

检测结果分析[J]. 同济大学学报(医学版), 2015, 36(1): 81-83.

- [7] 杨长顺, 赵倩. 726 例泌尿生殖道支原体感染及药敏结果分析[J]. 中南医学科学杂志, 2015, 43(2): 192-194.
- [8] 王卓, 王敏杰, 杨丽红. 3 468 例支原体培养及耐药监测结果分析[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(8): 947-949.
- [9] 李进, 黎敏, 鲁卫平. 8 546 例泌尿生殖道标本解脲支原体和人型支原体检测及药敏分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(20): 2762-2764.

[10] 林城, 梁坤铃, 何晓明. 2 114 例泌尿生殖道支原体培养结果及其药敏分析[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(3): 359-361.

[11] 龙娜, 吴丽雅, 李瑾. 430 例育龄期女性生殖道解脲支原体和沙眼衣原体感染的临床观察[J]. 现代医学, 2015, 43(4): 495-497.

(收稿日期: 2017-03-17 修回日期: 2017-05-17)

• 临床研究 •

IMA、H-FABP 和 hs-cTnT 在疑似 ACS 胸痛患者早期诊断的应用价值

曹耀珍¹, 王哲敏², 钱敏健², 李星军^{2△}

(1. 湖北省恩施州建始县中医院检验科, 湖北恩施 445300;

2. 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院, 上海 202150)

摘要:目的 探讨缺血修饰清蛋白(IMA)、心肌型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)和高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)对疑似急性冠状动脉综合征(ACS)胸痛患者的早期诊断价值。方法 选择 158 例疑似 ACS 的胸痛患者, 测定其血清 IMA、H-FABP 和 hs-cTnT 的水平, 并与 40 例健康体检者进行对照分析, 计算灵敏度和特异度及受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积; 按患者自述胸痛的发作时间对 ACS 患者分成 3 组, 分别进行统计分析, 判断 IMA、H-FABP 和 hs-cTnT 对 ACS 早期诊断的时效性评价。结果 缺血性胸痛组与非缺血性胸痛组 IMA、hs-cTnT 和 H-FABP 三者水平差异有统计学意义($P < 0.01$), 缺血性胸痛组 IMA 和 H-FABP 值高于健康对照组($P < 0.001$)。IMA、H-FABP、hs-cTnT、IMA+H-FABP 两项联合与 3 项联合检测的 ROC 曲线下面积分别为 0.898、0.852、0.748、0.921 和 0.962, 诊断的灵敏度为 80.56%、68.46%、52.32%、84.12%、88.76%, 特异度分别为 84.25%、89.37%、92.75%、92.47%、98.46%。在 < 6 h 的疑似 ACS 患者, IMA 的灵敏度优于 H-FABP, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 3 种标志物联合检测的灵敏度优于单独检测标志物, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 ≥ 6 h 组, hs-cTnT 和三者联合检测的灵敏度优于 IMA 和 H-FABP, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。hs-cTnT 和 3 项联合检测的特异度均优于 H-FABP 和 IMA, 差异有统计学意义($P < 0.05$); hs-cTnT 和三者联合检测的特异度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 H-FABP 和 IMA 早期诊断疑似 ACS 缺血性胸痛患者的灵敏度均优于 hs-cTnT。联合检测 H-FABP、IMA 和 hs-cTnT 对早期诊断 ACS 有更好的敏感性, 可以更加有效地筛选出 ACS 的高危人群。

关键词:急性冠状动脉综合征; 缺血修饰清蛋白; 心肌型脂肪酸结合蛋白; 高敏肌钙蛋白 T

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.16.037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)16-2276-03

急性冠状动脉综合征(ACS)是心肌缺血急性发作的一组临床症状。急性胸痛患者有很高的发病率和病死率, 是临床急诊医生面临的一大挑战, 所以迅速的诊断及鉴别诊断十分重要。目前, 心肌钙蛋白是 ACS 诊断及危险分层的首选生化标记物, 但其早期灵敏度低, 在入院早期仅 10%~15% 的患者可检测到心肌肌钙蛋白 I(cTnI) 的升高, 通常需要在 6~12 h 甚至更长的时间多次复查 cTnI 才能诊断^[1]。所以需要更加早期、可靠的心肌标志物用于 ACS 的诊断及危险分层。缺血修饰清蛋白(IMA)是近年来发现的新缺血标志物, 已被美国食品和药品监督管理局批准用于诊断急性心肌缺血, 其在我心肌缺血后 5~10 min 迅速升高, 在 2~4 h 迅速达到高峰, 缺血中断 6 h 左右回到基线^[2]。IMA 具有灵敏度高, 阴性预测值高, 出现时间早等优点, 逐渐受到人们的关注。近期研究表明心肌型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)有望成为一种新型的早期心肌损伤标志物^[3]。本研究目的是分析疑似 ACS 胸痛患者高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)、F-ABP 及 IMA 生化指标的诊断效能, 为 ACS 患者的早期鉴别诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选标准: 2016 年 1—10 月来上海交通大学

附属新华医院崇明分院急诊科和重症心脏监护病房(ICU)因胸痛发作 12 h 内就诊的患者。所有疑似病例均即刻抽血检测缺血性标志物 H-FABP、IMA 和心肌梗死标志物 hs-cTnT, 并同时心电图(ECG)检查。排除标准: 凡有下列情况之一者, 不作为入选病例, 胸痛时间超过 12 h; 妊娠妇女; 感染性疾病; 肺栓塞; 脑缺血性疾病; 心力衰竭; 外周血管疾病; 心肺复苏术后; 有症状或体征提示急性肠系膜缺血; 中风; 肝硬化; 恶性肿瘤和肾功能衰竭的患者。ACS 的最终诊断是由 2 名高年资心内科医生参照 2007 年美国心脏病学院(ACC)/美国心脏学会(AHA)不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死治疗指南及 2004 年 ACC/AHA ST 段抬高心肌梗死治疗指南中所推荐的标准得出, 并排除非 ACS 的胸痛患者。病例分组: 疑似 ACS 临床症状的胸痛患者 158 例, 其中男 87 例, 女 71 例, 年龄 36~80 岁, 平均年龄为(59.58±11.91)岁。其中确诊为不稳定性心绞痛患者 84 例, 男 45 例, 女 39 例, 年龄 37~81 岁, 平均年龄为(58.75±12.02)岁, 为缺血性胸痛组; 74 例最初诊断为不稳定性心绞痛但后续排除诊断为非缺血性胸痛, 男 42 例, 女 32 例, 年龄 35~79 岁, 为非缺血性胸痛组。另选择 40 例同期来院的健康体检者作为健康对照组, 男 23 例, 女 17 例, 年龄

△ 通信作者, E-mail: quickrun003@126.com。

36~78 岁,平均年龄为(53.56±13.64)岁。胸痛组与健康对照组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准实施,所有治疗和检查均获得患者或家属的知情同意。

1.2 仪器及检测方法 所有疑似 ACS 患者入院即刻行 18 导联心电图检查,并立即抽取新鲜血液到不含分离胶和抗凝剂的真空管中,样本采集后应尽快分离血清(3 000 r/min 离心 10 min),-60℃冰箱保存待测。IMA 测定采用日立 7600 生化分析仪进行检测,采用的改良清蛋白结合钴^[4](ACB 试验)方法是利用正常人血清中清蛋白能与 Co 结合,而缺血修饰清蛋白与 Co 结合能力减弱的性质来间接测定血清中的 IMA,测定温度为 37℃,试剂购自长沙颐康科技开发有限公司,试剂盒的检测范围为 0~180 U/mL,参考值 70.96~77.08 U/mL。hs-cTnT 采用罗氏 cobas e601 化学发光分析仪分析,测定温度为 37℃,参考值 0.000~0.037 μg/L,检测限为 0.003~10.000 μg/L,试剂购自罗氏公司。H-FABP 检测用双抗体夹心生物素-亲和素酶联免疫吸附试验(ELISA)定量法,试剂购自厦门慧嘉生物科技有限公司,灵敏度:0.078 μg/L,参考值:0.0~3.2 μg/L,检测范围:0.312~20.000 μg/L。所有检测项目均严格按照室内质量控制的要求,由高年资检验技术人员专人检测。

1.3 统计学处理 采用 Excel 及 SPSS19.0 统计软件进行分析,所有的连续变量均进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}±s$ 表示,各组间均数比较应用单因素 ANOVA 方差分析,多组均数两两比较采用 LSD-*t* 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积,以 ROC 曲

线下面积的大小评价各生化标志物的诊断效应。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IMA、hs-cTnT 和 H-FABP 3 种标志物在不同组的水平比较 缺血性胸痛组与非缺血性胸痛组 IMA、hs-cTnT 和 H-FABP 三者水平有显著性差异($P<0.01$);非缺血性胸痛组与健康对照组三者水平比较有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 3 种标志物诊断 ACS 的灵敏度和特异度比较 将 hs-cTnT>0.04 μg/L、H-FABP>6.3 μg/L 及 IMA>82 U/mL 做为诊断阈值。ACS 患者 IMA、hs-cTnT、H-FABP、IMA+H-FABP 二项联合与三者标志物联合的 ROC 曲线下面积分别为 0.892、0.748、0.852、0.921、0.962,诊断的灵敏度为 80.56%、52.32%、68.46%、84.12%、88.76%,特异度分别为 84.25%、92.75%、89.37%、92.47%、98.46%。IMA+H-FABP 两项联合及三项联合检测较大地提高 ACS 诊断的灵敏度和特异度,见表 2。

表 1 各组 IMA、hs-cTnT 和 H-FABP 水平($\bar{x}±s$)

组别	<i>n</i>	Hs-cTnT (μg/L)	IMA (U/mL)	H-FABP (μg/L)
缺血性胸痛组	84	5.20±2.20*▲	97.0±11.4*▲	34.6±14.8*▲
非缺血性胸痛组	74	0.08±0.014△	66.0±9.5△	2.6±1.8△
健康对照组	40	0.02±0.01	62.0±6.4	1.7±0.9

注:缺血性胸痛组与非缺血性胸痛组比较,* $P<0.01$;缺血性胸痛组与健康对照组比较,▲ $P<0.01$;非缺血性胸痛组与健康对照组比较,△ $P>0.05$ 。

表 2 IMA、hs-cTnT 和 H-FABP 诊断 ACS 的诊断效能

检测指标	灵敏度% (95%CI)	特异度% (95%CI)	阳性预测值% (95%CI)	阴性预测值% (95%CI)	ROC 曲线下面积
IMA	80.56%(70~85)	84.25%(78~92)	82.37%(78~87)	89.27%(84~93)	0.898
Hs-cTnT	52.32%(45~59)	92.75%(86~99)	85.36%(80~91)	94.35%(85~98)	0.748
H-FABP	68.46%(64~78)	89.37%(83~94)	83.43%(78~89)	78.26%(70~86)	0.852
IMA+H-FABP	84.12%(74~95)	92.47%(86~99)	87.83%(82~94)	83.28%(78~89)	0.921
IMA+hs-cTnT+H-FABP	88.76%(80~93)	98.46%(95~99)	89.69%(85~96)	95.33%(92~99)	0.962

注:IMA Cutoff 值为 82 U/L,cTnT Cutoff 值为 0.037 μg/L,H-FABP Cutoff 值为 6.48 μg/L。

表 3 血清 IMA、hs-cTnT 和 H-FABP 诊断 ACS 不同时效比较

检测指标	灵敏度			特异度		
	≤3 h(n=42)	>3~<6 h(n=64)	≥6 h(n=52)	≤3 h(n=42)	>3~<6 h(n=64)	≥6 h(n=52)
IMA	52.38▲	84.38▲	86.15▲	83.71▲	85.75▲	89.87▲
H-FABP	47.62▲	60.94▲	82.31▲	87.48▲	91.67▲	93.32▲
Hs-cTnT	7.34	39.06	96.79	94.34	98.64	100
IMA+H-FABP	69.15□	86.9□	96.17□	96.79□	98.67□	100□
IMA+cTnT+H-FABP	66.67▲■*	85.94▲■*	98.08■*	96.29■△	100■△	100■△

注:与 hs-cTnT 比较,▲ $P<0.05$,与 IMA、H-FABP、hs-cTnT 比较,□ $P<0.05$,与 H-FABP 比较,■ $P<0.05$,与 IMA 比较,* $P>0.05$,与 IMA 比较,△ $P<0.05$ 。

2.3 3 种生物标志物的时效性比较 按就诊时患者自述胸痛的发作时间对疑似 ACS 患者分成≤3、>3~<6、≥6 h 组,分别进行统计,见表 3。灵敏度比较:在≤3 h 组及>3~<6 h

组,IMA、H-FABP 及 IMA+H-FABP 两项联合诊断的灵敏度均明显优于 hs-cTnT,差异有统计学意义($P<0.05$);两种缺血性标志物联合与三种标志物联合的灵敏度差异无统计学意义

($P > 0.05$), 2 种及 3 种标志物联合的灵敏度均优于单独检测标志物, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 ≥ 6 h 组, hs-cTnT、两项联合和三项联合检测的灵敏度均优于 IMA 和 H-FABP, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。特异度比较: 3 个时间组中 hs-cTnT、IMA+H-FABP 两项联合和 3 项联合检测均优于 H-FABP 和 IMA, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); hs-cTnT、IMA+H-FABP 两项联合和三项联合检测的特异度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

近年来, ACS 在我国的发病率和病死率呈迅速上升趋势, 多数以胸痛就诊而未收入院的患者因为未能诊断为 ACS, 致使延误治疗, 并发展为心肌梗死。心肌缺血是 ACS 最常见的发病机制, 但传统的检查方法如 ECG、超声心动检查、核素显影、cTn、肌酸激酶同工酶(CK-MB) 等都不能作为心肌缺血的“金标准”。因此, 要 ACS 患者能有好的临床治疗效果及预后, 在胸痛早期及时的筛查评估及确诊尤为重要。已有研究证实, 在疑似 ACS 的胸痛患者中, IMA 是对心电图及肌钙蛋白定量的有效补充, 当联合使用时增加了诊断的灵敏度^[5-6]。因其阴性预测值较高, 故推测它可以用于急诊科 ACS 的排除性诊断^[7]。近来有文献报道, 在 AMI 患者血液中 H-FABP 明显升高, 比传统的心肌标志物灵敏度和特异度更高, 认为可作为早期预报 AMI 发生及判断恢复情况的标志性蛋白质^[7-8]。司焯安^[9]研究 H-FABP 检测诊断 AMI 的灵敏度在 0~3 h (70.00%) 和 3~6 h (82.61%)。Viswanathan 等^[10]入选 955 例怀疑 ACS 而肌钙蛋白阴性的患者(除外 ST 抬高性心肌梗死及新发左束支传导阻滞患者), 于症状发生后 12~24 h 检测 H-FABP, 平均随访 18 个月后, H-FABP 水平 $> 6.48 \mu\text{g/L}$ 者不良事件显著增加, 提示 H-FABP 能独立预测中低危胸痛患者的心血管事件。McCann 等^[11]报道称 cTnT 在心肌细胞损伤后 20 min 即释放, 6~8 h 达到高峰, 24~36 h 回到正常基线水平。

本研究结果表明, 缺血性胸痛组 IMA、hs-cTnT 和 H-FABP 三者水平明显高于非缺血性胸痛组 ($P < 0.01$)。单独应用 IMA、hs-cTnT 和 H-FABP 诊断缺血性胸痛, IMA 灵敏度明显高于 hs-cTnT 和 H-FABP, 而三者联合检测可明显提高灵敏度和特异度。IMA 的 ROC 曲线下面积为 0.898, 大于 cTnT 和 H-FABP 曲线下面积, 说明 IMA 诊断缺血性胸痛较 cTnT 和 H-FABP 准确率更高, 而三者联合检测的 ROC 曲线下面积最大 (0.962), 三者联合检测则进一步提高了诊断性能。本研究发现, 在 ACS 发生后的 0~3 h 内, IMA 和 H-FABP 即可出现阳性反应; 在 ACS 发生后的 0~6 h 内 IMA 和 H-FABP 的灵敏度明显高于 hs-cTnT, 其中 IMA 的灵敏度优于 H-FABP, hs-cTnT 在诊断特异度方面明显优于 IMA 和 H-FABP; 胸痛发作 6 h 内, IMA 和 H-FABP 诊断 ACS 的时效性明显优于 hs-cTnT, 但在大于 6 h 后的胸痛患者 hs-cTnT 的灵敏度与特异度明显优于 IMA 和 H-FABP, 说明 hs-cTnT 在胸痛 6 h 后上升较快, 诊断效能明显提高, 与文献基本一致^[11-12]。所以, 联合检测 H-FABP+IMA 比单独检测 hs-cTnT、H-FABP 或 IMA 对早期诊断疑似 ACS 缺血性胸痛有更好的灵敏度, 可以更加有效地筛选出 ACS 的高危人群。

综上所述, 血清中 IMA 和 H-FABP 升高与心肌缺血程度有密切关系, 在缺血性和非缺血性胸痛的鉴别诊断中有临床应用价值, 可作为急性心肌缺血的早期诊断指标, IMA 是一种较好的心肌缺血早期标志物, 其在时间上相对 hs-cTnT 和 H-

FABP 具有明显的优势。

参考文献

- [1] Lefebvre CW, Hoekstra J. Approach to non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the emergency department: risk stratification and treatment strategies[J]. Hosp Pract (Minneap), 2010, 38(1): 40-49.
- [2] Garrido IP, Roy D, Calviño R, et al. Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(1): 88-90.
- [3] Chan CP, Wan TS, Watkins KL, et al. Rapid analysis of fatty acid-binding proteins with immunosensors and immunotests for early monitoring of tissue injury[J]. Biosens Bioelectron, 2005, 20(12): 2566-2580.
- [4] Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-A preliminary report[J]. J Emerg Med, 2000, 19(4): 311-315.
- [5] Abadie JM, Blassingame CL, Bankson DD. Albumin Cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome [J]. Ann Clin Lab Sci, 2005, 35(1): 66-72.
- [6] Collinson PO, Gaze DC, Bainbridge K, et al. Utility of admission cardiac troponin and "ischemia modified albumin" measurements for rapid evaluation and rule out of suspected acute myocardial infarction in the emergency department[J]. Emerg Med J, 2006, 23(4): 256-261.
- [7] Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department[J]. Am Heart J, 2006, 152(2): 253-262.
- [8] Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(21): 2061-2067.
- [9] 司焯安. 血清心肌型脂肪酸结合蛋白检测在急性心肌梗死诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(7): 818-819.
- [10] Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(23): 2590-2598.
- [11] McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T[J]. Eur Heart J, 2008, 29(23): 2843-2850.
- [12] 吴阿阳, 邱陆阵, 杨惠聪, 等. 缺血修饰清蛋白在缺血性和非缺血性胸痛鉴别诊断中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(10): 1051-1053.