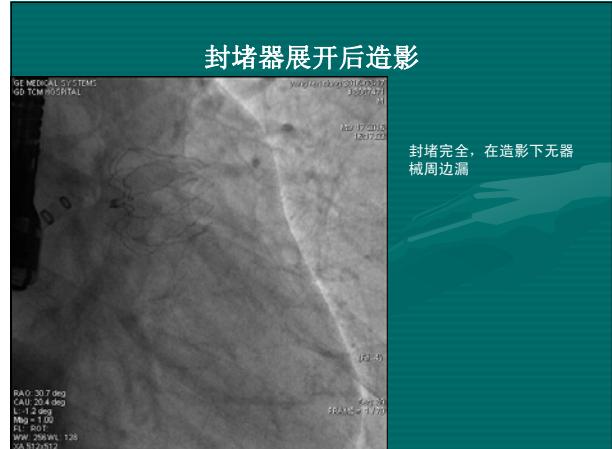
## 左心耳造影-肝位

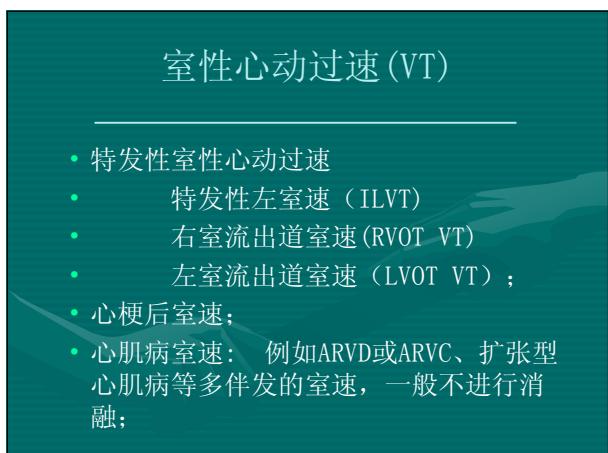
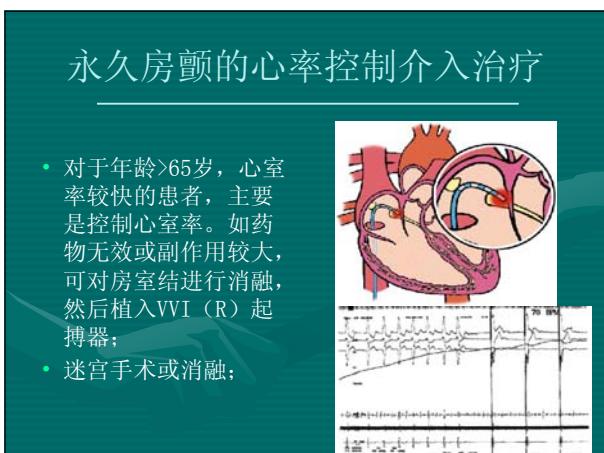
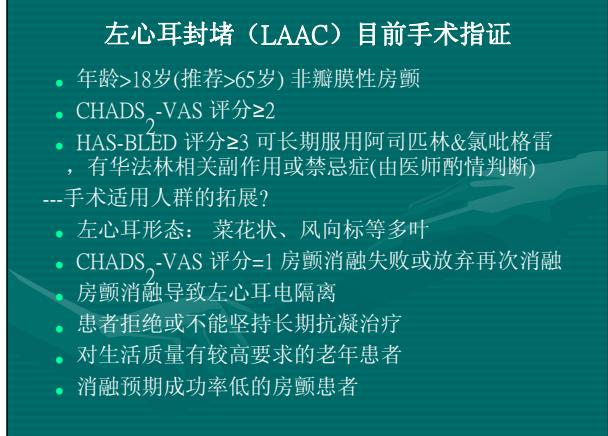
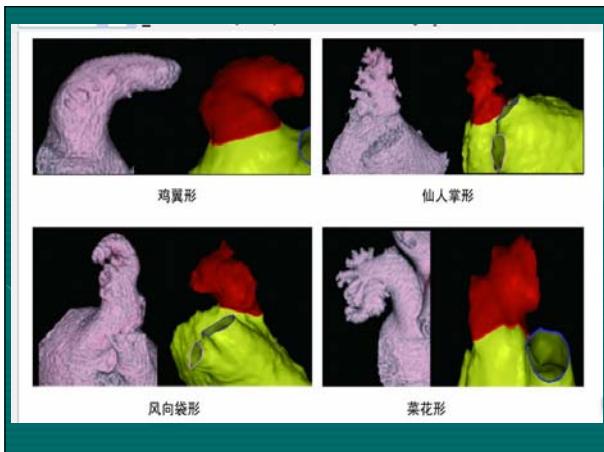


## 进鞘管&释放封堵器



## 封堵器展开后造影

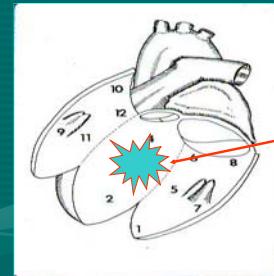




## 器质性心脏病室速

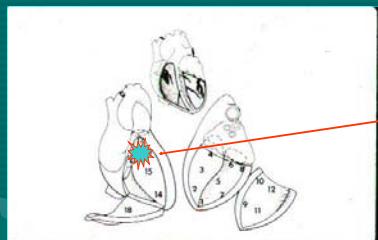
- 相对于特发性室速的单纯和低风险，器质性室速的临床表现更为多样，致命性更高，消融疗效相对较差。
- 需强调，目前ICD加药物治疗对所有血流动力学不稳定的器质性室速均应当治疗首选，而导管消融更多的是以减少发作、改善症状为主要目标，或是在无法或不能耐受ICD治疗时的次选方法。

## 特发性室性心动过速

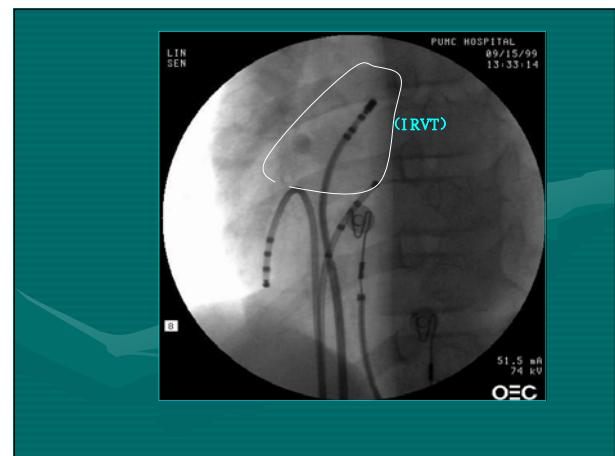
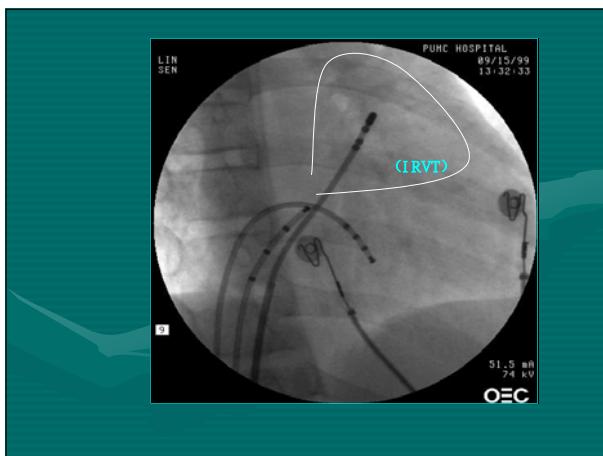
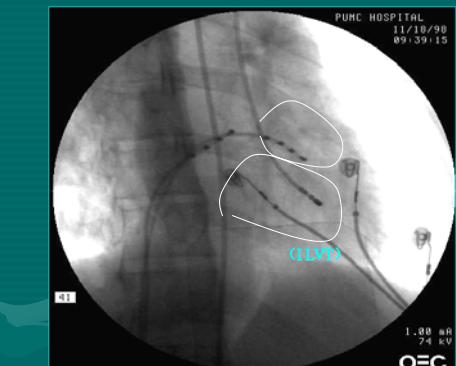


特发性左室室速 (ILVT) 的好发部位

## 特发性室性心动过速



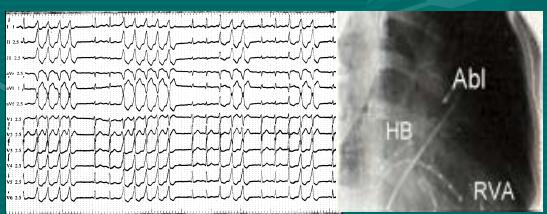
特发性右室室速 (IRVT) 的好发部位



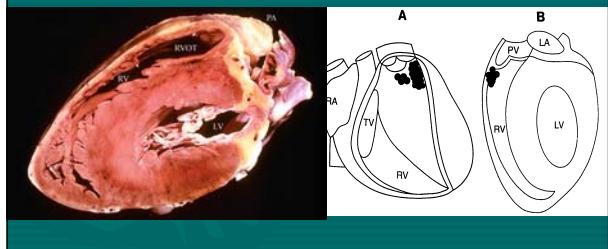
### (1) RVOT VT

- LBBB, 电轴向下;
- RVOT VT占国外IVT约2/3
- RMVT约占60%

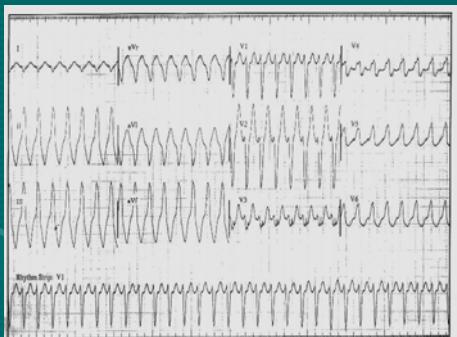
PACE 2000



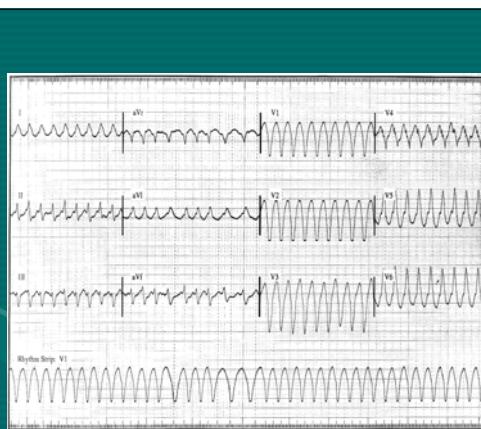
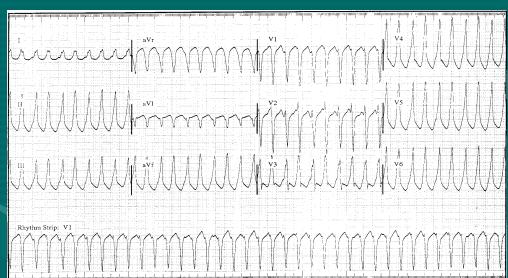
### RVOT VT的解剖基础



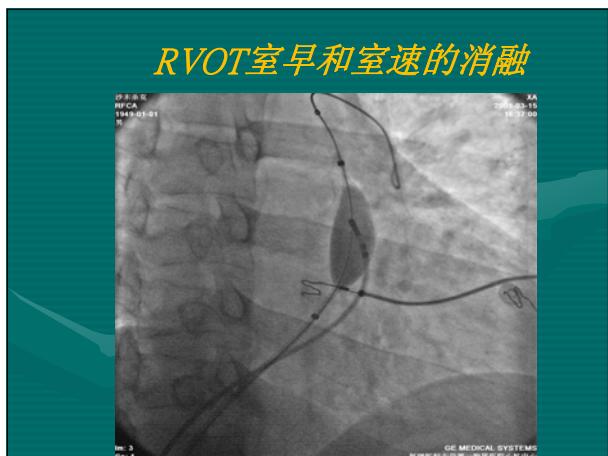
### RVOT VT

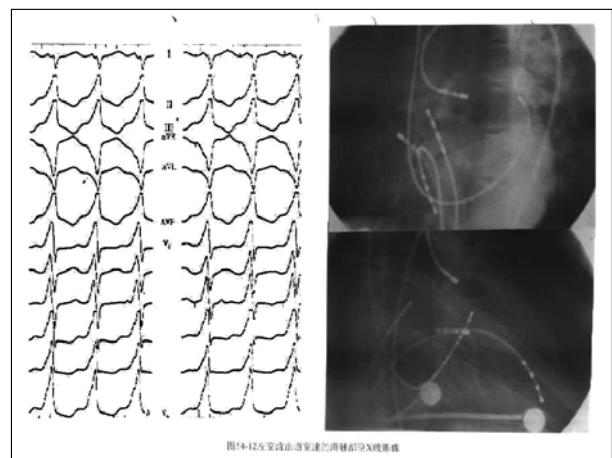
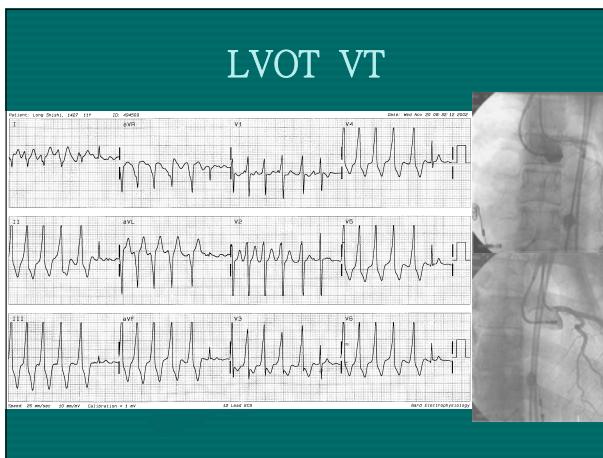
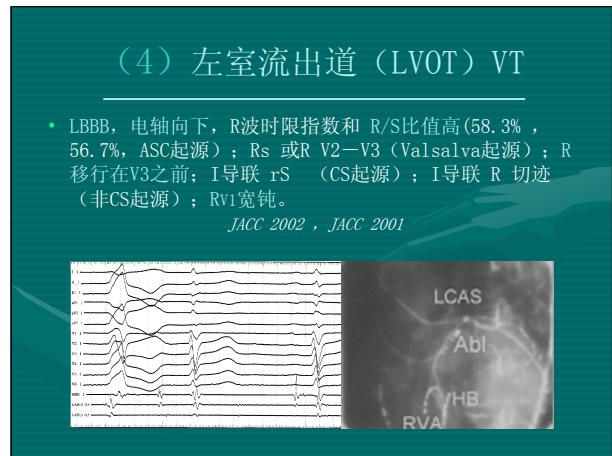
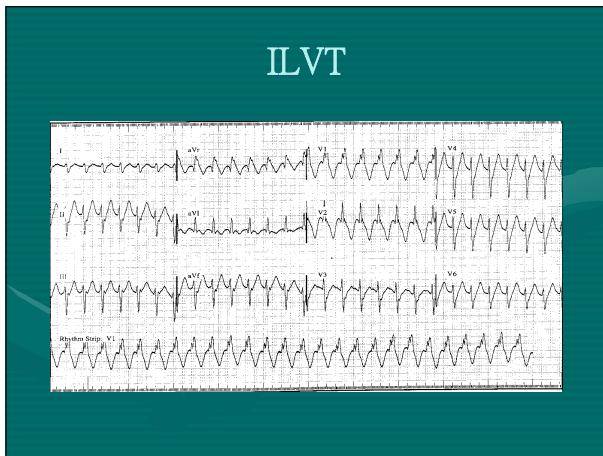
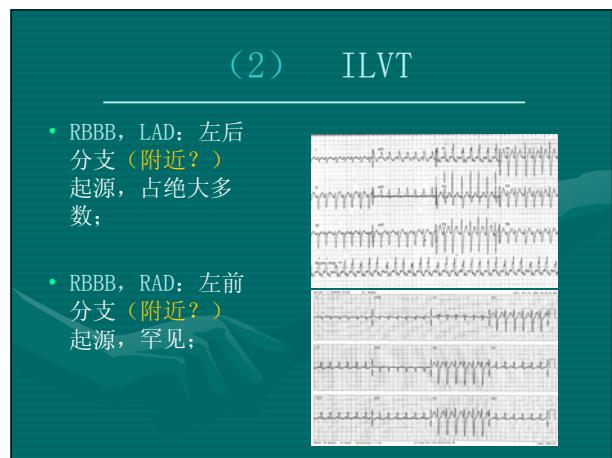
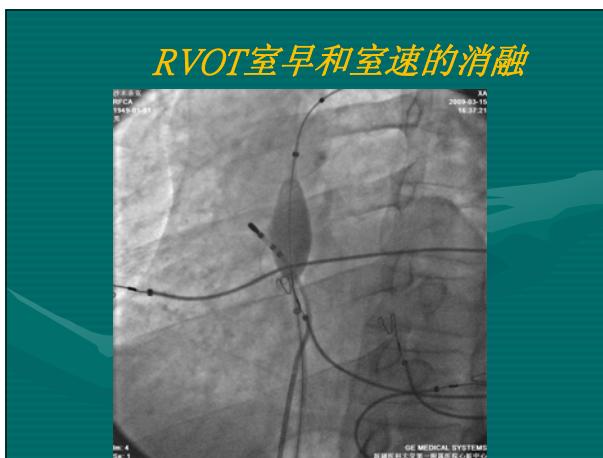


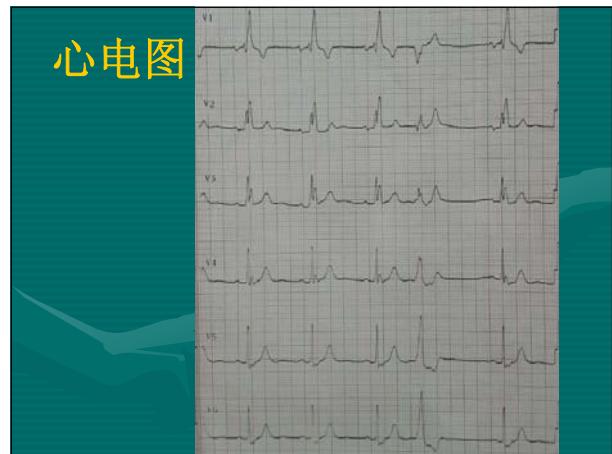
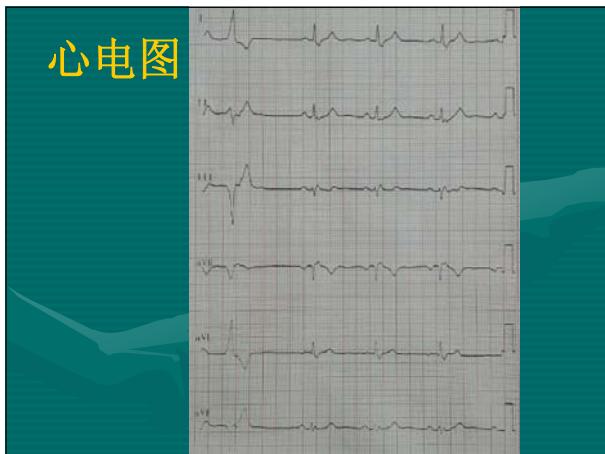
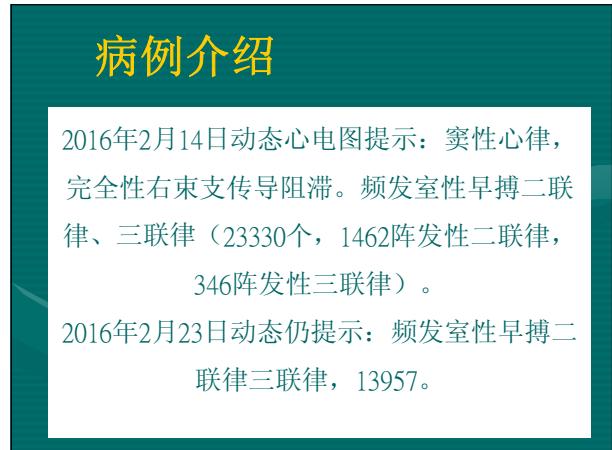
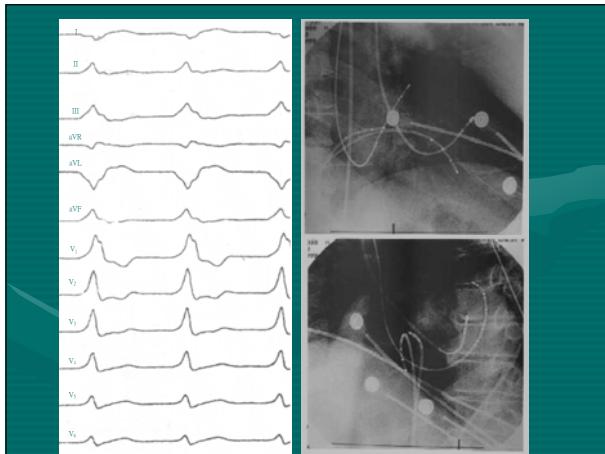
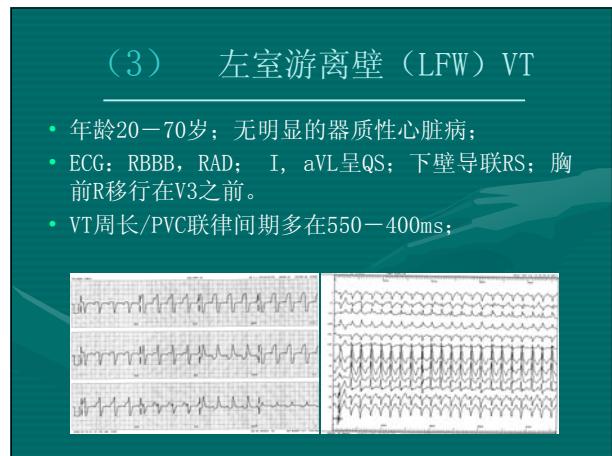
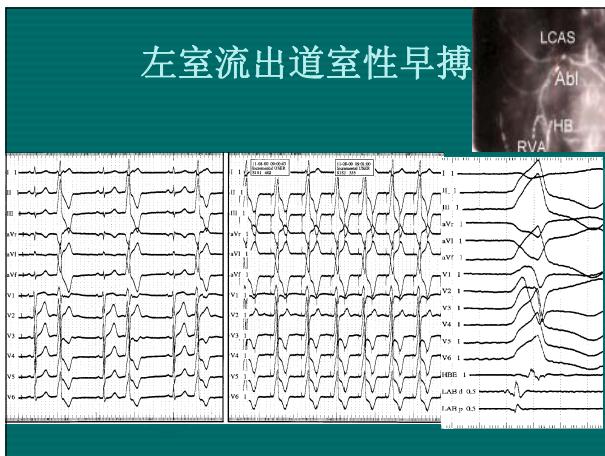
### RVOT VT

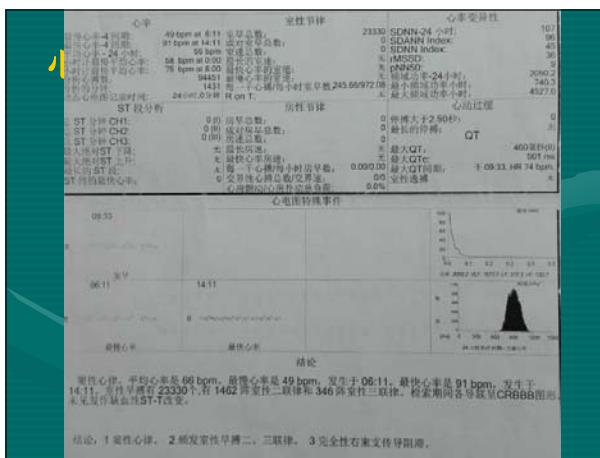


### RVOT室早和室速的消融

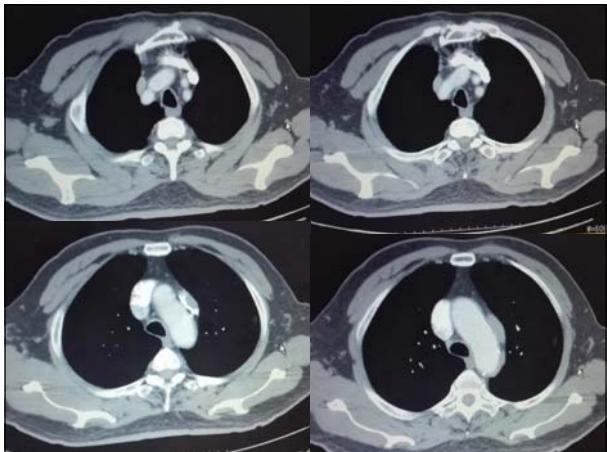
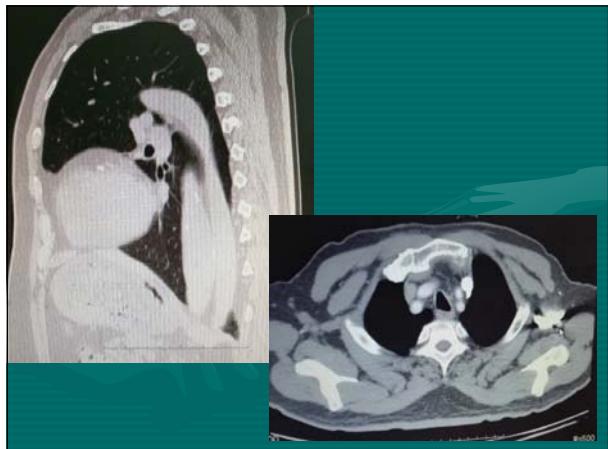








胸部CT平扫加增强：上腔静脉向左侧分出一血管影，于主动脉弓左侧向下绕行于降主动脉后方，向下达所见L1椎体水平，增强扫描动脉期可见轻度强化。考虑血管发育变异。

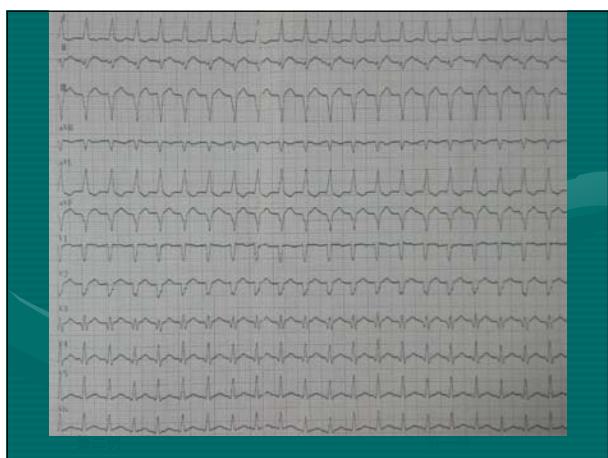


## 病例介绍（二）

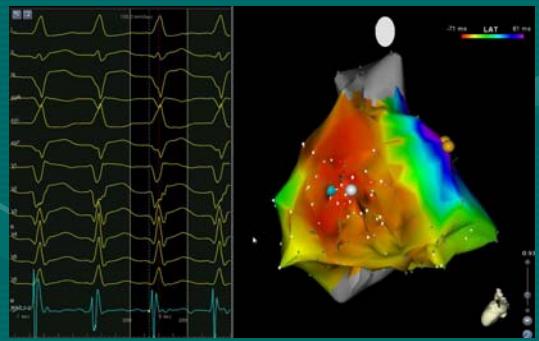
患者，男，31岁，反复心悸1年余，加重两月。主诉：于2014年10月突发心悸，自测心率达200次/分，伴胸前区闷痛、头晕及全身大汗、血压偏低，于外院给予药物治疗，仍反复发作，故于2015年底在外院行“心内电生理检查”，患者自述确诊为“室性心动过速”并进行“射频消融术”。

## 病例介绍（二）

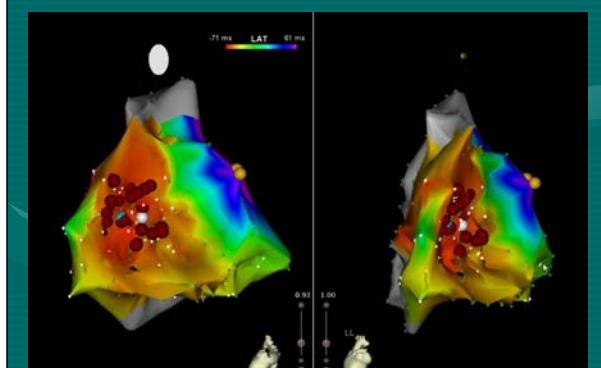
术后1月余再次发作心悸伴头晕、大汗且持续时间较前延长。用药终止后暂时调整药物治疗方案，但术后2月时仍有发作。持续10余小时仍未终止，来我院就诊后直接行射频消融术。无猝死及室速家族史，心脏超声未见右室变薄扩大及节段性运动异常。



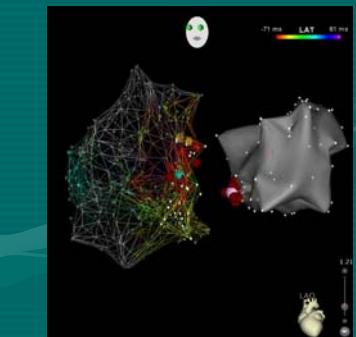
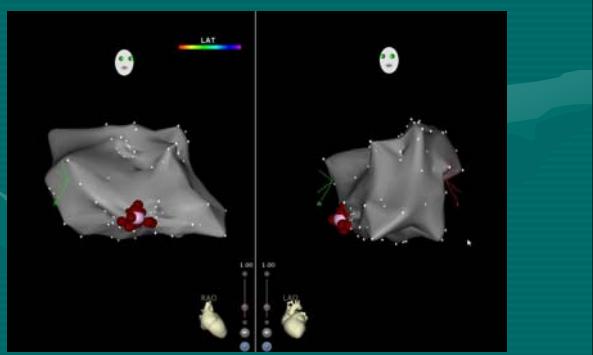
右室激动标测，间隔侧较早，但是比体表早不多



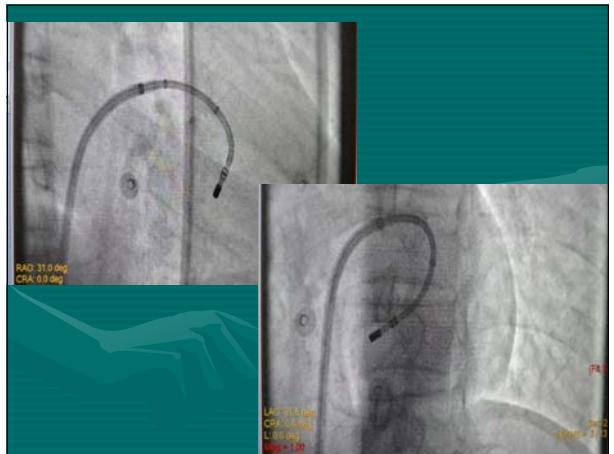
右室间隔侧测试消融无效



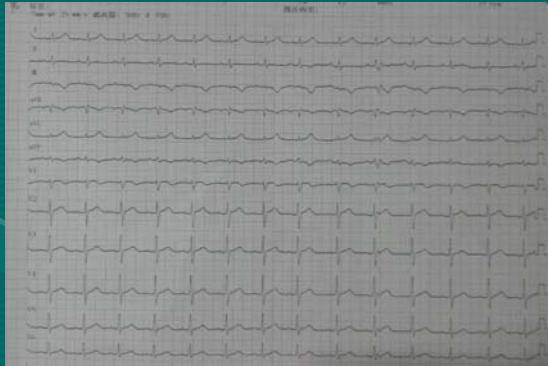
左室靶点位置



左室靶点电位



## 病例二术后心电图



## 器质性心脏病室速

- 包括致心律失常性右室心肌病、缺血性心脏病、扩张性心肌病、肥厚性心肌病等等；
- 绝大多数为折返性机制；
- 致死风险高；
- 消融难度大；
- 消融所要求的技术条件和操作水平高；

## 器质性心脏病室速

- 目前消融现况：  
主要限于单形性室速；  
心肌梗死后室速即刻成功率介于57%—90%，复发率17%—50%；  
右室心肌病室速成功率介于30%—70%。  
阜外医院消融资料即刻成功率和近期随访成功率达到80%以上。

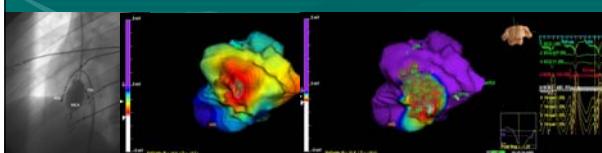
### (1) 致心律失常性右室心肌病 (ARVC VT)

- 多发于青壮年；
- 心电图可能有特征性改变；
- 超声或MRI主要特点：RV大，室壁薄，部分心肌被脂肪和纤维组织替代；
- 往往伴发VT，猝死风险较高；



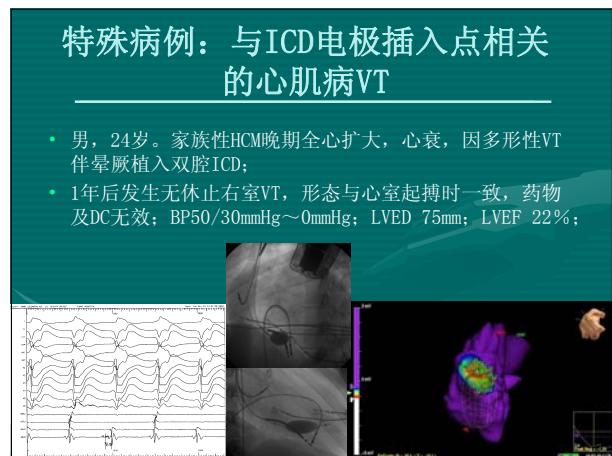
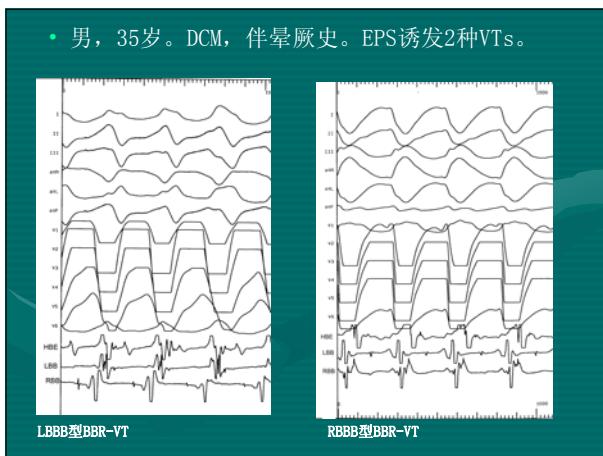
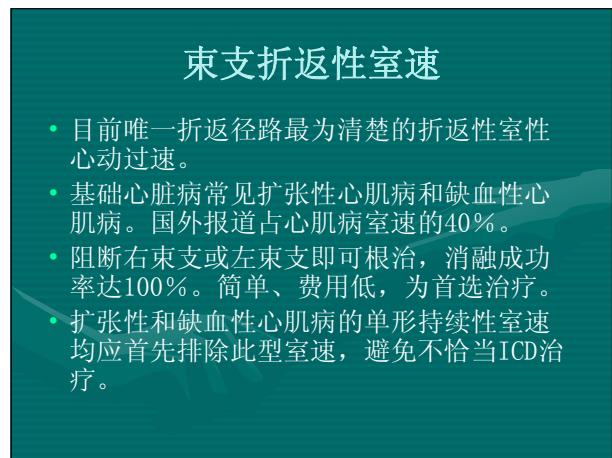
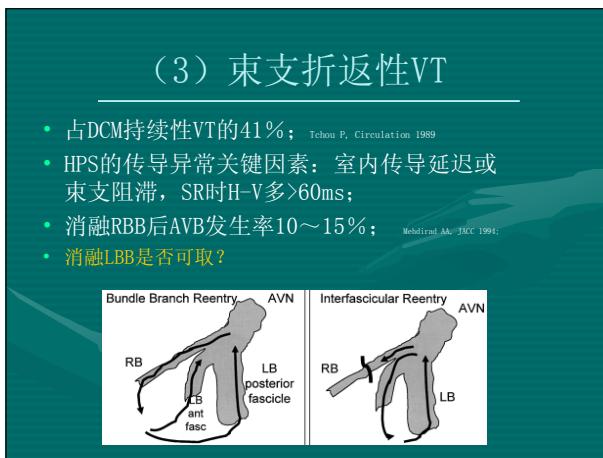
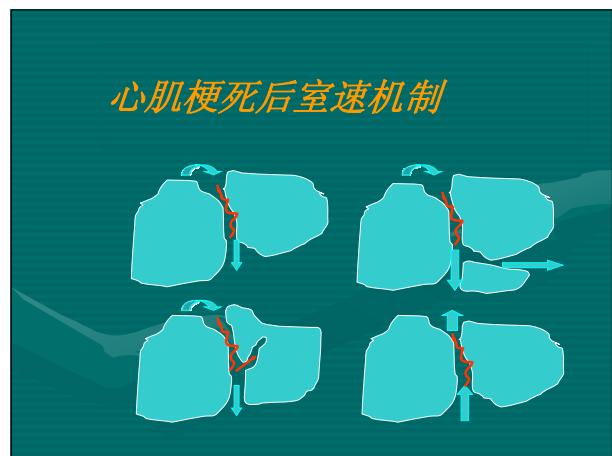
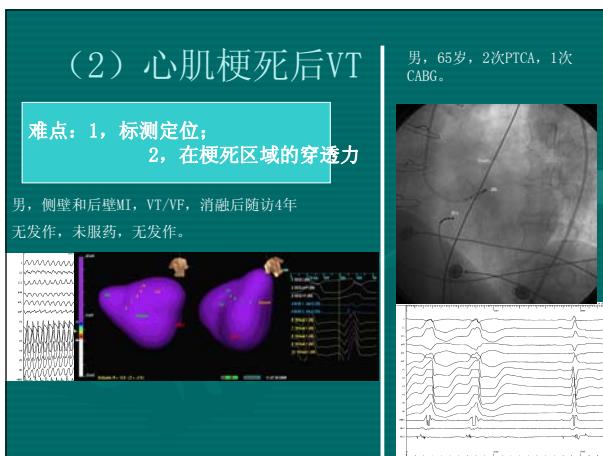
### (1) ARVC VT: 阜外经验

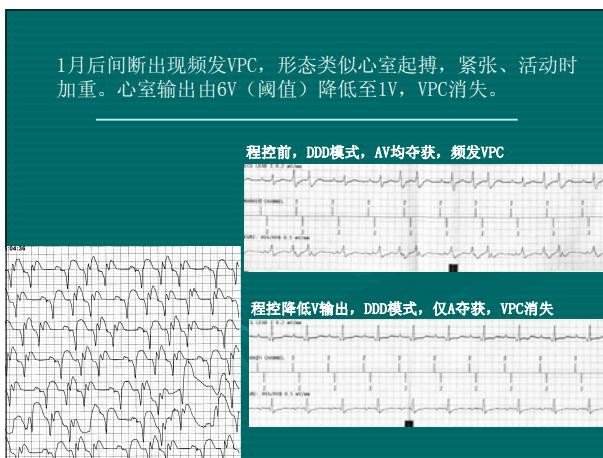
- 28例，13–70(39.2±14.2)岁，11例有晕厥/黑朦史。
- 采用心内非接触式标测，部分病例结合拖带标测；
- 所有患者均有局部碎裂电位；共有60种VT/VFL，75%有≥2种VT，平均频率214.4±37.9(130–310)次/分，包括9种VFL。
- 均进行片状消融。即时消融成功率为82.1%，5例明显改善(频率<160次/分、难诱发且普罗帕酮可终止)；



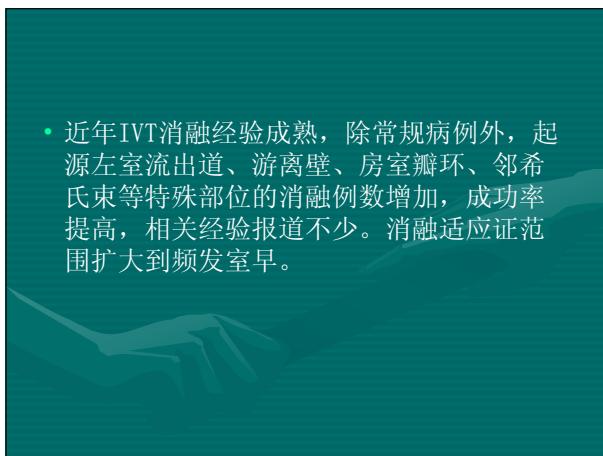
### (2) 缺血性VT： 目前心梗后单形性VT消融状况

复发率	例数	即刻成功率
Kim 45%	21 4.8%	81%
Borggrefe 30%	104 5.0%	75%
Stevenson 33%	52 5.0%	71%
Wilber 11%	12 —	57%
Potekman	25	92%



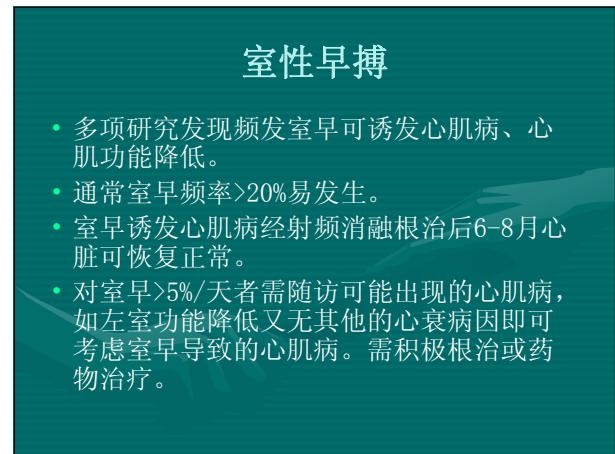
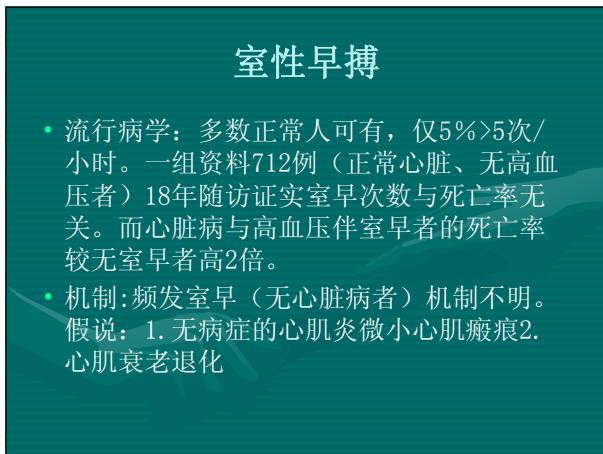


- 三维标测下对器质性室速的射频消融治疗已有一定实践经验积累，并显示该治疗的有效性和进一步发展提高的前景，对某些治疗棘手病人而言，是必不可少的救命措施。



## 室性早搏

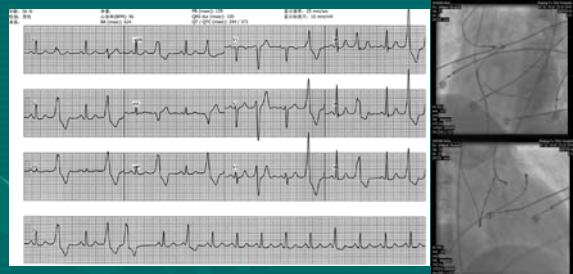
- 室早是最常见的室性心律失常，正常心脏者预后大多良好，但对生活质量有不良影响，消融治疗的高成功率和安全性使越来越多的患者愿意接受根治方法使消融适应证拓宽。对符合指征的此类患者应建议首选治疗。



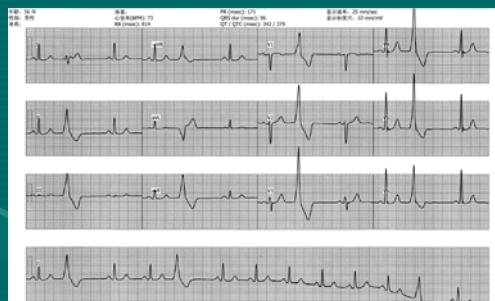
## 室早消融指征

- 频发室早>1万/24hHolter
- 有明显自觉症状/药物无效或不愿服药
- 希望根治
- 非频发的室早、无症状者不属适应征

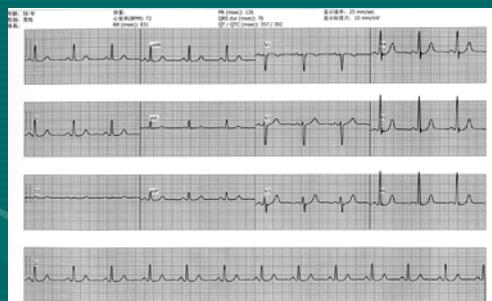
## 右室和左室流出道并存病灶的室早



## 右室流出道病灶消除后



## 消融成功后



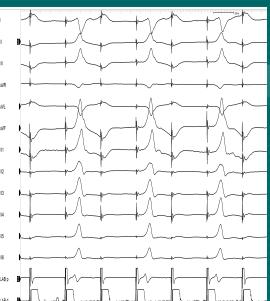
## 起源于二尖瓣环的室早

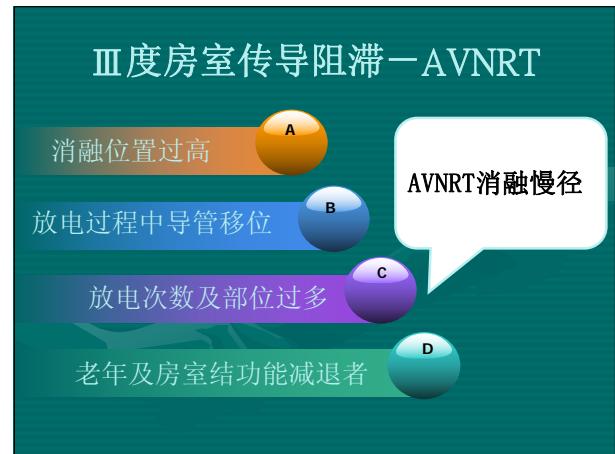
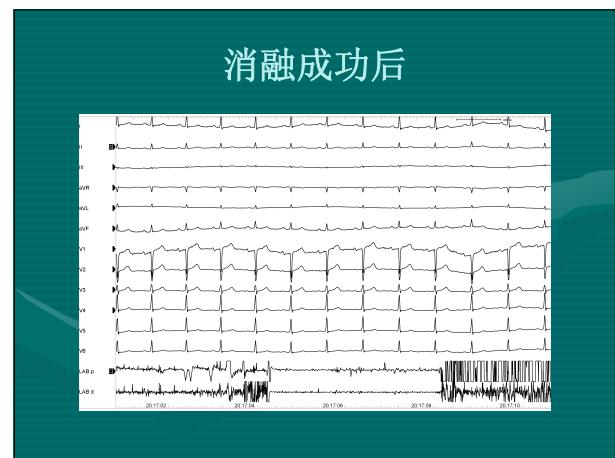
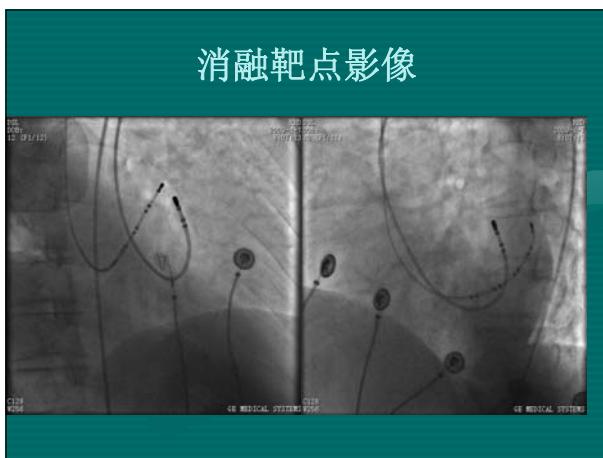


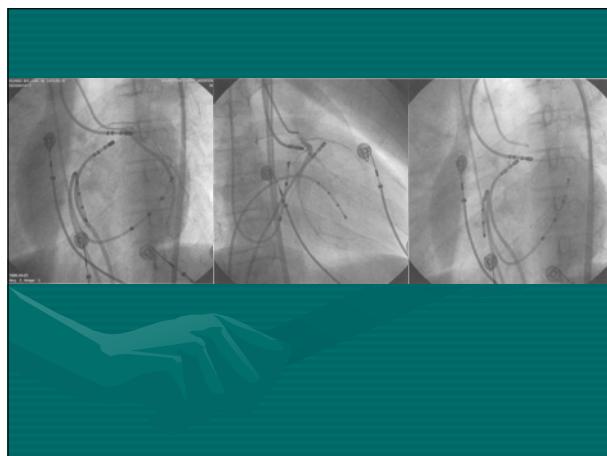
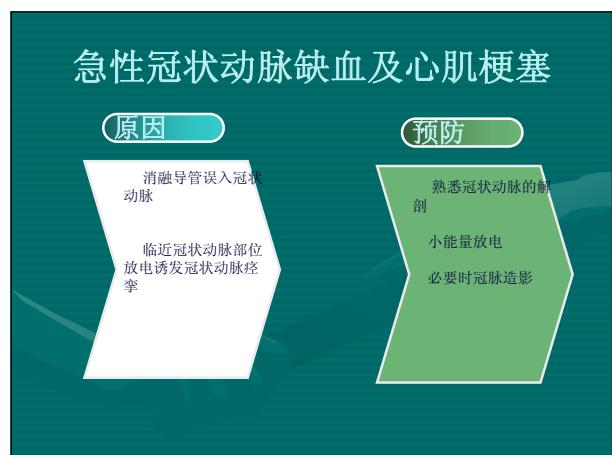
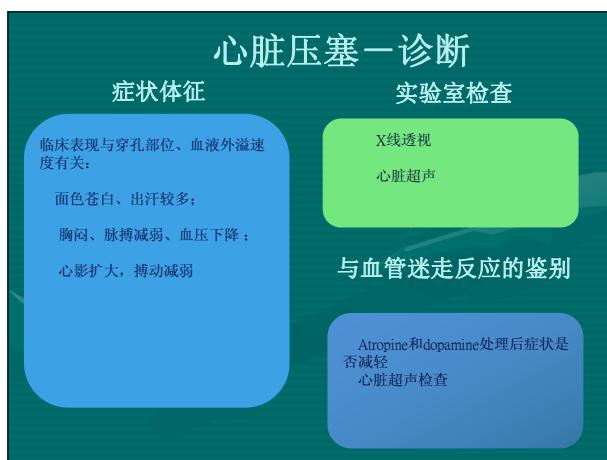
## 激动标测

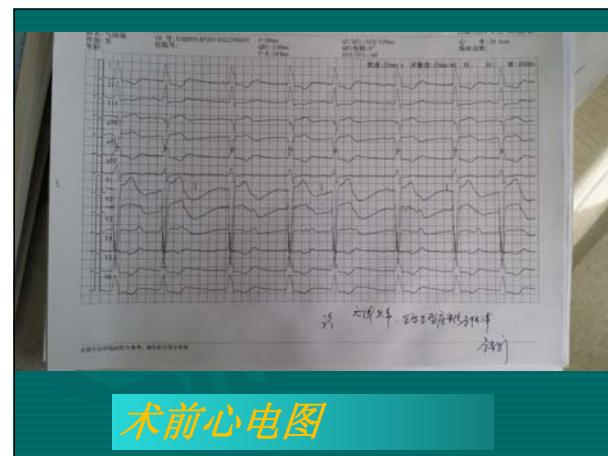
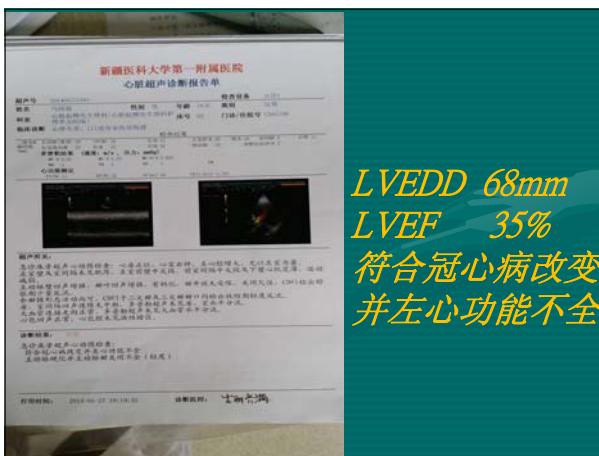
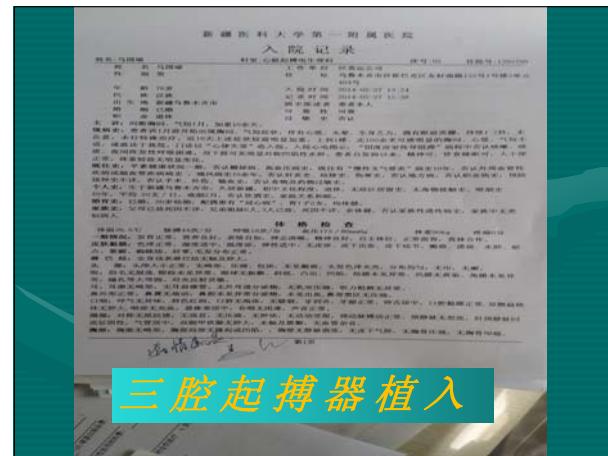
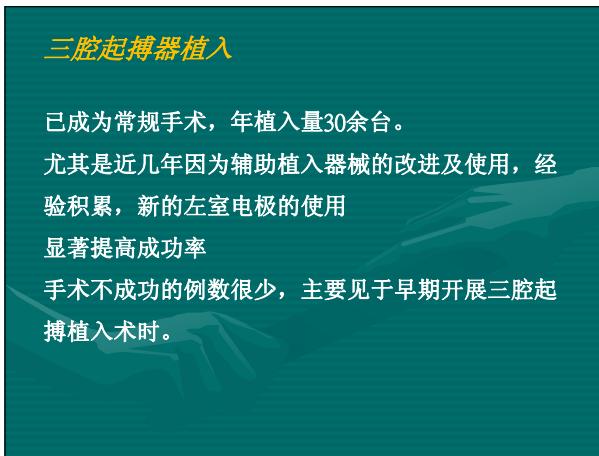
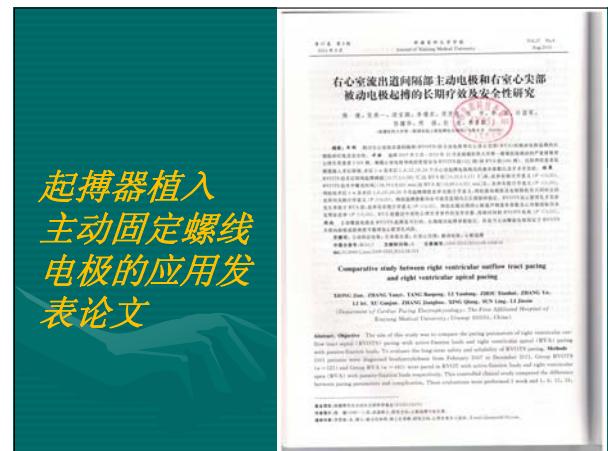
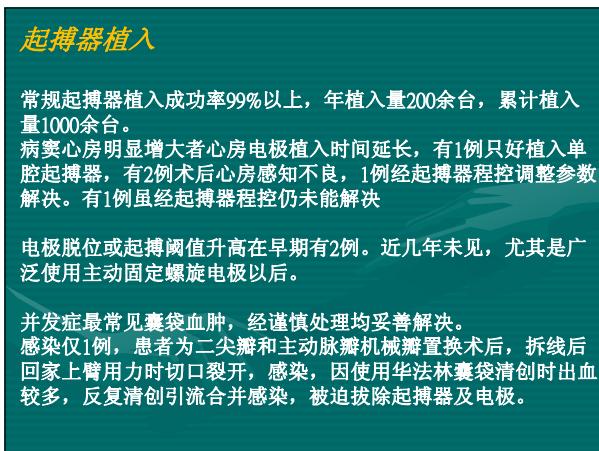


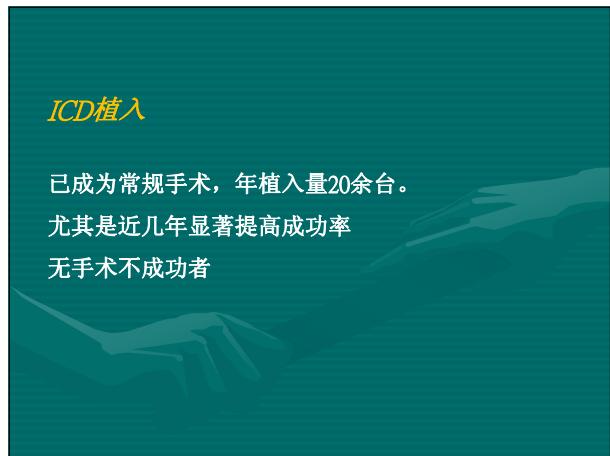
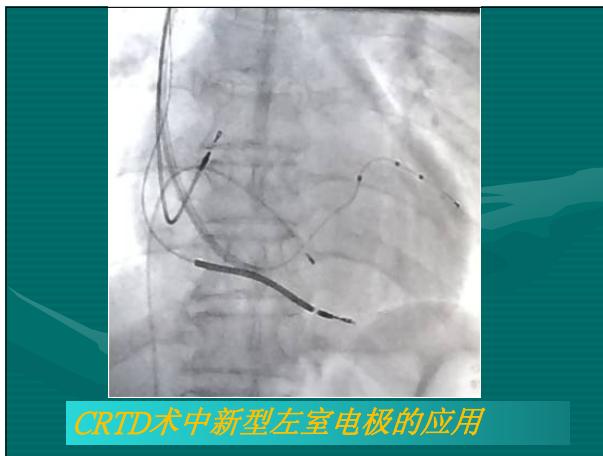
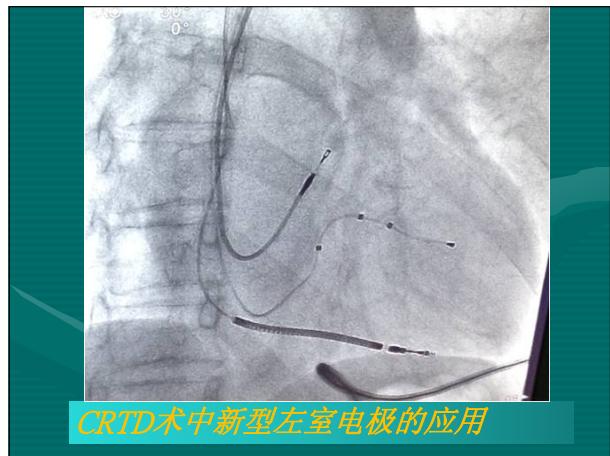
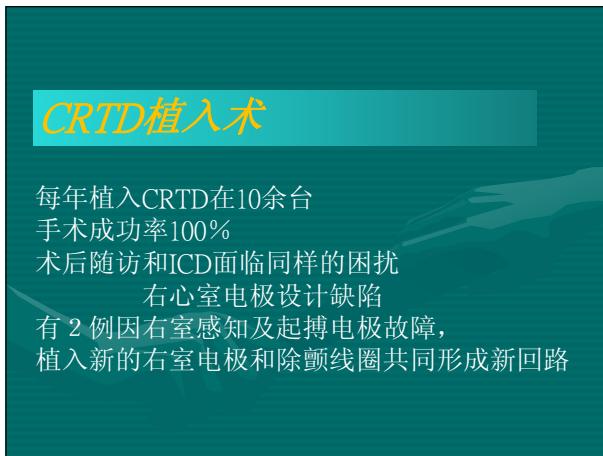
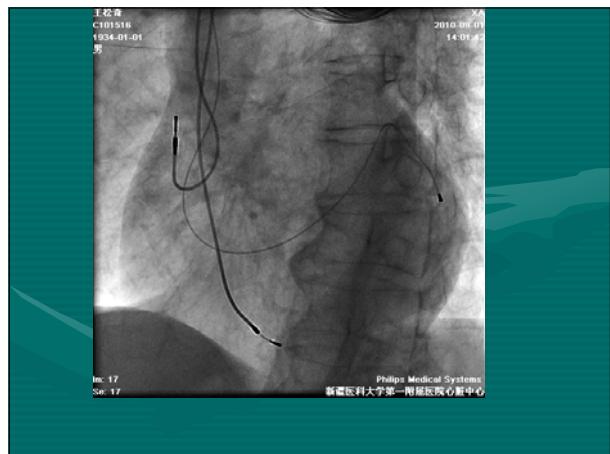
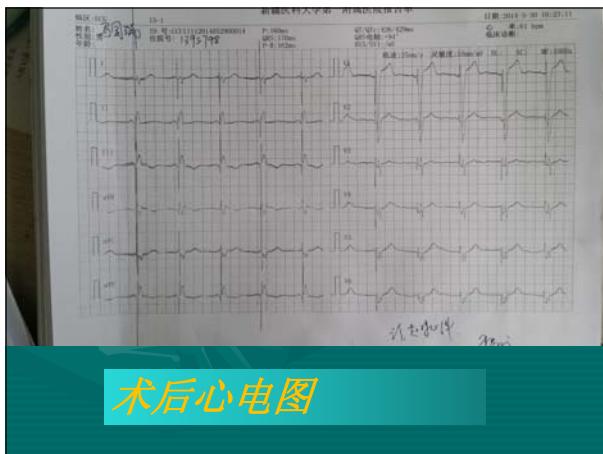
## 起搏标测













## 主要内容

- 一、医学实验室风险管理现状
- 二、风险管理技术与理论研究
- 三、心血管疾病检验的管理

**心血管疾病医疗纠纷特点及防范对策**

作者 佟朝霞

摘要 目的研究心血管疾病医疗纠纷的特点，为医疗机构及医务人员防范医疗纠纷提供参考。方法对某三级甲等医院近八年发生的434例涉及心血管专业疾病的医疗纠纷案例进行回顾性分析。结果心血管疾病纠纷易发于青壮年患者（185例，42.63%），患者转归集中致死、致残率高（296例，68.2%）。引发纠纷的主要原因是救治未达预期治疗效果、医患沟通欠缺、费用告知缺陷等。结论加强医疗质量管理、提高医务人员专业技术水平和风险意识、加强医患沟通能力是防范心血管疾病医疗纠纷的重要措施。

出版源 《中国病案》，2013(3):29-31

**医疗事故为美国第三大致死原因仅次于癌症和心脏病**

你一定听说过那些医院里发生的可怕事件，比如外科医生切除了身体错误的部分；做手术把病人弄错了；或者意外将医疗器械留在了病人身体里。最新一项研究称，医疗事故成了美国的第三大致死原因，仅次于心脏病和癌症。

2013年，《病人安全杂志》的报告问世，估计全美每年死于可预防的医疗事故的人数达到21万到44万之间。

ORIGINAL RESEARCH

25-Year summary of US malpractice claims from 1986 to 2010

1986-2010年美国职业医生数据库医疗纠纷数据分析

National Practitioner Data Bank

Table 1 Distribution of malpractice allegations and payments by primary allegation group (1986-2010)

Malpractice allegation group	n (%)	Mean, US\$	Median, US\$	Malpractice payments in US\$ millions (%)	SD in US\$ millions
Diagnosis related	100249 (28.6)	386849	213250	38781 (35.2)	0.56
Treatment related	95635 (27.2)	196960	58805	18836 (17.1)	0.42
Surgery related	91480 (24.2)	280153	130014	25816 (23.6)	0.47
Obstetrics related					1.10
Medication related					0.63
Anesthesia related	10525 (3)	4197.0	1687.0	4411 (4.0)	0.86
Monitoring related	7101 (2)	354131	149663	2514 (2.3)	0.77
Other miscellaneous	6929 (2)	176781	44708	1224 (1.1)	0.45
Equipment/product related	1872 (0.5)	128204	35718	239 (0.2)	0.28
Intravenous and blood-products related	1080 (0.3)	294011	127165	317 (0.3)	0.55
Behavioural health related	687 (0.1)	212494	65550	145 (0.1)	0.45
Total	350706 (100)	313813	133250	110055 (100)	0.59

**“diagnostic error”**



不合格标本 : 2-3 %  
 “张冠李戴”标本 : 5/10万  
 危急值漏报率 : 2-3 %

ISO 15189: 2012

4.14.6 风险管理

当检验结果影响患者安全时,实验室应评估工作过程和可能存在的问题对检验结果的影响,应修改过程以降低或消除识别出的风险,并将做出的决定和所采取的措施文件化。

**Risk management for patient safety in medical laboratory**

ISO15189:2003 ?  
 ISO15189:2007 ?

**IQCP**  
 INDIVIDUALIZED  
 QUALITY CONTROL  
 PLAN

个性化质量控制计划  
**DEVELOPING AN IQCP**  
 A STEP-BY-STEP GUIDE

**CDC**  
 U.S. Department of Health and Human Services

**CMS**  
 CENTER FOR MEDICARE & MEDICAID SERVICES

**美国从EQC 到IQCP**

- ◆2004年, 美国CMS 和CDC建立等效质量控制 (EQC) : 实施能产生等效质量检测的质控程序, 即只要实验室能满足一定的条件, 对稳健的检测系统降低QC要求。
- ◆2005年, CMS和CLSI合作, 起草了 EP- 23文件, 即“基于风险管理的实验室质量控制”
- ◆2014年—2015年美国CMS、CLIA开展IQCP培训计划
- ◆2016年起: 取消等效质量控制 (EQC) , 可以实施IQCP 或者满足CLIA QC的规定

**主要内容**

一、医学实验室风险管理现状

二、风险管理技术与理论研究

三、心血管疾病检验的管理

Risk management is defined as the systematic application of management policies, procedures, and practices to the tasks of analyzing, evaluating, controlling, and monitoring risk (ISO 14971).

风险管理: 系统地应用管理政策、程序和做法, 分析、评价、控制和监控风险。

目的: 是将可避免的风险、成本及损失最小化

理想: 以最少的资源化解最大的危机。

## 国际标准与CLSI文件

- ISO14971, Medical devices-Application of risk management to medical devices. (EP22-P)
- CLSI guideline EP18-A2, "Risk management techniques to identify and control error sources"
- CLSI guideline EP23-A, "Laboratory quality control based on risk management" (C24-A3)
- ISO/TS 22367:2008(E), Medical laboratories -Reduction of error through risk management and continual improvement
- ISO 31000, Risk management - Principle and guidelines (ISO 31010)

13

ISO/TC 210 – IEC/SC 62A JWG 1 N 297

### ISO/TC 210 – IEC/SC 62A JOINT WORKING GROUP 1 APPLICATION OF RISK MANAGEMENT TO MEDICAL DEVICES

Secretary: Wil Vargas  
Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI)  
4301 N Fairfax Dr, Suite 301  
Arlington, Virginia 22203-1633  
USA  
Telephone: +1 (703) 647-2779 Fax: +1 (703) 276-0793  
Email: WVargas@aami.org

### ISO 14971换版

Report of the meeting of  
ISO/TC 210 – IEC/SC 62A Joint Working Group (JWG) 1  
Application of risk management to medical devices

13-15 February 2017, Tel-Aviv, Israel

## FROM REPORTING ERRORS TO MANAGING CLINICAL RISK

**Risk = Occurrence x Severity**

$$R = O \times S$$

风险 = 事故频率 × 危害程度

15

Each failure mode was ranked on estimated frequency of occurrence (O), probability that the failure would remain undetected later in the process (D) and severity (S), each on a scale of 1-10. Human errors turned out to be the most common cause of failure modes. Failure risks were calculated by Risk Priority Numbers (RPNs)=O×D×S.

风险指数 = 事故频率 × 危害程度 × 不可探测度

$$RPN = O \times S \times D$$

16

## 风险管理过程

- 识别风险： 质量指标 统计分析（室内质控、室间质评）

识别风险： (hazard)

质量指标 统计分析（室内质控、室间质评）

管理评审 内部审核 投诉 不符合项



17

## 风险管理的研究方法

- 定性分析方法和定量分析方法—识别风险

- 定性分析方法

通过对事件进行调查研究，做出逻辑判断的过程。 (Control point 控制点)

- cTNI危急值漏报

- A、B患者错位，标本留取错误

18

## 风险管理的研究方法

### • 定量分析方法

采用系统论方法，将若干相互作用、相互依赖的风险因素组成一个系统，抽象成**理论模型**，运用**概率论和数理统计**等数学工具定量计算出**最优的风险管理方案**的方法。

19

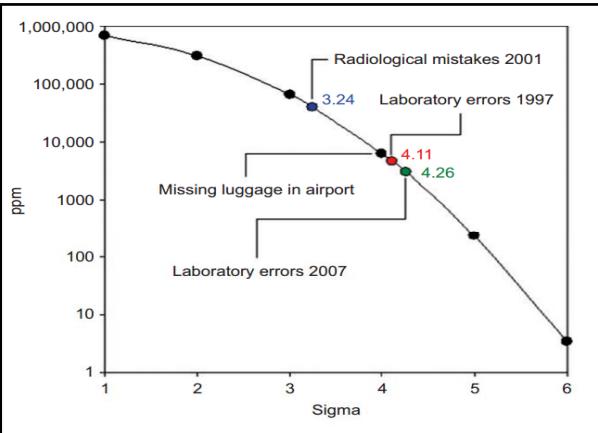


Figure 1 Six sigma metrics of laboratory errors.

## 两种分析模式—原因分析

### ➤ FTA (差错树分析模式)

--fault tree analysis  
(*up-down approach* 自上而下)

### ➤ FMEA (失效模式和影响分析)

-- Failure Modes and Effects Analysis  
(*bottom-up approach* 自下而上)

21

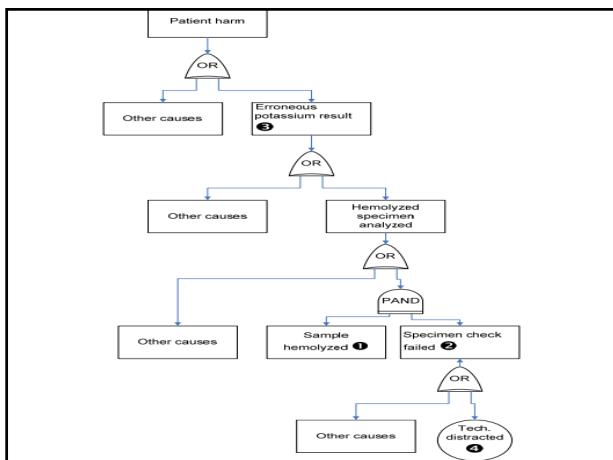
## FTA分析模式 --fault tree analysis

步骤	失误	结果	原因
Step	Failure Mode	Effect	Cause
临床	Acquire Sample	Sample hemolyzed ①	Erroneous potassium result ③
实验室	Check specimen	Specimen check failed ②	Technician distracted ④

Figure 2. Fault Tree Segment

(*up-down approach* 自上而下)

22



## 围绕FMEA (失效模式和影响分析) 的结构图

### Failure Modes and Effects Analysis (*bottom-up approach* 自下而上)

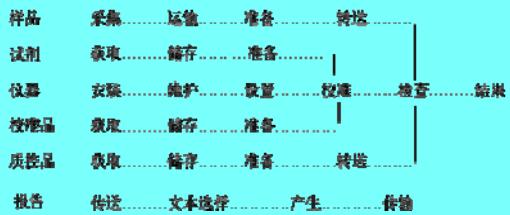
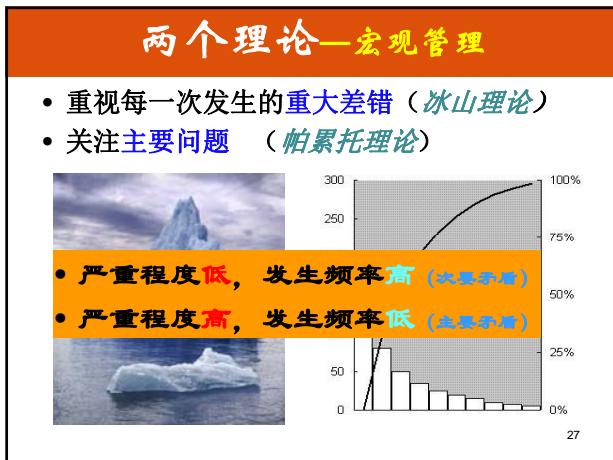
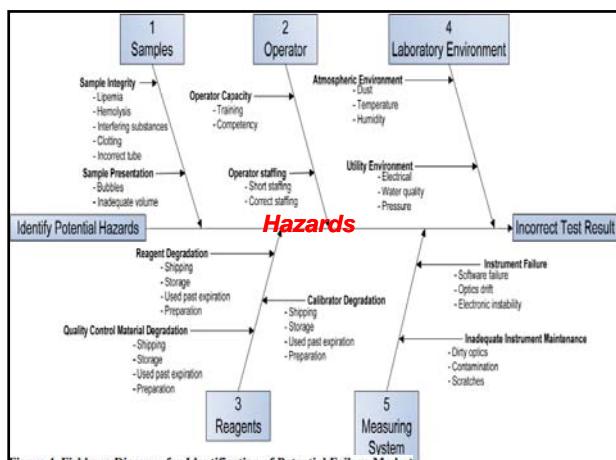


Figure A.1 — Example of process map in a medical laboratory  
图A.1 医学实验室处理流程图

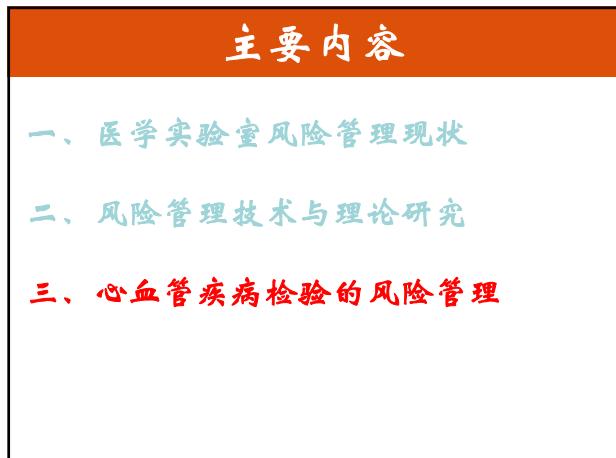
24



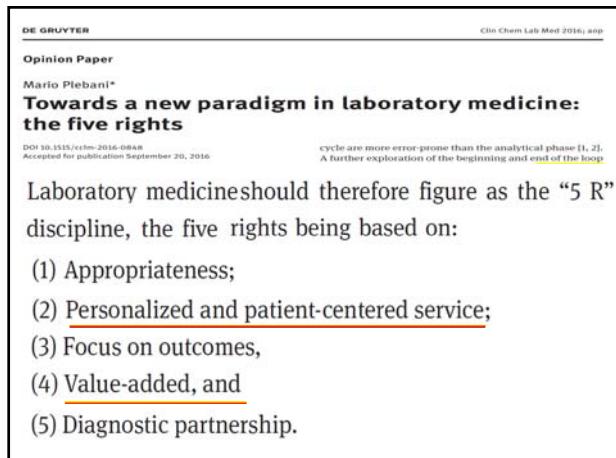
25

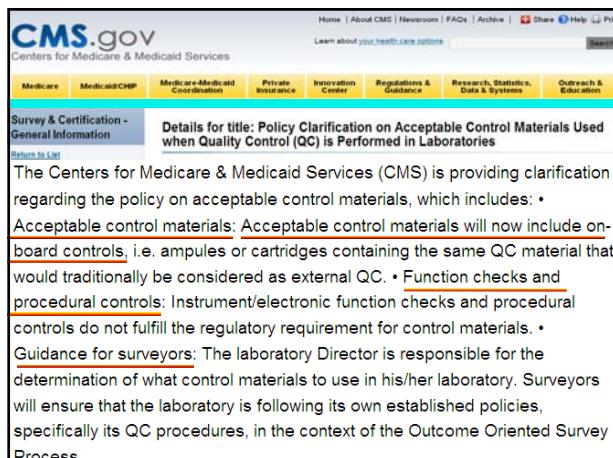
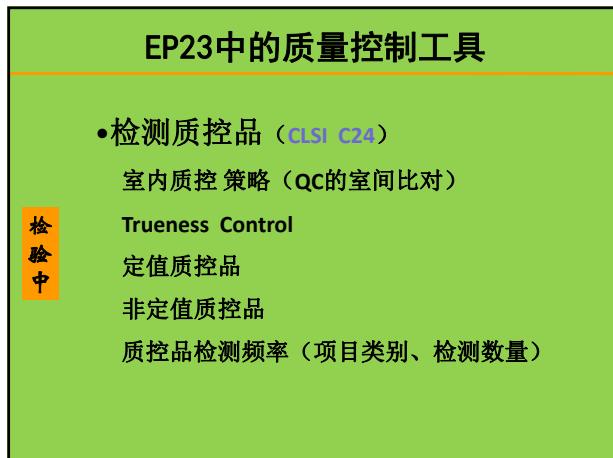
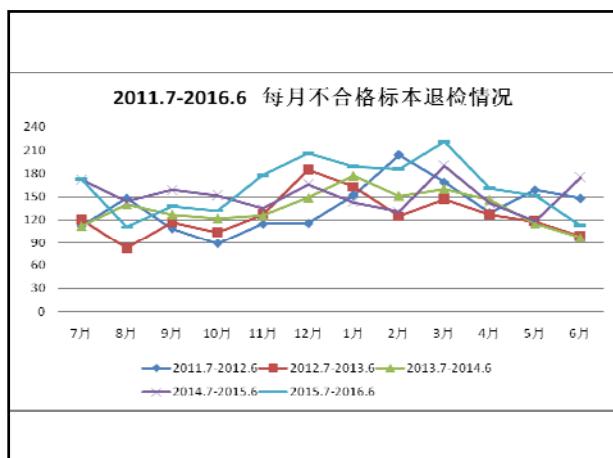
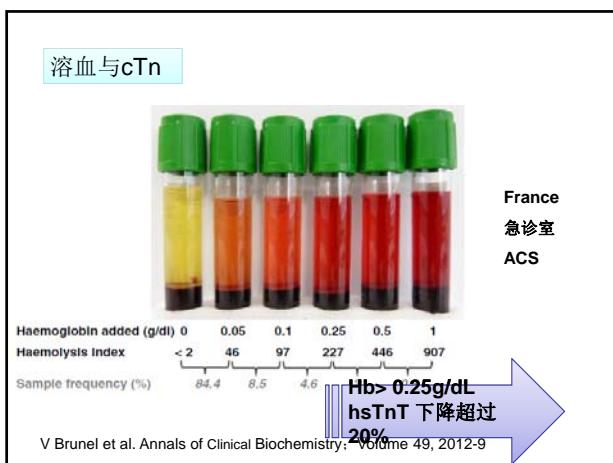


27



134





## 应用患者结果的质控技术

复检患者标本 (减少基质效应)

监控患者结果的总体分布 (减少基质效应、系统误差)

识别不可能的数值 (Implausible Values)

Delta Check (基于LIS)

结果之间的相关性 (内分泌检测)

**Evaluating laboratory key performance using quality indicators in Alexandria University Hospital Clinical Chemistry Laboratories**  
Mostafa M. Rizk<sup>a</sup>, Adel Zaki<sup>b</sup>, Nermine Hossam<sup>a</sup> and Yasmin Aboul-Ela<sup>a</sup>

Parameter	Phase I			Phase II			Total error
	BIAS	SD	Sigma	BIAS	SD	Sigma	
Albumin	0.05	0.06	5.38	0.08	0.07	3.76	0.35
T. Bil	0.2	0.14	1.42	0.08	0.11	2.83	0.4
Calcium	0.22	0.26	2.96	0.11	0.21	4.24	1
Chloride	1.96	2.53	1	0.57	1.39	2.83	4.5
Cholesterol	11.27	3.71	2.38	3.6	3.95	4.15	20
CK	30.77	4.41	6.63	6	5.16	10.47	60
LDH	30.33	12.91	2.3	11.33	13.04	3.73	60
<3	Problem test						
3-6	Suitable for purpose						
>6	World class						

**Sigma Scale = (%TEa-%Bias)/%CV**

## 室内质控

结合室内质控、PT/室间比对结果系统评价定量检测项目的Sigma值:

$$\text{Sigma Scale} = (\%TEa - \%Bias) / \%CV$$

<3	Problem test
3-6	Suitable for purpose
>6	World class

## 室内质控、室间质评总结表 (2016年8月、9月)

项目	靶值	CV% (≤10%)	Bias% (≤15%)	TEa%	sigma	QGI
MYO	84	4.16	16.60	30	3.22	2.66
	28	5.22	18.00	30	2.29	2.30
CTNT	0.58	5.74	-6.06	30	4.17	✓
	0.13	4.80	4.10	30	5.39	✓
BNP	180	5.41	-2.96	30	5.00	✓
	102	5.83	4.37	30	4.40	✓
NT-proBNP	300	5.02	-2.60	30	5.46	✓
	67	5.11	-3.42	30	5.20	✓
CK-MB	50	8.44	-4.63	30	3.00	0.37
	20	9.69	-5.33	30	2.54	0.37

40

## 分析性能未达到3σ的主要原因

质量目标指数 ( quality goal index QGI )

$$QGI = \text{Bias} / (1.5 \times CV)$$

QGI	主要原因
< 0.8	精密度
0.8 ~ 1.2	精密度 + 正确度
> 1.2	正确度

## 室内质控、室间质评总结表 (2016年11月、12月)

项目	靶值	CV% (≤10%)	Bias% (≤15%)	TEa%	sigma	QGI
MYO	84	5.16	8.60	30	4.14	✓
	28	6.22	7.00	30	3.69	✓
CK-MB	50	6.44	3.63	30	4.09	✓
	20	5.69	4.33	30	4.51	✓

Figure 1 shows the Westgard Sigma Rules for 2 levels of control materials.

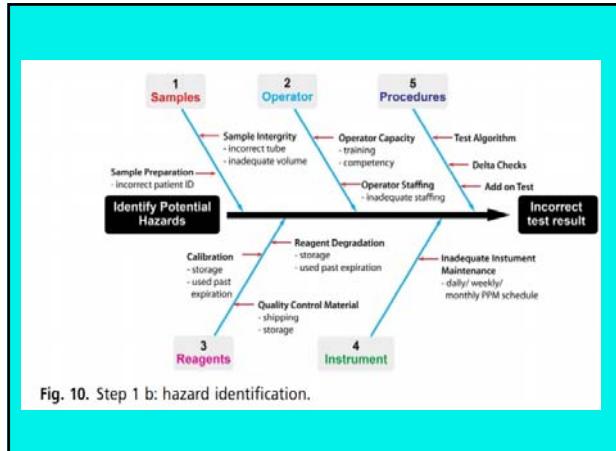
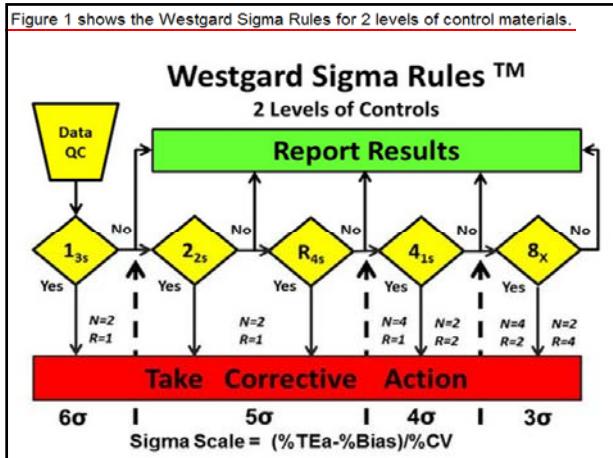


Fig. 10. Step 1 b: hazard identification.

	Targeted failure mode	Cause of hazard	S (Severity of harm)	P (Probability of harm)	D (Detectability)	Hazard score	Risk acceptability
1	<b>Samples</b>	1. Incorrect tube 2. Inadequate volume 3. Incorrect patient ID	1 1 4	4 4 3	3 2 2	12 12 24	A A U
2	<b>Operator</b>	<b>1. Lack of Training &amp; Competency</b> 2. Incorrect and inadequate staffing	3	4	3	36	U
3	<b>Reagent</b>	1. Reagent and control degradation 2. QC material	2 2	4 3	2 3	16 18	A A
4	<b>Instrument</b>	<b>1. IQC</b> 2. Instrument failure 3. Inadequate instrument	3 1 3	5 3 3	3 1 1	45 3 9	U A A
5	<b>Procedure</b>	<b>1. Test algorithm</b> 2. Delta check	2 2	4 5	3 1	24 10	U A

Fig. 11. Steps 2 and 3: risk estimation and evaluation.

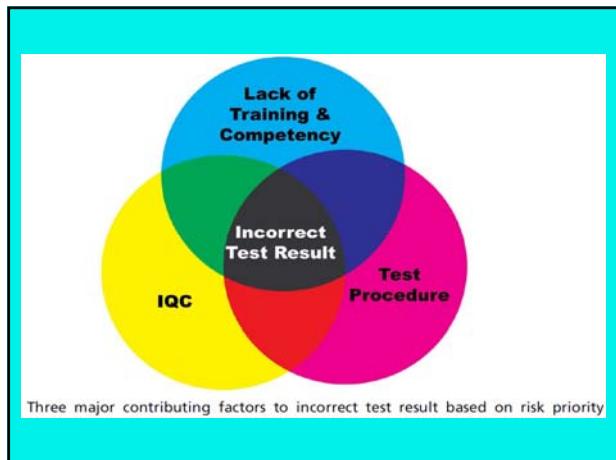


Table 2 Steps 4 and 5: risk control and implementation			
Hazard	Cause of Hazard	Control Plan	Measurand
1. Operator	Lack of training & competency	1. Gap analysis 2. Individual internal & external training plan 3. Training policy	1. CME hours 2. Competency scoring 3. Incident report 4. External audit compliance 5. Internal customers' satisfaction
2. Instrument	IQC (chemistry)	1. AQC Strategy	1. Sigma metric 2. External quality assessment performance
3. Procedure	Test algorithm (HIV)	1. Revised test algorithm 2. Reflex test for positive case	Incorrect reported HIV test result

Abbreviations: AQC, analytical quality control; CME, continuing medical education; HIV, human



中华检验医学杂志 2016 年 7 月第 39 卷第 7 期 Chin J Lab Med, July 2016, Vol. 39, No. 7

· 指南与共识 ·

## 医学检验危急值报告程序规范化专家共识

中华医学学会检验医学分会临床实验室管理学组

**执笔:**王培昌(首都医科大学宣武医院),沈立松(上海交通大学附属新华医院),潘柏申(复旦大学中山医院),郝晓柯(第四军医大学附属第一医院),尚红(中国医科大学附属第一医院)

中华医学学会检验医学分会临床实验室管理学组全体委员(按姓氏笔画):组长:沈立松;副组长:王华梁、王培昌、李艳、沈佐君;委员:万海英、尹一兵、王文杰、王青、王前、申子瑜、李永军、孙成铭、刘勇、纪玲、李海霞、吴文苑、张军力、张会英、张炳峰、张健、陈葳、应斌武、苏海翔、范列英、周洲、杨曦明、杨正林、赵克斌、郭健、郝晓柯、郭晓临、胡敏、黄山、符生苗、梁红萍、黄艳春、鲁辛辛、曹水彤、廖璞、潘柏申)

**Mayo Clinic**  
**梅奥诊所**

## Critical Values and Semi-Urgent Results

**Critical Values / Critical Results**

Document	Last Update
Critical Values/Critical Results Policy	2013-01-09
Critical Values/Critical Results List	2015-08-24

**危急值**

**Semi-Urgent Results**

Document	Last Update
Semi-Urgent Results Policy	2015-07-02
Semi-Urgent Results List	2014-08-14

**次紧急结果**

**MGH CLINICAL LABORATORY CALLBACK LIST**

**麻省总医院**

Critical test results will be communicated to a licensed caregiver within 30 minutes from the time the result is available in the laboratory. Critical values that are reported to a non-licensed caregiver will be communicated to a licensed caregiver as rapidly as possible.

**危急值结果30min内报告授权的医务人员**

Courtesy callbacks/E-mails are made in accordance with individual laboratory policy in an effort to improve clinical communication.

Approved by the MGH Medical Policy Committee: 04/2015

电话/邮件联系临床的制度各自实验室制定

**检验危急值在急危重病临床应用的专家共识 (成人)**

**检验危急值在急危重病临床应用的专家共识组**

**42项 + 法定传染病**

项目类型	专业	项目	卫生计生委 (患者安全目标)	原卫生部临床 检验中心(2011)	CAP (2007)	CAP (2002)
定量项目 血液学	血液学	白细胞 ( $10^9 L^{-1}$ )	必要	2 30	2 30	2 30
		*血红蛋白 (g/L)	必要	50 200	70 200	70 200
		红细胞 ( $10^{12} L^{-1}$ )	必要	2.0 6.6		
		红细胞压积 (L/L)			0.2 0.6	
		血小板 ( $10^9 L^{-1}$ )	必要		31 999	40 999
		*凝血酶原时间 (s)	必要	8 30	9 30	
		*部分活化凝血活酶时间 (s)	必要	20 75	18 90	19 78
		*纤维蛋白原 (g/L)	必要	1.00 8.00		1.00 8.00
		*D-二聚体			3.8 6.2	2.9 6.0
		乳酸 (mmol/L)			1.5 2.5	1.5 2.5
肌酐 (mmol/L)	必要	80 120	80 120	80 120		
尿素 (mmol/L)	必要	3.60 5.50	3.32 3.24	3.30 3.25		
*尿蛋白 (mmol/L)	必要		3.75 5.50	3.50 5.50		

注: \*项目代表共识组推荐的核心项目, 其余为略高的推荐项目; ①卫生计生委《患者安全目标》要求开展的项目; ②原卫生部临床检验中心 2011 年调查了 600 家临床实验室的结果; ③CAP 2007 年调查了 163 家临床实验室的结果; ④CAP 2002 年调查了 623 家临床实验室的结果

**表1 危急值项目和报告界限**

项目类型	专业	项目	卫生计生委 (患者安全目标)	原卫生部临床 检验中心(2011)	CAP (2007)	CAP (2002)
定量项目 血液学	血液学	白细胞 ( $10^9 L^{-1}$ )	必要	2 30	2 30	2 30
		*血红蛋白 (g/L)	必要	50 200	70 200	70 200
		红细胞 ( $10^{12} L^{-1}$ )	必要	2.0 6.6		
		红细胞压积 (L/L)			0.2 0.6	
		血小板 ( $10^9 L^{-1}$ )	必要		31 999	40 999
		*凝血酶原时间 (s)	必要	8 30	9 30	
		*部分活化凝血活酶时间 (s)	必要	20 75	18 90	19 78
		*纤维蛋白原 (g/L)	必要	1.00 8.00		1.00 8.00
		*D-二聚体			3.8 6.2	2.9 6.0
		乳酸 (mmol/L)			1.5 2.5	1.5 2.5
肌酐 (mmol/L)	必要	80 120	80 120	80 120		
尿素 (mmol/L)	必要	3.60 5.50	3.32 3.24	3.30 3.25		
*尿蛋白 (mmol/L)	必要		3.75 5.50	3.50 5.50		

注: \*项目代表共识组推荐的核心项目, 其余为略高的推荐项目; ①卫生计生委《患者安全目标》要求开展的项目; ②原卫生部临床检验中心 2011 年调查了 600 家临床实验室的结果; ③CAP 2007 年调查了 163 家临床实验室的结果; ④CAP 2002 年调查了 623 家临床实验室的结果

## 临床检验项目分级管理

**一级:危急值 (Critical Value) 项目 (核心项目: 22项)**  
(MYO CTN/T BNP Ca K Na 血气 )

**二级:次紧急 (Semi-Urgent Results) 项目 (核心项目: 20项)**  
(CK-MB )

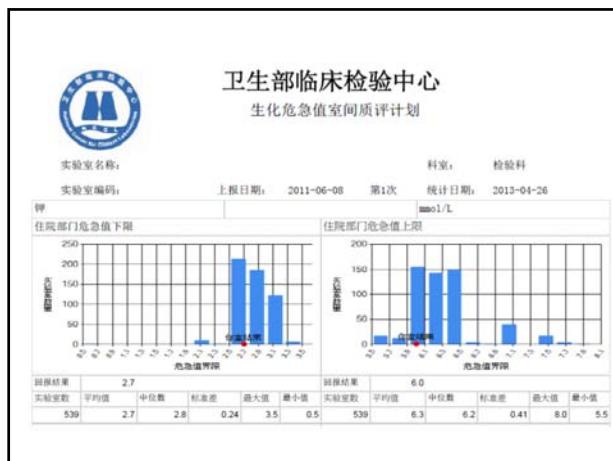
**三级:法定传染病项目 (甲类2+乙类26+丙类11)**

**四级:临床路径 (诊疗指南、专家共识) 项目**

**五级:医学决定水平项目 (Medical Decision Levels)**

**六级:其他**

		基于检验项目的风险分级					
可能性等级	不可能	几乎不	很少发生	偶尔发生	可能发生	经常发生	
严重程度等级							
其他	IV	IV	IV	IV	IV	III	
医学决定水平	IV	IV	III	III	III	II	
临床路径	IV	III	III	II	II	II	
法定传染病	IV	III	II	II	II	I	
次紧急	IV	III	II	II	I	I	
危急值	III	II	II	I	I	I	



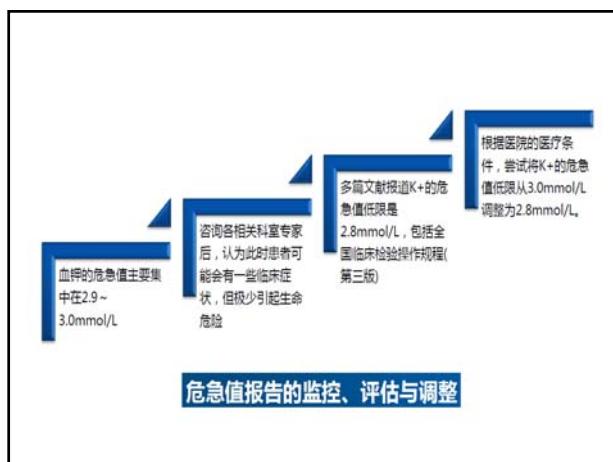
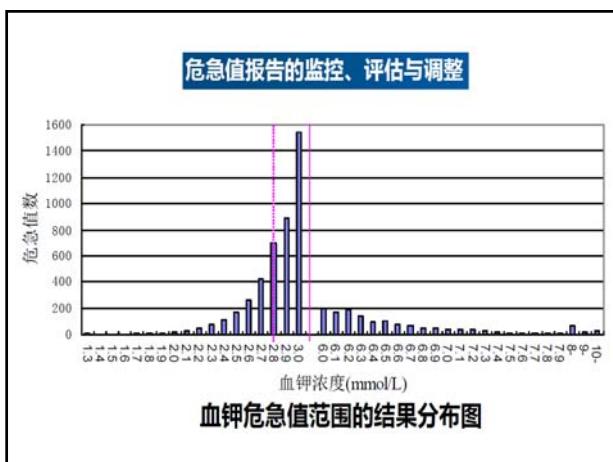
卫生部临床检验中心  
2015年临床检验危急值报告及时率调查质量控制指标成绩回报(生化专业)

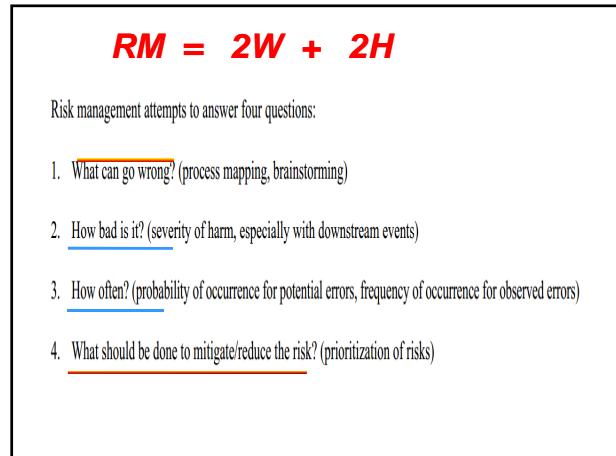
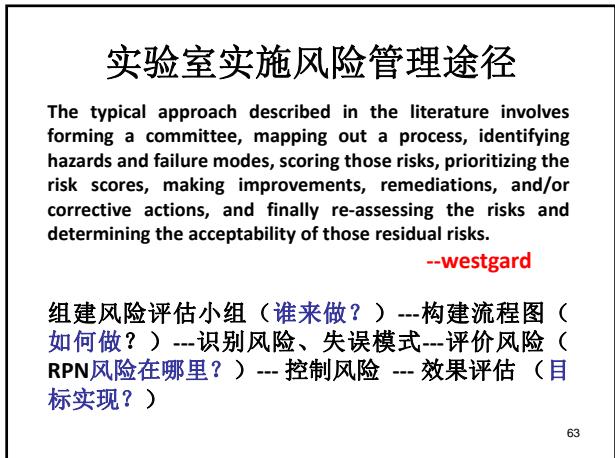
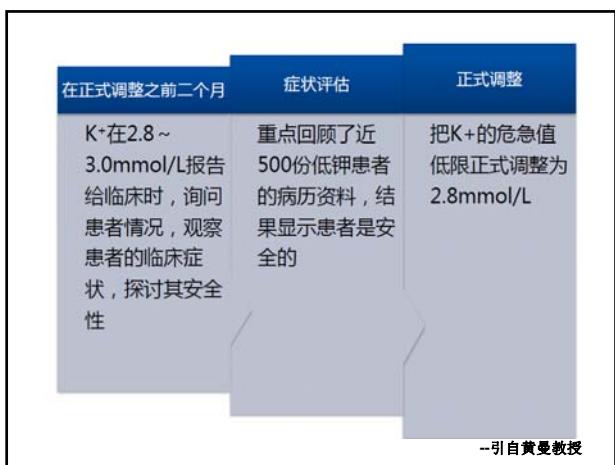
生化危急值下限分布

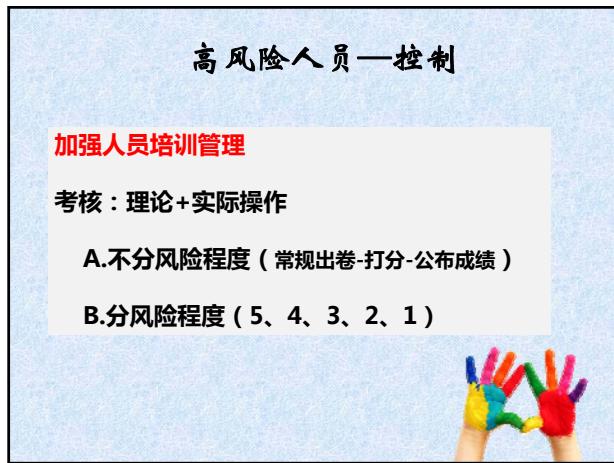
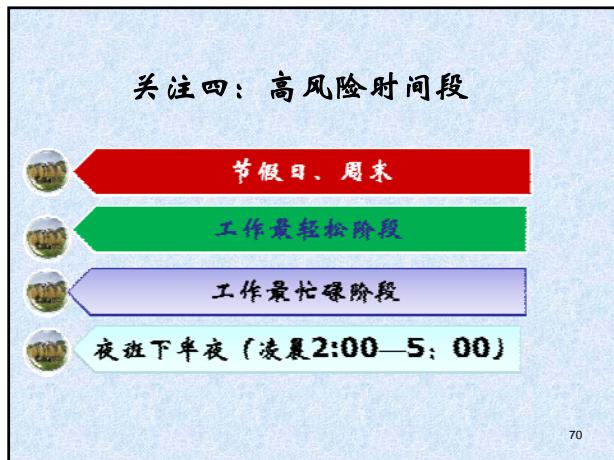
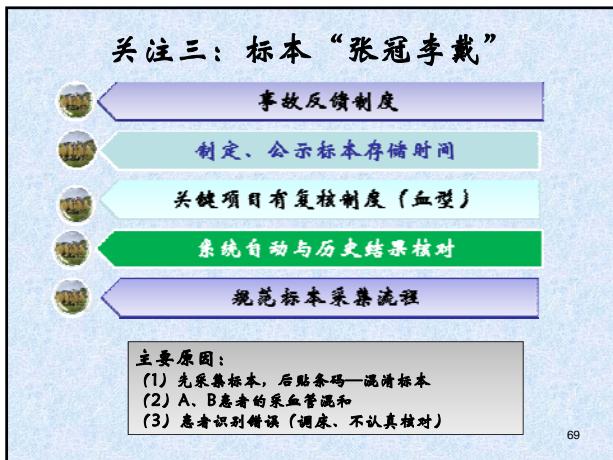
项目	住院		门诊		急诊		
	N	中位数 (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	N	中位数 (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	N	中位数 (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	
钾(mmol/L)	942	2.80(2.50, 2.80)	695	2.80(2.50, 2.80)	690	2.80(2.50, 2.80)	
钠(mmol/L)	814	120.00(120.00, 120.00)	635	120.00(120.00, 120.00)	641	120.00(120.00, 120.00)	
氯(mmol/L)	391	80.00(80.00, 80.00)	297	80.00(80.00, 80.00)	301	80.00(80.00, 80.00)	
钙(mmol/L)	756	1.60(1.50, 1.75)	586	1.60(1.50, 1.75)	581	1.60(1.50, 1.75)	
镁(mmol/L)	106	0.50(0.40, 0.60)	74	0.50(0.40, 0.60)	70	0.50(0.40, 0.60)	
血糖(mmol/L)	858	2.50(2.20, 2.80)	679	2.50(2.20, 2.80)	671	2.50(2.20, 2.80)	

生化危急值上限分布

项目	住院		门诊		急诊	
	N	中位数 (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	N	中位数 (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	N	中位数 (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )
钾(mmol/L)	943	6.20(6.00, 6.50)	695	6.20(6.00, 6.50)	691	6.20(6.00, 6.50)
钠(mmol/L)	811	160.00(160.00, 160.00)	631	160.00(160.00, 160.00)	637	160.00(160.00, 160.00)
氯(mmol/L)	388	120.00(120.00, 125.00)	295	120.00(120.00, 125.00)	300	120.00(120.00, 125.00)
钙(mmol/L)	747	3.50(3.40, 3.50)	581	3.50(3.40, 3.50)	577	3.50(3.38, 3.50)
肌酸激酶-MB(ug/L)	180	75.00(30.00, 142.50)	134	75.00(30.00, 100.00)	128	75.00(25.00, 100.00)
肌红蛋白(ug/L)	91	110.00(100.00, 300.00)	75	110.00(107.00, 300.00)	76	110.00(102.00, 300.00)
肌钙蛋白I(ug/L)	306	0.50(0.28, 1.50)	248	0.50(0.16, 1.50)	257	0.50(0.16, 1.50)
肌钙蛋白T(ug/L)	102	0.50(0.10, 25.00)	81	0.50(0.10, 25.00)	85	0.50(0.10, 10.00)
NT-proBNP(ng/L)	65	2,000.00(900.00, 5,000.00)	54	1,750.00(500.00, 5,000.00)	57	1,800.00(500.00, 5,000.00)







**关注六：高风险科室**

**1. ICU、药学部、检验科组建学术活动小组**

**2. 急诊科、检验科精益管理小组：降低患者折返率**

**3. 呼吸科、检验科精益管理小组：降低痰液留取差错率**

**急诊**

**广东省中医院 血气分析报告**

地址:广东省广州市番禺区大学城内环西路 电话:(020)39318321 邮编:510006

姓 名:  科室床号:急诊 诊疗卡号:638995008 流水编号:32

性 别:女 报告送往: 条码号: 150726637 标本类型:动脉血

年 龄:21岁1月14天 体检单位: 申请医生:

检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
血浆酸碱度(pHTC)	7.251	+	7.350 ~ 7.450	电极法
血浆二氧化碳分压(PCO2TC)	39.4	mmHg	35.0 ~ 45.0	电极法
血氧分压(Po2TC)	200.0	mmHg	80.0 ~ 100.0	电极法
细胞外剩余碱(EE(ecf))	-17.7	mmol/L	-3.0 ~ 3.0	计算法
全血剩余碱(BE-b)	-17.5	mmol/L	-3.0 ~ 3.0	计算法
氨基化血红蛋白(Hb02)	9.5	1	94.0 ~ 97.0	比色法
还原血红蛋白(Hb01)	0.7	1	0.0 ~ 5.0	比色法
高铁血红蛋白(MetHb)	89.7	1	0.0 ~ 1.5	比色法
氨基化血红蛋白(Hb02A)	1.5	1	0.0 ~ 1.5	比色法
总二氧化碳(ctCO2)	8.9	1	24.0 ~ 32.0	计算法
实际碳酸氢根(Ab)	8.3	1	21.4 ~ 27.3	计算法
肺泡氧分压(A)	631.9	mmHg		计算法
肺泡-动脉氧分压差(A-aDO2)	431.9	mmHg		计算法
比值(a/A)	31.7	1		计算法

CTNI 持续增高: 1.01 2.41 5.04 6.74 8.42 参考区间 (0—0.04)

接收时间:2015-03-17 16:43 报告时间:2015-03-17 16:59

**急诊**

**广东省中医院 血气分析报告**

地址:广东省广州市番禺区大学城内环西路 电话:(020)39318321 邮编:510006

姓 名:  科室床号:急诊 诊疗卡号:638995006 流水编号:33

性 别:女 报告送往: 条码号: 150726830 标本类型:动脉血

年 龄:21岁1月14天 体检单位: 申请医生:

检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
血浆酸碱度(pHTC)	7.350	1	7.350 ~ 7.450	电极法
血浆二氧化碳分压(PCO2TC)	26.7	mmHg	35.0 ~ 45.0	电极法
血氧分压(Po2TC)	336.0	mmHg	80.0 ~ 100.0	电极法
细胞外剩余碱(EE(ecf))	-10.9	mmol/L	-3.0 ~ 3.0	计算法
全血剩余碱(BE-b)	-10.0	mmol/L	-3.0 ~ 3.0	计算法
血氧饱和度(SaO2)	98.8	1	91.9 ~ 99.0	计算法
氧含量(CtO2)	94.0	1	91.9 ~ 99.0	计算法
氨基化血红蛋白(Hb02)	94.0	1	94.0 ~ 97.0	比色法
还原血红蛋白(Hb01)	0.0	1	0.0 ~ 5.0	比色法
高铁血红蛋白(MetHb)	88.1	1	0.0 ~ 1.5	比色法
氨基化血红蛋白(Hb02A)	1.1	1	0.0 ~ 1.5	比色法
总二氧化碳(ctCO2)	14.6	1	24.0 ~ 32.0	计算法
标准碳酸氢根(SB)	16.5	1	21.3 ~ 24.8	计算法
实际碳酸氢根(Ab)	13.8	1	21.4 ~ 27.3	计算法
肺泡氧分压(A)	106.6	mmHg		计算法
比值(a/A)	314.6	1		计算法

采集时间:2015-03-17 17:39 接收时间:2015-03-17 17:41 报告时间:2015-03-17 17:59

检 验 者:龙一飞 批 准 者:龙一飞 检测仪器:大学城ABL820血气分析仪

**急诊**

**广东省中医院 血气分析报告**

地址:广东省广州市番禺区大学城内环西路 电话:(020)39318321 邮编:510006

姓 名:  科室床号:大学城ICU-13 诊疗卡号:3060483 流水编号:45

性 别:女 报告送往: 条码号: 150727625 标本类型:动脉血

年 龄:21岁1月14天 体检单位: 申请医生:黄月虹

检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
血浆酸碱度(pHTC)	7.481	1	7.350 ~ 7.450	电极法
血浆二氧化碳分压(PCO2TC)	30.7	1	35.0 ~ 45.0	电极法
血氧分压(Po2TC)	286.0	1	80.0 ~ 100.0	电极法
细胞外剩余碱(EE(ecf))	-0.5	mmol/L	-3.0 ~ 3.0	计算法
全血剩余碱(BE-b)	0.0	mmol/L	-3.0 ~ 3.0	计算法
血氧饱和度(SaO2)	99.7	1	91.9 ~ 99.0	计算法
氧含量(CtO2)	5.6	1	91.9 ~ 99.0	计算法
氨基化血红蛋白(Hb02)	85.8	1	94.0 ~ 97.0	比色法
还原血红蛋白(Hb01)	0.3	1	0.0 ~ 5.0	比色法
高铁血红蛋白(MetHb)	13.4	1	0.0 ~ 1.5	比色法
氨基化血红蛋白(Hb02A)	0.5	1	0.0 ~ 1.5	比色法
总二氧化碳(ctCO2)	23.6	1	24.0 ~ 32.0	计算法
标准碳酸氢根(SB)	24.5	1	21.3 ~ 24.8	计算法
实际碳酸氢根(Ab)	22.6	1	21.4 ~ 27.3	计算法
肺泡氧分压(A)	621.9	mmHg		计算法
肺泡-动脉氧分压差(A-aDO2)	335.5	mmHg		计算法
比值(a/A)	46.1	1		计算法

**关注七：高风险设备**

77

**ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH FALSE GLUCOSE READINGS**

- POCT measurement** of glucose using glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GPD-PQQ 吡咯喹啉醌) tests strips.
- 82 reports, 16 (20%) associated with death; 46 (56%) with severe hypoglycemia, and 12 (15%) with nonsevere hypoglycemia (低糖血症).
- 14.7% in outpatients. Agents most commonly associated with AEs were icodextrin-containing peritoneal dialysate and maltose-containing intravenous immunoglobulin. (麦芽糖)

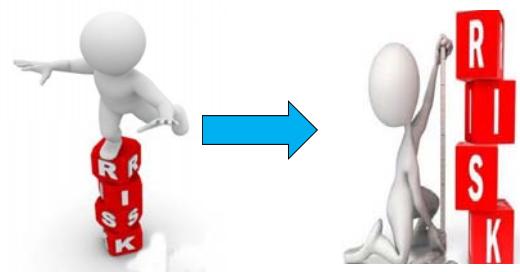
*From: Maria Pichani*

78

### 思考一：风险管理过程



### 思考二：风险管理效果



## 总结

- ◆ 风险管理：预防重大差错事故的发生  
不要因为走得太远，忘记了当初为什么要出发
- ◆ 质量方针  $\leftrightarrow$  质量目标  $\leftrightarrow$  质量指标  
融入质量管理体系，形成IQCP，持续改进
- ◆ 提升检验价值（value-added）  
从医学检验，走向检验医学
- ◆ 以患者为中心（patient-centered）  
既要志存高远，又要脚踏实地

81

感谢聆听！



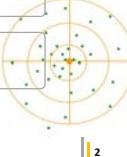
广州中医药大学 广东省中医院  
GUANGZHOU UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE GUANGZHOU PROVINCIAL HOSPITAL OF CHINESE MEDICINE

## 心血管疾病检验项目室内质控 失控的处理与案例分析

广东省中医院检验医学部  
何敏  
2017-5-11

### 目录 CONTENTS

- 1 背景知识
- 2 室内质控设计
- 3 室内质控失控处理
- 4 案例分析



### 室内质量控制(IQC)目的

- 由实验室人员，采取一定的方法和步骤，连续评价本实验室工作的可靠性程度，旨在监测和控制本实验室工作的精密度，提高本室常规工作中批内、批间样本检验的一致性，以确定测定结果是否可靠、可否发出报告的一项工作。
- 可概括为：  
 1.执行者 (Who)：实验室技术人员；  
 2.目的 (Why)：①监测实验室测定的精密度（重复性）；②提高常规检测结果一致性（质量的持续改进）；③决定了当批测定的有效性，报告可否发出。是对实验室测定的即时性评价。

### 室内质控的内容

- 人：内部、外部……
- 机：主要设备、辅助设备……
- 料：试剂、校准品、水、洗液……
- 法：测量程序、实验室运行的各种程序……
- 环：与测量相关的所有环境，包含样本采集、运输、存储、测量时的全部条件如电压、温度、湿度、光照、磁场、噪声等

### 2 室内质控设计

- 确定质量目标
- 质控品的选择
- 质控范围的建立
- 室内质控图的设计和评价

### 室内质控设计



James O. Westgard

- 只在理论上研究和追求采用数学的方式去完善某个观点的完整性，不重视如何将各个观点与临床实验室每天的检验工作相结合
- 不能无休止地探讨质量标准模式，而是要真正与临床实践相结合

制定的允许差误差，要反映临床应用的要求，也不超过实验室所能达到的技术水平，还要考虑成本

## 确定质量目标

### • 模式1：基于分析性能对临床后果的影响

- 工作组专家认为以临床后果的影响为依据的做法是设定质量指标的“金标准”
- 只适用于对临床后果影响密切的项目，项目数少
- 易受到实际使用的检测方法、研究人群和医疗环境等近期检测质量和结果的影响

Clin Chem Lab Med 2015; 53(6): 833–835 7

## 确定质量目标

### • 模式2：基于测量对象的生物学变异

- EFLM生物学变异工作组对生物学变异文献进行了标准化评估，同时发布了标准化评估规范  
<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>  
*(Future updates of this database will be handled by the EFLM)*

### • 模式3：基于现有的技术水平

- 规定特定百分数实验室所达到的分析性能

Clin Chem Lab Med 2015; 53(6): 833–835 8

## 质控品的选择

### • 定义

专门用于质量控制目的的标本或溶液 (IFCC)



### • 要求

---**基质**：模拟患者血清，人血清基质为佳，无传染性，

材料与校准品材料不同（建议生产厂家与校准品不同）

---**稳定性**：稳定性好，瓶间变异小，冻干品复溶后稳定性好

J Clin Pathol 2013;66:1027–1032. 9

## 质控品的选择

### • 分析物水平：推荐至少检测两个水平 (C24-A3)

### • 分析物浓度：覆盖参考区间与医学决定水平。



◦ 预处理要求：与患者标本的处理一致

◦ 互通性：不做要求，若有，注意预处理对互通性的影响

◦ 定值/非定值：不做要求，定值为预期范围，不能将其认为是控制均值

J Clin Pathol 2013;66:1027–1032. 10

## 质控范围的建立

### • 设置室内质控范围

- 各实验室自己确定每个批号内每个项目的均值与标准差

### • 确定室内质控范围

- 数据的累积过程中不需要剔除失控数据（离群值除外）

- 累积值范围要在各项目的质量目标范围内

CLSI C24-A3 11

## 新批号质控品均值和标准差的建立

### • 新批号均值

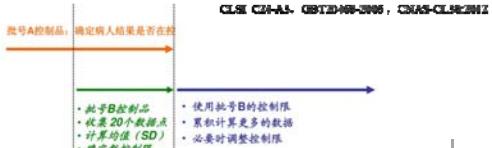
➤ 新批号质控品与现用质控品平行检测，最好20天检测20个数据，至少

5天内，每天不少于4次重复检测

➤ C24-A3：干粉质控品建议20瓶，液体质控品可减少

➤ GBT20468-2006：20瓶，未区分干粉与液体

➤ CNAS-CL38:2012：可参照GBT20468-2006执行，20个以上的数据



12

## 新批号质控品均值和标准差的建立

### • 新批号标准差

➤ 若相当长的时间内操作稳定，有大量质控数据，则确定的标准差评估值可用于新批号，但需定期评估。否则需重新估计

### • 累积值

- 将较短时间内质控数据累积起来（例如，6个月）
- 确保累积周期内数据具有代表性和随机性，包括再次校准，试剂批号与校准品批号的更换，保养周期和环境因素的影响等
- 确保累积周期内测量结果稳定，无持续下降或上升的改变

CLSI C24-A3 13

## 质控图的绘制

5.6.2.1 应制定室内质量控制程序，可参照 GB/T20468-2006《临床实验室定量测定室内质量控制指南》，内容包括：

(a) 使用恰当的质控规则，检查随机误差和系统误差；

(b) 质控物的类型、浓度和检测频率；

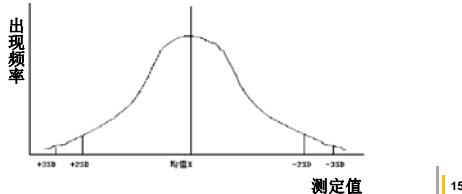
(c) 应通过实验室实际检测，确定精密度质控物的均值和标准差；更换质控物批号时，应新旧批号平行测定，获得 20 个以上数据后，重新确定新批号质控物的均值。

5.6.2.3 绘制室内质控图，可使用 Levey-Jennings 质控图和（或）Z 分数图。质控图应包括质控结果、质控物名称、浓度、批号和有效期、质控图的中心线和控制界线、分析仪器名称和唯一标识、方法学名称、检验项目名称、试剂和校准物批号、每个数据点的日期和时间、干预行为的记录、质控人员及审核人员的签字。

CNAS-CL38:2012 14

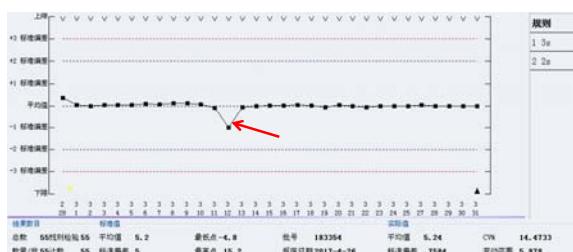
## Levey-Jennings 质控图方法

◆ 基本的统计学含义：稳定条件下，在20个IQC结果中不应有多个1个结果超过2SD（95.5%可信限）限值；在1000个测定结果中超过3SD（99.7%可信限）的结果不多于3个。如以±3s为失控限，假失控的概率为0.3%。



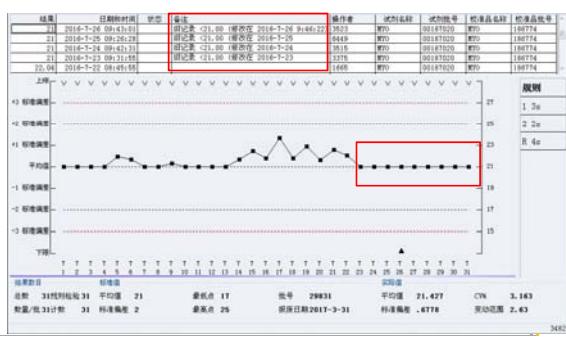
15

### 错误示范1：SD设置过大



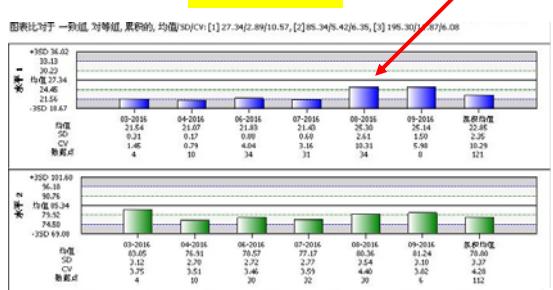
16

### 错误示范2：校准曲线不合适导致质控值低于检测下限。



## 质量持续改进

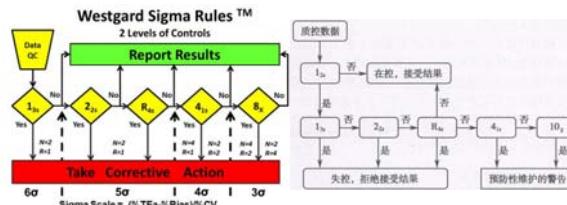
### 校准后



18

## 室内质控图的设计和评价

功效函数图, 质控方法选择和设表, 操作过程规范图, Sigma-metrics工具图



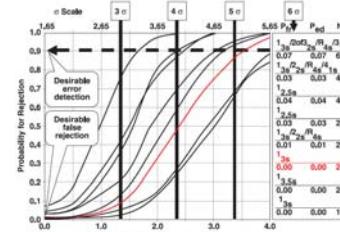
<http://www.westgard.com/westgard-sigma-rules.htm> 19

## The Quality of Laboratory Testing Today

An Assessment of  $\sigma$  Metrics for Analytic Quality Using Performance Data From Proficiency Testing Surveys and the CLIA Criteria for Acceptable Performance

James O. Westgard, PhD,<sup>1,2</sup> and Sten A. Westgard, MS<sup>2</sup>

DOI: 10.1007/s00142-012-0729-6



$$\Delta SE_{sys} = [ ( TE_{sys} - Bias_{mean} ) / s_{mean} ] - z$$

Sigma SQC Selection Tool for two levels of controls

## IQC的设计和评价

20

3

## 室内质控失控处理

21

## 室内质控失控处理

失控处理 = 技能 + 态度

### ✓ 技能

依赖于检验人员的基础知识、技术和经验

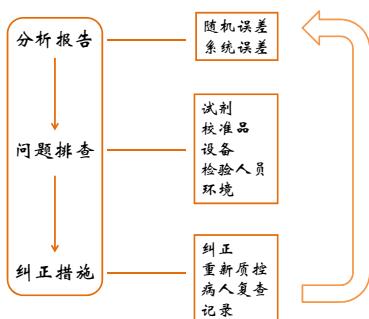
### ✓ 态度

检验人员要在迟缓发出紧急检验报告的压力下, 有着对患者负责的强烈责任感去重做患者标本, 满怀信心去解决质量问题

——《ISO15189实验室认可系列培训讲座》牛广华著

22

## 失控处理流程



避免同样的问题再次出现!

23

What type of error (random or systematic) has been identified by the IQC failure?

Whether the error is systematic or random may be informed by the type of IQC failure observed. Table 3 provides examples of types of error that IQC rules detect. Random errors may occur, for example, due to a pipetting error or other mechanical variation, detector variation or electrical interference.<sup>12</sup> Systematic errors should be classified as either a trend (a gradual decrease in test reliability) or a shift (resulting from an abrupt change). Trending of results can be subtle, thus requiring careful review of the IQC.

What is unique to the situation?

- Have new reagent/control materials been used?
- Has the system been recently calibrated?
- Has there been recent maintenance?

What is common to the situation?

- Did multiple chemistries fail IQC? If yes, are the tests similar (eg, all ion selective electrodes or enzymatic)?
- Is the problem occurring on multiple instruments?

Kinns H, et al. J Clin Pathol 2013;66:1027 - 1032.

24

## 造成系统误差的原因

- 使用不同批号的试剂
- 试剂的质量问题或使用不当造成变质的问题
- 需要自行完成试剂预配制中发生错误的问题
- 不同批号的校准品
- 校准值设定错误
- 质控品或校准品过期或保存不妥
- 因加样器或加液器的校准或调试错误使样品或试剂体积变化
- 孵育箱或反应加热块的温度变化
- 光电比色光源老化造成光强不足的问题
- 检验人员的变动

试剂  
校准品  
仪器  
人员

25

## 造成随机误差因素

- 试剂瓶或试剂管道中有气泡
- 试剂没有充分混匀
- 恒温部分温度不稳定
- 电源电压不稳
- 交叉污染原因导致的失控
- 重现性差(加样重复性差和对反应时间控制差)等。
- 检验人员操作不熟练
- 在检测中偶尔出现的不恒定问题:
  - (1) 在样品杯或加样器中偶然出现了气泡
  - (2) 一次性使用的某部件偶尔的缺损等造成差错的性能

试剂  
环境  
流程  
人员  
其它

26

## 重视失控及其处理的记录

27

## 失控处理中不应该做的及其避免办法

①控制结果落在 $\pm 2s$ 线上就认为失控：马上就重做。并且将原来的结果抹去，点上新的接近X的结果。

-  $1_{2s}$ 是警告规则，不是失控规则。出现超出 $\pm 2s$ 限值，不应马上重做，应检查是否发生真正失控的表现。

- 确实失控，不仅控制品重做，更应检查失控原因，纠正误差后，连同患者样品一起重做。将失控结果和纠正后结果均点于图上，做好失控记录。若不是失控，既不要重测控制品，也不必作其他处理，照发报告。

②失控后盲目检测质控品，不检查失控原因。

③直接使用厂商的定值及允许范围作为控制图的均值和标准差。

28

4

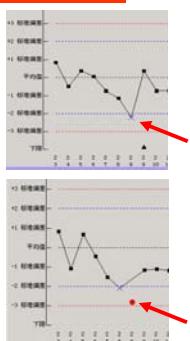
## 案例分析

29

## 案例分析 & 案例一

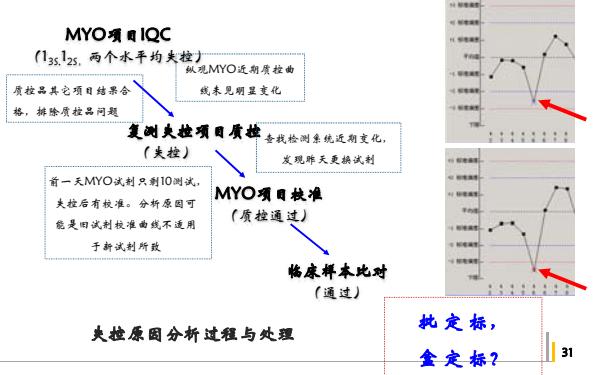
### • 分析过程与失控处理

- BNP违反 $2_{2s}$ ，低高值水平均失控，呈现相同趋势，考虑系统误差
- 当天该质控品其它项目全部在控，仅BNP失控，说明质控品没问题
- 纵观BNP近期质控曲线，发现质控曲线呈渐进性降低。分析原因可能是试剂开瓶后，有效成份渐进性降低所致
- 重新校准后检测质控品，结果在控
- 回顾性检测校准前的临床样本，检测结果在 $1/3$ 允许总误差范围内

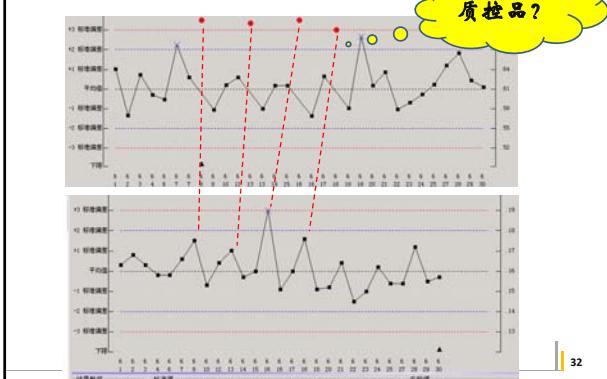


30

## 案例分析 & 案例二



## 案例分析 & 案例三



## 案例分析 & 案例三

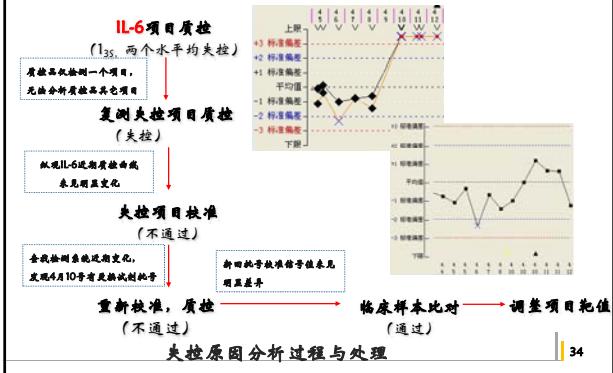
现象: 质控品放置时间过长, 导致多项目结果呈周期性升高。

处理:

1. 更新质控分装流程, 质控品按需分装, 单次取用。
2. 加强人员培训。

33

## 案例分析 & 案例四



## 免疫产品室内质控品定值

- 罗氏检测系统质控品的定值直接与该批号试剂直接关联
- 在为一个新批号控制品定值后, 将控制值写入控制品的BTS (Barcode Target Sheet), 该值与试剂批号无关, 在出现新试剂批号的均值前, 该控制值一直有效
- Elecsys 1010, Elecsys 2010, MODULAR的〈E〉模块的中位数间的差异小于1s (取决于检测系统, 约在5%~10%), 则这些中位数的均值被作为均值

35

## 免疫产品室内质控品定值

**情况1:** 所有控制品在均值范围内:  $< \pm 1s$

- 现有的控制品BTS的靶值用于该批号的试剂, 在使用该批号试剂时, 不改变控制值

**优点:** 控制品均值被证实

**缺点:** 控制品的回收值在给定的范围内, 但是为另一个值, 例如: 批号1试剂的回收为105%, 批号2的回收为94%

36

## 免疫产品室内质控品的定值

情况2：所有控制品值超出了这个批号  
试剂均值范围：>±1%

• 在试剂盒内有附加说明，指出控制品  
靶值重新作了设定，该新的靶值设定在  
试剂包内的条码上

• 优点：该控制值的回收率约100%

• 缺点：出现了特定批号试剂的控制值

PrecControl U1				
PrecControl Universal, 11731416 1/2				
169702	167736	CBC	CBC	CBC
Electys 1010/2010 and MODULAR ANALYTICS E170				
167737	50.5	39.9-61.1	3.54	mU/mL

37

## 案例分析 & 案例五

ALT, AST, CK-MB IQC  
(I<sub>3</sub>, 失控)

其它项目质控  
(均在控)

观察反应曲线，请点击出现异常，  
其它项目反应曲线正常

更换灯泡  
(均不通过)

冲洗水杯，光路通畅，微育系统正常  
此色标无明显划痕

更换比色杯，校准，质控在控

评估临床样本  
(重做不合格样品)

失控原因分析过程与处理

38

## 案例分析 & 案例五

建议：分析反应曲线很重要，若发现有跳点，光路部分应做为分析重点：灯泡，滤热片，杯子，孵育池要逐个排查，如反应杯表面有划痕，灯泡、滤热片老化等。另外，反应杯的水残留（未能完全抽干：冲洗站的针、吸水的白头等堵塞）也是导致结果不稳定、重复性差的原因，需要仔细观察仪器的运行状况。

39

## 案例分析 & 案例六

CTNI项目质控  
(失控)

其它项目质控  
(MYO, NT-proBNP 均失控)

系统误差

辅助试剂加错？  
更换辅助试剂  
(均不通过)

搅拌针？  
搅拌针  
(均不通过)

更换透明挡板  
(质控通过)

加样针碰针？

失控原因分析过程与处理

40

## 案例分析 & 案例六

仪器定期维护保养的重要性！

41

## 案例分析 & 案例七

失控项目  
总点数 32 点均值 273 最低点 259 位号 45683  
标准差 32 点均值 32 标准差 1 最高点 287 测量日期 2015-9-29  
平均值 273.6 CV 6.41 变动范围

质控在控=结果准确？

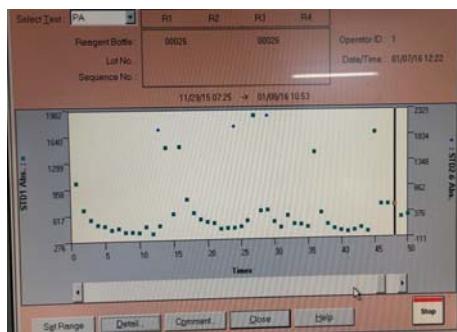
42

## 案例分析 & 案例七

条码号	第一次 (未定标)	第二次 (定标)	复查
160040725	0	50	46
160040096	31	123	122
160043885	125	225	221
160048465	160	266	268
160040165	172	277	280

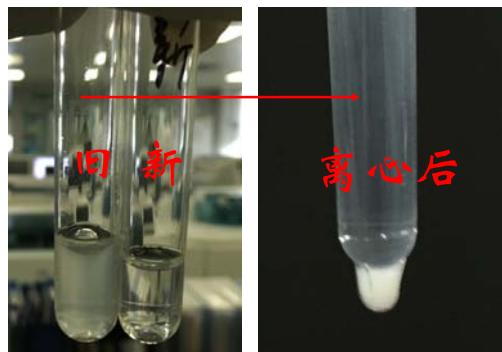
43

## 案例分析 & 案例七



44

## 案例分析 & 案例七



45

## 室内质量控制的局限性

### IQC可能测不出的误差

分析前	分析中	分析后
样本鉴定不对	样本吸取不对	结果记录错误
样本储存中变质	试剂加入不对	

此类误差的发生率在不同的实验室有所不同，一般要求小于0.1%，且应均衡地分布于分析前、分析中和分析后的不同阶段。

46

## 心血管项目IQC特殊性

- 急诊项目，需要紧急处理
- 抗原抗体反应（非共价键），易受缓冲液，pH，反应动力学等影响，基质效应
- 标志技术（放大效应）
- 携带污染
- 样品杯一次性，双刃剑
- 检测成本相对较高

47

## 小结

- 室内质控要合理选择质量目标，每个实验室可建立适合自己的质量目标
- 室内质控失控的处理要有良好的技能和端正的态度
- 正确运用室内质控，有效监控和提高实验室检验质量

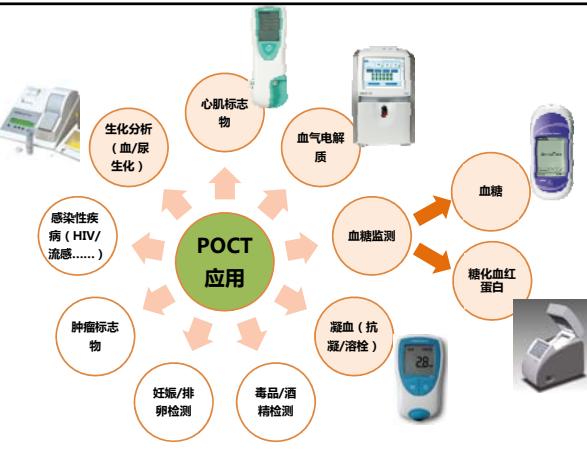
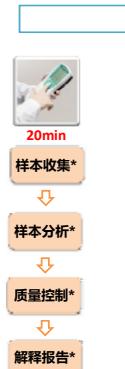
48

# 心脏标志物POCT的选择与管理

广东省中医院检验医学部  
万泽民 2017.05

## 主要内容

- POCT概述
- 主要的POCT心脏标志物有哪些
- 主要性能指标
- 哪些项目适合用POCT
- POCT管理标准及发展趋势



### POCT 常见技术 (方法学)

技术名称	原理简述	定性/定量
干化学技术	将多种反应试剂干燥、固定在纸片上 (单层/多层)，当加上检验样本后产生颜色反应	肉眼观察：定性 仪器检测：半定量/定量
胶体金技术	用胶体金标记抗体，用于检测蛋白质和多肽类抗原，胶体金具有高电子密度的特性，当与抗原结合后，大量聚集，肉眼呈酒红色。	定性/半定量/定量
免疫荧光技术	检测层多用层析法，分析物在移动过程中形成免疫复合物，通过检测区域、质控区域的荧光信号值获得定标曲线并计算样本中的浓度。	定量
生物传感器技术	利用离子选择电极、底物特异性电极、电导传感器等特定的生物监测器进行分析。	定量

From: 2017-01-19 体外诊断网《细说POCT》

### 主要的POCT心脏标志物有哪些

- 肌钙蛋白
- BNP/NT-proBNP
- 肌红蛋白
- 肌酸激酶同工酶
- D-二聚体
- H-FABP

## 主要性能指标

- 精密度
- 正确度
- 线性范围
- 灵敏度
- 参考区间

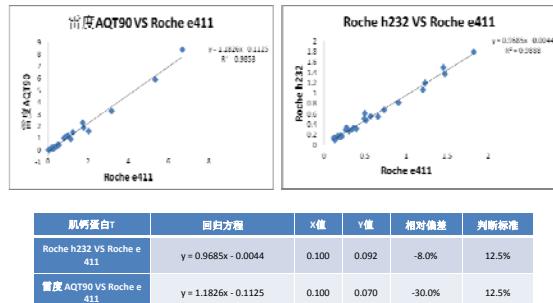
## POCT类肌钙蛋白的精密度及检测范围

POCT仪	雷度 AQT90 PLEX	国产某品牌	罗氏 h 232
反应原理	时间分辨发光检测	免疫发光干式定量	胶体金法
样本类型	全血、血浆	全血、血浆、血清、末梢血	肝素化静脉全血、末梢血
标本量	2 μL (含死腔量)	75 μL	150 μL
检测范围 $\mu\text{g/L}$ (声称)	0.010-25	0-40	0.1-2.0
检测范围 $\mu\text{g/L}$ (验证)	0.010-25	0.2-30	0.1-2.0
$\bar{x}$ (BIO-RAD 181)	0.26	1.40	0.05-0.1
CV (BIO-RAD 181)	3.85%	15.20%	定性
$\bar{x}$ (BIO-RAD 182)	0.97	4.14	0.23
CV (BIO-RAD 182)	1.80%	2.74%	8.76%

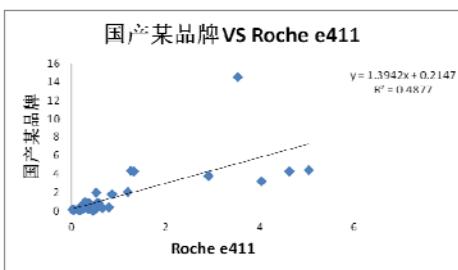
## POCT类肌钙蛋白的灵敏度

- 目前临床实验室采用免疫分析仪检测cTnI时最低可检测到1ng/L的cTnI, 或3 ng/L的cTnT, 而采用POCT方法最低只能检测到50ng/L的cTnI, 或30 ng/L的cTnT, 即POCT检测cTn在临床应用时的检测灵敏度明显不能满足早期诊断的需求。因此, 在POCT用于心肌损伤的早期诊断时应该慎重。

## POCT类肌钙蛋白结果可比性



## POCT类肌钙蛋白结果可比性



## POCT类心脏标志物的参考区间

- C28-A3
- 肌钙蛋白及血脂是特例
- 其它项目以中心实验室为标准
- 进行参考区间的转移
- 结果可比性
- 人群一致性

C28-A3  
Vol. 28 No. 30  
Replaces C28-A2  
Vol. 28 No. 13

Defining, Establishing, and Verifying  
Reference Intervals in the Clinical  
Laboratory; Approved Guideline—  
Third Edition

## 哪些项目适合用POCT

- 中心实验室TAT时间不能满足临床需求的

## 胸痛中心的认证要求 要求掌握床旁POCT并于20分钟内出TnT结果

一、急性胸痛患者的早期快速甄别 (25分)

7.所有急性高危胸痛患者应在首次医疗接触 (分诊台或挂号) 后10分钟内由首诊医师接诊; (3分)

8.急诊科护士或医师或其它急诊检验人员熟练掌握了床旁快速检测肌钙蛋白的方法,确保能在20分钟内获得检测结果; (3分)

辅助检查	肌钙蛋白	抽血时间	报告时间	时间	报告时间
血清肌酸 (Cr) <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 必须在急诊科接诊的必要条件:					
初步诊断 <input type="checkbox"/> 心绞痛 <input type="checkbox"/> STAMI <input type="checkbox"/> VA <input type="checkbox"/> 主动脉夹层 <input type="checkbox"/> 肺栓塞 <input type="checkbox"/> 急性胸痛 <input type="checkbox"/> 本心源性胸痛 <input type="checkbox"/> 放射治疗、胸腔手术					



《上海市急诊、ICU质量建设标准》要求必须配备POCT  
明确TAT

- ① 血气监测: 3 min 出结果, 抢救患者必测项目。
- ② 肌钙蛋白 I、T: 发病 2h 血标本检测可显示升高, 15min 出结果。用于急性心肌梗死、急性心肌损伤的诊断和动态评价。
- ③ 心型利钠肽: 15min 出结果, 用于心力衰竭的诊断与鉴别诊断。
- ④ CK-MB: 发病 2h 血标本检测可显示升高, 10min 出结果。用于急性心肌梗死、急性心肌损伤的诊断和动态评价。
- ⑤ D-二聚体: 10min 出结果, 可用于栓塞性疾病的辅助诊断与动态评价。

中华急诊医学杂志 2012 年 8 月第 21 卷第 8 期

## 中心实验室的优势？？？

- 灵敏度高 (目前POCT均非超敏肌钙蛋白)
- 稳定性好 (POCT批内CV控制在10%以内, 批间控制在15%以内)
- 质量控制体系完善
- 对于病情的确诊和动态观察是POCT所不能替代的

## POCT存在的问题

三个多月风险评估, 52000个检测结果

错误记录POCT中的错误

• 393 个可疑问题

- 160 个确认为错误
- 62% 分析前错误
- 15% 分析中错误
- 23% 分析后错误

- 46 案例 - 不恰当的病人护理
- 91 案例 - 延误治疗

医疗安全隐患

Journal of Clinical Pathology 2007  
Dr. Mario Plebani  
17  
Errors in a Stat Laboratory: Types and  
Frequencies 10 Years Later

## POCT管理标准

GB  
中华人民共和国国家标准  
GB/T 25790—2013

即时检测 质量和能力的要求  
Point-of-care testing (POCT)—  
Requirements for quality and competence  
(ISO 22870:2004, MOD)

2013-10-10 发布 2014-02-01 实施  
中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局  
中国国家标准化管理委员会



## POCT 各国监管法规



## 国家标准对POCT的要求 GB/T 29790-2013 & ISO 22870

主要内容：

- ① POCT的质量目标和要求
- ② 建立POCT需要的过程、文件及提供相应的资源
- ③ POCT活动所需的验证、确认和监测
- ④ 提供证明POCT的过程和程序符合要求的记录
- ⑤ POCT 检测项目必须参加室间质量评价 (EQA)，如果缺少EQA系统，则实验室制定自己的室内质量评价 (IQA) 系统以确保POCT的检测质量。



### 卫计委对POCT ( 血糖仪 ) 的要求

《便携式血糖仪临床操作和质量管理规范中国专家共识(2016)》

- ① 准入要求 - ( 5 ) 信息化要求：便携式血糖仪应能与医院信息系统 ( HIS ) 以及实验室信息系统 ( LIS ) 相连接，有助于实现全院室内质控的实时监控，满足医疗机构对POCT血糖仪信息化管理的需求。
- ② 建议成立院内POCT管理机构
- ③ 建议每台仪器每个检测日至少做一次质控
- ④ 建议每年至少参加一次室间质量评价 ( EQA ) /能力验证 ( PT )
- ⑤ 建议每年进行一次生化比对

-----  
便携式血糖仪临床操作和质量管理规范  
中国专家共识  
-----

## POCT 发展趋势及前景

- 如何把POCT纳入整个医院的质量管理体系中，提高POCT的准确性，有效地控制POCT全面质量体系，成为业内人士关注的焦点。

- ✓ 源头：耗材管理、质控在控
- ✓ 设立 POCT 管理委员会
- ✓ 引入 IT 管理系统
- ✓ 连接院内 LIS/HIS 系统
- ✓ 信息共享 ( 转科室用到电子病历 )
- ✓ 规范人员培训与资质认证
- ✓ 保证科室收入

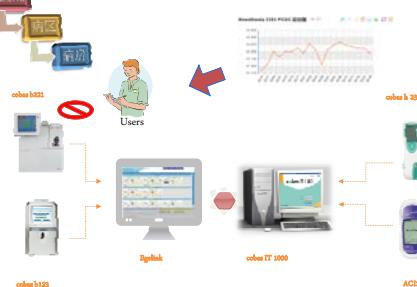


### 联网规范化管理：院内POCT检测流程

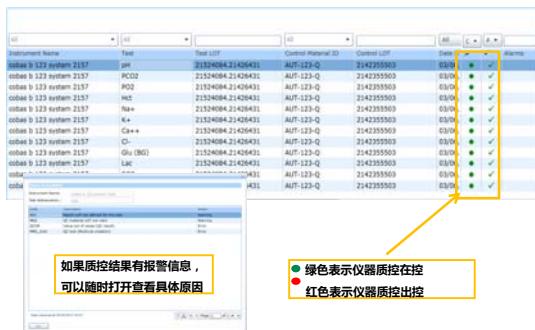
减少人工差错、形成电子病例



### 联网规范化管理：将院内所有POCT仪器联接



### 联网规范化管理：通过软件进行质控管理、失控仪器远程锁定



如果质控结果有报警信息，可以随时打开查看具体原因

● 绿色表示仪器质控在控  
● 红色表示仪器质控出控

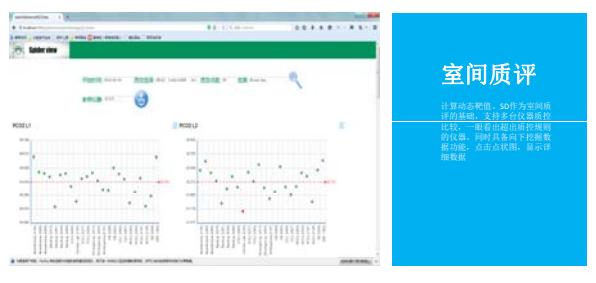
### POCT 连接院内 LIS/HIS 系统



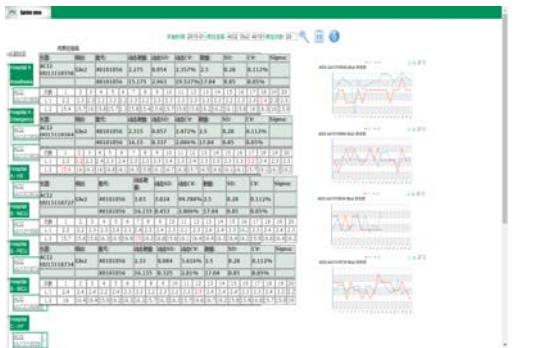
### 联网规范化管理耗材管理、质控管理、失控锁定 自动提醒并拦截



### 联网规范化管理：仪器室间质控比对的散点图



### 联网规范化管理：同类仪器质量控制/检测数据比对



### 联网规范化管理：患者检测结果的曲线图



联网规范化管理：培训证书与授权

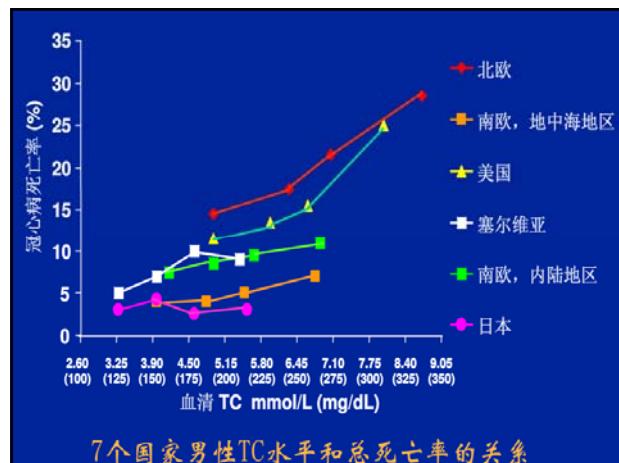


请批评指正！

邮箱：[13760673961@163.com](mailto:13760673961@163.com)  
电话：020-81887233-32901

## 血脂检验项目的方法学评价

广东省中医院检验医学部  
刘振杰



### 血脂危险水平划分标准 (mmol/L, 2007)

	TC	TG	LDL-C	HDL-C
合适范围	<5.18	≤1.70	<3.37	≥1.04
临界值边缘	5.18~6.19	1.70~2.25	3.37~4.12	
危险阈值	≥6.22	>2.26	≥4.14	≥1.55

高脂血症患者开始治疗标准和治疗目标值 (mmol/L)				
	饮食疗法 开始标准	药物治疗 开始标准	治疗 目标值	
AS疾病(一)	TC >5.70	>6.21	<5.70	
(其他危险因素, -)	LDL-C >3.64	>4.14	<3.62	
AS疾病(一)	TC 5.20	>5.70	<5.20	
(其他危险因素, +)	LDL-C >3.10	>3.64	<3.10	
AS疾病(+)	TC >4.70	>5.20	<4.70	
	LDL-C >2.60	>3.10	<2.60	

	TG	TC	HDL-C	LDL-C	APOA1	APOB	LP(a)
迈克	32	27	28	29	33	33	26
科华	33	28	18	17	41	42	14
中生	34	36	17	17	29	29	7
利德曼	41	40	44	40	34	34	27
申能德赛	30	29	12	11	39	39	20
东盛	20	23	27	23	22	22	16
美康	17	15	23	21	25	25	27
长征	11	14	7	8	9	9	5
九强	20	21	31	30	38	37	21
迈瑞	37	37	34	33	33	33	11
新成	4	4	9	8	5	5	5
一化	14	15	58	54	11	11	25
和光	26	29	27	26	2	2	10
罗氏	162	159	140	130	121	123	35
奥林巴斯	39	49	28	28	31	31	-
贝克曼	46	44	25	21	20	20	-
总实验室数	804	803	812	799	753	753	474

### 美国NCEP的不精密度、不准确度和总误差的要求

	TG	TC	HDL-C	LDL-C	APOA1	APOB	LP(a)
不精密度	5	3	4	4	3	3	4
不准确性	5	3	5	4	5	5	10
总误差	15	9	13	12			

### 不精密度和不正确度

表1 7个测定系统HDL-C匀相法试剂测定的不精密度(%)

系统	批内 CV			总 CV			
	血清1	血清2	血清3	40份血清	血清1	血清2	血清3
A	0.84	0.43	0.74	0-2.97	1.45	0.89	1.13
B	0.64	0.79	0.49	0-2.20	1.21	1.47	1.28
C	0.42	0.00	0.97	0-2.72	1.15	0.88	1.39
D	0.31	0.42	0.00	0-2.70	0.87	0.77	0.63
E	0.70	0.46	0.69	0-2.15	0.56	0.56	0.85
F	0.90	0.00	1.12	0-7.80	1.03	1.02	2.55
G	0.34	0.44	0.64	0-1.70	0.69	0.63	0.78

注:血清1、血清2及血清3的HDL-C浓度分别为1.84、1.35及0.79 mmol/L

HDL-C试剂为来自7个厂家(A—G)4种不同分析原理的匀相法试剂,其中A和D为聚乙二醇修饰的酶法, B为选择性抑制法, C为抗体免疫分离法, E、F和G为过氧化氢酶清除法。校准品分别为7个厂家的冻干品。

表2 HDL-C匀相法测定的平均偏差、医学决定水平的偏差和总误差

系统	平均绝对偏差 (mmol/L)	平均百分偏差 (%)	平均绝对百分 偏差(%)	1.04 mmol/L 相对偏差(%)	1.55 mmol/L 相对偏差(%)	总误差 (%)
A	0.021	1.33	2.43	0.96	3.23	-4.3-7.8
B	0.056	4.98	5.14	4.81	4.52	-3.2-12.9
C	-0.22	-19.74	19.74	-19.78	-18.64	-25.6-15.3
D	0.056	4.78	4.84	4.81	5.16	-0.8-11.5
E	-0.032	+1.83	6.24	-1.92	-5.16	+13.8-24.0
F	0.144	11.46	13.67	11.54	15.48	-16.2-21.0
G	0.046	6.5	9.55	6.73	-2.58	-10.1-46.0

注:1.04和1.55 mmol/L为HDL-C的医学决定水平,HDL-C<1.04 mmol/L为降低,>1.55 mmol/L为升高

表3 HDL-C匀相法各种分析性能判定

方法	R <sup>2</sup>	精密度 (NCEP)	偏差 (NCEP)	总误差 (NCEP)	超出 NCEP 差样本比例	总误差 (EQA)
A	✓	✓	✓	✓	0	✓
B	✓	✓	X	✓	0	✓
C	✓	✓	X	X	100%	✓
D	✓	✓	✓	✓	0	✓
E	X	✓	X	X	7.5	✓
F	X	✓	X	X	57.5	✓
G	X	✓	X	X	17.5	X

注:X为不满足相应质量要求;✓为满足相应质量要求

赵海舰,高密度脂蛋白胆固醇测定匀相法试剂评价,2009.

#### 1.定量检测下限满足临床要求

#### 2.不精密度:

厂家B和C在各项血脂指标检测中的CV%是最小的,小于最大允许变异(CV%<5%)

各厂家TC、TG检测结果不精密度良好;

厂家A的LDL-C试剂在五种血清检测中的CV%均>5%,厂家E的ApoA试剂在五种血清中检测的CV%均>10%,

A: 奥林巴斯公司; B: 德赛公司;  
C: 日本积水医疗株式会社; D: 和光公司;  
E: 罗氏公司; F: 日本协和公司。

韩建华.不同厂家血脂试剂的分析性能验证,2010.

## 国产甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇检测试剂质量的调查和评价

王军, 杨宗兵, 钱勇, 张宏  
(北京市医疗器械检验所, 北京 100120)

TG检测试剂来自于61个国产厂家的开放试剂, 所用方法均为酶法, HDL-C检测试剂来自于44个国产厂家的开放试剂, 所用方法均为匀相法, 其中有18家是聚乙二醇修饰酶法21家是选择性抑制法、5家是过氧化氢酶法。

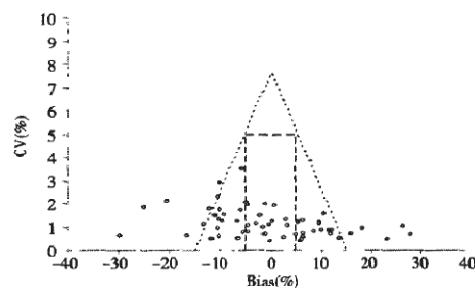


图1 TG试剂批内精密度和准确度结果

偏倚只有16个厂家的试剂符合要求, 占总数的26%, 总误差有48个厂家的试剂符合要求, 占总数的79%。

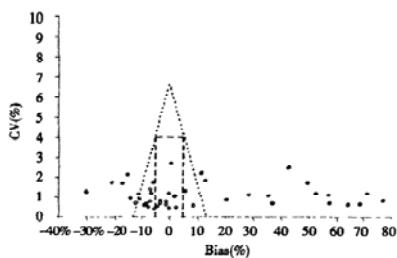


图3 HDL-C试剂批内精密度和准确度结果

结果较为分散, 最大的正偏倚达到77.3%, 最大负偏倚为-30.0%。

序号	方法	试剂数量(个)	中位数( $\text{mmol/L}$ )	最大正偏倚		最大负偏倚		偏倚在 $\pm 5\%$ 范围内 的试剂数量(个)	偏倚在 $\pm 5\%$ 范围内 的试剂比例(%)
				(%)	(%)	(%)	(%)		
1	聚乙二醇修饰酶法	18	1.05	75.4	-21.6	7	39		
2	选择性抑制法	21	1.01	76.1	-27.9	13	62		
3	过氧化氢酶法	5	1.33	23.1	-22.7	1	20		

HDL-C试剂按方法学分组结果

王军, 国产甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇检测试剂质量的调查和评价, 2010.

## 开放式胆固醇测定自动生化分析系统的性能评价

张传宝 赵海舰 马嵘 张江涛 王抒 陈文祥

北京中生A、北京柏定B、上海复星长征C、浙江东瓯D、上海科华E、四川迈克F和日本和光G 7个厂商的胆固醇氧化酶法测定试剂及其校准品, 按照各厂商提供的7170参数进行设定。组成7种“开放式配套系统”。

表3 7种系统测定胆固醇批内、实验室间变异系数表

系统	低值			高值		
	测定值 ( $\text{mmol/L}$ )	$CV_r$ (%)	$CV_l$ (%)	测定值 ( $\text{mmol/L}$ )	$CV_r$ (%)	$CV_l$ (%)
A	2.76	0.54	1.00	5.09	0.40	0.82
B	2.77	0.79	1.06	5.17	0.41	0.69
C	2.84	0.56	1.28	5.19	0.51	1.27
D	2.61	0.51	0.89	5.08	0.48	0.70
E	2.59	0.56	1.08	5.05	0.47	0.70
F	2.77	0.48	1.13	5.18	0.45	1.08
G	2.59	0.49	1.05	5.08	0.47	0.69

各个系统的实验室间CV均能满足NCEP及国内相关行业标准不精密度的标准。

7种系统测定胆固醇线性				7种系统正确度评价结果					
系统	最佳拟合方程	D  (mmol/L)	D  (%)	系统	CV 范围 (%)	平均 CV (%)	Bias 范围 (%)		
A	二次	0.02~0.19	0.21~2.45	12.93	A	0.38~1.03	0.71	-2.82~1.11	-0.72
B	一次	-	-	12.93	B	0.29~1.43	0.82	-4.53~1.09	-1.15
C	三次	0.02~0.10	0.20~3.57	20.69	C	0.30~1.39	0.84	-4.79~0.32	-2.03
D	二次	0.01~0.06	0.06~0.42	12.93	D	0.30~1.68	1.07	-5.23~1.27	-2.51
E	一次	-	-	20.69	E	0.25~1.33	0.72	-1.30~1.11	-0.21
F	一次	-	-	12.93	F	0.21~1.65	0.91	-0.97~4.53	2.45
G	三次	0.02~0.08	0.27~3.87	20.69	G	0.24~2.00	0.99	-2.53~2.65	0.78

注: - 表示方程无偏差

系统E的线性上限未达到说明书声明的25.86 mmol/L  
系统B、C、D、F在测定部分样本时出现了单个样本百分偏倚绝对值超过3%的现象。

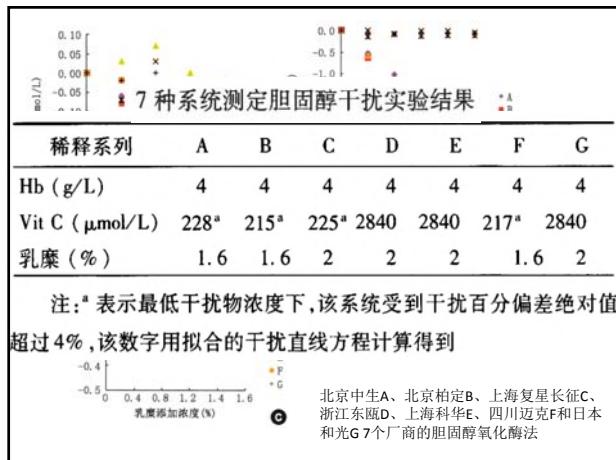
**RESULTS**—Imprecision data based on 4 frozen serum pools showed total CVs <3.7% for HDL-C and <4.4% for LDL-C. Bias for the nondiseased group ranged from -5.4% to 4.8% for HDL-C and from -6.8% to 1.1% for LDL-C, and for the diseased group from -8.6% to 8.8% for HDL-C and from -11.8% to 4.1% for LDL-C. Total error for the nondiseased group ranged from -13.4% to 13.6% for HDL-C and from -13.3% to 13.5% for LDL-C, and for the diseased group from -19.8% to 36.3% for HDL-C and from -26.6% to 31.9% for LDL-C.

**CONCLUSIONS**—Six of 8 HDL-C and 5 of 8 LDL-C direct methods met the National Cholesterol Education Program total error goals for nondiseased individuals. All the methods failed to meet these goals for diseased individuals, however, because of lack of specificity toward abnormal lipoproteins.

Percentage of results within the NCEP total error (TE) requirements for a single measurement of each patient's serum. <sup>a</sup>				
Method	%HDL-C results within TE requirement, <sup>b</sup> nondiseased	%HDL-C results within TE requirement, diseased	%LDL-C results within TE requirement, <sup>c</sup> nondiseased	%LDL-C results within TE requirement, diseased
Denka	100	92.7	89.2	85.2
Kyowa	97.3	94.2	94.6	85.9
Roche (Kyowa)	97.3	95.6	91.9	77.0
Sekisui	100	96.4	100	91.1
Serotec	94.6	86.9	97.3	53.3
Sysmex	100	89.8	86.5	71.9
UMA	91.9	83.9	97.3	75.6
Wako	100	74.5	97.3	87.4

## 干扰分析

HDL-C 匀相法测定偏差与血清 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 的关系								
方法	与 TC 的关系		与 TG 的关系		与 HDL-C 的关系		与 LDL-C 的关系	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
A	-0.323	<0.05	0.112	>0.05	0.596	<0.001	0.119	>0.05
B	0.573	<0.001	0.29	>0.05	-0.204	>0.05	0.112	>0.05
C	-0.154	>0.05	0.755	<0.001	0.379	<0.05	0.824	<0.001
D	0.507	<0.001	0.435	<0.01	0.064	>0.05	0.132	>0.05
E	0.677	<0.001	0.458	<0.01	-0.444	<0.01	0.229	>0.05
F	-0.776	<0.001	-0.354	<0.05	0.409	<0.01	-0.065	>0.05
G	0.872	<0.001	0.307	<0.05	-0.631	<0.001	0.011	>0.05



### 高TG浓度下不同厂家试剂检测LDL-C值的比较

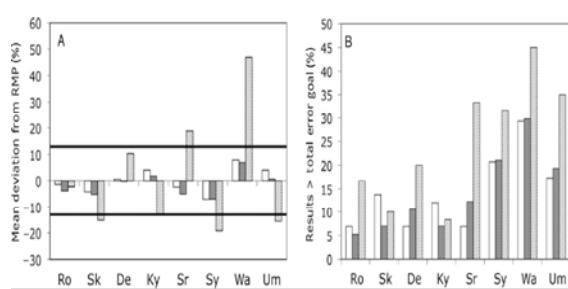
在TG浓度>5.5 mmol/L的12份血清标本中，不同厂家试剂检测所得的LDL-c结果的相关系数都>0.9，且P<0.05，提示在检测高TG浓度血清中的LDL-C值时，不同厂家的试剂具有很好的相关性，其检测效能匹配，所以还不能认为高TG对LDL-C值的检测差异与使用不同试剂有关。

A: 奥林巴斯公司； B: 德赛公司；  
C: 日本积水医疗株式会社； D: 和光公司；  
E: 罗氏公司； F: 日本协和公司。

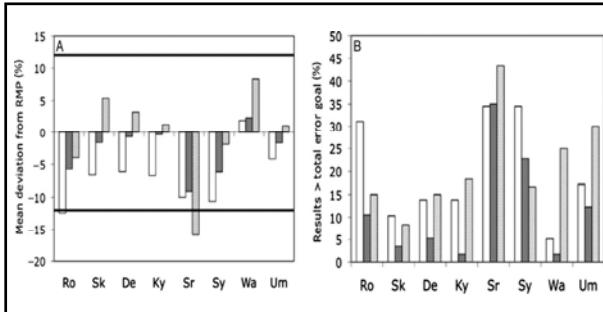
### 不同厂家试剂检测各血清理论 LDL-c 值与实际 LDL-c 值的百分偏差(%)

不同可疑干扰血清	厂家					
	A	B	C	D	E	F
TBL 浓度为:173.7 ( $\mu\text{mol/L}$ )	-	-	-	-	207.7	-
184.2	-	-	-	-	-	57.43
217.8	-51.31	-	-	-	-203.06	5 224.24
223.3	-	-	51.05	135.71	3 136.36	564.36
258.6	-	-50.48	-	95.16	89.47	57.32
280.1	-95.13	-80.30	-	162.47	-234.59	143.48
496.8	-96.75	-92.94	113.64	-384.94	-113.88	898.70
516.9	-92.73	-83.85	-	307.01	-156.59	1 016.53
584.0	-105.92	-97.10	112.90	-315.58	-110.80	1 857.58

A: 奥林巴斯公司； B: 德赛公司；  
C: 日本积水医疗株式会社； D: 和光公司；  
E: 罗氏公司； F: 日本协和公司。



Open bars TG <0.94 mmol/L ; shaded bars TG 0.94 mmol/L to 1.60 mmol/L ; striped bars TG >1.60 mmol/L. The solid lines in (A) represent the total error goal as  $\pm 13\%$  from the RMP. Note the total error goal becomes larger at HDL-C concentrations below 1.09 mmol/L, and this criterion was used in the calculation for (B).



Open bars TG <0.94 mmol/L ; shaded bars TG 0.94 mmol/L to 1.60 mmol/L ; striped bars TG >1.60 mmol/L

### 一致性与标准化

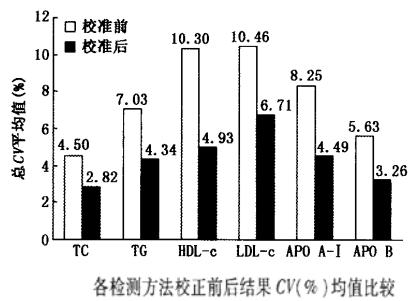
2006年，卫生部临检中心在北京7家临床实验室对HDL-C做了调查，7家实验室测量同一份标本，测量最低值为1.05 mmol/L，最高值为1.58 mmol/L，与中位数的偏差最高达到28%，结果间的CV达到15%。

## 血脂检测结果一致性比较及其对临床诊断决策的影响

唐文佳 彭颖斐 吴炯 张春燕 宋斌斌 王蓓丽 郭伟 潘柏申

【摘要】目的 尝试通过统一标品,改善不同方法检测血脂项目的结果一致性,减少结果不一致可能对临床诊疗造成的影响。方法 方法学评价。随机收集 2012 年 3 月 13 至 19 日复旦大学

通过统一标品,改善不同方法检测血脂项目的结果一致性,减少结果不一致可能对临床诊疗造成的影响。



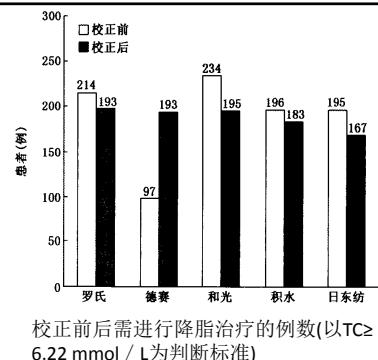
校正前同一项目不同检测方法间检测结果 CV 均值为 4.50%-10.46%, 差异较大。通过定值血清校正可使差异明显下降(2.82%-6.71%)。

检测系统: 日立 7600 全自动生化分析仪

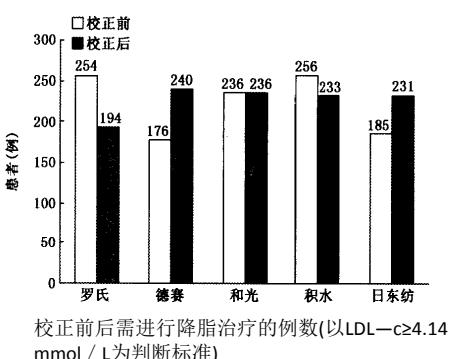
试剂: 德国罗氏诊断(Roche)、日本和光纯药(Wako)、日本日东纺医疗(Nittobo)、德国德赛诊断(Diasys)和日本积水医疗(Sekisui)

检测项目: TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、HDL-C、LDL-C、载脂蛋白 A-I (Apolipoprotein A-I, APO A-I)、载脂蛋白 B (Apolipoprotein B、APO-B)。

比较检测方法: 罗氏试剂及配套 Cf as 血脂定标品



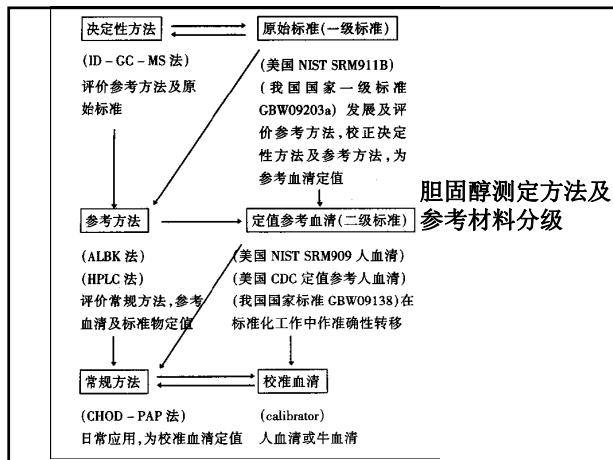
血脂测定的标准化是保证测定结果可靠的基础。标准化工作的核心是量值溯源。即在建立一个可靠的参考系统作为准确性基础的情况下,通过标准化工作将准确性转移到常规工作中,使常规工作的患者结果可溯源到参考系统所提供的准确性基础上,它并非要求统一测定方法,而是要求实验室测定结果达到所制定的技术目标。



美国NCEP的不精密度、不准确度和总误差的要求							
	TG	TC	HDL-C	LDL-C	APOA1	APOB	LP(a)
不精密度	5	3	4	4	3	3	4
不准确性	5	3	5	4	5	5	10
总误差	15	9	13	12	/	/	/

	TG	TC	HDL-C	LDL-C	APOA1	APOB	LP(a)
参考方法	HPLC	HPLC	超速离心结合 ALBK法	超速离心结合 ALBK法	/	/	/
常规方法	酶法	酶法	直接匀相法	直接匀相法	免疫透射比浊法	免疫透射比浊法	免疫浊度法

20世纪80年代美国标准与技术研究所(NIST)建立基于同位素稀释/质谱(ID/MS)技术的胆固醇决定方法,制备胆固醇纯物质参考物质(SRM 911)和血清参考物质(SRM909、968、1951、1952等)。欧洲20世纪后期建立ID/MS胆固醇参考方法。我国于20世纪80年代在李健斋教授领导下研究胆固醇标准化问题,先后建立HPLC胆固醇候选参考方法,制备胆固醇纯物质参考物质(GBW 09203a)和血清参考物质(GBW 09138、09145、09146、09147、09148等,2008年建立ID/MS胆固醇候选参考方法。



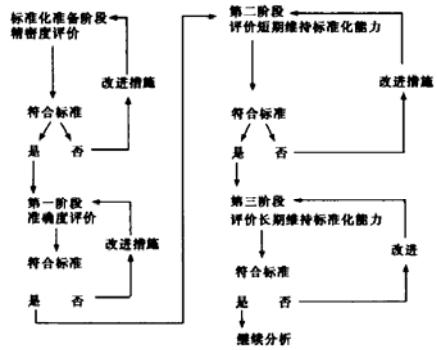
美国TG参考系统包括NIST的决定性方法和一级参考物质(SRM 1595, 三软脂酸甘油酯)及CDC的参考方法和多种二级参考物质。

我国已建立总甘油和游离甘油的高效液相色谱测定法。甘油溶液和4种不同浓度的血清总甘油、甘油三酯和游离甘油国家一级标准物质。

目前HDL-C 和LDL-C 无一级参考物质,也无一级参考测量过程或决定性方法,主要是因为血清不同脂蛋白之间没有明确的界限,其理化性质存在一定重叠,定义和准确测定脂蛋白胆固醇非常困难。国际影响较大的参考方法是CDC的超速离心/化学沉淀法。

ApoA I、apo B和Lp (a)是生物大分子,结构和性质都非常复杂,其标准化难度也较大。CDC早期曾研究apo A I和apo B的标准化问题,近年建立apo A I的同位素稀释、气相色谱质谱法作为候选决定性方法。目前国际影响较大的apoA I、apo B 和Lp (a)标准化研究是由国际临床化学联合会(International Federation for Clinical Chemistry, IFCC)组织、美国西北脂类研究室(Northwest Lipid Research Laboratories, NW LRL)牵头的参考物质[SP 1-01、SP 3-07和Lp (a) PRM]研究。

- (一)CDC-NHLBI血脂标准化计划(CDC-NHLBI-LSP)
  - 国际上历史最长、影响最大的血脂标准化计划,其对象是流行病学实验室、血脂方法学实验室、质评计划和生产厂家中的参考实验室等。
- (二)CRMLN 血脂标准化计划
  - 鉴于有些常规分析系统对参考物质有基质效应,用参考方法和常规方法同时分析新鲜样品并比较分析结果,是最有效的建立和保证常规分析准确性的途径。
- (三)Apo A I、apo B和Lp (a)标准化计划
  - 主要是WHO和IFCC的分析系统校准过程



谢 谢

广东省中医院检验医学部  
刘振杰  
15920336713  
33867758@qq.com




## 心力衰竭的临床与诊断

### 从临床判读心衰血清标志物

广东省中医院  
心衰中心  
吕渭辉主任  
Heart Failure Center  
Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine  
Lu Weihui Director



## 目录

- 心力衰竭的临床与诊断
- 心力衰竭检验血清标志物简介
- BNP/NT-proBNP的临床应用
- ST2的临床应用
- 总结



## 目录

- 心力衰竭的临床与诊断
- 心力衰竭检验血清标志物简介
- BNP/NT-proBNP的临床应用
- ST2的临床应用
- 总结



## 心衰定义—什么是心衰

关于心衰的几个基本问题：

- ◆ 什么是心衰？
- ◆ 心衰的诊断标准是什么？
- ◆ 症状/体征是否诊断心衰所必须？
- ◆ EF下降是否诊断心衰所必须？
- ◆ 血清标志物如BNP/NT-proBNP是否诊断心衰所必须？



## 心衰定义

Definition of heart failure :  
HF is a **clinical syndrome**  
**characterized by typical symptoms**  
that **may be accompanied by signs**  
caused **by a structural and/or functional cardiac abnormality**,  
resulting in **a reduced cardiac output and/or elevated intracardiac pressures**  
**at rest or during stress**.

- ◆ 本质：临床综合征
- ◆ 特征：典型症状（必要条件！）
- ◆ 可能伴随：体征
- ◆ 原因：结构或功能性心脏异常
- ◆ 病生改变：心排量下降或心内压增高
- ◆ 场景：静息或应激时

无症状，不心衰！！！

European Journal of Heart Failure (2016) doi:10.1002/ejhf.592



## 心衰定义

➤ The current definition of HF **restricts itself to stages at which clinical symptoms are apparent**.

➤ Before clinical symptoms become apparent, Patients can present with asymptomatic structural or functional cardiac abnormalities [systolic or diastolic left ventricular (LV) dysfunction], which **are precursors** of HF.

目前定义的心衰限于有临床症状：  
出现临床症状以前，患者可能有结构和功能性心脏异常，如左室收缩或舒张障碍，是心衰的前兆。  
**无症状的EF下降=左室功能下降=左室收缩/舒张功能障碍≠心力衰竭**

无症状，不心衰！！！

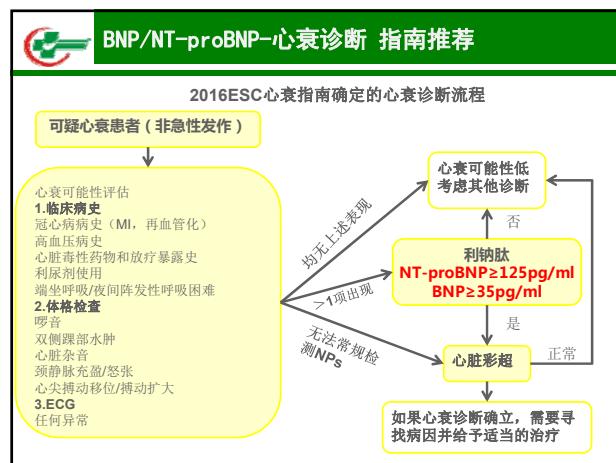
European Journal of Heart Failure (2016) doi:10.1002/ejhf.592

心衰诊断	
心衰诊断的Framingham标准	
2项主要标准或1项主要标准+2项次要标准	
主要标准	次要标准
夜间阵发性呼吸困难	夜间咳嗽
治疗5天体重下降4.5kg	日常活动呼吸困难
颈静脉怒张	肺活量比平常最大值下降1/3
啰音	胸腔渗出
急性肺水肿	心动过速 >120bpm
肝颈静脉回流+	肝脏增大
S3奔马律	双踝水肿
CVP>16cmH2O	
循环时间>25s	
胸片提示心脏增大	
肺水肿, 内脏瘀血或尸检发现心脏增大	

Ho KK et al. JACC.1993 Oct.22 ( 4 suppl A ) : 6A-13A

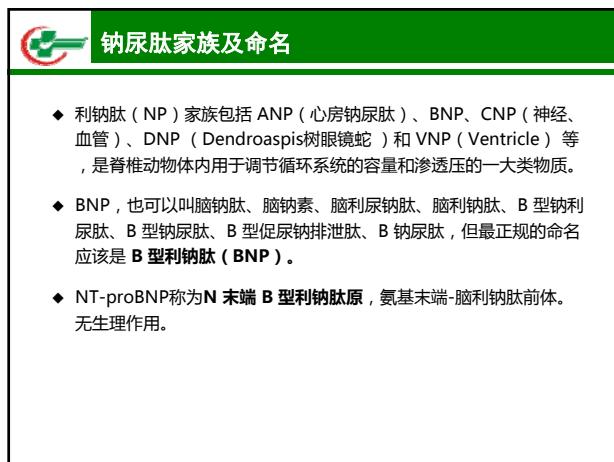
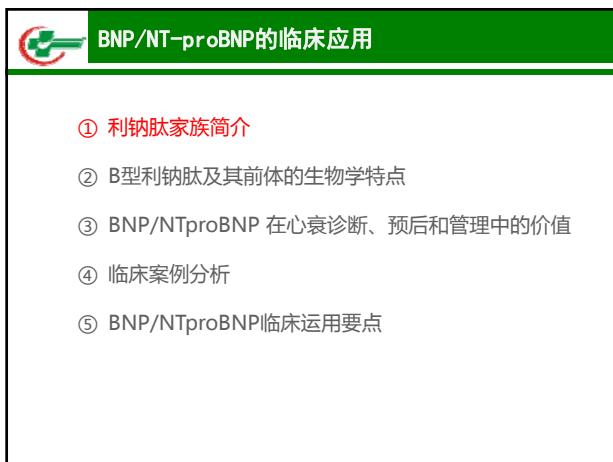
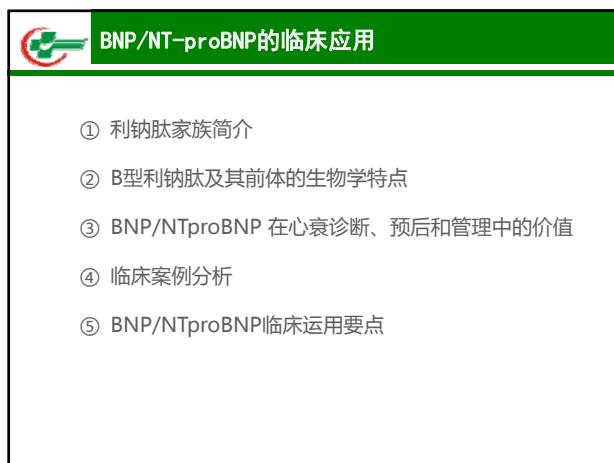
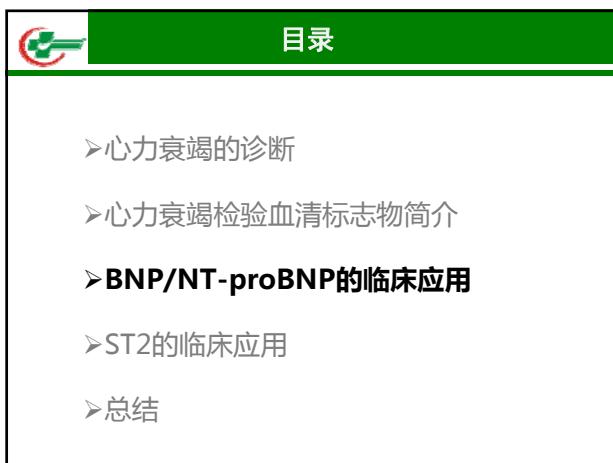
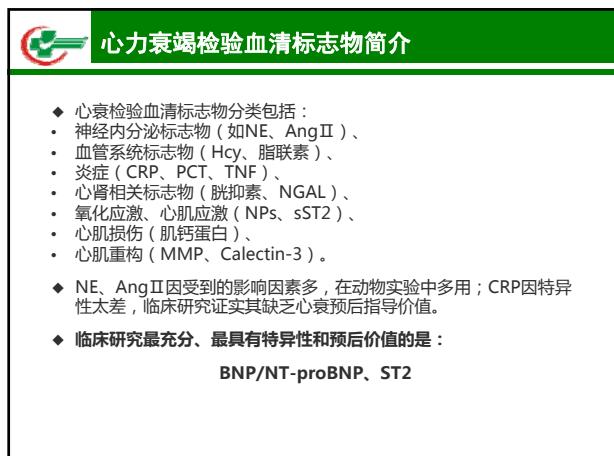
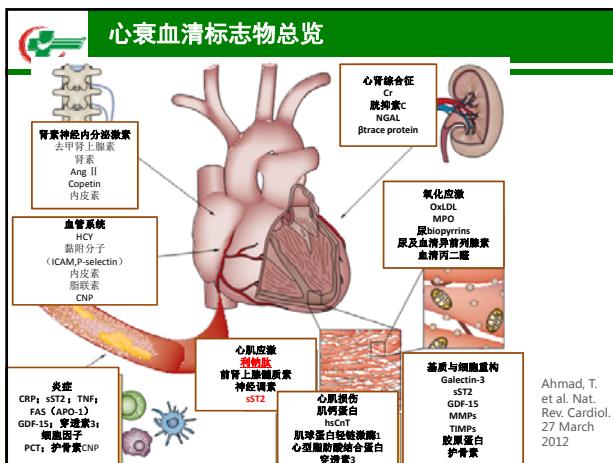
症状	体征
典型的	较特异的
气促	肺动脉压升高
端坐呼吸	肝脏反流症
阵发性夜间呼吸困难	第三心音(奔马律)
运动耐力降低	心脏搏动向左侧移位
乏力, 疲倦, 运动后恢复时间延长	
踝部水肿	
不太典型的	不太特异的
夜间咳嗽	体重增加(>2kg/周)
喘息	体重减轻(在严重心衰)
肿胀感	组织耗氧(恶病质)
食欲不振	心脏杂音
精神不振(尤其是老年人)	外周水肿(踝部, 腹部, 胸腔)
抑郁	肺部啰音
心悸	肺泡空气进入减少, 呼吸性音(胸腔积液)
头昏	心脏加快
昏厥	脉搏不规则
胸闷呼吸困难	呼吸加快
	肝大
	腹水
	四肢冷
	尿少
	血压低

心衰诊断			
心衰类型	射血分数降低心衰 HFREF	射血分数中间心衰 HFrEF	射血分数保留心衰 HFpEF
标准	症状+体征 LVEF<40%	症状+体征 LVEF 40-49%	症状+体征 LVEF≥50%
	1.利钠肽升高 2.至少1项附加标准 a.相关结构性心脏病(左室肥厚或/和左房增大) b.舒张功能障碍	1.利钠肽升高 2.至少1项附加标准 a.相关结构性心脏病(左室肥厚或/和左房增大) b.舒张功能障碍	



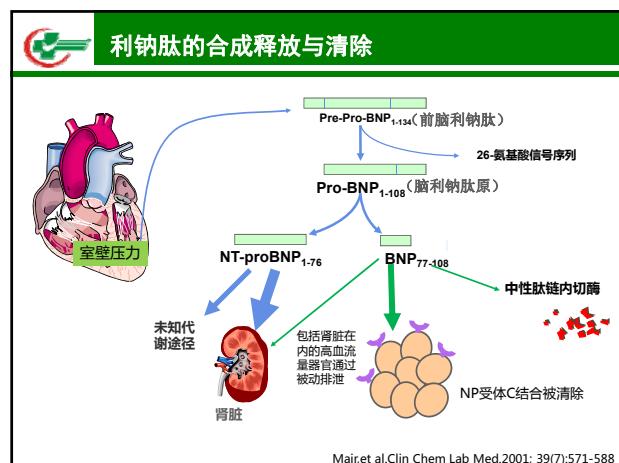
心衰诊断—思路原则	
一 . 心衰诊断首要标准是临床病史 , 而非辅助检查。	
二 . 以症状为基本 , 体征为可选 , 心血管基础病史为依据。	
三 . 心脏彩超为重要结构及功能判断依据。	
四 . 利钠肽为重要鉴别指标。	
利钠肽正常 ( 低于截断值 ) 排除心衰 , 但利钠肽升高不能确诊心衰 !	
利钠肽是诊断心衰重要参考指标 , 并非诊断心衰必要指标 !	
ESC指南对心衰的重新定义 , 确立了心衰更多是依靠临床综合判断 ( 包括辅助检查 ) ! ! !	

目录
➤心力衰竭的诊断
➤心力衰竭检验血清标志物简介
➤BNP/NT-proBNP的临床应用
➤ST2的临床应用
➤总结





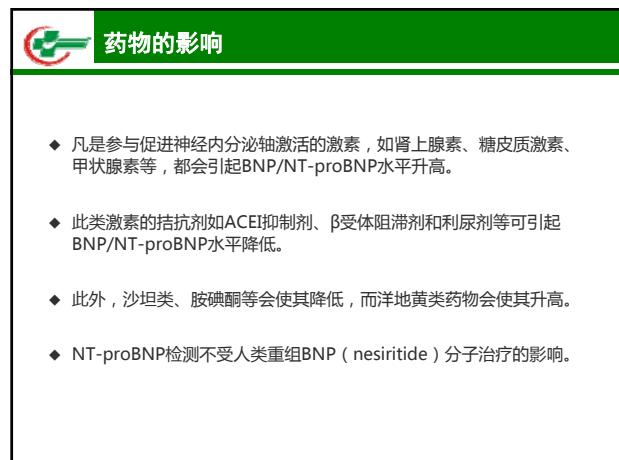
## BNP/NT-proBNP的临床应用



## BNP的生理功能

BNP 与 NT-proBNP 基本特点比较		
特点	BNP	NT-proBNP
组成(氨基酸数量)	BNP 分子(32aa)	NT片段(76aa)
分子量	4 kD	8.5 kD
生物活性	有	无
半衰期	20分钟	120分钟
清除机制	中性肽链内切酶受体和肾脏清除	主要经肾脏排出
年龄影响	+	++++
肾功能影响	+	++++
体重影响	+	++
体外室温稳定性	4小时 (标本采集后即开始降解)	高达72小时
是否受rhBNP 药物影响	受	不受

非心衰原因导致NPs升高	
心肌疾病	肥厚性心肌病 漫润性心肌病,如淀粉样变性 急性心肌病,如心尖球形综合症 炎症,包括心肌炎和化疗
心脏瓣膜疾病	主动脉瓣狭窄和返流 二尖瓣狭窄和返流
心律失常	房扑与房颤
神经系统	缺血性卒中 蛛网膜下腔出血
	贫血 心肌缺血 代偿性血浆扩容 脓毒症 烧伤 成人呼吸窘迫综合症 睡眠呼吸暂停 肺栓塞 肺动脉高压 先天性心脏病 COPD
	肺病



## 心衰治疗的影响

治疗手段	对于 BNP/NT-proBNP的影响
利尿剂	↓
ACE-I	↓
ARB	↓
β-阻滞剂	短暂↑, 大部分↓
醛固酮拮抗剂	↓
双腔起搏	↓
适量运动	↓
房颤频率控制	↓
rhBNP 治疗	NT-proBNP↓, BNP 先↑然后↓

## BNP/NT-proBNP的临床应用

- ① 利钠肽家族简介
- ② B型利钠肽及其前体的生物学特点
- ③ BNP/NTproBNP 在心衰诊断、预后和管理中的价值
- ④ 临床案例分析
- ⑤ BNP/NTproBNP 临床运用要点

## BNP-心衰诊断界值确定

◆BNP与ADHF诊断界值确定标志性研究，为2002年，NEJM上发表的Breathing Not Properly试验，鉴别呼吸困难原因；  
◆纳入了7个急诊部门1586例以急性呼吸困难就诊的患者  
◆该研究中，急性心衰诊断标准为：**临床判别！**  
2位心血管医师独立复习病史，并根据Framingham心衰标准及其他心衰评分标准进行评价！患者BNP水平及急诊医师诊断对2位专科医师设备！

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society  
VOLUME 347 JULY 18, 2002 NUMBER 3  
RAPID MEASUREMENT OF B-TYPE Natriuretic Peptide IN THE EMERGENCY DIAGNOSIS OF HEART FAILURE  
Maisel AS, et al. N Engl J Med 2002;347:161-7

## BNP-心衰诊断界值确定

### Breathing Not Properly试验

心衰VS非心衰 (  $675 \pm 450$  vs  $110 \pm 225$  pg/ml )

◆BNP  $> 100$  pg/ml 诊断心衰敏感性 90%，特异性 76%，准确率 83%。  
◆鉴别呼吸困难的ROC曲线为0.91 ( 95%CI : 0.90-0.93 ) .

Maisel AS, et al. N Engl J Med 2002;347:161-7

## NT-proBNP-心衰诊断界值确定

◆NT-proBNP与ADHF标志性研究，为2005年，Am J Card上发表的ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE)试验。  
◆纳入了600例以急性呼吸困难就诊的患者。  
◆诊断标准：参与研究的医生回顾病人所有除NT-proBNP外的临床资料以诊断

PRIDE试验

The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study

James L. Januzzi, Jr., MD, Carlos A. Cerangone, MD, PhD, Saif Alwanan, MD, Aaron L. Baggish, MD, Annabel A. Chec, MD, Daniel G. Krauser, MD, Roderick Tung, MD, Renee Cameron, MD, J. Tobias Nagurney, MD, Claudio U. Choi, MD, Michael Donald M. Soto, MD, Mark S. Soto, MD, David F. Brown, MD, Stacy Fornari-Melamed, MD, PhD, Francis E. Gamiel, MD, Elizabeth Lee-Lewandrowski, PhD, WHI, and Kent B. Lewandrowski, PhD

Januzzi et al. Am J Cardiol 2005;95:948

## NT-proBNP-心衰诊断界值确定

### PRIDE试验

NT-proBNP诊断急性HF的截点在300pg/ml时,有最好的阴性预测值和较好的阳性预测值

Area under the curve=0.94  
P<.001

Januzzi et al, Am J Cardiol 2005;95:948

**NT-proBNP-心衰诊断界值确定**

一个多国临床研究，The International Collaborative of NT-proBNP Study, ICON研究. 2006

共纳入1256名受试者，包括急性心衰患者和健康对照，研究NT-proBNP水平和急性心衰之间的关系。

研究结果显示：ADHF患者中位NT-proBNP值比非ADHF患者为：4639vs 108 pg/ml.

NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients  
The International Collaborative of NT-proBNP Study  
James L. Januzzi<sup>1,2</sup>, Roland van Kimmenade<sup>1</sup>, John Lainich<sup>3</sup>, Antoni Bayes-Genis<sup>4</sup>, Jordi Ordóñez-Llanos<sup>5</sup>, Miguel Santakal-Bet<sup>6</sup>, Yigal M. Pinto<sup>7</sup>, and Mark Richards<sup>8</sup>  
Januzzi JL, et al. Eur Heart J 2006;27(3):330-337

**NT-proBNP-心衰诊断界值确定**

**ICON研究** ICON研究对NT-proBNP进行年龄分层 

- ◆ 鉴别急性呼吸困难者心衰是否为其病因的的NT-proBNP
- ◆ 最佳节点阳性预测值 提高至88%。（PRIDE研究最高78%。）
- ◆ 年龄相关截断点排除急性心衰：< 300pg/ml 98%阴性预测值

项目	年龄(岁)	最佳节点(ng/L)
“诊断” 心衰	< 50	450
	50-75	900
	> 75	1800
“排除” 心衰	非年龄依赖性	300

Januzzi JL, et al. Eur Heart J 2006;27(3):330-337

**BNP/NT-proBNP心衰诊断界值**

确定ADHF	截断值	敏感性 %	特异性 %	PPV %	NPV %
多截断值策略					
BNP	< 100排除	90	73	75	90
	100-400灰区	*	*	*	*
	> 400诊断	63	91	86	74
NT-proBNP	> 450 年龄 < 50y				
	> 900 年龄 50-75y	90	84	88	66
	> 1800 年龄 > 75y				

Ibrahim N, Januzzi JL. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13(9):1017-30.

**BNP/NT-proBNP-心衰诊断**

- ◆ 虽然BNP和NT-proBNP对诊断ADHF有价值，但其阳性预测值最好也只到75%左右，因此对超过诊断阈值的每一位患者都应考虑ADHF以外的可能性。
- ◆ BNP和NT-proBNP存在生物学变异性，因此基线变化<25%的改变提示缺乏显著差异。

Ibrahim N, Januzzi JL. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13(9):1017-30.

**BNP/NT-proBNP-心衰诊断 指南推荐**

**2012ESC心衰指南**  
强调按照生物标志物超声心动图进行诊断

**2016ESC心衰指南**  
强调了临床症状和体征  
心电图、BNP/NT-proBNP  
超声心动图在心衰诊断中的作用

NT-proBNP $\geq 125$ pg/ml、BNP $\geq 35$ pg/ml (慢性心衰)  
NT-proBNP $\geq 300$ pg/ml、BNP $\geq 100$ pg/ml (急性心衰)

需根据年龄、体重和肾功能对急性和慢性心衰的BNP和NT-proBNP的临界值进行调整；合并房颤也有相应的界定。

对于慢性心衰患者，BNP和NT-proBNP的检测更多地用于排除心衰。

**BNP/NT-proBNP-心衰诊断 指南推荐**

- ◆ 2014心衰指南推荐血浆BNP/NT-proBNP为慢性心衰患者的常规检查 (I类, A级)
- ◆ 可用于因呼吸困难而疑为心衰患者的诊断和鉴别诊断
  - ◆ NT-proBNP < 125 ng/L, BNP < 35ng/L时不支持慢性心衰诊断
  - ◆ 敏感性和特异性低于急性心衰
- ◆ 可用来评估慢性心衰的严重程度和预后 (I类, A级)



Chin J Cardiol, February 2014, Vol. 42 No.2, 98-122

## BNP/NT-proBNP与心衰诊断

- 急性情况下，实际上有时临床判断就足以识别ADHF；临床试验诊断参照亦为临床综合判断。
- 急性：切点为 BNP 100pg/ml, NT-proBNP 300pg/ml
- 非急性：切点为 BNP 35pg/ml, NT-proBNP 125pg/ml.
- ◆ 阴性预测值高(0.94-0.98)，但阳性预测值低（非急性0.44-0.57）  
(急性0.66-0.67)，因此推荐NPs来排除心衰，但不能用来确诊！
- ◆ 即使临床医师能够确诊ADHF，但是对心衰严重程度评估依然不准  
确. 仍需要NPs进行评估。

Maisel A, et al. J Am Coll Cardiol 2004;44(6):1328-33  
Ibrahim N, Januzzi JL. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13(9):1017-30.

## 心衰预后-BNP

### REDHOT试验

- 在Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) 研究中，BNP比单纯医师临床判断预后更有优越性；
- 在BNP < 200和 > 200pg/ml分组人群中，90天复合事件发生率（心衰就诊、住院和死亡率）分别是9%和29%；
- 慢性心衰中BNP每升高100pg/ml，死亡的相对风险就增加35%.

Admitted Patients	BNP <200 pg/ml (n = 43)	BNP >200 pg/ml (n = 364)	p Value
NYHA functional class III and IV	66%	70%	0.598
Combined event rate	9%	29%	0.006
Mortality	2%	9%	0.142

Maisel A, et al. J Am Coll Cardiol 2004;44(6):1328-33

## 心衰预后-NT-proBNP

### PRIDE试验

NT-proBNP > 1000ng/ml 提示心衰患者长期死亡率较高。

心力衰竭 无心力衰竭

Januzzi et al, Arch Intern Med, 2006;166: 315

## 心衰预后-NT-proBNP

### ICON研究

NT-proBNP > 5000ng/ml 提示心衰患者短期死亡率较高

Log rank P value <.001  
P<.0001

ICON

Januzzi et al, Eur Heart J, 2006; 27:330

## BNP-心衰管理

- 在BNPASBE研究中，纳入445例患者，分为BNP指导组和对照组，其中75例在BNP组中；
- 在BNP组中有15%患者需要加强治疗，而在对照组中则是24%；
- 出院中位时间：BNP组是8天，对照组11天；
- 治疗费中位消耗：BNP组 5410美元 vs 7264美元。

Time to Discharge (days)

Martinez-Selles M. N Engl J Med 2004;350:2416-17

## NT-proBNP心衰管理

急性不稳定性心衰治疗后，NT-proBNP下降达30%是一个合理的目标。

降低 ≥ 30% 改变 < 30% 升高 ≥ 30%

时间 (天数)

Bettencourt et al, Circulation, 2004; 110:2168



## 利钠肽-心衰管理

### ◆在IMPROVE-CHF研究中NT-proBNP指导

- 降低急诊就诊持续时间 21% ,
- 降低60天再住院率35% ,
- 降低直接医疗费用。

### ◆PROTECT研究为NT-proBNP指导心衰治疗提供了范式：

要求将NT-proBNP降低50% , 主要通过更多的βblocker和醛固酮受体拮抗剂应用 , 心血管事件的主要终点得到有效降低。

### ◆Savarese et al.d meta分析发现NPs指导的治疗可以降低全因死亡率25%。

1.Moe GW et al Circulation 2007;115:3103-10.  
2. Januzzi JL Jr,et al J Am Coll Cardiol 2011;58:1881-9  
3. Savarese G, et al. PLoS ONE 2013;8:e58287



## 2014年心衰指南

### ◆ 心衰的随访管理 - 重点随访

### ◆ 每3-6个月1次, 除一般性随访中的内容外, 应做下列检查:

- 心电图
- 生化检查
- NT-proBNP/BNP检测
- 必要时做胸部X线和超声心动图检查
- 临床状况发生变化, 经历了临床事件, 接受可能显著影响心功能的其他治疗者, 宜重复检查LVEF, 评估心脏重构的严重程度 ( IIa 级, C 级 )

## 动态监测

主要包括临床评估和利钠肽检测指导治疗

中国心力衰竭诊断和治疗指南2014 中华心血管病杂志 2014; 42(2):98-122



## BNP/NT-proBNP的临床应用

### ① 利钠肽家族简介

### ② B型利钠肽及其前体的生物学特点

### ③ BNP/NTproBNP 在心衰诊断、预后和管理中的价值

### ④ 临床案例分析

### ⑤ BNP/NTproBNP|临床运用要点



## 病例一

◆何某8069655 , 女 , 63岁 , 因胸闷气促伴咳嗽10天入院 ,

◆诊断为急性心力衰竭、CKD5期、肺部感染、ACS、

呼吸衰竭、高血压3级、糖尿病等

◆入院后予西地兰强心、呋塞米利尿、硝甘控制血压及扩血管。



◆29/3 Cr 534 $\mu$ mol/L , eGFR : 6.83 , NT-proBNP : 27407pg/ml ;

◆心彩 : LA 42mm , RV 19mm , LV s/d : 30/49mm , EF 67%.

◆31/3查 BNP 1660pg/ml

◆3/4 复查 BNP 1143 pg/ml ; NT-proBNP > 35000pg/ml

◆Cr 559  $\mu$ mol/L , eGFR : 6.46mL/min/1.73m<sup>2</sup>



肾功能差, 心彩提示左房大, 其余心腔尚可, EF正常。



## 病例一 解读

- ◆ 本患者是肾功能极差的患者, 由于NT-proBNP主要通过肾脏排泄, 当肾脏几近失去排泄功能后, NT-proBNP会升至极高值;
- ◆ 可见, NT-proBNP对严重肾功能衰竭患者无法反映治疗变化情况, 一直处于极高值, 缺乏临床治疗指导价值;
- ◆ 而BNP在肾功能衰竭患者中能够相对较好地反映心功能情况, 临床症状好转时, BNP因代谢半衰期短, 亦能较灵敏地发生变化。



## 病例二

◆许某8055930 , 男 , 62岁 , 透析患者 , 因不规则血透4月余 , 心脏复苏5天于2016-08-09入院 , 有胸闷症状, 但夜可平卧, 气促症状不明显, 无下肢浮肿 , 诊断 : CKD5 、心脏瓣膜病、冠心病三支病变、阵发房颤、高血压3级 ( 很高危组 ) 等

◆8-16心彩 : LA:43 mm , RV :18mm , IVS :14mm, LV:s/d 36/52mm, EF : 57% , 二尖瓣大量反流。

◆9/8 BNP : 3694pg/ml 10/8 BNP : 2488pg/ml

◆12/8 NT-proBNP : > 35000pg/ml ; 13/8 NT-proBNP : > 35000pg/ml

◆17/8 BNP : 1040pg/ml

**病例二解读**

- ◆ 本病例解读同上一例均为严重肾功能衰竭患者，NT-proBNP对心衰合并严重肾功能衰竭患者无法反映治疗变化情况。
- ◆ 此外，该患者心衰症状不典型，仅从症状和体征而言，临床对其严重性判断可能欠精确，但结合彩超和病史，配合BNP/NT-proBNP数值提示风险高，同时后续冠脉造影提示三支病变严重。

**病例三**

- ◆ 何某8021342，男，109岁，因发热腹痛1周于2014-01-22入院，诊断为肝胆管结石伴胆囊炎
- ◆ 无胸闷、气促，无双下肢浮肿等心衰症状及体征
- ◆ 心血管方面基础病为冠状动脉粥样硬化、高血压3级，极高危组，频发室早
- ◆ 心脏彩超：LA：27mm，LV s/d 34/52mm，RV 18mm，EF：62% TDI：E' < A'
- ◆ 2014-1-23查Cr：108μmol/L，1-27查NT-proBNP 7962pg/ml
- ◆ eGFR：53.6mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- ◆ 心脏科医师会诊排除心衰

**病例三解读**

项目	年龄(岁)	最佳节点(ng/L)
“诊断” 心衰	< 50	450
	50-75	900
	> 75	1800
“排除” 心衰	非年龄依赖性	300

◆ 本例为极高龄患者，心功能可，病史、临床症状、体征，心脏彩超不支持心衰，但NT-proBNP显著升高，经肾功能校正仍偏高，因此解读NPs时一定以临床判断优先，不可单靠NPs诊断心衰。

**病例四**

- ◆ 黄某6023401，82岁，因反复咳嗽咯痰气促10余年，加重10天于2017-2-4入院，基础疾病为COPD、重度贫血(49g/l)、高血压3级很高危组等
- ◆ 4/2心彩：LA 32mm RV19mm LV s/d 31/46mm EF：69%，TDI E' /A' > 1，主动脉瓣反流 ( RJA 1.3 )、三尖瓣少量反流。
- ◆ 3/2急诊查NT-proBNP 1064pg/ml
- ◆ 4/2入院查BNP 422.5pg/ml，Cr 60μmol/L，eGFR：89mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- ◆ 7/2复查BNP 136pg/ml



**BNP/NT-proBNP心衰诊断界值**

确定ADHF	截断值	敏感性 %	特异性 %	PPV %	NPV %
多截断值策略					
BNP	< 100排除	90	73	75	90
	100-400灰区	*	*	*	*
	> 400诊断	63	91	86	74
NT-proBNP	> 450 年龄 < 50y				
	> 900 年龄 50-75y	90	84	88	66
	> 1800 年龄 > 75y				

Ibrahim N, Januzzi JL. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13(9):1017-30.

**非心衰原因导致NPs升高**

心肌疾病	肥厚性心肌病 浸润性心肌病,如淀粉样变性 急性心肌病,如心尖球形综合症 炎症,包括心肌炎和化疗	贫血		心肌缺血 代偿性血浆扩容 脓毒症 烧伤 成人呼吸窘迫综合症 睡眠呼吸暂停 肺栓塞 肺动脉高压 先天性心脏病 COPD
		危重症	肺疾病	
心脏瓣膜疾病	主动脉瓣狭窄和返流 二尖瓣狭窄和返流	房扑与房颤 缺血性卒中 蛛网膜下腔出血	睡眠呼吸暂停 肺栓塞 肺动脉高压 先天性心脏病 COPD	
				房扑与房颤 缺血性卒中 蛛网膜下腔出血
心律失常	房扑与房颤 缺血性卒中 蛛网膜下腔出血	睡眠呼吸暂停 肺栓塞 肺动脉高压 先天性心脏病 COPD	睡眠呼吸暂停 肺栓塞 肺动脉高压 先天性心脏病 COPD	
				房扑与房颤 缺血性卒中 蛛网膜下腔出血
神经系统	房扑与房颤 缺血性卒中 蛛网膜下腔出血	睡眠呼吸暂停 肺栓塞 肺动脉高压 先天性心脏病 COPD	睡眠呼吸暂停 肺栓塞 肺动脉高压 先天性心脏病 COPD	
				房扑与房颤 缺血性卒中 蛛网膜下腔出血

NP不应简单地只被视为心衰的标志物；  
NP在如下情况下释放：心肌拉伸、劳损、或低氧血症，甚至药物毒性。

The American Journal of Cardiology, Vol 101 (3A) February 4, 2008

**心衰诊断**

2016ESC心衰指南对心力衰竭的分类

心衰类型	射血分数降低 心衰 HFREF	射血分数中间 心衰 HFmEF	射血分数保留 心衰 HFpEF
标准	症状+体征 LVEF < 40%	症状+体征 LVEF 40-49%	症状+体征 LVEF ≥ 50%
	1.利钠肽升高 2.至少1项附加标准 a.相关结构性心脏病 (左室肥厚或/和左房 增大) b.舒张功能障碍	1.利钠肽升高 2.至少1项附加标准 a.相关结构性心脏病 (左室肥厚或/和左房 增大) b.舒张功能障碍	

**病例四 解读**

◆本例患者为呼吸困难入院，COPD、贫血、高血压病史，鉴别肺系、心系病因。

◆BNP比灰区诊断略高，但NT-proBNP经年龄校正后，不能确定急性心衰，心脏彩超未见明显异常。

◆按照2016ESC诊断标准：EF保留，有不能排除非心系疾病的症状，缺乏心脏结构异常证据。

◆综上，考虑肺系疾病引起可能性大。

**病例五**

◆杨某8066681，68岁，因反复胸闷17年，加重1天于2016-6-23入院，基础疾病为冠心病（PCI术后）、高血压2级很高危组等

◆入院后第二日（24/6）晚出现胸闷、呼吸困难，不能平卧，双肺湿罗音，  
◆24/6床边胸片：肺水肿、心影增大，考虑心衰

◆25/6心影：LA 36mm，RV20mm，LV s/d 35/52mm，IVS：12mm，  
LVPW：12mm EF：61%，TDI E '/A' < 1，左室节段运动异常

◆23/6,25/6,27/6BNPpg/ml：129→99→36；27/8出院后复查BNP：  
38pg/ml。

◆23/6 Cr：128μmol/L，eGFR：49.21

◆CAG：冠脉均型，LADp：99%，D1o 99%；  
LCXp-m：95%，OM1o：99%；RCA闭塞。  
于LAD植入XP支架2枚。



**病例五解读**

◆本例患者为严重冠心病三支病变、高血压病患者，胸闷、气促等心衰临床症状明显，心脏彩超提示左房稍大（36），左室壁增厚，胸片提示肺水肿、心脏增大，

◆BNP升高不明显，且eGFR < 60，诊断急性心衰截断值应该升高至200pg/ml，治疗后明显下降至接近排除心衰截断值35pg/ml。

◆23/6,25/6,27/6BNPpg/ml：129→99→36；27/8出院后复查BNP：  
38pg/ml。

◆但综合临床考虑，症状+体征+心脏结构异常+心血管器质性疾病，仍确立心衰诊断。

◆截断值的阴性预测值虽高，但并非100%。

**BNP/NT-proBNP的临床应用**

- ① 利钠肽家族简介
- ② B型利钠肽及其前体的生物学特点
- ③ BNP/NTproBNP 在心衰诊断、预后和管理中的价值
- ④ 临床案例分析
- ⑤ BNP/NTproBNP临床运用要点

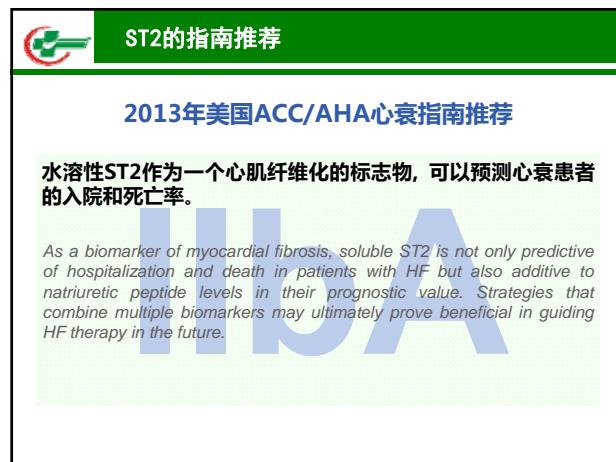
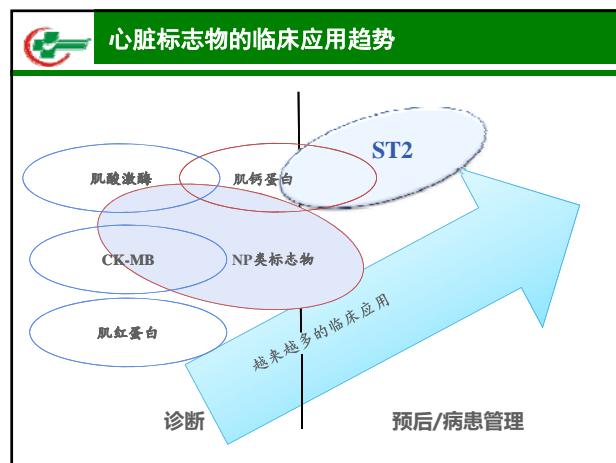
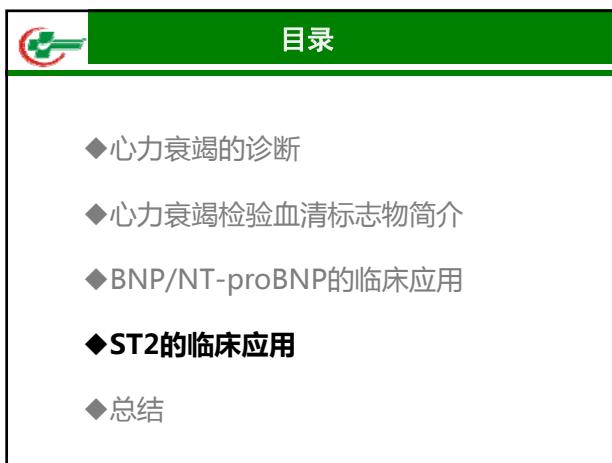
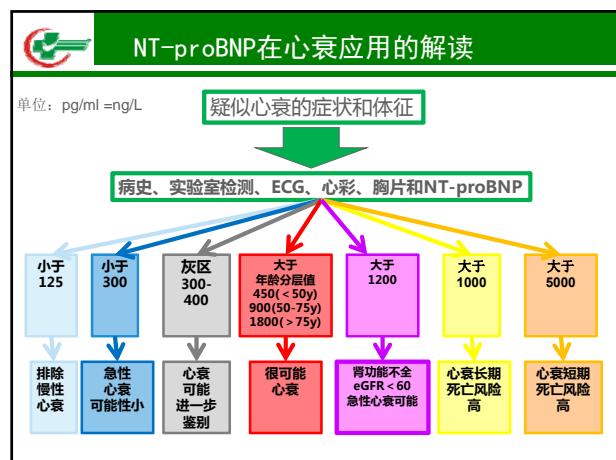
**BNP/NTproBNP临床运用要点**

- ◆ 心衰截断值差异
  - NT-proBNP < 300ng/L，BNP < 100 ng/L可以排除急性心衰
  - NT-proBNP < 125ng/L，BNP < 35ng/L可以排除心衰；
- ◆ NT-proBNP
  - 因厂家只有罗氏一家，标准化程度好；
  - 半衰期及稳定时间长；
  - 临床意义截断值丰富
  - 肾功能减退影响较大，严重肾功能减退不能检测；轻度肾功能减退GFR < 60，截断值1200pg/ml。
- ◆ BNP
  - 严重肾功能减退可检测；轻度肾功能减退GFR < 60，截断值200pg/ml
  - 敏感性、特异性与NT-proBNP相似
  - 反应病情较灵敏
- ✓ 一句话总结：NPs不能确诊心衰，在特定情况下可排除心衰，NPs并非心衰诊断的充要条件，不可以偏概全！以临床综合参考为准！

### BNP 与 NT-proBNP 基本特点比较

特点	BNP	NT-proBNP
组成(氨基酸数量)	BNP 分子(32aa)	NT片段(76aa)
分子量	4 kD	8.5 kD
生物活性	有	无
半衰期	20 分钟	120 分钟
清除机制	中性肽链内切酶 受体和肾脏清除	主要经肾脏排出
年龄影响	+	++++
肾功能影响	+	++++
体重影响	+	++
体外室温稳定性	4小时 (标本采集后即开始降解)	高达72小时
是否受rhBNP 药物影响	受	不受

Steiner, J., Guglin, M. (2008). Int J Cardiol 129, 5-14.



**ST2的指南推荐**

中华心血管病杂志 2014 年 2 月第 42 卷第 2 期 Chin J Cardiol, February 2014, Vol. 42, No. 2

**2014中国心衰指南推荐**

中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014

- 反映心肌纤维化的可溶性ST2等指标在慢性心衰的危险分层可能提供额外信息 (IIa, B)
- 反映心肌纤维化的可溶性ST2等指标在急性心衰中的危险分层中可能提供额外信息 (IIb, A)

根据心衰发生发展的过程,从心衰的危险因素进展成急性心脏病,出现心衰症状,直至难治性终末心衰,可分成前心衰(A),前临床心衰(B),临床心衰(C)和难治性终末期心衰(D)4个阶段(表1)<sup>14</sup>。这4个阶段不同于纽约心脏病协会(NYHA)的心功能分级。心衰是一种慢性、自发进展性疾病,很难根治,但可预防。心衰的阶段划分正是体现了重在

**ST2与心衰分层**

**中国人群ST2浓度与心衰分级及不良预后的相关性**

ST2 concentration (ng/ml) vs NYHA class (I, II, III, IV):  $P < 0.001$

ST2 concentration (ng/ml) vs Adverse events (without, with):  $P < 0.001$

全因死亡或心脏移植  $P < 0.001$

NYHA 分级  $P < 0.001$

Jian Zhang, et al. Biomark. Med. (2015) 9(5), 433–441

**ST2和症状分级有直接相关性**

NYHA Class

PRIDE:  $P < 0.0001$

PHFS:  $P < 0.0001$

急性心衰 (PRIDE)

慢性心衰 (PHFS)

**一年内死亡率和ST2浓度成正相关**

ST2在浓度在最高十位时一年死亡率超过 50%.

One year Mortality(%)

ST2 Decile

$P < 0.001$

Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL, et al. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1458-65.

**ST2检测结果不受肾功能干扰**

**A**

$P$ -value for trend: 0.27

**B**

$P$ -value for trend: <0.001

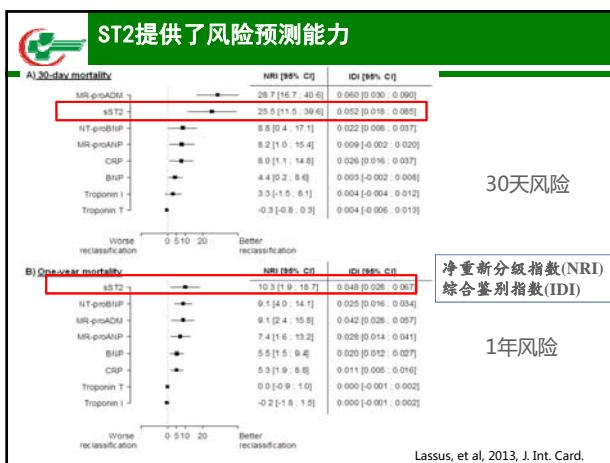
879例心衰患者的ST2浓度值不受肾功能影响,但是NT-proBNP的浓度值随着肾功能的衰减显著的升高。

Bayes-Genis et al. 2013 JCF

**动态监测中ST2的稳定性和一致性高**

标志物	持续时间	个体内差异	个体间差异
CK	2个月	30%	82%
BNP	2个月	50%	138%
NT-proBNP	2个月	33%	92%
hs-cTnI	2个月	14%	63%
hs-cTnI	9个月	28%	73%
hs-cTnT	1个月	31%	87%
Gal-3	2个月	20%	61%
sST2	1.5个月	10.5%	30%
sST2	2个月	11%	30%

Wu, et al. 2013, Am. Heart J.

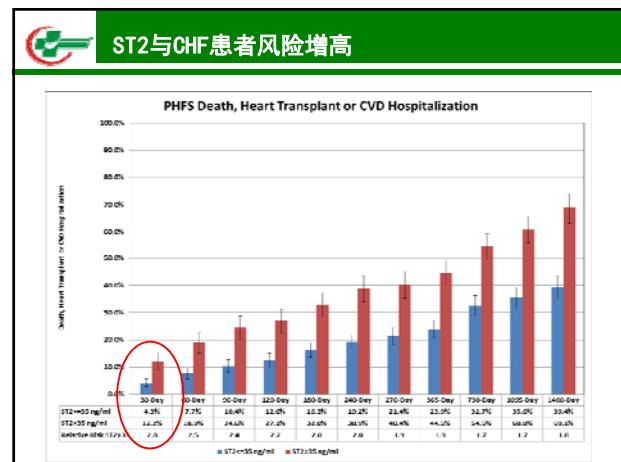
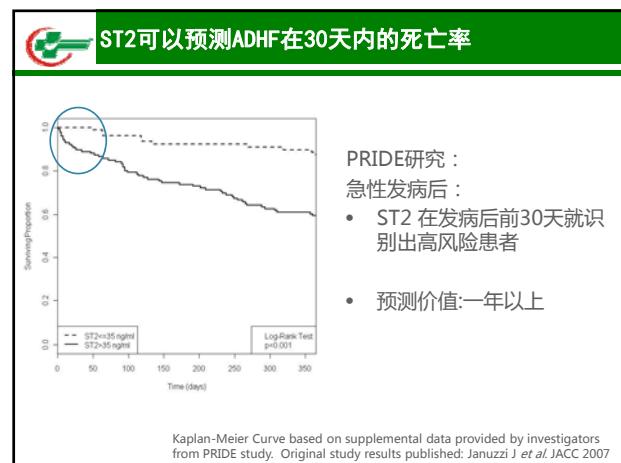


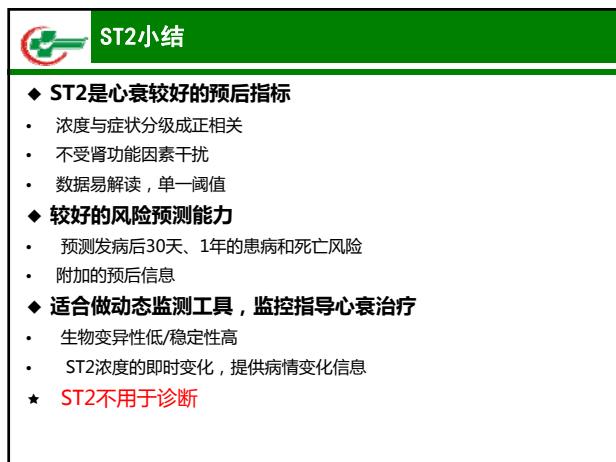
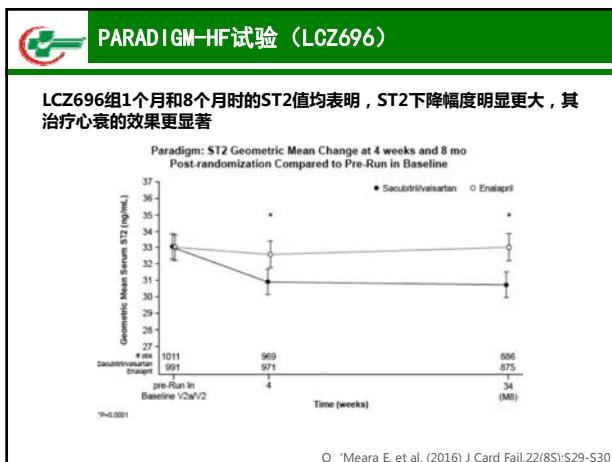
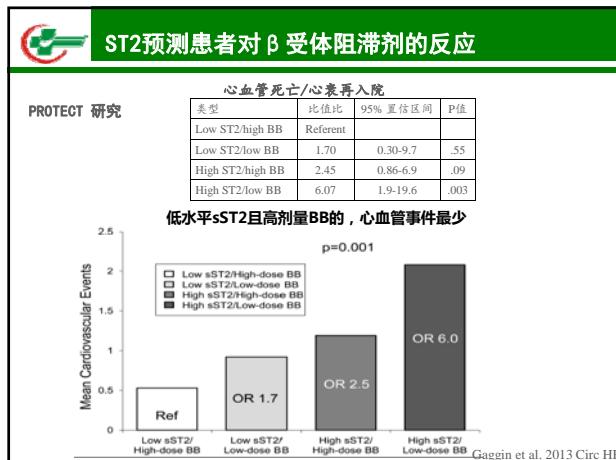
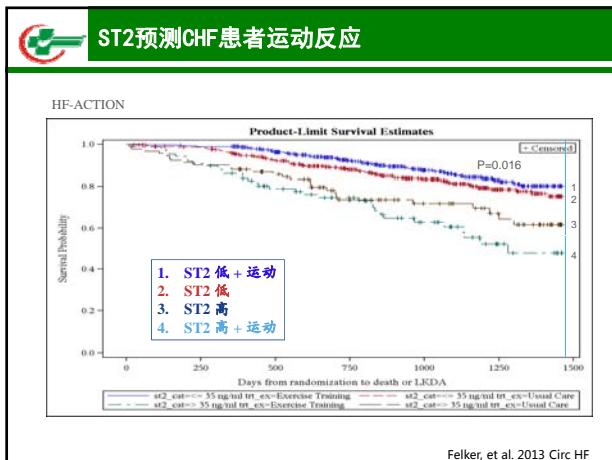
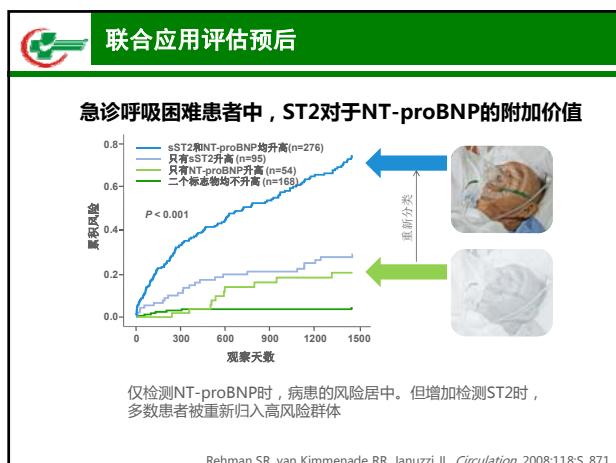
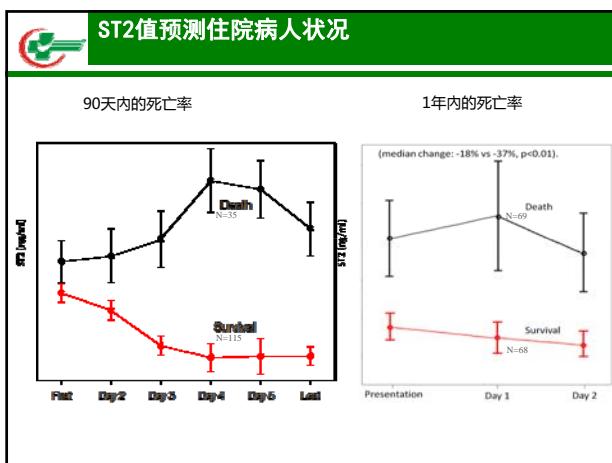
**确定ST2的阈值**

Level	Primary Reference Cohort	Confirmation Reference Cohort (Framingham)
Mean (SD)	20.9 (9.3)	22.4 (8.7)
Min	1.8	3.2
25 <sup>th</sup> percentile	14.5	16.7
50 <sup>th</sup> percentile (median)	18.8	20.9
75 <sup>th</sup> percentile	25.2	26.1
90 <sup>th</sup> percentile	34.2	32.9
95 <sup>th</sup> percentile <sup>a</sup>	37.9	37.3
99 <sup>th</sup> percentile	49.7	51.0
Max	66.3	119.6
N	490	3,450

<sup>a</sup>cutpoint concentration for assessment of risk in patients with heart failure was selected at the ~95<sup>th</sup> percentile of normal

1Lu et al. 2010, 2Coglianese et al. 2012







## 2016ESC对ST2等标志物的陈述

### 5.10 其他诊断检查

除了病史、体检以及适当的成像技术，心衰患者的全面评估包括一组额外的诊断试验，即实验室指标、ECG、X线胸片、运动试验、侵入性血流动力学评估和心内膜心肌活检。主要的典型适应证总结于心衰患者诊断检查推荐表中。虽然对心衰的生物标志物（如ST2、半乳糖凝集素3、和肽素、肾上腺髓质素）有广泛的研究，但推荐其用于临床实践则没有明确的证据。

- ST2仍需进一步证据指导应用



## 目录

- 心力衰竭的诊断
- 心力衰竭检验血清标志物简介
- BNP/NT-proBNP的临床应用
- ST2的临床应用
- 总结



## 小结

- ◆ 心衰诊断需**临床综合判断**：寻找病因、诱因，给予风险评估，联合血清标志物能够增加诊断准确性，评估预后价值，指导心衰管理。切勿以血清标志物以偏概全！
- ◆ **摆正NPs在心衰诊断中的地位**：许多非心衰因素会导致NPs升高，如年龄、房颤、肾功能不全、肥胖等，NPs升高必须结合临床评估。重视其预后价值。
- ◆ **新型血清标志物逐渐向预测风险发展**：如ST2能够增加临床预后判断价值。



谢谢各位！

Thank you for attention!

# 心力衰竭检验项目的临床应用与结果审核案例分析

广东省中医院检验医学部  
肖倩  
xiaoqian007@163.com  
2017年5月

1

## 全国心力衰竭日

每年的11月26日  
2015年：认识心衰，规范防治  
2016年：认识心衰，早诊早治



2

## 内容提要

- 1 心力衰竭的概述
- 2 心力衰竭检验项目的特点
- 3 NT-proBNP与BNP的临床应用
- 4 结果审核案例分析

3

## 定义

心力衰竭是由于任何原因的初始心肌损伤（如心肌梗死、心肌病、血流动力学负荷过重、炎症等），引起心肌结构和功能的变化，最后导致心室泵血和（或）充盈功能低下的临床综合征。

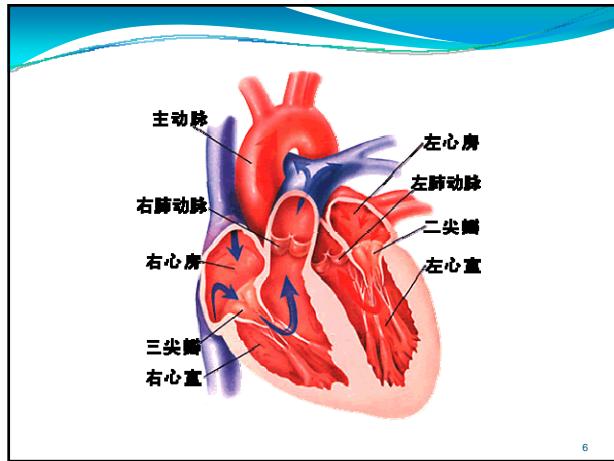
心力衰竭是一种进行性的病变，一旦起始，即使没有新的心肌损害，临床亦处于稳定阶段，仍可自身不断发展。

4

## 病因

- 原发性心肌损害  
缺血性心肌损害  
心肌炎、心肌病  
心肌代谢障碍性疾病
- 心脏负荷过重  
压力负荷（后负荷）过重  
容量负荷（前负荷）过重

5



6



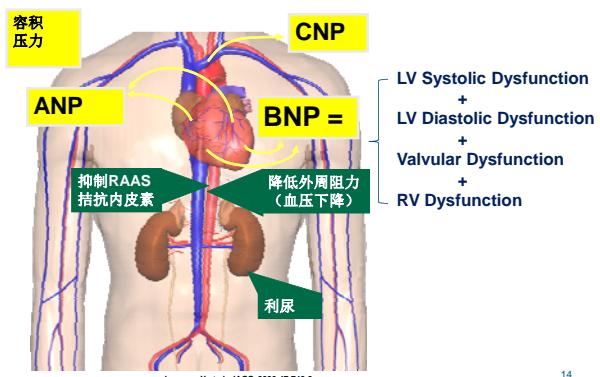
## 利钠肽

NP是Natriuretic Peptide的简称，中文叫利钠肽，这是一个庞大的家族，包括ANP，BNP，CNP，DNP，VNP等多种成员，因其利钠、利尿作用而和心衰发生千丝万缕的联系，尤以BNP最为著名。

功能：维持循环系统的容量，渗透压和压力调节的稳态。

13

## 内源性利钠肽(家族)



14



BNP (Brain-type Natriuretic Peptide) : 脑型利钠肽 (脑钠肽)  
NT-proBNP: N-端脑钠肽前体

15

## BNP与NT-proBNP的主要区别

	BNP	NT-proBNP
分子大小	32 个氨基酸	76 个氨基酸
半衰期	20 分钟	60-120分钟
稳定性	4 小时(室温)	3天(室温).
清除机制	中性内肽酶, 受体清除和肾脏清除	肾脏清除
生物学活性	有	无
HF诊断合适的cut-off值	<100pg/ml(排除HF) 100-400pg/ml(灰区值) >400pg/ml(诊断HF)	<300pg/ml(排除HF) 年龄<50岁 >450pg/ml (诊断心衰) 年龄50~75岁 >900pg/ml (诊断心衰) 年龄 >75岁 >1800pg/ml (诊断心衰)
受rhBNP药物影响	受	不受

16

## NT-ProBNP的临床应用

17

NT-proBNP 检测用于有急性症状患者的心力衰竭诊断和排除

18

NT-proBNP在急诊呼吸困难诊治中的应用研究  
(PRIDE研究)  
The ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study  
Januzzi et al, Am J Cardiol 2005;95:948

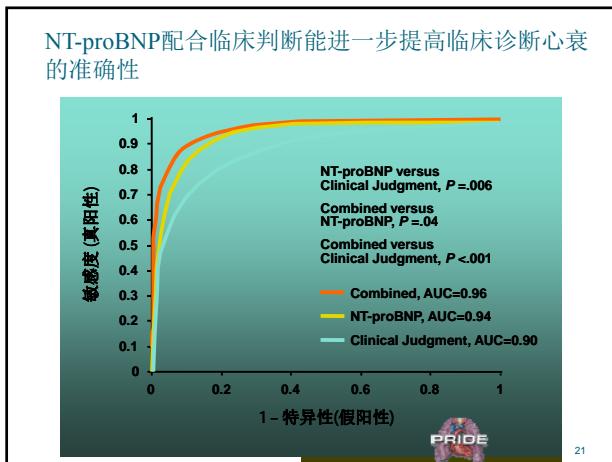
NT-proBNP评估急性充血性心衰的多中心国际性荟萃分析  
(ICON研究)  
The Value of NT-proBNP for the Evaluation of Acute CHF: A Multicenter, International Meta-Analysis of 1256 Subjects  
The International Collaborative on NT-proBNP

19

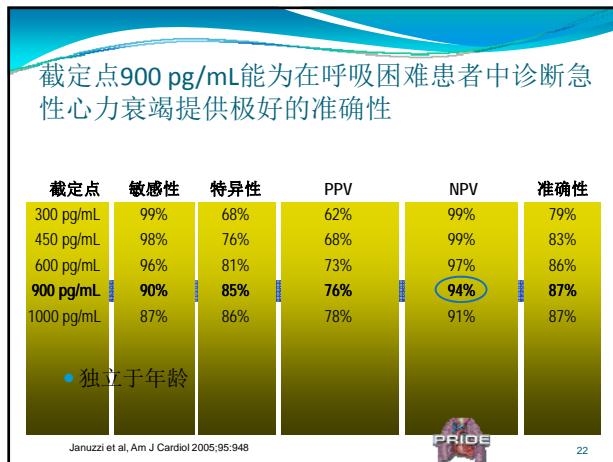
PRIDE研究  
ICON研究

- NT-proBNP是急性呼吸困难心衰最佳独立预测因素
- NT-proBNP结合临床判断能使AUC达到最大值
- 300 pg/mL以下用于排除急性心衰的诊断，阴性预测值 (99%)
- 300 pg/mL，独立于年龄的心衰排除截点
- 使用年龄分层的截点
- 灰区应该考虑的疾病
- NT-ProBNP>5180 pg/mL，强烈提示未来76天的死亡风险高 (18%)

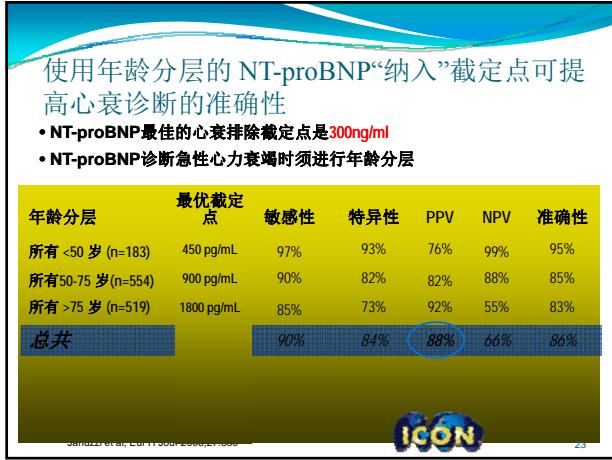
20



21



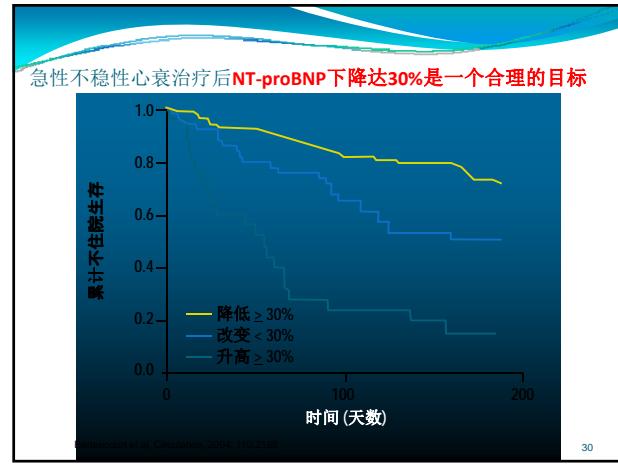
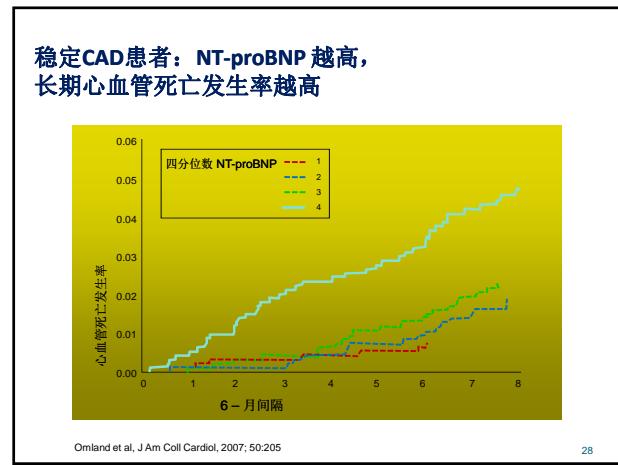
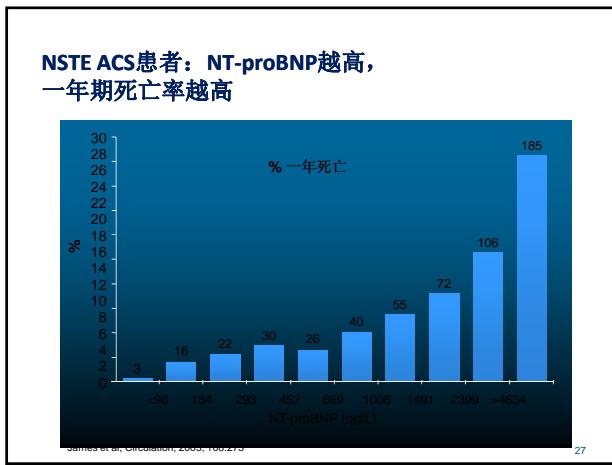
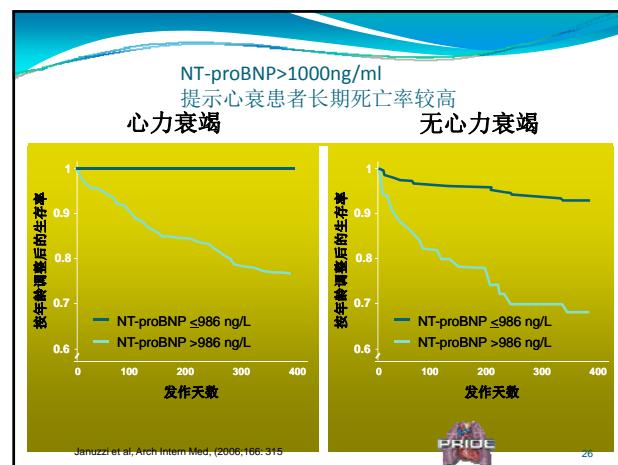
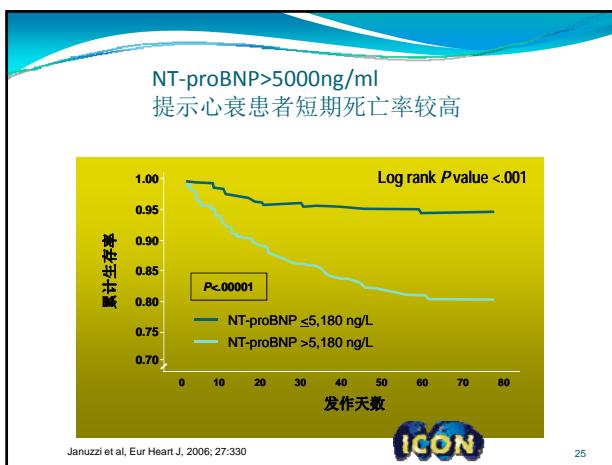
22



23



24



## 结果审核案例分析

31

### NT-ProBNP/BNP临床应用注意事项

- 哪些病理生理因素会导致NP的升高?

心室壁受压、牵拉及心肌缺血——拮抗RAAS

其他伴随着心内压力增高的所有心脏条件在很大程度上影响两种利钠肽，干扰对结果的解释——要针对每一位病人具体分析。

- 检测时的影响因素

32

### 应关注的问题

#### 分析前注意事项

#### 分析中注意事项

#### 分析后注意事项

33

### NT-ProBNP分析前注意事项

➤ 标本采集：无需固定体位和时间，但要避免剧烈运动（心率提高50%）——其基本不受体位改变和日常活动影响，且不存在日内、天间的生理学波动。月经周期对其没有显著的影响。

建议1) 抽血前静息10-15分钟，最好固定采血体位  
2) 采血前要考虑治疗药物的影响。

➤ 标本选择：选择血清/血浆（包括肝素、EDTA抗凝）/POCT方法还可用全血——EDTA抗凝血浆较血清或肝素血浆检测结果低10%-13%。

建议：使用血清。

34

### NT-ProBNP分析前注意事项

- 采血试管选择：玻璃或塑料试管
- 标本送检：尽快送检、尽快检测

虽然NT-proBNP离体后稳定性远好于BNP，25℃可稳定3天，4℃稳定5天，-20℃或以上至少可以稳定6个月，但要考虑样本蒸发影响。

35

### NT-ProBNP/BNP分析前注意事项

➤ 临床治疗措施的影响：要考虑治疗药物的影响，在血流动力学稳定的情况下/体积分荷最小时，才能客观地评价心功能状态。

由于BNP具有利钠、利尿、扩血管、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）和交感神经系统（SNS）的作用。所以，凡是参与促进这一神经内分泌轴激活的激素，如肾上腺素、糖皮质激素、甲状腺素，都会引起BNP/NT-proBNP水平的升高。同样，这些激素的拮抗剂及可使这些激素降低的药物，如ACE-I抑制剂、β-受体阻滞剂、肾上腺素拮抗剂和利尿剂等会使BNP/NT-proBNP浓度降低。另外，沙坦类、胺碘酮也会使其降低，而洋地黄类药物会使其升高。

➤ NT-proBNP检测不会受人类重组BNP（nesiritide）分子治疗的影响。

36

## NT-ProBNP/BNP分析前注意事项

- 除心衰外，其他伴随有心内压力增高的所有心脏条件（许多concomitant disease）如CAD，瓣膜性疾病或孤立性房颤等都会导致NP升高。
- 饮食习惯如钠的摄入会影响到NP水平

37

## NT-ProBNP/BNP分析中注意事项

建议尽可能在实验室检测NT-proBNP，且实验室要尽可能缩短TAT(Turn Around Time)，以满足临床需要。

建议：作为急诊项目，出报告时间在1小时内。

如不具条件，则急诊、重症监护病房可采用POCT的方法进行初步筛查，但要建立POCT方法的参考值、cutoff值，做好质控，操作人员要经过培训（POCT检测与实验室方法之间的偏倚要≤20%）。

38

## NT-ProBNP/BNP分析中注意事项

- 由于NT-proBNP只有一个抗体及标准品来源(Roche)，其分析的一致化应不存在问题，可以期待有一个可接受的相同医学决定水平（原则上参考区间只适用于某一特定的试剂）
- BNP/NT-proBNP的结果单位均应以 $\mu\text{g/L}$ (ng/ml)报告，而非 $\text{pmol/L}$
- BNP与NT-proBNP不能混用（有研究证实两者变化有不同步现象）  
(下列公式平衡两者分析浓度 $\text{NT-ProBNP}=3.48\text{pm} \times \text{BNP} - 19\text{pm}$ ?)

39

## NT-ProBNP/BNP分析后注意事项

- 应考虑年龄、性别、肥胖和肾功能对NT-proBNP的影响——影响相关人群的诊断性能/参考值的不同。
  - 年龄**——随年龄增加而升高（>60岁）  
新生儿(出生时最高,三月后达成人水平)  
妊娠后三个月升高，产后立即恢复
  - 性别**——女性高于男性（<50岁）
  - 肥胖**（ $\text{BMI} > 3.0$ ）——循环中NT-proBNP/BNP水平与体重指数呈反比（下降17%）。HF病人NT-proBNP影响小于BNP。
  - 肾功能影响**——如果 $\text{GFR} < 60\text{ml/min}$ 则要考虑调高cut off值。有研究支持肾功能的影响NT-proBNP大于BNP（也有研究评价影响相同）。  
 $\text{BNP} > 4000\text{pg/ml}$ 时，这种情况大部分是由于肾功不全的影响而并不反映相应程度的心衰。

40

## NT-ProBNP/BNP分析后注意事项

- 参考值上限取第97.5百分位值，并根据年龄（每10年）及性别分组分别建立。
- 建议各实验室要确认自身检测系统和应用人群的参考范围。
- 应该通过ROC曲线来评估临床结果，选择用于诊断的最佳医学决定临界值。
- 在解释<50%的浓度改变与临床治疗相关时，应十分谨慎。考虑到检测不精密度，特别是BNP/NT-proBNP均表现出较高的个体内生物学变异。**当两次检测浓度变化，一般认为升高要达到85%，而降低时要达到46%时才有临床意义——建议动态观察（但每天频繁检测是不必要的）。**

41

## 案例分析思路

- 年龄  
NT-proBNP随年龄升高而升高
- 性别  
在女性中观察到较高的值，但不是主要问题
- 肾功能  
主要对于  $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$
- 肥胖
- 合并心脏疾病  
瓣膜病 房颤 缺血性心脏病 LVH

42

国外健康人群NT-proBNP参考值						
年龄	男性			女性		
	中位数 (ng/mL)	97.5 <sup>th</sup> % (ng/L)	95% CI (ng/mL)	中位数 (ng/mL)	97.5 <sup>th</sup> % (ng/L)	95% CI (ng/mL)
40-65	54	184	162-206	79	268	228-314
45-59	20	100	78-173	49	164	150-281
>60	40	172	144-173	78	225	180-254
66-76	79	269	223-306	115	391	339-446

Galasko et al, Eur Heart J, 2005; 26:2269

43

### 中国健康人群NT-proBNP相关研究

医院	作者	发表时间	发表文献	入选人群	入选数量
上海中山医院	潘柏申 蔡乃绳	2006	中华检验医学杂志	表面健康人群	587
上海瑞金医院	陆怡鲁, 杨帆	2009		表面健康人群	261
天津市静海县医院	吕玉芹 张厚亮	2007		常规体检健康人群	600
阜外心血管病医院	刘红, 汪芳,	2007	中国实验诊断学	健康受试者	103
云南省第一人民医院	王凡, 蒋红君	2009	国际医学检验杂志	常规体检健康人群	86
北京医院	肖路延 王菊	2007	中华老年医学杂志	60岁以上健康老年人	107
胶州市人民医院	龙云霞 李香	2008	医学检验与临床	表面健康人群	450
北京大学第一医院	史晓敏 徐国宾	2005	诊断学理论与实践	健康中国成年人	442
北京大学第一医院	史晓敏 徐国宾	2004	NCLM论文汇编	102健康人群, 8高血压冠心病心衰人	102
上海华山医院	张佳明, 俞欢	2006	检验医学	老年健康人群	68

44

### 欧洲及美国NT-proBNP参考区间值

调查地区		使用方法		参考区间	
欧洲		Roche电化学发光仪		男 <50岁 84pg/ml >50岁 194pg/ml	女 158pg/ml 222pg/ml
美国、加拿大 (FDA)		Roche电化学发光仪		<75岁 <125pg/ml >75岁 <450pg/ml	
研究者					参考区间
潘柏申、蔡乃绳 李洁、范维琥	上海	Roche电化学发光仪	调查地区 及年龄范围 587 21-91岁	单侧第 95%百分 位值	男 <65岁 <78ng/L 女 >65岁 107 148 222 若以包括90%以上试验对象检测为条件, 则 国人<65岁100ng/L为临床临界值, ≥65岁则可见 300ng/L
史晓敏、徐国宾 夏铁安、王宏伟	北京	Roche电化 学发光仪	442 20-85岁	第97.5% 百分位值	男 <60岁 <83.72ng/L 女 >60岁 131.6 158.17 205.54

45

### 案例分析

林\*\*, 男, 61岁, 近4月来每于饭后自感胸闷, 血压

140/92mmHg

省城医院就诊:

查体: 心电图检查正常, 血液一般检查正常,

➤ 自诉在县城医院查体BNP达到3242pg/ml (BNP正常值

<100pg/ml), 予以复查, 复查结果1753pg/ml

➤ 患者临幊上未出现心衰症状, 予各项心功能指标及凝血指  
标, 均正常

➤ 胸部影像学检查未见异常

➤ 治疗数日行降压治疗, 缓解出院

46



医生查阅文献, 怀疑是免疫检测中的异嗜  
性抗体干扰导致BNP假性增高

47

- 1 • 询问病史  
• 患者有田间劳动史, 有被老鼠噬咬出血史
- 2 • 进一步与实验室沟通
- 3 • 重新采集血液, 血浆经过处理去除异嗜性抗  
体HA, BNP正常

48

## 异嗜性抗体

异嗜性抗体（HA）是由已知的或未知的抗原物质刺激人体产生的一类具有足够滴度、能与多个物种的免疫球蛋白发生相对弱的结合的多重特异性的免疫球蛋白。

49

直接接触到动物污染的食物

接种动物源性的疫苗

输血

直接接触宠物小鼠或实验室小鼠

## 异嗜性抗体

- 在健康人群中，约3%-15%体内含HA
- HA一般无明确的免疫原，可与许多动物免疫球蛋白的Fc和Fab表位结合，而不与抗原结合位点结合，但亲和力较弱
- 据此，决定它在众多免疫学检测中的干扰机制

50

## 哪些项目受干扰？

- 生化免疫所有项目
- 提示我们日常工作一定要多加留心

51

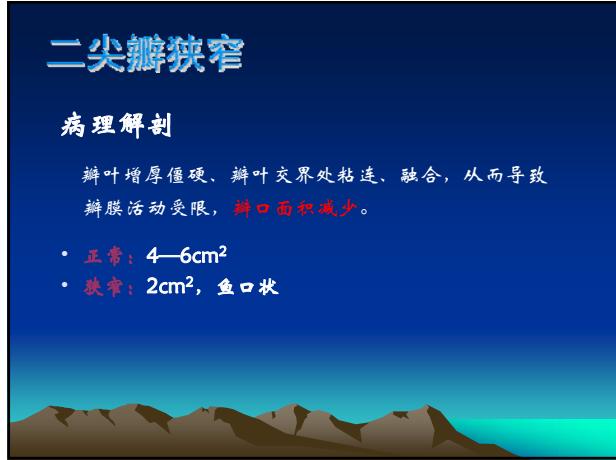
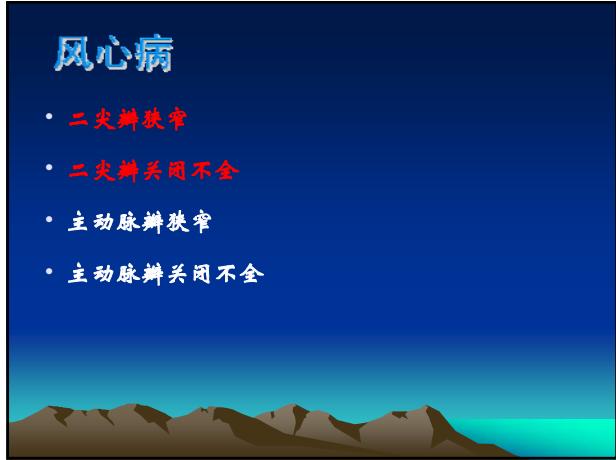
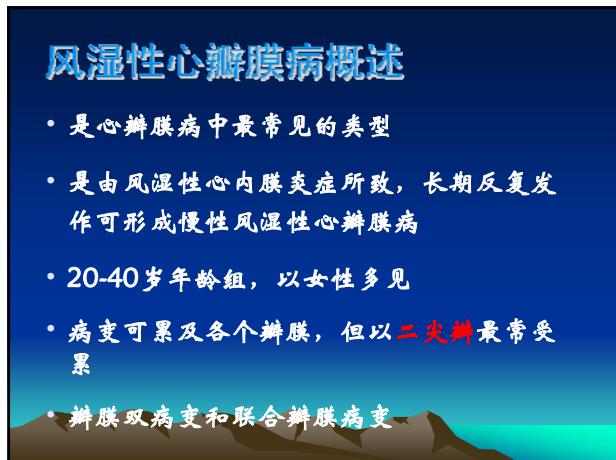
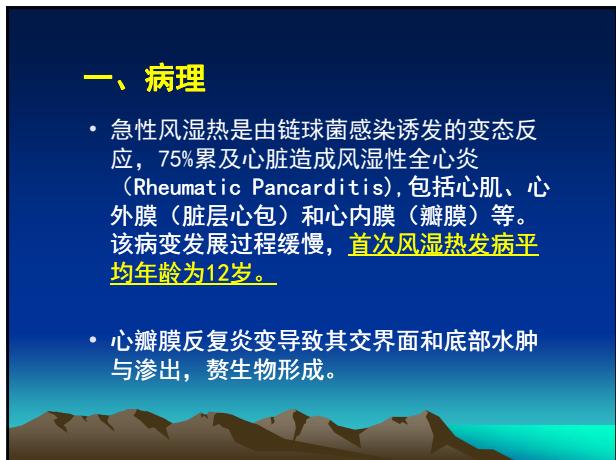
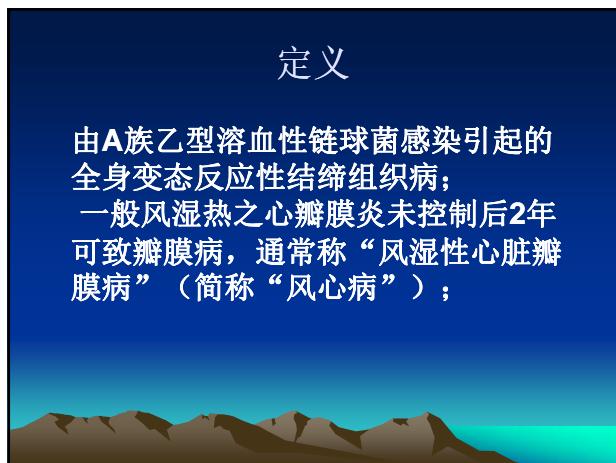
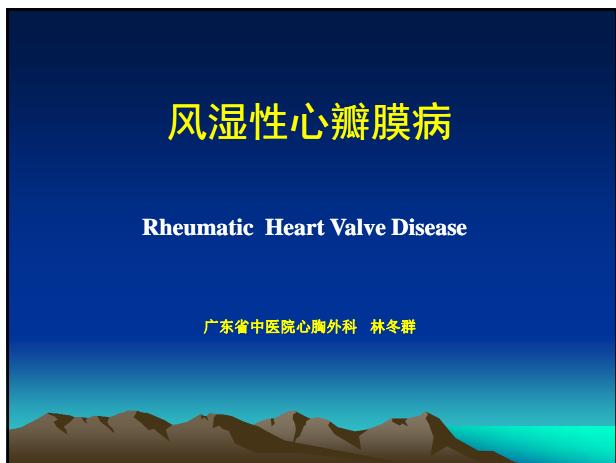
## 启示

- HA是众多检验干扰中容易被大家忽视的项目之一
- 当日常工作遇到检验结果与临床严重不符时候，我们可以往此方向考虑
- 进而详询鼠类接触史，输血史，疫苗接种史等

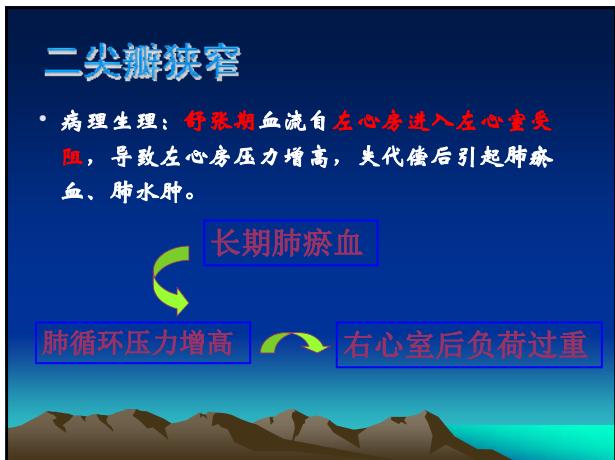
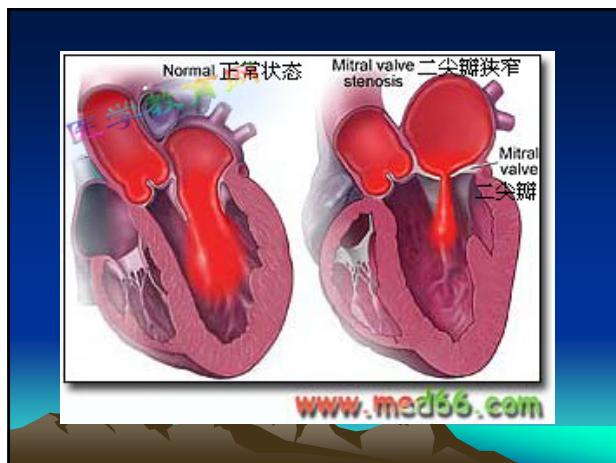
52

Thank you!

非常感谢大家的聆听！



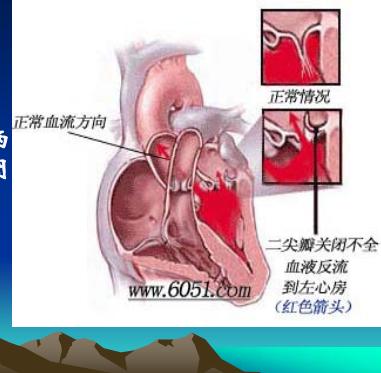
二尖瓣狭窄分级				
狭窄分级	瓣口直径 (cm)	瓣口面积 (cm <sup>2</sup> )	临床症状	心功能
轻度	≥1.2	2.5-2.1	中度活动有症状	II级
中度	1.2-0.8	2.0-1.0	轻度活动有症状	III级
重度	<0.8	<1.0	静息时仍有症状	IV级



# 二尖瓣关闭不全

## 病理解剖

- 心室收缩时，两瓣叶不能紧密闭合



## 临床表现

### 症状

- 轻度：无症状
- 严重：心排血量减少  
早期：疲乏无力  
晚期：肺淤血症状

## 临床表现

### 体征

- 心尖区：全收缩期高调吹风样杂音
- X线：左房、左室增大

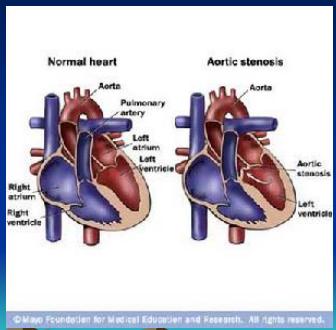
## 并发症

- 同二尖瓣
- 区别：栓塞少见  
感染性心内膜炎多见

## 主动脉瓣狭窄

## 病理解剖

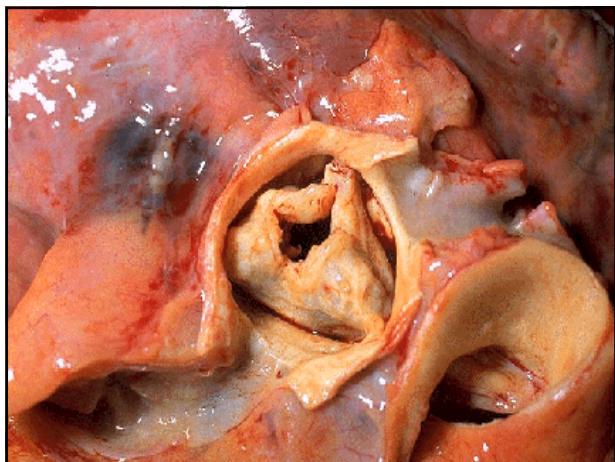
- 面积:  $>3.0\text{cm}^2$
- 狹窄:  $<1.0\text{cm}^2$



## 瓣膜增厚



## 瓣膜钙化



## 临床表现

### 症状

- 三联征
- 呼吸困难
- 心绞痛: 心肌缺血
- 眩晕: 脑缺血

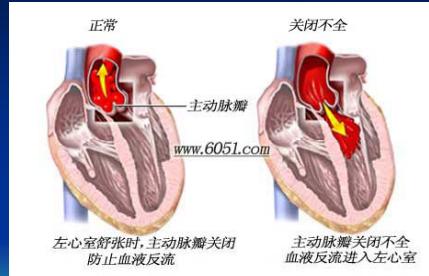
## 临床表现

### 体征

- 特征性杂音: 喷射性收缩期吹风样杂音
- 细迟脉
- X线: 靴形心

# 主动脉瓣关闭不全

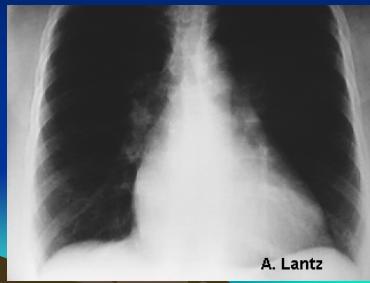
## 病理解剖



## 临床表现

### 症状

- 可多年无症状,或有心悸、头部强烈搏动感、体位性头痛
- 晚期左心衰表现



## 临床表现

### 体征

- 胸骨左缘: 高调叹气样舒张期杂音
- 周围血管征: 水冲脉、毛细血管搏动征、股动脉枪击音

## 并发症

- 感染性心内膜炎
- 室性心律失常

## 风心病并发症

1. 心力衰竭: 晚期常见和主要致死原因
2. 心律失常: 心房颤动最常见
3. 血栓栓塞: 左房扩张+淤血 (脑栓塞)
4. 感染性心内膜炎
5. 肺部感染
6. 心脏性猝死

## 风心病检查

- 1.X线胸片：房室扩大、肺淤血征象
- 2.ECG：房室肥大、心律失常
- 3.心脏超声（彩超）：确诊手段。

## 三、瓣膜病的内科治疗

仅适用于早期病变。主要措施是限制钠盐摄入，强心利尿和扩血管等治疗。如有心房纤颤尚需抗凝治疗。

内科治疗仅为姑息疗法，不能从根本上解除病变瓣膜造成的血流动力学障碍。在内科治疗情况下，患者从发生症状到完全致残平均7.3年，10年存活率仅为15%~42%。

## 风湿活动的预防和治疗

- 治疗：青霉素，过敏则用红霉素
- 阿司匹林4~6g/d
- 皮质激素
- 二级预防：苄星青霉素，每月一次，用至40岁以上或用二十年以上，或终生预防。

## 纠正心衰

- 心脏泵血功能低下，静脉系统充血，动脉系统供血不足。
- 强心：洋地黄、儿茶酚胺类、PED
- 利尿：
- 扩血管：硝酸酯、硝普钠等  
以上改善症状，不能延缓进程  
以下延缓进展，改善预后
- 神经内分泌紊乱，交感和RAS过度激活——心肌重构——心衰
- 拮抗RAS系统：ACEI, ARB, 安体舒通
- 拮抗交感系统：β阻滞剂

## 洋地黄

- 强心（增强心室收缩力），减慢心室率
- 减轻症状，改善临床状态，减少住院次数，长期使用对生存率无影响。
- MS：窦性心律时慎用，因对血流动力学无有利影响，但**合并房颤**和右心衰时好
- AS：慎用，加重流出道狭窄
- 注意电解质，低钾易中毒

## 非洋地黄强心药

- 多巴胺、多巴酚丁胺
- 米力农
- 左西孟旦
- 难治性心衰短期使用

## 利尿剂

- HCT, 速尿
- 减少血容量，减少淤血，减轻负荷
- AS时谨慎使用，小剂量开始，以免心输出量骤降。

## 扩血管

- 减轻心脏负荷
- MS肺水肿以扩张静脉为主，用硝酸酯类。
- MI用ACEI最好，硝酸酯对反流影响不大，用量过大减少心输出量。
- AS可用硝酸酯减轻心绞痛，减轻负荷。但用扩张动脉为主的硝普钠、CCB甚至ACEI要谨慎，因压力阶差更大，可引起血压过低

## ACEI/ARB/安体舒通

- 扩张血管，降血压，减轻负荷
- 改善心肌重构，改善预后。
- 心衰治疗的基石，适用于各级心衰，没有禁忌证应长期使用
- 致干咳时用ARB替代
- ACEI+ARB也是可以的
- 醛固酮拮抗剂安体舒通20mg qd 利尿作用弱，主要是作利尿用
- 注意电解质K

## β受体阻滞剂

- 负性肌力、负性频率、负性传导
- 阻断交感兴奋，一过性可能加重心衰，长期改善预后。
- 禁忌证：心衰失代偿  
心率太慢（小于50次）  
哮喘  
2度以上房室传导阻滞

## 瓣膜病的手术治疗

目前国际上较一致的意见：所有有症状的瓣膜性心脏病心功能III-IV者，以及重度主动脉瓣病变伴有晕厥、心绞痛者，均必须行手术治疗，因有充分证据表明可提高长期存活率。

常见手术方式：瓣膜置换术  
瓣膜成形术

### (二) 手术适应证的一般原则

- ◆ 诊断明确并有相应临床症状，心功能II-III级；
- ◆ 无风湿活跃；
- ◆ 排除心肌病及其他相关疾病。

### (三) 二尖瓣闭式分离术 (Close Mitral Commissurotomy)

使用器械将狭窄的二尖瓣口打开，根据病变情况及医生习惯

选用左径、右径或双径，一般左径为主。手术死亡率与直视分离相近，约2%。术后88%的病人可恢复I-II级心功，但术后远期仍将重新狭窄。10%的病人5年内复发，83% 8年内重新狭窄，需手术换瓣。

### 手术适应证

1. 年轻、瓣膜无明显钙化、大瓣活动度及弹性尚好。
2. 二尖瓣狭窄为主，不伴明显二尖瓣关闭不全及主动脉瓣关闭不全。
3. 窦性心律，无栓塞史及房颤史，左房内无血栓。
4. 病情重无法耐受换瓣手术，作为姑息治疗。

**附：**二尖瓣球囊扩张术——适应证同上。术后复发率高于前者。

优点是手术创伤小，住院时间短，尽管有一定并发症（房缺、心包填塞、导管嵌顿、心律紊乱），以后再狭窄亦仍需手术换瓣，但由于避免了闭式二尖瓣分离术后再手术换瓣时心包粘连的风险，故现在仍然应用于临床。目前，球囊扩张术已逐渐取代闭式二尖瓣分离术。

### 瓣膜病的介入治疗

**适应症：**单纯MS PS

**手术方式：**经皮球囊扩张术

**手术方法：**气囊导管经外周血管至狭窄的心瓣膜处，利用气囊加压充盈产生膨胀力使狭窄的瓣膜口扩大

**要求：**无血栓。

瓣叶活动度好没有钙化  
心功能II、III级。



### (五) 二尖瓣置换术 (Mitral Valve Replacement, MVR)

#### 1. 历史

1960年Starr首次应用笼球瓣成功

国内长海医院首例1965年，患者术后27年死于结肠癌

#### 2. 疗效

心脏瓣膜置换术是一种有效的瓣膜疾病治疗手段，术前III-IV级心功的患者术后第1年恢复至I-II级者>96%，病人生活质量及工作能力明显改善，主动脉瓣机械瓣置换术后12年存活率可达97.6%，二尖瓣机械瓣置换术后15年可达89%。

### （三）理想人工心脏瓣膜的基本条件

#### 1. 良好的机械性能：

- ①耐久性好（机械瓣疲劳试验连续启闭40亿次，相当于病人140年寿命）。
- ②声音小（有关因素：制作材料，瓣叶启闭角度，重量，胸壁厚度，心功能）。
- ③比重应与血液相似： $1.055\text{g/cm}^3$ 。
- ④无气穴腐蚀。

#### 2. 良好的血流动力学：

- ①开口面积应基本达到生理开口面积（4-6cm<sup>2</sup>）；
- ②跨瓣压差小（双叶瓣4-5mmHg）；
- ③返流量小（10%以内可以接受）；
- ④能耗低（收缩能耗、关闭能耗与常态能耗）；
- ⑤心内占有率低（以免妨碍瓣叶活动或刺激心肌产生室性早搏）。

#### 3. 组织相容性好：

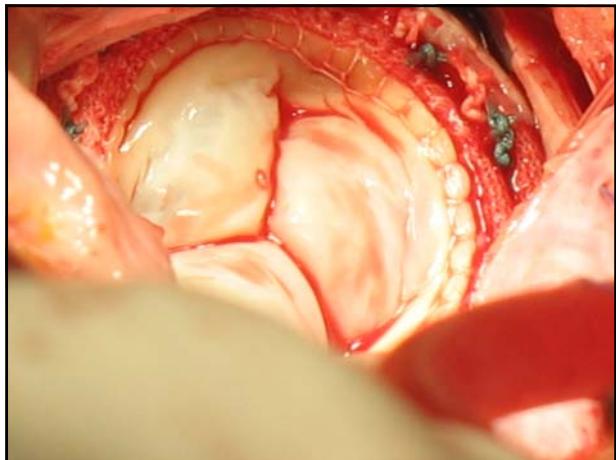
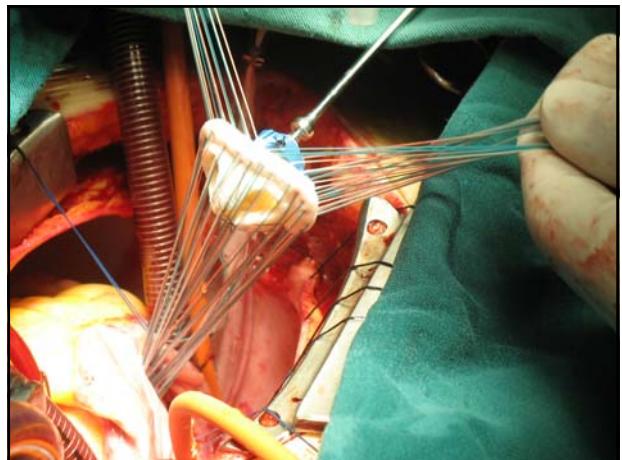
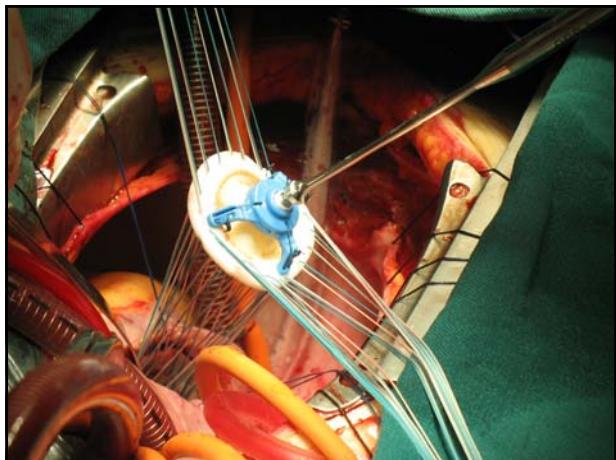
- ①抗血栓性（早期选用金属塑料等，栓塞率10%-30%，近年来采用热解碳涂层材料，瓣膜缝环Teflon或Dacron表面涂Biolite炭层，栓塞率已降至2%-3%）；
- ②溶血少——即材料表面光滑，避免跨瓣血流障碍。

### （四）瓣膜种类的选择

#### 1. 生物瓣：包括异种生物瓣及同种瓣

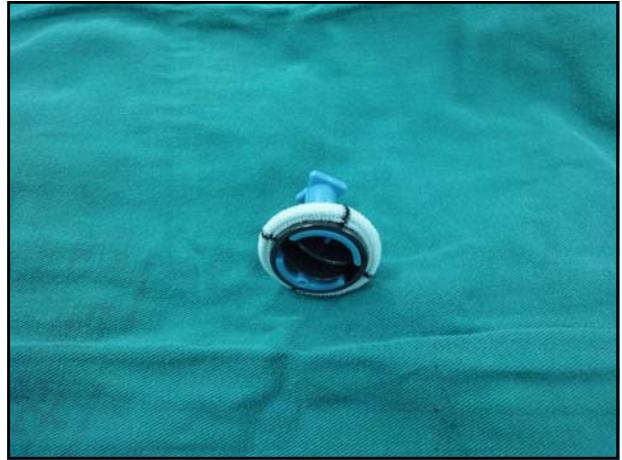
**异种瓣** 使用生物材料制成，异种瓣目前多用经戊二醛处理的猪主动瓣或牛心包瓣。优点：中心血流、不需终生抗凝治疗，避免了抗凝治疗有关的并发症，生活质量较高。缺点：耐久性差，平均瓣膜衰败时间8-12年，目前有20年的报道。多数病人将面临第二次换瓣。鉴于我国换瓣人群较年轻，故目前国内应用较少（<5%）。

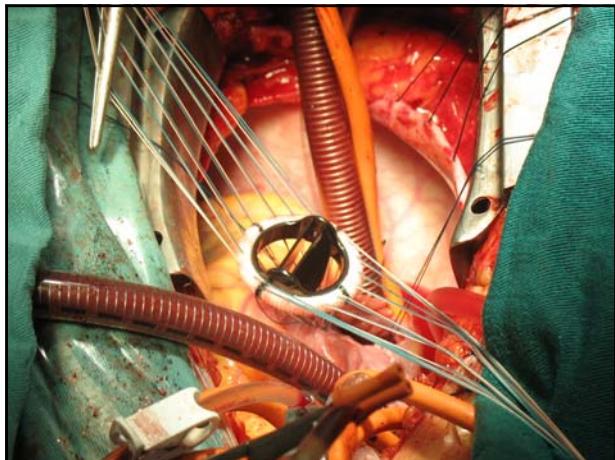


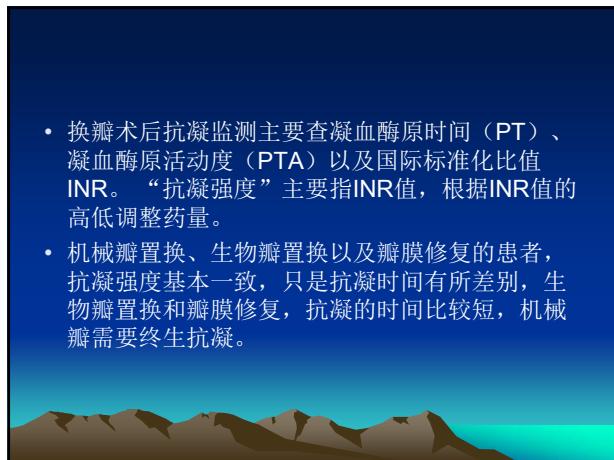
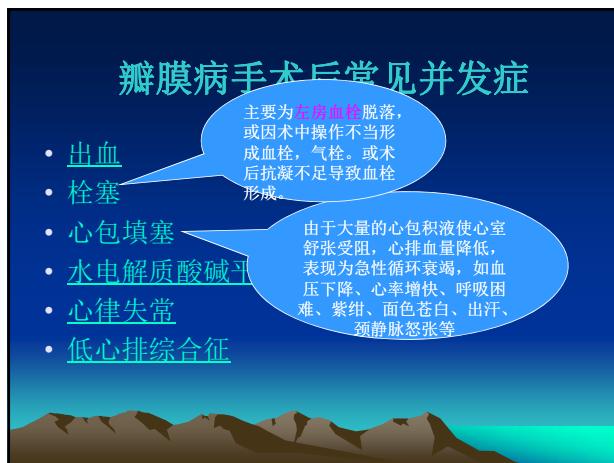
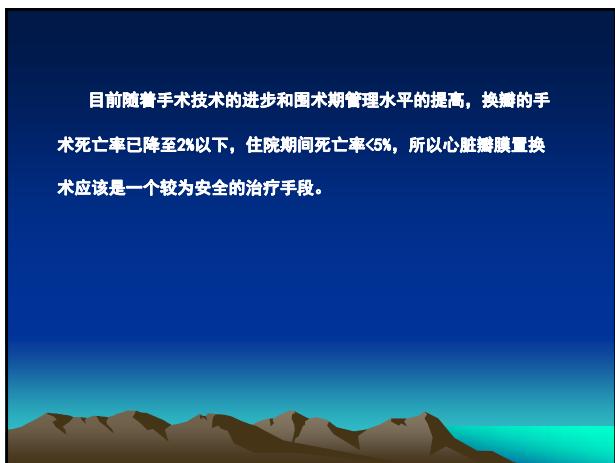


同种瓣：包括早年的硬脑膜、阔筋膜等组织，目前多采用同种主动脉瓣及肺动脉瓣，采用液氮冷冻和细胞培养技术，可使成纤维细胞存活，植入异体后会增殖产生胶原纤维。据报道 Cryopreserved同种瓣寿命可达15-20年，也有自体肺动脉瓣移植至主动脉瓣的报道。

2. 机械瓣：  
最大的优点是耐久性好，缺点是需术后终生抗凝治疗，生活质量较差，并有出血及栓塞等抗凝并发症，以及急性瓣膜机械故障发生的可能。近年来，经改进抗凝治疗及监测方法后，抗凝并发症明显减少，栓塞率1.74%病人一年，出血率0.13%病人一年，机械瓣耐久性好的优点更为突出。国内外均以换机械瓣为主。（国内>95%，美欧约65%）。





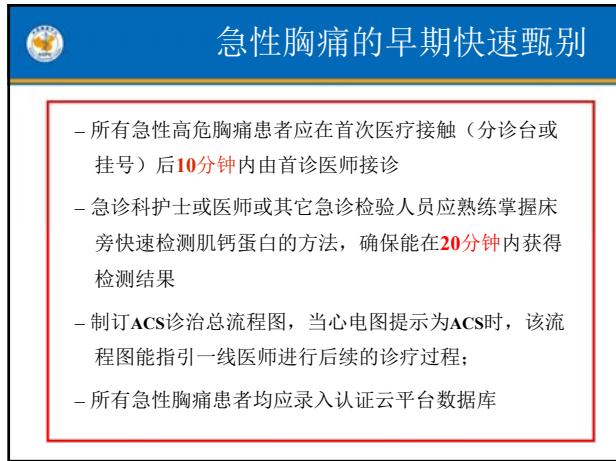
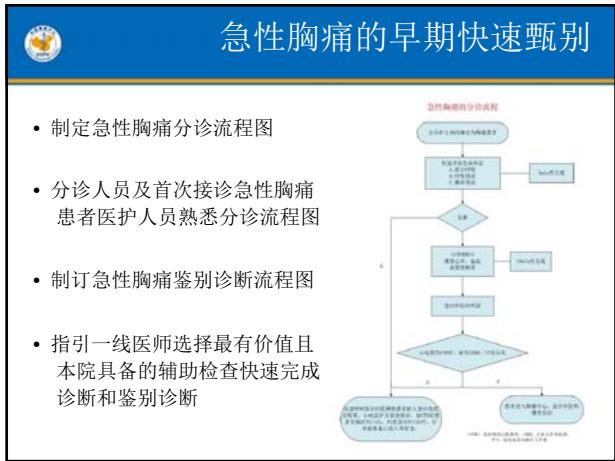
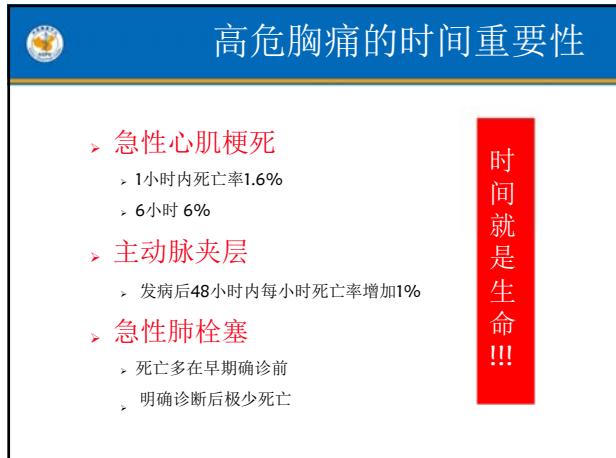
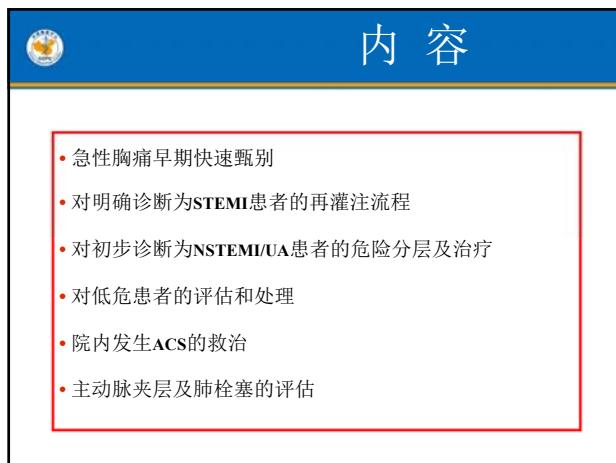


- 威胁生命的严重出血或严重华法令过量，可用凝血酶原浓缩物同时缓慢静注K1。
- 急诊手术需快速降低INR，可口服维生素K1，INR24小时内降低。
- 出血高危因素：胃肠道出血史、肾功能不全、脑卒中、贫血、高龄、同时服用阿司匹林等药物

## 健康指导

- 1: 注意休息，限制过量活动，保证充足睡眠，减少会客及谈话时间，保持稳定、愉快的心情。
- 2: 预防感染，控制链球菌感染，以免诱发心力衰竭，拔牙前需先用抗生素，以预防发生感染性心内膜炎。
- 3: 合理饮食，限制盐的摄入，不宜过饱，多食蔬菜【不含猪肝、白菜、花菜等抑制抗凝药物的食物】、水果和粗纤维食物，保持大便通畅。
- 4: 避免与上呼吸道感染的患者接触，平时注意保暖，预防感冒，若有不适及时就医。心功能三、四级的育龄妇女避免怀孕；瓣膜病变程度较轻者，应在严密监护下安全度过妊娠、分娩及产褥各期。
- 5: 出院2周后来医院查一次PT，3个月后每4周一次，若不稳定，每周查1-2次。

谢 谢！





## 急性胸痛的早期快速甄别

所有医疗系统必须记录和监测时间，

努力达到并坚守下列质量标准：

- 首次医疗接触到记录首份心电图的时间≤10分钟；
- 确保在首份心电图完成后10分钟内由具备诊断能力的医师解读，若急诊医师不具备心电图诊断能力，心血管内科医师或心电图专职人员应在10分钟内到达现场进行确认，或通过远程12导联心电图监护系统或微信传输等方式远程确认心电图诊断



## 制订ACS诊治总流程图

• 根据最新专业指南

制定诊治流程图

• 流程图兼顾理想化  
和实际情况

• 建立相关制度保障  
流程图的实施

不同来源ACS患者再灌注策略及转运流程图



## STEMI患者的再灌注流程

### • 具有PPCI能力的医院应以PPCI为主要再灌注策略

- 以最新的STEMI诊治指南为依据，结合本院实际情况制订STEMI再灌注治疗策略的总流程图
- 制订了各种不同来院途径的STEMI再灌注治疗的关系流程图，以明确参与救治过程的各环节的具体工作内容和时间限定
- 制订了本院STEMI患者的药物治疗方案，包括发病后早期用药及长期二级预防方案
- 制订了明确的PPCI治疗的适应症和禁忌症



## STEMI患者的再灌注流程

### 制订绕行的相应流程：

- 经本地120救护车入院的STEMI患者绕行急诊和CCU直达导管室
- 自行来院的STEMI患者绕行CCU，从急诊科直达导管室，急诊科及心内科相关人员必须熟悉流程和联络机制
- 从非PCI医院首诊、实施转运PCI（包括直接转运PPCI和补救性PCI）的STEMI患者能在到达医院前确认诊断、启动导管室，并实施绕行急诊和CCU直达导管室。至少与5家以上的非PCI医院实施了上述流程



## STEMI患者的再灌注流程

- 建立并落实了PPCI手术的先救治后收费机制；
- 有标准版本的PPCI知情同意书，有开始知情同意时间及签署知情同意时间，其中签字时间应精确到分钟
- 建立了旨在缩短知情同意时间的有效方法
- 建立了导管室激活机制，包括备用导管室激活流程以及值班人员不能及时到位时应急机制，确保在启动后30分钟内接纳STEMI患者



## STEMI患者的再灌注流程

- 首次医疗接触到实施再灌注的时间：溶栓≤30分钟，直接PCI≤90分钟（如果症状发作在120分钟之内或直接到能够实施PCI的医院，则≤60分钟）
- 制订将STEMI患者从急诊科转送到导管室的转运流程图，在确保患者安全的前提下尽快到达导管室



## STEMI患者的再灌注流程

- 制订溶栓治疗方案，包括溶栓前准备、溶栓药物选择及剂量、用法、监测指标及时机、结果判断、并发症处理预案、溶栓后抗凝治疗方案等
- 制订溶栓治疗标准操作流程图，指引一线医师进行溶栓治疗
- 建立流程优化机制，确保自行来院或经 **120** 入院的 **STEMI** 患者能在首次医疗接触到开始溶栓时间 (**FMC-to-N**) 小于等于 **30分钟**



## STEMI患者的再灌注流程

- 有规范的溶栓筛查表，其中包括 **STEMI** 的确诊条件、溶栓适应症、禁忌症
- 有规范、制式的溶栓治疗知情同意书，医患双方签字时间应精确到分钟



## 基层医院STEMI患者再灌注流程

- 具备**PPCI**能力的医院（但未达到认证标准者）应以**PPCI**为首选治疗策略
- 对于不具备**PPCI**能力的医院，应根据是否能在**120**分钟内完成转运**PCI**，确定本院**STEMI**优先选择的再灌注策略及不能实施优先选择策略时的次选策略，并明确定优及次选策略的选择条件，以指引一线医师选择
- 制订溶栓后转运方案和转运机制，其中包括转运时机、与**PCI**医院的联络机制、转运流程、转运途中病情变化时的应急预案等安全保障措施



## 基层医院STEMI患者的转运

### 基层医院：转运

- 根据最快到达的原则与附近至少一家以上已经建立胸痛中心的**PPCI**医院建立转诊关系，并需签署联合救治协议（加盖医院公章），原则上应建立双向转诊机制
- 与接收转诊医院建立信息共享平台，建立心电图远程传输和远程会诊机制，申请认证时需提交流程图及实际应用证据



## 基层医院STEMI患者的转运

### 基层医院：转运

- 与接收转诊医院建立了联络及转诊机制，包括转运救护车的派遣、转运途中病情变化时应急预案以及达到接受医院的目标科室，其中应包括绕行**PPCI**医院急诊科和**CCU**直达导管室的机制，
- 与接收转诊医院的联络机制中应建立一键启动的快速响应机制，转诊决策者及参与转诊人员熟悉该电话号码；
- 建立流程优化机制，确保转运**PCI**患者从入门至转出（**Door-in and Door-out**）的时间小于**30分钟**。



## NSTEMI/UA患者危险分层及治疗

### 制订对 **NSTEMI/UA** 患者进行初步评估及再次评估的流程图，其中必须明确评估内容、危险分层工具及再次评估时间：

- **NSTEMI/UA** 初始评估和再次评估流程图必须符合指南精神
- 流程图应有首次、再次评估的具体内容
- 应有公认的危险分层工具，包括缺血和出血评分工具
- 流程图中应明确根据情况确定心电图和肌钙蛋白复查时间和再次评估的间隔时间
- 流程图中应明确首次或再次评估为极高危、高危和中危的患者能在指南规定的时间内实施 **PCI** 治疗，低危患者应进行运动负荷试验等进一步评估后确定后续治疗策略

表五 急性冠脉综合征全因死亡 GRACE 计分表										
Killip 分级 得分 收缩压(mm Hg) 得分 心率(次/分) 得分 年龄(岁) 得分 CK(mg/dL) 得分 危险因素 得分										
I 0	≤80	38	≤50	0	≤30	0	0-39	1	无既往心脏病史	39
II 30	80-99	53	50-69	3	30-39	8	40-79	4	ST 段下移	23
III 39	100-119	43	70-89	9	40-49	23	80-119	7	心肌酶升高	14
IV 59	120-139	34	90-109	15	50-59	41	120-159	10		
	140-159	24	110-149	24	60-69	58	160-199	13		
	160-199	10	150-199	38	70-79	75	200-399	21		
	≥200	0	≥200	46	80-89	91	>4.0	28		
					≥90	100				

注:根据患者的危险因素进行评分,最后将各积分相加。



### NSTEMI/ACS的分层及进行细化管理

紧急侵入治疗 (2h内)	难治性心绞痛 有心衰或新发或加重的二尖瓣返流信号或症状 血流动力学不稳定 尽管使用了强化药物治疗, 在静息或低水平活动时再发心绞痛或缺血 持续的室性心动过速(VT)或室颤(VF)
早期侵入治疗 (24h内)	无上述表现, 但GRACE评分>140 肌钙蛋白(Tn)随时间改变 新发或预测可能新发ST段压低
延迟侵入治疗 (25-72h内)	无上述表现的糖尿病患者 肾功能不全(GFR<60ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) 左室收缩功能减退(EF<0.40) 早期梗塞后心绞痛 6个月内曾PCI 之前CABG史 GRACE风险评分 109-140; TIMI评分≥2

### NSTEMI/UA患者危险分层及治疗

- 制订了各种不同来院途径的 NSTEMI / UA从确诊到完成关键诊疗过程的关系流程图, 以明确参与救治过程的各环节的具体工作内容和时间限定
- 各类相关人员熟悉NSTEMI / UA的初始及再次评估、危险分层及再灌注治疗原则
- 应尽可能避免医疗资源的浪费, 防止过度检查和治疗
- 依据指南制订了药物治疗规范
- 对ACS患者进行详细的出院指导
- 为患者提供冠心病急救、预防的知识性宣教小册

### 对低危胸痛患者的评估及处理

- 在胸痛鉴别诊断的流程图中应尽可能全面考虑其他非心源性疾病
- 诊断不明确、暂无急性心肌缺血证据的急性胸痛患者, 应制订复查心电图、肌钙蛋白的时间间隔, 确保病情变化或加重时能被及时评估, 又避免医疗资源的浪费
- 对于症状提示为非心源性胸痛可能性大的患者, 急性胸痛鉴别诊断流程图应能指引一线医师根据临床判断进行相应的辅助检查, 以便尽快明确或排除可能的诊断, 同时尽可能避免医疗资源浪费;

### 对低危胸痛患者的评估及处理

- 低危胸痛的评估流程中应包含心电图运动试验作为首选的心脏负荷试验
- 除开展运动心电图外, 尚应开展至少一项以上其它心脏负荷试验(基层不要求)
- 对于从急诊直接出院的低危胸痛患者, 医师应根据病情制订后续诊疗和随访计划, 并进行冠心病的知识宣传教育
- 对于未完成全部评估流程而提前离院的急性胸痛患者, 急诊医师应告知潜在风险、再次症状复发时的紧急处理、预防措施等注意事项, 签署并保存相关的知情文件



## 院内发生ACS的救治

- 制订院内发生 ACS 时的救治流程图，该流程图应包括从明确诊断到实施关键救治的全部过程，明确患者所在科室的现场处理要点、会诊机制及紧急求助电话
- 通过培训、教育、演练、发放口袋卡片、墙上流程图等形式使全院各科室人员均能熟悉 ACS 现场救治的基本流程和会诊机制，熟练掌握心肺复苏的基本技能，熟悉紧急联系电话



## 对急性主动脉夹层和急性肺栓塞的诊断及处理

- 经临床初步评估高度怀疑主动脉夹层或急性肺动脉栓塞的患者，能在 30 分钟内（从通知 CT 室到患者开始扫描）进行“增强 CT 扫描”
- 怀疑 A 型夹层、急性心包炎者能在 30 分钟内完成心脏超声检查（不是必须要求）
- 制订了主动脉夹层的早期紧急治疗方案（基层应积极转诊）
- 制订了针对不同类型主动脉夹层的诊治流程图



## 对急性主动脉夹层和急性肺栓塞的诊断及处理

- 制订急性肺动脉栓塞的诊断筛查流程图
- 制订急性肺动脉栓塞的标准治疗方案（基层考虑转诊）
- 急诊接诊医师熟悉急性肺动脉栓塞的临床表现、诊断方法和治疗手段



*Thank you !*

# 心肌梗死检验项目的临床应用与结果 审核案例分析

广东省中医院  
李有强  
2017-4-17

- 心肌梗死定义
- 心脏标志物与心肌梗死
- 肌钙蛋白与心肌梗死
- 案例分析



## 心肌梗死定义

- 心肌梗死（MI）的全球范围内定义最早在1971年颁布，已修订3次

### Third universal definition of myocardial infarction

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction

欧洲心脏病学会（ESC）、美国心脏病学院（ACCF）、美国心脏协会（AHA）、世界心脏联盟（WHF）

## 心肌梗死定义

- 第三版定义延续了以往综合性心肌梗死诊断的特点，即诊断心肌梗死需要考虑临床、心电图、影像、生化和病理学证据。
- 创新点：诊断模式从传统“3:2”模式转变为最新的“1+1”模式

第一个“1”是：心脏标志物（优选心肌钙蛋白）升高和（或）降低超过参考值上限（99%参考值）为基础

第二个“1”是：至少合并下列一项临床指标

- ①缺血症状；
- ②新发生的缺血性ECG改变或新的ST-T改变或完全性左束支传导阻滞（LBBB）；
- ③ECG病理理性Q波形成；
- ④影像学证据显示新的心肌活性丧失或室壁运动异常；
- ⑤冠脉造影或尸检证实冠状动脉内有血栓（第五项标准是新加入的临床情况）。

NOTE: If troponin assays are not available, the best alternative is CKMB (measured by mass assay).

Bave A.A. [J]. Heart, 2012, 95(3):247-249.

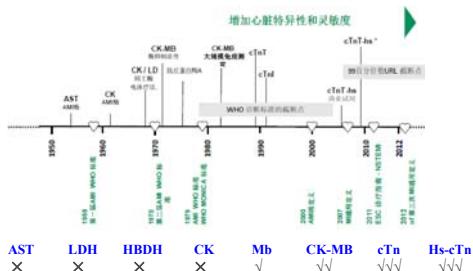
## 心脏标志物与心肌梗死

“1+1策略”的提出，明确血清心脏标志物成为心肌梗死诊断的“核心指标”



## 心脏标志物与心肌梗死

- 实验室检测心脏标志物始于Libman的报告，外周白细胞总数升高。50年代出现心脏生物标志物，开启诊断酶学时代



## CK-MB

- 曾经MI标志物“金标准”，目前推荐CK-MB mass作为cTn替代
- 2h开始升高，12-36h达峰值，多在72h内恢复正常
- 判断再梗死，梗死后3-4天，CK-MB仍持续不降，表明MI继续进行，下降CK-MB再次升高（变化大于20%）提示原梗塞部位病变扩展或有新的梗塞病灶
- 对微缺血灶敏感度低（结果正常不能排除微小心肌坏死）
- 检测时间：出现MI临床症状立即检测CK-MB，3-6h后测量第二次



## 质量浓度 VS 活性浓度

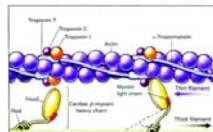
- CK-MB质量浓度
  - 优点：**抗干扰能力强
  - 缺点：**成本较高
- CK-MB活性浓度
  - 优点：**经济，无需特殊设备，方便与CK等组合成套餐
  - 缺点：**抗干扰能力弱。易受溶血影响；易受CK-BB、巨CK、免疫球蛋白结合CK、线粒体CK影响

推荐CK-MB质量浓度作为MI的诊断标志物

Chen J Y, et al. [J]. Military Medical Journal of South China, 2010.

## Cardiac Troponin (cTn)

- 肌钙蛋白复合物有三个亚单位：
  - 肌钙蛋白 (cTnT)
  - 肌钙蛋白 I (cTnI)
  - 肌钙蛋白 C (cTnC)
- 平滑肌中也含有cTnC，因此，“心脏肌钙蛋白”特指cTnT和cTnI
- 心肌损伤4-6h开始升高，在血液中升高6-10d
- 肌钙蛋白T与肌钙蛋白 I 的临床应用价值一致，无需同时检测



cTn已取代CK-MB成为诊断MI的“金标准”

## Cardiac Troponin (cTn)

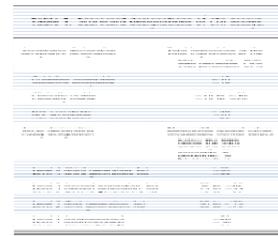
- 优点：**
  - 特异性好，敏感性高(cTn比CK-MB高5-10倍)，与梗死范围正相关
  - 可指导治疗方案的选择，可发现再灌注损伤
- 缺点：**
  - 极早期(<6小时)敏感度低(目前hs-cTn可以)，若6小时内阴性，6-12小时须重复
  - cTn诊断再梗死的敏感性（尚存在争议）

cTn是器官特异性标志物，不是一个疾病特定标志物

Apple F S, [J]. Clinical Chemistry, 2005, 51(2):460-463.  
J Clin Pathol 2013;66:1027-1032.

## High-Sensitive Cardiac Troponin (hs-cTn)

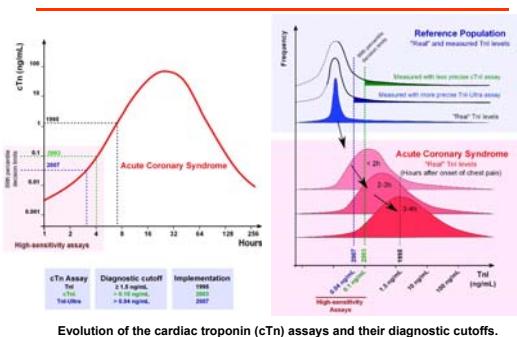
- 第一，99百分位数处的变异系数(CV)值<10%
- 第二，健康人群中，低于第99百分位数的检出率要超过50%（最佳状态≥95%）



When troponin was lousy assay it was a great test, but now that it's a great assay it's a lousy test (Robert Jesse).

Apple F S, [J]. Clinical Chemistry, 2009, 55(7):1303.  
Jesse R L, [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2010, 55(19):2125-2128.

## hs-cTn, a great test



Evolution of the cardiac troponin (cTn) assays and their diagnostic cutoffs.



Vinay S. Mahajan, [J]. Circulation, 2011;124:2350-2354

## hs-cTn, a great test

- hs-cTn检测的主要益处在于缩短诊断MI时间，在3小时甚至1小时内排除或纳入MI
- 同时能检测出传统cTn检测不出的微小MI
- 危险分层和预后预测：对MI尤以为重，有利于及时，有效干预
- MI早期诊断准确率增加
- 检测简单且费用低

MI：减少等待，就是挽救生命

Jesse R L. [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2010, 55(19):2125-28.

## hs-cTn, a great challenge

- hs-cTn使cTn检测中的问题扩大，如cTn特异性问题
- 结构性心脏病危险因素，如糖尿病和肾小球滤过率(GFR) < 60 ml/min的肾脏疾病
- 结构性心脏病（左心室肥大或充血性心力衰竭）
- $\Delta$ cTn可提高特异性，但尚不能解决特异性问题
- 损伤部位远端血管完全闭塞与间断闭塞hs-cTn的动态变化不同
- $\Delta$ cTn的判断标准：相对值，绝对值？是否考虑浓度？NACB和MI全球范围内定义均建议>20%，是否可行？用ROC曲线导出是否可行？
- 存在性别差异，性别间尚无公认的判断标准

cTn是器官特异性标志物，不是一个疾病特定标志物

## hs-cTn, a great challenge

- 老年人以第99百分位值作为诊断限受到挑战，老年非AMI人群中，多种hs-cTn分析试剂其超过第99百分位值的比例在13%-51%
- hs-cTn不能区分不稳定型心绞痛和非心源性胸痛
- hs-cTn诊断截点多样，不同检测系统可比性差

检测方法	检测 对象	生产商提供数据			研究发布信息		
		空白限 (ng/L)	检测限 (ng/L)	第99 百分位 值(ng/L)	第99 百分位 值CV(%)	第99 百分位 值(ng/L)	第99 百分位 值CV(%)
Roche cobas E701hs-cTnT	cTn T	3	5	14	9	14,16,9,13,5,16	<10, <10,9
Mitsubishi Chemical PATHFAST	cTn I	8	未提供	29	5	13	29
Otto VITROS Troponin I ES	cTn I	7	12	34	10	13,34	52,20
Siemens Contour Ultra	cTn I	6	未提供	40	9	13,21,39,60,87	23,20,13, <10, <10
Siemens Dimension EXL	cTn I	17	未提供	45	10	未提供	未提供
Siemens Stratus CS	cTn I	30	未提供	70	10	30,70	32,10
Siemens VISTA	cTn I	15	未提供	45	10	22	14
Tosoh ST AIA-PACK	cTn I	60	未提供	60	9	40	35
Abbott Architect STAT high sensitive	cTn I	1,2	3,4	16	5,6	30,24	未提供

中华医学会心血管病学分会 [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(10):899-904.

## 如何合理使用hs-cTn

- 坚持把cut-off值设置在第99百分位值处
- 连续检测：计算hs-cTn结果间变化值( $\Delta$ cTn)，评估hs-cTn动力学模型
- 一家医院用相同检测系统检测hs-cTnT
- 加强检验与临床的沟通：临床医生知道更多的实验室因素，检验医师需充实hs-cTn的临床应用知识
- 绘制诊断流程图，2014年《高敏感方法检测心肌肌钙蛋白临床应用中国专家共识》



## 其它心脏标志物

- 新的心脏标志物层出不穷
  - 缺血修饰白蛋白、C-反应蛋白、淀粉样蛋白A、血栓前体蛋白、P-选择素、糖原磷酸化酶BB，微小核糖核酸以及可能替代或增加肌红蛋白特异性的标志物如心脏脂肪酸结合蛋白和碳酸酐酶同工酶III等
- 目前尚没有新标志物的应用价值可完全替代cTn和CK-MB mass
  - 与单独采用肌钙蛋白I相比较，联合测定肌钙蛋白I和其他任何一个标志物〔MPO, sCD40L, PIGF, MMP-9, CRP, N-proBNP或sCR（用来估算GFR）〕对于早期MI诊断都不会提供额外的诊断价值

## 案例分析

### Case 1

- 72岁，男性，因心前区压榨性疼痛50min入院
- 病史：高血压（165/100mmHg），高脂血症
- 基于hs-cTn和心电图（1+模式），诊断急性心肌梗死，行经皮冠状动脉介入治疗
- 入院0h: cTn定性阴性，CK-MB正常，hs-cTn: 0.020ug/L(Cut-off值0.014ug/L)，心电图：V1-V3 ST段抬高,未见病理性Q波
- 入院2h: cTn定性阴性，CK、CK-MB正常，hs-cTn: 0.081ug/L
- 入院6h: cTn定性阳性，CK-MB升高，hs-cTn: 0.150ug/L

hs-cTn较cTn出现更早，可缩短MI的诊断周期

### Case 2

- 65岁，女性，患者突发胸闷
- 病史：类风湿关节炎
- 入院0h: CK、CK-MB正常，cTn定量试验为0.105ug/L(Cut-off值0.014ug/L)，心电图结果正常
- 入院6h: CK、CK-MB正常，cTn定量试验为0.101ug/L(Cut-off值0.014ug/L)，心电图结果正常
- 临床沟通：6h后症状已经基本缓解，心电图复查正常，临床不支持心肌梗死或心肌炎诊断

### 类风湿因子影响影响cTn检测

#### 类风湿关节炎

- 类风湿因子是以自身变性IgG为靶细胞的抗体，能够与IgG分子Fc片段反应，分别与捕获抗体和信号抗体结合，可产生非特异信号，导致结果假阳性
- 处理方法
  - 样本连续稀释法：稀释倍数低的检测结果不成线性，而稀释倍数高的结果成线性
  - 加标或加样回收实验：过向检测样本中加入已知量的分析物，计算回收率
  - 使用不同方法学或不同厂商的检测系统复查
  - 样本前处理：分析前在样本中加入IgG或加入封闭阻断试剂；用包被IgG的固体颗粒吸附；使用阻断试管采集检测样本

谢勇才. [J]. 医学综述 2015(19):3495-3497.

### Case 3

- 62岁，男性，胸痛辐射至左臂持续60min后入院
- 病史：慢性肾衰竭，高血压和高脂血症病史
- 解决方案：连续检测hs-cTn，计算 $\Delta$ cTn
- 入院0h: eGFR为23 mL/min；ECG提示左心室肥厚（LVH），其它无异常，胸部X线正常。hs-cTn: 0.045ug/L(Cut-off值0.014ug/L)
- 入院3h: ECG未见“新”的异常，cTn无“新”的升高

肾病患者由于代谢毒素、继发性甲状腺功能亢进、压力和容量负荷、血管紧张素-醛固酮和内皮素等因素影响血液中cTn浓度

Horio M. [J]. Rinsho Byori the Japanese Journal of Clinical Pathology, 2013, 61(7):616.

### Case 4

- 彭某，男，年龄67岁，以“胆管恶性肿瘤”入院
- 未见胸闷和胸痛



CK-MB活性理论上不可能大于CK活性，检验结果是否错误？检验结果可不可以发？怎么发？

### CK-MB活性大于CK

- CK-MB活性：采用抗M亚基的抗体将血液中的CK-MM以及CK-MB中的M亚基抑制，测B亚基活性，结果乘以2来代表CK-MB活性
- 活性法前提是血液中CK-BB活性为零，脑组织损伤、肿瘤和肝病等多种疾病血液中CK-BB不等于零
- 巨CK-1与CK-2：CK-MB与自身抗体形成复合物；线粒体CK聚合，存在线粒体膜，线粒体崩解进入血液。CK-Mb与CK-M亚基抗原性不同，抗M亚基抗体不能抑制其活性
- 存在有干扰的巨球蛋白或肿瘤细胞分泌蛋白，免疫表位相似性干扰

处理：发出检验报告，备注“由于方法学的局限性，CK异构体对CK-MB活性有干扰”，建议检查cTn和/或CK-MB mass

### Case 5

■ 女, 10个月, 2016年7月18日, 以上呼吸道感染、支气管肺炎收诊入院

- 入院0h: WBC:  $18.5 \times 10^9 /L$ , N: 82.4%; AST 41.6 U/L, LDH 392 U/L,  $\alpha$ -HBDH 274U/L, CK 468 U/L, CK-MB 103 U/L, Mb 正常, cTn正常, ECG正常
- 入院6h: AST 40.6 U/L, LDH 391 U/L,  $\alpha$ -HBDH 270U/L, CK 488 U/L, CK-MB 101 U/L, cTnI正常, ECG正常

正常人群因心肌发育, 年龄越小酶水平越高

Soldin S J, et al. *J. Clinical Biochemistry*, 1999, 32(1):77-80.

### 小 结

- 血清心脏标志物成为心肌梗死诊断的核心指标
- cTn已取代CK-MB成为诊断MI的“金标准”
- 正确运用Hs-cTn, 有效诊断和监控心肌梗死

请指正!