

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.034

血清标志物联合检测在急性冠状动脉综合征 诊断中的应用

范公忍¹ 李俊峡² 姚璐³ 康蒙³ 曹建彪¹

(北京军区总医院:1 全军肝病治疗中心实验室;2 心血管内科;3 检验科 北京 100700)

摘要 目的:探讨血清 cTn I、CK-MB、MYO 及 BNP 联合检测在急性冠状动脉综合征诊断中的临床价值。**方法:**选择临床及冠状动脉造影明确诊断的 ACS 患者 76 例,稳定性心绞痛患者 32 例,同期选择 35 例健康体检者作实验对照组;应用免疫化学发光法分别检测患者血清中 cTn I、CK-MB、MYO 及 BNP 水平,采用受试者工作特征曲线(ROC)评价各指标的敏感度、特异度,并分析 4 项指标联合检测的诊断价值。**结果:**ACS 组血清 cTn I、CK-MB、MYO 及 BNP 水平分别为 $(9.27 \pm 7.25) \mu\text{g/L}$ 、 $(239.50 \pm 213.27) \text{ng/ml}$ 、 $(37.06 \pm 21.60) \text{ng/ml}$ 、 $(632.11 \pm 293.20) \text{pg/ml}$;AS 组分别为 $(1.32 \pm 0.57) \mu\text{g/L}$ 、 $(63.34 \pm 31.02) \text{ng/ml}$ 、 $(19.48 \pm 8.04) \text{ng/ml}$ 、 $(125.20 \pm 6.57) \text{pg/ml}$;对照组为 $(0.17 \pm 0.06) \mu\text{g/L}$ 、 $(30.02 \pm 15.23) \text{ng/ml}$ 、 $(14.06 \pm 3.19) \text{ng/ml}$ 、 $(47.52 \pm 21.30) \text{pg/ml}$;ACS 组患者血清 cTn I、CK-MB、MYO 及 BNP 水平及阳性率均高于 SA 组和健康对照组,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$);cTn I 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 (0.917 ± 0.025) ,高于 BNP 曲线下面积 (0.823 ± 0.031) ($P = 0.037$);4 项指标联合检测 ACS 患者的敏感度 (92.3%) ,高于单项检测 86.0% ($P < 0.05$)。**结论:**检测血清 cTn I、CK-MB、MYO 及 BNP 对于判定心肌缺血和损伤程度有重要价值,各项指标之间有互补作用,联合检测可为 ACS 早期诊断提供参考依据。

关键词:急性冠脉综合征;心肌肌钙蛋白 I;肌酸激酶同工酶;肌红蛋白; β 型钠尿肽

中图分类号:R542.2+2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)28-5532-04

Application of the Combined Detection of the Serum Markers in Acute Coronary Syndrome

FAN Gong-ren¹, LI Jun-xia², YAO Lu³, KANG Meng³, CAO Jian-biao¹

(1 Research and Therapy center for Liver Diseases;

2 Department of angiocardioropathy;

3 Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Beijing Military Command, Beijing, 100700, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical significance of the combined detection of cardiac troponin I (cTn I), creatine kinase isoenzyme-MB (CK-MB), myoglobin(MYO) and β -type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** The serum of 76 patients with definite diagnosis of ACS (ACS group), 32 patients with definite diagnosis of stable angina (SA group) and 35 healthy controls (control group) were detected for cTn I, CK-MB, MYO and BNP levels by immuno-chemical luminescence method. The sensitivity and specificity of 4 parameters were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The levels of cTn I, CK-MB, MYO and BNP of ACS group were $(9.27 \pm 7.25) \mu\text{g/L}$, $(239.50 \pm 213.27) \text{ng/ml}$, $(37.06 \pm 21.60) \text{ng/ml}$, $(632.11 \pm 293.20) \text{pg/ml}$ respectively and those of AS group were $(1.32 \pm 0.57) \mu\text{g/L}$, $63.34 \pm 31.02 \text{ng/ml}$, $(19.48 \pm 8.04) \text{ng/ml}$, $(125.20 \pm 6.57) \text{pg/ml}$ and those of control group were $(0.17 \pm 0.06) \mu\text{g/L}$, $(30.02 \pm 15.23) \text{ng/ml}$, $(14.06 \pm 3.19) \text{ng/ml}$, $(47.52 \pm 21.30) \text{pg/ml}$. The levels of cTn I, CK-MB, MYO and BNP showed statistical difference between ACS group and health controls ($P < 0.01$), and its positive rates was higher compared with those in ACS group. The area under ROC curve (AUC) of cTn I (0.917 ± 0.025) , was significantly higher than that of conventional BNP $(0.823 \pm 0.031, P = 0.037)$. The sensitivity of combined detection was 92.3% in ACS diagnosis, which was higher significantly than that the individual detection (86.0%) . **Conclusion:** The combined determination of the serum cTn I, CK-MB, MYO and BNP has complementation significance in diagnosis of myocardial ischemia and myocardial injury.

Key words: Acute coronary syndrome; Cardiac troponin; Creatine kinase isoenzyme-MB; Myoglobin; β -type natriuretic peptide

Chinese Library Classification(CLC): R542.2+2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5532-04

作者简介:范公忍(1958-),男,大学本科,副主任技师,主要从事医学检验教学和临床检验研究,Tel:(010)66721183,
E-mail: Fangongren666@163.com
(收稿日期:2013-12-07 接受日期:2013-12-30)

前言

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,继发完全或不完全闭塞血栓形成的一组病理性临床综合征,心肌缺血是ACS常见的发病机制。早期快速诊断不仅可以提高生存率而且可以改善预后^[1]。选择特异、敏感的血清学标志物及检测方法对急性ACS患者进行快速和准确的早期诊断,对评估患者病情、采取救治措施及救治患者生命具有重要的价值。也是临床医务工作者关注与研究的热点^[2]。近年来随着对心血管疾病研究的不断深入及医学检验技术的不断进步,血清中某些蛋白酶及细胞因子异常变化已成为诊断ACS的标记性检测物,极大地提高了心血管疾病的诊治水平^[3]。目前ACS临床诊断主要依据临床症状、心电图和血清心肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等,但仍有部分患者不能得到及时有效的诊断与治疗^[4-5]。为此临床上迫切需求更加灵敏、特异的生物标记物。本文通过动态检测ACS患者血清中cTnI、CK-MB、肌红蛋白(MYO)及β型钠尿肽(BNP)水平,探讨血清中cTnI、CK-MB、MYO及BNP水平变化与病情严重程度的关系,以期对急性冠脉综合征患者病情评估及诊治提高参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2012年8月至2012年12月本院心血管病研究所因胸痛住院,并经冠状动脉造影证实的急性冠状动脉综合征(ACS)患者76例,男46例,女30例,平均年龄(45±8.2)岁。另收集同期入院的稳定性心绞痛(SA)患者32例,男18例,女14例,平均年龄(48±5.7)岁,排除心衰、心肌病、感染、恶性肿瘤、自身免疫病和肝、肾功能明显异常的患者。选择本院体检中心

健康体检者35例作为对照,男21例,女14例,平均年龄(53±7.2)岁。ACS诊断标准符合2007年美国心脏病学院(ACC)/美国心脏病学会(AHA)不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死治疗指南^[6]。3组入组观察者在年龄和性别等一般资料比较,具有均衡性。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 ACS组患者均于接诊后即刻抽取静脉血2ml分离血清;SA组为入院次日清晨空腹采集样本;体检者为体检当日空腹采血,采用凝血实验专用枸橼酸钠抗凝真空采血管取血2ml,3000×g离心5min分离血浆,用于本研究。

1.2.2 检测方法 采用免疫化学法检测血清中cTnI和BNP水平,试剂由美国雅培公司提供,测试仪器为美国雅培公司AXSYM免疫发光仪;CK-MB和MYO采用化学发光法,试剂由上海德赛诊断试剂有限公司生产,测试仪器为ARCHITECT-8000生化分析仪;cTnI、CK-MB、MYO和BNP分别以0.4μg/L,70ng/ml,25ng/ml和100pg/ml作为阈值,严格按照使用说明书校正标准品及质控品并随同样本同步检测。

1.3 统计学方法

应用SPSS17.0统计软件包对数据进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)形式表示,计数资料比较采用 χ^2 检验;3组间比较采用t检验及相关性分析;检测指标单独和联合应用对ACS早期诊断的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值比较采用配对 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异显著有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与健康对照组各项指标检测结果比较

ACS组血清中cTnI、CK-MB、MYO和BNP水平平均明显高于SA组及健康对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),SA组与健康对照组比较cTnI、CK-MB及BNP有显著性差异($P < 0.05$),表1。

表1 实验组与健康对照组各项检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The comparison of the detection indicators in ACS, SA and control groups

Group	Cases	cTnI (μg/L)	CK-MB (ng/ml)	MYO (ng/ml)	BNP (pg/ml)
ACS	76	9.27±2.52 [#]	239.50±213.27 [#]	37.06±21.60 [#]	632.11±293.20 [#]
SA	32	1.32±0.57 [*]	63.34±31.02 [*]	19.48±8.04	125.20±6.57 [#]
Control	35	0.17±0.06	30.02±15.23	14.06±3.19	47.52±21.30

注:与健康对照组比较: * $P < 0.05$,与SA组比较 # $P < 0.01$ 。

Note: * $P < 0.05$, # $P < 0.01$. Compared with healthy control group, $P < 0.01$ compared with SA group.

2.2 实验组与健康对照组检测阳性率比较

ACS组血清中cTnI、CK-MB、MYO和BNP阳性率明显高于SA组($P < 0.01$),SA组与健康对照组CK-MB、MYO比

较有显著性差异($P < 0.05$),ACS组和SA组cTnI、CK-MB、MYO及BNP与健康对照组比较差异性显著(见表2)。

表2 各组cTnI、CK-MB、MYO和BNP检测阳性率比较(%)

Table 2 The comparison of the detection indicators positive rate among different groups

Group	Cases	cTnI (μg/L)	CK-MB (ng/ml)	MYO (ng/ml)	BNP (pg/ml)
ACS	76	71 (88.75) [#]	55 (72.37) [#]	63 (82.89) [#]	69 (86.25) [#]
SA	32	3 (9.38)	7 (21.88) [*]	8 (25.00) [*]	5 (15.63)
Control	35	0 (0)	1 (2.86)	1 (2.86)	3 (8.8)

注:与健康对照组比较: * $P < 0.05$,与SA组比较 # $P < 0.01$ 。

Note: * $P < 0.05$, compared with healthy control group, # $P < 0.01$ compared with SA group.

2.3 cTn I、CK-MB、MYO 及 BNP 诊断 ACS 的 ROC 曲线分析

cTn I、CK-MB、MYO 和 BNP 的曲线下面积分别为 0.917 ± 0.025 , 0.582 ± 0.782 , 0.709 ± 0.019 , 0.823 ± 0.031 , (见图 1)。当截断值(cut-off)取 $0.4 \mu\text{g/L}$ 时, cTn I 诊断 ACS 的敏感度和特异度分别为 86.0%和 80.9%; 当截断值取 70ng/ml 时, CK-MB 诊断 ACS 的敏感度和特异度分别为 57.8%和 67.5%; 当截断值取 25ng/ml 时, MYO 诊断 ACS 的敏感度和特异度分别为 73.7%和 66.2%; 当截断值取 100pg/ml 时, BNP 诊断 ACS 的敏感度和特异度分别为 79.5%和 69.8%; 4 项指标联合检测诊断 ACS 敏感度提高至 92.3%, 特异度为 84.7%, 联合检测诊断 ACS 的效能评价显著高于单项检测($P < 0.05$), 见表 3。

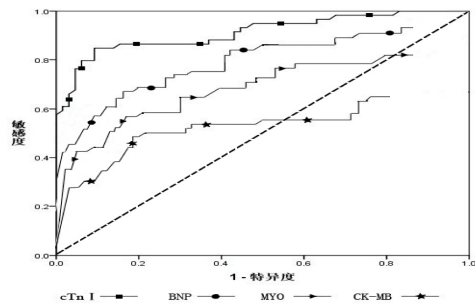


图 1 cTn I、CK-MB、MYO 及 BNP 诊断 ACS 的 ROC 曲线

Fig.1 cTn I、CK-MB、MYO and BNP Receiver operating characteristic (ROC) curve

表 3 各项指标单项检测与联合检测诊断效能评价(%)

Table 3 Efficacy evaluate of single detection and combind detection of each index for ACS(%)

Index	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Positive Predictive value	Negative Predictive value
cTn I	86.0	980.9	81.6	82.8	80.5
CK-MB	57.8	67.0	60.3	65.4	74.9
MYO	73.7	66.2	72.5	70.9	72.1
BNP	79.5	69.8	75.2	74.0	77.6
cTn I + CK-MB+ MYO+ BNP	92.3*	84.7*	85.0*	92.5*	86.1*

注:联合检测与各单项检测比较, $\chi^2=4.72, 4.13, 3.97, 5.64, 4.22^*P$ 均 < 0.05 。

Note: Compared with combind detection and single detection* $P < 0.05$.

3 讨论

ACS 是在冠状动脉粥样病变的基础上, 冠状动脉血管痉挛、局部血栓形成、造成心肌的缺血损害和坏死。是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂, 继发完全或不完全闭塞血栓形成的一组病理性临床综合征, 涵盖了一组连续进展的病症, 包括不稳定性心绞痛, 非 ST 段升高的心肌梗死, ST 段升高的心肌梗死和心源性猝死, 是临床常见的心脏及血管急症, 也是造成急性死亡的主要原因。对其临床危险性和预后评价都决定于准确而可靠的早期临床检查及动态实验室血清学检测^[7-8]。心肌细胞内含有多种心肌酶谱, 当心肌细胞受到损伤时, 其所含的酶类便可释放入血, 使血清内相应的酶活性增高^[9]。研究发现血清 cTn I、CK-MB、MYO 和 BNP 水平的增高均与 ACS 的发生高度相关^[10], 各种单一检测指标对 ACS 疾病均有一定的帮助, 但 4 项指标评价 ACS 有其不同病理生理学机制。cTn I 是心肌细胞所特有的一种调钙蛋白, 通过调节 Ca^{2+} 对横纹肌动蛋白 ATP 酶的活性来调节肌动蛋白和肌球蛋白相互作用, 当心肌细胞在受到损害后, 游离于胞浆中的心肌肌钙蛋白复合物及 cTn I 可释放至血液中, 导致血清中 cTn I 水平迅速增高, 其增高程度与心肌细胞损伤面积大小关系密切^[11]。因此 cTn I 可反映心肌细胞受损的血清标志物之一, 可由血清 cTn I 水平变化评价心脏疾病的严重程度。

CK-MB 是一种心肌细胞释放的细胞内同共酶, 主要存在于心肌细胞和骨骼肌细胞中, 在急性心肌梗死 2h 后开始升高, 48~72h 迅速达到峰值, 此后曲线波动变化或总活力逐渐

下降, 其诊断 ACS 的准确率仅为 50%左右^[12-13]。MYO 是一种氧和血红蛋白, 主要分布于心肌和骨骼肌组织, 当患者发生 ACS 时, 心肌细胞缺血坏死, MYO 可快速释放入血, 使其血液中 MYO 骤然增高^[14]。BNP 是一无活性的激素源 N 端片段, 主要在心肌细胞受到容量负荷和压力负荷增高时由左心室细胞分泌, 当左心室收缩功能不全或舒张功能不全时, 血清中 BNP 水平可升高。多项资料证实^[15-16], 这些心肌细胞特有的标志物对于监护心脏的功能担负重要作用, 对于 ACS 患者疾病的诊断、鉴别诊断、治疗监测和预后判断等都具有重要的临床意义。

本研究检测了 76 例 ACS 患者血清中 cTn I、CK-MB、MYO 和 BNP 水平。结果显示在 ACS 患者血清中 4 项指标水平均明显升高, 与 SA 组及健康对照组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。当 ACS 急性发作时, 患者心肌缺血, 心肌细胞坏死, cTn I 水平升高明显, 说明血清 cTn I 水平与 ACS 严重程度密切相关。该研究结果显示 cTn I 指标对于急性冠状动脉综合征(ACS)的诊断率可达 86.0%以上, 但对于再次心肌梗塞的诊断却不够敏感, 配合 CK-MB、MYO 及 BNP 联合诊断, 其检测敏感度和特异性明显高于单项检测($P < 0.01$), 4 项指标联合检测的敏感度为 92.3%, 特异性为 84.7%。但根据 χ^2 检验所得 P 值来评价实验诊断性能的方法有较大局限性, 无法辨别指标的诊断效率, 而 ROC 曲线是反映试验敏感度和特异性连续变量的综合指标, 可提供正常与异常截断点的精确数值^[17-18]。ROC 曲线下面积 > 0.9 时准确度最高, 在 $0.7 \sim 0.9$ 时有较高的准确性, 在 $0.5 \sim 0.7$ 时有较低的准确性, < 0.5 时无诊断意义^[19]。该研究根据 ROC 曲线分析 cTn I 在诊断 ACS 中最理想(ROC

曲线下面积为 0.917),BNP、MYO 对 ACS 也具有较高的诊断价值(ROC 曲线下面积分别为 0.823 和 0.709),CK-MB 的诊断敏感度较低(ROC 曲线下面积为 0.582)。实验结果与 Bettencourt P 和尹焕才等报道相一致^[20-21]。结果证实血清 cTn I、CK-MB、MYO 和 BNP 可以作为 ACS 疾病的特异诊断标志物。

以上 4 项指标联合应用较全面地包括了心肌缺血、继而发展为心肌损伤、坏死过程中重要标志物的检测,对于 ACS 的诊断,联合应用各项指标其敏感度、特异度及准确度均大于任何一项单一检测,能够较好的满足临床 ACS 患者在心肌缺血或损伤时的早期诊断,对于及时治疗和病情监护可提供更加有价值的帮助。

参考文献(References)

- [1] Setiadi BM, Lei H, Chang J. Troponin not just a simple cardiac marker prognostic significance of cardiac troponin [J]. Chin Med J, 2009,122(3): 351-358
- [2] Liva T, Lund J, Portia P, et al. Early markers of myocardial injury: cTnI is enough [J]. Clin chim Acta, 2009, 400(1/2):82-85
- [3] Keller T, Zeller T, Peet ZD, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. N Eng J med, 2009, 361(9): 868-877
- [4] 张广慧,邓琳,费爱华,等.增强型心肌钙蛋白 I 检测在急性冠状动脉综合征诊断中的应用[J]. 检验医学, 2012, 27(5):345-348
Zhang guang-hui, Deng-lin, Fei Ai-hua. Application of enhanced cardiac troponin I determination in clinical diagnosis acute coronary syndrome [J]. Laboratory medicine, 2012, 27(5):345-348
- [5] Hva T, Lund J, Portia P, et al. Early marker of myocardial injury cTnI is enough[J]. Clin Chim Acta. 2009,400(12):82-85
- [6] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of patients with Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7):e1-e157
- [7] 冯程娟, 欧阳玲, 杨松娣. 联合检测 hs-CRP、cTn I、Myo 及 Ck-kB 在急性心肌梗死诊断中的临床价值[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(1):1881-1882
Feng Cheng-juan, Qu Yang-ling, Yang song-di. Clinical application value of combined detection of serum HS-CRP, cTnI, Myo, and Ck-kB for the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) [J]. China Journal Modern Med, 2010, 20(12):1881-1882
- [8] Kelishadi R, Sabrim, Motamedin, et al. Factor analysis of markers of inflammation and oxidation and echocardiographic findings in children with a positive family history of premature coronary heart disease [J]. Pediatr-cardiatr-cardiol, 2009, 30(4):477-481
- [9] Nagesh CM, Roy A. Role of biomarkers in risk stratification of acute coronary syndrome[J]. Indian J med Res, 2010, 132(5):627-633
- [10] Reichlin T, Hochholzer W, Bassettis, et al. Early diagnosis of a myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays [J]. N Engl J MED, 2009, 361(9):858-867
- [11] 蔡民强, 杨利红, 周祥俊, 等. 急性心肌梗死患者血清 cTn I、TNF- α 、hs-CRP 水平变化及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(15):2940-2942
Cai Min-qiang, Yang Li-hong, Zhou Xian-jun, et al. Clinical significance of Detecting Serum Levels of cTn I, TNF- α and hs-CRP in patients with acute myocardial infarction[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(15):2940-2942
- [12] Dawie J, Chawla R, Worku Y, et al. Diagnosis of chemically heart disease using CK-MB, Troponin-I and ischemia modified albumin[J]. Ethiop Med J, 2011, 49(1):25-33
- [13] Domingue Z, Rodriguez A, Abreu, Gonzalez P. Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice [J]. Biomarkers, 2010, 15(3):655-662
- [14] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2007, 28(20):2525-2538
- [15] Khan SQ, Narayan H, Ng KH, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome [J]. Clin Sci (Lond), 2009, 117(1):31-39
- [16] Bettencourt P, Azevedo A, Fondecave L, et al. Prognosis of decompensated heart failure patients with preserved systolic function is predicted by proBNP variations during hospitalization [J]. Int J cardiol, 2007, 117(1):75-79