

血浆心肌细胞损伤标志物检测急性心肌梗死患者心肌损伤的临床研究

赵若愚 鲍逸民 杨永青

【摘要】目的 探讨血浆心肌细胞损伤标志物在检测急性心肌梗死(AMI)患者心肌损伤中的价值。**方法** 采用放射免疫分析法测定184例AMI患者和60名健康体检者(正常对照组)血浆心肌肌钙蛋白I(CTnI)、TNF- α 、高敏C反应蛋白(hs-CRP)和 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平,并进行比较性分析。同时测定它们诊断AMI的特异性、阳性、阴性预测值、准确率以及入院后3、6、9h时的灵敏度。**结果** 184例AMI患者血浆CTnI、TNF- α 、hs-CRP和 β_2 -MG水平较正常对照组均显著升高($t_{CTnI}=6.384, P<0.001$; $t_{TNF-\alpha}=2.136, P<0.05$; $t_{hs-CRP}=5.109, P<0.001$; $t_{\beta_2-MG}=3.185, P<0.01$),以血浆CTnI和hs-CRP水平升高最为显著。血浆CTnI、TNF- α 、hs-CRP和 β_2 -MG水平对AMI患者诊断的特异性分别为96.67%、51.67%、65.00%和48.33%。入院后3、6和9h时对AMI患者诊断的灵敏度:血浆CTnI分别为21.74%、92.93%和98.37%;血浆TNF- α 分别为17.93%、65.76%和69.02%;血浆hs-CRP分别为16.30%、78.26%和79.89%;血浆 β_2 -MG分别为21.20%、69.57%和74.46%;以血浆CTnI为最高。阳性、阴性预测值和有效率亦以血浆CTnI为最高,分别为89.67%、88.33%、89.24%。**结论** 心肌细胞损伤标志物CTnI不仅是早期诊断AMI的有效指标,而且具有治疗随访的临床价值。

【关键词】 心肌梗死;肌钙蛋白I;肿瘤坏死因子 α ; β_2 微球蛋白;C反应蛋白质;放射免疫测定

The clinical study of plasma myocardial cell damage markers in detecting myocardial injury patients with acute myocardial infraction Zhao Ruoyu*, Bao Yimin, Yang Yongqing. *Department of Emergency, Suzhou Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China

Corresponding author: Yang Yongqing, Email: yangyongqing2009@163.com

【Abstract】 Objective To explore the value of plasma myocardial cell damage markers in detecting myocardial injury patients with acute myocardial infraction(AMI). **Methods** The plasma cardiac troponin I(CTnI), TNF- α , high sensitive C-reaction protein(hs-CRP) and β_2 -microglobulin(β_2 -MG) levels in 184 patients with AMI and 60 controls were determined by radioimmunoassay, and then the comparative analysis were carried on. The positive and negative predictive value, the specificity, the effective rate and the sensitivity of these myocardial cell damage markers at 3 h, 6 h, 9 h after admission to the hospital were determined. **Results** The plasma CTnI, TNF- α , hs-CRP and β_2 -MG levels in 184 patients with AMI were significantly higher than those in 60 controls ($t_{CTnI}=6.384, P<0.001$; $t_{TNF-\alpha}=2.136, P<0.05$; $t_{hs-CRP}=5.109, P<0.001$; $t_{\beta_2-MG}=3.185, P<0.01$). The plasma CTnI and hs-CRP levels increased significantly. The specificity of plasma CTnI, TNF- α , hs-CRP and β_2 -MG were 96.67%, 51.67%, 65.00% and 48.33% respectively in the diagnosis of AMI patients. The sensitivity of these myocardial cell damage markers in the diagnosis of AMI patients at 3 h, 6 h and 9 h after admission were showed as follows: the plasma CTnI were 21.74%, 92.93% and 98.37% respectively; the plasma TNF- α were 17.93%, 65.76% and 69.02% respectively; the plasma hs-CRP were 16.30%, 78.26% and 79.89% respectively, and the plasma β_2 -MG were 21.20%, 69.57% and 74.46% respectively, and the sensitivity of plasma CTnI was the highest. The positive, negative predict value and effective rate of plasma CTnI were the highest also, and they were 89.67%, 88.33%, 89.24% respectively. **Conclusion** The plasma CTnI levels of myocardial cell damage markers was a valuable index in the early diagnosis of AMI, and had clinical value in treatment following.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.04.007

作者单位: 215002 苏州, 南京医科大学附属苏州市立医院本部急诊科(赵若愚, 鲍逸民), 核医学科(杨永青)

通信作者: 杨永青(Email: yangyongqing2009@163.com)

【Key words】 Myocardial infraction; Troponin I; Tumor necrosis factor- α ; beta 2-microglobulin; C-reaction protein; Radioimmunoassay

随着人们生活水平的不断提高,未来20年,亚洲国家面临着心血管疾病的严重威胁,其主要危险因素是高血压、糖尿病、高胆固醇血症和高尿酸血症等。心肌细胞损伤标志物的发展,促使酶活性测定被蛋白质水平测定所替代,从而大大提高了对急性心肌梗死(acute myocardial infraction, AMI)早期诊断的灵敏度、特异度和准确率。血浆心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, CTnI)是近年来发展起来的一种高特异、高灵敏反映心肌损伤的血清标志物,已取代心肌酶谱,广泛用于心肌梗死、心绞痛的诊断和鉴别诊断中^[1]。TNF- α 的释放将导致细胞因子的平衡失调,造成血管内皮功能的异常,促进凝血,加速动脉硬化的形成,以致发生 AMI^[2]。高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reaction protein, hs-CRP)不仅参与内皮损伤的动脉粥样硬化的病理生理作用,还能促进动脉粥样硬化的形成,亦是斑块不稳定的原因和预测 AMI、心脏猝死的独立危险指标^[3]。 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)是 AMI 时血液供应障碍的敏感指标,并导致肾小球滤过率增加。为此,本研究进行了 CTnI、TNF- α 、hs-CRP 和 β_2 -MG 水平的测定。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2005 年 2 月至 2012 年 8 月在我院急诊科和心内科、心胸外科住院确诊的 AMI 患者 184 例,其中非 ST 波段抬高心肌梗死和 ST 抬高心肌梗死患者各 92 例,年龄 65~86 岁,平均(75.0 \pm 10.6)岁。184 例 AMI 患者符合世界卫生组织对 AMI 的诊断标准,既往无心、肝、肾功能不全、甲状腺、骨骼肌、肾脏等疾病。正常对照组为 60 名我院体检中心同期健康体检者,其中男、女各 30 名,排除心、肝、肾和甲状腺等重要脏器疾患,年龄 45~76 岁,平均(51.3 \pm 8.6)岁,184 例 AMI 患者和 60 名正常对照组年龄($t=2.121$, $P>0.05$)、性别($t=2.341$, $P>0.05$)和身高($t=2.236$, $P>0.05$)的差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血样采集

全部患者于入院时采肘静脉全血 5 ml,正常对

照组于第 2 日清晨空腹 12 h 以上采肘静脉全血 5 ml,立即注入含有 40 ml 10%二乙胺四乙酸二钠和 40 ml 抑肽酶的试管中,混匀,4 $^{\circ}$ C 下 10 000 r/min(离心半径 8.3 cm),分离血浆,当日检测或贮藏于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱内,1 个月内测试完毕。

1.2.2 血样测定

CTnI、hs-CRP、TNF- α 和 β_2 -MG 水平采用放射免疫分析测定,并测定了 184 例 AMI 患者心肌损伤标志物的特异度、阴性、阳性预测值、准确率和入院后 3、6 和 9 h 时的灵敏度。药盒分别由中国原子能科学研究所和北京北方生物技术研究所提供,仪器为美国 Beckman-coulter 公司 ultra-16 全自动放射免疫 γ 计数器(四参数拟合)。批内变异系数为 4.8%,批间变异系数为 9.7%。

1.3 随访

184 例患者中,100 例患者随访 3 个月,84 例患者失去随访。

1.4 统计学方法

全部数据采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析,数据以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

184 例 AMI 患者的血浆 CTnI、TNF- α 、hs-CRP 和 β_2 -MG 水平均较正常对照组显著升高,以血浆 CTnI 和 hs-CRP 升高最为显著(表 1)。由表 2 可见,AMI 患者心肌细胞损伤标志物的特异度、灵敏度、阴性预测值、阳性预测值和准确率亦以 CTnI 为最高,其次为 hs-CRP、TNF- α 和 β_2 -MG。

100 例随访患者中,63 例出院后持续好转,19 例治疗无效死亡,18 例在随访期间因再发心肌梗死治疗无效死亡。63 例治疗好转的 AMI 患者 3 个月后的血浆 CTnI 为 (0.054 \pm 0.023) ng/ml,较治疗前[(0.091 \pm 0.029) ng/ml]显著降低,但仍较正常对照组高 ($t=3.347$, $P<0.01$),血浆 β_2 -MG<5.2 μ g/L [(3.86 \pm 0.58) μ g/L],较治疗前[(6.07 \pm 1.76) μ g/L]显著降低 ($t=2.204$, $P<0.05$);而另外 37 例经抢救无效死亡的 AMI 患者中,18 例因再发心肌梗死治疗无效而死亡的患者血浆 β_2 -MG>5.2 μ g/L[(9.06 \pm

表 1 184 例 AMI 患者和 60 名健康体检者血浆心肌细胞损伤标志物水平($\bar{x}\pm s$)

Table 1 The plasma myocardial cell damage markers levels in 184 patients with acute myocardial infraction and 60 healthy controls($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CTnI(ng/ml)	TNF- α (pg/ml)	hs-CRP(mg/L)	β_2 -MG(μ g/L)
正常对照组	60	0.011 \pm 0.007	5.96 \pm 0.97	6.25 \pm 1.48	2.44 \pm 0.46
AMI 患者组	184	0.091 \pm 0.029	11.76 \pm 1.58	29.01 \pm 4.82	6.03 \pm 1.84
<i>t</i> 值		6.384	2.136	5.109	3.185
<i>P</i> 值		<0.001	<0.05	<0.001	<0.01

注:表中,AMI:急性心肌梗死;CTnI:心肌肌钙蛋白 I;hs-CRP:高敏 C 反应蛋白; β_2 -MG: β_2 微球蛋白。

表 2 184 例 AMI 患者血浆心肌细胞损伤标志物的特异度、阴性预测值、灵敏度、阳性预测值和准确率(%)

Table 2 The specificity, negative predictive value, sensitivity, positive predictive value and efficiency levels of myocardial cell damage markers in 184 patients with acute myocardial infraction(%)

心肌细胞损伤标志物	特异度	阴性预测值	灵敏度			阳性预测值	准确率
			3 h	6 h	9 h		
CTnI	96.67	88.33	21.74	92.93	98.37	89.67	89.24
TNF- α	51.67	51.67	17.93	65.76	69.02	64.67	61.48
hs-CRP	65.00	55.00	16.30	78.26	79.89	75.00	70.08
β_2 -MG	48.33	43.33	21.20	69.57	74.46	49.46	47.95

注:表中,CTnI:心肌肌钙蛋白 I;hs-CRP:高敏 C 反应蛋白; β_2 -MG: β_2 微球蛋白。

1.92) μ g/L], 较治疗前[(6.13 \pm 1.86) μ g/L] 显著升高($t=2.308, P<0.05$), 并因再次发生心肌梗死而死亡。

3 讨论

2003 年 2 月, 美国食品药品监督管理局已批准心肌细胞损伤标志物测定作为早期诊断 AMI 的指标, 并用于对低危患者辅助排除 AMI。欧美和加拿大者还进行了各种治疗方法的大量临床研究^[4]。

近年来临床心血管研究表明, CTnI 能高度特异和灵敏地反映心肌损伤和坏死程度, 与 AMI 的梗死范围及预后密切相关, CTnI 的升高是动脉硬化和血栓形成等心脑血管病的独立危险因素。本研究中, 184 例 AMI 患者血浆 CTnI 水平为 (0.091 \pm 0.029) ng/ml, 较正常对照组 [(0.011 \pm 0.007) ng/ml] 显著升高($t=6.384, P<0.001$)。这是因为 CTnI 具有如下特点: ①AMI 发生后, 血中 CTnI 很快出现并很快释放至血液中, 4~6 h 即可检测到, 从而可作为 AMI 患者早期诊断的指标之一; ②灵敏度高, 心肌轻微损伤时, 血液中 CTnI 水平即明显升高; ③特异度高, CTnI 和骨骼肌肌钙蛋白 I 同源性很低, 因此特异度更高; ④在血液中持续时间长,

AMI 发生后 CTnI 很快释放至血液中, 4~6 h 开始升高, 18~24 h 达到高峰, 7 d 内能够维持较高的水平, 易于诊断^[5]。本研究结果表明, CTnI 的特异度为 96.67%, 在 4 种心肌细胞损伤标志物中最高; AMI 患者发病后, CTnI 的灵敏度从 3 h 的 21.74% 升高至 6 h 的 92.93% 和 9 h 的 98.37%, 便于急诊科医师的诊断和抢救。本研究随访了 63 例治疗后好转直至出院的 AMI 患者, 发现他们的血浆 CTnI 水平较治疗前显著降低, 为 (0.054 \pm 0.023) ng/ml ($t=2.236, P<0.05$), 但仍较正常对照组高 ($t=3.347, P<0.01$), 从而表明, 血浆 CTnI 水平不仅可以作为早期诊断 AMI 的指标 (欧洲心脏病学会和美国心脏病学会建立的指南中建议, 使用 CTnI 或肌钙蛋白 T 作为对冠心病特别是 AMI

患者早期诊断和危险分层的首选心肌损伤标志物, 特别适宜于非 ST 波段抬高的急性冠状动脉综合征而缺乏心肌梗死生化依据时的早期诊断), 而且可以进行 AMI 治疗后溶栓治疗效果的判定、心肌缺血损伤面积的估计和心脏手术后的随访和心血管疾病发生的预测^[6-9]。

TNF- α 是主要的致炎因子, 是心肌细胞损伤的标志物之一。Ritter 等^[10]报道, 心脏缺血可诱导炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-17 等表达增加。为此, 184 例 AMI 患者血浆 TNF- α 水平显著比正常对照组高 ($t_{TNF-\alpha}=2.136, P<0.05$)。这提示血浆 TNF- α 水平的升高在心脏梗死的发生中起重要作用, TNF- α 释放过多, 将导致细胞因子的平衡失调, 并参与机体的免疫病理损伤, 而且 TNF- α 作为趋化因子, 可激活循环中的白细胞, 使激活的白细胞聚集、黏附、移行到病变区, 增强内皮细胞黏附分子的表达, 从而促进内皮细胞与细胞的黏附、聚集, 进而导致一系列病理生理改变, 包括阻塞微小血管、促进血栓形成、加重局部缺血缺氧、使梗死面积扩大等。

hs-CRP 是急性反应时相蛋白之一, 是炎症或

心肌细胞损伤的标志物。正常人体内含量极微,在心肌组织损伤的情况下,hs-CRP水平可升高100倍以上。Ritter等^[10]报道,高水平的hs-CRP可使卒中危险性增加2倍、心肌梗死增加3倍、周围血管疾病增加4倍,并独立于肥胖、高血压和吸烟等危险因素,血浆hs-CRP水平升高与AMI患者病死率增高密切相关,是灵敏的心血管疾病预测因子。hs-CRP与冠心病AMI关系密切的原因如下:①炎症是冠心病AMI发生与发展的机制之一;②hs-CRP参与冠心病AMI心肌细胞损伤的过程。有学者证实,hs-CRP可能与脂蛋白结合,由经典途径激活补体系统,产生大量终末攻击复合物和蛋白,造成血管内膜受损。hs-CRP水平的高低与冠状动脉病变的严重程度相关,这是因为血液中hs-CRP是表达冠状动脉硬化症状的灵敏和可靠的指标,是独立于血脂、血糖、血压和性别的一种冠心病AMI危险因子^[11-12]。hs-CRP可促进TNF- α 的合成和核转录因子 κ B的激活,两者均可诱导细胞凋亡的发生,而且hs-CRP水平的升高是斑块不稳定的原因和预测AMI、卒中、外周动脉疾病、心肌梗死的独立危险指标^[13]。

β_2 -MG在AMI发病机理中的作用可能是 β_2 -MG与其他大分子物质形成复合物,循环中的 β_2 -MG免疫球蛋白G复合物可被某些器官和心脏(包括心内膜)所截留,并引发心肌细胞的自身免疫损害,使心肌细胞损伤进一步加重^[14],最终使得冠状动脉痉挛,导致心肌缺血、梗死。本研究中,184例AMI患者的血浆 β_2 -MG水平较正常对照组显著升高($t_{\beta_2-MG}=3.185$ 、 $P<0.01$),随访的37例经抢救无效死亡的AMI患者中,18例AMI患者血浆 β_2 -MG $>5.2\mu\text{g/L}$ [(9.06 ± 1.92) $\mu\text{g/L}$],较治疗前[(6.13 ± 1.86) $\mu\text{g/L}$]显著升高($t=2.308$, $P<0.05$),再次发生了心肌梗死。63例治疗后好转直至出院的AMI患者血浆 β_2 -MG均 $<5.2\mu\text{g/L}$ [(3.86 ± 0.58) $\mu\text{g/L}$],较治疗前[(6.07 ± 1.76) $\mu\text{g/L}$]显著降低($t=2.204$, $P<0.05$)。总之,正常人 β_2 -MG的合成和释放速度非常恒定,AMI患者病情越重,血清 β_2 -MG水平也会越高。 β_2 -MG水平升高导致血管内膜损伤、血小板聚集和血管痉挛,三者的相互作用导致AMI的发生^[15]。

本研究结果显示,AMI发生时,血浆CTnI、TNF- α 、hs-CRP和 β_2 -MG水平均较正常人升高,以血浆CTnI水平对AMI诊断的特异度、灵敏度及阳性、阴性预测值和有效率为最高。因此,我们认

为血浆CTnI不仅是早期诊断AMI的最佳指标,而且是AMI预后随访的最佳佐证。

参 考 文 献

- [1] Thielmann M, Massoudy P, Neuhäuser M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery[J]. Chest, 2005, 128(5): 3526-3536.
- [2] Perry BC, Soltys D, Toledo AH, et al. Tumor necrosis factor- α in liver ischemia/reperfusion injury[J]. J Invest Surg, 2011, 24(4): 178-188.
- [3] Scrutinio D, Passantino A, Di Serio F, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular events and myocardial damage after vascular surgery[J]. J Vasc Surg, 2011, 54(2): 474-479.
- [4] Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. The search for a biomarker of cardiac ischemia[J]. Clin Chem, 2003, 49(4): 537-539.
- [5] 赵保健. 心肌肌钙蛋白I的临床应用及检测方法进展[J]. 国外医学放射医学核医学分册, 2003, 27(5): 212-213.
- [6] Christenson RH, Philips D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: more than just a name[J]. Pathology, 2011, 43(3): 213-219.
- [7] Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care[J]. Eur Heart J, 2010, 31(18): 2197-2204.
- [8] Dixon SR, Grines CL, O'Neill WW. The year in interventional cardiology[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(20): 2272-2286.
- [9] Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care[J]. Eur Heart J, 2010, 31(18): 2197-2204.
- [10] Ritter LS, Orozco JA, Coull BM, et al. Leukocyte accumulation and hemodynamic changes in the cerebral microcirculation during early reperfusion after stroke[J]. Stroke, 2000, 31(5): 1153-1161.
- [11] Monteiro CM, Pinheiro LF, Izar MC, et al. Highly sensitive C-reactive protein and male gender are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome and an acute coronary event[J]. Braz J Med Biol Res, 2010, 43(3): 297-302.
- [12] Retterstol L, Eikvar L, Berg K. A twin study of C-Reactive Protein compared to other risk factors for coronary heart disease [J]. Atherosclerosis, 2003, 169(2): 279-282.
- [13] Engström G, Lind P, Hedblad B, et al. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men[J]. Circulation, 2002, 105(22): 2632-2637.
- [14] Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes [J]. Emerg Med J, 2004, 21(1): 29-34.
- [15] 王健英, 赵军, 李新东, 等. 肾脏病患者血、尿 β_2 -微球蛋白浓度与肾脏病理变化的关系研究[J]. 中国临床实用医学, 2009, 3(5): 18-19.

(收稿日期: 2013-09-18)