

论著·临床研究

血清 CK-MB、cTnT 及 MMP-9 对急性心肌梗死诊断的应用价值^{*}黄 剑¹, 姜玉章^{1△}, 李 冬², 张迎梅¹

(1. 南京医科大学附属淮安第一医院检验科, 江苏淮安 223300; 2. 上海市同济大学附属同济医院检验科, 上海 200065)

摘要:目的 探讨血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌钙蛋白(cTnT)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)对急性心肌梗死(AMI)诊断的应用价值。方法 选取100例AMI患者(AMI组)、100例不稳定型心绞痛患者(UAP组)以及100例健康体检者(对照组)为研究对象。检测三组受试人员血清CK-MB、cTnT及MMP-9水平,采用受试者工作曲线(ROC)分析三项指标在AMI诊断中的价值,探讨AMI患者血清CK-MB、cTnT及MMP-9之间的相关性。结果 AMI组患者血清CK-MB、cTnT及MMP-9水平明显高于UAP组和对照组,而UAP组患者血清CK-MB、cTnT及MMP-9水平又明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。AMI患者血清CK-MB、cTnT及MMP-9水平随着病变血管支数增加而明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。根据ROC曲线分析可得CK-MB、cTnT及MMP-9诊断AMI的最佳临界值为CK-MB>30.56 U/L, cTnT>0.46 μg/L, MMP-9>213.27 ng/L,其ROC曲线下面积分别为0.873、0.890、0.877,诊断敏感性分别为64.0%、74.0%、85.0%,特异性分别为90.0%、88.5%、74.0%。三项指标联合检测敏感性明显高于单独检测,差异具有统计学意义($P<0.05$)。AMI患者血清CK-MB、cTnT及MMP-9之间呈正相关性($P<0.05$)。结论 AMI患者血清CK-MB、cTnT及MMP-9呈高表达,其水平与患者病情密切相关,联合检测血清CK-MB、cTnT及MMP-9水平有助于AMI的早期诊断和治疗。

关键词:急性心肌梗死; 肌酸激酶同工酶; 心肌钙蛋白; 基质金属蛋白酶-9; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.006

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2018)17-2098-04

文献标识码:A

Application value of serum CK-MB, cTnT and MMP-9 in diagnostic of acute myocardial infarction^{*}HUANG Jian¹, JIANG Yuzhang^{1△}, LI Dong², ZHANG Yingmei¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Huai'an No. 1 People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of serum creatine kinase isoenzyme-MB (CK-MB), myocardial troponin T (cTnT) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in diagnostic of acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 100 patients with AMI (AMI group), 100 patients with unstable angina pectoris (UAP group) and 100 healthy persons (control group) were enrolled in this study. The levels of serum CK-MB, cTnT and MMP-9 in three groups were detected. The values of CK-MB, cTnT and MMP-9 in diagnostic of AMI were analyzed by ROC curve. The correlation of CK-MB, cTnT and MMP-9 level in serum of patients with AMI were discussed. **Results** The serum CK-MB, cTnT and MMP-9 level in AMI group were significantly higher than those in UAP group and control group; while those indexes in UAP group were significantly higher than control group ($P<0.05$). The levels of serum CK-MB, cTnT and MMP-9 in AMI group were significantly increased with the severity of coronary artery lesions ($P<0.05$). According to ROC curve, the best critical value of CK-MB, cTnT and MMP-9 were CK-MB>30.56 U/L, cTnT>0.46 μg/L and MMP-9>213.27 ng/L. The areas under the ROC curves were 0.873, 0.890 and 0.877, with the sensitivity were 64.0%, 74.0%, 85.0% and specificity were 90.0%, 88.5%, 74.0%. The sensitivity of combined detection was significantly higher than detection of three indexes separately ($P<0.05$). The level of serum CK-

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81472179)。

作者简介:黄剑,女,本科,主要从事临床检验研究工作。 △ 通信作者, E-mail: huandu886626@163.com。

本文引用格式:黄剑,姜玉章,李冬,等.血清CK-MB、cTnT及MMP-9对急性心肌梗死诊断的应用价值[J].国际检验医学杂志,2018,39(17):2098-2301.

MB, cTnT 和 MMP-9 显示了与 AMI 患者有显著的正相关($P<0.05$)。Conclusion 表达式显示血清 CK-MB, cTnT 和 MMP-9 在 AMI 患者中的表达量较高, 与冠状动脉病变的严重程度密切相关。联合检测血清 CK-MB, cTnT 和 MMP-9 对 AMI 的早期诊断和治疗有贡献。

Key words: acute myocardial infarction; creatine kinase isoenzyme-MB; myocardial troponin T; matrix metalloproteinase-9; diagnostic

急性心肌梗死(AMI)是因冠状动脉急性、持久性严重缺血缺氧导致的部分心肌细胞坏死, 属于临幊上常见的一种心血管疾病。AMI 发病急骤, 致死率高, 其早期诊断和治疗是改善预后的关键^[1]。肌酸激酶同工酶(CK-MB)是临幊上 AMI 诊断的重要检测指标, 其主要由心肌细胞生成, 在心肌细胞受损时, CK-MB 会大量分泌至血清, 导致 CK-MB 水平升高, 但在 AMI 发病初期阳性率不高, 影响早期诊断^[2-3]。因此, 探索灵敏度和特异度高的生物学指标对尽早诊断 AMI 显得尤为重要。心肌钙蛋白(cTnT)是心肌细胞收缩的调节蛋白, 可作为反应心肌损伤的重要参考指标^[4]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)属于蛋白水解酶类, 能够促进弹力纤维等胞外基质降解, 引发心功能损伤^[5]。为探讨血清 CK-MB, cTnT 及 MMP-9 在 AMI 临幊诊断中的价值, 本研究对 100 例 AMI 患者、100 例不稳定心绞痛患者以及 100 例健康体检者血清 CK-MB, cTnT 及 MMP-9 水平进行检测, 并对各项指标检测效果进行分析。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月至 2017 年 5 月淮安市第一人民医院心内科收治的 100 例 AMI 患者为 AMI 组, 纳入标准: (1)符合中华医学会制定的关于 AMI 的诊断标准^[6]; (2)发病时间小于 12 h; (3)经心电图以及冠状动脉造影确诊为 AMI 患者。AMI 组中男 61 例, 女 39 例; 年龄 36~75 岁, 平均(61.58±8.96)岁; 单支冠脉病变 38 例, 双支冠脉病变 42 例, 三支冠脉病变 20 例。选取同期 100 例不稳定型心绞痛(UAP)患者为 UAP 组, 符合中华医学会编订的 UAP 诊断标准^[7], 其中男 56 例, 女 44 例; 年龄 34~75 岁, 平均(60.83±9.04)岁。另选取同期健康体检的 100 例志愿者为对照组, 其中男 59 例, 女 41 例; 年龄 35~72 岁, 平均(60.92±9.01)岁。排除标准: 所有受试组人员排除肝肾等重要脏器功能不全者; 排除急性损伤以及感染性疾病患者; 排除恶性肿瘤、糖尿病以及自身免疫性疾病患者; 排除主动脉夹层以及近期手术患者; 排除妊娠及哺乳期妇女。3 组受试人员性别构成、年龄分布比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准, 所有患者及家属均知情同意。

1.2 方法 AMI 组与 UAP 组患者均于入院时抽取静脉血 4 mL, 对照组于体检当天清晨抽取空腹静脉

血 4 mL; 血液标本室温静置 10 min, 采用低速离心机以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清并放置在-80℃保存待检。采用酶学速率法检测血清 CK-MB 水平, 采用电化学发光法检测血清 cTnT 水平, 检测仪器为美国 OLYMPUS Au640 型全自动生化分析仪; 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测血清 MMP-9 水平, 检测试剂盒购自武汉博士德公司。研究中所有操作均由专人按说明书执行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据统计, 研究中所有计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 多组数据分析采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-t 检验; 计数资料以百分率(%)表示, 采用 χ^2 检验; 采用受试者工作曲线(ROC)评价 CK-MB, cTnT 及 MMP-9 在诊断 AMI 方面的应用价值, 采用 Pearson 分析各因素间的相关性; 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者血清 CK-MB, cTnT 及 MMP-9 水平比较 AMI 组患者血清 CK-MB, cTnT 及 MMP-9 水平明显高于 UAP 组, 而 UAP 组患者血清 CK-MB, cTnT 及 MMP-9 水平又明显高于对照组, 组间比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者血清 CK-MB, cTnT 及 MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CK-MB(U/L)	cTnT(μg/L)	MMP-9(ng/L)
AMI 组	100	48.08±22.21* #	0.82±0.42* #	301.95±83.50* #
UAP 组	100	25.74±12.64*	0.38±0.20*	192.22±86.76*
对照组	100	13.88±7.23	0.24±0.14	147.05±56.53
F		128.275	118.116	107.594
P		0.000	0.000	0.000

注: 与对照组比较, * $P<0.05$; 与 UAP 组比较, # $P<0.05$

2.2 不同病变血管支数患者血清 CK-MB, cTnT 及 MMP-9 水平比较 随着病变血管支数增加, AMI 患者血清 CK-MB, cTnT 水平明显提高, 各组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。双支病变组和三支病变组患者血清 MMP-9 水平明显高于单支病变组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 CK-MB, cTnT 及 MMP-9 对 AMI 的诊断价值

根据 ROC 曲线分析, 可获得 3 项指标诊断 AMI 的最佳临界值为 CK-MB>30.56 U/L, cTnT>0.46

$\mu\text{g/L}$ 、MMP-9 $>213.27\text{ ng/L}$ 。其中 CK-MB 的 ROC 曲线下面积为 0.873, 诊断灵敏度为 64.0%, 特异度为 90.0%; cTnT 的 ROC 曲线下面积为 0.890, 诊断灵敏度为 74.0%, 特异度为 88.5%; MMP-9 的 ROC 曲线下面积为 0.877, 诊断灵敏度为 85.0%, 特异度为 74.0%。见表 3。

表 2 不同血管病变支数患者血清 CK-MB、cTnT 及 MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CK-MB(U/L)	cTnT($\mu\text{g/L}$)	MMP-9(ng/L)
单支病变组	38	33.63 \pm 12.32	0.55 \pm 0.18	275.71 \pm 64.09
双支病变组	42	49.59 \pm 21.84*	0.84 \pm 0.31*	315.58 \pm 93.55*
三支病变组	20	72.35 \pm 14.16* [#]	1.29 \pm 0.49* [#]	323.22 \pm 84.75*
F		33.157	35.824	3.223
P		0.000	0.000	0.044

注:与单支病变组比较, * $P<0.05$; 与双支病变组比较, [#] $P<0.05$

表 3 CK-MB、cTnT 及 MMP-9 对 AMI 的诊断价值

指标	灵敏度 最佳临界值 (%)	特异度 (%)	约登 指数	AUC	95%可信区间
CK-MB	30.56 U/L	64.0	90.0	0.540	0.873 0.833~0.913
cTnT	0.46 $\mu\text{g/L}$	74.0	88.5	0.625	0.890 0.852~0.928
MMP-9	213.27 ng/L	85.0	74.0	0.590	0.877 0.839~0.914

2.4 CK-MB、cTnT 及 MMP-9 联合诊断 AMI 的应用价值 以 CK-MB、cTnT 及 MMP-9 中任一项超出临界值即判定为 AMI, 3 项指标联合诊断的灵敏度为 100%, 明显高于 3 项指标单独检测的灵敏度, 差异有统计学意义($P<0.05$); 联合检测的特异度为 72.5%, 约登指数为 0.725。

2.5 AMI 患者血清 CK-MB、cTnT 及 MMP-9 的相关性分析 AMI 患者血清 CK-MB 与 cTnT、MMP-9 水平呈正相关性, 血清 cTnT 与 MMP-9 水平间也呈正相关性($P<0.05$)。见表 4。

表 4 AMI 患者血清 CK-MB、cTnT 及 MMP-9 的相关性分析[$r(P)$]

项目	CK-MB	cTnT	MMP-9
CK-MB	—	0.316(0.001)	0.256(0.010)
cTnT	0.316(0.001)	—	0.287(0.004)
MMP-9	0.256(0.010)	0.287(0.004)	—

注:—表示无数据

3 讨 论

AMI 是临幊上导致急性死亡的常见原因, 患者临幊表现为心衰、心绞痛、休克等^[8]。随着人们生活方式的改变, AMI 的发病率和致死率呈明显升高趋势, 严重威胁人们身体健康^[9]。AMI 患者的早期诊断和积极治疗, 能够有效减少心肌梗死面积, 提高患者生存率。胸痛症状、心电图异常以及心肌损伤标志物水平升高是临幊诊断 AMI 的主要依据。临幊调查显

示, 约有超过 25% 的 AMI 患者发病初期临幊症状不典型, 而约 1/4~1/3 的 AMI 患者不会出现特异度心电图改变, 导致 AMI 在诊断过程中较易出现漏诊, 这就决定了心肌损伤标志物检测在 AMI 诊断中的重要作用^[10]。

心肌酶是临幊上诊断心肌损伤的常用指标, CK-MB 和 cTnT 是两种重要心肌酶。CK-MB 是心肌细胞中 AMI 的典型生物标志物, 血清 CK-MB 水平特异度反映心肌损伤程度以及判断 AMI 的溶栓治疗效果^[11]。cTnT 是调节横纹肌收缩偶联的调节蛋白, 主要存在于细肌丝上, 具有较高器官特异度。当心肌细胞受损时, cTnT 进入血液循环, 导致血液中 cTnT 水平明显升高, 且高 cTnT 水平会持续 7 d 以上^[12]。cTnT 对于微小心肌损伤即具有高灵敏度, 因此在 AMI 的诊断中具有重要意义^[13]。本研究结果显示, AMI 组患者血清 CK-MB 和 cTnT 水平明显高于 UAP 组和对照组, 且 AMI 组血清 CK-MB 和 cTnT 水平随患者病变程度的加重而明显升高; 说明 CK-MB 和 cTnT 等心肌酶在 AMI 诊断中发挥着重要作用, 但这些标志物诊断灵敏度较低。因此, 亟需寻找高度敏感的心肌损伤标志物, 以提高 AMI 的诊断效率。

易损斑块破裂和触发血栓形成是 AMI 的发生和发展主要病理基础。大量研究^[14-15]发现, MMP-9 具有降解细胞外基质的作用, 参与动脉硬化斑块的形成和破裂过程。MMP-9 在冠脉易损斑块区域过度表达, 通过降解斑块纤维帽中胶原蛋白和弹性蛋白, 加速平滑肌细胞凋亡, 导致斑块失去支撑而丧失稳定性, 从而容易发生破裂, 引发 AMI。宋涛等^[16]研究发现, MMP-9 是 AMI 等急性冠脉综合征发生的独立危险因素, 可用于预测患者易损斑块的稳定性, 对 AMI 的诊断和治疗具有重要价值。本研究中 AMI 组患者血清 MMP-9 水平明显高于 UAP 组和对照组, AMI 组中, 双支病变组和三支病变组患者血清 MMP-9 水平明显高于单支病变组, 而双支病变组和三支病变组血清 MMP-9 水平差异不明显; 说明 MMP-9 检测可用于 AMI 的临床诊断且能够在一定程度上反映患者病情。

采用 ROC 曲线分析 CK-MB、cTnT 及 MMP-9 对 AMI 的诊断价值发现, 3 项指标诊断的最佳临界值分别为 CK-MB $>30.56\text{ U/L}$ 、cTnT $>0.46\text{ }\mu\text{g/L}$ 、MMP-9 $>213.27\text{ ng/L}$; 其中以 MMP-9 的诊断灵敏度相对高于 CK-MB 和 cTnT, 但仍存在 15% 漏诊。将研究中 3 项指标联合检测用于诊断 AMI, 其诊断敏感性提高至 100%, 约登指数也有一定提高, 说明 3 项指标联合检测能够提高检验的准确度, 避免漏诊。

4 结 论

AMI 患者血清 CK-MB、cTnT 及 MMP-9 呈高表

达,其水平与患者病情密切相关,联合检测血清 CK-MB、cTnT 及 MMP-9 进行检测有助于提高 AMI 的诊断准确率,避免漏诊的发生。

参考文献

[1] LIEBETRAU C, NEF H M, DOERR O, et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction [J]. Heart, 2014, 100(8): 652-657.

[2] 刘海莲,温志震,王淑红,等.心肌肌钙蛋白 I、超敏-C 反应蛋白和肌酸激酶同工酶联合检测对急性心肌梗死早期诊断的价值 [J].国际检验医学杂志,2014,35(23):3258-3259.

[3] TOKER A, ARIHAS A, YERLIKAYA F H, et al. Serum and saliva levels of ischemia-modified albumin in patients with acute myocardial infarction [J]. J Clin Lab Anal, 2013, 27(2): 99-104.

[4] 王亚蓉,郭壮波,黄丽萍.三种心肌损伤标志物对早期急性心肌梗死的诊断价值 [J].南方医科大学学报,2014,34(9):1347-1350.

[5] 冯勤颖,黄山,陈艳,等. Hi ELISA 法检测动脉粥样硬化破裂标志物 MMP-9、MPO、CD40L 和 t-PA 对急性冠脉综合征的联合应用诊断价值评价 [J]. 贵州医药,2012,36(2):99-102.

[6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会.急性心肌梗死诊断和治疗指南 [J].中华心血管病杂志,2001,29(12):710-725.

[7] 中华医学会心血管疾病学分会.不稳定型心绞痛诊断和治疗建议 [J].中华心血管病杂志,2000,28(7):409-412.

[8] 曾小会,张邑,IMA,H-FABP 联合 CK-MB 在急性心肌梗死中的临床意义 [J].海南医学院学报,2016,22(1):27-29.

[9] 文朝.心肌坏死标志物联合检测在急性心肌梗死早期诊断及鉴别中的意义 [J].中国实验诊断学,2013,17(11):2013-2015.

[10] 彭继仁,葛萱.联合检测和肽素与高敏心肌肌钙蛋白 T 对急性心肌梗死早期诊断的价值 [J].中国循环杂志,2014,29(10):772-775.

[11] 刘欢,李艳,许淑文,等.血清 CK-MB、MYO、cTnI 和血浆 NT-proBNP 联合检测诊断急性心肌梗死的临床价值 [J].海南医学,2015,26(23):3496-3499.

[12] 周阳贞,李艳.急性心肌梗死患者 PCI 手术前后 CRP, NT-proBNP, CK-MB, cTnT 水平测定及临床意义 [J].海南医学院学报,2016,22(13):1357-1360.

[13] 罗奇智,苟秋军,陈凯东,等.超敏肌钙蛋白 T 对于诊断急性心肌梗死及心肌损伤的应用价值 [J].医学综述,2014,20(2):323-325.

[14] 许道营,王爱芹,张秀洲,等.急性心肌梗死患者血清 MMP-9、TIMP-1、hs-CRP 变化及其与心室重构的关系 [J].中国现代医学杂志,2013,23(34):93-97.

[15] 许静莉,张继军.急性心肌梗死患者血清 FKN、MMP-9 及 IL-6 的变化及意义 [J].陕西医学杂志,2014,43(4):434-435.

[16] 宋涛,陈悦,初巍巍,等.MMP-2 和 MMP-9 水平与急性冠脉综合征的相关性临床研究 [J].临床和实验医学杂志,2014,13(5):407-410.

(收稿日期:2018-01-06 修回日期:2018-04-05)

(上接第 2097 页)

[5] 陈明,陈小鹤,陈帆,等.严重创伤 37 例大量输血后凝血功能的变化 [J].中国乡村医药,2016,23(9):7-8.

[6] 江光荣,周炜,罗立.大量输血对严重创伤患者凝血功能的影响 [J].实验与检验医学,2017,35(4):629-630.

[7] WANG H, UMEJIEGO J, ROBINSON R D, et al. A derivation and validation study of an early blood transfusion needs score for severe trauma patients [J]. J Clin Med Res, 2016, 8(8): 591-597.

[8] AFRIDI M T I, SADIQ M, SHEREEN M I, et al. Evaluation of albumin, fibrinogen levels with orthopedics traumatic patients' outcome after massive transfusion in tertiary care hospital at Peshawar [J]. Med Forum Monthly, 2016, 27(5): 2-5.

[9] 洪世仁,陈静,许胜男.大量输血对严重创伤患者的凝血功能影响 [J/CD].临床医药文献电子杂志,2016,38(3):7539-7540.

[10] O'REILLY D J, MORRISON J J, JANSEN J O, et al. Prehospital blood transfusion in the en route management

of severe combat trauma: a matched cohort study. [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 77(2): 114-120.

[11] 黄小燕,唐周舟,吴秋芳.严重创伤患者大量输血时动态监测凝血指标的临床意义 [J].现代医学,2017,18(1):79-82.

[12] CHARBIT J, LAKHAL K, DERAS P, et al. Influence of surgical bleeding on the relationship between admission coagulopathy and risk of massive transfusion: lesson from 704 severe trauma patients [J]. Vox Sanguinis, 2016, 111(2): 151-160.

[13] 杨秀丽.大量输血对严重创伤患者凝血功能的影响 [J].临床研究,2016,24(4):2-3.

[14] 李灿泉,陈美权,张燕,等.大量输血前后患者凝血功能指标表达水平结果分析 [J].检验医学与临床,2015,14(2):45-47.

[15] 陈居根.大量输血对严重创伤患者凝血功能的影响研究 [J].现代诊断与治疗,2016,27(20):3932-3933.

(收稿日期:2018-01-08 修回日期:2018-04-22)