

- 1971
11. Safer RB, et al: Arch Intern Med 135: 843, 1975
12. Einhorn J, et al: Radiology 88: 326, 1967
13. Glatstein E, et al: J Clin Endocr Metab 32: 833, 1971
14. Fuks Z, et al: Cancer 37: 1152, 1976
15. Lindsay S, et al: J Clin Endocrinology 14: 1179, 1954
16. Sampson RJ, et al: JAMA 236: 1693, 1976
17. Medical News: JAMA 236: 2478, 1976
18. Dobyns BM, et al: J Clin Endocr Metab 38: 196, 1974
19. Safa AM, et al: N Engl J Med 292: 167, 1975
20. Rallison ML, et al: Am J Med 56: 457, 1974
21. 吉泽康雄, ほか: 原子力工业 24(4): 29, 1978
22. Socolow EL, et al: N Engl J Med 268: 406, 1963
23. 熊取敏之, ほか: 日本血液学会志 38: 635, 1975
24. Conard RA, et al: JAMA 214: 316, 1970
25. Pincus RA, et al: Ann Intern Med 66: 1154, 1967
26. Modan B, et al: Lancet 1: 277, 1974
27. Hempelman LH: Science 160: 159, 1968
28. 江藤秀雄, ほか: 放射线の防护(改订第二版) 156, 丸善社1972

肌红蛋白测定在急性心肌梗死诊断中的应用

上海华东医院蒋茂松 张家吉综述

北京阜外医院 刘秀杰审

急性心肌梗死的诊断,一般依据于特征性的临床病史、典型的心电图变化和血清酶的升高。然而,有不少病人早期不出现心电图和血清酶的改变,或者仅仅显示模棱两可的结果,使诊断发生困难。所以寻找一种更敏感和更特异的检查方法,用它来证实心肌梗死的存在和提示病变的范围,显得非常必要。在心肌中含有一种肌红蛋白,当心肌受损后,即从心肌细胞内释放出来,进入血循环,使血清中肌红蛋白的浓度升高,表现为肌红蛋白血症,它被肾脏清除后,出现肌红蛋白尿。提出检测血清或尿中肌红蛋白浓度来辅助诊断急性心肌梗死已有多数⁽¹⁾,但是一直未在临床上实际应用,这是由于过去检查肌红蛋白的方法都很费时、繁复、而且灵敏度较低。最近由于免疫化学的发展,各种灵敏、快速的肌红蛋白测定方法相继建立,使肌红蛋白测定应用日趋广泛,其临床价值亦逐渐被大家所认识,为急性心肌梗死的早期诊断增加了一种有用的方法。

一、肌红蛋白的生理生化特性

肌红蛋白是一种小分子蛋白,其分子量为16500。由珠蛋白与正铁血红素(Heme)结合而成。它能可逆地与氧结合,在肌细胞内起着转运和贮存氧的作用。肌红蛋白只存在于心肌及横纹肌内,其他组织包括平滑肌内都不含有此种蛋白。各组肌肉内肌红蛋白的含量与其活动量有关,活动量大的肌肉群含量多,反之则少,神经被切除处于麻痹状态的肌肉内,肌红蛋白含量明显降低,重新植入神经,肌红蛋白含量又恢复至原有水平⁽²⁾。正常成人骨骼肌内含有肌红蛋白4.92毫克/克肌肉组织,心肌内含有4.34毫克/克心肌(干重)^(3,4)。骨骼肌与心肌内的肌红蛋白,在免疫化学性质上是一致的,采用现有的分析方法二者不能鉴别。

肌红蛋白进入血循环,部份呈游离状态,部份与血清蛋白相结合。当肌红蛋白浓度为2微克/毫升时,约有50~87.5%系结合

的^[6]。血清中结合蛋白的分子量在100,000~150,000之间,主要是 γ 球蛋白和 β 球蛋白。与白蛋白、触珠蛋白(Haptoglobin)及 α 球蛋白没有或很少结合。肌红蛋白与血清蛋白的结合力较弱,所以肾清除较快,其清除速度较血红蛋白快25倍^[8]。

二、测定肌红蛋白的方法

肌红蛋白的测定方法很多,过去都利用肌红蛋白的物理特性和所含的正铁血黄素进行测定,采用盐分部沉析,柱层析,或电泳等方法分离肌红蛋白,然后用比色法或分光光度计对其进行定量测定^[7]。这些方法灵敏度较差,要用较大容量或浓度的样品才能测出,在一般临床实验室不易推广。应用种种免疫方法如免疫扩散、免疫电泳、血凝抑制试验和补体结合方法,改进了灵敏度和特异性,然而这些方法仍不能定量测出血清中或尿标本中正常水平或稍高于正常水平的肌红蛋白的含量。到1973年, Lwebuga Mukasa^[17]氏报告了一种肌红蛋白放射免疫测定法,可测定毫微克/毫升水平,不仅灵敏度大大提高了,而且可以正确定量。但是,要建立肌红蛋白放射免疫测定,最初遇到的困难是制备合适的同位素标记抗原。Reichim氏曾试用氯胺T法标记人肌红蛋白,没有成功,后来改用¹³¹I标记马肌红蛋白^[8]。1975年, Stone氏^[9]修改了标记方法,先合成¹²⁵I-N-琥珀酰亚胺-3-(4-羟苯基)丙酸酯,以后再与人肌红蛋白反应,制成¹²⁵I标记的肌红蛋白抗原,获得了满意的结果。但是所用的方法测定周期太长,需要24小时以上,这对于急性心肌梗死的早期诊断,显得太迟了。后来, Rosano^[7]氏改进了方法,采用聚乙二醇分离结合抗原与游离抗原,总测定时间缩短到4小时,这才使肌红蛋白放射免疫测定成为心肌梗死早期诊断的有价值的方法。

三、血清肌红蛋白浓度的正常范围

正常人血清中肌红蛋白的含量甚微。

Stone^[11]氏报告135例正常供血者血清肌红蛋白含量为 31 ± 1.3 毫微克/毫升(范围为6~85毫微克/毫升),100例医学生的血清肌红蛋白含量为 25 ± 1.2 毫微克/毫升。正常人上限为85毫微克/毫升,若血清中含量超过85毫微克/毫升即认为不正常,此值较正常人含量的平均值大两个标准差。Rosano^[7]氏报告与其相仿,范围为10~68毫微克/毫升,同时发现健康男性与女性供血者血清中肌红蛋白含量有一定差异,其含量分别为 37 ± 13 毫微克/毫升(17例)和 21 ± 10 毫微克/毫升(32例),此可能与机体的横纹肌的总体积有关。正常人尿中的含量为 0 ± 0.02 微克/毫升^[12]。

用提纯的人肌红蛋白,免疫家兔所得的抗血清,与人肌红蛋白起特异性抗原抗体反应。与人血红蛋白无交叉反应,在测定系统中加入高达22克/升纯化血红蛋白,测定的结果不变,说明所取血清标本即使有严重溶血并不影响结果。同一标本用血清或EDTA抗凝的血浆进行测定,结果亦无明显差别^[7]。

收集的血或尿标本,置于-30℃低温冰箱中,保存二个月不影响其测定值。标本经过反复冻融,测定值将会降低。Olerud氏采用补体结合试验进行测定,发现当标本中肌红蛋白含量小于1.25微克/毫升时,三次冻融,就测定不出来了。大于1.25微克/毫升的标本,冻融三次后会使得测定值低估53%。由于标准抗原已经过一次冻融,所以未经冻融的样品值可能会偏高。反复冻融使肌红蛋白值降低的原因,可能系冻融使肌红蛋白变性,失去免疫活性所致。

四、急性心肌梗死患者中血清或尿肌红蛋白浓度升高的阳性率

急性心肌梗死患者的血清或尿肌红蛋白浓度升高的阳性率各家报告不完全一致,从50%到96%^{[11][14]}。这与检测方法的灵敏度、采取标本的时间以及心肌梗死病灶的大

表 各种常用肌红蛋白测定方法及其灵敏度

测定方法	测定时间	样品	灵敏度	文献
免疫扩散法	24小时	血、尿	5微克/毫升	[22]
对流免疫电泳	1.5小时	尿	2~3微克/毫升	[23]
血凝抑制试验	75分钟	尿	0.6~2微克/毫升	[24]
补体结合试验	12小时	血	0.03微克/毫升	[14]
放射免疫测定				
硫酸铵法	4小时	血	10毫微克/毫升	[21]
聚乙二醇法	4小时	血	10毫微克/毫升	[7]

小等均有关系。Donald^[15]氏采用血凝抑制法测定尿中的肌红蛋白含量,其灵敏度为0.02毫克/毫升尿,16例急性心肌梗死患者中14例大于0.02毫克/毫升,阳性率为87%。Kagen氏^[16]采用补体结合法测定,其灵敏度为0.2微克/毫升,13例急性心肌梗死患者中12例阳性,阳性率达92.3%。Stone^[11]氏采用灵敏度为10毫微克/毫升的放射免疫测定法,64例急性心肌梗死患者中,62例高于正常,阳性率达96%。由于放射免疫测定可以正确定量,这有助于心肌梗死患者的病情随访、疗效观察和预后的判断。

五、急性心肌梗死患者中血清或尿肌红蛋白浓度的动态变化

心肌受损后,肌红蛋白迅速从肌细胞中释放。Lwebuge Mukasa^[17]氏采用放射免疫测定对6条实验性心肌梗死的犬进行了观察,发现在栓塞后 1.6 ± 0.4 小时,肌红蛋白即开始在血清中升高, 6.1 ± 0.4 小时达到峰值,其高峰浓度为 250 ± 40 毫微克/毫升血清, 10.1 ± 1.1 小时后血清肌红蛋白水平回复到正常。Willerson氏的实验结果与其相似^[18],在12条犬中,8条犬有大体和组织学上的心肌梗死证据,栓塞后2小时出现肌红蛋白血症,平均为 230 ± 54.1 毫微克/毫升,4~6小时内到达高峰,峰值为 646 ± 268.9 毫微克/毫升,在24小时内回到正常水平。4条犬无组织学上心肌梗死证据者,在术后5小时内未见血清肌红蛋白浓度升高,平

均峰值为 25 ± 7.2 毫微克/毫升。Kagen^[16]氏报导了12例急性心肌梗死患者的肌红蛋白浓度变化,均于发病后24小时内出现升高,其中10例于胸疼发作后5~10小时测及,高峰到达时间在胸疼后3~20小时,平均为11.4小时。

急性心肌梗死以后,血清中或尿中肌红蛋白的含量的变化,不同的病人可有不同的表现。Kagen^[16]氏观察了12例急性心肌梗死患者血清肌红蛋白的变化,其中7例肌红蛋白呈多次间断出现,每次升高持续1~2小时,以后即降至正常,1~14小时后再度升高,如此反复出现数次,间隙期血清肌红蛋白水平平均低于0.2微克/毫升。另有5例仅出现单次,升高的时间稍长,但峰值持续时间均较短,通常不超过5小时。此12例患者的肌红蛋白总的持续时间小于24小时者3例,达到48小时者6例,超过48小时者3例,其中2例超过60小时。Donald氏^[15]发现急性心肌梗死后,肌红蛋白在尿中排泄亦有类似的现象。14例尿肌红蛋白阳性的急性心肌梗死患者中,有8例于胸疼发作后10~14小时出现尿肌红蛋白,持续5~45小时;有3例肌红蛋白出现时间为10~50小时,持续时间更长,平均为83小时;另有3例表现为间隙出现,于胸疼后5~10小时首次升高,以后间断出现2~3小时,间隙10~20小时,前后历时70~80小时。同时发现其中11例,在胸疼发作后1~17小时内,至少有一次尿肌红蛋白是阴性。Kagen氏^[16]在12例血清肌红蛋白阳性的急性心肌梗死患者中,共收集了254个血清标本,其中只有118个标本阳性,占46.5%。至于肌红蛋白在血清或尿中间出现的原因还不完全清楚,可能与急性心肌梗死病灶向周围扩展或反复出现新的梗死病灶有关。正因为肌红蛋白在血清中持续时间较短,被肾脏清除较快,在病程中又可间断出现,因此采取标本的时间与次数是至为重要的。Kagen氏^[16]采用相同的方法对急性心肌梗死患者进行检测,在随机取样单次

测定时,阳性率仅50%,以后增加采取标本的次数,阳性率即增加到92.5%。所以在患者出现心肌梗死症状后,应尽早采取样品,以后又能多次取样随访检查,就能大大提高诊断的正确性。如在发病后,只采取单次标本,阳性检出率就显著降低,可导致假阴性。

部分急性心肌梗死患者的血清或尿中肌红蛋白的含量在正常范围内,这除了与采取标本的时间有关外,与心肌梗死病灶的大小亦有一定关系。Kessler氏^[18]报导了3例心内膜下心肌梗死患者的尿肌红蛋白含量,2例阴性,其中1例于第2次发作穿透性心肌梗死时(Transmural Infarction)尿肌红蛋白即转为阳性。在动物实验中,血清肌红蛋白的高峰值与急性心肌梗死病灶的大小密切相关,实验性心肌梗死病灶小到3克即可出现血清肌红蛋白的升高,病灶较大,血清肌红蛋白浓度较高,持续时间亦较长;反之,病灶较小,血清肌红蛋白浓度较低,持续时间较短^[18]。但是,在临床应用中,由于急性心肌梗死发病时间颇难确定,肌红蛋白在血清或尿中往往呈间断出现,又由于肾清除率较快,血清内停留时间较短,所以单次样品测定值常不能代表该患者的肌红蛋白高峰值。我们可以说肌红蛋白浓度较高,持续时间较长者,往往提示心肌梗死病灶范围较广,病情较严重。但是肌红蛋白浓度不高甚至正常时,不能就此确定病灶较小或否定急性心肌梗死的存在。

六、其他心脏疾患和骨骼肌病变中肌红蛋白的变化

心脏疾患中,血清或尿中肌红蛋白的升高是心肌受损的可靠指标。心绞痛、急性冠状动脉供血不足和陈旧性心肌梗死患者,如果无急性心肌梗死者肌红蛋白均属正常。急性心包炎、非心肌梗死所致的心力衰竭和心律不齐患者血清肌红蛋白亦属正常范围^[20, 21]。肌肉注射、心导管检查包括进行冠

动脉造影的患者,均不致使血清肌红蛋白升高。7例患者经受了诊断性的自行车运动试验,运动前血清肌红蛋白含量为 31 ± 2.5 毫微克/毫升,运动后为 34 ± 2.4 毫微克/毫升,无1例大于85毫微克/毫升。19例开心手术,极大多数病人施行了冠状动脉血管重建术,术前血清肌红蛋白为 33 ± 3.0 毫微克/毫升,术后24小时肌红蛋白上升到 329 ± 39 毫微克/毫升^[21]。至于非心脏手术患者,Kagen氏采用双扩散法观察了20例,除1例尿中有微量肌红蛋白出现外,其他患者尿肌红蛋白均为阴性^[22]。

除了心肌内含有丰富的肌红蛋白外,骨骼肌中肌红蛋白的含量更为丰富,因此种种非心脏病变亦可致肌红蛋白的升高,例如运动员经过激烈运动以后,挤压伤患者,癫痫大发作和电休克后所引起的肌肉损伤。多发性肌炎和皮肌炎患者可因骨骼肌的炎症而使肌红蛋白释放。四肢大动脉栓塞或由于各种原因所致的休克造成骨骼肌缺氧受损而使血清肌红蛋白升高^[2]。严重肾功能不全使肌红蛋白的代谢及排泄受到障碍,Gilkeson氏观察了14例肾功能不全患者,其肌酐大于8毫克%的患者10例,肌红蛋白均升高($95 \sim 1400$ 毫微克/毫升)。此外,近期酒醉亦可使血清肌红蛋白升高^[20]。凡此种种,在诊断时均需注意加以鉴别,特别是心肌和骨骼肌肌红蛋白在免疫化学上是一致的,现有的方法还无法加以区别,只有从临床表现上才能将他们区分开来。

七、小 结

肌红蛋白是一种心肌和骨骼肌所含的小分子蛋白质,它起着转运和贮存氧的作用。正常人血清含量均小于85毫微克/毫升。血清或尿中肌红蛋白的升高是诊断心肌梗死的一项十分敏感的指标。采用灵敏、快速的测定方法如放射免疫测定法检测血清或尿中肌红蛋白含量,将有助于急性心肌梗死的早期诊断、疗效观察及预后判断。对骨骼肌病变

的诊断亦有一定的价值。由于急性心肌梗死后血清中肌红蛋白出现较早、消失较快而且往往呈间断出现,因此尽早采取样品、进行多次测定,将有助于提高诊断的正确性。肌红蛋白含量正常不能排除急性心肌梗死的存在,肌红蛋白的升高亦要注意排除非心脏疾病的致病原因。

参 考 文 献

1. Prinzmetal M, et al: Jap Heart J 7:512, 1970.
2. Kagen LJ, et al: Myoglobin, Biochemical, Physiological and Clinical Aspects, Columbia University Press, New York, 1973.
3. Kagen LJ, et al: Am J Physiol 211:636, 1966.
4. Kagen LJ, et al: Immunology 12:667, 1967.
5. Kagen LJ, et al: Clin Chem 23:1813, 1977.
6. Yuile CL, et al: J Exp Med 4:187, 1974.
7. Rosano TG, et al: Clin Chem 23:69, 1977.
8. Reichlm M, et al: Clin Res 24:421, 1976.
9. Stone MJ, et al: J Clin Invest 56:1334, 1975.
10. Bolton AE, et al: Biochem J 133:529,

- 1973.
11. Stone MJ, et al: Brit Heart J 39:375, 1977.
12. Demos MA, et al: Arch Int Med 134:669, 1974.
13. Olerud JE, et al: Clin Chem 21:1654, 1975.
14. Kagen LJ, et al: Am J Med 58:177, 1975.
15. Donald TG, et al: Brit Heart J 39:29, 1977.
16. Kagen LJ, et al: Am J Med 62:86, 1977.
17. Lwebuga-Mnkasa JS, et al: Circulation 48 (Suppl Iv) 129, 1973.
18. Willerson JT, et al: Clin Res 24:422A, 1976.
19. Kessler HA, et al: Arch Intern Med 135:1181, 1975.
20. Gilkeson G, et al: Am Heart J 95:70, 1978.
21. Stone MJ, et al: Brit Heart J 39:375, 1977.
22. Kagen LJ, et al: Ann Intern Med 67:1183, 1967.
23. Hibrawi H, et al: Clin Chem 21:765, 1975.
24. Levine RS, et al: Am J Med Sci 262:179, 1971.

环境样品中镭同位素分析测定方法

放射医学研究所
吉林医大工卫系

诸洪达综述
王孟才审校

环境中镭主要来自地壳岩石中铀、钍衰变产物及原子能企业排放的放射性废物,可随食品、饮水及大气进入人体。自 1898 年 Marie Curie 等发现 ^{226}Ra 以来,已知有 13 种镭同位素。其中天然存在于自然界的只有 ^{226}Ra 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 及 ^{228}Ra 四种,其余均为人工获得。尚未发现稳定同位素。

镭同位素测定方法目前国内较成熟的是 ^{226}Ra ,现已应用于环境及食品监测^[1]。 ^{228}Ra 测定方法报导较少,见于工厂流出液或高本底调查^[2]。 ^{224}Ra 国内仅见工业废水监测方法^[3],但需时36天,尚待改进。 ^{228}Ra

国外虽有方法报导,国内还未建立。本文综述当前镭同位素测定方法,并概要介绍主要污染源及卫生学意义。

一、主要污染源及卫生学意义

天然镭同位素中, ^{226}Ra 存在量最多,它早被视为亲骨核素相对毒理学基准,将 0.1 微克 ^{226}Ra 作为最大容许体负荷量(MPBB)。对此已报导较充分的人的剂量效应依据^[4]。铀工业直接排放废水(目前通常未回收镭)、尾矿堆浸渍水以及部分仍使用镭的夜光涂料工业,常成为当前环境