

· 论 著 ·

5 项心肌标志物联合检测对先兆子痫心肌损伤的诊断价值研究

李 强

(成都航天医院检验科, 成都 610100)

摘 要:目的 探讨超敏肌钙蛋白-T(hs-cTnT)、人心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、B 型尿钠肽(BNP)、缺血修饰清蛋白(IMA)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)对先兆子痫心肌损伤的诊断价值。方法 正常妊娠 50 例纳入妊娠组, 诊断为先兆子痫 167 例为先兆子痫组, 分为心肌损伤组 42 例和无心肌损伤组 125 例。另选择 50 例健康非妊娠女性为对照组。采用 ELISA 一步法测定血清中 H-FABP, 微粒子化学发光免疫法检测 hs-cTnT 和 BNP, 清蛋白-钴结合试验测定 IMA, 以及免疫抑制法测定 CK-MB。结果 先兆子痫组中心肌损伤组的 CK-MB、H-FABP、IMA、hs-cTnT 和 BNP 水平明显高于对照组、妊娠组和无心肌损伤组, 差异有统计学意义 $[(t=8.521, 7.489, 7.256; 7.561, 6.897, 6.235; 12.314, 9.236, 10.251; 13.657, 11.023, 12.031; 11.301, 10.364, 15.567), (P=0.008, 0.030, 0.035; 0.027, 0.031, 0.033; 0.002, 0.005, 0.003; 0.002, 0.004, 0.003; 0.003, 0.004, 0.001)]$ 。先兆子痫组中无心肌损伤组的 CK-MB 和 hs-cTnT 与对照组、妊娠组比较, 差异无统计学意义 $[(t=1.678, 1.401; 1.887, 1.784), (P=0.339, 0.401; 0.289, 0.398)]$ 。无心肌损伤组和妊娠组的 IMA、H-FABP 和 BNP 明显高于对照组 $[(t=4.784, 4.021; 3.894, 3.784; 5.801, 5.215), (P=0.024, 0.032; 0.037, 0.041; 0.021, 0.029)]$ 。无心肌损伤组的 IMA、H-FABP 和 BNP 与妊娠组比较, 差异无统计学意义 $[(t=1.325, 1.257, 1.241); (P=0.451, 0.329, 0.378)]$ 。5 项标志物联合检测灵敏度明显高于单个标志物 $(\chi^2=3.021, 3.561, 4.215, 4.496, 5.249; P=0.027, 0.024, 0.019, 0.015, 0.009)$ 。结论 采用心肌标志物判断孕妇心肌损伤时, 应考虑到妊娠这一特殊的生理周期, 5 项心肌标志物联合检测, 有利于早期诊断先兆子痫的缺血性心肌损伤。

关键词:先兆子痫; 心肌损伤; 超敏肌钙蛋白-T; 人心型脂肪酸结合蛋白; B 型尿钠肽
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.018 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)15-2065-03

Diagnostic value of five several myocardial markers combined detection in preeclampsia

LI Qiang

(Department of Clinical Laboratory, Chengdu Aerospace Hospital, Chengdu, Sichuan 610100, China)

Abstract:Objective To investigate the value of high sensitive cardiac troponin T(hs-cTnT), human heart fatty acid binding protein(H-FABP), B-type natriuretic peptide(BNP), ischemia modified albumin(IMA) and creatine kinase(CK-MB) in the diagnosis of myocardial injury in preeclampsia. **Methods** A total of 50 women of normal pregnancy in pregnancy group, and 50 healthy women without pregnancy were collected in control group, 167 women in preeclampsia group (42 cases with myocardial injury, 125 cases without myocardial injury). The serum IMA were detected by albumin cobalt binding test, H-FABP were detected by ELISA, hs-cTnT and BNP were detected by microparticle chemiluminescence immunoassay and CK-MB were detected by immuno-suppression. **Results** Five cardiac markers levels in myocardial injury group of preeclampsia group were significantly higher than those in healthy control group and normal pregnancy women and non myocardial injury group $[(t=8.521, 7.489, 7.256; 7.561, 6.897, 6.235; 12.314, 9.236, 10.251; 13.657, 11.023, 12.031; 11.301, 10.364, 15.567), (P=0.008, 0.030, 0.035; 0.027, 0.031, 0.033; 0.002, 0.005, 0.003; 0.002, 0.004, 0.003; 0.003, 0.004, 0.001)]$. There was no significant difference in hs-cTnT among control group and normal pregnancy women and non myocardial injury group $[(t=1.678, 1.401; 1.887, 1.784), (P=0.339, 0.401; 0.289, 0.398)]$. IMA, H-FABP, CK-MB and BNP in normal pregnancy women and non myocardial injury group were higher than in control group $[(t=4.784, 4.021; 3.894, 3.784; 5.801, 5.215), (P=0.024, 0.032; 0.037, 0.041; 0.021, 0.029)]$. There was no significant difference in IMA, H-FABP, CK-MB and BNP between normal pregnancy women and non myocardial injury group $[(t=1.325, 1.257, 1.241); (P=0.451, 0.329, 0.378)]$. The sensitivity of combined detection of five cardiac markers in preeclampsia myocardial injury was significantly higher than that in single marker $(\chi^2=3.021, 3.561, 4.215, 4.496, 5.249; P=0.027, 0.024, 0.019, 0.015, 0.009)$. **Conclusion** When myocardial damage in pregnant women was determined by cardiac markers, pregnancy should be taken into account as a special physiological cycle. The combined detection of five cardiac markers is conducive to early diagnosis of ischemic myocardial injury in preeclampsia.

Key words:preeclampsia; myocardial injury; high sensitive cardiac troponin T; human heart fatty acid binding protein; B-type natriuretic peptide

先兆子痫为女性妊娠期特发疾病, 主要表现为怀孕前血压正常的孕妇在妊娠约 20 周后出现高血压、蛋白尿等, 发病率约占全部妊娠的 3.9%, 严重影响孕妇健康和妊娠结局, 因此尽早诊治具有十分重要的意义^[1-2]。先兆子痫可累及机体各器官, 心肌损伤也是常见的并发症之一。目前, 采用多种心肌标志物评价先兆子痫心肌损伤的报道较少, 也没有孕妇心肌标志物的正常参考范围研究报道, 给临床诊断带来困难。本研究将探讨超敏肌钙蛋白-T(hs-cTnT)、人心型脂肪酸结合蛋白(H-

FABP)、B 型尿钠肽(BNP)、缺血修饰清蛋白(IMA)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)这 5 项心肌标志物对先兆子痫心肌损伤的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2014 年 1 月至 2016 年 1 月在本院就诊的妊娠 20~32 周女性 217 例作为研究对象,其中正常妊娠 50 例纳入妊娠组,诊断为先兆子痫 167 例纳入先兆子痫组。另选择 50 例健康非妊娠女性为对照组。167 例先兆子痫,均符合临床疾病诊断与疗效判断标准^[3],根据临床诊断结果将 167 例先兆子痫患者分为心肌损伤组 42 例和无心肌损伤组 125 例。所有研究对象均于清晨采空腹静脉血 3 mL,静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 10 min 后进行测定。

1.2 仪器与试剂 单克隆抗体免疫抑制法在 AU680 全自动生化仪测定 CK-MB,北京利德曼科技有限公司提供试剂盒。清蛋白-钴结合试验在 AU680 全自动生化仪上测定 IMA,迈克生物技术有限公司提供试剂盒。ELISA 一步法在芬兰 Multi-skan MK3 型全自动酶标仪上检测 H-FABP,荷兰 Hy Cult Biotechnology 公司提供试剂盒。微粒子化学发光法在雅培 i2000SR 上测定 hs-cTnT,雅培生物技术有限公司提供试剂盒。微粒子免疫化学发光法在西门子 CentaurXP 上测定 BNP,德国西门子生物技术有限公司提供试剂盒。在测定临床标本前,均需要做质量控制以保证检测质量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多

组间中两两比较应用 SNK-*q* 检验^[4]。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 5 项心肌标志物在 3 组中的检测结果 先兆子痫组中心肌损伤组的 CK-MB、H-FABP、IMA、hs-cTnT 和 BNP 水平明显高于对照组、妊娠组和无心肌损伤组,差异有统计学意义 $[(t = 8.521, 7.489, 7.256; 7.561, 6.897, 6.235; 12.314, 9.236, 10.251; 13.657, 11.023, 12.031; 11.301, 10.364, 15.567), (P = 0.008, 0.030, 0.035; 0.027, 0.031, 0.033; 0.002, 0.005, 0.003; 0.002, 0.004, 0.003; 0.003, 0.004, 0.001)]$ 。先兆子痫组中无心肌损伤组的 CK-MB 和 hs-cTnT 与对照组、妊娠组比较,差异无统计学意义 $[(t = 1.678, 1.401; 1.887, 1.784), (P = 0.339, 0.401; 0.289, 0.398)]$ 。无心肌损伤组和妊娠组的 IMA、H-FABP 和 BNP 明显高于对照组 $[(t = 4.784, 4.021; 3.894, 3.784; 5.801, 5.215), (P = 0.024, 0.032; 0.037, 0.041; 0.021, 0.029)]$ 。无心肌损伤组的 IMA、H-FABP 和 BNP 与妊娠组比较,差异无统计学意义 $[(t = 1.325, 1.257, 1.241); (P = 0.451, 0.329, 0.378)]$ 。见表 1。

2.2 5 项心肌标志物对先兆子痫心肌损伤诊断的灵敏度和特异度 hs-cTnT 对先兆子痫心肌损伤诊断特异度最高,IMA 对先兆子痫心肌损伤诊断灵敏度最高。5 项标志物联合检测灵敏度明显高于单项标志物($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组研究对象 5 项心肌标志物的检测水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IMA($\times 10^4$ U/mL)	CK-MB(U/L)	BNP(pg/mL)	H-FABP(μ g/L)	hs-cTnT(μ g/L)
对照组	50	14.4 $\pm$ 0.1 Δ	13.4 $\pm$ 8.1 Δ	25.3 $\pm$ 8.7 Δ	3.7 $\pm$ 0.7 Δ	0.2 $\pm$ 0.1 Δ
妊娠组	50	32.8 $\pm$ 7.2* Δ	33.6 $\pm$ 9.7* Δ	89.7 $\pm$ 9.2* Δ	17.5 $\pm$ 0.9* Δ	0.3 $\pm$ 0.1 Δ
先兆子痫组	167					
无心肌损伤组	125	33.1 $\pm$ 8.4* Δ	35.5 $\pm$ 10.2* Δ	95.5 $\pm$ 10.1* Δ	19.7 $\pm$ 1.0* Δ	0.3 $\pm$ 0.1 Δ
心肌损伤组	42	98.4 $\pm$ 18.6	66.4 $\pm$ 14.3	506.5 $\pm$ 40.7	78.9 $\pm$ 2.6	1.1 $\pm$ 0.3

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与心肌损伤组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 2 5 项心肌标志物对先兆子痫心肌损伤诊断灵敏度和特异度

项目	指标检测结果	临床诊断(<i>n</i>)		灵敏度(%)	特异度(%)	χ^2	<i>P</i>
		+	—				
IMA	+	30	37	71.4	70.4	3.021	0.027
	—	12	88				
H-FABP	+	27	32	64.3	74.4	3.561	0.024
	—	15	93				
CK-MB	+	25	30	59.5	76.0	4.215	0.019
	—	17	95				
BNP	+	23	26	54.8	79.2	4.496	0.015
	—	19	99				
hs-cTnT	+	22	20	52.4	84.0	5.249	0.009
	—	20	105				
联合检测	+	38	39	90.5	68.8		
	—	4	86				

3 讨 论

Irgens 等^[5]研究表明先兆子痫前期孕妇比健康孕妇心脏病的发病率高 8 倍。先兆子痫并发心脏病患者初期可能并无症状,早期诊断困难,由于目前还没有妊娠期相应的心肌标志物正常参考范围,因此,本研究比较了 5 项常见的心肌标志物在健康人群、正常妊娠和先兆子痫孕妇中的表达,目的在于探讨这 5 项标志物在先兆子痫心肌损伤的早期诊断价值。

BNP 是心肌细胞分泌的一种内分泌激素,其主要作用在于参与调节血压、血容量及维持水盐代谢平衡。当先兆子痫的孕妇血压升高,血容量增加,出现心肌损伤或其肝脏和肾脏受累时,心力衰竭发病率升高,都会导致血循环中 BNP 异常升高。Sarah 等^[6]报道先兆子痫患者的高血压状态引起 BNP 浓度明显升高。Benedetto 等^[7]及 Shah 等^[8]等研究结果表明 BNP 增加可能是先兆子痫的病理、生理过程,患者的肾素-血管紧张素系统紊乱,外周血管收缩引起血容量潴留,导致心室分泌 BNP 增加。

IMA 是反映心肌缺血的一项较为灵敏的指标,是通过美国食品药品监督管理局认可的第一个检测心肌缺血的标志物,但是 IMA 在妊娠这一特殊生理期的变化是不同于普通人群的。本研究发现,先兆子痫组中心肌损伤组的 IMA 水平明显高于对照组、妊娠组和无心肌损伤组,而无心肌损伤组和妊娠组的 IMA 明显高于对照组,无心肌损伤组的 IMA 与妊娠组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这一结果与国内外的有关报道是一致的^[9-10],早期妊娠母体 IMA 比非孕期水平升高,可能与母亲的氧化应激反应有关,是一种“牺牲”自身清蛋白以对抗缺氧,避免或尽量减少组织损伤的保护机制,即正常滋养细胞层发育将伴随子宫内缺氧环境这种假设,但是当母体 IMA 持续升高,特别是过度升高,提示或是内缺血、缺氧程度加剧,或是孕妇出现了心肌缺血性损伤,可能会出现先兆子痫,临床应特别引起重视。

H-FABP 是心肌组织含量最丰富的蛋白质之一,当心肌缺氧、缺血时,需要脂肪酸供能增加,使心肌细胞产生并释放大量 H-FABP,有国内学者报道妊娠期高血压疾病组的 H-FABP 明显高于健康孕妇组与健康非孕妇组,提示妊娠期高血压孕妇存在早期心肌损伤^[11-12]。

cTnT 和 CK-MB 已是应用较为普遍的心肌标志物,而 cTnT 已被公认是优于 CK-MB 的特异性心肌损伤诊断金标准,国内学者曾报道早发型孕妇心脏指标 cTnT 的异常率明显高于同期妊娠组,差异有统计学意义($P<0.05$)^[13],Hasan 等^[14]报道 cTnT 可用于评价子痫前期病情严重程度。与 cTnT 相比,hs-cTnT 的重复性更好,更适合用于肌钙蛋白检测值较低的心脏疾病的筛查。

本研究发现,先兆子痫组中心肌损伤组的 5 项心肌标志物均明显高于其他 3 组,而 hs-cTnT 在对照组、妊娠组和先兆子痫组中无心肌损伤组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),IMA、H-FABP、CK-MB 和 BNP 在妊娠组和先兆子痫组中无心肌损伤组明显高于对照组,而在前 2 组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。另外,5 项心肌标志物联合检测对先兆子痫诊断的灵敏度明显高于单项标志物,说明在妊娠这一特殊的生理周期,有的心肌标志物会产生一些变化,不能就此

说明孕妇就发生了心肌损伤,而是应该多个指标联合检测,来提高对孕妇心肌损伤检测的灵敏度,达到早期诊断和治疗的目的。

参考文献

- [1] Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. Am Fam Physician, 2016, 93(2): 121-127.
- [2] 刘玲艳, 张学勤. 子痫前期发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(3): 490-491.
- [3] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 256-259.
- [4] 金丕焕. 医用统计方法[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1992: 28-29.
- [5] Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study[J]. BMJ, 2001, 323(7323): 1213-1217.
- [6] Sarah DM, Dinesh M, Olha L, Nancy D, et al. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use[J]. Int J Gynecol Obstet, 2012, 118(2): 90-96.
- [7] Benedetto C, Zonca M, Marozio L, et al. Blood pressure patterns in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and chronic hypertension[J]. Obstet Gynecol, 1996, 88(4): 503-510.
- [8] Shah DM, Dinesh M. Preeclampsia; new insights[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007, 16(3): 213-220.
- [9] Guven S, Alver A, Mentese A, et al. The novel ischemia marker ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009, 88(4): 479-482.
- [10] 李守霞, 郭丽丽, 郭胜利. 正常妊娠妇女缺血修饰清蛋白的变化及应用价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(14): 1512-1513.
- [11] 高长杰, 杨文东. 妊娠期妇女伴发早期心功能及心肌细胞损害的监测[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(4): 341-343.
- [12] 杨飞, 李培敏, 詹立红, 等. 血清心型脂肪酸结合蛋白水平与妊娠期高血压孕妇关系的临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(20): 4734-4735.
- [13] 赵泽燕, 靳双玲, 李晓琴. 子痫前期血清超敏肌钙蛋白和二聚体的变化及其临床意义[J]. 长治医学院学报, 2016, 30(2): 130-132.
- [14] Hasan N, Mc Colgan P, Bentley P, et al. Towards the identification of biomarkers for acute stroke in human; a comprehensive systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 74(2): 230-240.

(收稿日期: 2017-02-02 修回日期: 2017-04-02)