

# 陕西省克山病的临床特点及血液中心肌损伤标志物水平的分析

朱建宏, 贺军涛, 刘保民, 张 磊, 王香玲 (西安交通大学医学院第二附属医院 710004)

**【摘要】** 目的 观察陕西省慢型、潜在型克山病患者的临床特点和心肌损伤标志物血液水平, 探讨克山病发生和发展的机制。方法 选择慢型、潜在型克山病患者 70 例, 分别进行心电图、X 线胸片、超声心动图等检查, 并采集克山病患者和病区健康人静脉血, 分别检测血浆脑利钠肽 (BNP)、血清肌钙蛋白 I (cTnI) 含量。结果 (1) 25 例慢型克山病患者 X 线片显示 100% 都有心脏增大, 且以重度增大多见; 心电图异常改变, 且往往几种异常同时并存; 心脏超声心动图示心功能明显降低。45 例潜在型克山病患者心脏轻度增大者多见, 而且心电图往往只有一项改变。(2) 克山病患者 BNP 水平明显高于病区健康人, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 且慢型克山病患者高于潜在型克山病患者; cTnI 在慢型、潜在型克山病患者中均无明显改变。结论 克山病仍然是一个严重地方性公共卫生问题, X 线片检查、心电图检查、超声心动图检查为克山病诊断的主要手段, BNP 和 cTnI 联合检测对于克山病患者心脏状况和功能判断有很好的临床价值。

**【关键词】** 克山病; 血浆脑利钠肽; 血清肌钙蛋白 I

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.10.017 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)10-1187-02

## Analysis on clinical characteristics of Keshan disease and the level of blood myocardial injury markers in Shanxi province

ZHU Jian-hong, HE Jun-tao, LIU Bao-min, ZHANG Lei, WANG Xiang-ling (Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710004, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical characteristics and analysis the level of myocardial injury markers in blood of Keshan disease (KSD) patients in Shanxi province, and to study mechanism in the development of Keshan disease. **Methods** 70 KSD patients enrolled and underwent ECG, chest X-ray, echocardiography and other tests, The plasma contents of BNP and cTnI of KSD patients and healthy subjects in KSD epidemic regions were tested. **Results** (1) 25 patients with chronic Keshan disease were 100% cardiac enlargement on chest X-ray, and most were heavy; ECGs were abnormal and often coexist with several types; cardiac ultrasound showed significantly decrease of cardiac function. Mild cardiac enlargement was more common in 45 patients with potential Keshan disease, but often only one item changed in ECGs. (2) BNP level of patients with Keshan disease was significantly higher than that of healthy subjects in the same endemic regions ( $P < 0.01$ ), and which in chronic KSD patients was significantly higher than that in the potential KSD patients; The result of cTnI level was not significantly different between chronic KSD patients and potential ones. **Conclusion** Keshan disease remains a serious problem in public health. X-ray examination, ECG, echocardiography are the primary methods for the diagnosis of Keshan disease, and BNP combined with cTnI offer a good clinical value for both the detection of Keshan disease and evaluate cardiac functions of patient with Keshan disease.

**【Key words】** keshan disease; BNP; cTnI

陕西省是我国克山病重病区省份之一, 病区分布在陕西省 29 个县(区) 236 个乡镇, 受威胁人口 230 余万。经过多年的综合防治, 克山病的防治研究工作取得了显著的成绩。但由于克山病病因至今未明, 流行规律尚未完全掌握, 慢型和潜在型克山病仍不断发生, 病区内扩张型心肌病报道较多, 儿童心电图异常超过非病区。为此本院开展了陕西省克山病病情现状研究, 对陕西省慢型、潜在型克山病患者的临床特点和心肌损伤标志物血液水平进行了观察, 现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 克山病组: 克山病患者 70 例, 其中男 27 例, 女 43 例, 年龄 15~60 岁。系 2005 年陕西省克山病现状研究抽样调查的 2 个重病区(旬邑县和富县)的部分患者, 经临床及流行病学调查确诊, 诊断符合全国《克山病诊断标准》, 其中慢型克山病患者 25 例, 男 11 例, 女 14 例, 年龄 18~66 岁, 属心功能 II 级者 8 例, III 级者 7 例, IV 级者 7 例; 潜在型克山病患

者 45 例, 男 19 例, 女 26 例, 年龄 15~60 岁。选择克山病病区(旬邑县和富县)当地居住的健康者 30 例作为对照组, 其中男 13 例, 女 17 例, 年龄 15~60 岁。

### 1.2 观察指标

**1.2.1 临床检查** 所有受检者全部进行一般临床查体、心电图描记、心脏超声心动图和 X 线胸部摄片检查。

**1.2.2 血液检查** 血浆脑利钠肽 (BNP)、血清肌钙蛋白 I (cTnI)。

### 1.3 标本采集及检测仪器

**1.3.1 标本采集** 采集受检者清晨空腹肘静脉血 8 mL, 分注于含乙二胺四乙酸抗凝剂试管 2 mL 2 管, 普通真空试管 4 mL, 分离血清、血浆, 置 -70 °C 冰箱保存备用。

**1.3.2 检测仪器** 日本 6511 心电图机、意大利百胜 AU3 型彩色多普勒超声诊断仪、日本 MU125P 型 X 线机、美国 Abbott AXSYM PLUS 全自动免疫化学发光分析系统。

1.4 检测方法

1.4.1 心电图 描记 12 导联 (I、II、III、aVR、aVL、aVF、V1、V6), 判定依据《临床心电图学》<sup>[1]</sup>。

1.4.2 X 线片检查 参照克山病诊断标准 (GB17021-1997), 心脏大小采用胸部后前位摄片, 以心胸比率判定心脏大小。

1.4.3 心脏超声检查 探头频率 3.5 MHz, 取样面积 5 mm, 检查时患者取左侧卧位, 常规行二维、M 型超声检查, 完后开启彩色多普勒及频谱多普勒, 检查各瓣口血流情况, 记录有关参数。

1.4.4 BNP、cTnI 测定 采用微粒子酶免疫分析。试剂、标准液、质控品与仪器配套, 由美国 Abbott 公司提供。

1.5 统计学方法 所有数据均录入 Excel 数据库, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 克山病患者的临床特点

2.1.1 心电图检查结果 见表 1。25 例慢型克山病患者中只有 1 例心电图正常, 96.0% 的患者有心电图改变, 而且往往有几种异常并存, 最常见的是室性早搏, 占 64.0%, 其次是 ST-T 改变 (包括 ST 段压低、T 波低平或倒置), 占 48.0%, 右束支阻滞占 36.0%、心室肥大占 32.0%、房室传导阻滞占 20.0% 亦较多见。45 例潜在型克山病患者中, 心电图异常者占 73.3%, 以单一心电图改变较多见。

2.1.2 心脏超声检查结果 见表 2。25 例慢型克山病患者心脏呈不同程度扩大, 呈全心普遍扩大者 5 例, 左房室扩大者 12 例, 单纯左室扩大者 8 例, 无 1 例表现为单纯右室扩大。45 例潜在型克山病患者中仅有 1 例左室横径扩大, 3 例左房扩大,

其余心脏大小正常。射血分数 (EF%) 和心肌缩短率 (FS%) 结果显示, 慢型克山病患者左心收缩功能与潜在型克山病患者及健康对照组差异有统计学意义。

2.1.3 X 线胸片检查结果 见表 3。25 例慢型克山病患者都有心脏增大, 且外形多呈普大型, 肺动脉段突出, 肺部淤血明显。其中心脏轻度增大 5 例, 占 20%; 中度增大 11 例, 占 44%; 重度增大 9 例, 占 36%。45 例潜在型克山病患者中, X 线胸片心脏增大者 21 例, 占 46.7%; 其中轻度增大 20 例, 占心脏增大者的 95.2%。

表 1 克山病患者心电图检查结果 [n(%)]

心电图表现	慢型克山病 (n=25)	潜在型克山病 (n=45)
正常心电图	1(4.0)	12(26.7)
房性早搏	6(24.0)	6(13.3)
室性早搏	16(64.0)	9(20.0)
频发室性早搏	13(52.0)	5(11.1)
偶发室性早搏	3(12.0)	4(8.9)
交界性心动过速	1(4.0)	0(0.0)
完全性右束支传导阻滞	5(20.0)	3(6.7)
不完全性右束支传导阻滞	4(16.0)	5(11.1)
房室传导阻滞 (I 度)	3(12.0)	6(13.3)
房室传导阻滞 (II 度)	2(8.0)	0(0.0)
ST-T 改变	12(48.0)	5(11.1)
心室肥大	8(32.0)	0(0.0)
心房颤动	2(8.0)	1(2.2)
病理性 Q 波	3(12.0)	0(0.0)

表 2 3 组心脏彩超检查结果

型别	n	左心室舒张期内径	左心室收缩期内径	左心房舒张期内径	左心房收缩期内径	EF (%)	FS (%)
慢型克山病	25	61.09±9.70	44.71±11.01	47.50±10.73	37.19±7.87	53.12±14.11	27.40±8.456
潜在型克山病	45	48.38±4.99	30.52±4.82	35.41±3.52	30.71±4.96	66.25±7.82	36.12±5.878
健康对照组	30	48.58±4.97	30.20±5.19	35.99±3.58	30.70±3.38	67.23±10.81	36.21±6.216

表 3 克山病患者心脏增大程度 [n(%)]

心脏增大程度	慢型克山病 (n=25)	潜在型克山病 (n=45)
正常	0(0.0)	24(53.4)
轻度	5(20.0)	20(44.4)
中度	11(44.0)	1(2.2)
重度	9(36.0)	0(0.0)
合计	25(100.0)	45(100.0)

表 4 3 组血浆 BNP、cTnI 的结果比较 (pg/mL)

组别	n	BNP	cTnI
慢型克山病	25	444.61±102.31* <sup>Δ</sup>	117.04±65.11
潜在型克山病	45	87.21±23.15 <sup>#</sup>	85.35±28.52
健康对照组	30	34.91±15.21	89.41±61.62

注: 与潜在型克山病比较, \*  $P < 0.05$ ; 与健康对照组比较,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\# P < 0.01$ 。

2.2 BNP、cTnI 检测结果 见表 4。慢型克山病、潜在型克山病患者血浆 BNP 水平明显高于对照组, 慢型克山病患者明显高于潜在型克山病患者。参考彭道荣等<sup>[2]</sup>报道西安地区的正常值范围 (0~38 pg/mL) 及心力衰竭的诊断 cut off 值 (115.69 pg/mL), 70 例克山病患者 90% 超过正常值上限, 慢型克山病患者占 75%, 潜在型克山病患者占 15% 超过 cut off 值。慢型

克山病患者患者血清 cTnI 水平从统计学上明显高于潜在型克山病患者和健康对照组, 但均未达到心肌损伤的标准。

3 讨论

克山病是一种原因不明的地方性心肌病, 在流行病学上表现为明显的地区性、时间性和人群发病的特点, 在临床上根据起病急缓、心功能状态将克山病分为急型、亚急型、慢型及潜在型 4 种类型。截至目前, 全国克山病监测协作组已经在 15 个克山病病区省建立监测点, 开展克山病监测工作, 根据监测结果, 我国克山病基本稳定, 但并未就此消失; 每年监测点均有新检出病例, 以慢型和潜在型克山病为主, 且分布广泛。检出慢型和潜在型克山病病例绝对数量呈上升趋势, 个别年度在西南地区有亚急型克山病发生。克山病仍然是一个严重影响病区人民健康的区域性公共卫生问题<sup>[3-4]</sup>。

克山病的防治研究工作取得了显著的成绩, 但由于克山病病因至今未明, 流行规律尚未完全掌握, 慢型和潜在型克山病仍不断发生, 病区内扩张型心肌病报道较多, 儿童心电图异常超过非病区。慢型克山病患者心功能失代偿, 不能参加正常体力劳动, 5 年存活率不足 50%; 潜在型克山病患者还有发病的可能, 所以慢型、潜在型已成为目前防治克山病的重点。本次调查表明, 慢型克山病患者常有心脏明显增大和多种心电图异常同时并存, 心功能失代偿, 有心力衰竭的表现, 一般不能参加正常体力劳动; 而潜在型克山病因心肌病变 (下转第 1190 页)

### 3 讨 论

CA125 是胚胎发育过程中,上皮细胞表达的一种糖蛋白抗原,存在于胚胎发育中体胚上皮细胞表达的一种糖蛋白抗原,于出生后消失,但在卵巢癌细胞中又重新表达,是目前最为常见的妇科肿瘤标志物。本文检测结果表明,卵巢癌患者 CA125 水平显著高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),其敏感性为 56.3%,特异性为 70.4%,与文献[3]报道基本一致。

人类 M-CSF 是一相对分子质量为  $85 \times 10^3$  的糖蛋白。在健康人血清中有一定量的 M-CSF,这能调节血细胞的个体发育,刺激巨噬细胞的成熟与分化<sup>[4]</sup>。有文献报道,卵巢癌细胞附在体外培养基中合成分泌 M-CSF<sup>[5]</sup>。这一结果说明 M-CSF 与卵巢癌的发生与发展有十分密切的关系。本文检测结果表明,患者血清 M-CSF 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),其敏感性为 37.5%,特异性为 56.8%,与文献[6]报道一致。

IL-8 是第一个被发现具有超化作用的细胞因子,是一种二聚体糖蛋白,是主要炎症反应继发介导因子。研究发现,在多种恶性肿瘤组织中检测到高水平的 IL-8,且与肿瘤的生长、转移、复发等密切相关。本文检测结果表明,卵巢癌患者血清 IL-8 水平显著高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),其敏感性为 31.3%,特异性为 40.9%,与文献[7]报道一致。

血清 SA 为神经氨酸乙酰化衍生物,它位于膜糖蛋白结构的末端,参与细胞表面的多种生理功能。本文检测结果表明,卵巢癌患者血清 SA 水平显著高于健康人,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),其敏感性为 53.1%,特异性为 54.5%,与文献[8]报道一致。

本文检测结果表明,敏感性以 CA125 为最高,其次为 SA;特异性以 CA125 最高,M-CSF 次之。2 项以上联合检测结果表明,以 4 项联合检测其敏感性达 93.7%,特异性达 95.5%,

因此,由此可以认为,对卵巢癌的早期实验诊断必须联合检测 CA125、M-CSF、IL-8、SA,才能达到早诊断、早治疗的目的。

### 参考文献

- [1] 施谓康. 血清肿瘤标志物及临床应用[J]. 肿瘤, 1995, 15(4): 424-426.
- [2] 王官将, 陈志明, 姜永祥. 快速测定血清唾液酶的新方法[J]. 第二军医大学学报, 1990, 11(4): 361-362.
- [3] 代峰, 孙晋亮. 卵巢癌患者血清 IGF-I、IGF-2 和 CA125 联检的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(3): 200-201.
- [4] Stanley ER, Guillbert LJ. Method for the purification assay characterization and target cell binding of a colony stimulating factor(CSF-1)[J]. J Immunol Methods, 1981, 42(3): 253-284.
- [5] Ramakrishman S, Xu FJ, Branft SJ, et al. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor by human ovarian and breast cancer cell lines[J]. J Clin Invest, 1989, 83(3): 921-926.
- [6] 魏涛, 徐海英, 陈艳萍. 人巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)在卵巢癌诊断中的价值[J]. 放射免疫学杂志, 2000, 13(3): 147-148.
- [7] 张春艳, 周东霞, 王恩波, 等. 卵巢癌患者手术治疗前后血清 CA125 和 IL-8 联检的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(6): 546-547.
- [8] 张利萍, 王毅. 血清唾液酶的研究进展[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验分册, 1995, 16(5): 171-172.

(收稿日期: 2010-12-06)

(上接第 1188 页)

较轻,范围较小,心脏的代偿功能良好,一般不出现明显的自觉症状,多能参加正常体力劳动。在临床检查上,以 X 线片检查、心电图检查、超声心动图检查为主,其表现均与扩张型心肌病类似,为非特异性改变。克山病病变主要累及心肌,表现为严重的变性、坏死及疤痕形成,最终出现严重心力衰竭。cTnI 是心脏特异性蛋白之一,是一种高灵敏度、高特异性的心肌损伤标志物。当心肌因缺血、缺氧而发生变性和坏死时,cTnI 可通过受损的心肌细胞膜进入细胞间质,随之进入血管和淋巴管内。BNP 主要由心室肌合成和分泌,主要作用为利尿、利钠和扩张血管,对于调节人体心血管自身稳定方面具有重要价值。BNP 的释放与心室容积扩大和压力超负荷成正比,与左心室功能障碍的程度密切相关。BNP 和 cTnI 的浓度与心力衰竭密切相关。BNP 反映心力衰竭的严重程度,而在心力衰竭后期由于心肌受损,导致 cTnI 也相应升高,所以 BNP 和 cTnI 联合检测对于心力衰竭患者心脏状况和功能判断有很好的临床价值<sup>[5-6]</sup>。本研究结果表明,慢型、潜在型克山病患者血浆 BNP 水平明显升高,BNP 与左心室功能障碍程度密切相关。cTnI 在慢型、潜在型克山病患者中无明显改变。本院暂无条件做心肌组织病理研究,但通过心肌损伤标志物检测,可以间接说明克山病患者心肌的病变心肌肥大明显,损伤坏死病变少,可能是由于克山病患者寿命的延长,代偿机制的充分发挥,心肌的病变发生了改变。

综上所述,克山病仍然是一个严重的地方性公共卫生问题,X 线片检查、心电图检查、超声心动图检查为克山病诊断的主要手段,BNP 和 cTnI 联合检测对于克山病患者心脏状况和功能判断有很好的临床价值。

### 参考文献

- [1] 黄宛. 临床心电图学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 265-269.
- [2] 彭道荣, 徐焰, 张小宁, 等. 西安地区血浆 BNP 正常值的建立及在不同疾病中诊断截断点的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(1): 64-67.
- [3] 杨杰, 何新科, 陈平, 等. 2008 年陕西省克山病病情调查结果分析[J]. 中国地方病学杂志, 2010, 29(2): 199-202.
- [4] 杨敬源, 王铜. 克山病三级预防的基本原则与防控策略[J]. 中国地方病学杂志, 2010, 29(4): 466-467.
- [5] 杨振华. 心肌损伤生化标志物的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(3): 236-238.
- [6] 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. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(1): 7-23.

(收稿日期: 2010-12-25)