

• 论 著 •

缺血修饰清蛋白和心型脂肪酸结合蛋白检测在不稳定性心绞痛诊断及危险分层中的应用

辛增莲^{1,2}, 杨 丽², 郭宇璇², 彭 辉², 徐菲莉^{2△}

(1. 新疆医科大学研究生院, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学

附属中医医院临床检验中心, 新疆乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨血清缺血修饰清蛋白(IMA)、心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、B 型利钠肽(BNP)、同型半胱氨酸(Hcy)与不稳定性心绞痛(UA)危险分层的关联性,为临床提供评估患者病情的依据。方法 选取 135 例不稳定性心绞痛(UA)患者作为病例组,根据全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)危险评分软件,将病例组分为低危组 70 例、中危组 60 例及高危组 5 例;另选取体检健康者 145 例作为对照组。检测血清 IMA、H-FABP、BNP 及 Hcy 水平,将病例组与对照组、病例组各危险分层进行比较。结果 将病例组与对照组比较,血清 H-FABP、BNP 及 Hcy 水平差异具有统计学意义($P < 0.05$),血清 IMA 差异无统计学意义($P > 0.05$);病例组内各危险分层 IMA、H-FABP、Hcy 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);高危组 BNP 水平高于低危组和中危组,差异有统计学意义($P < 0.05$),中危组与低危组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 H-FABP、BNP 及 Hcy 对临床诊断 UA 有一定意义,BNP 对患者病情危险程度有提示作用。

关键词:缺血修饰清蛋白; 心型脂肪酸结合蛋白; B 型利钠肽; 同型半胱氨酸; 不稳定性心绞痛

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.16.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)16-2346-03

Application of ischemia modified albumin and heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis and risk stratification of unstable angina

Xin Zenglian^{1,2}, Yang Li², Guo Yuxuan², Peng Hui², Xu Feili^{2△}

(1. Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Clinical Test Center, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: Objective To determine the value of ischemia modified albumin, heart-type fatty acid-binding protein, B-type natriuretic peptide and homocysteine in the risk stratification of patients with unstable angina pectoris; thus to provide an assessment for the condition of patients in clinic. Methods 135 patients with unstable angina were included in the disease group and subjected to risk stratification according to GRACE risk score software, 70 cases of low-risk group, 60 cases in the middle-risk group and 5 cases in the high-risk group. Another 145 healthy people were in the control group. The levels of ischemia modified albumin, heart-type fatty acid-binding protein, B-type natriuretic peptide and homocysteine were detected and compared. Results Between the control group and the disease group, significant difference of heart-type fatty acid-binding protein, B-type natriuretic peptide and homocysteine was found ($P < 0.05$), but the difference of ischemia modified albumin was not statistically significant ($P > 0.05$). In the disease group, the levels of ischemia modified albumin, heart-type fatty acid-binding protein and homocysteine in each risk stratification showed no significant difference ($P > 0.05$). The level of B-type natriuretic peptide in high-risk group was higher than that in the low-risk group and in the middle-risk group and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference between the low-risk group and the middle-risk group ($P > 0.05$). Conclusion The detection of heart-type fatty acid-binding protein, B-type natriuretic peptide and homocysteine possesses certain meaning in diagnosing unstable angina, and the level of B-type natriuretic peptide indicates the risk degree of the disease.

Key words: ischemia modified albumin; heart-type fatty acid-binding protein; B-type natriuretic peptide; homocysteine; unstable angina

急性冠状动脉综合征(ACS)是指冠状动脉内有不稳定的粥样斑块,继而发生破裂、糜烂和出血引起血栓形成所导致的一种心脏急性缺血综合征。其中粥样斑块脱落引发血管不完全堵塞造成不稳定性心绞痛(UA)发作,可能进展为急性心肌梗死^[1],故临床需及时诊断 UA 并进行危险分层,可有效预防心血管不良事件,降低病死率。本试验欲探讨 IMA、H-FABP、BNP 及 Hcy 对临床诊断 UA 的意义及对能否评估患者病情严重程度,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据《临床技术操作规范-心血管病分册》

(2007 年第 1 版)诊断标准选择不稳定性心绞痛病例。选取 2012 年 1 月至 2014 年 5 月在本院心血管内科住院的 UA 患者 135 例为病例组,其中男 81 例,女 54 例,平均(62.34±10.77)岁。患者自症状发作至入院时间均小于 24 h。排除合并心源性肺心病或由先天性心脏病、脑缺血(卒中)、肾脏终末期疾病、肝硬化、传染病以及肿瘤患者。将病例组按照全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)危险评分分组。另选取本院同期 145 例体检健康者为对照组,其中男 72 例,女 73 例,平均(46.30±6.69)岁。均经体检、体表心电图及其他实验室检查未发现器质性心脏疾病,且 2 周内无创伤史。

1.2 按 GRACE 评分标准对患者进行危险评分 按照以下 8 项指标进行危险分层:(1)年龄;(2)心率;(3)血压;(4)血清肌酐水平;(5)心力衰竭的 Killip 分级;(6)入院时心脏停搏;(7)ST 段的偏离;(8)心肌酶或标志物升高。其中心力衰竭的 Killip 分级 I 级:尚无明显的心力衰竭;II 级:有左心衰竭,肺部啰音小于 50%肺野;III 级:急性肺水肿;IV 级:心源性休克。各级间有不同阶段和程度的血流动力学变化,见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。根据软件评分系统所得死亡风险,见表 1,将病例组分为低危组 70 例、中危组 60 例及高危组 5 例。

表 1 入院评分及风险对应风险(%)

危险级别	院内死亡风险	出院后 6 个月死亡风险
低危	<1	<3
中危	1~3	3~8
高危	>3	>8

1.3 标本收集 病例组在患者入院后立即抽取肘静脉血 3 mL 于真空生化管中,经低速离心 7 min,收集血清保存待测。健康体检者为清晨空腹采集静脉血,经低速离心 7 min,收集血清-80℃保存待测。健康体检者为清晨空腹采集静脉血,经低速离心 7 min,收集血清保存-80℃待测。

1.4 仪器与试剂 IMA 采用全自动生化分析仪,试剂盒由北京九强生物技术股份公司提供,采用清蛋白钴结合免疫比浊法进行检测。H-FABP 采用酶联免疫吸附试验检测,试剂购自北京九强生物有限公司,检测方法为双抗体夹心法。BNP 采用雅培 i2000 化学发光免疫分析仪及配套试剂盒测定血清 BNP。Hcy 采用贝克曼全自动生化分析仪进行检测,试剂购自北京九强生物有限公司,检测方法为速率法。

1.5 统计学处理 采用 JMP10.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析及 *t* 检验,组内比较采用 Tukey-KramerHSD 比较, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 病例组与对照组性别构成差异无统计学意义($P>0.05$),年龄间差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。病例组内各危险分层中吸烟率、高血压患者、糖尿病患者及

血脂异常患者差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 病例组与对照组年龄、性别构成

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄(岁)
病例组	135	81/54	62.34±10.77
对照组	145	72/73	46.30±6.69
<i>P</i>	—	0.09	0.00

—:无数据。

表 3 病例组内各危险分层基线资料比较

危险分层	<i>n</i>	吸烟 (%)	高血压 (%)	糖尿病 (%)	血脂异常 (%)
低危	70	0.23	0.64	0.30	0.34
中危	60	0.13	0.62	0.43	0.32
高危	5	0.20	0.80	0.40	0.60
χ^2	—	1.99	0.74	2.52	1.55
<i>P</i>	—	0.37	0.69	0.28	0.46

—:无数据。

2.2 各项心肌损伤标志物水平比较 病例组与对照组相比,H-FABP、BNP 及 Hcy 水平差异具有统计学意义($P<0.05$),IMA 差异无统计学意义($P>0.05$)见表 4,由于病例组与对照组年龄差异具有统计学意义,故将病例组按年龄分层做单因子分析 IMA 水平,将大于 60 岁作为老年组,小于 30 岁者作为青年组,其余作为中年组,分别与对照组比较,结果显示年龄差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5。病例组内各危险分层,BNP 水平高危组高于低危组和中危组,差异有统计学意义($P<0.05$),中危组与低危组比较差异无统计学意义($P>0.05$),IMA、H-FABP、Hcy 水平在各危险分层中差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 4 病例组与对照组心肌损伤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IMA (U/mL)	H-FABP (μg/L)	BNP (pg/mL)	Hcy (μmol/L)
病例组	135	79.87±5.32	2.14±2.33	27.43±51.25	26.08±18.12
对照组	145	70.56±5.11	1.58±2.00	10.00±0.00	16.58±11.50
<i>t</i>	—	1.26	2.16	4.10	5.26
<i>P</i>	—	0.21	0.03	0.00	0.00

—:无数据。

表 5 按年龄分层病例组与对照组 IMA 比较($\bar{x}\pm s$,U/mL)

指标	老年组	对照组	中年组	对照组	青年组	对照组
IMA	67.43±57.05	63.60±8.98	98.48±119.71	71.01±7.05	62.06±36.56	68.74±8.93
<i>t</i>	0.49		1.69		0.25	
<i>P</i>	0.68		0.95		0.41	

表 6 病例组内各危险分层间心肌损伤标志物水平差值比较

危险分层	IMA(U/mL)	<i>P</i>	H-FABP(μg/L)	<i>P</i>	BNP(pg/mL)	<i>P</i>	Hcy(μmol/L)	<i>P</i>
中危组-低危组	19.60	0.49	0.44	0.53	1.19	0.99	6.97	0.07
高危组-低危组	82.82	0.16	0.82	0.73	388.77	0.00	0.50	0.99
高危组-中危组	102.43	0.06	1.26	0.48	387.57	0.00	6.48	0.72

3 讨 论

在临床上,多数患者因 UA 反复发作,心电图长期示 S-T 段改变,存在微小心肌损伤时,心电图亦无变化^[2],依靠心电图

诊断 UA 不可靠。UA 患者未造成大量心肌细胞死亡,心肌酶升高亦不明显^[3-4],故 UA 患者诊断较难。

IMA 是基于细胞缺血时发生的清蛋白与过渡金属离子结

合能力改变的结构,在缺血发生 6~10 min 后即可在血清中检测到,优点在于它是基于心肌细胞死亡后才能检测到,可及时逆转心肌细胞死亡,临床上有效预防心肌梗死的发生。本次试验病例组患者 IMA 水平高于对照组,但 *P* 值无意义,考虑原因可能为样本量不足造成的假阴性结果,收集的患者为发病至入院小于 24 h 患者,患者入院时间参差不齐,IMA 灵敏度高、半衰期短,故可能已降至正常范围。有研究报道,IMA 对于 UA 早期诊断,危险分层有一定意义^[5]。如果联合肌钙蛋白及心电图诊断,诊断效能可达到 80%~100%^[6]。美国 FDA 已批准 IMA 作为早期诊断心肌缺血的标志物。

H-FABP 在心脏、骨骼肌、平滑肌、乳腺上皮细胞、大动脉、肾脏、肺脏、大脑、胎盘和卵巢等组织中都有表达,但主要对脂肪酸有高度需求的组织,如心肌、骨骼肌等,只有当细胞开始利用脂肪酸作为能源时 H-FABP 才迅速上升,而且 H-FABP 的表达随着对脂肪酸依赖性代谢的增强而提高^[7]。H-FABP 在心肌损伤后 0.5~2 h 释放入血,可早期诊断 UA^[8]。本次研究结果显示,病例组与对照组相比,H-FABP 水平差异有统计学意义(*P*<0.05),各危险分层水平差异无统计学意义(*P*>0.05),与多数研究结果一致^[9]。有前瞻性研究报道,H-FABP 浓度增高可能使患者再发心血管事件风险显著增加,H-FABP 浓度增高可能是 ACS 患者预后的独立预测因子^[10]。

BNP 是心脏内分泌激素,当心室血容积增加和左心室压力超负荷时即可刺激 BNP 基因高度表达,造成 BNP 合成、分泌、释放增加。本实验结果表明对照组与病例组 BNP 水平差异有统计学意义(*P*<0.05),在危险分层后发现高危组 BNP 水平高于低危组和中危组,差异有统计学意义(*P*<0.05),说明 BNP 水平可以评价心功能,结论与多数试验一致^[11]。国外研究表明,血浆 BNP 水平升高幅度与 HF 严重程度是一致的^[12]。国内有前瞻性研究表明,BNP 水平是患者心血管事件发生的独立危险因素,不同 BNP 水平对患者的预后影响不同,界值超过 1 910 ng/L 的患者预后较差^[13]。

Hcy 是一种含硫氨基酸,作为蛋氨酸代谢的中间产物,其本身并不参与蛋白质的合成,其重新生成蛋氨酸的过程是已知的体内能利用 N5 甲基四氢叶酸的唯一反应,与体内一碳单位代谢有着密切关系,其作为心血管疾病的独立危险因子被临床广泛认同。本实验结果表明对照组与病例组 Hcy 水平差异有统计学意义(*P*<0.05),各危险分层中 Hcy 水平差异无统计学意义(*P*>0.05)。不少研究结果表明 Hcy 浓度检测可作为 ACS 患者的常规检测指标,其浓度水平变化对心功能分级具有一定参考价值^[14]。近期国内有相关研究数据表明,ACS 患者 Hcy 显著升高,亚甲基四氢叶酸还原酶 C677TTT 基因突变是主要决定因素^[15]。

综上所述,H-FABP、BNP 及 Hcy 对临床诊断 UA 有一定意义,BNP 对患者病情危险程度有提示作用。本次试验 IMA 阴性结果及 Hcy 在危险分层中无差异的结果,考虑主要与样本量不足有关,待进一步完整试验。

参考文献

[1] Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin Cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2003, 49(4): 581-585.

[2] 郭继鸿. 急性冠脉综合征心电图[J]. 临床心电学杂志, 2006, 15(2): 128-137.

[3] 薛萍, 孔健, 王霞. 探讨肌红蛋白的测定对于临床诊断不稳定型心绞痛的价值[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(4): 608-610.

[4] 中华医学会心血管病学分会·中华心血管杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295.

[5] Seth H, Maximilian F, Haralci G, et al. Nitroso human serum albumin reduce ischemia/reperfusion injury in pig heart after unprotected warm ischemia[J]. CRAAP, 2007, 10(22): 1326.

[6] Peacock F, Morris DL, Anw AS, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department[J]. Am Heart, 2006, 152(2): 253-262.

[7] 陈志辉, 徐良梅, 单安山. 脂肪酸结合蛋白及其基因[J]. 东北农业大学学报, 2006, 37(5): 689-692.

[8] Nakata T, Hashimoto A, Hase M, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome[J]. Cardiology, 2003, 99(2): 96-104.

[9] 李洁琪, 李晓翔, 吴立荣. 心脏型脂肪酸结合蛋白在不稳定型心绞痛患者危险分层诊断中的价值[J]. 山东医药, 2009, 49(9): 1-2.

[10] 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): 238-242.

[11] 章小军. 血浆 BNP 检测对心力衰竭患者心功能分级评价中的作用[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(3): 472-474.

[12] Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, et al. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure[J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6(2): 411-418.

[13] 邓新桃, 石柱良, 王如兴, 等. B 型利钠肽水平对慢性心力衰竭患者预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(6): 462-464.

[14] 雷登顺. 探讨同型半胱氨酸和高敏 C 反应蛋白作为慢性心力衰竭危险因子的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(8): 1434-1436.

[15] 尹春琳, 徐东, 魏嘉平, 等. 急性冠状动脉综合征患者同型半胱氨酸与亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及其与冠心病其它危险因素的相关分析[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(4): 254-257.

(收稿日期: 2015-05-29)



(上接第 2345 页)

657-663.

Identification of immune dominant cytomegalovirus epitopes using quantitative realtime polymerase chain reactions to measure interferon-gamma production by peptide-stimulated peripheral blood mononuclear cells[J]. J Immunother, 2002, 25(4): 342-351.

[10] 王正茂, 李琳, 管文燕, 等. 单纯疱疹病毒 I 型糖蛋白 D 胞外区的真核表达及生物学活性分析[J]. 生物工程学报, 2010, 26(5):

(收稿日期: 2015-03-15)

