

• 论 著 •

急性心肌梗死患者血浆超敏 C-反应蛋白、纤维蛋白原及 D-二聚体联合心肌损伤标志物的测定^{*}

蒋灵霓, 顾永林[△], 李宇林, 夏红安
(广安市人民医院, 四川广安 638000)

摘要:目的 探讨急性心肌梗死(AMI)患者接受抗凝和溶栓治疗前后,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)检测的临床价值。方法 选取于该院心内科住院的 110 例 AMI 患者,分别在治疗前后测定其血浆 hs-CRP、Fib、D-D 及心肌损伤标志物水平。结果 110 例 AMI 患者中 66 例患者治疗前及治疗至 24 h 血浆中 hs-CRP、Fib、D-D 水平均升高(高于阈值);44 例患者治疗前及治疗至 24 h 血浆中的 hs-CRP 和 Fib 水平升高,而 D-D 不升高。结论 hs-CRP 的检测对 AMI 的诊断、治疗有一定价值,是判断心肌损伤又一较好标志物,治疗 24~48 h 与治疗 12 h 内的患者血浆 hs-CRP 水平相比能更好地反映 AMI 患者心肌损伤的严重程度和预后;Fib 经治疗后其水平降低缓慢,不能用于 AMI 患者的疗效观察;D-D 的水平对诊断 AMI 无确定阴性预测值,不能成为 AMI 的筛选排除指标,但 D-D 阳性 AMI 患者的 D-D 水平可作为疗效监测指标。

关键词:急性心肌梗死; 超敏 C 反应蛋白; 纤维蛋白原; D-二聚体; 心肌标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)20-2929-03

The determination of plasma high sensitive C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer combined with myocardial damage markers in patients with acute myocardial infarction^{*}

Jiang Lingni, Gu Yonglin[△], Li Yulin, Xia Hongan
(People's Hospital of Guang'an City, Guang'an, Sichuan 638000, China)

Abstract: Objective To discuss the clinical value of high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), fibrinogen(Fib) and D-dimer (D-D) measurement for patients with acute myocardial infarction(AMI) before and after the treatment with the anticoagulation and thrombolysis therapy. **Methods** 110 patients with AMI were recruited in the study and the plasma hs-CRP, Fib, D-D and myocardial damage markers were measured before and after the treatment. **Results** 66 of the 110 patients' plasma hs-CRP, Fib, D-D concentrations elevated(higher than the threshold) before treatment and after treatment within 24 h, while 44 patients' plasma hs-CRP, Fib concentrations increased, but D-D didn't. **Conclusion** The measurement of hs-CRP is helpful for the diagnosis and treatment of AMI. Hs-CRP is another good myocardial injury marker, and the plasma hs-CRP concentration after treatment for 24-48 h could reflect the severity and prognosis of AMI better than after treatment within 12 h. Fib decreases relatively slowly after the treatment, so it cannot be used for curative effect observation for AMI patients; D-D concentration doesn't have the determined negative predictive value for the diagnosis of AMI, so it cannot be used as screening out indicator for AMI, but D-D concentration can be used as therapeutic effect monitoring indicator for AMI patients with D-D positive.

Key words: acute myocardial infarction; high sensitivity C-reactive protein; fibrinogen; D-dimer; myocardial markers

急性心肌梗死(AMI)是在冠状动脉病变的基础上因持久而严重的心肌缺血所致的部分心肌急性坏死,是缺血性心脏病的表现之一。其病理机制包括不稳定斑块的形成和斑块破裂,经过一系列病理生理变化,最终形成冠状动脉血栓,致使冠状动脉血流受限引起心肌缺血导致心肌损伤和坏死。AMI 时心肌细胞受损,其损伤标志物肌红蛋白(MYO)、肌钙蛋白 I(cT-nI)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)释放入血中。超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)这一非特异炎性标志物在冠心病及其并发症的发生与发展中起着重要作用,炎性反应时炎性细胞产生多种蛋白水解酶,降解斑块表面的纤维帽产生血管不稳定现象,引发心脑血管事件的发生形成栓塞和梗死^[1]。C 反应蛋白(CRP)作为一种人体内对炎性反应较为敏感的炎性反应蛋白,在心肌梗死血管炎症早期即可轻度升高^[2],可导致不稳定斑块破裂。当心肌细胞发生损伤,尤其是组织细胞坏死溶解时,体内其浓度迅速升高。梗死在一定时间范围内,血栓的形成、增长和消

退呈动态变化过程。在此过程中,纤维蛋白原(Fib)作为凝血因子直接参与了这一复杂的变化过程。其能在凝血酶的作用下转化为纤维蛋白形成相互交织的纤维蛋白网^[3],是血栓的重要组成部分和支架。Fib 的升高为血凝块形成准备了物质条件。血栓形成时纤溶酶原被激活形成纤溶酶,纤溶酶溶解 Fib、纤维蛋白单体、可溶性纤维蛋白多聚体和交联纤维蛋白。其中 D-二聚体(D-D)就是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的可溶性小分子片段。D-D 水平反映了纤维蛋白在循环中转化的程度,是血栓形成与降解的重要指标。可它对心血管疾病诊断的临床价值存有异议。本研究旨在通过对 110 例 AMI 患者 hs-CRP、Fib 及 D-D 联合心肌损伤标志物的测定来探讨 hs-CRP、Fib 及 D-D 在 AMI 的发生、发展、诊断、疗效观察中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 7 月至 2014 年 8 月于本院心内

^{*} 基金项目:四川省科技支撑计划项目(2012SZ0208)。 作者简介:蒋灵霓,女,副主任检验师,主要从事临床血液学与检验的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: gajianglingni@163.com。

科住院治疗的 AMI 患者 110 例,男 63 例、女 47 例;年龄 45~78 岁,平均(62.1±6.8)岁。诊断标准参考 2000 年美国心脏病学会/美国心脏病协会(ACC/AHA)指南,以临床症状、心电图检查、血清酶学及心肌损伤标志物测定判断心肌是否梗死^[4]。所有纳入研究的患者排除糖尿病、风湿性疾病、肿瘤患者,近期手术外伤者,感染,甲状腺疾病和严重肝、肾疾病患者。

1.2 方法 对确诊为 AMI 的所有患者立即用真空负压采集法取静脉血。Fib、D-D 血用 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝管,其余项目测定用生化管采血。分别测定血浆中的 hs-CRP、Fib、D-D 及心肌损伤标志物 MYO、cTnI、CK-MB 的水平,1 h 内出报告。对有适应证的 ST 段抬高的 AMI 患者在就诊后 30 min 内开始溶栓治疗或 90 min 内开始急诊经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)治疗;对非 ST 段抬高 AMI 患者立即抗凝治疗。并在治疗后 2 h、4~6 h、12 h、24 h、36 h、2 d、3 d 直至第 7 天用同样的方法采血测定血浆中的 hs-CRP、Fib 及 D-D 和心肌损伤标志物(MYO、cTnI、CK-MB)的水平。MYO、cTnI、CK-MB 检测用美国 Beckman Coulter DIX800 全自动化学发光仪检测;hs-CRP 用 Beckman Coulter Immage800 全自动免疫发光仪检测;Fib、D-D 用法国 Stago Compact 全自动凝血仪检测。为确保仪器处于稳定状态,每天进行日常维护与保养、室内质控并定期校准。试剂均用仪器配套的进口试剂检测盒,操作和参考值严格按操作说明书。以 MYO>65 ng/mL,cTnI>0.4

ng/mL,CK-MB>3.4 ng/mL,hs-CRP>5 mg/L,Fib>2.0 g/L,D-D>0.5 μg/L 作升高的判断标准。将 D-D>0.5 μg/L 的 AMI 患者作为 D-D 阳性患者,将 D-D≤0.5 μg/L 的 AMI 患者作为 D-D 阴性患者。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件包进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组数据重复测定用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AMI 患者各项指标治疗前后的变化 110 例 AMI 患者中,66 例患者治疗前及治疗 2~24 h 血浆中的 hs-CRP、Fib、D-D 及心肌标志物水平均升高(高于阈值),hs-CRP 水平在 AMI 发病后不断升高,36 h 达峰值,心肌损伤得到有效控制后,血中浓度急剧下降,见表 1;44 例 AMI 患者治疗前及治疗 2~24 h 血浆中的 hs-CRP、Fib 及心肌标志物水平升高,而 D-D 不升高(D-D<0.5 μg/L),见表 2。Fib 经治疗后下降缓慢。D-D 阳性 AMI 患者 D-D 水平在治疗 6 h 后其水平达峰值。如溶栓达到疗效,D-D 升高后很快下降;如溶栓药物用量不足或需要更长时间的抗凝治疗 D-D 水平升高后维持在一定高水平或无明显升高;D-D 阴性 AMI 患者 D-D 水平对诊断 AMI 无确定阴性预测值。

2.2 重复测量方差分析 纳入时间点为治疗前、治疗 2 h、治疗 4~6 h、治疗 12 h、治疗 24 h 5 组数据,见表 3。

表 1 66 例 D-D 阳性 AMI 患者各项指标治疗前后的变化

时间	MYO(ng/mL)	cTnI(ng/mL)	CK-MB(ng/mL)	hs-CRP(mg/mL)	Fib(g/L)	D-D(μg/L)
治疗前	1 642.0±692.0	2.63±1.02	9.90±1.14	7.98±2.02	6.98±1.89	1.38±0.80
治疗 2 h	1 609.0±429.0	5.28±3.64	26.20±5.60	10.20±2.13	6.70±1.66	2.15±1.20
治疗 4~6 h	281.0±78.0	21.76±14.30	66.50±20.30	15.30±3.68	6.08±1.44	3.92±1.40
治疗 12 h	180.0±60.4	39.40±20.40	126.70±34.20	19.30±3.80	6.04±1.32	3.42±2.20
治疗 24 h	145.0±28.8	65.00±26.20	189.20±40.80	29.60±5.30	6.02±1.26	3.01±1.90
治疗 36 h	49.0±4.6	43.60±15.30	77.50±22.60	38.70±18.20	5.98±1.24	2.23±1.30
治疗 48 h	25.0±1.2	18.50±6.40	43.40±10.80	27.30±13.80	5.81±1.12	1.08±0.6
治疗 3 d	29.0±1.2	12.60±3.70	25.20±6.30	20.30±13.20	5.57±1.06	0.67±0.20
治疗 4 d	28.0±1.3	7.30±2.50	7.30±3.64	16.60±6.40	5.66±1.06	0.62±0.10
治疗 5 d	26.0±1.1	5.68±1.86	6.32±1.03	11.30±4.20	5.63±1.04	0.60±0.20
治疗 6 d	28.0±1.4	3.47±1.14	5.81±0.61	9.40±3.80	5.54±1.02	0.60±0.10
治疗 7 d	30.0±1.1	2.42±1.04	5.02±0.62	6.60±3.40	5.48±1.02	0.49±0.10

表 2 44 例 D-D 阴性 AMI 患者各项指标治疗前后的变化

时间	MYO(ng/mL)	cTnI(ng/mL)	CK-MB(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)	Fib(g/L)	D-D(μg/L)
治疗前	1 702.0±613.0	2.53±1.12	10.00±1.04	7.89±2.10	6.82±1.79	0.39±0.20
治疗 2 h	1 529.0±406.0	4.28±3.74	24.20±5.60	10.80±2.24	6.60±1.46	0.42±0.20
治疗 4~6 h	271.0±73.0	20.76±12.3	62.50±20.30	16.10±3.58	6.14±1.34	0.45±0.23
治疗 12 h	165.0±62.2	42.40±19.80	123.70±34.20	19.80±3.90	6.08±1.02	0.40±0.15
治疗 24 h	140.0±26.8	64.00±24.60	181.40±40.80	28.60±5.00	6.02±1.14	0.42±0.10
治疗 36 h	52.0±4.2	48.60±14.20	79.20±22.40	39.70±17.40	5.90±1.34	0.40±0.10
治疗 48 h	27.0±1.1	16.50±7.10	43.40±10.60	26.30±12.60	5.81±1.21	0.38±0.15
治疗 3 d	30.0±1.2	10.60±4.60	24.20±6.60	21.30±12.10	5.72±1.16	0.39±0.10
治疗 4 d	28.0±1.2	8.30±2.90	7.50±3.60	14.60±6.20	5.66±1.03	0.40±0.20

续表 2 44 例 D-D 阴性 AMI 患者各项指标治疗前后的变化

时间	MYO(ng/mL)	cTnI(ng/mL)	CK-MB(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)	Fib(g/L)	D-D(μg/L)
治疗 5 d	26.0±1.1	5.78±1.82	6.62±1.04	10.30±4.60	5.62±1.02	0.41±0.20
治疗 6 d	29.0±1.4	4.26±1.24	5.91±0.63	9.00±3.8	5.58±1.04	0.38±0.10
治疗 7 d	32.0±1.0	3.15±1.14	5.72±0.61	6.80±3.2	5.54±1.03	0.37±0.10

表 3 重复测量方差分析结果

患者类型及项目		MYO	cTnI	CK-MB	hs-CRP	Fib	D-D
D-D 阳性患者	方差值	272.89	242.54	635.35	422.34	3.07	33.71
	P	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	0.016 9	<0.000 1
D-D 阴性患者	方差值	351.97	254.2	496.2	282.04	2.7	1.78
	P	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	0.031 4	0.135 6

3 讨 论

cTnI 是心肌细胞损伤的可靠指标,仅存在于心 房肌和心室肌中,并且只有一种 cTnI 存在,胎儿、新生儿及成年等各阶段的 cTnI 均相同,是诊断 AMI 的金标准。无论是 D-D 阳性还是 D-D 阴性 AMI 患者,hs-CRP 作为人体内对炎症反应较为敏感的炎症反应蛋白,在 心 肌 动 脉 血 管 炎 症 早 期 即 可 轻 度 升 高,AMI 发 作 后 不 断 升 高,24~48 h 达 峰 值,hs-CRP 的 高 低 在 一 定 程 度 上 反 映 了 心 肌 损 伤 的 严 重 程 度;一 旦 心 肌 损 伤 得 到 有 效 控 制,血 中 CRP 浓 度 急 剧 下 降,如 损 伤 和 炎 性 反 应 继 续 hs-CRP 持 续 升 高。这 表 明 hs-CRP 是 心 肌 损 伤 判 断 又 一 较 好 指 标。在 治 疗 24~48 h 时,hs-CRP 水 平 由 上 升 趋 势 发 展 到 下 降 趋 势,因 此 笔 者 认 为 测 定 治 疗 24~48 h 时 的 血 浆 hs-CRP 水 平 与 测 定 治 疗 12 h 内 相 比 能 更 好 地 反 映 AMI 患 者 心 肌 损 伤 的 严 重 程 度 和 预 后 状 况。Fib 既 是 一 种 凝 血 因 子,也 是 一 种 炎 性 标 志 物,具 有 促 进 血 小 板 聚 集,增 加 血 液 黏 稠 度 的 作 用,进 而 改 变 血 液 的 流 动 性,这 种 血 液 流 变 性 的 改 变 还 能 明 显 影 响 对 血 管 壁 的 切 流 速 度,进 一 步 加 速 动 脉 粥 样 硬 化 损 伤 及 血 栓 形 成^[5]。本 研 究 显 示,Fib 在 AMI 患 者 中 水 平 升 高,经 过 治 疗 其 下 降 速 度 缓 慢,不 能 用 于 AMI 患 者 的 疗 效 观 察。因 此,提 高 纤 溶 活 性 降 低 Fib 水 平 可 能 是 预 防 和 防 止 心 梗 的 重 要 因 素。D-D 是 交 联 纤 维 蛋 白 特 异 的 降 解 产 物,它 的 生 成 或 增 高 反 映 了 凝 血 和 纤 溶 系 统 的 激 活。早 在 80 年 代 末 90 年 代 初 期,人 们 发 现 D-D 对 临 床 上 疑 为 静 脉 血 栓 形 成 的 患 者 高 度 敏 感。在 这 些 患 者 中,当 血 浆 D-D 浓 度 低 于 某 一 临 界 值(通 常 为 500 ng/L)时 其 阴 性 预 测 值 大 于 90%,作 为 排 除 静 脉 血 栓 形 成 的 筛 选 试 验。同 时 一 些 研 究 已 证 实 D-D 在 排 除 诊 断 下 肢 深 静 脉 血 栓 形 成 肺 栓 塞 中 也 作 为 首 选 筛 选 指 标 之 一^[6-7]。D-D 检 测 的 应 用 已 深 入 到 弥 散 性 血 管 内 凝 血(DIC)、抗 凝 治 疗、激 素 替 代 治 疗、恶 性 肿 瘤 及 心 脑 血 管 领 域。研 究 认 为 心 肌 梗 死 是 因 不 稳 定 斑 块 脱 落 形 成 冠 状 动 脉 栓 塞,导 致 血 流 中 断 心 肌 缺 血 心 肌 损 伤 坏 死,D-D 升 高^[8-9]。110 例 AMI 患 者 中 66 例 血 浆 D-D 阳 性,重 复 测 量 方 差 分 析 差 异 有 统 计 学 意 义($P<0.000\ 1$),对 于 D-D 阳 性 患 者 D-D 的 水 平 变 化 可 作 为 疗 效 监 测 指 标;治 疗 6 h 后 D-D 达 峰 值,如 溶 栓 达 到 疗 效,血 栓 彻 底 溶 解 后,D-D 升 高 后 很 快 下 降;如 溶 栓 药 物 用 量 不 足,D-D 水 平 升 高 后 维 持 在 一 定 高 水 平 或 无 明 显 升 高。如 抗 凝 治 疗,应 用 抗 凝 药 物 效 果 好,那 么 D-D 水 平 下 降 较 快;如 D-D 水 平 持 续 升 高,则 需 要 更 长 时 间 的 抗 凝 治 疗。44 例 AMI 血 浆 中 D-D 不 升 高,重 复 测 量 方 差 分 析 显 示 差 异 无 统 计 学 意 义($P>0.05$),D-D 水 平 对 诊 断 AMI 无 确 定 阴

性预测值,不能作为 AMI 诊断的筛选排除指标。这可能是因为在 ACS 极早期阶段,冠状动脉内已有血栓形成,作为血栓形成标志物的 D-D 可能早于心肌生化标志物的升高。此外,AMI 是由于斑块的破裂继发血栓形成引起冠状动脉不完全或完全阻塞,冠状动脉血栓量及病变的部位可能与疾病有关,即与 D-D 的水平相关。因此虽然 D-D 水平对诊断 AMI 无确定阴性预测值,不能作为 AMI 诊断的筛选排除指标,但 D-D 阳性 AMI 患者 D-D 的水平变化可作为疗效监测指标。

参考文献

[1] Li JJ. Silent myocardial ischemia May be related to inflammatory response[J]. Med Hypotheses,2004,62(2):252-256.

[2] 李志祥,李守霞,郭胜利,等. 超敏 C 反应蛋白与缺血修饰清蛋白在冠心病中的联合临床应用[J]. 中国实验诊断学,2014(5):849-850.

[3] Caso G, Mileva I, Kelly P, et al. Feeding acutely stimulates fibrinogen synthesis in healthy young and elderly adults[J]. J Nutr, 2009,139(11):2032-2036.

[4] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction a report of American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3): 970-1062.

[5] Shi Y, Wu Y, Bian C, et al. Predictive value of plasma fibrinogen levels in patients admitted for acute coronary syndrome[J]. Tex Heart Inst J, 2010, 37(2): 178-183.

[6] Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism; an update[J]. Vasc Med, 2010, 15(5): 399-406.

[7] Tapson VF. Acute pulmonary embolism[J]. Cardiol Clin, 2004, 22(3): 353-365.

[8] Park YW, Koh EJ, Choi HY. Correlation between Serum D-Dimer Level and Volume in Acute Ischemic Stroke[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2011, 50(2): 89-94.

[9] Folsom AR, Delaney JA, Lutsey PL, et al. Associations of factor VIIIc, D-dimer, and plasmin-antiplasmin with incident cardiovascular disease and all-cause mortality[J]. Am J Hematol, 2009, 84(6): 349-353.