

• 论 著 •

# H-FABP 和 MPO 联合应用对非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者预后的评估\*

喻红波, 刘 阳, 罗俊卿, 刘新国, 简 明, 黄美良, 罗 旦, 李学峰  
(武警湖南总队医院检验科, 湖南长沙 410006)

**摘要:**目的 探讨心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)和髓过氧化物酶(MPO)联合应用对非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征(NSTE ACS)患者预后预测的价值。方法 将 181 例 NSTE ACS 患者依据 H-FABP 和 MPO 水平分为 4 组, 比较分析 4 组患者性别、年龄、高血压、吸烟、体质量指数、糖尿病、高脂血症等基本情况。对所有患者进行随访, 随访时间 2 年, 比较 4 组患者中发生心脏事件的比例。结果 校正其他危险因素后高 H-FABP 水平与发生心脏事件的相对危险度(RR)为 2.023[95%可信区间(95%CI):1.029~3.987,  $P=0.002$ ]; 高 MPO 水平与发生心脏事件的 RR 为 3.171(95%CI:2.196~5.325,  $P<0.05$ )。随访 2 年内, H-FABP 和 MPO 均高于正常水平的 NSTE ACS 患者心脏事件发生率明显高于单项或两项均正常的 NSTE ACS 患者。结论 联合应用 H-FABP 和 MPO 对 NSTE ACS 患者预后预测具有明显的临床意义。

**关键词:**急性冠状动脉综合征/诊断; 预后; 载体蛋白质类/血液; 脂肪酸类/血液; 过氧化物酶/血液

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.02.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)02-0159-03

## Combined measurement of H-FABP and MPO in the prognosis of non-ST elevation acute coronary syndromes\*

Yu Hongbo, Liu Yang, Luo Junqing, Liu Xinguo, Jian Ming, Huang Meiliang, Luo Dan, Li Xuefeng  
(Department of Clinical Laboratory, Hunan Provincial Corps Hospital, Chinese People's  
Armed Police Forces, Changsha, Hunan 410006, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the prognosis value of heart-type fatty-acid binding protein(H-FABP) and myeloperoxidase(MPO) in non-ST elevation acute coronary syndromes(NSTE ACS). **Methods** 181 NSTE ACS patients were divided into 4 groups according to the level of H-FABP and MPO, and the baselines of 4 groups such as gender, age, hypertension, smoking, body mass index, diabetes mellitus, hyperlipidemia were compared. The incidences of adverse cardiac events in 4 groups were compared after a 2 years' follow-up. **Results** By multivariate COX regression adjustment for other risk factors, the relative risk(RR) of H-FABP for adverse cardiac events was 2.023(95%CI:1.029-3.987,  $P=0.002$ ), and MPO was (95%CI:2.196-5.325,  $P<0.05$ ). The 2 years' follow-up showed the incidence of adverse cardiac events in NSTE ACS patients with higher H-FABP and MPO levels was higher than the NSTE ACS patients with one or two indicators of normal levels. **Conclusion** The combined application of H-FABP and MPO could has clinical significance for the prognosis of patients with NSTE ACS.

**Key words:** acute coronary syndrome/diagnosis; prognosis; carrier proteins/blood; fatty acids/blood; peroxidase/blood

非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征(NSTE ACS)包括不稳定型心绞痛(UAP)和非 ST 段抬高急性心肌梗死(NSTE AMI), 是由不稳定性动脉粥样硬化斑块破裂、血栓形成、冠状动脉血流减少导致的缺血性心肌病。NSTE ACS 患者冠状动脉虽然严重狭窄, 但一般都存在富含血小板的不完全阻塞, 心电图改变和发病体征表现常不明显, 但临床观察表明 NSTE AMI 冠状动脉多支病变率和严重狭窄率明显高于 ST 段抬高急性心肌梗死, 远期病死率也与其相当<sup>[1]</sup>。对该类患者进行危险分层和预后判断, 早期识别高危患者进行干预, 可显著改善预后。心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)和髓过氧化物酶(MPO)是新兴的心脏标志物, 有研究表明二者与 ACS 的发生、发展关系密切<sup>[2-3]</sup>。本研究以 NSTE ACS 患者为研究对象, 探讨联合应用 H-FABP 和 MPO 对其预后的评估作用, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2011 年 4 月至 2013 年 1 月在武警湖南

总队医院和湖南省马王堆医院住院的 NSTE ACS 患者 181 例, 其中 UAP 患者 79 例, NSTE AMI 患者 102 例, 病例纳入标准依据 2007 年中华医学会心血管病学分会制订的诊断标准<sup>[4]</sup>。排除标准: (1) 既往发生心肌梗死, 存在 ST 段抬高性心肌梗死、慢性心功能不全、瓣膜性心脏病、心肌炎、心肌病、心律失常患者; (2) 合并严重肝、肾、肺疾病, 感染, 恶性肿瘤, 严重贫血, 甲状腺功能亢进症, 风湿性疾病, 自身免疫性疾病, 周围血管疾病者; (3) 3 个月内有手术或创伤史者。

**1.2 方法** 在患者入院时即检查、记录患者一般临床资料包括性别、年龄、高血压、吸烟、体质量指数(BMI)、糖尿病、高脂血症等危险因素。所有标本均为患者胸痛发作 6 h 内采取的静脉血, 立即分离血清检测, H-FABP(美国 R&D 公司试剂)和 MPO(美国 ADL 公司试剂)均为双抗体夹心酶免疫吸附试验(ELISA)法, 酶标仪为 WD-2102A 自动酶标仪(北京六一仪器厂)。依据 H-FABP 和 MPO 诊断 NSTE AMI 的最佳临界值(cutoff 值, H-FABP 为 204 pg/mL, MPO 为 382 ng/mL)作

\* 基金项目: 湖南省科技厅科技计划项目(2013FJ3136)。 作者简介: 喻红波, 女, 主任技师, 主要从事临床生物化学检验的研究。

为参考水平将 181 例 NSTE ACS 患者分为 4 组, I 组为 H-FABP 和 MPO 均低于参考水平, II 组为 H-FABP 高于参考水平, MPO 反之, III 组为 H-FABP 低于参考水平, MPO 反之, IV 组为 H-FABP 和 MPO 均高于参考水平。以电话、函调问卷和病历检索方式随访, 时间为 2 年, 记录其主要心脏事件(心源性死亡、非致死急性心肌梗死、再次血管重建或冠状动脉搭桥等)发生情况, 相同事件多次发生计 1 次, 不同事件连续发生计为最严重事件。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。年龄、BMI 等正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 4 组间比较采用

方差分析; 性别、高血压、吸烟、高脂血症、高血压、糖尿病、心脏病史等计数资料及术后心脏事件发生率比较采用  $\chi^2$  检验。各因素对患者发生心脏事件的影响采用多因素 COX 回归分析, 考察 H-FABP、MPO 对心脏事件发生的相对危险度(RR)。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 4 组患者一般情况比较** 4 组患者性别、年龄及高血压、吸烟、BMI、糖尿病、高脂血症等指标比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 4 组患者一般情况比较

项目	I 组(n=34)	II 组(n=51)	III 组(n=55)	IV 组(n=41)	$\chi^2/F$	P
性别(男/女, n/n)	16/18	29/22	31/24	22/19	0.952	0.813
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	45.2 ± 10.7	41.4 ± 11.8	39.4 ± 10.9	42.0 ± 9.3	2.047	0.109
高血压(n)	3	9	15	8	3.258	0.354
吸烟(n)	15	27	28	19	0.835	0.841
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.6 ± 4.5	24.45 ± 4.6	22.64 ± 4.22	24.6 ± 3.6	2.272	0.082
糖尿病(n)	6	9	11	8	0.140	0.987
高脂血症(n)	7	11	15	13	1.772	0.621
MPO( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)	283.1 ± 58.2	284.9 ± 54.3	678.3 ± 175.8	630.7 ± 187.1	112.594	<0.05
H-FABP( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)	153.7 ± 30.1	485.6 ± 169.7	147.5 ± 27.8	527.6 ± 178.1	121.404	<0.05

**2.2 H-FABP 和 MPO 水平对心脏事件发生的影响** 在校正年龄、性别、高血压、吸烟、BMI、糖尿病、高脂血症等危险因素后高 H-FABP 水平与发生心脏事件的 RR 为 2.023[95%可信区间(95%CI): 1.029~3.987,  $P = 0.002$ ]; 高 MPO 水平与发生心脏事件的 RR 为 3.171(95%CI: 2.196~5.325,  $P < 0.05$ )。

**2.3 H-FABP 和 MPO 水平对 NSTE ACS 患者预后的影响** IV 组患者出院后心脏事件发生率与其他 3 组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 NSTE ACS 患者随访结果比较

组别	n	发生心脏事件(n)	发生率(%)
I 组	34	3	8.8*
II 组	51	7	13.7#
III 组	55	11	20.0△
IV 组	41	17	41.5

\*:  $\chi^2 = 10.126, P = 0.001$ ; #:  $\chi^2 = 9.069, P = 0.003$ ; △:  $\chi^2 = 5.238, P = 0.022$ , 与 IV 组比较。

**3 讨 论**

NSTE ACS 临床症状常不典型, 易对诊疗产生误导, 对于 NSTE ACS 患者的风险评估, 是判断是否进行介入治疗的常规手段, 也是患者预后预测的重要指标<sup>[5]</sup>, 近年来一些新兴的心脏标志物被引入该领域。

H-FABP 主要存在于心脏细胞质中, 属于细胞内小的疏水基配体结合蛋白家族, 是细胞内重要的载体蛋白, 具有心肌特异性, 主要生物功能为辅助长链脂肪酸在细胞质内的转运, 在

心肌细胞脂肪酸的摄取、转运和代谢中发挥作用<sup>[6]</sup>。在 ACS 早期, 由于心肌细胞对缺血、缺氧高度敏感, 立即动员脂肪酸供能, 同时由于 H-FABP 相对分子量较小, 仅为  $15 \times 10^3$ , 因而可以快速漏出细胞, 引起血液 H-FABP 水平升高<sup>[2,7]</sup>; MPO 表达及活性增高可促进粥样斑块内脂蛋白的氧化, 诱发 ACS; MPO 又称为过氧化物酶, 存在于髓系细胞(主要是中性粒细胞和单核细胞)的嗜苯胺蓝颗粒中, 其水平及活性变化代表着嗜中性多形核白细胞的功能和活性状态<sup>[8]</sup>。有研究发现 MPO 有促进动脉粥样硬化(AS)病变形成的作用, MPO 通过产生自由基和多种反应性物质, 促进斑块形成和不稳定性增加, 加速 AS 进展, 是 ACS 发生中炎症机制的代表性标志物<sup>[9-10]</sup>。目前对 H-FABP 和 MPO 在 ACS 诊疗中的作用已有研究, 但多数集中在早期诊断方向, 对其在风险评估和预后预测的研究还少有涉及, 对联合应用 H-FABP 和 MPO 在 NSTE ACS 患者预后预测的研究目前还未见报道。

本研究结果显示, 在校正年龄、性别、高血压、吸烟、BMI、糖尿病、高脂血症等危险因素后高 H-FABP 和 MPO 水平与 NSTE ACS 发生均明显相关; 随访结果表明, MPO 和 H-FABP 均高于正常水平的 NSTE ACS 患者 2 年内心脏事件发生率高于单项指标升高的患者, 更高于二者均正常的患者。提示 MPO 和 H-FABP 对 NSTE ACS 患者预后具有预测价值, H-FABP 和 MPO 均高的 NSTE ACS 患者再次发生心脏事件的概率行为二者均正常患者的 4.7 倍, 分别约为单项指标升高患者的 3.0、2.0 倍, 尤其需要注意并采取相应预防手段。联合应用 H-FABP 和 MPO 对 NSTE ACS 患者预后预测具有明显的临床意义。

(下转第 163 页)

综上所述,在肾移植术后患者人群中血清 Hcy 水平是随着肾功能 eGFR 水平下降而显著上升的<sup>[13-14]</sup>,而且与 CysC 和 Cr 水平均呈明显正相关性,说明在肾移植术后患者中血清 Hcy 水平与肾功能存在明显负相关,而且可能存在相互作用。对肾移植术后肾功能的变化情况除要注意 Cr 外更应注意 CysC 和 Hcy 的发展趋势,尤其是 eGFR $\geq$ 90 的人群,在早期肾功能改变, Cysc 和 Hcy 较 Cr 更灵敏。对肾移植人群同时关注 Hcy 和 CysC 水平及其发展趋势,有助于早期肾损伤的诊断及预防。此外肾移植患者后期出现高脂血症并发心血管疾病对存活期造成重要影响<sup>[15]</sup>,而血清 Hcy 水平又是促成心血管疾病的独立危险因素,所以,对血清 Hcy 水平的监测及调控应引起临床的重视。

参考文献

[1] Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate[J]. Acta Med Scand, 1985, 218(5): 499-503.

[2] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.

[3] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Ann Intern Med, 2003, 139(2): 137-147.

[4] 范连慧, 刘龙, 吴晓倩, 等. 肾移植前后血浆同型半胱氨酸浓度升高与心血管病相关[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27(8): 506-507.

[5] 戴瑞, 张良良, 孟宪杰. 血浆同型半胱氨酸和 N-末端脑钠肽水平与急性冠脉综合征冠状动脉病变严重程度相关性研究[J]. 中

国全科医学, 2012, 15(17): 1935-1937.

[6] 卢敏, 胡志坚, 江永青, 等. 2 型糖尿病患者 HbA1c、HCY、CysC 与肾脏微血管病变的关系探讨[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(1): 51-52.

[7] 许大巍. 同型半胱氨酸与 2 型糖尿病患者肾脏早期病变关系的研究[J]. 实用医技杂志, 2014, 21(7): 748-750.

[8] 徐中林, 赵义发, 吴兰兰. 叶酸对 H 型高血压同型半胱氨酸水平和主要心血管事件的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(6): 731-733.

[9] Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. Thromb Res, 2014, 134(2): 288-293.

[10] Mojalli M, Karimi-Moonaghi H, Khosravan S, et al. Dealing with coronary artery disease in early encountering: a qualitative study [J]. Int Cardiovasc Res J, 2014, 8(4): 166-170.

[11] 刘晓峰, 陈雪礼, 涂艳. 血浆同型半胱氨酸与 B 型钠尿酸联合检测在急性心肌梗死中的应用评价[J]. 检验医学, 2013, 28(5): 379-381.

[12] 杨帆, 徐冰馨, 郭平, 等. 原发性高血压患者血浆同型半胱氨酸水平的变化及相关性研究[J]. 检验医学, 2013, 28(12): 1069-1072.

[13] Yeromenko Y, Lavie L, Levy Y. Homocysteine and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007, 11(2): 108-116.

[14] Ozmen B, Ozmen D, Turgan N, et al. Association between homocysteine and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Clin Lab Sci, 2002, 32(3): 279-286.

[15] 贾永中, 曾祥福, 魏守顺. 肾移植术后血脂的变化对移植肾功能的影响[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(10): 730-732.

(收稿日期: 2015-07-01)

(上接第 160 页)

总之,血清 H-FABP 和 MPO 检测方便宜行,基本无创,对 NSTEMI ACS 患者的病情评估与危险分层具有良好实用价值,进一步的研究需要加大样本量,延长随访时间并考察二者水平与 NSTEMI ACS 患者详细临床表现的相关性。

参考文献

[1] Reibis R, Voller H, Gitt A, et al. Management of patients with ST-segment elevation or non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in cardiac rehabilitation centers[J]. Clin Cardiol, 2014, 37(4): 213-221.

[2] Gami BN, Patel DS, Haridas N, et al. Utility of heart-type fatty acid binding protein as a new biochemical marker for the early diagnosis of acute coronary syndrome[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(1): BC22-24.

[3] Kozinski M, Kozinski M, Kubica J, et al. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2014, 51(5): 263-279.

[4] 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. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.

[5] 王晓萍, 孙志军, 吴蔚 等. NSTEMI-ACS 患者冠脉病变特点与心功能不全的研究[J]. 中国医学创新, 2011, 8(30): 1-4.

[6] 袁海生, 杨立顺. 心型脂肪酸结合蛋白的新近研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(14): 2086-2089.

[7] Matsumoto S, Nakatani D, Sakata Y, et al. Elevated serum heart-type fatty acid-binding protein in the convalescent stage predicts long-term outcome in patients surviving acute myocardial infarction[J]. Circ J. 2013, 77(4): 1026-1032.

[8] Peacock WF, Nagurney J, Birkhahn R, et al. Myeloperoxidase in the diagnosis of acute coronary syndromes: the importance of spectrum[J]. Am Heart J. 2011, 162(5): 893-899.

[9] Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, et al. Myeloperoxidase: a frontline defender against phagocytosed microorganisms[J]. J Leukoc Biol. 2013, 93(2): 185-198.

[10] Searle J, Shih J, Muller R, et al. The role of myeloperoxidase (MPO) for prognostic evaluation in sensitive cardiac troponin I negative chest pain patients in the emergency department[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013, 2(3): 203-210.

(收稿日期: 2015-08-04)