

[35] Yigit MV, Mazumdar D, Lu Y. MRI detection of thrombin with aptamer functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles[J]. *Bioconjug Chem*, 2008, 19(2):412-417.

[36] Ikebukuro K, Kiyohara C, Sode, et al. Electrochemical detection of protein using a double aptamer sandwich[J]. *Anal Lett*, 2004, 37(14):2901-2909.

[37] Sassolas A, Blum LJ, Leca-Bouvier BD. Electrochemical aptasensors[J]. *Electroanalysis*, 2009, 21(11):1237-1250.

[38] Fukasawa M, Yoshida W, Yamazaki H, et al. An Aptamer-based bound/free separation system for protein detection[J]. *Electroanalysis*, 2009, 21(11):1297-1302.

[39] Tan E, Wivanius R, Toh CS. Heterogeneous and homogeneous aptamer-based electrochemical sensors for thrombin[J]. *Electroa-*

analysis, 2009, 21(6):749-754.

[40] Chen CK, Huang CC, Chang HT. Label-free colorimetric detection of picomolar thrombin in blood plasma using a gold nanoparticle-based assay[J]. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25(8):1922-1927.

[41] Davis KA, Abrams B, Lin Y, et al. Use of a high affinity DNA ligand in flow cytometry[J]. *Nucleic Acids Res*, 1996, 24(4):702-706.

[42] Wu ZS, Zhou H, Zhang S, et al. Electrochemical aptameric recognition system for a sensitive protein assay based on specific target binding-induced rolling circle amplification[J]. *Anal Chem*, 2010, 82(6):2282-2289.

(收稿日期:2012-09-09)

• 综 述 •

高敏肌钙蛋白的临床应用进展

翟 艳 综述, 谭 兵 审校

(天津市第三中心医院检验科, 天津 300170)

关键词:肌钙蛋白; 心血管疾病; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.028

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)06-0697-03

心肌肌钙蛋白是目前反映心肌损伤最敏感和特异的生物学标志物, 广泛用于急性心肌梗死(AMI)的早期诊断、急性冠状动脉综合征(ACS)的早期危险分层、判断心肌缺血再灌注干预效果、预后^[1-4]。近年来高敏肌钙蛋白(hs-cTn)是心血管内科医师关注的热点, 有关 hs-cTn 与心血管疾病的研究报道层出不穷, 多是集中在: (1)评价 hs-cTn 对 AMI 诊断效率; (2)评价 hs-cTn 与心血管事件危险分层; (3)评价 hs-cTn 与心血管疾病预后等领域。最新的多中心大样本研究确立了 hs-cTn 在心血管事件诊断中的地位, 同时也吹响了 hs-cTn 时代的号角。

1 明显改善 AMI 的早期诊断

在症状出现的最初几小时, 由于传统 cTn 检测检测敏感性较低, 需延时 6~12 h, 采集一系列血样进行测定才能进行 AMI 诊断。但是早期、快速的诊断对于 AMI 患者来说又至关重要, 及时的治疗可以极大地提高生存率并改善预后^[5-6]。

两个大样本的研究显示: hs-cTn 可明显缩短确诊时间, 提高心肌梗死的诊断敏感性, 大大改善 AMI 的早期诊断。

其中一篇是瑞士巴塞尔大学开展的多中心的研究^[7], 总共纳入了 718 例疑似心肌梗死患者, 其中 123 例确诊, 595 例被排除。通过雅培 hs-cTnI 检测系统、罗氏 hs-cTnI 和 hs-cTnT 检测系统、西门子 hs-cTnI 检测系统检测所有受试对象的血清(高敏)肌钙蛋白水平, 并以罗氏普通肌钙蛋白 T 检测系统为参照, 采用 ROC 分析比较各个检测系统的诊断效率。结果研究人员发现, 四种 hs-cTn 的曲线下面积(AUC)都维持在 0.95~0.96 之间, 而普通肌钙蛋白的 AUC 仅为 0.90。胸痛 3 h 以内, 四种 hs-cTn 诊断 AMI 的 AUC 在 0.92~0.94 之间, 而普通肌钙蛋白的 AUC 仅为 0.76。将病例进一步分层细化, 作者也发现, 在胸痛发生 10 h 以内, hs-cTn 诊断 AMI 的曲线下面积始终大于普通肌钙蛋白。可见, 与普通肌钙蛋白相比, hs-cTn 更能早期发现和诊断急性心肌梗死。

另一个相似的研究来自德国^[8], 这个研究总共纳入了 1 818 例疑似 AMI 患者, 并在入院时、入院 3 h 以及入院 6 h 分别检测其 hs-cTnI、普通肌钙蛋白 T、肌红蛋白、肌酸激酶(CK)

和肌酸激酶同工酶(CK-MB)的质量(活性)浓度。并采用 ROC 分析比较在各个时间点以上各个心肌损伤标志物的诊断效力, 结果表明: 总体上, hs-cTnI 诊断 AMI 的 AUC 为 0.96, 而普通肌钙蛋白 T 的 AUC 只有 0.85, 肌红蛋白、CK 和 CK-MB 的 AUC 分别为 0.82、0.73 和 0.70。在胸痛发生 24 h 以内, hs-cTn 的诊断效力排在其他心肌损伤标志物前面。

Giannitsis 等^[9]报道指出, 与普通 cTnT 检测法相比, hs-cTnT 检测法可以检出更多(约 20%) NSTEMI 患者 cTnT 异常升高。

除了普通 cTnT, 和其他心肌标志物, 例如 CKMB-mass 和 MYO 等相比, hs-cTnT 至少可使 20%~40% 的 AMI 患者提早明确诊断。国内外文献中都有报道^[9-11]。

此外, 通过监测 hs-cTn 浓度的变化可以提高诊断 AMI 的特异性。Apple 等^[12]测定了 381 例患者入院时和入院后约 6 h 内的 cTnI。结果发现利用大于 30% 的 cTnI 浓度变化加之基础或住院期间 cTnI 浓度可提高诊断特异性。

2 评价心血管事件危险分层

最近的很多关于肌钙蛋白的研究表明其对心血管事件危险分层、评估甚至预测也很有帮助。一项研究对象为 65 岁老人的 2~3 年大样本研究^[13]。作者对幸存的人群进行了 hs-cTn 水平的检测, 并根据其与首次 hs-cTn 水平的关系将人群分为 3 组: 降低组、持平组、增高组。通过统计学分析后作者发现, 心血管事件死亡风险和心衰的发病率由大到小依次为: 增高组、持平组、降低组。该研究揭示了老年人群中, 基线肌钙蛋白水平以及 2~3 年内 hs-cTn 水平的变化状况均是发生心衰以及心血管事件死亡事件的预示因子, 丰富了 hs-cTn 水平的临床意义。因此在老年人群中, 采用 hs-cTn 进行危险分层, 可能有助于心血管疾病的防治。

另一项研究纳入了因 ACS 到急诊科就诊的 383 例受试者^[14]。作者将这些人群按照 hs-cTnI 水平分成 4 组: <5.00 ng/L、5.00~9.99 ng/L、10.00~40.00 ng/L、>40.00 ng/L。应用 Kaplan-Meier、Cox 风险比、ROC 曲线和 Logistic 回归分

析判定何种 hs-cTnI 水平能够用于预测 10 年之内的死亡/心肌梗死。结果表明,30 d 时,ROC 曲线分析示:hs-cTnI 测定对于死亡/心肌梗死预测值为 0.74(95%CI 0.65~0.82)。Logistic 模型最佳预测阈值为 12.68 ng/L。另外 6 个月后,hs-cTn 水平 10.00~40.00 ng/L 组死亡/心肌梗死的风险大于 hs-cTnI<5.00 ng/L 组。在 10 年内,hs-cTnI 不同水平各组发生死亡/心肌梗死的概率不同($P<0.05$)。因此,无论是短期还是长期,hs-cTnI 测定对于急性冠状动脉综合征人群中死亡/心肌梗死的危险分层具有一定的价值。

另外,有科学家研究表明,普通人群血清 hs-cTn 水平也与心血管事件发生风险以及病死率有关。该研究在 2000 年 7 月至 2002 年 9 月间,纳入了 3 546 例年龄介于 30~65 岁之间的普通人群进行研究^[19],在记录了受试对象的基线 hs-cTn 水平以及其他特征后,他们对患者进行了平均 6.4 年的随访。结果发现:hs-cTn 水平与受试对象的总体病死率和心血管疾病的病死率相关,基线 hs-cTn 水平越高,死亡风险越大。但是,当校正了 BNP 后,hs-cTn 的风险预测值(HR)降低了约 40%,表明在与心血管疾病的死亡风险和总体病死率的关系上,其与 BNP 可能有较大重叠。

3 评估、改善心血管疾病预后

其实 hs-cTnT 并不是旨在心肌损伤时才增高,心力衰竭、冠心病患者也会有 hs-cTnT 的增高,且可以作为冠心病和心力衰竭的预后评价标志物^[16]。大多数稳定型冠心病患者的 cTnT 水平低于常规方法的检测限,因此一项研究对纳入的 3 679 例左心室功能正常的稳定型冠心病患者检测一个血浆 hs-cTnT 含量^[17],平均随访 5.2 年,分析了其水平与心血管病发病率的关系。通过调整其他的独立预后指标后,在稳定型冠心病患者中,hs-cTnT 含量与心源性死亡和心衰的发病率仍然有明显关系。

一项来自于英国爱丁堡大学心血管科学中心的研究^[15]表明引入 hs-cTn,降低心肌梗死的诊断界值,可以显著改善患者预后。该研究主要分为两个部分:(1)hs-cTn 的验证期($n=1\ 038$):在本部分研究中,实验室检测人员只向临床医师报告 hs-cTn 水平高于 20 ng/mL 的患者(该界值是传统的 ACS 诊断 cut-off 值);(2)hs-cTn 的应用期($n=1\ 054$):在本期研究中,实验室检测人员会向心血管医师报告高患者的 hs-cTn 水平。通过对比两期患者的预后,研究人员发现:hs-cTn 的应用期患者的预后要高于验证期患者。这表明:将 hs-cTn 引起疑似 ACS 患者的诊疗中,有助于提高患者预后。

4 在其他方面的应用进展

hs-cTn 的出现为心血管事件的防治带来了新的希望,然而,hs-cTn 是否能提供普通肌钙蛋白所不能提供的预后信息呢?

美国的一项研究纳入了 678 例因呼吸困难而就诊的患者^[18],在患者入院后即检测了其普通肌钙蛋白和 hs-cTn 水平,依据 hs-cTn 和普通肌钙蛋白的水平将患者划分为 3 组:(1)两者均正常组;(2)仅有 hs-cTn 增高组;(3)两者均增高组。并对患者进行了 1 年的随访,以研究就诊时的 hs-cTn 水平与 90 天病死率和 1 年病死率的关系。结果发现:在普通肌钙蛋白水平无法检测出的患者中,hs-cTn 是唯一能预测患者 90 天病死率的指标,BNP 和 CRP 均无预测效率。但是 3 个标志物对患者 1 年病死率均具有预测效率。相比之下,在心衰的诊疗领域,BNP 和 NT-proBNP 早已是应用成熟。一项研究将 hs-cTn 和 NT-proBNP 联合起来^[20],研究对象是 470 例具有心衰症状的老年个体,随访时间长达 10 年。作者发现,对于患者预后,hs-cTn 和 NT-proBNP 都具有预测价值,且两者的预测

价值并不完全重叠,联合检测更有助于判断心衰患者的预后。

由于 hs-cTn 检测方法更敏感,不仅可使心肌损伤包括 AMI 的诊断提早,而且能够检测到表面健康人群血中 cTn。但是有些情况下 hs-cTn 从心肌释放并非由于冠状动脉阻塞,而是心力衰竭、心肌炎、肺栓塞或慢性肾衰竭等情况,因此,但可能的假阳性也会增多^[21-22]。目前普遍认为,连续监测 hs-cTn 的变化率将有助于提高 AMI 的诊断价值^[23-25]。

虽然近年来各种 hs-cTn 检测系统与临床应用越来越多,但是检测方法的标准化、参考范围及诊断界值的确认、检测结果的合理解释与应用等,这些问题都还需要大量的临床试验、研究进一步阐述。

参考文献

- [1] 鄢盛恺. 心脏标志物的临床应用与发展[J]. 中国心血管杂志, 2009,14(5):337-339.
- [2] 潘柏申,杨振华,吴健民. 冠状动脉疾病和心力衰竭时心脏标志物临床检测应用建议[J]. 中华检验医学杂志,2006(9):774-778.
- [3] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. Circulation,2007,115(13):356-375.
- [4] 鄢盛恺. 美国临床生化科学院检验医学实践指南:急性冠状动脉综合征和心力衰竭的生物标志物[J]. 临床检验杂志,2009,27(5): I 0001.
- [5] Hoening MR, Doust JA, Aroney CN, et al. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina&non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era[J]. Cochrane Database Syst Rev,2006(3):CD0014815.
- [6] Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2003,349(22):2128-2135.
- [7] Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays[J]. N Engl J Med,2009,361(9):858-867.
- [8] Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2009,361(9):868-877.
- [9] Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay[J]. Clin Chem, 2010,56(2):254-261.
- [10] Ilva 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.
- [11] 吴炯,宋凌燕,张春燕. 高敏感心肌肌钙蛋白 T 检测方法在诊断心肌梗死中的价值[J]. 中华医学检验杂志,2010,33(9):825-830.
- [12] Apple FS, Peme LA, Smith SW, et al. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events[J]. Clin Chem,2009,55(5):930-937.
- [13] Defilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults [J]. JAMA,2010,304(22):2494-2502.
- [14] Kavsak PA, Wang X, Ko DT, et al. Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac troponin I(hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population[J]. Clin Chem,2009,55(10):1809-1815.
- [15] Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome [J]. JAMA,2011,305(12):1210-1216.

[16] Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin-I assay with improved sensitivity[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128(2):282-286.

[17] Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2009, 361(26):2538-2547.

[18] van Wijk S, Jacobs L, Eurlings LW, et al. Troponin T measurements by high-sensitivity vs conventional assays for risk stratification in acute dyspnea[J]. Clin Chem, 2012, 58(1):284-292

[19] de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population[J]. JAMA, 2010, 304(22):2503-2512.

[20] Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, et al. Prognostic assessment of elderly patients with symptoms of heart failure by combining high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements[J]. Clin Chem, 2010, 56(11):1718-1724.

[21] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines; clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. Clin Chem, 2007, 53(4):552-574.

[22] Bass A, Patterson JH, Adams KF Jr. Perspective on the clinical application of troponin in heart failure and states of cardiac injury[J]. Heart Fail Rev, 2010, 15(4):305-317.

[23] Jaffe AS, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin: hype, help, and reality[J]. Clin Chem, 2010, 56(3):342-344.

[24] Panteghini M, Hicks JM. Biochemical markers in clinical cardiology: perspectives from present to future. 1st IFCC-Ortho Clinical Diagnostics Conference on Clinical Diagnosis and the Clinical Laboratory[J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 46(11):1483-1484.

[25] Plebani M, Zaninotto M. Cardiac troponins: what we knew, what we know-where are we now[J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(10):1165-1166.

(收稿日期:2012-08-09)

• 综 述 •

血清 VEGF 及其受体在消化道肿瘤预后中的研究进展

侯建章¹, 侯振江¹综述, 刘汝海²审校

(1. 沧州医学高等专科学校, 河北沧州 061001; 2. 沧州市中心医院, 河北沧州 061001)

关键词: 血管内皮生长因子; 血管内皮生长因子受体; 消化系统肿瘤; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.029

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)06-0699-03

血管生成是实体瘤生长和转移的前提条件,而且与肿瘤的预后密切相关。血管生成的调节通过肿瘤细胞分泌的血管生成因子而实现。近年来研究发现,许多血管生成因子与肿瘤的血管生成有关,其中血管内皮生长因子(VEGF)是目前发现最重要的促进肿瘤血管形成的因子。在生理情况下,人体组织和血液中 VEGF 的表达水平很低,低氧、缺血和实体肿瘤可使 VEGF 合成增加,并与消化道肿瘤、呼吸系统肿瘤、妇科肿瘤的生长、转移以及预后密切相关^[1-2]。因此,血清 VEGF(S-VEGF)水平在一定程度上反映肿瘤组织血管的生成能力。本文综述 S-VEGF 及其受体在消化道肿瘤预后中的研究进展。

1 食管癌

血清 VEGF(S-VEGF)水平是食管鳞癌重要的独立预后因素。Shimada 等^[3]报道,原发性食管癌患者 S-VEGF 水平升高,并与肿瘤体积、病理分级、淋巴结及远处转移有关,而复发与痊愈的食管癌患者 S-VEGF 水平基本正常。Nomiya 等^[4]认为 S-VEGF 水平与食管鳞状细胞癌的大小、浸润深度、淋巴结及远处转移和 TNM 分期密切相关。对化疗、放疗反应敏感者 S-VEGF 水平显著低于无反应者, S-VEGF > 451 ng/L 其生存率明显降低。晚期食管鳞癌患者 S-VEGF 水平与碱性 FGF(bFGF)水平相关,有肝转移者升高更显著。多因素分析显示,高水平的 VEGF 表达是一项独立的预后因素。胡秀峰和周芳^[5]报道,食管癌患者化疗有效组 S-VEGF 水平比化疗前显著降低;而化疗无效组治疗前后 S-VEGF 水平无明显变化。提示食管癌患者化疗前后血 S-VEGF 水平变化与化疗近期疗效密切相关,可作为判断疗效的参考指标。季卫忠和顾汝军^[6]发现食管癌手术前 S-VEGF 水平显著高于对照组,手术 6 个月后降低,与对照组无统计学差异。因此,动态监测食管癌患者 S-

VEGF 水平变化,对观察病情和判断疗效及预后具有重要价值。

2 胃癌

晚期恶性肿瘤伴有 VEGF 内源性分泌增加,提示 S-VEGF 水平升高预后较差。毛振彪等^[7]报道, S-VEGF 表达与胃癌的发生、发展和肿瘤的浸润、侵袭有关,其含量增高,预示胃癌的转移和预后不良。Karayiannakis 等^[8]发现胃癌患者 S-VEGF 含量显著增高,并与 TNM 分期有关,进展期显著高于早期,浆膜浸润者显著高于非浆膜浸润者,在静脉浸润和肿瘤浸润深度方面也有统计学意义; S-VEGF 水平还与胃癌复发和化疗效果有关,复发者高于进展期,化疗有效者降低,无效者增高,与组织学类型和分化程度无关。周海茵等^[9]报道,胃癌细胞分化低、有淋巴结转移、浸润浆膜层及穿透浆膜、肿瘤大于或等于 5 cm 和临床分期为 III、IV 期患者, S-VEGF 水平显著升高,提示 S-VEGF 水平在一定程度上反映肿瘤的进展程度。无论手术前 S-VEGF 水平或肿瘤组织中 VEGF 阳性表达都与肿瘤的转移、分期和预后密切相关。动态监测 S-VEGF 水平不仅可判断胃癌的分期和预后,而且为判断疗效和复发转移提供依据。王海莉等^[10]发现胃癌患者 S-VEGF 水平和组织 VEGF 表达均显著高于胃溃疡组,与 Kuroi 等^[11]的研究结果一致,表明肿瘤细胞能分泌大量 VEGF 促进肿瘤血管生成,以提供肿瘤细胞生长所需的营养物质,为肿瘤转移提供条件。还发现胃癌患者血清与组织中 VEGF 具有高度的一致性,二者呈显著正相关,根据 S-VEGF 水平可判断胃癌组织中 VEGF 的阳性表达情况。因此,检测 S-VEGF 水平可反映胃癌血管的生长状态。VEGF 作为肝素结合性生长因子家族的重要成员参与肿瘤血管的形成^[12],监测 VEGF 水平有助于胃癌的诊断、治疗和预后判断,对预测胃癌的侵袭和转移也具有重要意义。胡敏等^[13]报道,