

• 论 著 •

急性冠状动脉综合征患者 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 联合检测的意义及相关性分析

黄 迪, 李 涛, 尚陈宇, 马 艳, 吴晓宾, 林海标, 高云龙, 柯培锋[△]
(广东省中医院检验科, 广东广州 510120)

摘 要:目的 探讨 D-二聚体、心肌肌钙蛋白 I(cTnI) 和 N-末端脑钠肽前体(NT-ProBNP) 检测对急性冠状动脉综合征的意义及其相关性分析。方法 143 例急性冠脉综合征(ACS) 患者作为观察组, 同期冠状动脉造影阴性患者 40 例作为对照组, 比较两组患者 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 水平; 将观察组按照冠脉病变严重程度分为不稳定型心绞痛(UAP) 组 52 例、ST 段抬高的心肌梗死(STEMI) 组 24 例和非 ST 段抬高的心肌梗死(NSTEMI) 组 67 例, 分析三组患者的 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 水平在冠脉病变不同严重程度的相关性。结果 观察组 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 水平均显著高于对照组($P < 0.05$), 具有统计学意义。观察组三组亚组的 cTnI 和 NT-ProBNP 水平在冠脉病变不同严重程度时呈正相关($P < 0.05$), 具有统计学意义。结论 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 联合检测有助于 ACS 的诊断, 且与其病变严重程度有一定的正相关性。

关键词:急性冠状动脉综合征; D-二聚体; 心肌肌钙蛋白 I; N-末端脑钠肽前体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.16.036

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)16-2375-03

Correlation and significance of combined detection of D-Dimer, cTnI and NT-ProBNP in acute coronary syndrome

Huang Di, Li Tao, Shang Chenyu, Ma Yan, Wu Xiaobin, Lin Haibiao, Gao Yunlong, Ke Peifeng[△]

(Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

Abstract: Objective To explore the significance of combined detection of D-Dimer, cardiac troponin I(cTnI) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-ProBNP) in acute coronary syndrome and the correlation between them. **Methods** 143 patients with acute coronary syndrome were selected as the observation group, and 40 CAG negative people as the control group. The difference between the two groups was compared and the correlation was analyzed. According to different diagnostics, patients in the observation group were separated into 3 groups, unstable angina pectoris, non ST segment elevation myocardial infarction and ST segment elevation myocardial infarction. The correlation of D-Dimer, cTnI and NT-ProBNP with the severity of coronary artery disease was analyzed. **Results** The levels of D-Dimer, cTnI and NT-ProBNP in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). The severity of coronary artery disease had positive correlation with the test results($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of D-Dimer, cTnI and NT-ProBNP could help to diagnose the acute coronary syndrome and the test result has a positive correlation with the severity of acute coronary syndrome.

Key words: acute coronary syndrome; D-Dimer; cardiac troponin I; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

急性冠脉综合征(ACS)是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,近年来其发病率逐年增高,患者死亡风险也越来越高,临床对 ACS 的诊断显得尤为重要。按照冠脉病变严重程度 ACS 分为不稳定型心绞痛(UAP)及急性心肌梗死(AMI),其中 AMI 又分为 ST 段抬高的心肌梗死(STEMI)及非 ST 段抬高的心肌梗死(NSTEMI)^[1]。N-末端脑钠肽前体(NT-ProBNP)是常用的评价心肌缺血范围和严重程度的指标,在各种 ACS 患者中的检测特点也已经十分明确^[2],预后价值也逐步得到重视;心肌肌钙蛋白 I(cTnI)是目前应用最多的用于诊断和排除 AMI 的生物标志物之一;D-二聚体水平对于冠心病的临床分型有一定价值。本文研究的目的在于通过检测 ACS 患者 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 的浓度变化,研究上述 3 个生物标志物对于 ACS 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2013 年 6 月至 2014 年 5 月的 143 例确诊 ACS 患者作为观察组,男 72 例,女 71 例,平均(72±15)岁。其中 AMI 患者 91 例,UAP 患者 52 例。所有入选者临床症状典型,胸痛发作时间明确,均符合中华医学会心血管病学分会制定的《急性心肌梗死诊断与治疗指南》中的诊断标

准。另选取同期冠状动脉造影阴性患者 40 例为对照组,其中男 23 例,女 17 例,年龄 45~75 岁。排除合并心衰、严重感染、发热、肿瘤、血液病、近期手术、外伤史、肝肾功能不全等患者。两组研究对象年龄、性别方面比较无明显差异($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 D-二聚体采用法国 STAGO STA-R 全自动血凝仪检测;cTnI 采用德国西门子化学发光免疫分析仪 ADVIA CENTAUR XP 检测;NT-ProBNP 采用瑞士罗氏 Cobas e411 全自动电化学发光免疫分析仪检测。

1.3 方法 所有患者入院后立即抽取静脉血,离心(3 000 r/min,10 min),分离血浆检测 D-二聚体和 cTnI,血清检测 NT-ProBNP。所用试剂均使用原厂配套试剂并遵循常规检测程序且在室内质量控制条件下完成。同时行常规生化、血常规、凝血等检测并采集心电图,登记入院时心功能分级情况。

1.4 统计学处理

1.4.1 观察组与对照组的比较分析 研究对象分为观察组与对照组,比较两组的 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 结果差异,分析是否具有统计学意义。

1.4.2 各指标的诊断价值分析 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 分别以观察组检测值为阳性,对照组检测值为阴性,

绘制 ROC 曲线,分析各指标对 ACS 的诊断价值。

1.4.3 比较观察组中各项指标水平,分析相关性 比较 UAP 组、STEMI 组和 NSTEMI 组患者的 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 水平,分析其与冠脉病变严重程度

1.4.4 联合检测有效性分析 将 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 三个指标两两联合、三项联合,以均阳性者为阳性。作四格表,计算阳性预测值,比较有效性。

1.4.5 统计学处理 数据采用 SPSS20.0 软件进行统计学处

理,D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 均为非正态分布资料,以中位数 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。两组间采用 Mann-Whitney U 检验;多组间采用 Kruskal-Wallis H 检验;相关性采用 Spearman 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 水平比较 观察组 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象静脉血 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 水平比较 $M(P_{25} \sim P_{75})$

指标	<i>n</i>	D-二聚体(μg/L)	cTnI(μg/L)	NT-ProBNP(pg/ml)
观察组	143	1 030(555.0~3 755.0)	0.624(0.125 5~2.272)	1322(286.75~6 032.50)
对照组	40	330(237.5~625.0)	0.011(0.000~0.028)	43.53(32.74~293.00)
<i>Z</i>	—	−8.994	−7.085	−9.31
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 诊断 ACS 的灵敏度、特异性 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 分别以观察组检测值为阳性,对照组检测值为阴性,绘制 ROC 曲线,见图 1。计算曲线下面积(AUC)及置信区间,见表 2。

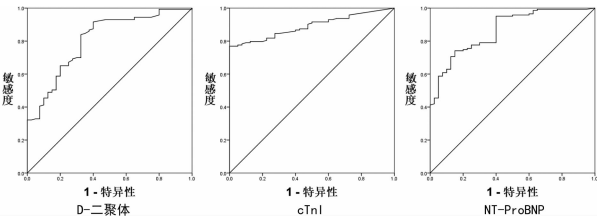


图 1 三种生物标志物诊断 ACS 的 ROC 曲线

2.3 对照组和三组亚组的各项指标水平 三组间采用 Alas-ka-Wallis H 检验,两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。cTnI 的三组间差异有统计学意义($P<0.05$),其中 STEMI 组高于

NSTEMI 组,NSTEMI 组高于 UAPI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。D-二聚体三组间差异无统计学意义($P>0.05$),其中 NSTEMI 组和 STEMI 组、NSTEMI 与 UAP 两组间比较差异没有统计学意义。NT-ProBNP 的三组间差异有统计学意义($P<0.05$),其中 NSTEMI 组高于 UAPI 组,差异有统计学意义($P<0.05$);STEMI 组和 NSTEMI 组两组间比较差异没有统计学意义,见表 3。

表 2 ROC 曲线结果

指标	AUC	95%置信区间	
		上限	下限
D-二聚体	0.807	0.731	0.880
cTnI	0.890	0.845	0.935
NT-ProBNP	0.865	0.807	0.923

表 3 观察组各亚组静脉血 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 水平比较 $M(P_{25} \sim P_{75})$

组别	<i>n</i>	D-二聚体(μg/L)	cTnI(μg/L)	NT-ProBNP(pg/ml)
对照组	40	330(237.5~625.0)*	0.011(0.000~0.028)*	43.53(32.74~293.00)*
UAP	52	815(557.5~1 960.0)	0.221(0.0153~1.332)‡	568.3(160.65~1 275.00)‡
NSTEMI	67	1080(555.0~4 105.0)	0.746(0.192~2.200)△	3001(726.00~8 555.00)
STEMI	24	3855(570.0~6 420.0)	15.7585(1.621~39.864)	1698(382.90~18 906.75)

* : $P<0.05$,与其他三组比较;‡ : $P<0.05$,与 NSTEMI 组比较;△ : $P<0.05$,与 STEMI 组比较。

表 4 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 相关性分析

指标	cTnI	D-二聚体	NT-ProBNP
cTnI			
相关系数	1.000	0.162	0.190*
Sig.(双侧)	—	0.053	0.023
例数(<i>n</i>)	143	143	143
D-二聚体			
相关系数	0.162	1.000	0.314*
Sig.(双侧)	0.053	—	0.000
例数(<i>n</i>)	143	143	143
NT-ProBNP			
相关系数	0.190*	0.314*	1.000
Sig.(双侧)	0.023	0.000	—
例数(<i>n</i>)	143	143	143

* :有相关性。

2.4 各指标相关性及联合检测价值分析 三种生物标志物在冠脉病变不同严重程度时的测量值不满足正态和方差齐性条件,采用 Spearman 秩相关分析。结果显示,D-二聚体和 NT-ProBNP 在冠脉病变不同严重程度时的相关性最好,在置信度(双侧)为 0.05 时,相关性显著;cTnI 和 NT-ProBNP 在冠脉病变不同严重程度时的相关性较好,在置信度(双侧)为小于:0.05 时,相关性显著,见表 4。采用多指标联合检测时,联合检测的阳性预测值普遍大于任一单独项目,三项联合大于两项联合,见表 5。

表 5 联合检测的有效性比较

指标	诊断		阳性预测值
	ACS	非 ACS	
单一项目			
D-二聚体	115	13	0.898

续表 5 联合检测的有效性比较

指标	诊断		阳性预测值
	ACS	非 ACS	
cTnI	111	3	0.974
NT-ProBNP	128	5	0.955
两项联合			
CTnI-I+NT-ProBNP	89	1	0.989
CTnI-I+D-二	90	2	0.978
NT-ProBNP+D-二	90	3	0.968
三项联合			
CTnI-I+NT-ProBNP+D-二	77	0	1.000
全阴性	2	26	

3 讨 论

ACS 主要是由于冠状动脉严重粥样硬化导致其持续性狭窄或间断性痉挛引起的心肌缺血性损伤,在此病理基础上甚至进一步引起冠脉内血栓形成,严重者引起 AMI 或心源性猝死所致的临床综合征^[3]。

血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白的特异性降解产物中的小片段,是机体内纤维蛋白形成和纤溶的敏感分子标志物,其增高常提示机体高凝、纤溶状态的存在,是纤溶亢进的分子标志物^[4]。有研究证明不稳定性心绞痛患者血浆 D-二聚体较健康患者明显增高,血浆 D-二聚体浓度随冠心病严重程度增加显著增加^[5]。cTnI 被认为是目前最好的 AMI 诊断标志物^[6]。有学者报道非缺血性心脏病引起的急性心肌梗死患者 cTnI 水平明显升高,且升高程度与急性心肌梗死程度成正比^[7]。但是也有学者认为,临床实践中肌钙蛋白也有一些局限,比如检验的不合理性以及结果的不正确解释等^[8]。cTnI 即使低于参考界限值,也可能存在缺血诱导的心肌损伤。所以 cTnI 联合其他指标并结合临床分析更有意义^[9]。心肌张力增加是刺激 NT-ProBNP 释放的主要原因,心肌缺血、激素和细胞因子的调节也是重要的影响因素^[10]。王平等^[11]的研究表明,NT-ProBNP 水平可作为评价心肌缺血范围和严重程度的指标,越来越多的研究证实,在 ACS 患者的诊断、治疗及预后等方面均有着重要意义。

本研究显示,ACS 患者 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 水平较对照组均增高,差异有统计学意义,提示这三种生物标志物对 ACS 的诊断有一定的参考价值。王玉敏等^[12]、刘海燕等^[4]和陈颖^[5]的研究也证实了这一结果。比较三者的 ROC 曲线面积,三者面积均大于 0.8,敏感性和特异性表现较好,也能说明 D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 检测有助于 ACS 的诊断。cTnI 曲线下面积最大,可以认为 cTnI 对 ACS 的诊断能力要优于 D-二聚体和 NT-ProBNP。表 3 结果显示,cTnI 水平随着疾病的加重逐渐增高,说明 cTnI 能够很好的描述 ACS 的严重程度;D-二聚体:NSTEMI 不高于 STEMI 组、NSTEMI 不高于 UAP 组,NT-ProBNP:STEMI 组不高于 NSTEMI 组,说明 D-二聚体和 NT-ProBNP 在反应心脏冠状动脉病变程度方面的能力较弱。有学者研究得出了相近的结果,但也有些结果不一致^[13],原因可能与标本采集时机、标志物测定方法、数据统计方法等的差异有关。由此可见,在反映心脏损害方面单独生物指标存在一定的局限性。表 4 结果显示,D-二聚体、cTnI 和

NT-ProBNP 检测水平在冠脉病变不同严重程度时有一定的相关性,其中 cTnI 与 NT-ProBNP 在置信度(双测)为 0.05 时,相关性是显著的;NT-ProBNP 与 D-二聚体在置信度(双测)为 0.01 时,相关性显著,说明这三个指标在检测 ACS 时有一定的相关性,可以联合检测。由表 5 可以看出,三项联合检测的阳性预测值大于两项联合检测,两两联合检测时均大于单一项目。据此推断,联合检测可以在一定程度上提高 ACS 的诊断能力。其中三项联合检测时的阳性预测值为 1.0,并不表示对 ACS 的诊断有效性为 100%,还应考虑抽样误差以及疾病本身的复杂性。

综上所述,D-二聚体、cTnI 和 NT-ProBNP 三个指标可用于 ACS 的诊断,且与 ACS 的病变严重程度有一定的相关性,提示以上生物标志物可为传统的心肌酶学检测提供有力的补充,对 ACS 的解释、诊断、危险分层以及患者的治疗具有重要的临床意义;各指标单独检测时有一定的局限性,联合检测对 ACS 的确诊有较好的参考价值。

参考文献

[1] Wilson AM,Swan JD,Ding H,et al. Widespread vascular production of C-reactive protein (CRP) and a relationship between serum CRP,plaque CRP and intimal hypertrophy[J]. Atherosclerosis, 2007,191(1):175-181.

[2] Borrayo-Sanchez G,Pacheco-Bouthillier A,Mendoza-Valdez L,et al. Prognostic value of serum levels of interleukin-6 in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. Cir, 2010,78(1):25.

[3] 任国钧. 急性冠脉综合征[J]. 云南医药,2001,22(4):344-346.

[4] 刘海燕,杨文东. 急性冠脉综合征患者血清 D-二聚体及同型半胱氨酸水平的变化[J]. 实用心脑血管病杂志,2012,20(10):1612-1613.

[5] 陈颖. 血浆 D-二聚体与急性冠脉综合征关系的研究[J]. 中国实验诊断学,2013,17(12):2268-2269.

[6] 梁志洪,邓家德,古文鑫,等. 肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(Mb)浓度监测在诊断急性心肌梗死(AMI)中的作用[J]. 中国医药指南,2013,11(19):14-15.

[7] 姚海龙,许丹焰. 联合检测脑钠肽与高敏肌钙蛋白在急性心肌梗死早期的诊断价值[J]. 中国医疗前沿,2013,8(20):73.

[8] Gustafsson F,Steensgaard-Hansen F,Badskjaer J,et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure[J]. J Card Fail,2005,11(5):15-20.

[9] 梁峰,胡大一,沈珠军. 2012 年美国心脏病学院基金会关于肌钙蛋白检验分析和统计的专家共识[J]. 医学研究杂志,2013,42(10):168-172.

[10] 韩治伟,刘晓飞,王勇. 正确解读 BNP 和 NT-proBNP[J]. 中日友好医院学报,2013,27(2):113-115.

[11] 王平,徐小华,刘志辉. 急性冠脉综合征患者 N 端 B 型脑钠肽浓度测定的临床意义[J]. 中国当代医药,2014,21(16):68-69.

[12] 王玉敏,王权,杨广民. 急性冠脉综合征患者肌钙蛋白 I、超敏 CRP、脑钠肽水平变化及临床意义[J]. 中国实验诊断学,2013,17(10):1871-1872.

[13] 李艳,于海初,王其新. 急性冠脉综合征患者 NT-proBNP、超敏 C 反应蛋白及心肌酶学相关研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011,3(1):50-52.