

• 论 著 •

快速 ELISA 法检测 D-二聚体结合肌钙蛋白 I 用于 早期排除心肌梗死的评价

赵 卫, 苏 剑

(沙溪隆都医院检验科, 广东中山 528471)

摘要:目的 评价快速酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 D-二聚体联合心肌肌钙蛋白 I(cTnI)检测用于早期排除心肌梗死的诊断价值。方法 在入院时,对 178 例连续胸痛和疑似急性心肌梗死(AMI)患者的样品进行心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、D-二聚体的检测;在入院 6 h 后重新检测 cTnI。结合超声心动图和血管造影术确诊 AMI 患者。AMI 患者的 cTnI 诊断临界值取 0.11 $\mu\text{g/L}$ (占总 CV10% 的最低水平)。结果 40 例患者(22.4%)确诊 AMI。入院时,对于单独的 cTnI 检测,阴性预测值是 87.9%;这值在入院 6 h 后增加到 98.4%。入院时,对于单独的 D-二聚体(临界值为 200 ng/mL FEU),阴性预测值是 87.9%。在入院时,cTnI 和 D-二聚体都是阴性时,未观察到任何假阴性。结论 cTnI 和 D-二聚体的联合检测能用作到达急诊室的胸痛患者中疑似 AMI 患者的早期排除诊断,因此,可缩短患者留院时间并节约费用。

关键词:心肌肌钙蛋白 I; D-二聚体; 急性心肌梗死

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.24.033

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)24-3586-03

Evaluation on rapid ELISA method in detecting D-dimer combined with cardiac troponin I for early exclusion of myocardial infarction

Zhao Wei, Su Jian

(Department of Clinical Laboratory, Shaxi Longdu Hospital, Zhongshan, Guangdong 528471, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of rapid ELISA method in detecting D-dimer combined with cardiac troponin I (cTnI) for early exclusion of acute myocardial infarction (AMI). **Methods** The samples from 178 consecutive patients with chest pain and suspected AMI were tested for cTnI and D-dimer on admission; then cTnI was also tested at 6 h after admission. AMI was definitely diagnosed by echocardiography combined with angiography. The cTnI cut-off for diagnosing AMI was 0.11 $\mu\text{g/L}$ (accounting for 10% of total CV lowest level). **Results** AMI was diagnosed in 40 cases (22.4%). The negative prediction value (NPV) on admission was 87.9% for single cTnI and increased to 98.4% at 6 h after admission. The cut-off for single D-dimer on admission was 200 ng/mL FEU and its NPV was 87.9%. No false negative was observed when both cTnI and D-dimer were negative on admission. **Conclusion** The combination detection of cTnI and D-dimer has the potential to be used as an early exclusion diagnosis of suspected AMI in the patients with chest pain at arriving in the emergency department, thus shorten the patient's hospital duration and save costs.

Key words: cardiac troponin I; D-dimer; acute myocardial infarction

急性心肌梗死(AMI)的早期诊断可增加治疗成功机会和存活率。一些传统方法,如超声心动图(ECG)不能用于诊断非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者,这就需要找到良好的临床检测指标^[1]。以往研究证明,冠状动脉血栓形成是急性缺血性综合征的特点^[1-2]。研究表明,血栓形成的一些生化标记物在 AMI 患者中可能水平增高^[1-4]。D-二聚体反映了循环系统中纤维蛋白周转的程度,会增加血液凝块形成的趋势。它有助于诊断和监测与凝血过快相关的疾病和状况^[5]。凝块还可能在载氧动脉中产生。如果凝块阻碍血液流入重要器官(如肾脏、大脑或心脏),可能导致不可逆梗死并导致器官衰竭^[6-7]。对于不稳定型心绞痛和静脉血栓栓塞的排除,D-二聚体试验是一项非常可靠的无创试验^[8-9]。在许多风险分层因素中,心肌肌钙蛋白 I(cTnI)是一个良好的生物标记和准确的试验,可预测 AMI^[10-11]。cTnI 是一种心脏组织特定的肌蛋白。AMI 发生后,在胸痛发作后大约 6 h,cTnI 水平升高,而且在大约 12 h 时浓度达到峰值。cTnI 的局限性是其迟发反应,患者入院时其水平通常是正常的,这就需要在 6~9 h 后重复检测。可导

致增加患者留院时间,而且不足以早期排除非 AMI 患者。心肌坏死的生物化学标记包括 cTnI、肌红蛋白、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等。AMI 的患者符合以下至少一个标准:缺血性症状、病理学 Q 波、ST 段压迫性抬高、冠状动脉血管成形术或 AMI 的病理学结果^[12]。本研究旨在找到更敏感的标准,从而早期排除入院时非 AMI 的胸痛患者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入了于本院就诊的 178 例连续胸痛和疑似 AMI 患者,其中 40 例确诊为 AMI(占 22.4%)。纳入研究者的平均年龄为(63.9 $\pm$ 14)岁,男 116 例、女 62 例,4 例有 AMI 家族史,是对连续胸痛患者进行的一项前瞻性观察研究,于 2014 年 11 月至 2015 年 4 月招募患者。在 24 h 留院期间出现持续时间不少于 10 min 的缺血性症状并且出现缺血性心电图(ECG)变化(ST 段降低不少于 0.5 mm 或瞬态 ST 段抬高持续时间小于 30 min)或心肌坏死的生化标记物(cTnI 或 CK-MB)水平升高,大于正常值上限的患者被纳入 AMI 组,排除从其他医院转至本院的最近缺血性症状发作超过 24 h 的

患者。

1.2 方法 以标准化数据采集形式收集患者报告,通过与患者面谈、急诊记录回顾和实验室结果的回顾从医师处直接收集患者数据。在急诊接收后,立即对患者的背景变量(年龄、性别、冠状动脉风险因素、家族史)进行分析,并检测患者 D-二聚体、cTnI 及其他生化标记物水平。在 6 h 时采集患者第 2 份血液样品并重复检测的 cTnI。采用快速酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 D-二聚体,检测试剂为 Biomerieux 公司的检测试剂盒,并采用快速 ELISA 法检测血清 cTnI 水平。CK-MB 检测正常值为小于 10.4 ng/mL,cTnI 的正常值为小于 0.11 μg/L。按照试剂盒说明进行所有检测。快速 ELISA 法检测 D-二聚体,检测值以纤维蛋白原等量单位(FEU)进行报告,即 ng/mL FEU。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 的统计软件进行统计学评价。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示。计算多个区别水平下快速 ELISA 法检测 D-二聚体用于 AMI 患者排除诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)。此外,测定每个区别水平下的总准确度,分析 D-二聚体水平与临床变量之间的关系(用 *P* 值评估)。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。对快速 ELISA 法检测 D-二聚体用于诊断的效能用受试者工作特征(ROC)曲线进行评价。

2 结 果

2.1 基线特征 AMI 患者中,同时患有糖尿病者所占比例较非 AMI 患者高(*P* < 0.05)。本研究纳入的患者中共有 76 例高血压患者,AMI 患者中同时有高血压的比例高于非 AMI 患者,差异有统计学意义(*P* < 0.05);AMI 患者中高血脂者所占比例高于非 AMI 患者,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。AMI 患者的 CK-MB 水平比非 AMI 患者更高(*P* < 0.05),但由于 CK-MB 水平在 AMI 发病 6~8 h 时才开始升高,并在 24~48 h 达到峰值,并不能立即有效诊断 AMI,这对早期诊断是不利的。见表 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.2 ECG 和二维心脏超声检查 AMI 患者中共有 8 例患者(占 20%)出现 ECG ST-T 抬高。二维心脏超声检查是发现疑似 AMI 患者的另一种方法,24 例患者(占 60%)出现阳性结果,1 例患者出现假阳性结果。很明显,ECG 和二维心脏超声检查对诊断所有类型的 AMI 患者来说是不够敏感的,包括行导管插入术的 29 例患者。见表 2。

表 2 AMI 患者的 ECG 和导管插入

项目	例数及比例[n(%)]
ECG	
正常	32(80)
ST-抬高	8(20)
二维心脏超声	
阳性	24(60)
阴性	16(40)
导管插入	
正常	8(20)
单管道疾病	7(17.5)
双管道疾病	9(22.5)

续表 2 AMI 患者的 ECG 和导管插入

项目	例数及比例[n(%)]
三管道疾病	13(32.5)
未执行	3(7.5)
二维-超声心电图	—

—:无数据。

2.3 D-二聚体水平与其他变量之间的关系 评价采用不同的 D-二聚体临界值排除 AMI 的潜在效能,见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。当临界值为 200 ng/mL FEU 时,可提供最佳结果。cTnI 检测与采用 200 ng/mL FEU 作为临界值的 D-二聚体检测相结合可以在入院时排除 28 例患者(15.7%),而未出现任何假阴性结果。见表 3。

表 3 入院时不同检测指标用于非 AMI 患者排除的诊断价值(%)

诊断效能评价	cTnI	D-二聚体 200 ng/mL FEU	cTnI+D-二聚体 200 ng/mL FEU
灵敏度	55.0	90.0	100.0
特异度	94.9	21.0	20.3
PPV	75.9	24.8	26.7
NPV	87.9	87.9	100.0

3 讨 论

ELISA D-二聚体检测被认为是深静脉血栓形成和肺栓塞患者的黄金标准^[9,13]。这一前瞻性研究证明,D-二聚体与 cTnI 检测的结合可提供临床决策模型,从而有利于早期排除所有类型的 AMI 患者(灵敏度 100.0%)。在体内平衡状态下,凝血系统与纤维蛋白溶解过程之间存在平衡。Lee 等^[14]的研究表明,除用作早期诊断的标记外,D-二聚体还是 AMI 并发症形成的风险因素。此外,Bayes-Genis 等^[15]发现,急性缺血性事件(AMI 和不稳定型心绞痛)患者的 D-二聚体和纤维蛋白原水平明显高于非缺血性患者。D-二聚体水平与心脏风险因素和疾病严重程度有关,D-二聚体的临界值(200 ng/mL FEU)具有早期排除 AMI 的作用(灵敏度 90.0%)。

快速 ELISA 法是提供用于评价疑似 AMI 患者的准确 D-二聚体值的良好方法。一些冠状动脉风险因素和患者病史为评价疑似 AMI 患者提供了信息^[13]。从 AMI 患者的临床数据可知,此类患者表现出伴有糖尿病、高血压、高脂血症的概率较高,以及 CK-MB 水平较高。本研究显示,只有 20%的 AMI 患者 ECG 出现阳性结果。该方法导致 NSTEMI 患者失访^[13]。以往研究证明,cTnI 是需要及时有效治疗的急诊胸痛患者的良好检测指标^[9],但其在胸痛发作后大约 6 h 才升高。cTnI 的局限性是其迟发反应,而且其检测结果在入院时通常是正常的(特异度 94.9%)。这就需要在 6~9 h 后重复检测。本研究中,cTnI 和快速 ELISA D-二聚体的结合可早期实现排除入院患者的 AMI(灵敏度 100.0%),从而缩短患者的留院时间并节约住院费用。

参考文献

[1] Sawe U. Early diagnosis of acute myocardial infarction with reference to the diagnosis of the intermediate coronary(下转第 3590 页)

来不必要的心理负担。同时新生儿哺乳不足、采血时间提前及血片存放送检条件不合格都会增加漏筛的风险。所以,完善的样品采集、保存和送检制度是确保实验结果准确的前提。而对疑似阳性患儿的召回确诊和治疗是进行 PKU 筛查工作的根本目的。本省新生儿筛查工作还存在初筛疑似阳性患儿召回率和确诊患儿的治疗率较低的问题,尤其是苯丙氨酸值为 2~6 mg/dL 的疑似阳性患儿召回率较低^[11],这可能是由于此浓度范围内的新生儿需要定期随访而无需特殊治疗,易被家长忽略。本实验室对部分轻度高苯丙氨酸血症患儿的基因检测显示,均有不同程度的基因突变,为 PKU 突变基因携带者。进一步的确诊不仅能提高患儿的康复和生存质量,同时能为夫妻双方的再生育及患儿将来的发育提供更好的遗传咨询;而确诊患儿治疗率较低与甘肃地区整体经济发展水平较低,许多 PKU 患儿家庭无法负担长期的医疗费用有关。虽然近年来甘肃省各级政府和医疗单位为新生儿疾病筛查事业付出了极大努力,也取得了不少的成果,但甘肃省是我国 PKU 高发地区,在减少出生缺陷、提高人口素质的方面还需要社会各界的大力支持和帮助。

参考文献

[1] 顾学范. 新生儿代谢性疾病筛查[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:92-106.
[2] Robin A Williams, Cyril DS Mamotte, John R Burnett. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism[J]. Clin Biochem Rev, 2008, 29(2):31-41.
[3] Xiao-Tong Shi, Juan Cai, Peng-Wei Jing, et al. Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism in Mainland China: 30 Years of

Experience[J]. JIMD Reports, 2012; 31(1):79-83.
[4] 李蓓, 江剑辉, 曹伟锋, 等. 广州市 1071203 例新生儿苯丙酮尿症筛查结果回顾性分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(6):852-854.
[5] 朱文斌, 王振南, 陈涵强, 等. 福建省新生儿苯丙酮尿症筛查状况分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2002, 8(4):15-16.
[6] 鄢慧明, 胡浩, 王华, 等. 2001~2011 年湖南省新生儿苯丙酮尿症(PKU)筛查结果分析及体会[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(4):96-98.
[7] 杨银凤, 冯锋, 汤旭钢, 等. 宁夏 2007~2009 年新生儿苯丙酮尿症、先天甲状腺功能减低症筛查及治疗情况分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(9):1011-1013.
[8] 李之光, 薛淑媛, 马光娟, 等. 新疆地区 40216 例新生儿苯丙酮尿症筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(5):84-85.
[9] 顾学范, 王治国. 中国 580 万新生儿苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症的筛查[J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38(2):99-102.
[10] 胡秀琴, 郝胜菊, 闫有圣, 等. 甘肃地区 13 920 例新生儿高苯丙氨酸血症筛查和诊断分析[J]. 中国优生优育, 2008, 14(4):195-197.
[11] 强燕. 张掖市 32103 例新生儿代谢性疾病筛查结果分析[J]. 卫生职业教育, 2014, 32(4):87-88.
[12] 陈丕亮, 陈亚. 2010~2012 年甘肃省新生儿疾病筛查状况及分析[J]. 中国优生优育, 2013, 19(6):470-472.
[13] 赵丽, 檀乃民, 周兰霞, 等. 甘肃省新生儿苯丙酮尿症筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2003, 18(4):221-222.
[14] 周兰霞, 赵丽, 杜晓云, 等. 甘肃省 6 万例新生儿苯丙酮尿症筛查和治疗分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2008, 16(1):76-78.

(收稿日期:2015-06-22)

(上接第 3587 页)

syndrome study[J]. Acta Med Scan, 1972, 32(4):1220-1222.
[2] Fuster V, Badimon L, Badimon J, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 1992, 32(6):310-318.
[3] Fareed J, Hoppensteadt DA, Leya F, et al. Useful laboratory tests for studying thrombogenesis in acute cardiac syndromes[J]. Clin Chem, 1998, 44(8):1845-1853.
[4] Hoffmeister HM, Jur M, Wendel HP, et al. D-dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain[J]. Am Heart J, 2000, 13(2):379-384.
[5] Vaziri ND, Kennedy SC, Kennedy D, et al. Coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in acute myocardial infarction and angina pectoris[J]. Am J Med, 1992, 93(1):651-657.
[6] Newby LK. Cardiac marker testing: where should we focus[J]. Am Heart J, 2001, 14(1):351-353.
[7] Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events[J]. Circulation, 1999, 99(1):2517-2522.
[8] David S, Ariella BG. Determinants of ELISA D-Dimer sensitivity for unstable angina pectoris as defined by coronary catheterization[J]. Am J Hematol, 2004, 7(6):121-125.
[9] Kelly J, Hunt BJ. Role of D-Dimer in diagnosis of venous Thromboembolism[J]. The Lancet, 2002, 35(9):456-457.
[10] Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 1996, 33(5):1342-

1349.
[11] Mathew TP, Menown IBA, Adgey AAJ. Optimising classification of acute myocardial infarction: from diagnosis to prognosis[J]. Eur Heart J, 2000, 2(1):1502-1513.
[12] Lindsell CJ, Pollack CV, Anantharaman V. The Internet Tracking Registry of Acute Coronary Syndromes (i * trACS): a multi-center registry of patients with suspicion of ACS reported using the standardized reporting guidelines for emergency department chest pain studies[J]. Ann Emerg Med, 2006, 48. 666-677.
[13] Heit JA, Minor TA, Andrews JC, et al. Determinant of plasma fibrin D-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography[J]. Arch Pathol Lab Med, 1999, 12(3):235-240.
[14] Lee LV, Ewald GA, McKenzie CR, et al. The relationship of soluble fibrin and cross-linked fibrin degradation products to the clinical course of myocardial infarction[J]. Arterioscl Thromb Vasc Biol, 1997, 17(1):628-633.
[15] Bayes-Genis A, Mateo J, Santalo M, et al. D-dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain[J]. Am Heart J, 2000, 11(2):379-384.

(收稿日期:2015-07-11)

