

• 论 著 •

血浆 H-FABP 和 PAPP-A 在急性冠脉综合征中的诊断价值^{*}

曾昭伟, 常艳敏

(天津市南开医院检验科, 天津 300100)

摘要:目的 探讨血浆心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)及妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)检测在急性冠脉综合征(ACS)中的诊断意义。方法 收集60例ACS患者(ACS组),45例稳定型心绞痛(SAP)患者(SAP组),以及50例非冠心病者(对照组)的血浆标本进行H-FABP、PAPP-A检测,对结果进行分析。结果 H-FABP、PAPP-A在3组间差异均有统计学意义($P<0.01$),ACS组H-FABP和PAPP-A显著高于SAP组和对照组($P<0.01$),而SAP组和对照组之间H-FABP和PAPP-A差异无统计学意义($P>0.05$)。ROC曲线分析显示,H-FABP、PAPP-A诊断ACS的灵敏度分别为91.7%、48.3%,特异度分别为78.0%、98.0%。H-FABP与PAPP-A呈正相关($r=0.835$, $P<0.01$)。结论 血浆H-FABP和PAPP-A水平与ACS密切相关,H-FABP灵敏度较高,两者均可以作为潜在临床检测指标。

关键词:心型脂肪酸结合蛋白; 妊娠相关血浆蛋白A; 急性冠状动脉综合征; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.003

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)20-2808-03

Diagnostic value of heart fatty acid binding protein and pregnancy associated plasma protein A in acute coronary syndrome^{*}

ZENG Zhaowei, CHANG Yanmin

(Department of Clinical Laboratory, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of heart fatty acid binding protein(H-FABP) and pregnancy associated plasma protein A(PAPP-A) in acute coronary syndrome(ACS). **Methods** A case-control study was conducted in 60 patients with ACS,45 patients with stable angina pectoris(SAP) and 50 patients without coronary heart diseases(control group). All plasma samples were tested H-FABP and PAPP-A. **Results** Concentrations of H-FABP and PAPP-A were significantly different among the 3 groups($P<0.01$). H-FABP and PAPP-A in ACS group were significant higher than those of SAP group and control group($P<0.01$),however there were no significant differences between SAP and control group($P>0.05$). The sensitivity and specificity of H-FABP were 91.7% and 78.0% respectively analyzed by ROC curve. Similarly, the sensitivity and specificity of PAPP-A were 48.3% and 98.0% respectively. The correlation of H-FABP and PAPP-A was high($r=0.835$, $P<0.01$) according to the analysis by Pearson correlation analysis. **Conclusion** Concentrations of plasma H-FABP and PAPP-A had close relationship with ACS, the sensitivity of H-FABP was much higher, both of which could be the potential biomarkers and contributed to the diagnosis of existence and progress of ACS.

Key words: heart fatty acid binding protein; pregnancy associated plasma protein A; acute coronary syndrome; diagnosis

近年来,急性冠状动脉综合征(ACS)已成为威胁人类健康的重要疾病之一,其发病急、危险性大,但是早期发现治疗效果佳。目前临幊上由于患者大多症状不典型,心电图对早期患者不能做出及时、准确的判断,可能延误病情,常用的检测标志物如心肌肌钙蛋白I(cTnI)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)在心肌梗死发生3 h后才能检测到^[1],肌红蛋白(Myo)、肌酸激酶同工酶(CKMB)均缺乏特异性。因此,寻找早期灵敏度和特异度高的标志物成为迫切需要。脂肪酸结合蛋白(FABP)是一组多源性小分子细胞内蛋白,目前发现有9种类型,其中心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)主要在心肌细胞中特异存在,当有心肌细胞破坏时释放入血^[2]。妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)主要作用于胰岛素样生长因子-1(IGF-1)依赖的胰岛素样生长因子结合蛋白-4(IGFBP-4),可将IGFBP-4切成片段,使IGF-1得以释放并作用于血管平滑肌上的受体,使巨噬细胞释放炎性因子和蛋白酶,促进平滑肌细胞增殖、迁移,形成粥样硬化斑

块^[3],所以两者均有潜力成为心肌细胞破坏性心脏病如ACS的血浆标志物,本研究对这2项指标进行了检测,并探讨其临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年9月至2016年7月天津市南开医院收治入院的60例ACS患者[包括急性心肌梗死(AMI)、不稳定型心绞痛(UAP)]作为ACS组,其中男32例,女28例,年龄43~70岁,平均(59.29±6.94)岁,诊断均符合美国心脏病学会(ACC)、美国心脏病协会(AHH)制定的诊断标准;45例稳定型心绞痛(SAP)患者作为SAP组,其中男28例,女17例,年龄45~72岁,平均(57.66±7.53)岁;50例非冠心病者为对照组,其中男23例,女27例,年龄43~76岁,平均(58.90±8.78)岁,冠状动脉造影未发现任何可辨认斑块或狭窄,临床症状不典型。所有研究对象均排除妊娠、严重肝肾疾病、严重心力衰竭等。

* 基金项目:天津市卫生和计划生育委员会科技基金(2013KY24)。

作者简介:曾昭伟,男,主管技师,主要从事临床检验研究。

1.2 方法 所有研究对象均于次日凌晨空腹采集静脉血 2 mL, EDTA 抗凝, 1 h 内离心, 吸取上层血浆, 保存于-80 ℃冰箱, 各个常规检测指标, 如高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 等在入院时均已检测。PAPP-A 检测利用本实验室检测方法, 在 96 孔板中加入 25 μL 生物素化抗体 (1:2000), 25 μL 受体 (1:100), 25 μL 血浆样本, 37 ℃ 孵育 30 min, 避光条件下加入 175 μL 供体微球, 于 37 ℃ 孵育 10 min, 以定值血为质控, 制备标准品并测定信号值。H-FABP 采用美国 Beckman 全自动生化分析仪, 利用散射光比浊法测定。

表 1 ACS 组、SAP 组与对照组一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女,n/n)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	高血压史(有/无,n/n)	吸烟史(有/无,n/n)
ACS 组	60	32/28	59.29±6.94	25.50±2.93	32/28	35/25
SAP 组	45	28/17	57.66±7.53	25.18±2.85	20/25	25/20
对照组	50	23/27	58.90±8.78	24.89±2.84	17/33	20/30
F 或 χ^2		2.508	0.611	0.627	4.127	4.065
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

续表 1 ACS 组、SAP 组与对照组一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	糖尿病(有/无,n/n)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
ACS 组	60	18/34	3.46±1.15	0.97±0.47	5.31±1.07	2.07±0.90
SAP 组	45	20/25	3.14±1.54	1.16±0.61	4.97±1.05	1.88±1.05
对照组	50	15/35	2.83±1.34	1.28±0.50	4.92±0.72	1.95±1.02
F 或 χ^2		2.216	3.107	5.075	2.658	0.506
P		>0.05	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05

2.2 血浆中 H-FABP 和 PAPP-A 水平比较 分别检测 ACS 组、SAP 组及对照组的血浆 H-FABP 和 PAPP-A, ACS 组分别与 SAP 组及对照组比较, H-FABP、PAPP-A 水平差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 见表 2。

表 2 各组血浆中 H-FABP 和 PAPP-A 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	H-FABP(μg/L)	PAPP-A(mU/L)
ACS 组	60	16.24±5.64 * #	12.99±6.84 * #
SAP 组	45	7.18±4.13	6.26±3.55
对照组	50	6.19±4.69	6.86±3.43
F		63.867	29.773
P		<0.01	<0.01

注: 与 SAP 组比较, * $P<0.01$; 与对照组比较, # $P<0.01$ 。

2.3 血浆 H-FABP、PAPP-A 指标之间的相关性分析 利用 Pearson 相关性分析, H-FABP、PAPP-A 水平呈高度正相关 ($r=0.835, P<0.01$)。

2.4 血浆 H-FABP、PAPP-A 诊断 ACS 的 ROC 曲线分析 H-FABP 及 PAPP-A 诊断 ACS 的 ROC 曲线见图 1。当 H-FABP、PAPP-A 的 cut-off 值分别为 8.75 μg/L、14.6 mU/L 时, H-FABP 和 PAPP-A 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.900 (95%CI: 0.839~0.960)、0.768 (95%CI: 0.682~0.855), 其诊

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件包进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 多个样本计量资料组比较采用方差分析 (ANOVA), 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组一般临床资料比较 性别、年龄、吸烟史、糖尿病、体质指数 (BMI) 等临床资料, ACS 组与 SAP 组比较, LDL-C、HDL-C 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其余各项差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

续表 1 ACS 组、SAP 组与对照组一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	糖尿病(有/无,n/n)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
ACS 组	60	18/34	3.46±1.15	0.97±0.47	5.31±1.07	2.07±0.90
SAP 组	45	20/25	3.14±1.54	1.16±0.61	4.97±1.05	1.88±1.05
对照组	50	15/35	2.83±1.34	1.28±0.50	4.92±0.72	1.95±1.02
F 或 χ^2		2.216	3.107	5.075	2.658	0.506
P		>0.05	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05

断 ACS 的灵敏度分别为 91.7% (55/60)、48.3% (29/60), 特异度分别为 78.0% (39/50)、98.0% (49/50)。

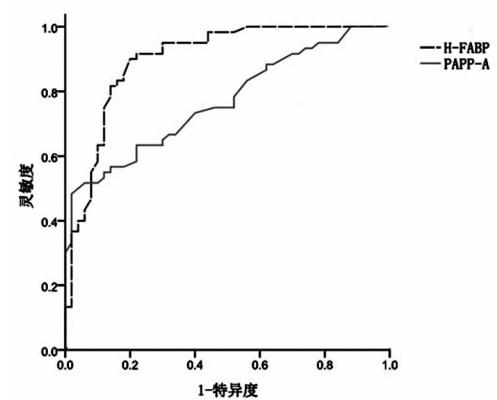


图 1 H-FABP、PAPP-A 诊断 ACS 的 ROC 曲线

3 讨 论

ACS 是因为心肌缺血引起冠状动脉粥样硬化形成斑块继发糜烂或破裂的一种临床综合征, 包括 UAP、AMI 等病症, 由于其发病迅猛, 病死率高, 危险性极大, 为降低其临床发病率及病死率, 对其早期检测、早期治疗非常重要, 最重要的是寻找高度灵敏及特异的生物标志物组合。

PAPP-A 是一种炎性标志物, 有研究显示 PAPP-A 在炎症

患者的血浆及 ACS 硬化斑块组织中水平升高^[4]。本研究在此基础上探讨了 PAPP-A 与 ACS 的关系及其临床意义。近年研究发现, PAPP-A 作为一种基质金属蛋白酶, 可能通过 IGF-1 在冠状动脉粥样硬化的进展中起作用, 可能与硬化斑块的细胞外基质和纤维帽变薄的过程有关, 其在冠状动脉破裂和糜烂斑块中大量表达^[5]。

H-FABP 是一种可溶性小分子蛋白, 相对分子质量为 $14 \times 10^3 \sim 15 \times 10^3$, 在心肌细胞胞浆中含量丰富, 参与心肌细胞长链脂肪酸的摄取、转运及代谢, 为心肌细胞收缩提供能量。当心肌细胞发生缺血缺氧等不可逆损害时, H-FABP 可以迅速从细胞中进入血液循环。Rembek 等^[6]研究发现, 血 H-FABP 水平在 ST 段抬高型心肌梗死发生后 3 h 以内升高, 其检测灵敏度为 95.8%, 3 h 以外灵敏度为 100.0%, 在非 ST 括高型心肌梗死发生 6 h 内, 其灵敏度为 100.0%, 6~12 h 灵敏度下降为 83%, 对比 cTnT 及 CKMB, H-FABP 检测的灵敏度及特异度在胸痛发生的前 6 h 都很高, 可以作为一个较好的早期检测指标。还有研究发现, H-FABP 能有效反映心肌的损伤程度, 对 ACS 预后有临床意义^[7]。

本研究结果显示, ACS 组与对照组临床资料比较, 除 LDL-C、HDL-C 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 外, 其余各项资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 与相关报道一致^[8], 表明血脂异常在 ACS 病情发展中起推动作用, 可能的机制是脂质代谢异常促进冠状动脉粥样硬化, HDL-C 介导胆固醇的逆向转运, 抑制冠状动脉硬化斑块的形成及发展, 而 ox-LDL 通过与血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)结合导致脂质沉积, 血管内皮细胞基质降解, 粥样硬化斑块纤维帽变薄、破裂, 促进了 ACS 的发生、发展^[9]。本研究结果显示, 对 ACS 组、SAP 组及对照组的 H-FABP 和 PAPP-A 进行检测, ACS 组与 SAP 组及对照组比较, H-FABP、PAPP-A 水平均升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 在 SAP 组与对照组之间 H-FABP、PAPP-A 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。利用 Pearson 相关性分析, 发现 H-FABP、PAPP-A 之间呈高度正相关, 表明 H-FABP、PAPP-A 升高与 ACS 密切相关, 均可以作为潜在的生物标志物^[10-11]。根据 ROC 曲线分析, 本研究制定的 H-FABP、PAPP-A 的 cut-off 值分别为 $8.75 \mu\text{g/L}$ 、 14.6 mU/L , 在此 cut-off 值下, H-FABP、PAPP-A 诊断 ACS 的灵敏度分别为 91.7%、48.3%, 特异度分别为 78.0%、98.0%。

综上所述, H-FABP 和 PAPP-A 均与 ACS 发生、发展有关, 两者均可以作为潜在的临床检测生物标志物, 两者的联合检测对临床医师判断病情很有价值, 由于 ACS 病情复杂, 有不同的发展阶段, 所以下一步可以扩大样本量, 进一步分析两个指标是否有协同作用的机制, 为 ACS 的诊治提供更多帮助。

参考文献

[1] Sandoval Y, Thordesen SE, Smith SW, et al. Cardiac tropon-

in changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2014, 3(4): 317-325.

- [2] Erenler AK, Yordan T, Duran L, et al. Usefulness of heart-type fatty acid binding protein in the emergency department[J]. J Pak Med Assoc, 2013, 63(9): 1176-1181.
- [3] Jespersen CH, Vestergaard KR, Schou M, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A and the vulnerable plaque[J]. Biomark Med, 2014, 8(8): 1033-1047.
- [4] Donegan D, Bale LK, Conover CA. PAPP-A in normal human mesangial cells: effect of inflammation and factors related to diabetic nephropathy[J]. J Endocrinol, 2016, 231(1): 71-80.
- [5] Hjortebjerg R, Laugesen E, Høyem P, et al. The IGF system in patients with type 2 diabetes: associations with markers of cardiovascular target organ damage[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(5): 521-531.
- [6] Rembek M, Goch A, Chizyński K, et al. Estimation of clinical reliability and diagnostic usefulness of human fatty acid-binding protein in acute coronary syndromes [J]. Pol Merkur Lekarski, 2006, 21(125): 418-422.
- [7] Reddy LL, Shah SA, Dherai AJ, et al. Troponin T and heart type fatty acid binding protein(h-Fabp) as biomarkers in patients presenting with chest pain[J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(1): 87-92.
- [8] Vonbank A, Saely CH, Rein P, et al. Lipid parameters in patients with acute coronary syndromes versus stable coronary artery disease[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(10): 1092-1097.
- [9] Zhang L, Cheng L, Wang Q, et al. Atorvastatin protects cardiomyocytes from oxidative stress by inhibiting LOX-1 expression and cardiomyocyte apoptosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2015, 47(3): 174-182.
- [10] Jeong JH, Seo YH, Ahn JY, et al. The prognostic value of serum levels of heart-type fatty acid binding protein and high sensitivity C-reactive protein in patients with increased levels of amino-terminal pro-B type natriuretic peptide[J]. Ann Lab Med, 2016, 36(5): 420-426.
- [11] Steffensen LB, Poulsen CB, Shim J, et al. Myocardial and peripheral ischemia causes an increase in circulating pregnancy-associated plasma protein-A in non-atherosclerotic, non-heparinized pigs[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2015, 8(9): 528-535.

(收稿日期:2017-04-16 修回日期:2017-06-20)