

• 论 著 •

H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 对急性心肌梗死早期诊断的临床评价^{*}

侯娟娟,李娟,席维岳,郑红军,赵海燕
(庆阳市人民医院检验科,甘肃庆阳 745000)

摘 要:目的 研究心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、高敏肌钙蛋白(hs-cTnI)、同型半胱氨酸(Hcy)和胱抑素 C(Cys-C)在急性心肌梗死(AMI)早期诊断中的临床价值。方法 选择该院心血管内科收治的胸痛发作 6 h 内入院的 AMI 患者 150 例(AMI 组),对照组 30 例,测定各组血清中四种新型心肌标志物水平。结果 AMI 组患者发病 6 h 内血清中 H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 水平显著高于对照组($P<0.05$),并随冠状动脉血管病变支数增加而升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各心肌标志物对 AMI 诊断的特异度均较高,H-FABP 和 hs-cTnI 敏感度较其他标志物显著增高,分别为 97.34%和 89.98%,结合 Youden 指数、阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值和阴性预测值可以看出,H-FABP 和 hs-cTnI 对 AMI 的诊断价值高,Hcy 和 Cys-C 对 AMI 的诊断价值较低。结论 H-FABP 和 hs-cTnI 是诊断早期(发病 6 h 以内)AMI 最敏感的指标,具有非常重要的临床应用价值。H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 水平随冠状动脉血管病变支数增加而升高。

关键词:心脏型脂肪酸结合蛋白; 高敏肌钙蛋白; 急性心肌梗死; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.15.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)15-2170-03

Clinical evaluation of H-FABP, hs-cTnI, Hcy and Cys-C in early diagnosis acute myocardial infarction^{*}

Hou Juanjuan, Li Juan, Xi Weiyue, Zheng Hongjun, Zhao Haiyan

(Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Qingyang City, Qingyang, Gansu 745000, China)

Abstract: Objective To study the clinical value of heart-type fatty acid binding protein(H-FABP), high-sensitive cTnI(hs-cTnI), homocysteine(Hcy) and cystatin c(Cys-C) in the early diagnosis of acute myocardial infarction(AMI). **Methods** 150 cases of AMI patients with coronary arteriography(AMI group) were selected from the cardiovascular department admitted within the first 6 hours of chest pain attack. An additional 30 case for control group. The level of four novel cardiac marker were measured in each group of serum. **Results** The level of serum H-FABP, hs-cTnI, Hcy and Cys-C in AMI group were markedly higher than control group($P<0.05$), and rose with the increase of coronary artery lesions with statistical difference($P<0.05$). Each cardiac markers showed high specificity in the diagnosis of AMI, amongst which H-FABP and hs-cTnI, stood out with sensitivity of 97.34% and 89.98% respectively. With Youden index, positive likelihood ration, negative likelihood ration, positive predictive value and negative predictive value, H-FABP and hs-cTnI appeared to have higher diagnostic value than Hcy and Cys-C in AMI. **Conclusion** H-FABP and hs-cTnI displayed significant clinical value as a most sensitive indicator in the early diagnosis of AMI(within 6 hours of attack). The level of H-FABP, hs-cTnI, Hcy and Cys-C elevated as coronary artery lesions increase.

Key words: heart-type fatty acid binding protein; high-sensitive cTnI; acute myocardial infarction; early diagnosis

急性心肌梗死(AMI)是以冠状动脉粥样硬化为病变基础的心血管疾病。对 AMI 的治疗,再灌注治疗的效果与时间呈显著负相关,因此早期诊断 AMI 能够极大地提高患者的生存率并改善预后。在 AMI 诊断新定义中将心肌标志物作为诊断的基础指标。目前公认的心肌标志物——肌钙蛋白,尽管能满足临床准确诊断的要求,却不符合再灌注治疗所要求的早期诊断。因此,找到特异度高、出现时间早并能快速检测的新型心肌标志物,对于准确诊断早期 AMI 具有重要的临床价值和发展前景。本文对 AMI 组和对照组患者血清心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、高敏肌钙蛋白(hs-cTnI)、同型半胱氨酸(Hcy)和胱抑素 C(Cys-C)水平做了相关分析以探讨新型心肌标志物对 AMI 早期准确的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究按照《急性心肌梗死诊断和治疗指南(2001.12)》^[1],选取 2013~2014 年在庆阳市人民医院心内科住院的 AMI 患者 150 例(AMI 组),其中,男 89 例,女 61 例,平均(58.62±7.13)岁。所有患者行冠状动脉造影,根据结果分

为 3 组:单支血管病变组 50 例,双支血管病变组 60 例,3 支及以上血管病变组 40 例。选同期住院年龄、性别相匹配,疑似冠心病患者,经冠状动脉造影排除的 30 例患者作为对照组,其中男 22 例,女 8 例,平均(61.14±9.45)岁。所有入选的患者均排除发病时间超过 6 h、肾功能不全、贫血、感染、心肌病、肿瘤、结缔组织病等。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测方法 患者入院后立即取肘静脉血 5 mL,用于测定 H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C。H-FABP 采用荷兰 HyCult Biotechnology 公司的酶免疫一步夹心法,hs-cTnI 采用雅培的化学发光微粒子免疫检测法,Hcy 采用酶法,Cys-C 采用免疫比浊法。

1.2.2 结果判定 4 种心肌标志物临界参考值:H-FABP<3.3 ng/mL,hs-cTnI<0.03 ng/mL,Hcy 5~20 μmol/L,Cys-C 0.63~1.25 mg/L。当检测结果超过参考临界值,视为检测结果为阳性,并依此进行阳性率的统计。

1.3 统计学处理 数据统计分析应用 SPSS 16.0 软件。计量

^{*} 基金项目:庆阳市科技支撑计划项目(kz2014-53)。 作者简介:侯娟娟,女,主管检验师,主要从事医学检验方面研究。

资料结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异的比较采用 t 检验, 计数资料率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组中 H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 水平比较
AMI 组患者发病 6 h 内血清中 H-FABP 和 hs-cTnI 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。Hcy 和 Cys-C 水平也明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同支数冠脉病变患者血清 H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 水平比较
AMI 组患者 H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 水平随冠状动脉血管病变支数增加而升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 在 AMI 诊断中各指标水平比较
综合各种诊断指标来看, H-FABP 对 AMI 的诊断能力最好, hs-cTnI 其次。见表 3。

表 1 各组患者血清中 H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 检测结果分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	H-FABP(ng/mL)	hs-cTnI(ng/mL)	Hcy(μ mol/L)	Cys-C(mg/L)
AMI 组	150	19.45 \pm 4.78 *	1.89 \pm 0.96 *	27.67 \pm 7.56 *	1.79 \pm 0.51 *
对照组	30	2.03 \pm 0.89	0.02 \pm 0.01	18.35 \pm 5.38	0.98 \pm 0.34

* : $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 2 各组血清 H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	H-FABP(ng/mL)	hs-cTnI(ng/mL)	Hcy(μ mol/L)	Cys-C(mg/L)
对照组	30	2.03 \pm 0.89	0.02 \pm 0.01	18.35 \pm 5.38	0.98 \pm 0.34
单支血管病变组	50	17.32 \pm 5.05 *	1.57 \pm 0.45 *	23.45 \pm 4.64 *	1.51 \pm 0.29 *
双支血管病变组	60	19.98 \pm 7.04 * #	1.84 \pm 0.67 * #	26.75 \pm 5.74 * #	1.69 \pm 0.39 * #
3 支及以上血管病变组	40	21.56 \pm 6.56 * # ▲	2.23 \pm 0.78 * # ▲	29.58 \pm 6.37 * # ▲	1.95 \pm 0.54 * # ▲

* : $P < 0.05$, 与对照组比较; # : $P < 0.05$, 与单支血管病变组比较; ▲ : $P < 0.05$, 与双支血管病变组相比。

表 3 H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 在 AMI 诊断中各指标水平比较

项目	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数	阳性似然比	阴性似然比	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
H-FABP	97.34	100.00	0.97	26.89	0.08	100.00	100.00
hs-cTnI	89.98	94.34	0.84	15.89	0.11	94.56	92.49
Hcy	41.67	90.00	0.32	4.17	0.36	76.00	56.84
Cys-C	30.00	91.67	0.22	3.61	0.47	70.59	53.40

3 讨 论

H-FABP 是心肌细胞胞浆中含量最丰富的蛋白质之一^[2]。当心肌细胞发生不可逆损伤时, 细胞膜破裂, 胞浆中的 H-FABP 进入血液。因此 H-FABP 在诊断急性心肌梗死中的应用受到广泛关注。Figiel 等^[3]研究认为在 AMI 时, 就单一心肌标志物而言, H-FABP 诊断 AMI 的敏感度高达 98.97%, 特异度达 100%, 为最佳单用标志物, 具有很高的敏感度和特异度, 对 AMI 早期特别是发病的初期具有较大的诊断潜力, 并可对急性冠脉综合征近期内心血管危险进行预测^[4]。本研究表明, H-FABP 在 AMI 患者中呈高水平表达, 血清水平显著高于对照组, 并随冠状动脉血管病变支数增加而升高 ($P < 0.05$); 其特异度、敏感度和 Youden 指数都很高, 分别为 100%、97.34% 和 0.97, 在 AMI 的早期诊断中显示出较高的诊断价值。

“高敏”定义反映的是试剂检测性能, hs-cTnI 检测的仍是肌钙蛋白。目前认为要满足: (1) 第 99 百分位值不精密度, 即变异系数 (CV) $\leq 10\%$; (2) 健康人群测量水平在检出限以上低于第 99 百分位检出率至少达 50% (理想达到 95% 以上)^[5]。这些都是传统 cTnI 试剂无法达到的。hs-cTnI 检测试剂的问世可以明显改善 AMI 的早期诊断, 改善 ACS 的早期危险分层与预后评估^[6]。Giannitsis 等^[7]报道指出, 与传统 cTnI 检测法相比, hs-cTnI 检测法可以检出更多 (约 20%) 非 ST 段抬高心

肌梗死 (NSTEMI) 患者 cTnI 的异常升高。本实验中 AMI 组 hs-cTnI 值与对照组比较差异有统计学意义, 并随冠状动脉血管病变支数增加而升高 ($P < 0.05$), 其特异度、敏感度和 Youden 指数都很高, 分别为 94.34%、89.98% 和 0.84。各方面均优于传统的 cTnI, 能检测出处于疾病早期的更低水平的 cTnI, 为 AMI 的早期诊断提供更可靠的依据。

大量的临床研究和流行病学调查显示, Hcy 是心脑血管疾病的独立危险因素。有实验证明 Hcy 水平与 ACS 患者的预后直接关系^[8]。本研究中 AMI 组 Hcy 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 并随冠状动脉血管病变支数增加而升高 ($P < 0.05$), 由于其检测的敏感度仅 41.67%, Youden 指数仅为 0.32, 故不用于单独诊断, 但可用于辅助判断。Hcy 与 ACS 发展是直接还是间接关系还有待于进一步深入研究。

Cys-C 是一种理想的反映肾小球滤过率变化的内源性标志物。近些年来对其研究发现, Cys-C、Hcy 和组织蛋白酶等相互作用, 参与了动脉粥样硬化、动脉瘤及心肌梗死等心血管疾病的病理过程^[9]。本文其 AMI 组血清水平高于对照组, 但敏感度仅 30%, Youden 指数仅为 0.22, 对 AMI 的早期诊断作用有待进一步研究。

综上所述, H-FABP、hs-cTnI、Hcy 和 Cys-C 检测为 AMI 的早期准确诊断提供了有价值的临床诊断依据。在诊断 AMI 的灵敏度上, H-FABP 和 hs-cTnI 要明显优 (下转第 2174 页)

响因素进行了综合分析,由结果可知,高龄、男性、吸烟史、BMI 过高、HPV 潜在感染、CD4⁺ T 细胞以及 IFN- γ 和 IL-2 水平低、CD8⁺ 细胞水平高是发生接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的危险因素。这就说明在临床接种乙肝疫苗时应注重以下几方面:(1)针对高龄、男性、HPV 潜在感染的接种者,适当增加接种剂量,如刘甲野等^[16]研究认为,初次免疫无应答抗-HBc 单阳者再免疫 3 针后应答率可达到 82.35%~90.00%;(2)督促接种者戒烟、控制体质量;(3)改善接种者的免疫功能,保证正常的免疫应答反应。

本文研究表明,成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答受到性别、年龄、吸烟史、肥胖、HPV 潜在感染情况以及自身免疫功能的影响,针对可能发生无、弱免疫应答的接种者应采取必要的干预措施。

参考文献

[1] 周兴军,董爱华,董向锋,等. 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子与三种不同来源的乙肝疫苗协同诱导的特异性免疫应答的比较[J]. 中国生化药物杂志,2012,33(4):443-444.

[2] Ritz N, Mui M, Ballich A, et al. Non-specific effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on the immune response to routine immunisations[J]. Vaccine,2013,31(30):3098-3103.

[3] Buchmann P, Dembek C, Kuklick L, et al. A novel therapeutic hepatitis B vaccine induces cellular and humoral immune responses and breaks tolerance in hepatitis B virus (HBV) transgenic mice[J]. Vaccine,2013,31(8):1197-1203.

[4] Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, et al. Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers[J]. Hum Vaccin Immunother,2012,8(7):896-904.

[5] 厉淑红,金莲萍,杨春妮. 1 179 名体检人员乙型肝炎病毒标志物

检测结果分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(3):235-236.

[6] 白兴武,刘金霞,卢安,等. 母源性免疫传递在增强乙肝疫苗免疫应答水平中的作用[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(6):407-408.

[7] 王静茹,张荣贞,曹志然. 成人接种乙肝疫苗无/弱免疫应答的影响因素分析[J]. 医学研究与教育,2013,30(5):87-91.

[8] 林云,曹家穗,何奔,等. 成人乙肝疫苗全程接种影响因素及免疫效果调查[J]. 中国农村卫生事业管理,2013,33(6):648-650.

[9] 陈瑜,张波,陈慧敏. 大学生乙肝免疫应答及其影响因素的研究[J]. 天津医药,2011,39(8):766-767.

[10] 李波,崔伟红,衣学梅,等. 新生儿乙肝疫苗免疫效果及影响因素评价[J]. 现代预防医学,2013,40(3):438-440.

[11] 王立杰,戴江红,王莹,等. 中小學生乙肝疫苗强化免疫后无应答影响因素分析[J]. 中国学校卫生,2014,35(6):868-870.

[12] 钟瑞美,颜玉,王敏嘉,等. 5 985 名学生乙肝疫苗接种后免疫效果分析[J]. 中国热带医学,2011,11(10):1243-1244.

[13] FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters, A, et al. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? Milan, Italy, 17-18 November 2011 [J]. Vaccine, 2013, 31(4):584-590.

[14] 狄军波,陈益平,石海矾. 婴儿接种重组乙型肝炎疫苗后免疫应答与血 IL-10、IL-12 的相关性[J]. 临床儿科杂志,2010,28(6):552-554.

[15] 蒋汝刚,付翔,周静,等. 成年人接种乙肝疫苗后无(弱)应答状况及其影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志,2011,15(3):210-212.

[16] 刘甲野,吕静静,颜丙玉,等. 乙型肝炎病毒核心抗体单项阳性及健康的成年人乙肝疫苗免疫效果配对比较研究[J]. 中华流行病学杂志,2014,19(2):142-147.

(收稿日期:2015-04-21)

(上接第 2171 页)

于其他标志物,其特异度和 Youden 指数也明显优于其他标志物,结合阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值和阴性预测值综合判断,都显示出 H-FABP 和 hs-cTnI 对 AMI 早期诊断的价值较大,诊断的准确性最高,优于 Hcy 和 Cys-C。综合考虑,在临床早期诊断 AMI 时应用 H-FABP 和 hs-cTnI 检测优于传统的 cTnI。实验结果为临床科学地应用心肌标志物检测提供了重要依据,特别对那些心电图无异常改变和临床症状不明显的 AMI 患者,可实现早期诊断并给予及时治疗,减少 AMI 病死率。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编委会,中国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(1):710-725.

[2] Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, et al. Fatty acid-binding protein 4(FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases[J]. Clin Med Insights Cardiol,2015,8(Suppl 3):23-33.

[3] Figiel L, kasprzak JD, Peruga J, et al. Heart type fatty acid binding protein-a reliable marker of myocardial necrosis in a heteroge-

neous group of patients with acute coronary syndrome without persistent ST elevation[J]. Kardiol Pol,2008,66(3):253-259.

[4] 刘海波,郭小芳,张丽梅,等. 心肌脂肪酸结合蛋白浓度对急性冠脉综合征临床转归的预测价值[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(2):456-459.

[5] 贾克刚. 高敏肌钙蛋白检测及临床应用有待解决的问题[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(7):485-488.

[6] Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, et al. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention[J]. Circ Cardiovasc Interv,2010,3(15):431-435.

[7] Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin I assay[J]. Clin Chem,2010,56(21):254-261.

[8] Verdoia M, Schaffer A, Pergolini P, et al. Homocysteine levels influence platelet reactivity in coronary artery disease patients treated with acetylsalicylic acid[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2014,34(21):357-361.

[9] 葛长江,任芳,吕树铮,等. 血浆胱抑素 C 对冠心病的临床预测价值[J]. 中华急诊医学杂志,2010,19(3):273-276.

(收稿日期:2015-02-21)