

· 临床检验研究论著 ·

血清 NT-proBNP、cTnT 和肌红蛋白联合检测在急性心肌梗死诊断中的临床意义

杜立树, 平龙玉, 张曼俐

(绵阳市中医医院检验科, 四川绵阳 621000)

摘要:目的 探讨血清心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、血浆氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)和肌红蛋白(Myo)联合检测在急性心肌梗死(AMI)诊断中的临床价值。方法 选择以急性胸痛为主要症状的患者 440 例,将其分为 AMI 组和非 AMI 组,将 220 例健康者作为对照组。采用 BECKMAN COULTER Access 2 全自动微粒子化学发光免疫分析仪检测其血清 NT-proBNP、cTnT 及 Myo 浓度。结果 AMI 组患者血清 NT-proBNP、cTnT 和 Myo 浓度分别为 $(3\ 546.12 \pm 220.95)$ pg/mL、 (0.13 ± 0.02) μ g/L 和 (88.12 ± 14.27) μ g/L,显著高于非 AMI 组和对照组($P < 0.05$)。NT-proBNP、cTnT 和 Myo 检测的受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)分别为 0.809、0.851 和 0.749,cTnT 检测的 ROC 曲线 AUC 显著高于 Myo($P < 0.05$)。NT-proBNP、cTnT 及 Myo 联合检测的敏感性、特异性及诊断符合率分别为 0.957、0.950 及 0.948,显著高于 2 种指标的联合检测($P < 0.05$)。结论 血清 NT-proBNP、cTnT 和 Myo 联合检测能有效提高 AMI 诊断的敏感性、特异性及诊断符合率。

关键词:心肌梗死; 肌红蛋白; 肌钙蛋白 T; 利钠肽, 脑; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)09-1134-03

Clinical significance of combined detection of serum NT-proBNP, cTnT and myoglobin in acute myocardial infarction diagnosis

Du Lishu, Ping Longyu, Zhang Manli

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of combined detection of serum cardiac troponin T(cTnT), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) and myoglobin(Myo) in acute myocardial infarction diagnosis. Methods 440 patients with main symptoms of acute chest pain were enrolled and divided into AMI group and non-AMI group, and 220 healthy people were served as the control group. BECKMAN COULTER Access 2 automated chemiluminescent microparticle immunoassay analyzer was employed to detect their serum NT-proBNP, cTnT and Myo concentrations. Results The serum concentrations of NT-proBNP, cTnT and Myo of patients with AMI were $(3\ 546.12 \pm 220.95)$ pg/mL, (0.13 ± 0.02) μ g/L and (88.12 ± 14.27) μ g/L, respectively, which were significantly higher than those in non-AMI group and the control group($P < 0.05$). Areas under the curve (AUC) of receiver operator characteristic(ROC) of NT-proBNP, cTnT and Myo detection were 0.809, 0.851 and 0.749, respectively, and the ROC curve AUC of cTnT detection was markedly higher than that of Myo($P < 0.05$). The sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of combined detection of NT-proBNP, cTnT and Myo were 0.957, 0.950 and 0.948, respectively, which was significantly higher than those in combined detection of any two kinds of indicators($P < 0.05$). Conclusion Combined detection of serum NT-proBNP, cTnT and Myo can improve the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy in AMI diagnosis.

Key words: myocardial infarction; myoglobin; troponin T; natriuretic peptide, brain; diagnosis

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是一种心血管疾病,其起病急,病死率高,严重危害人类健康。AMI 的早期诊断对降低病死率和改善预后具有重要意义^[1]。血清学诊断,尤其是心肌损伤标志物的检测,凭借其较高的特异性及敏感性,在 AMI 的早期诊断中发挥了重要的作用^[2]。心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)、血浆氨基末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)和肌红蛋白(myoglobin, Myo)是近年来新发现的 3 种重要心肌损伤标志物,目前已成为 AMI 早期诊断的重要辅助指标^[3]。本研究对 440 例急性胸痛患者进行 NT-proBNP、cTnT 和 Myo 三者联合检测,探讨三者联合检测的诊断符合率,以期对 AMI 患者的早期诊断提供理论参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2000 年 1 月至 2013 年 12 月本院收治的以急性胸痛为主要症状的患者 440 例,其中,男 297 例,女 143 例;年龄 47~82 岁,中位(70.15±12.65)岁;排除近期有

过感染、痛风、脑梗死、血液肿瘤、肝胆疾病、外科手术、肾功能不全、充血性心力衰竭及血液透析弥漫性血管内凝血患者。根据 WHO、国际心脏病协会有关 AMI 诊断标准,将其分为 AMI 组和非 AMI 组,AMI 组 220 例,其中,男 148 例,女 72 例;年龄 49~82 岁,中位(70.48±12.23)岁。非 AMI 组 220 例,其中,男 149 例,女 71 例;年龄 47~80 岁,中位(70.02±12.91)岁。选择同期于本院体检的健康者 220 例为对照组,其中,男 150 例,女 70 例;年龄 46~83 岁,中位(70.16±12.67)岁。三组在年龄、性别构成、年龄等方面的差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法 上述受检者于急性胸痛发病后 0.5、1.0、2.0 和 3.0 h 采集患者静脉血 4 mL 置于真空离心管中,室温下放置 30 min,4 000 r/min 离心 5~10 min,分离血清,将血清置于 -20 ℃ 保存。采用 BECKMAN COULTER Access 2 全自动微粒子化学发光免疫分析仪(美国 Beckman Coulter 公司)检测 NT-proBNP、cTnT 及 Myo 浓度。上述检测严格按仪器使用

操作规程进行,检测试剂为该仪器原装配套定标液、质控液。每个指标的检测值为 4 个时间点检测的平均值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验。通过绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC) 曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC) 获得各检测方法的特异性、敏感性和准确性,AUC 显著检验采用单一变量的 Z 值比较,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 NT-proBNP、cTnT 和 Myo 水平比较 AMI 组患者血清 NT-proBNP、cTnT 和 Myo 浓度分别为 $(3\ 546.12 \pm 220.95)$ pg/mL、 (0.13 ± 0.02) μ g/L 和 (88.12 ± 14.27) μ g/L,显著高于非 AMI 组和对照组 ($P < 0.05$),非 AMI 组患者血清 NT-proBNP、cTnT 和 Myo 略高于对照组,但两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组患者 NT-proBNP、cTnT 和 Myo 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-proBNP(pg/mL)	cTnT(μ g/L)	Myo(μ g/L)
AMI 组	220	3 546.12±220.95*	0.13±0.02*	88.12±14.27*
非 AMI 组	220	157.46±58.63	0.02±0.00	57.40±16.28
对照组	220	121.44±39.07	0.00±0.00	47.06±11.23

*: $P < 0.05$, 与对照组及非 AMI 组比较。

2.2 NT-proBNP、cTnT 和 Myo 指标的 ROC 曲线及 AUC 值比较 NT-proBNP、cTnT 和 Myo 检测的 ROC AUC 分别为 0.809、0.851 和 0.749,cTnT 检测的 ROC 曲线 AUC 显著高于 Myo ($P < 0.05$),而 cTnT 与 NT-proBNP、NT-proBNP 与 Myo 联合检测的 ROC 曲线 AUC 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 NT-proBNP、cTnT、Myo 单独或联合检测的敏感性、特异性和准确性比较 NT-proBNP、cTnT 及 Myo 联合检测的敏感性为 0.957,显著高于 cTnT 与 Myo 联合检测的敏感性 ($P < 0.05$);三者联合检测的特异性为 0.950,显著高于 NT-proBNP 与 Myo 联合检测的特异性 ($P < 0.05$);三者联合检测的诊断符合率为 0.948,显著高于 NT-proBNP 与 cTnT 联合检测的诊断符合率 ($P < 0.05$),NT-proBNP、cTnT 及 Myo 三者联合检测的敏感性、特异性和诊断符合率在各检测组合中均为最高,见表 2。

表 2 NT-proBNP、cTnT、Myo 单独或联合检测的敏感性、特异性及诊断符合率 (%)

检测组合	敏感性	特异性	诊断符合率
NT-proBNP 单独	0.811	0.765	0.808
cTnT 单独	0.794	0.796	0.833
Myo 单独	0.703	0.722	0.702
NT-proBNP、cTnT 联合	0.791	0.843	0.906
NT-proBNP、Myo 联合	0.850	0.816	0.877
cTnT、Myo 联合	0.894	0.821	0.895
NT-proBNP、cTnT、Myo 联合	0.957	0.950	0.948

3 讨 论

AMI 是一种严重危害人类健康的心血管疾病,早期诊断至关重要。心电图检查是以往 AMI 诊断最常用的方法。然而对于无典型心电图改变的 AMI 疑似患者,该检查并不能有效对其进行早期诊断。近年来,AMI 的诊断标准有了“划时代的变革”,血清学诊断凭借其敏感性及特异性成为 AMI 早期诊断

的重要手段^[4]。

NT-proBNP 是由心肌细胞合成、分泌的一种心肌损伤标志物。近年来有研究发现,NT-proBNP 参与 AMI 早期血流改变、心肌缺血等病理过程。Hama 等^[5] 研究发现,AMI 发病后心肌缺血可导致 NT-proBNP 水平升高。李雪梅等^[6] 研究认为,NT-proBNP 升高是反映 AMI 心肌缺血的敏感指标,可能是 AMI 的早期预警信号,其水平的升高可作为 AMI 的早期诊断指标。本研究发现,AMI 组患者 NT-proBNP 水平显著高于非 AMI 组和对照组,非 AMI 组和对照组间差异无统计学意义,NT-proBNP 检测的 ROC AUC 值达 0.809,表明利用 NT-proBNP 诊断 AMI 具有较高的准确性,其可作为 AMI 的早期预警指标。

cTnT 是肌钙蛋白复合体的 T 亚单位,AMI 患者发病时心肌细胞坏死,细肌丝降解,结合的 cTnT 释放,血中 cTnT 显著升高,高水平 cTnT 与严重心肌缺血、坏死以及心功能降低密切相关,其检测特异性、敏感性高,对早期干预和预后判断都有十分重要的临床价值^[7]。cTnT 已被欧洲和美国心脏病学会作为诊断 AMI 急性发病的“金标准”^[8]。本研究发现,AMI 组患者 cTnT 水平显著高于非 AMI 组和对照组,cTnT 检测 ROC AUC 值达 0.851,提示 cTnT 可准确反映 AMI 和非 AMI 患者间的差异,且具有较高的准确性,可作为 AMI 早期诊断的重要指标,这与桑圣刚等^[8] 的研究一致。

Myo 是存在于心肌和骨骼肌中一种非酶类蛋白,是心肌损伤诊断,而非特异性的第一个非酶类蛋白诊断指标,目前已成为冠状动脉再通后再梗死快速检测的标志物^[9]。梁继伟等^[10] 采用化学发光法检测 Myo,发现 AMI 组患者 Myo 水平显著高于对照组,Myo 可做为 AMI 早期诊断的指标之一。本研究发现,AMI 组患者 Myo 水平显著高于非 AMI 组和对照组,Myo 检测的 ROC AUC 值达 0.749,表明 Myo 水平的变化可准确反映 AMI 患者病情改变,且具有较高的准确性,其可作为 AMI 早期诊断的重要指标,与梁继伟等^[10] 的研究一致。

虽然上述 3 个心肌缺血指标均能有效体现 AMI 和非 AMI 的差异,且具有较高的准确性,但单一标志物检测在 AMI 诊断中不能同时具备高特异性、敏感性以及检测方便、快速的特点。近年来,有研究发现联合检测能结合不同标志物的优点,弥补彼此诊断窗口期不同的差异,成为 AMI 早期诊断新的研究方向^[11]。本研究采用 NT-proBNP、cTnT 和 Myo 三者联合对 440 例急性胸痛患者进行检测,结果发现三者联合的检测敏感性、特异性和诊断符合率在各检测组合中均处于最高,表明联合检测具有协同作用,具有良好的诊断价值。

参 考 文 献

- [1] 于洪伟,刘奇峰,江珊.急性心肌梗死患者血清骨桥蛋白水平变化及意义[J].山东医药,2013,53(19):80-81.
- [2] Hsu BR, Fu SH, Hsu S, et al. Interleukin-1 receptor antagonist enhances islet engraftment without impacting serum levels of nitrite or osteopontin[J]. Transplant Proc, 2009, 41(5): 1781-1785.
- [3] 徐清芳,张美华,韩晨鹏,等.血清肌红蛋白、心肌肌钙蛋白 I 联合超敏 C 反应蛋白对老年急性心肌梗死诊断的临床价值[J].中国老年学杂志,2012,32(5):948-949.
- [4] 袁舟亮,徐元宏,胡安群,等.几种血液检验指标在冠心病患者中检测[J].安徽医科大学学报,2012,47(6):684-687.
- [5] Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction[J]. Circulation, 1995, 92(6): 1558-1564. (下转第 1137 页)

CCG, 513 位 CAA→CCA, 513 位 CAA→AAA, 516 位 GAC→GTC, 516 位 GAC→TAC, 516 位 GAC→GGC 及 533 位 CTG→CCG 等 13 种突变型, 对于 INH 耐药相关基因 *katG* 和 *inhA* 启动子各检测 1 个位点, 分别为 *katG* 基因 315 位 AGC→ACC 和 AGC→AAC 2 个突变, *inhA* 基因启动子-15 位 C→T 突变型。

1.4.5 芯片扫描和结果判读 洗干后的芯片放入晶芯LuxScan 10K-B 微阵列芯片扫描仪中扫描, 自动进行结果判读。

2 结果

在被检测的 130 例样本中, 34 例耐药, 占 26.2%, 其中耐 RFP 的 30 例, 占 23.1% (30/130), 耐 INH 的 26 例, 占 20.0% (26/130), 二者同时耐药的 21 例, 占 16.2% (21/130)。

2.1 *rpoB* 基因突变分析 对于 30 例耐 RFP 的检测样本中, 其中有 27 例是单个耐药位点突变, 有 3 例是 2 个耐药位点发生联合突变。531(C→T) 突变 14 例; 516(G→T) 突变 1 例, 516(A→G) 突变 2 例; 526(A→G) 突变 1 例, 526(C→G) 突变 5 例, 526(C→T) 突变 3 例; 511(T→C) 突变 5 例; 513(C→A) 突变 2 例。其中, 最易发生突变的是 531(C→T), 占 42.4% (14/30); 其次是 526(C→G) 和 511(T→C), 各占 16.7% (5/30)。

2.2 *katG* 基因突变分析 26 例耐 INH 的检测样本中, 17 例为 *katG* 基因发生突变, 且均为 315 (AGC→ACC) 位点, 占 65.4%。

2.3 *inhA* 基因突变分析 26 例耐 INH 的检测样本中, 9 例为 *inhA* 基因启动子-15 位 C→T 发生突变占 34.6%。

3 讨论

RFP 和 INH 是治疗结核分枝杆菌感染的首选药, 特别是在短期治疗中具有重要作用。耐多药结核的产生给患者治疗带来更大困难, 包括治疗费用增加、治愈率下降、病死率增高^[3]。结核病的耐药问题是目前结核病防治的重要研究课题^[4]。因此, 尽早掌握结核病患者耐药情况对临床治疗和用药具有重要指导意义。

有研究表明, 在基层实验室中基因芯片检测对于 RFP、INH 耐药性诊断方面具有较高的敏感性和特异性, 且成本更低, 是一种值得在中国基层实验室推广的高效、快捷、安全方法, 更符合成本-效益的耐药结核病的诊断^[5]。与传统检测方法相比, 基因芯片法检测时间短、通量高。本院是目前江西省唯一一家能进行结核分枝杆菌耐药基因芯片检测的医院。基因芯片以其高敏感性、高特异性、高通量和快速检测的特点, 适应了目前结核感染, 尤其是耐药结核病的快速诊断需求, 为结核病的整体防控提供了快速、临床实用性强的分子诊断新平台, 也为结核病筛查、合理用药和疫情监控提供了高效、准确的应用指导。

本次研究发现, 赣州地区结核病患者 RFP 耐药基因最容易导致突变的是 *rpoB* 基因 531(C→T), 突变率达 42.2%, 531 位氨基酸突变是中国结核分枝杆菌与耐 RFP 有关的突变中最

常见类型, 也是对 RFP 高耐药结核分枝杆菌的 *rpoB* 基因主要突变点^[6]; 其次是 526(C→G) 和 511(T→C), 另外, 还有 3 位患者存在 2 个耐药基因位点发生联合突变, 分别是 511(T→C) 和 516(A→G)、511(T→C) 和 531(C→T)、511(T→C) 和 516(A→G)。点突变是细菌产生耐 RFP 的主要形式, 而对 RFP 高耐药结核分枝杆菌株较易发生多个密码子联合突变, 即 2 个或 3 个位点同时存在突变。在联合突变中大多数伴有 511 位的亮氨酸^[7]。在 INH 耐药基因突变中, *katG* 基因突变占主导地位; *inhA* 基因突变居次要地位, 占 34.6%。另外, 笔者发现 *katG* 基因突变中均为 315 (AGC→ACC)。符合国内、外报道的 *katG* 315 位点和 *inhA*-15 位点占 INH 耐药的 80% 以上^[8-10]。

参考文献

[1] 逢宇, 赵雁林. 加强结核病的科学研究[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(9): 639-642.

[2] 柳正卫, 黄玉, 赵雁林. 结核分枝杆菌基因突变检测方法研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(9): 748-751.

[3] 杨辉, 张国良, 张明霞, 等. 某地区结核分枝杆菌利福平和异烟肼耐药相关基因突变特征分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(34): 3591-3593.

[4] 汪晓艳, 赵雁林, 逢宇, 等. 重庆市结核分枝杆菌临床分离株的基因分型及相关耐药性分析[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(9): 668-672.

[5] 赵冰, 时金艳, 逢宇, 等. 基因芯片结核分枝杆菌耐多药检测在地市级实验室的应用性评估[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(9): 718-722.

[6] 谭守勇, 谭耀驹, 黎燕琼. 对利福平耐药的结核分枝杆菌 *rpoB* 基因突变与耐药程度关系的探讨[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(1): 27-29.

[7] 汪保国, 陈思东, 张胜, 等. 结核分支杆菌 *rpoB* 基因突变与对利福平耐药的关系[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(7): 1022-1024.

[8] Choi GE, Lee SM, Yi J, et al. High-resolution melting curve analysis for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11): 3893-3898.

[9] Chen X, Kong F, Wang Q, et al. Rapid detection of isoniazid, rifampin, and ofloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using high-resolution melting analysis [J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(10): 3450-3457.

[10] Wang F, Shen H, Guan M, et al. High-resolution melting facilitates mutation screening of *rpsL* gene associated with streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Microbiol Res, 2011, 166(2): 121-128.

(收稿日期: 2014-01-15)

(上接第 1135 页)

[6] 李雪梅, 邱佩绵. N 端脑利钠肽前体对急性心肌梗死常规检查的可行性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(19): 2194-2195.

[7] Sulaiman RA, Twomey PJ, Gama R. Mitigation and detection of spurious Potassium and Sodium results [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(1/2): 1-6.

[8] 桑圣刚, 荣红. 和肽素和脑钠肽联合检测在 AMI 中的临床意义 [J]. 中国急救医学, 2012, 32(5): 449-451.

[9] 汤希凡, 秦辛玲. 高敏心肌肌钙蛋白 T 检测在急性心肌梗死诊断

中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2012, 5(5): 828-829.

[10] 梁继伟, 苑同业. 多种心肌坏死标志物血清联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(11): 1250-1251.

[11] Staub D, Morgenthaler NG, Buser C, et al. Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia [J]. Clin Chim Acta, 2009, 399(1/2): 69-73.

(收稿日期: 2014-02-17)