

• 论 著 •

联合检测 BNP 和 hs-cTnT 在不同类型急性冠状动脉综合征中的临床意义*

曾海清

(首都医科大学附属复兴医院检验科,北京 100038)

摘要:目的 分析患者血清中脑钠肽(BNP)和超敏心肌肌钙蛋白 T(hs-cTnT)水平在不同类型急性冠状动脉综合征(ACS)中的临床意义。方法 选取 ACS 住院患者 187 例,其中不稳定型心绞痛(UA)组 52 例、急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)组 61 例、急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)组 74 例,于入院当天检测血清中 BNP 和 hs-cTnT 水平。另选取无器质性心脏病患者 100 例作为对照组。结果 ACS 患者血清中 BNP 和 hs-cTnT 水平显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.0125$)。Pearson 相关分析显示,ACS 患者血清中 BNP 和 hs-cTnT 无相关性($P = 0.471$)。亚组分析显示,ACS 患者血清中 hs-cTnT 水平在 UA 组、STEMI 组、NSTEMI 组中依次递增,差异有统计学意义($P < 0.0125$)。3 个亚组中,预后不良的患者血清 BNP 水平均高于好转出院患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 BNP 水平与 ACS 患者住院期间的转归密切相关,hs-cTnT 能在一定程度上提示病情变化。联合检测 BNP 和 hs-cTnT 对于 ACS 疾病的辅助诊断有重要临床意义。

关键词:急性冠状动脉综合征; 脑钠肽; 超敏肌钙蛋白 T

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.002 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)15-2170-03

Clinical significance of combined detection of BNP and hs-cTnT in different types of ACS*

ZENG Haiqing

(Department of Clinical Laboratory, Fuxing Hospital Affiliated of Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract:Objective To analyze the clinical significance of combined detection of serum brain natriuretic peptide(BNP) and hypersensitive cardiac troponin T(hs-cTnT) levels in patients with different types of acute coronary syndrome(ACS). **Methods** A total of 187 patients with ACS were enrolled,including 52 patients with unstable angina(UA),61 patients with non ST segment elevation myocardial infarction(NSTEMI) and 74 patients with ST segment elevation myocardial infarction(STEMI). Serum BNP and hs-cTnT levels were measured on the day of admission. Another 100 cases without organic heart disease were selected as healthy control group. **Results** The levels of BNP and hs-cTnT in ACS patients were significantly higher than those in the control group ($P < 0.0125$). Pearson correlation analysis showed that serum levels of BNP and hs-cTnT in ACS patients had no correlation($P = 0.471$). In the subgroups,the level of hs-cTnT in ACS patients from low to high were in UA group,STEMI group and NSTEMI group($P < 0.0125$). In the three subgroups,the patients with poor prognosis serum BNP levels were significantly higher than those of patients who had been discharged from hospital,the differences were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** The level of BNP is closely related to the outcome of hospitalization in ACS patients,hs-cTnT could indicate the change of the disease. Therefore,the combined detection of serum BNP and hs-cTnT for the diagnosis of ACS disease has important clinical significance.

Key words:acute coronary syndrome; brain natriuretic peptide; hypersensitive cardiac troponin T

急性冠状动脉综合征(ACS)早在 20 年前就已经占有所有冠心病患者的 30%左右^[1],且随着人们生活水平的提高,ACS 已经成为全球性的公共卫生问题。ACS 分为不稳定型心绞痛(UA)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)。为了对高危患者采取更积极的治疗措施,减少不良事件的发生,并避免对低危患者的过度治疗,及时准确地对 ACS 患者诊断和疾病进展评估意义重大。脑钠肽(BNP)及超敏心肌肌钙蛋白 T(hs-cTnT)可以作为辅助诊断 ACS 的实验室指标。本文旨在研究联合检测血清中 BNP 和 hs-cTnT 水平在 ACS 的诊断中的临床意义,并通过 ACS 各个亚组之间的统计分析研究二者是否对疾病的病情变化和住院转归有提示作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 11 月至 2016 年 10 月在北京医

科大学附属复兴医院心脏重症监护病房住院诊断为 ACS 患者 187 例,其中 UA 组 52 例(男 29 例、女 23 例,中位年龄 69.86 岁),NSTEMI 组 61 例(男 36 例、女 25 例,中位年龄 70.12 岁),STEMI 组 74 例(男 47 例、女 27 例,中位年龄 69.65 岁)。分组标准依据 1999 年美国心脏病协会/美国心脏病学会的诊断标准。所有患者均详细询问病史,行完整的体检和胸片、心电图、超声心动图、生化血气分析、凝血化验检查,排除严重感染、创伤、恶性肿瘤、肝肾功衰竭等其他疾病。选取同期住院、心功能正常、除外器质性心脏病患者 100 例为对照组,其中男 45 例、女 55 例,中位年龄 66.75 岁。两组患者年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 hs-cTnT、BNP 检测 所有患者均于住院当日进行 hs-cTnT 检测及 BNP 检测。均采用电化学发光免疫分析法定量

* 基金项目:北京市卫生系统高层次人才基金资助项目(2013-3-052)。

作者简介:曾海清,女,主管技师,主要从事临床生化检验方面的研究。

检测,用罗氏电化学发光 E601 仪器及配套原装试剂进行检测 hs-cTnT 及 BNP,质控品及定标液均为罗氏原装试剂。

1.2.2 ACS 患者预后与 hs-cTnT、BNP 水平分析 根据患者出院时的情况,分为好转出院组和预后不良即患者死亡或靠仪器维持生命组。分析两组 hs-cTnT、BNP 水平,并行亚组分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示;组间比较采用秩和检验。hs-cTnT、BNP 的相关性分析采用 Pearson 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACS 各亚组及对照组 hs-cTnT、BNP 水平比较 ACS 各亚组患者血清 hs-cTnT、BNP 平均水平明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.0125$) (4 组研究对象两两比较,检验水准 = $0.05/4 = 0.0125$)。见表 1。ACS 的 3 个亚组中的血清 hs-cTnT 在 UA 组、STEMI 和 NSTEMI 组之间依次递增,差异有统计学意义 ($P < 0.0125$)。而 BNP 的水平在 3 个亚组中差异无统计学意义 ($P = 0.332$)。

表 1 ACS 各亚组与对照组血清 hs-cTnT、BNP 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	BNP(pg/mL)	hs-cTnT(ng/mL)
UA	52	390.0(80.6,1 067.5)*	0.03(0.02,0.04)* #△
NSTEMI	61	243.0(100.1,648.0)*	1.92(0.50,5.40)*
STEMI	74	700.5(231.8,1 277.5)*	0.30(0.09,1.30)*
对照组	100	51.0(36.0,66.9)	0.005(0.003,0.007)

注:与对照组比较,* $P < 0.0125$;与 STEMI 组比较,△ $P < 0.0125$;与 NSTEMI 组比较,# $P < 0.0125$

2.2 hs-cTnT 与 BNP 的相关性分析 结果显示,ACS 患者 hs-cTnT 与 BNP 无明显相关性 ($P = 0.471$)。

2.3 ACS 预后不良与好转出院患者 hs-cTnT、BNP 水平比较 各亚组中不同转归结局的 BNP 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而 hs-cTnT 组内比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 ACS 各亚组中不同转归结局的 BNP 及 hs-cTnT 水平 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	结局	n	BNP(pg/mL)	hs-cTnT(ng/mL)
UA	好转出院	47	257.0(67.6,886.5)	0.02(0.01,0.04)
	预后不良	5	1 870.0(1 460.0,2 600.0)*	0.09(0.05,0.10)
NSTEMI	好转出院	50	201.0(81.1,481.5)	1.8(0.5,5.2)
	预后不良	11	572.5(379.5,1 835.0)*	4.4(1.3,6.4)
STEMI	好转出院	59	421(165.7,1 115.0)	0.29(0.08,0.90)
	预后不良	15	1 836.0(1 122.5,2 250.0)*	1.27(0.10,1.60)

注:与同组好转出院患者比较,* $P < 0.05$

3 讨 论

我国 ACS 发病率和病死率呈快速增长趋势,已严重危害人民群众的健康和生命。ACS 是临床常见的突发病之一,其致残及致死率较高^[2]。随着医学的发展,ACS 的发作与易损板块的炎症、破裂和血栓之间的奥秘和标志物也逐渐被破译^[3]。目前,临床上诊断 ACS 金标准是冠状动脉造影,以此来

判断血管狭窄程度。但由于冠状动脉造影是一种具有创伤性的检测并且要配套设备和专业医师来完成,使得在某些基层医院的使用受到限制。

单一的心脏标志物检测常无法取得理想的检测效果^[4],hs-cTnT 是一种反映心肌损伤的高度敏感、高度特异的血清学指标^[5-6]。BNP 是一种由 32 个氨基酸组成的多肽类心脏激素,主要在心室壁张力增加时由心室分泌^[7],BNP 作为诊断心力衰竭的标记物、判断心衰患者病情程度、预后以及指导治疗有重要价值,与心血管疾病密切相关^[8]。有研究表明,BNP 测定能给 ACS 患者提供独立而重要的预后信息^[9],BNP 分泌主要集中在梗死与非梗死区域交界的边缘地带,此处室壁张力最大,周围存活的心肌细胞中的 BNP 会显著增加,这也充分证实心肌缺血也是独立诱导 BNP 水平升高的因素。本研究中 ACS 组和对照组 BNP 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$),并且在 UA 组、NSTEMI 组和 STEMI 组 3 个亚组中预后不良组的 BNP 水平明显高于好转出院组,说明 BNP 对于疾病的转归有良好的预测价值。但 BNP 不能很好地区分各个类型的 ACS 患者。随着检测技术的不断发展,hs-cTnT 在急性心肌梗死的诊断和预后判断方面取得了较多成绩,被认为是心肌损伤最具有特异性指标^[10]。有些研究中也发现,与传统肌钙蛋白相比,hs-cTnT 与 ACS 患者的不良预后关系密切。在预测有临床意义的冠状动脉病变方面,hs-cTnT 也优于传统肌钙蛋白^[11]。本研究显示 ACS 患者 hs-cTnT 水平明显升高。在亚组分析中,hs-cTnT 在 NSTEMI 组和 STEMI 组之间差异有统计学意义 ($P < 0.0125$),可以在一定程度上提示 ACS 的类型及病情变化。但在预后方面 hs-cTnT 的价值不如 BNP。血清 BNP 和 hs-cTnT 等生物标记物的联合检测为 ACS 的辅助诊断提供一定的帮助,并且能够及时提示病情变化和患者的预后情况。

本研究结果还观察到,hs-cTnT 与 BNP 不存在相关性,提示联合检测 hs-cTnT 和 BNP 能更加全面地反映 ACS 的病理变化。ACS 的早期诊断,同时对不同类型患者给予不同防治措施,对降低致残率、病死率、减轻患者医疗费用和节约医疗资源具有重要意义。总之,联合检测血清 BNP 和 hs-cTnT 水平对于 ACS 患者的诊断、病情变化的判断及预后具有重要指导意义。

参考文献

[1] 陈灏珠. 实用内科[M]. 11 版. 北京:人民卫生出版社, 2001:1367-1371.

[2] 危小军,廖伟,谢东阳. 心肌酶和肌钙蛋白 I 联合检测对早期诊断急性心肌梗死的临床应用价值[J]. 赣南医学院学报,2008,28(4):504-505.

[3] Mitchell CC, Stein JH, Cook TD, et al. Histopathologic Validation of Grayscale Carotid Plaque Characteristics Related to Plaque Vulnerability[J]. Ultrasound Med Biol,2017,43(1):129-137.

[4] 刘卫强. 急性心肌梗死诊断和治疗体会[J]. 中国卫生产业杂志,2013,14(10):24-25.

[5] 曾爰辉,谭茗月. 肌钙蛋白 T 与慢性心力衰竭的关系[J]. 心血管学进展,2011,32(3):371-373.

[6] 邱晓燕. 血浆 BNP 水平在慢性心衰的诊断、病情及预后评估中的应用价值[J]. 中西医结合心(下转第 2174 页)

本实验采用的是 HIV 假病毒感染 TZM-bl 的细胞系统。TZM-bl 细胞为表达 CD4、CXCR4 和 CCR5 的 HeLa 细胞系,细胞内含有 Tat 调控的荧光素酶和 β -半乳糖苷酶基因,细胞一旦被 HIV 感染,Tat 转录激活使得报告基因活化表达,且表达水平与病毒感染量成正相关,由此可以反映假病毒在宿主细胞内复制情况并可进行滴度测定。

HIV env 蛋白的表达量是影响假病毒包装效率的关键因素^[3-4],可以通过 env 基因的密码子优化提高病毒滴度,但是对于不同亚型的 HIV-1 env 突变株的研究,若将每一个突变株的 env 基因都进行优化,费时耗力且成本投入较大,因此首先应考虑如何提高假病毒的包装和感染效率。本实验比较了不同因素对包装和感染效率的影响,实验设计遵循单一变量原则,结果发现,骨架质粒与 env 真核表达质粒的比值对假病毒的包装效率影响较大,该比值为 4:1 时包装效率最高。而包装质粒与转染试剂的比值也决定了质粒通过脂质体进入细胞的效率,实验表明,当该比值为 2:6 时,假病毒包装效率最高。但是随着转染试剂量的增加(该比值达到 2:8 时),并没有进一步提高假病毒的滴度,滴度反而降低了,推测可能由于转染试剂的毒性影响了细胞的状态,进一步影响假病毒的包装。转染后培养时间也是一个影响病毒滴度的关键因素,质粒进入细胞后开始基因的转录、表达和翻译,转染 24 h 后病毒各个蛋白的表达水平还很低,所以包装出的病毒滴度也很低;转染 72 h 后,由于获得的假病毒只具备单轮感染活性,释放在上清中的假病毒无法再次感染细胞,其中一部分可能被降解,因此滴度也较低。实验证明,转染后 48 h 收获假病毒可获得较高滴度。

DEAE-Dextran 是一种高分子量的阳离子多聚物,能促进哺乳动物细胞捕获外源的 DNA,实现瞬时的有效表达,是最早应用哺乳动物细胞转染试剂之一^[5-6]。DEAE-Dextran 等阳离子多聚物很早就被证实可以增加逆转录病毒体外感染效率^[7]。像其他转染试剂一样,高浓度的 DEAE-Dextran 也会具有细胞毒性。既往文献^[8-9]显示,不同实验室所使用的 DEAE-Dextran 浓度不尽相同,而且 DEAE-Dextran 对细胞的毒性与其来源和批次有关,因此在使用新一批的 DEAE-Dextran 前,最好进行剂量效应实验,以便确定其最佳使用浓度^[8]。本实验条件下,假病毒 SF162 在 DEAE-Dextran 浓度为 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,有较高的感染效率。而当其浓度超过 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,细胞对照孔的 RLU 值较之不加 DEAE-Dextran 的细胞对照孔 RLU 值有所降低,提示高浓度的 DEAE-Dextran 会对细胞活力有一定的影响。

综上所述,本研究通过对包装和感染过程中关键条件的优

化,有效地提了 HIV-1 假病毒的包装和感染效率,增加实验技术稳定性,为新型抗艾滋病药物筛选和艾滋病疫苗评价等研究在实验技术稳定性方面奠定基础。

参考文献

- [1] 王佑春. HIV 假病毒体系在病毒特性研究和检测中的应用[C]. 2012 全国临床微生物与感染免疫学术研讨会论文集. 重庆:中华医学会,2012:4-5.
- [2] Briggs JA, Wilk T, Fuller SD. Do lipid rafts mediate virus assembly and pseudotyping? [J]. J Gen Virol, 2003, 84 (Pt 4):757-768.
- [3] Hammarskjold ML, Heimer J, Hammarskjold B, et al. Regulation of human immunodeficiency virus env expression by the Rev gene product[J]. J Virol, 1989, 63(5): 1959-1966.
- [4] Lu XB, Heimer J, Rekosh D, et al. U1 small nuclear RNA plays a direct role in the formation of a rev-regulated human immunodeficiency virus env mRNA that remains unspliced[J]. Proc Natl Acad Sci, 1990, 87(19):7598-7602.
- [5] Yokoyamakobayashi M, Kato S. Recombinant f1 phage particles can transfect monkey COS-7 cells by DEAE dextran method [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1993, 192(2):935-939.
- [6] Rupprecht AP, Coleman DL. Transfection of adherent murine peritoneal macrophages with a reporter gene using DEAE-dextran[J]. J Immunol Methods, 1991, 144 (2):157-163.
- [7] Konopka K, Stamatatos L, Larsen CE, et al. Enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection by cationic liposomes; the role of CD4, serum and liposome-cell interactions[J]. J Gen Virol, 1991, 72(Pt 11):2685-2696.
- [8] Montefiori DC. Measuring HIV neutralization in a luciferase reporter gene assay[J]. Methods Mol Biol, 2009, 485: 395-405.
- [9] Nie JH, Wang WB, Wen ZH, et al. Optimization and proficiency testing of a pseudovirus-based assay for detection of HIV-1 neutralizing antibody in China[J]. J Virol Methods, 2012, 185(2):267-275.
- [10] Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2009, 361(26):2538-2547.
- [11] Gravning J, Smedsrud MK, Omland T, et al. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis[J]. Am Heart J, 2013, 165(5):716-724.

(收稿日期:2017-03-09 修回日期:2017-05-17)

(上接第 2171 页)

脑血管病杂志, 2011, 9(11):1299-1300.

- [7] Pang A, Hu Y, Zhou P, et al. Corin is down-regulated and exerts cardioprotective action via activating pro-atrial natriuretic peptide pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Diabetol, 2015(14):134.
- [8] 刘晓峰. 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.
- [9] 曾静. 肌钙蛋白 I 与超敏 C 反应蛋白联合检测对冠心病的诊断意义[J]. 海峡药学, 2015, 27(2):123-124.

(收稿日期:2017-03-13 修回日期:2017-05-21)