

• 临床检验研究论著 •

## 心脏标志物检测在肾脏功能不全患者中的应用价值\*

李光富, 向小节, 郭晓聪, 胡孝彬<sup>△</sup>

(四川省宜宾市第二人民医院检验科, 四川宜宾 644000)

**摘要:**目的 探讨肾脏功能不全患者血清高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)、肌红蛋白(MYO)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)质量(CK-MB mass)及 B 型氨基端钠尿肽原(NT-proBNP)水平变化。方法 收集 2013 年 5~9 月宜宾市第二人民医院住院诊断为肾功能不全患者(排除心脏骨骼肌疾病),根据血尿素和肌酐浓度分为代偿期组 30 例,失代偿期组 24 例,尿毒症组 22 例以及 36 例健康体检者(对照组)。空腹采集静脉血液,分离血清,用电化学发光免疫分析法检测其血清 hs-cTnT、MYO、CK-MB mass 和 NT-proBNP 水平。结果 代偿期组、失代偿期组、尿毒症组及对照组血清 hs-cTnT 水平分别为 16.4(10.9~24.2)、17.0(13.0~25.5)、25.9(16.5~33.8)和 13.7(9.4~19.7)pg/mL;血清 MYO 水平分别为 52.4(40.0~96.5)、87.9(57.7~118.3)、115.7(94.2~175.8)和 34.8(24.3~48.1)ng/mL;血清 CK-MB mass 水平分别为 1.03(0.82~1.75)、1.31(1.08~1.69)、1.66(1.01~2.46)和 1.88(1.63~2.43)ng/mL;血清 NT-proBNP 水平分别为 292.5(123.3~576.2)、363.3(192.3~893.3)、1 357.2(536.5~4 662.9)和 110.3(70.1~196.3)ng/mL。各组血清 hs-cTnT、MYO 及 NT-proBNP 随肾功能下降,水平逐渐增加。经非参数 Kruskal-Wallis *H* 检验,差异有统计学意义(*H* 值分别为 14.46、49.81 和 35.00,  $P < 0.05$ );各组血清 CK-MB mass 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 肾功能不全患者合并有较高的心血管事件风险率,早期检测心脏标志物有助于诊断心肌损伤及评估未来发生心肌梗死风险率,诊断心衰及评估未来发生心衰风险率。

关键词:肾脏功能不全; 高敏肌钙蛋白 T; 肌红蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.16.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)16-2149-03

## Application value of serum cardiac marker detection in patients with renal dysfunction\*

Li Guangfu, Xiang Xiaojie, Guo Xiaocong, Hu Xiaobin<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Yibin Municipal Second People's Hospital, Yibin, Sichuan 644000, China)

**Abstract:** Objective To explore the change of serum high-sensitivity cardiac troponin T(hs-cTnT), myoglobin(MYO), creatine kinase isoenzyme(CK-MB) mass(CK-MB mass) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) levels in the patients with renal dysfunction. Methods The inpatients with renal dysfunction(excluding cardiac and skeletal muscle diseases) in our hospital were collected and divided into the compensation period group(30 cases), decompensation period group(24 cases) and uremia group(22 cases) according to serum urea and creatine concentration, and 36 healthy individuals were selected as the control group. Venous blood was collected on an empty stomach and separated for obtaining serum. Serum levels of hs-cTnT, MYO, CK-MB mass and NT-proBNP were measured by the electrochemiluminescent immunoassay. Results Serum hs-cTnT levels in the compensation period group, decompensation period group, uremia group and the control group were 16.4(10.9~24.2), 17.0(13.0~25.5), 25.9(16.5~33.8), 13.7(9.4~19.7)pg/mL respectively. Serum MYO levels were 52.4(40.0~96.5), 87.9(57.7~118.3), 115.7(94.2~175.8), 34.8(24.3~48.1)ng/mL, respectively. Serum CK-MB mass levels were 1.03(0.82~1.75), 1.31(1.08~1.69), 1.66(1.01~2.46), 1.88(1.63~2.43)ng/mL, respectively. Serum NT-proBNP levels were 292.5(123.3~576.2), 363.3(192.3~893.3), 1 357.2(536.5~4 662.9), 110.3(70.1~196.3)ng/mL, respectively. The serum hs-cTnT, MYO and NT-proBNP levels were increased with renal function decrease. The nonparametric Kruskal-Wallis *H* test showed statistically significant difference among groups( $H=14.46, 49.81$  and  $35.00, P < 0.05$ ). The CK-MB mass level had no statistically significant difference among groups( $P > 0.05$ ). Conclusion The patients with renal dysfunction have the higher risk rate for complicating the cardiovascular events. Early detection of cardiac markers conduces to the diagnosis of myocardial injury, the evaluation of the risk rate of myocardial infarction occurrence in future and the diagnosis of heart failure and evaluation of the risk rate of heart failure occurrence in future.

Key words: renal inadequacy; high-sensitivity cardiac troponin T; myoglobin

心脏生物标志物在心血管疾病的诊断和指导治疗时至关重要<sup>[1]</sup>, 心肌肌钙蛋白 T 或 I(cTnT 或 cTnI)、肌红蛋白(MYO)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)质量(CK-MB mass)、B 型利钠肽(BNP)及 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)已作为心脏生物标志物而广泛应用于临床。很多研究致力于对心脏生物标志物的评估<sup>[2-3]</sup>, 然而, 对体内生物标志物影响因素研究相

对较少, 部分研究表明, 无心肌损伤的慢性肾衰竭患者不伴有 cTnI、CK-MB 等心脏标记物改变, 而另一些人认为肾衰竭患者循环中的一些物质影响心脏标记物清除或其构象改变所致<sup>[4-5]</sup>。本文通过对不同分期肾功能损伤患者血清 cTnT、MYO、CK-MB mass 及 NT-proBNP 进行检测, 评估各期肾功能损伤患者心脏标志物的水平差异, 探讨其在肾功能不全患者

\* 基金项目:宜宾市医学科研立项项目(2012014)。 作者简介:李光富,男,副主任技师,主要从事临床生化研究。 △ 通讯作者, E-mail: xiaobin756@163.com。

诊疗中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 5~9 月本院收治急性慢性肾小球肾炎肾功能不全代偿期患者 30 例(代偿期组),血尿素轻度增高(>7 mmol/L),肌酐轻度增高。其中男 16 例,女 14 例,年龄 40~70 岁。同期本院收治急性慢性肾小球肾炎肾功能不全失代偿期患者 24 例(失代偿期组),血尿素中度增高(17.9~21.4 mmol/L),肌酐中度增高(可达 442.0 μmol/L)。男 13 例,女 11 例,年龄 38~74 岁。同期本院收治急性慢性肾小球肾炎尿毒症组患者 22 例(尿毒症组),血尿素大于 21.4 mmol/L,肌酐可达 18 00 μmol/L。男 12 例,女 10 例,年龄 42~69 岁。同期本院体检健康者 36 例作为对照组,男 20 例,女 16 例,年龄 43~68 岁。以上分组依据临床生物化学检验本科教材第 4 版。各组均无近期病毒感染,无心脏病史,无骨骼肌疾病,肝功血脂血糖正常,血及大便常规,急慢性肾小球肾炎肾功能不全心电图、彩超等排除心脏受累的患者。

1.2 标本采集与处理 采集受试者静脉血 3 mL 置于含无抗凝剂试管中,2 109 × g 离心 10 min 分离血浆,冰冻保存于-34 ℃。待标本搜集完成后复溶冰冻血清,用 Roche COBAS E411 电化学发光分析仪统一检测 hs-cTnT、CK-MB mass、MYO 及 NT-proBNP。

1.3 统计学处理 检测结果用 SPSS18.0 for windows 软件进行统计学分析,由于 hs-cTnT、CK-MB mass、MYO 及 NT-proBNP 为非正态分布的数据,采用中位数和四分位间距[M

( $P_{25} \sim P_{75}$ )]表示。多组比较组间比较采用非参数检验 Kruskal-Wallis *H* 检验,两两比较用 Mann-Whitney *U* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组尿素肌酐水平 见表 1。

表 1 各组血清尿素、肌酐水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	尿素 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)
代偿期组	30	10.97 ± 2.48	152.27 ± 30.74
失代偿期组	24	18.03 ± 6.08	276.25 ± 69.33
尿毒症组	22	26.88 ± 8.83	736.72 ± 298.67
对照组	36	5.03 ± 1.30	69.68 ± 11.14

2.2 各组心脏标志物比较 肾功能不全代偿期组、肾功能不全失代偿期组、尿毒症组及对照组血清 hs-cTnT、MYO 及 NT-proBNP 随肾功能下降,水平逐渐增加。经非参数 Kruskal-Wallis *H* 检验,差异有统计学意义(*H* 值分别为 14.46、49.81 和 35.00,  $P < 0.05$ ),血清 CK-MB mass 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。代偿期组、失代偿期组和尿毒症组血清 hs-cTnT 和 CK-MB mass 水平无统计学意义(*H* 值分别为 4.28 和 3.31,  $P$  分别为 0.117、0.191);血清 MYO 及 NT-proBNP 水平有统计学意义(*H* 值分别为 12.19 和 11.53,  $P < 0.05$ )。结果见表 2。

表 2 各组血清 hs-cTnT、CK-MB mass、MYO 及 NT-proBNP 水平比较[M( $P_{25} \sim P_{75}$ )]

组别	<i>n</i>	hs-cTnT (pg/mL)	CK-MB mass (ng/mL)	MYO (ng/mL)	NT-proBNP (pg/mL)
代偿期组	30	16.4(10.9~24.2)	1.03(0.82~1.75)	52.4(40.0~96.5)*	292.5(123.3~576.2)*
失代偿期组	24	17.0(13.0~25.5)*	1.31(1.08~1.69)	87.9(57.7~118.3)*	363.3(192.3~893.3)*
尿毒症组	22	25.9(16.5~33.8)*	1.66(1.01~2.46)	115.7(94.2~175.8)*	1357.2(536.5~4662.9)*
对照组	36	13.7(9.4~19.7)	1.88(1.63~2.43)	34.8(24.3~48.1)	110.3(70.1~196.3)

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

3 讨论

NT-proBNP 是公认的心室压力标志物,用于心力衰竭的评估。hs-cTnT 是心肌特有的成分,已成为诊断心肌损伤的特异性标志物而广泛应用于临床。CK-MB mass 虽逐渐被 hs-cTnT 取代,但能判断急性心肌梗死后再次梗死及再灌注成功率,很多医院仍广泛检测该指标。而 MYO 是至今出现最早的心肌梗死标志物,2~12 h 内阴性可排除心肌梗死诊断。健康人的心脏标志物在血清中水平甚微,在心肌损伤或者心室压力增加时血清水平增加。合理应用心脏标志物不仅对心血管疾病诊断有重要意义,而且能用于预测心脏事件<sup>[6]</sup>。

慢性肾功能衰竭患者易合并心血管疾病,是死亡的首要原因<sup>[7]</sup>。引起心脏标志物改变的机制尚不明确,原因可能在于毒素作用、压力及血容量负荷影响、贫血加重心功能不全、水钠留等。肾功能不全发展至尿毒症阶段,心肌损伤已经开始。监测心脏标志物,了解心脏受损情况显得至关重要。

本研究显示,失代偿期及尿毒症患者血清 hs-cTnT、MYO 及 NT-proBNP 水平高于健康对照组及代偿期组( $P < 0.05$ )。有报道指出慢性心衰患者血清 MYO 与肌酐呈正相关与检测结果相符<sup>[8]</sup>。MYO 用于早期心肌梗死诊断需考虑肾脏功能,避免误判。有研究表明血液透析后平均 cTnT 水平较透析

前略有升高<sup>[9]</sup>,提示其升高并非由于肾脏滤过功能下降引起,测得的 cTnT 结果均低于心肌梗死诊断临界值 100 pg/mL。本次结果显示 NT-proBNP 随肾功能下降逐渐增高,可能由于心室压力及血容量负荷影响,肾小球滤过功能下降也可能是其浓度增高的原因,因而使用 NT-proBNP 诊断心衰要考虑肾脏功能,有报道显示肾功能不全患者 NT-proBNP 诊断临界值 510.0 pg/mL,其敏感度和特异性分别为 53.2%、88.1%<sup>[10]</sup>。高肌钙蛋白水平与未来心肌梗死发生可能性密切相关,而 NT-proBNP 水平可以预测心衰住院及心血管事件死亡的发生<sup>[6]</sup>,肾功能不全患者早期监测肌钙蛋白及 NT-proBNP 水平有助于心肌梗死及心衰发生风险评估、诊断与治疗。血清 CK-MB mass 水平无明显改变,与干艳捷等<sup>[9]</sup>报道 CK-MB 活性无明显变化一致。

本次试验初步显示不同分期肾功能不全患者血清 hs-cTnT、CK-MB mass、MYO 及 NT-proBNP 水平变化,但各项指标未按照肾小球滤过率进行分期评估,也未对透析前后各项指标进行比较,有必要进一步试验深入研究。

综上所述,肾功能不全患者早期监测血清 hs-cTnT,有助于临床评估是否存在心肌损伤及评估未来发生心肌梗死风险率,早期监测血清 NT-proBNP 水平有助于临(下转第 2153 页)

屎肠球菌易呈多重耐药, 耐药率较高, 临床上应尽量避免使用上述抗菌药物。肠球菌一旦出现对氨基糖苷类高水平耐药, 说明它已经产生获得性耐药, 预示对联合治疗不敏感。本研究结果表明, 临床上对于这些耐药率较高的抗菌药物应依据药敏试验才能用于屎肠球菌感染的治疗, 治疗时首选替考拉宁、万古霉素, 而泌尿系统特别是下泌尿道感染可考虑首选呋喃妥因或与万古霉素联合应用。

屎肠球菌对替考拉宁、万古霉素和氯霉素的敏感性较高, 但在 2008 年和 2009 年曾各发现 1 株屎肠球菌对万古霉素耐药, 但对替考拉宁仍旧敏感, 文献[6]报道肠球菌对万古霉素耐药主要由 vanA、vanB、vanC、vanD、vanE 和 vanG 基因介导, 其中介导对万古霉素高度耐药的基因主要为 vanA 和 vanB, vanA 型耐万古霉素肠球菌, 对万古霉素和替考拉宁均高度耐药, 是肠球菌中最常见的耐糖肽类抗菌药物的耐药型, 也是迄今为止唯一一个能在金黄色葡萄球菌中检出的耐药类型<sup>[7]</sup>; vanB 表型主要存在于粪肠球菌及屎肠球菌中, 只能由万古霉素诱导对万古霉素的低水平耐药, 对替考拉宁敏感, 所以认为这两株耐万古霉素的屎肠球菌应该为 vanB 表型, 但仍需要加强对这一现象的监测。耐万古霉素肠球菌对临床最常见的影响就是肠道内的耐万古霉素肠球菌的定植。这种定植不引起临床症状, 但可持续存在相当长的时期, 并可成为耐万古霉素肠球菌传播给其他患者的储菌库<sup>[8-9]</sup>。

总之, 肠球菌对抗菌药物的耐药率呈逐年上升趋势, 并且有种属的差别和区域性差别, 肠球菌因其多重耐药的特点已成为重要的医院感染病原菌之一, 而抗菌药物的不合理应用是耐药株产生的重要因素, 并且耐万古霉素肠球菌的 vanA 基因可通过质粒、转座子向其他细菌播散<sup>[10]</sup>, 导致几乎无药可治的耐万古霉素的金黄色葡萄球菌(VRSA)的出现<sup>[11]</sup>。因此, 一方面要不断完善实验室对耐万古霉素肠球菌的检测, 做到快速分离和鉴定, 提高耐万古霉素肠球菌的检出率。另一方面还应加强临床对抗菌药物使用的管理, 尤其严格掌握万古霉素使用的适应证; 要加强消毒隔离工作, 定期检测耐药菌株对常用消毒剂的抗性情况, 加强对医务人员的宣传教育, 防止耐万古霉素肠球菌在医院内的交叉感染和传播<sup>[12]</sup>。只有临床加强对抗菌药物的合理应用, 降低对万古霉素和替考拉宁的依赖, 才能防止

耐药株的产生, 有效预防和控制肠球菌属细菌引起的感染。

参考文献

- [1] 陈东科, 孙长贵. 实用临床微生物学检验与图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 213.
- [2] 马均, 张彭, 褚美玲, 等. 258 株肠球菌耐药性分析及耐万古霉素基因检测[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(20): 2507-2509.
- [3] 杨青, 俞云松, 倪宇星, 等. 2010 年中国 CHINET 肠球菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(2): 92-97.
- [4] 蔡智群, 黄耀文, 朱家馨, 等. 耐万古霉素肠球菌的耐药机制及耐药基因研究[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(16): 2800-2801.
- [5] 刘勇, 黄文祥, 董一山, 等. 2006~2009 年重庆医科大学附属第一医院临床分离肠球菌耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(9): 703-706.
- [6] Chow JW, Kak V. Acquired antibiotic resistance in Enterococci [A]. Gilmore MS. The enterococci: pathogenesis, molecular biology, and antibiotic resistance[M]. Washington DC: ASM Press, 2002: 355-384.
- [7] 姚杰, 徐元宏. 耐万古霉素肠球菌的耐药机制及耐药基因调控的研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2010, 31(1): 24-28.
- [8] Huckabee CM, Huskins WC, Murray PR. Predicting clearance of colonization with van-comycin-resistant Enterococci and methicillin-resistant Staphylococcus aureus by use of weekly surveillance cultures[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(1): 1229-1230.
- [9] 倪宇星, 王辉, 朱德妹, 等. 耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(2): 224-231.
- [10] 刘颖梅, 曹彬, 王辉, 等. 万古霉素耐药肠球菌的分子特征及同源性分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(11): 760-763.
- [11] Biavasco F, Giovanetti E, Miele A, et al. In vitro conjugative transfer of VanA vancomycin resistance between Enterococci and Listeriae of different species[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996, 15(1): 50-59.
- [12] Sylvain D, Ttish MP. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance[J]. Chest, 2003, 123(5): 504-518.

(收稿日期: 2014-02-10)

(上接第 2150 页)

床评估是否心衰及未来发生心衰风险率, 以便及时给予相应的治疗。

参考文献

- [1] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2007, 115(1): 356-375.
- [2] 黄小媛, 汤勇才, 廖军, 等. 敏感型心肌钙蛋白 I 早期诊断急性心肌梗死的应用研究[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(14): 2448-2450.
- [3] 秦娟, 何雅军. 肌钙蛋白 T 及肌红蛋白和脑钠肽前体联合检测在急性心肌梗死诊断中的应用[J]. 广东医学, 2012, 33(16): 2415-2417.
- [4] 张新, 王晓慧, 彭清平, 等. 慢性肾衰竭患者心肌标志物改变的意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(9): 413-415.
- [5] 沈颖, 周艳, 李俊, 等. 慢性肾衰患者心肌损伤标记物的变化及临床意义[J]. 中国临床实用医学, 2010, 4(1): 160-161.

- [6] Scirica BM, Cannon CP, Sabatine MS, et al. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death[J]. Clin Chem, 2009, 55(2): 265-273.
- [7] Ivanovski O, Nikolov IG. Atherosclerosis and vascular calcification in uraemia—a new experimental model[J]. Prilozi, 2007, 28(1): 11-24.
- [8] 巴震, 季乃军, 陈东海, 等. 血清肌红蛋白和  $\beta$ 2-微球蛋白测定对慢性心力衰竭患者肾功能损害的评价[J]. 临床医学, 2007, 27(6): 86-88.
- [9] 干艳捷, 章艳萍, 何琼, 等. 慢性肾功能衰竭患者心肌肌钙蛋白 T 水平的临床观察[J]. 山西医药杂志: 上半月, 2011, 40(9): 923-924.
- [10] 张丽娜, 寇筱因, 曹艳菲, 等. 血浆 NT-proBNP 水平评价慢性肾病患者左心室功能[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(1): 58-60.

(收稿日期: 2014-01-28)