·论　　著·

2 项指标联合检测在心肌损伤评价中的价值

王玮玮,王厚照
(中国人民解放军一七四医院检验科,福建厦门 316003)

摘　要:目的　评价心肌损伤标志物 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌红蛋白(Mb)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)联合检测对急性心肌梗死的诊断价值。**方法**　收集 156 例急性心肌梗死者和 106 例非急性心肌梗死者的血清,NT-ProBNP、cTnI、Mb 采用酶免法检测,CK-MB 使用免疫抑制法检测,AST 采用速率法检测。对几种标志物可能的各种组合建立 Logistic 回归模型,以预测概率为分析指标,应用受试者工作特征(*ROC*)曲线分析,评价不同组合对急性心肌梗死的诊断价值。**结果**　单一指标评价,NT-ProBNP 灵敏度(83.3%)与特异度(98.5%)最高,以基于 Logistic 回归的 *ROC* 曲线分析各项组合,敏感度和特异度均有所提高。双指标组合中,NT-ProBNP/cTnI 组合的 *ROC* 曲线下面积最高为 0.995,诊断效能最高,敏感度、特异度分别为 91.2%、99.5%。**结论**　基于 Logistic 回归的 *ROC* 曲线分析方法可以为多指标联合诊断试验提供更客观的综合分析,NT-ProBNP、cTnI、Mb、CK-MB、AST 联合检测具有互补作用,NT-ProBNP 与 cTnI 联合检测能使诊断敏感度和特异度进一步提高。

关键词:心肌梗死;　心肌标志物;　联合检测;　Logistic 模型
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.02.014　　**文献标识码:**A　　**文章编号:**1673-4130(2015)02-0179-02

Evaluation value of combined determinations of two markers for heart damage

Wang Weiwei,*Wang Houzhao*
(*Department of Clinical Laboratory*,*174th Hospital of PLA*,*Xiamen*,*Fujian* 316003,*China*)

Abstract:Objective　To investigate the diagnostic value of combined detection of cardiac markers for heart failure,including Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-ProBNP),serum troponin I(cTnI),Mbglobin(Mb),creatine kinase isoenzyme(CK-MB)and alanine transaminase(AST). **Methods**　Serum samples were derived from 156 acute heart failure patients and 106 patients as negative controls. NT-ProBNP,cTnI,Mb were tested by immunoassay,and CK-MB were tested by immunoinhibition,AST were tested by rate method. The different Logistic regression models were established for various combined determinations of cardiac markers. The predicted probability was used as the analyzed variable. Receiver Operating Characteristic(*ROC*) curve was applied to evaluate the diagnostic accuracy of different combined determinations. **Results**　The sensitivity and the specificity(98.5%) of NT-ProBNP were the highest single detection. The results which were analyzed by *ROC* curve based on Logistic regression showed that the sensitivity and specificity of two-marker combinations were improved. In two-marker combinations, NT-ProBNP/cTnI whose area under *ROC* curve (AUC) was 0.995,had the highest diagnostic accuracy,and its sensitivity,specificity were91.2%,99.5%respectively. **Conclusion**　The approach of *ROC* curve based on Logistic regression could improve synthetic efficiency for combined determination of multiple markers. The combined detection of NT-ProBNP,cTnI,Mb,CK-MB,AST have a complementary effect for evaluating acute heart failure,combined detection of NT-ProBNP and cTnI would improve the detection effect remarkably.

Key words:heart failure;　cardiac markers;　combined detection;　Logistic model

随着高血压人数的逐渐增加及急性缺血性心脏病的发生率不断上升,急性心肌梗死对人类健康的威胁日益严重。在临床症状加重及心电图特征性改变之前早期、快速、特异地诊断出心肌梗死对挽救患者生命、改善预后尤为重要。无论传统的或是新兴的心肌标志物都有其自身的优缺点,各标志物在发病后不同时期的水平变化有特定的临床指导作用,对早期诊断或判断有无再梗等意义各不相同。本研究通过基于 Logistic 回归的受试者工作特征(*ROC*)曲线分析探讨了多种血清标志物联合检测对急性心肌梗死诊断的临床意义。现将研究结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　2012 年 8 月至 2014 年 1 月本院心血管内科收治的确诊心肌梗死患者 156 例,其中男 95 例,女 61 例;年龄 70.6 岁,中位年龄 54.2 岁。有心肌梗死相似症状但实际无心肌梗死患者 106 例,其中男 66 例,女 40 例;年龄 68.2 岁,中位年龄 52.3 岁。

1.2　检测方法　采空腹静脉血后立即分离血清,2 h 内完成检测。N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌红蛋白(Mb)检测采用法国梅里埃酶免荧光分析仪,试剂由 bioMerieux 公司提供;肌酸激酶同工酶(CK-MB)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均采用东芝 TBA-120 生化分析仪检测,CK-MB 试剂由利得曼公司提供,采用免疫抑制法检测;AST 试剂由北京莱帮公司提供,采用速率法检测。

1.3　统计学处理　采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计学分析。采用 *ROC* 曲线计算各项指标两盒检测的敏感度、特异度,并进行曲线下面积比较。对各检测指标联合检测建立多因素非条件 Logistic 回归模型(采用基于偏最大似然估计的前进法中的 Wald 法)。

2　结　　果

2.1　5 项指标对急性心肌梗死的单独诊断价值　根据 *ROC* 曲线确定各指标单个诊断价值,其中 NT-proBNP 的灵敏度、特异度最高,分别为 83.3%、98.5%。见表 1。

作者简介:王玮玮,女,主管技师,主要从事临床生物化学和微生物研究。

表 1　*ROC* 曲线分析 5 项指标对急性心肌梗死诊断价值

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	曲线下面积
NT-proBNP	83.3	98.5	0.970
cTnI	62.5	92.4	0.800
Mb	30.6	69.4	0.632
CK-MB	62.5	48.5	0.508
AST	40.3	77.3	0.540

2.2　5 项指标联合检测的诊断价值　各指标组合所做 Logistic 回归分析，仅 NT-proBNP、cTnI 两个指标联合检测有统计学意义($P<0.05$)，其曲线下面积为 0.995，敏感度、特异度分别为 91.2%、99.5%。曲线下面积经 t 检验，NT-proBNP/cTnI 联合检测与单项指标检测比较差异有统计学意义($t=3.368$，$P=0.006$)。见表 2。基于 Logistic 回归的 *ROC* 曲线分析显示，NT-ProBNP/cTnI 联合检测与单项指标检测相比，曲线下面积增大，敏感度和特异度更高，诊断准确度提高。Logistic 回归方程：Logit(P)＝10.935－0.24×NT-ProBNP－0.089×cTnI。见图 1。

表 2　5 项指标联合检测的诊断价值

变量	面积	标准误	渐进 Sig	渐进下限	95%置信区间上限
cTnI	0.800	0.038	0.000	0.727	0.874
NT-proBNP	0.970	0.012	0.000	0.946	0.993
NT-proBNP＋cTnI	0.995	0.005	0.000	0.000	1.000

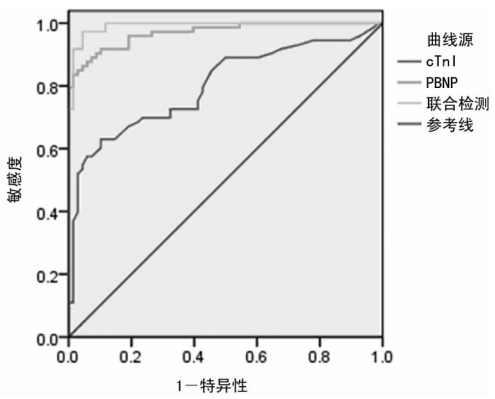

图 1　基于 Logistic 回归的 *ROC* 曲线

3　讨　论

心肌标志物能否早期、快速、灵敏、特异地诊断心肌损伤对患者预后至关重要，目前临床上常用的心肌标志物各有其优缺点。本文通过联合检测不同心肌标志物，探讨各指标联合检测对心肌损伤的诊断效率，从而优化检测结果，提高临床对心肌梗死患者的检测效率。

心肌损伤的不同时间段其血液标志物浓度不同，相关研究报道，发病 6 h 内，Mb 在心肌梗死组水平升高与非心肌梗死组比较差异有统计学意义($P<0.05$)[1]，但 Mb 除存在于心肌细胞以外还广泛存在于骨骼肌细胞，手术、外伤等也可引起 Mb 水平的升高[2]。因而，Mb 检测灵敏度低，但可作为筛查的有效指标。

CK-MB 并非心脏特有的酶，其还存在于心肌及骨骼肌细胞的胞质中，心肌梗死发病 3～6 h 开始升高，12～24 h 达峰值，如梗死延展，此酶不会下降。因此，CK-MB 检测对心肌梗死的早期诊断缺乏敏感度，且心脏手术或骨骼肌损伤可造成 CK-MB 检测假阳性。但由于其特异度较高，目前临床仍作为检测心肌损伤的标志物。AST 作为第一种诊断心肌梗死的标志物被用于临床已有 60 多年的历史，其在心肌细胞内水平较高，在心肌梗死发病后 6～12 h 内明显升高，48 h 达到峰值，约 3～58 d 恢复正常，但由于肝细胞也含有 AST，各种肝病也可引起 AST 升高，诊断敏感度和特异度较低。由于 CK-MB 活性变化范围小，且急性骨骼肌损伤时可出现一过性增高，所以单纯 CK-MB 活性作为心肌梗死诊断治疗指标的价值不大[3]。

cTnI 作为急性心肌损伤最特异、最敏感的血清标志物之一，已成为诊断心肌梗死的金标准[4]。在欧美国家，cTnI 的变化已作为诊断心肌梗死急性发病的必要条件。

心肌肌钙蛋白 T(cTnT)也是心血管疾病的独立预测因子，多项研究均表明 cTnT 水平升高与心血管疾病发生有很强的相关性[5-6]。非心肌损伤造成 cTnT 水平的升高对远期病死率的发生是一项独立的预测因子($OR=3.4$；95% 置信区间为 2.2～5.2)，术后 3 d，cTnT 峰值的检测与术后 30 d 病死率呈显著相关，并呈剂量-效应关系[7]。cTnT 可检测到微小心肌损伤，对判断心肌损伤的严重程度。

NT-proBNP 主要用于心力衰竭的诊断、鉴别诊断及预后分析，是很好的心力衰竭诊断标志物，对慢性心力衰竭患者进行危险分层和预后评估有较大价值，其作为一项新型心肌标志物目前已逐渐被广泛应用于临床[8]。本研究结果显示，NT-proBNP 对诊断急性心肌梗死有着一定的优越性，通过 *ROC* 曲线可以看出其曲线下面积优于 cTnI、Mb、CK-MB 和 AST，NT-proBNP 与 cTnI 联合检测较单项指标的检测特异度更强，对急性心肌梗死的诊断以及对心血管疾病远期预后的预测有较大应用价值。

参考文献

[1] Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction[J]. Circulation, 1999, 99(13): 1671-1677.

[2] Newby LK. The emerging role of myoglobin for risk stratification[J]. Am Heart J, 2001, 142(1): 4-6.

[3] 李祥坤，赵芬，陈小东. 不同检测方法检测几种心肌标志物的应用比较[J]. 国际检验医学杂志，2011，32(7)：788-789.

[4] Fargerstrom L, Blomquist C, Ankar S, et al. Troponin T-values provide long-term prognosis in elderly patients undergoing noncardiac surgery[J]. Acta Anaesth Scand, 2004, 48(9): 1071-1079.

[5] Sylvain A, Vincent M, Constance M, et al. Elevated serum cardiac troponin Ⅰ in older patients with hip fracture: in cidence and prognostic significance[J]. Arch Orthop Traum Su, 2008, 128(7): 761-762.

[6] Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, et al. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 29(6): 1241-1245.

[7] Devereaim PJ, Chan MJ, Alonso-coelo P, et all. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery[J]. JAMA, 2012, 307(24): 2295-2304.

[8] Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, et al. NT-pro-BNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. Eur J Cardio Thorac, 2010, 37(1): 100-105.

(收稿日期：2014-11-08)