

• 论 著 •

心型脂肪酸结合蛋白在急性心肌梗死早期诊断中的价值

邓荣春¹, 陈 会¹, 张 明², 李 彬², 孙 敬¹
(江西省人民医院: 1. 检验科; 2. 心内科, 南昌 330006)

摘 要:目的 探讨血清心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)在急性心肌梗死(AMI)早期诊断中的临床应用价值。方法 随机选择 110 例临床疑似 AMI 胸痛患者, 采用时间分辨免疫荧光测定法(TRIFA)检测患者入院即刻血清中 H-FABP 含量, 并与心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)和肌红蛋白(MYO)进行比较; 对 11 例患者入院即刻和入院 6 h 后进行动态分析; 以 60 例体检健康者作对照, 绘制各心肌损伤标志物受试者工作特征(ROC)曲线并进行曲线下面积(AUC)比较, 分析 6 种心肌损伤标志物诊断早期 AMI 的敏感度和特异度。结果 AMI 患者入院即刻各心肌损伤标志物的 AUC 由大到小依次为 H-FABP、hsCRP、cTnI、CK-MB、CK 和 MYO, 最佳临界值诊断灵敏度分别为 85.0%、78.7%、81.3%、73.8%、72.5% 和 61.3%, 特异度分别为 93.3%、95.0%、93.3%、100.0%、100.0%、98.3%。H-FABP 的 AUC 与 hsCRP、cTnI 比较差异无统计学意义($P>0.05$), 与 CK-MB、CK、MYO 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。H-FABP 诊断早期 AMI 的阳性率达 85.0%。结论 H-FABP 对于 AMI 早期诊断具有相对较早的检测窗口期和相对较好的特异度, 在时效性、灵敏度和特异度等方面具有综合优势, 可作为 AMI 早期诊断或排除诊断的血清标志物。多项心肌损伤指标联合检测可提高 AMI 实验室诊断的灵敏度、特异度及准确性。

关键词:心肌梗死; 脂肪酸结合蛋白类; 肌钙蛋白 I

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.12.008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)12-1289-02

The significance of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of acute myocardial infarction

Deng Rongchun¹, Chen Hui¹, Zhang Ming², Li Bin², Sun Jing¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Cardiology, People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China)

Abstract: Objective To explore the significance of heart-type fatty acid-binding protein(H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction(AMI). **Methods** The serum levels of cardiac troponin I(cTnI), creatine kinase(CK), creatine kinase isoenzyme(CK-MB), hypersensitive C-reaction protein(hsCRP) and myoglobin(MYO) in 110 cases of patients with thoracalgia were detected when being hospitalized, among which 11 cases were detected for the mentioned indexes both at being hospitalized and 6 hours later, 60 cases of healthy individuals were enrolled as control group. The diagnostic sensitivity and specificity of the six indexes were analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** The area under curve(AUC), ranged from high to low, were H-FABP, hsCRP, cTnI, CK-MB, CK and MYO, with the diagnostic sensitivity of 85.0%, 78.7%, 81.3%, 73.8%, 72.5% and 61.3%, the specificity of 93.3%, 95.0%, 93.3%, 100.0%, 100.0% and 98.3%. There was no statistical difference of the AUC between hsCRP and cTnI and H-FABP ($P>0.05$), but there was statistical difference of AUC between CK-MB, CK and MYO and H-FABP ($P<0.05$). **Conclusion** H-FABP could be used for the early diagnosis of AMI, with high specificity and sensitivity. Combined detection of different indexes could improve the diagnostic sensitivity, specificity and accuracy for AMI.

Key words: myocardial infarction; fatty acid-binding proteins; troponin I

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)早期诊断有利于疾病的及时、正确治疗, 能够极大地提高患者生存率并改善预后。1999 年欧洲心脏病协会和美国心脏病学会联合建议将心肌损伤标志物的异常变化作为诊断 AMI 急性发病的必要条件^[1]。血清酶学指标、肌红蛋白(myoglobin, MYO)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)在 AMI 诊断、预后、疗效评估等方面的应用价值已被公认且应用广泛。近年来国内外不少研究发现心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP)能够在心肌损伤的早期释放入外周血, 可作为心肌损伤的一种新标志物用于 AMI 早期诊断。H-FABP 是脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FABP)的一种亚型, 较特异地存在于心肌细胞胞质中。笔者应用时间分辨免疫荧光分析法(time-resolved immunofluorometric assay, TRIFA)测定血清中 H-FABP 含量, 并与传统心肌损伤标志物相比较, 观察其对 AMI 早期诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)AMI 组: 本院急诊科和心内科住院患者

80 例, 其中男 61 例, 女 19 例, 年龄 34~92 岁, 平均 65.1 岁, 诊断参照中国 2001 年制定的 AMI 诊断标准^[2], 排除患有外伤、肌肉病变、高脂血症、肝肾疾病、糖尿病和其他内分泌疾病者。(2)非 AMI 心胸疾病组(非 AMI 组): 同期非 AMI 心胸疾病患者 30 例, 其中男 21 例, 女 9 例, 年龄 20~88 岁, 平均 61.1 岁; 不稳定型心绞痛 8 例, 慢性心功能不全 4 例, 扩张性心肌病 3 例, 心肌炎 3 例, 非心源性胸痛 12 例, 诊断均来自临床病例资料。(3)健康对照组: 于本院保健体检中心体检健康者 60 例, 其中男 44 例, 女 16 例, 年龄 42~73 岁, 平均 59.9 岁, 肝肾功能、心肌酶谱、心电图均正常, 无心血管病史。

1.2 仪器与试剂 7600-020 全自动生化分析仪(日立, 日本)。速率法肌酸激酶(creatine kinase, CK)试剂盒、免疫抑制法 CK-MB 试剂盒(申能-德赛, 上海), 金标法 cTnI 定性试剂盒(艾康, 杭州), 免疫胶乳比浊法超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reaction protein, hsCRP)、MYO 试剂盒(美康, 宁波), 免疫胶乳比浊法 cTnI 定量试剂(川至生物, 太原)。TRIFA 分析仪及配套 H-FABP 试剂盒(新波, 上海)。

1.3 方法 所有病例均于就诊时即刻采集静脉血 5 mL, 11 例 AMI 患者在入院 6 h 后再次采集静脉血 5 mL。所有标本采集后 1 h 内分离血清并及时进行 CK、CK-MB 及 cTnI 检测, 剩余血清-70 ℃ 保存并集中进行其他项目检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件包进行统计分析。计算($\bar{x} \pm s$)和变异系数(coefficient of variation, CV)。组

间均数比较采用 *t* 检验, 配对资料阳性率比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 时比较差异有统计学意义。绘制各指标的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 并计算相应的曲线下面积(area under curve, AUC)。

2 结 果

2.1 不同组别心肌损伤标志物阳性率比较见表 1。

表 1 不同组别心肌损伤标志物阳性率比较* [*n* 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	H-FABP	cTnI	hsCRP	MYO	CK	CK-MB
AMI 组	80	68(85.0)	65(81.3 [#])	63(78.7 [#])	49(61.3 [△])	58(72.5 [△])	59(73.8 [#])
非 AMI 组	30	18(60.0 [▽])	14(46.7 [▽])	24(80.0 [☆])	21(70.0 [☆])	20(66.7 [☆])	18(60.0 [▽])

* : 各组数据均为就诊即刻检测结果; [#] : $P > 0.05$, 与同组别 H-FABP 阳性率比较; [△] : $P < 0.05$, 与同组别 H-FABP 阳性率比较; [▽] : $P < 0.05$, 与 AMI 组对应阳性率比较; [☆] : $P > 0.05$, 与 AMI 组对应阳性率比较。

2.2 各指标诊断性能比较 通过绘制 ROC 曲线, 计算各指标在最佳临界值时的 AUC 及相应的诊断灵敏度、特异度, 见表 2。

指标	AUC (95%可信区间)	灵敏度(%)	特异度(%)
H-FABP	0.974(0.950~0.998)	85.0	93.3
cTnI	0.926(0.879~0.972)*	81.3	93.3
hsCRP	0.943(0.902~0.983)*	78.7	95.0
MYO	0.834(0.762~0.907) [#]	61.3	98.3
CK	0.905(0.849~0.962) [#]	72.5	100.0
CK-MB	0.921(0.870~0.971) [#]	73.8	100.0

* : $P > 0.05$, 与 H-FABP 的 AUC 比较; [#] : $P < 0.05$, 与 H-FABP 的 AUC 比较。

2.3 各指标时效性比较 对 11 例临床确诊为 AMI 的患者在入院即刻和入院 6 h 后, 分别检测各指标血清浓度并计算各指标阳性率, 结果见表 3。

检测时间	<i>n</i>	H-FABP	cTnI	hsCRP	MYO	CK	CKMB
入院即刻	11	10(90.9)	7(63.6)	8(72.7)	9(81.8)	6(54.5)	6(54.5)
入院 6 h 后	11	7(63.6)	10(90.9)	8(72.7)	8(72.7)	11(100.0 [#])	11(100.0 [#])

* : Fisher's 精确概率法比较各指标在患者入院 6 h 后与入院即刻检测结果; [#] : $P < 0.05$, 与入院即刻阳性率比较。

3 讨 论

随着医学科学研究的进展, 心肌损伤的血液生化标志物检测已从以酶活性为主(如 AST、LDH 及其同工酶、CK 及其同工酶等)发展到以蛋白质浓度为主。心肌损伤标志物包括早期标志物(即心肌损伤发病后 6 h 内血液浓度升高者)和晚期标志物(即发病后 6~9h 后血液浓度升高并持续数天者)。多数 AMI 患者在发病早期无典型临床症状, 也不出现有诊断意义的心电图表现, 胸痛发作 6h 内血清酶学检测常在正常范围。因此, 探索特异性高、出现时间早的检测指标对于诊断早期 AMI 具有重要的临床价值和发展前景^[3-8]。

FABP 作为一种低相对分子质量(15×10^3 左右)的胞浆蛋白, 广泛存在于动物肠、心、脑、脂肪、骨骼肌等多种细胞内, 在长链脂肪酸的摄取、转运及代谢调节中发挥着重要作用^[9-11]。H-FABP 则是存在于心肌细胞胞浆内的可溶性蛋白质, 当心肌缺血时, 可倍迅速释放入血并从尿液中排出^[12]。

本研究发现, 临床确诊 AMI 患者(在疾病发作 3 h 内入院), 入院即刻的血清 H-FABP 阳性率高于 MYO 和 CK($P <$

0.05); ROC 曲线显示, 各指标在最佳临界值时的 AUC 由大到小依次为 H-FABP、hsCRP、cTnI、CK-MB、CK 和 MYO, 相应的 AMI 诊断灵敏度分别为 85.0%、78.7%、81.3%、73.8%、72.5% 和 61.3%, 特异度分别为 93.3%、95.0%、93.3%、100.0%、100.0% 和 98.3%; H-FABP 的 AUC 大于 MYO、CK 和 CK-MB($P < 0.05$); 在入院即刻, H-FABP 的诊断敏感度高于其他 5 项指标, 而特异度低于 MYO、CK 和 CK-MB, 与 cTnI、hsCRP 相当。因此 H-FABP 较 cTnI、CK、CK-MB 对早期 AMI 具有更好的诊断价值^[13]。

本研究中的动态监测证实, 在入院即刻, H-FABP 的阳性率最高(90.9%), 提示 H-FABP 血液浓度水平的异常在 AMI 患者中出现时间较早, 其次为 MYO(81.8%) 和 hsCRP(72.7%); 在入院 6 h 后, H-FABP 阳性率下降(63.6%), 而 CK(100.0%)、CK-MB(100.0%) 和 cTnI(90.9%) 的阳性率较高, 提示 H-FABP 适用于 AMI 早期诊断, 而 CK、CK-MB 和 cTnI 适用于 AMI 回顾性诊断。由此可见, 在 AMI 整个病程中, 由于 H-FABP 和 MYO、hsCRP 血液浓度水平升高时间早, 而 cTnI、CK 和 CK-MB 血液浓度水平降低较迟。因此, 可采用联合检测法, 即在疾病早期检测 H-FABP、MYO 和 hsCRP, 中晚期则检测 cTnI、CK 和 CK-MB, 这样可减少患者的检测费用、节约实验室资源。

综上所述, H-FABP 血液浓度增加对早期诊断或排除 AMI 具有较高的灵敏度, 具有相对较早的检测窗口期和相对较好的心肌特异性, 在时效性、灵敏度和特异度等方面表现出一定的综合优势, 具有很好的应用前景。由于 H-FABP 相对分子质量小, 易经肾排出, 其高血浓度持续时间短, 对于 AMI 症状发作超过 12 h 或发病时间不确定的患者, 应联合检测 H-FABP 及其他指标如 cTnI, 以便正确指导 AMI 的诊治。

参考文献

[1] The joint European society of cardiology, American College of cardiology committee. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefined of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(9):959-969.

[2] 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会心血管病杂志编辑委员会, 中华循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12):710-725.

[3] 潘柏申. 心肌损伤标志物的研究应用与心肌梗死诊断标准的修订[J]. 齐鲁医学检验, 2003, 14(3):4-6.

[4] 杨振华. 未来的心肌损伤生化标志物[J]. 临床检验信息, 1999, 6(2):65-70.

(下转第 1292 页)

2.4 准确度

2.4.1 标准物测定 低、高浓度的血铅标准物质测定结果分别为 50.63 和 218.12 $\mu\text{g/L}$ 。

2.4.2 加标回收率测定 加标回收试验检测结果见表 3。

表 3 加标回收率测定			
本底 ($\mu\text{g/L}$)	加标值($\mu\text{g/L}$)	测定值($\mu\text{g/L}$)	回收率(%)
56.82	50	109.7	104.3
	100	159.9	103.7
	150	210.1	102.2
101.8	50	153.3	103.0
	100	196.9	95.1
	100	191.6	89.8
208.8	100	306.6	97.8
	200	408.3	99.7
	200	411.0	101.1

3 讨 论

微分电位溶出法是在阳极溶出伏安法的基础上发展起来的一种电化学分析方法,是在恒定电位下预电解富集,将待测元素富集到工作电极上,再利用化学试剂(氧化剂或还原剂)的氧化或还原作用使其溶出,同时记录 dt-de 曲线,利用时间和浓度呈正比的关系进行定量分析。微分电位溶出法与阳极溶出伏安法不同的是预电解工作电极上待测元素的溶出不依赖因电压作用而引起的氧化还原反应,而是通过断开工作电极上的恒电势,依赖化学试剂(氧化剂或还原剂)的氧化或还原作用使其溶出,溶出过程中没有电流流过工作电极,对样品溶液中存在的电话性物质的干扰不敏感,因此样品不消化完全即可进行测量。由于溶出信号进行了微分处理,灵敏度大大提高,对浓度很低的痕量元素也能测定。血铅检测利用的是微分电位溶出分析原理,血铅试剂把与红细胞结合的铅,在特定条件下分离出来,再将游离状态的铅富集到工作电极上,然后利用试剂中的氧化剂的氧化作用使其溶出^[8]。本文利用微量元素分

析仪检测血铅,方法线性范围 0~10 $\mu\text{g/L}$,检出限为 0.2 $\mu\text{g/L}$,低、高浓度样品检测变异系数小于 4%;加标回收率 89.8%~104.3%,符合相关国家标准的要求^[9];精密度和准确度均符合《规范》要求。人体血液基质成分复杂,血铅测定过程很易受干扰。《规范》中血铅检测的另一种方法为石墨炉原子吸收法,该方法可消除基质干扰,但需要进行开机预热处理及其他相关前处理^[10]。本法不仅可消除血液基质的感染,无需对血液样品进行前处理即可直接测定,样品处理步骤简单,且仪器可自动进行校正、样品检测和清洗,不仅节约了检测成本,而且具有较高的准确度,值得推广应用。

参考文献

[1] 傅松涛. 儿童铅中毒防治[M]. 太原:山西科学技术出版社,2003.

[2] 秦俊法,李国文,楼蔓藤,等. 2003~2007 年中国儿童铅中毒率的分析研究-发铅检测结果[J]. 广东微量元素科学,2010,17(2):11-17.

[3] 王艳丽,陈运彬. 2004~2006 年广州市 0~6 岁儿童铅中毒情况分析[J]. 中国妇幼保健,2008,23(6):821-823.

[4] 刘寿兰. 儿童铅中毒 32 例临床分析及其危害、防治措施简述[J]. 中国实用医药,2008,3(19):188-189.

[5] 马晓旗,贾卉,韩俊锋. 西安市儿童铅中毒调查结果分析[J]. 实用医技杂志,2008,15(2):242-243.

[6] 中华人民共和国卫生部. 血铅临床检验技术规范(卫医发[2006]10 号)[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2006.

[7] 中华人民共和国卫生部. 血中铅的微分电位溶出测定方法(WS/T 21-1996)[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,1996.

[8] 姜淑艳,罗晓芳,李玉山,等. 几种全血铅标准测定方法的比较[J]. 中国卫生检验杂志,2006,16(11):1370-1371.

[9] 中华人民共和国卫生部. 生物材料分析方法的研制准则(尿样及血样)(WS/T 68-1996)[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,1996.

[10] 陈晓红,于笑宇. Zeeman-石墨炉原子吸收测定全血中微量铅[J]. 光谱学与光谱分析,2005,25(3):477-478.

(收稿日期:2011-07-06)

(上接第 1290 页)

[5] Slot M, Reitsma JB, Rutten FH, et al. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Heart, 2010[2010-09-12]. <http://heart.bmj.com/content/96/24/1957.abstract>.

[6] Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction[J/OL]. Circulation, 2010[2010-09-12]. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/CIRCULATIONAHA.111.023937v1>.

[7] Giannitsis D, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission[J/OL]. Clin Chem, 2010[2010-09-12]. <http://www.clinchem.org/cgi/content/abstract/56/4/642>.

[8] 王继贵. 心肌损伤的新标志物[J]. 临床检验信息, 1999, 6(2):71-

73.

[9] Glatz JF, van der Vusse GJ, SimoonsMJ, et al. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction[J]. Clin Chim Acta, 1998, 272(1):87-92.

[10] 安晓华,徐维家,薛邦禄,等. 心脏型脂肪酸结合蛋白对急性心肌梗死早期诊断的临床价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(9):860-861.

[11] Gorski J, Hermens WT, Borawski J. Increased fatty acid-binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure[J]. Clin Chem, 1997, 43(1):193-195.

[12] 董解菊,肖颖彬. 脂肪酸结合蛋白测定及临床应用研究进展[J]. 国外医学:临床生物化学与检验学分册, 2001, 22(2):74-75.

[13] 董志远,李冰冰. 急性心肌梗死早期诊断血清(浆)新标志物[J]. 国外医学:临床生物化学与检验学分册, 2001, 22(4):218-219.

(收稿日期:2010-11-12)