

• 论 著 •

血清心肌型肌酸激酶同工酶活性大于肌酸激酶的病例分析*

田 倩¹, 李 环², 张 越³, 张艳敏^{2,4△}

1. 西安医学院, 陕西西安 710021; 2. 西安市儿童医院心内科, 陕西西安 710003;

3. 西安市儿童医院中心实验室, 陕西西安 710003; 4. 陕西省儿科疾病研究所/

陕西省儿童疾病精准医学重点实验室, 陕西西安 710003

摘要:目的 对血清心肌型肌酸激酶同工酶(CK-MB)活性大于肌酸激酶(CK)的病例进行分析。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 7 月在西安市儿童医院收治的血清 CK-MB 活性大于 CK 的 103 例患儿进行回顾性分析, 103 例患儿按照年龄分为新生儿组 23 例、婴儿组 38 例、幼儿组 24 例、学龄前期组 10 例及学龄期组 8 例。分析 103 例患儿的年龄、性别、疾病谱, 并比较各年龄组 CK、CK-MB 活性和 CK-MB 质量(CK-MB mass)的检测结果。结果 103 例患儿中, 男性 49 例(47.57%), 女性 54 例(52.43%)。新生儿组 CK、CK-MB 活性及 CK-MB mass 的检测结果明显高于其他年龄组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。103 例患儿中呼吸系统疾病 38 例(36.89%), 心血管系统疾病 12 例(11.65%), 传染性疾病 12 例(11.65%), 消化系统疾病 11 例(10.68%), 血液肿瘤系统疾病 10 例(9.71%), 神经系统疾病 8 例(7.77%), 免疫系统疾病 4 例(3.88%), 皮肤感染 2 例(1.94%), 泌尿系统疾病 2 例(1.94%), 原因不明 4 例(3.88%)。疾病谱前 3 位依次为先天性心脏病合并下呼吸道感染、单纯下呼吸道感染及新生儿黄疸。103 例患儿中, CK-MB mass 正常的患儿 80 例。结论 对于血清 CK-MB 活性大于 CK 的患儿, 需要进行 CK-MB mass 检测, 以防误诊。

关键词:肌酸激酶; 心肌型肌酸激酶同工酶; 免疫抑制法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.002

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)14-1671-04

文献标志码:A

Case analysis of serum creatine kinase isoenzyme-MB activity greater than creatine kinase*

TIAN Qian¹, LI Huan², ZHANG Yue³, ZHANG Yanmin^{2,4△}

1. Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 2. Department of Cardiology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China; 3. Central Laboratory, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China; 4. Shaanxi Provincial Institute of Pediatric Diseases/Shaanxi Provincial Key Laboratory of Precision Medicine for Children's Diseases, Xi'an, Shaanxi 710003, China

Abstract: Objective To analyze the case of serum creatine kinase isoenzyme-MB(CK-MB) activity greater than creatine kinase(CK). **Methods** From January 2019 to July 2020, 103 cases of children with serum CK-MB activity greater than CK in Xi'an Children's Hospital were selected for retrospective analysis, and the age, gender and disease spectrum of 103 cases were analyzed. The 103 children were divided into neonatal group ($n=23$), infant group ($n=38$), toddler group ($n=24$), pre-school group ($n=10$) and school-age group ($n=8$) according to age. The results of CK, CK-MB activity and CK-MB mass in different age groups were compared. **Results** 103 children included 49 males(47.57%) and 54 females(52.43%). The CK, CK-MB activity and CK-MB mass in neonatal group were significantly higher than those of other age groups, with statistical significance($P < 0.05$). Among the 103 children, there were 38 cases(36.89%) of respiratory system diseases, 12 cases(11.65%) of cardiovascular system diseases, 12 cases(11.65%) of infectious diseases, 11 cases(10.68%) of digestive system diseases, 10 cases(9.71%) of hematological tumor system diseases, 8 cases(7.77%) of nervous system diseases. There were 4 cases(3.88%) of immune system diseases, 2 cases(1.94%) of skin infection, 2 cases(1.94%) of urinary system diseases and 4 cases(3.88%) of unknown causes. The three most

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81974014)。

作者简介:田倩,女,在读硕士研究生,主要从事儿科学心血管疾病的研究。△ 通信作者, E-mail: ymzh628@126.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20220606.0938.002.html\(2022-06-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20220606.0938.002.html(2022-06-07))

common diseases were congenital heart disease with lower respiratory tract infection, lower respiratory tract infection alone and neonatal jaundice. Among 103 children, 80 cases had normal CK-MB mass. **Conclusion** For children with serum CK-MB activity greater than CK, CK-MB mass should be applied to avoid misdiagnosis.

Key words: creatine kinase; creatine kinase isoenzyme-MB; immunoinhibition method

肌酸激酶(CK)在细胞质和线粒体的能量代谢中起着非常重要的作用,参与细胞内能量转运、三磷酸腺苷再生及肌肉收缩。CK 有 3 种同工酶:骨骼肌型肌酸激酶同工酶(CK-MM)、心肌型肌酸激酶同工酶(CK-MB)、脑型肌酸激酶同工酶(CK-BB)。CK-MM 主要分布于骨骼肌,CK-MB 主要分布于心肌,CK-BB 主要分布于脑组织,在胃肠道、子宫平滑肌、前列腺、肺等组织内也可检测到,健康人血清 CK-BB 水平甚微,甚至测不到。当心肌细胞处于炎症和缺氧状态时,细胞膜通透性即刻增加,CK-MB 由细胞内进入血液,因此 CK-MB 是反映早期心肌损伤的重要指标之一^[1]。但在常规临床检测中会出现血清 CK-MB 活性大于 CK 的情况,即 CK 与 CK-MB 结果倒置。本文对 2019 年 1 月至 2020 年 7 月在西安市儿童医院收治的血清 CK-MB 活性大于 CK 的 103 例患儿进行回顾性分析,旨在总结其临床特点和疾病谱分布,为血清 CK、CK-MB 结果倒置患儿的临床诊断提供科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从中联医院信息大数据系统中选取 2019 年 1 月至 2020 年 7 月在西安市儿童医院收治的血清 CK-MB 活性大于 CK 的 103 例患儿进行回顾性分析。纳入本研究的 103 例患儿中排除标本溶血及数据缺失病例,并且同一患儿多次检测纳入首次检测结果。本研究经过西安市儿童医院伦理委员会同意批准。

1.2 仪器与试剂 采用北京贝克曼 AU 5800 生化分析仪完成 CK、CK-MB 活性检测,项目试剂、质控品及校准品均由北京利德曼生化股份有限公司提供。采用德国罗氏 Cobase E601 电化学发光全自动免疫分析仪完成 CK-MB 质量(CK-MB mass)检测。

1.3 方法

1.3.1 标本采集和处理 使用一次性真空促凝采血管采集所有受试患儿空腹静脉血标本 3 mL,4 h 内在 3 000 r/min 的条件下离心 10 min 分离血清并完成 CK、CK-MB 活性及 CK-MB mass 检测。

1.3.2 检测方法 CK 采用磷酸肌酸底物法进行测试,参考范围:CK 男性<190 U/L,CK 女性<167 U/L。CK-MB 活性检测采用免疫抑制法,参考范围:0~24 U/L。CK-MB mass 采用免疫化学发光法进行测试,参考范围:CK-MB mass<6.22 ng/mL。所有操作严格按照仪器试剂说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组间比较采用 χ^2 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多个组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 103 例患儿一般资料比较 103 例患儿中男性 49 例(47.57%),女性 54 例(52.43%),年龄为 4 d 至 12 岁 11 个月,根据年龄区间将 103 例患儿分为新生儿组(0~<28 d)23 例、婴儿组(28 d~<1 岁)38 例、幼儿组(1~<3 岁)24 例、学龄前期组(3~<6 岁)10 例及学龄期组(≥ 6 岁)8 例,各组间性别分布比较,差异无统计学意义($\chi^2=9.221, P=0.056$)。见表 1。

表 1 103 例患儿一般资料比较[n(%)]			
组别	男性	女性	合计
新生儿组	12(11.65)	11(10.68)	23(22.33)
婴儿组	24(23.30)	14(13.59)	38(36.89)
幼儿组	8(7.77)	16(15.53)	24(23.30)
学龄前期组	2(1.94)	8(7.77)	10(9.71)
学龄期组	3(2.91)	5(4.85)	8(7.77)
合计	49(47.57)	54(52.43)	103(100.00)

2.2 各年龄组血清 CK、CK-MB 活性及 CK-MB mass 检测结果比较 各年龄组 CK、CK-MB 活性、CK-MB mass 比较,差异有统计学意义($H=39.263, 36.867, 50.576, P<0.05$)。组间两两比较,新生儿组 CK、CK-MB 活性及 CK-MB mass 明显高于其他年龄组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 103 例患儿疾病谱的分布特征 103 例患儿中呼吸系统疾病 38 例(36.89%),心血管系统疾病 12 例(11.65%),传染性疾病 12 例(11.65%),消化系统疾病 11 例(10.68%),血液肿瘤系统疾病 10 例(9.71%),神经系统疾病 8 例(7.77%),免疫系统疾病 4 例(3.88%),皮肤感染 2 例(1.94%),泌尿系统疾病 2 例(1.94%),原因不明 4 例(3.88%)。103 例患儿疾病谱分布广泛且无特异性,病例数 ≥ 3 例的疾病谱如下:先天性心脏病合并下呼吸道感染 18 例、单纯下呼吸道感染 10 例、新生儿黄疸 8 例、先天性心脏病 7 例、急性腹泻病 6 例、呼吸道感染合并腹泻病 5 例、白血病 4 例、先天性心脏病合并呼吸道感染及腹泻病 4 例、心肌炎 4 例、川崎病 3 例、嗜血细胞综合征 3 例、头颅血肿 3 例。

103 例患儿中,CK-MB mass 正常的患儿 80 例,提示可能为 CK-MB 活性假性升高。CK-MB mass 升高的患儿 23 例(22.33%),其中新生儿及婴幼儿 22 例,疾病谱分布为先天性心脏病 5 例、先天性心脏病

合并下呼吸道感染 4 例、新生儿黄疸 3 例、坏死性小肠结肠炎 2 例、新生儿肺炎 2 例、肾病综合征 1 例、肝功能异常 1 例、新生儿腹泻病 1 例、心肌炎 1 例、头颅血肿 1 例,原因不明 2 例。

表 2 各年龄组血清 CK、CK-MB 活性及 CK-MB mass 测定结果比较[M(P₂₅,P₇₅)]

组别	n	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	CK-MB mass(ng/mL)
新生儿组	23	818.00(393.00,977.00)	1 191.00(482.00,1 749.00)	6.64(5.41,9.21)
婴儿组	38	138.50(76.75,533.00)	161.00(83.75,788.25)	3.75(2.15,5.70)
幼儿组	24	91.50(48.25,108.25)	103.00(56.50,133.50)	1.48(0.85,2.20)
学龄前期组	10	100.00(66.25,136.00)	151.00(77.50,167.50)	1.20(1.04,1.53)
学龄期组	8	313.50(82.50,493.00)	419.00(110.50,677.50)	1.48(1.21,2.01)
总计	103	126.00(83.00,584.00)	166.00(95.00,831.00)	2.73(1.43,5.68)

3 讨 论

CK、CK-MB 是诊断心肌损伤、急性心肌梗死的重要生物标志物。CK-MB 主要有 3 种检测方法,分别为免疫抑制法、质量法及琼脂糖凝胶电泳法。临床广泛应用的是免疫抑制法。其原理是在试剂中加入特异性的抗 CK-M 亚单位的抗体,抑制 CK-MM 和 CK-MB 中 M 亚单位活性,因健康人血清 CK-BB 水平极微,故测得结果乘以 2 即相当于 CK-MB 活性,而实际上测定的结果是 CK-MB+2CK-BB 活性。当血液中 CK-BB 水平异常增高或存在由 CK-BB 与免疫球蛋白 IgG 或 IgA 形成的大分子复合物巨 CK1,或出现由线粒体衍生的 CK 聚合物巨 CK2 等均可引起 CK-MB 检测活性增高,甚至超过总 CK 活性,出现 CK、CK-MB 结果倒置现象^[2-3]。

CK-MB mass 测定采用基于化学免疫发光技术的双抗体夹心法,以纳米磁微粒为固相载体包被单克隆抗体,以碱性磷酸酶(ALP)抗体为标记物,实现对 CK-MB 的定量分析。质量法有较高的专一性、特异度及灵敏度,能排除 CK-MM、CK-BB 和免疫球蛋白等因素的干扰^[4]。

琼脂糖凝胶电泳法是检测巨 CK 的首选技术。根据相对分子质量的大小及电荷对 CK、巨 CK 进行分离,从阴极到阳极依次为巨 CK2、CK-MM、巨 CK1、CK-MB 和 CK-BB。检测方法较免疫抑制法操作复杂,所需时间更长,且电泳试剂难以购得,临床应用有限。

本研究 103 例患儿中主要为新生儿及婴幼儿。新生儿组 CK-MB 活性明显高于其他年龄组。分析可能的原因如下。(1)生理因素影响。胎儿在母体内以富含 CK-BB 的胎盘供给营养,所以新生儿体内 CK-BB 水平高,造成免疫抑制法测得的 CK-MB 活性升高。(2)脑血屏障因素。CK-BB 主要存在于脑内神经元和星形胶质细胞中。当发生颅脑损伤、中枢神经

系统感染^[5]、缺氧缺血性脑病时,脑细胞膜及血脑屏障的通透性增加,外周血 CK-BB 升高,且 CK-BB 升高的程度与病情轻重呈正相关性^[6]。同时婴幼儿血脑屏障未发育完全,研究发现轮状病毒可通过胃肠道到达血液循环,导致抗原血症,最常累及中枢神经系统(如热性惊厥、癫痫发作、急性脑膜炎等),造成血清 CK-MB 活性升高^[7]。

血清中巨 CK1 和巨 CK2 也可造成血清 CK、CK-MB 活性倒置。巨 CK1 是由 CK-BB 和免疫球蛋白 IgG 或 IgA 形成的免疫复合物,相对分子质量大且不被 M 亚基抗体抑制,造成血清 CK-MB 活性大于 CK。研究发现,巨 CK1 与甲状腺功能减退、自身免疫性疾病、肌炎和心血管疾病等有关,也可出现在健康人^[8-10]。有报道指出,溃疡性结肠炎患儿血清中可出现巨 CK1^[11]。巨 CK2 由线粒体衍生的 CK 聚合物组成,成人的相关报道多见,在肺癌、乳腺癌、肝癌等患者的血清中呈高表达,在预后不良的癌症患者中表达水平更高^[12-13]。

血清 CK-MB 活性大于 CK 的病例研究主要以成人为主,疾病谱分布广泛,如恶性肿瘤、自身免疫系统疾病、白血病、急性脑血管病等^[14-16]。儿童疾病谱以炎症疾病为主,包括小儿肺炎、小儿轮状病毒性肠炎等^[17]。本研究报道显示,103 例患儿疾病谱前 3 位依次为先天性心脏病合并下呼吸道感染、单纯下呼吸道感染及新生儿黄疸。

综上所述,患儿血清 CK-MB 活性大于 CK 可见于多种疾病,采用免疫抑制法测定 CK-MB 活性易受年龄、血清 CK-BB 及巨 CK 等因素的影响,存在 CK-MB 活性假性增高现象。因此,这类患儿需进行 CK-MB mass 检测来明确 CK-MB 的真实水平,必要时需结合琼脂糖凝胶电泳法排除血清 CK-BB、巨 CK 的干扰,以防误诊。

参考文献

[1] 陈闻达,李懿晔,朱晶,等. 免疫抑制法检测肌酸激酶同工酶 MB 临床应用评价[J]. 临床检验杂志,2021,39(2):86-89.

[2] 庞丹凤,冯献光,林芝锋,等. CK-MB/CK 比值倒置 56 例 CK-MB 质量检测结果分析[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(10):59-60.

[3] 闫焱,姜林娣. 巨肌酸激酶引起肌酸激酶-MB 活性大于总肌酸激酶 1 例报告[J]. 中国临床医学,2018,25(1):152-153.

[4] 李硕,李成华,靳温. 血清肌酸激酶同工酶质量联合活性检测在诊断急性心肌梗死的应用价值[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(1):48-50.

[5] 李慧娟,赵志华,石丰月,等. 脑脊液 CK-BB、ADA 和 IgM 在脑膜炎患者中的表达及意义[J]. 实验与检验医学,2019,37(3):447-449.

[6] 吕为萍,李建友,王洁,等. 新生儿缺氧缺血性脑病血清肌酸激酶及其同工酶动态变化的临床研究[J]. 中国实用儿科杂志,2007,11(1):28-30.

[7] ZHENG J B,ZHENG H Q,GUPTA R K,et al. Interrelationship of rotavirus infection and creatine kinase-MB isoenzyme levels in children hospitalized with acute gastroenteritis in Guangzhou,China,2012-2015[J]. Sci Rep,2017,7(1):7674.

[8] BODENSTEINER J B. Macro creatine kinase type 1: a cause of spuriously elevated serum creatine kinase associated with leukoencephalopathy in a child[J]. J Child Neurol,2014,29(7):973-976.

[9] RISHARD A,MICHAEL O,SHIVANANDA N,et al. A case of spuriously high CK-MB: contemplate beyond cardiac[J]. Australas Med J,2017,10(10):890-893.

[10] ZHANG L,HAN F J,LIU X,et al. Macro creatine kinase in an asymptomatic patient: a case report[J]. Clin Chem Lab Med,2020,59(2):61-64.

[11] HOFFMANN K M,GRILLITSCH M,DEUTSCHMANN A,et al. Serum macromolecular creatine kinase type 1 as a diagnostic clue in inflammatory bowel disease[J]. Eur J Pediatr,2013,172(5):699-701.

[12] 张宁宁,陆伟. 肿瘤患者血清线粒体肌酸激酶水平变化及其诊断意义研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(4):445-448.

[13] SCHATTNER A,DUBIN I. Significance of macro creatine kinase in admitted patients[J]. Eur J Intern Med,2018,51(1):14-15.

[14] 朱莉,邓飞. 185 例肌酸激酶同工酶异常结果分析[J]. 青海医药杂志,2013,43(3):49-50.

[15] 王洋,田佳勋,余宪,等. 恶性肿瘤患者血清肌酸激酶同工酶高于肌酸激酶原因分析[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(5):676-677.

[16] 肖春梅,郭东,李富荣. 60 例肌酸激酶、肌酸激酶同工酶结果倒置与临床疾病关系分析[J]. 宁夏医科大学学报,2020,42(12):1271-1274.

[17] 朱文秀,杨桂英. 血清肌酸激酶同工酶活性大于肌酸激酶的病例分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(1):104-105.

(收稿日期:2021-08-17 修回日期:2022-05-30)

(上接第 1670 页)

[22] KOH Y W,SHIN S J,PARK C,et al. Absolute monocyte count predicts overall survival in mantle cell lymphomas: correlation with tumour-associated macrophages[J]. Hematol Oncol,2014,32(4):178-186.

[23] 张爱岐,金时,曹守波,等. 淋巴细胞/单核细胞比值对恶性肿瘤患者预后评估的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2017,31(2):188-192.

[24] PELIZZARO F,SARTORI A,IMONDI A,et al. Prognostic role of platelets-to lymphocytes ratio (PLR) and neutrophils-to-lymphocytes ratio(NLR) in hepatocellular carcinoma patients[J]. Digest Liver Dis,2021,53(1):32-33.

[25] LALOSEVIC M S,MARKOVIC A P,STANKOVIC S,et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR),platelet-to-lymphocyte ratio(PLR),

and mean platelet volume(MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer[J]. Dis Markers,2019,17(1):6036979.

[26] TRINH H,DZUL S P,HYDER J,et al. Prognostic value of changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) for patients with cervical cancer undergoing definitive chemoradiotherapy(dCRT)[J]. Clin Chim Acta,2020,510(1):711-716.

[27] DIEM S,SCHMID S,KRAPF M,et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio(NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio(PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) treated with nivolumab[J]. Lung Cancer,2017,111(1):176-181.

(收稿日期:2021-12-20 修回日期:2022-05-30)