

联合检测心型脂肪酸结合蛋白、和肽素及肌钙蛋白 T 对非 ST 段抬高型急性心梗的早期诊断价值

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院急诊科 (福州 350001) 李 敏 陈 锋¹ 王建伟²

【摘 要】 目的 研究心型脂肪酸结合蛋白 (H-FABP)、和肽素 (copeptin) 与肌钙蛋白 T (cTnT) 联合检测对非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 早期诊断的价值。**方法** 收集急诊胸痛患者 111 例, 均于胸痛 3 h 内入院, 其中非 ST 段抬高型急性心梗 (NSTEMI) 58 例、心绞痛 (AP) 22 例、非心源性胸痛 (NCCP) 31 例, 检测血清 H-FABP、和肽素、cTnT、肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CKMB), 比较组间差异。NSTEMI 患者按照 Gensini 评分分为低分组 14 例, 中分组 19 例, 高分组 25 例, 比较上述指标的组间差异。根据 ROC 曲线判断各指标对 NSTEMI 早期诊断的效能。**结果** 联合检测 H-FABP、和肽素与 cTnT 在 NSTEMI 早期诊断中有着较高的敏感度 (71.1%) 及特异度 (72.6%), 曲线下面积为 0.729, 高于 cTnT、cTnI 及 CKMB ($P < 0.05$)。**结论** 联合检测 H-FABP、和肽素与 cTnT 对 NSTEMI 的早期诊断效能优于 cTnT、cTnI 及 CKMB, 也对冠脉病变程度的评估具有一定临床指导意义。

【关键词】 心型脂肪酸结合蛋白; 和肽素; 肌钙蛋白 T; 非 ST 段抬高型心肌梗死

【中图分类号】 R542.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2018)06-0025-04

Diagnostic value of the combination of heart-type fatty acid-binding protein, copeptin and cardiac troponin T in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction LI Min, CHEN Feng, WANG Jianwei. Department of Emergency, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To study the prognostic value of the combination of heart-type fatty acid-binding protein (H-

1 通信作者, Email: cf9066@126.com; 2 福建省立医院南院检验科

FABP), copeptin and cardiac troponin T (cTnT) in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Methods A total of 111 patients treated in our department due to chest pain within three hours were recruited, including 58 cases of NSTEMI, 22 cases of AP and 31 cases of NCCP. H-FABP, copeptin, cTnT, cTnI and CKMB were measured in all patients. According to Gensini scoring system for quantitative determination of each vascular lesions, the patients with NSTEMI were divided into three groups: low score group (14 cases), middle score group (19 cases), and high score group (25 cases). According to ROC curve, the efficacy of each index in the early diagnosis of NSTEMI was determined. **Results** The combination of H-FABP, copeptin and cTnT showed higher detection sensitivity (71.1%), specificity (72.6%). The AUC of joint detection increased significantly ($P < 0.05$) compared to that of cTnT, cTnI and CKMB. **Conclusion** The combination of H-FABP, copeptin and cTnT shows better diagnosis efficiency of NSTEMI than cTnT, cTnI and CKMB, and also reflects the severity of coronary artery disease.

【Key words】 H-FABP; copeptin; cTnT; NSTEMI

在临床工作中,如何快速、准确地诊断急性非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)是急诊处理的难点和重点。由于NSTEMI患者心电图检查无ST段抬高,诊断需依赖心肌坏死标记物。目前肌钙蛋白仍是诊断急性心肌梗死的最佳心肌标志物^[1],但由于其在发病4~6 h后才能在外周血中被检出^[2],使得临床上常无法快速准确判断,甚至可能出现漏诊情况^[3]。本研究拟探讨心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP)、和肽素(copeptin)与肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)联合检测对NSTEMI患者的早期诊断意义,以期在更短的时间窗内发现或排除心肌梗死,并有助于早期识别高危患者,为抢救患者生命、改善预后争取时间。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2015年12月至2016年12月以急性胸痛就诊我院急诊科,起病时间 < 3 h、心电图未见ST段抬高的患者111例,其中男89例,女22例;年龄35~81岁,平均(65.13 \pm 12.88)岁。诊断标准:1) NSTEMI:出现心肌缺血的症状和或相关的心电图改变(至少两个相连导联ST段压低 ≥ 1 mm或T波倒置)及多次检查肌钙蛋白I > 0.1 ng/mL,并经冠脉造影术确诊^[4-5]。2) 心绞痛:出现心肌缺血的症状和或相关的心电图改变,肌钙蛋白阴性。排除标准:1) 既往发生心肌梗死、存在ST段抬高型心肌梗死、慢性心功能不全、心肌炎、心肌病、严重的心脏瓣膜性疾病、原发肺动脉高压、心律失常、心肺复苏后的患者;2) 合并严重感染、脑血管意外、肝、肾、肺疾病、恶性肿瘤、严重贫血、甲亢、风湿性疾病、自身免疫性疾病、周围血管疾病的患者;3) 3个月内有手术或创伤的患者;4) 年龄 < 18 岁,孕妇。

入选患者中确诊非ST段抬高型急性心梗共58例,设为NSTEMI组;心绞痛(包括稳定型及不稳定型心绞痛)共22例,设为心绞痛(AP)组;非心源性胸痛患者共31例,设为对照组。3组年龄、性别、BMI等差异无统计学意义($P > 0.05$)。高血压病史、糖尿病史占比在NSTEMI组、AP组高于对照组($P < 0.05$),NSTEMI组、AP组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。NSTEMI组患者根据其冠脉造影结果,按照Gensini积分系统^[6],对血管狭窄程度进行定量测定,各病变血管积分之和即为该患者最终积分。根据Gensini积分分为3个亚组:低分组 < 41 分(14例),41分 \leq 中分组 < 64 分(19例),高分组 ≥ 64 分(25例)。分组标准参考既往文献,采用三分类法^[7]。

1.2 方法:

1.2.1 标本采集:入院后即刻记录18导联心电图,并静脉采血检测肌钙蛋白T(cTnT)、肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase muscle B, CKMB)。另取静脉血2 mL,EDTA-Na₂抗凝,2 h内在4℃离心机下以1 000 $\times g$ 离心15 min,分离血浆并置于-80℃冰箱中保存待测。

1.2.2 检测方法:cTnI测定方法为免疫荧光法,测定仪器为西门子Dimension免疫荧光测定仪;CKMB测定方法为速率法,测定仪器为Roche P800全自动生化分析仪。H-FABP采用双抗体夹心ELISA法检测,试剂盒由美国CUSABIO公司提供;和肽素采用双抗体夹心ELISA法检测,试剂盒由上海伊莱瑞特生物科技有限公司提供,上述试剂盒均为科研用试剂。

1.3 统计学分析:应用SPSS 13.0统计软件进行分析。正态分布数据以均数 \pm 标准差表示,偏态分布数据以中位数(四分位间距)[Md(Q1~Q3)]

表示。单因素方差分析 (ANOVA) 或 Kruskal-Wallis H 检验分析多组间数据, 两两比较用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估各指标对 NSTEMI 的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSTEMI 组、AP 组、对照组患者各生物标志物水平的比较: 3 组血浆 H-FABP 水平差异有统计学意义 ($\chi^2 = 13.076$, $P = 0.001$), 其中 NSTEMI 组明显高于对照组 ($P = 0.001$)。3 组血浆和肽素水平差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.905$, $P = 0.002$), 其中 NSTEMI 组明显高于对照组 ($P = 0.00$, 表 1)。

表 1 各生物标志物在 3 组中的差异比较 [Md (Q1~Q3)]

指标	对照组	AP 组	NSTEMI 组
H-FABP/ (pg/mL)	234.61 (186.97~338.16)	366.12* (227.98~573.16)	385.00*# (260.00~711.32)
和肽素/ (pg/mL)	1 535.93 (830.54~2 732.51)	2 217.11* (950.18~3 342.78)	2 625.17*# (1 922.39~3 772.84)
cTnT/ (μg/L)	9.49 (5.48~13.34)	29.54* (22.19~38.3)	79.96*# (22.67~130.8)
cTnI/ (μg/L)	0.03 (0.00~0.05)	0.06* (0.02~0.15)	0.10*# (0.03~0.87)
CKMB/ (IU/L)	14.00 (10.00~21.00)	17.00 (13.00~26.00)	16.00 (12.00~29.25)

注: AP, 心绞痛; NSTEMI, 非 ST 段抬高型心肌梗死; Md, 中位数; Q1, 下四分位数; Q3, 上四分位数。与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 AP 组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 Gensini 积分低分组、中分组、高分组各生物标志物水平的比较: 高分组 H-FABP 水平明显高于中分组 ($P = 0.003$), 差异有统计学意义; 但中分组与低分组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组间血浆和肽素水平差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 23.272$, $P = 0.000$)。CTnT、CTnI 及 CKMB 在各组中比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 2)。

表 2 各生物标志物在 Gensini 积分组中的差异比较 [Md (Q1~Q3)]

指标	低分组	中分组	高分组
H-FABP/ (pg/mL)	309.42 (244.21~413.07)	333.69 (183.90~473.16)	603.86# (384.56~1 042.90)
和肽素/ (pg/mL)	1 653.71 (977.94~2 692.70)	2 076.18* (785.24~2 577.29)	3 543.90# (2 803.64~4 640.84)
cTnT/ (μg/L)	15.77 (8.29~123.02)	18.41 (9.52~82.05)	60.38 (18.09~93.9)
cTnI/ (μg/L)	0.05 (0.02~1.88)	0.06 (0.03~0.83)	0.18 (0.03~0.85)
CKMB/ (IU/L)	13.50 (11.25~23.25)	16.50 (14.00~54.75)	16.50 (9.75~26.75)

注: 与低分组比较, * $P < 0.05$; 与中分组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 各生物标志物对 NSTEMI 的诊断价值: 绘制各指标诊断 NSTEMI 的 ROC 曲线, 各标志物曲线下面积比较结果如表 3 所示。结果显示, H-FABP、和肽素与 cTnT 联合检测对 NSTEMI 诊断有较高的敏感度 (71.1%) 和特异度 (72.6%), 曲线下面积为 0.729, 高于 cTnT、cTnI 及 CKMB ($P < 0.05$)。

表 3 各生物标志物对 NSTEMI 的诊断价值

指标	曲线下面积	95%CI	敏感度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%	Youden
H-FABP	0.669	0.561-0.776	80.0	55.7	67.5	77.7	0.357
和肽素	0.699	0.595-0.802	74.1	58.1	69	74.1	0.322
cTnT	0.701	0.577-0.830	42.4	87.0	83.3	62.7	0.294
cTnI	0.682	0.571-0.793	41.1	84.1	76.7	62.7	0.252
CKMB	0.567	0.444-0.690	20.0	97.8	88.9	57.9	0.178
联合检测	0.729	0.612-0.838	71.1	72.6	71.4	73.7	0.342

注: 联合检测为 H-FABP、和肽素与 cTnT 联合检测。

3 讨论

H-FABP 是一种存在于心肌组织中的可溶性小分子胞浆蛋白, 是长链脂肪酸的载体, 在缺血缺氧早期心肌细胞动员脂肪酸供能, 因此 H-FABP 含量迅速升高, 由于细胞膜通透性增加, 且 H-FABP 相对分子量小, 可迅速从细胞内释放入血液, 1 h 内

其血浆浓度即开始升高, 2~4 h 后达到峰值^[8], 因此有助提高发病初期的诊断敏感性。Mcmahon 等^[9]研究发现在 NSTEMI 早期 (0~3 h) 诊断中, H-FABP 的敏感度高于 cTnI、CKMB (分别为 64.3%、50.0%、39.3%)。本实验中血清 H-FABP 对 NSTEMI 早期诊断的敏感度在所选各心

肌生物标志物中最高, 为 80.0%, 与上述研究相符; 但实验所显示特异度不高, 考虑可能与样本量较小有关。

和肽素是一种内分泌应激激素, 参与机体的应激反应。它是精氨酸加压素原 (arginine vasopressin, AVP) 的羧基端部分, 较稳定且易于检测, 受到血流动力学或渗透压变化刺激后, 与 AVP 等比例释放, 可作为 AVP 参与心血管神经和体液调节的间接指标^[10]。研究显示 AMI 患者发病早期血液中和肽素水平即有显著升高, 58% 的患者平均预测时间可减少 43% (从 3.0 h 到 1.8 h)^[11]。本实验显示和肽素对诊断 NSTEMI 有着较高的敏感度, 且随着 Gensini 积分增加而增高, 提示其可在一定程度上反映冠状动脉病变情况。

对于急诊科医师来说, 早期诊断 NSTEMI 仍是一项挑战性的任务, 因此我们试图探索出兼具高度敏感度及特异性, 且操作简便快捷的方法, 把诊断时间窗前移。在本研究中, 通过 ROC 曲线分别评价 H-FABP、和肽素、cTnT 联合检测与三者单独检测及 cTnI、CKMB 等传统心肌标志物对 NSTEMI 的早期诊断价值, 发现 cTnT、cTnI 及 CKMB 等传统的 AMI 血清学标记物虽具有良好的特异性, 但因其在心梗发生后 0~3 h 内尚未能大量释放入血, 故敏感度较低。H-FABP 与和肽素虽显示较高的诊断灵敏度, 但特异性偏低。而与 cTnT 单独检测比较, H-FABP、和肽素、cTnT 3 者联合检测虽然特异性和阳性预测值 (PPV) 有所下降, 但明显提升了诊断敏感性和阴性预测值 (NPV), 同时与各指标单独检测比较显示了最大的曲线下面积 (AUC), 提示联合检测提高了诊断 NSTEMI 的总体诊断性能。综上所述, 在 NSTEMI 早期 (<3 h) 诊断中单独运用一种生物学标记物, 均存在一定的局限性, 联合检测 H-FABP、和肽素与 cTnT 对 NSTEMI 早期诊断有较高的敏感度和特异度, 对 NSTEMI 的早期诊断效能优于 cTnT、cTnI 及 CKMB, 可明显提高 NSTEMI 的早期诊断率, 辅助排除诊断, 利于早期干预、优化临床医疗决策、缩短急诊监护时间, 同时也对冠脉病变程度的评估具有一定临床指导意义, 有助早期发现高危患者, 临床医师可据此制定出安全、有效的诊疗方案。但本研究样本量不够

大, 未对患者的预后进行长期随访观察, 预后资料有限, 研究结果尚需要大规模临床试验及循证医学证据去进一步验证。

参考文献

- [1] Thygesen K, Alpert J S, Jaffe A S, et al. Third universal definition of myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60 (16): 1581-1598.
- [2] 胡大一, 马长生. 心肌肌钙蛋白 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 16: 19.
- [3] Reibis R, Voller H, Gitt A, et al. Management of patients with ST-segment elevation or non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in cardiac rehabilitation centers [J]. Clin Cardiol, 2014, 37 (4): 213-221.
- [4] Hamm C W, Bassand J P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. Eur Heart J, 2011, 32 (23): 2999-3054.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40 (5): 353-367.
- [6] Chen J, Zhang Y, Liu J, et al. Role of lipoprotein (a) in predicting the severity of new on-set coronary artery disease in type 2 diabetics: a gensini score evaluation [J]. Diabetes & Vascular Disease Research, 2015, 2 (4): 258.
- [7] Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application [J]. Clinical Research in Cardiology Official Journal of the German Cardiac Society, 2013, 102 (7): 495-503.
- [8] Vupputuri A, Sekhar S, Krishnan S, et al. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain [J]. Indian Heart Journal, 2015, 67 (6): 538-542.
- [9] McMahon C G, Lamont J V, Curtin E, et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. American Journal of Emergency Medicine, 2012, 30 (2): 267-274.
- [10] Möckel M, Searle J. Copeptin marker of acute myocardial infarction [J]. Current Atherosclerosis Reports, 2014, 16 (7): 1-8.
- [11] Maisel A, Mueller C, Neath S X, et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection of Patients with acute myocardial infarction) [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (2): 150-160.