

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.007

## 4 项心肌指标联合检测在高龄急性冠脉综合征患者中的临床价值\*

邸师红,代超,焦婷婷,马倩,李占君,杨晓燕<sup>△</sup>

(宁夏医科大学总医院心脑血管病医院医学检验科,银川 750002)

**摘要:**目的 探讨缺血修饰蛋白(IMA)、心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)4 项指标单独检测及联合检测在高龄急性冠脉综合征(ACS)患者中的临床价值。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月在该院就诊的高龄 ACS 患者 132 例(ACS 组),非缺血性胸痛患者 98 例(NICP 组)和健康对照者 100 例(对照组)。ACS 患者按发病时间分为 0~<3 h、3~<7 h、7~<12 h 3 个亚组,分别检测各组血液中 IMA、H-FABP、cTnI、CK-MB 水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,用曲线下面积(AUC)来评价各指标的诊断价值。结果 ACS 组 IMA、H-FABP、cTnI、CK-MB 检测水平均明显高于 NICP 组与对照组( $P<0.05$ );死亡组这 4 项指标水平显著高于存活组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。IMA 与 H-FABP 联合检测诊断 ACS 的 AUC 为 0.815,4 项心肌指标联合检测诊断 ACS 的 AUC 为 0.941,其中敏感度(90.5%)、特异度(91.3%)、阳性预测值(91.7%)、阴性预测值(89.5%)均显著高于各项指标单独检测及 IMA 与 H-FABP 联合检测。结论 4 项指标联合检测可明显提高高龄患者 ACS 早期诊断的敏感度和特异度,可降低患者漏诊率和病死率,改善患者预后。

**关键词:**缺血修饰蛋白; 心型脂肪酸结合蛋白; 肌酸激酶同工酶; 心肌肌钙蛋白 I; 急性冠脉综合征  
中图分类号:R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)20-3026-04

**Clinical value of combined detection of four myocardial indexes in elderly patients  
with acute coronary syndrome\***

DI Shihong, DAI Chao, JIAO Tingting, MA Qian, LI Zhanjun, YANG Xiaoyan<sup>△</sup>

(Department of Medical Laboratory, Cardiovascular Diseases Hospital, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750002, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of single detection and combined detection of ischemic-modified protein (IMA), heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), cardiac troponin (cTnI) and creatine kinase MB (CK-MB) in the elder patients of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** One hundred and thirty-two elderly patients with ACS (ACS group), 98 cases of non-ischemic chest pain (NICP group) and 100 healthy controls (control group) in this hospital from January 2016 to January 2017 were selected. According to the onset time, the ACS cases were divided into the three subgroups of 0- <3 h, 3- <7 h and 7- <12 h. The levels of blood IMA, H-FABP, cTnI and CK-MB were detected. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and the area under ROC curve (AUC) was used to assess the diagnostic value of each index. **Results** The levels of IMA, H-FABP, cTnI and CK-MB in the ACS group were significantly higher than those in the NICP group and control group ( $P<0.05$ ), and the levels of 4 indexes in the death group were significantly higher than those in the survival group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). AUC of IMA and H-FAB combined detection for diagnosing ACS was 0.815. AUC of 4-index combined detection for diagnosing ACS was 0.941, its sensitivity (90.5%), specificity (91.3%), positive predictive value (91.7%) and negative predictive value (89.5%) were significantly higher than those in single index detection and combined detection of IMA and H-FAB. **Conclusion** The 4-index combined detection can significantly increase the sensitivity and specificity for early diagnosis in the elderly patients with ACS, can reduce the rates of missed diagnosis and mortality, and improves their prognosis.

**Key words:** ischemia modified protein; heart fatty acid binding protein; creatine kinase MB; cardiac

\* 基金项目:宁夏医科大学校级重点项目(XM2013380、XM2015038)。

作者简介:邸师红,女,技师,主要从事医学检验研究。△ 通信作者,E-mail:lilac5858@163.com。

troponin; acute coronary syndrome

急性冠脉综合征(ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭引起血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征,包括 ST 段抬高型急性心肌梗死、非 ST 段抬高型急性心肌梗死和不稳定型心绞痛。老年患者是 ACS 的高发人群,发病危急且病死率高,如何做到 ACS 早期诊断和预防治疗是医学研究的热点<sup>[1]</sup>。现用于 ACS 诊断的传统标志物心肌钙蛋白 I(cTnI)、肌红蛋白(MYO)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)等仅在心肌坏死数小时后释放入血才能在外周血中检测到,影响了疾病的快速诊断和治疗<sup>[2-3]</sup>。缺血修饰蛋白(IMA)和心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)是近年来备受关注和认同的诊断早期心肌缺血的新指标,具有出现早、敏感度和阴性预测值高等优点<sup>[4-5]</sup>。本文旨在探讨 IMA、H-FABP、cTnI 和 CK-MB 4 项心肌指标联合检测在老龄 ACS 患者中的应用价值,以期为胸痛高危患者在就诊最短时间内提供诊疗依据,降低病死率。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》<sup>[6]</sup> 规定并确诊为 ACS 的高龄患者(>60 岁)132 例(ACS 组),其中男 84 例,女 48 例;年龄 60~82 岁,中位年龄 71 岁;包括不稳定型心绞痛患者 30 例,急性心肌梗死患者 58 例,ST 段抬高型心肌梗死患者 24 例,非 ST 段抬高型心肌梗死患者 20 例;经随访死亡患者 16 例,预后出院患者 116 例。将 ACS 组患者从胸痛发作至采血时间分为 0~<3 h、3~<7 h、7~<12 h 3 个亚组。选取非缺血性胸痛患者 98 例(NICP 组),其中男 59 例,女 39 例;年龄 60~75 岁,中位年龄 66 岁。排除标准:(1)胸痛>12 h 的入院患者;(2)有脑血管意外、骨骼肌损伤、心肌疾病、感染、外周血管疾病、脑缺血、肝肾功能不全、血液性疾病、风湿性疾病患者。另选 100 例同期健康体检者纳入对照组,其中男 58 例,女 42 例;年龄 60~85 岁,中位年龄 68 岁;均为近 1 个月无感染及心肌缺血病史,经心电图、腹部 B 超、胸部 X 线片、血生化等检查,排除缺血性疾病,无心脏阳性体征,心电图大致正常者。3 组研究对象入院前均未服用任何药物,且在年龄、性别、吸烟史、高血压病史、体质指数等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 仪器与试剂** ADVIA2400 全自动生化分析仪(美国西门子公司),Mini VIDAS 全自动免疫荧光分析仪(法国梅里埃公司);IMA 试剂盒(批号:REF22709265)

和 H-FABP 试剂盒(批号:REF7670341)均购自宁波美康生物科技有限公司;CK-MB 试剂盒购自上海华臣科技有限公司;cTnI 试剂盒购自法国梅里埃公司。

**1.3 方法** 患者胸痛入院立即做心电图、常规检查并记录胸痛发作时间,即刻用促凝管抽取静脉血 5 mL,健康体检者抽取清晨空腹静脉血 5 mL,以 4 000 r/min 离心 10 min,分离血清后 2 h 内完成各项指标检测。标本要求:非脂血、非黄疸、非溶血。检测前严格参照厂家试剂说明书规定和仪器标准操作规程设置参数进行定标,确保仪器状态良好、质控均在控。血清 IMA、H-FABP、CK-MB 水平用 ADVIA2400 全自动生化分析仪检测,cTnI 水平用 MinVIDAS 全自动免疫荧光分析仪检测。其中 IMA 用清蛋白钴结合法测定,cTnI、H-FABP 用酶联免疫法测定,CK-MB 采用速率法测定。参照试剂说明书将 IMA>82.50 U/L,H-FABP>6.32  $\mu\text{g/L}$ ,cTnI>0.50 ng/L,CK-MB>52.00 U/L 定义为阳性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理和分析。非正态分布计量资料用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,多组间比较用 Kruskal-Wallis 检验,组间两两比较用 Nemenyi 检验;计数资料用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,用曲线下面积(AUC)来评价各指标的诊断价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组 4 项指标水平比较** ACS 组 IMA、H-FABP、cTnI、CK-MB 水平明显高于对照组和 NICP 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.2 存活组与死亡组 4 项指标水平比较** 根据患者是否死亡分为存活组和死亡组。死亡组的 IMA、H-FABP、cTnI、CK-MB 水平明显高于存活组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.3 4 项指标单项检测及联合检测诊断 ACS 的 ROC 曲线** 选取约登指数最大值时各项心肌标志物的水平作为诊断临界值,对应的各项指标诊断 ACS 的效能参数见表 3。绘制 IMA 与 H-FABP 联合检测及 4 项心肌指标联合检测的 ROC 曲线,并进行比较,结果见图 1。IMA 与 H-FABP 联合检测诊断 ACS 的 AUC 为 0.815(95%CI:0.726~0.904),敏感度和阳性预测值高于各心肌指标单独检测,但特异度仅为 74.4%,而 4 项心肌指标联合检测诊断 ACS 的 AUC 为 0.941(95%CI:0.901~0.982),各项效能参数均高于各指标单独检测及 IMA 与 H-FABP 联合检测。

表 1 各组 4 项指标水平比较[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	n	IMA(U/L)	H-FABP(μg/L)	cTnI(ng/L)	CK-MB(U/L)
ACS 组	132				
0~<3 h		90.7(81.8,98.9)*#	9.2(3.2,18.2)*#	5.7(2.9,12.0)*#	39.5(19.0,69.5)*#
3~<7 h		87.4(82.8,91.9)*#	38.5(13.5,82.0)*#	13.4(5.5,27.1)*#	87.0(30.8,262.0)*#
7~<12 h		84.4(82.5,88.2)*#	31.27(10.3,89.9)*#	10.7(4.1,18.5)*#	108.5(32.8,170.0)*#
NICP 组	98	79.5(72.2,85.2)	7.7(4.0,21.2)	1.9(1.0,2.8)	30.0(12.8,62.8)
对照组	100	72.7(68.1,84.6)	3.2(2.5,4.3)	0.3(0.0,0.5)	13.36(10.1,15.2)
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,\*P<0.05;与 NICP 组比较,#P<0.05

表 2 存活组与死亡组 4 项指标水平比较[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	n	IMA(U/L)	H-FABP(μg/L)	cTnI(ng/L)	CK-MB(U/L)
存活组	116	84.6(81.8,88.6)	7.6(5.2,10.2)	4.5(3.0,7.6)	37.6(32.2,42.6)
死亡组	16	92.6(83.2,102.2)	28.6(24,31.5)	9.6(6.8,12.6)	99.6(89.8,106.6)
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 4 项指标单独检测及联合检测诊断 ACS 的效能参数

指标	临界值	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
IMA	82.5 U/L	0.674(0.566~0.781)	81.0	51.3	82.4	86.9
H-FABP	13.4 μg/L	0.807(0.714~0.899)	74.6	82.1	78.4	81.4
cTnI	8.4 ng/L	0.767(0.669~0.856)	66.7	76.9	79.5	81.5
CK-MB	43.5 U/L	0.780(0.684~0.877)	73.0	76.9	78.5	78.3
IMA+H-FABP	—	0.815(0.726~0.904)	84.1	74.4	85.6	86.3
4 项联合检测	—	0.941(0.901~0.982)	90.5	91.3	91.7	89.5

注:—表示无数据

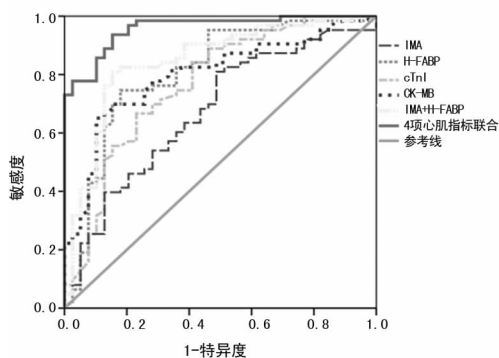


图 1 各指标单独检测及联合检测的 ROC 曲线

### 3 讨论

世界卫生组织预计到 2020 年 ACS 将成为威胁人类健康的第一大杀手<sup>[7]</sup>。老年人由于机体功能减弱、免疫力低,且患高血压、高血脂等心血管疾病的风险大,是 ACS 发生的高危人群,对于这些高龄患者,若能在疾病出现早期得到快速确诊并且及时行经皮冠状动脉介入术,可有效挽救濒死的心肌组织<sup>[8]</sup>,改善预后康复。因此,找到早期敏感、可靠的心肌缺血损伤标志物,对于高龄 ACS 的早期诊断及危险评估非常重要。

IMA 是血清清蛋白的衍生物,在心肌缺血发生后 5~10 min 即可升高,其敏感度是 cTnI 的 4 倍,是心电图的 2 倍,其在 ACS 的早期诊断、危险分层、排除诊断等方面应用广泛<sup>[9-12]</sup>。本研究显示,在患者胸痛发生 0~12 h 内,当 IMA 的临界值为 82.5 U/L 时诊断 ACS 的敏感度为 81.0%,特异度为 51.3%,阳性预测值为 82.4%,阴性预测值为 86.9%。较高的敏感度和阴性预测值也证实 IMA 在早期 ACS 诊断和排除诊断中有其独特的优势,但因其特异度仅为 51.3%,需结合其他心肌损伤指标才可提高 ACS 诊断的准确性。H-FABP 是一种近年来发现在心肌细胞中富含的脂肪酸结合蛋白,是患者胸痛后发生微小心肌缺血缺氧损伤时最早可检测的标志物<sup>[13]</sup>。研究已证实 H-FABP 在胸痛发作后 1~3 h 内升高,4~8 h 达高峰,24 h 内恢复正常,特异度在 80.0% 以上<sup>[14-15]</sup>,这与本研究数据基本一致。本研究中 H-FABP 的临界值为 13.4 μg/L 时,诊断 ACS 的敏感度为 74.6%,特异度为 82.1%,阳性预测值为 78.4%,阴性预测值为 81.4%,比 cTnI、CK-MB 传统实验室指标具有更高的敏感度和特异度,有望成为 12 h 以后 cTnI 阳性或阴性结果的早期预测指标。

上述研究结果显示:高龄 ACS 患者心肌发生急性缺血 12 h 内,体内 IMA、H-FABP、cTnI、CK-MB 快速升高,且在 ACS 患者血中水平显著高于 NCP 组与对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );死亡组的 IMA、H-FABP、cTnI、CK-MB 水平显著高于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。IMA 在高龄 ACS 患者胸痛发作 0~3 h 迅速升高且水平达到最高峰;H-FABP 则在 3 h 后显著升高,3~7 h 内水平达到最高峰;而 CK-MB 和 cTnI 在心肌损伤 7 h 释放入血,12 h 后达高峰,IMA 和 H-FABP 在时间上比 CK-MB 和 cTnI 更敏感。IMA 和 H-FABP 在心肌缺血损伤但未出现较大面积梗死前就可被检测到,缺点是特异度不高,理论上二者联合检测可突出急性缺血性心肌损伤早期诊断的实验优势,再与传统指标 cTnI、CK-MB 联合检测可提高心肌损伤诊断的准确度。

本研究采用各指标单独及联合检测的 ROC 曲线来评价诊断 ACS 的效能,将 IMA 与 H-FABP 联合检测的数据与 4 项指标联合检测方案进行比较,结果表明,IMA 与 H-FABP 联合检测诊断 ACS 的 AUC 为 0.815,敏感度和阳性预测值均高于各心肌指标单独检测,而 4 项心肌指标联合检测诊断 ACS 的 AUC 为 0.941,敏感度(90.5%)、特异度(91.3%)、阳性预测值(91.7%)、阴性预测值(89.5%)显著高于各指标单独检测及 IMA 与 H-FABP 联合检测。因此,IMA 与 H-FABP 联合检测可作为早期诊断急性缺血性心肌微小损伤的实验室指标,将 4 项心肌指标联合检测方案应用于临床,是提高 ACS 诊断临床价值的有效手段。

综上所述,IMA、H-FABP、cTnI 和 CK-MB 4 项心肌指标在血中水平与 ACS 患者病情的发生时间和预后判断方面有密切的联系,各项指标单独应用于诊断 ACS 都有一定的局限性。4 项指标联合检测有较好的互补作用,可明显提高高龄 ACS 患者早期诊断的敏感度和特异度,与单项检测相比,诊断效能大大提高。但因联合检测假阳性率稍有升高,临床实践中需结合患者症状、心电图、冠状动脉 CT 及 B 超等检查综合考虑,降低患者漏诊率和病死率,改善患者预后。

## 参考文献

[1] 张明娇,李珉珉.急性冠脉综合征易损斑块生物学标志物的研究进展[J].临床检验杂志,2015,33(1):49-51.  
[2] 贾旭荣,魏向龙. IMA、DNase I、H-FABP 对急性冠状动脉综合症的早期诊断价值[J].山东医药,2013,53(37):49-50.

[3] PYATI A K,DEVARANAVADAGI B B,SAJJANNAR S L, et al. Heart-type fatty acid-binding protein, in early detection of acute myocardial infarction: comparison with CK-MB, Troponin I and Myoglobin[J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(4): 439-445.  
[4] 谢丽燕,彭丽娟,江先辉. 心脏型脂肪酸结合蛋白、缺血修饰蛋白联合检测在急性冠脉综合征早期诊断和危险分层中的临床价值[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(2): 426-428.  
[5] 琚国文,毛莉莉,刘春艳. 心脏型脂肪酸结合蛋白和缺血修饰蛋白在急性心肌梗死诊断中的应用[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(4): 751-752.  
[6] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2016, 9(2): 73-80.  
[7] LIEBETRAU C, NEF H M, DOERR O, et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction[J]. Heart, 2014, 100(8): 652-657.  
[8] 胡琴,陈维贤,詹茜,等. 缺血修饰清蛋白对急性冠脉综合征诊断价值的荟萃分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(10): 1206-1208.  
[9] 高岚,郭爱叶,张培荣,等. 联合检测心肌损伤标志物在老年急性冠脉综合征患者发病早期中的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(16): 4538-4539.  
[10] 肖平喜,谭明娟,万芳,等. 血清缺血修饰白蛋白在冠心病患者中的临床应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(4): 374-377.  
[11] 钟凌,传良敏,黄文芳. 血清缺血修饰白蛋白在急性心肌梗死早期诊断中的临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 199-202.  
[12] 曹耀珍,王哲敏,钱敏健,等. IMA、H-FABP 和 hs-cTnT 在疑似 ACS 胸痛患者早期诊断的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(16): 2276-2278.  
[13] YOUNG J M, PICKERING J W, GEORGE P M, et al. Heart Fatty Acid Binding Protein and cardiac troponin: development of an optimal rule-out strategy for acute myocardial infarction[J]. BMC Emerg Med, 2016, 16(1): 34-38.  
[14] GLATZ J F, RENNEBERG R. Added value of H-FABP as a plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome[J]. Clin Lipidol, 2014, 9(2): 205-220.  
[15] 王晓乐,余洲海,王依屹,等. IMA、H-FABP、cTnI 联合检测对非 ST 段抬高性急性冠状动脉综合征患者早期诊断价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(4): 357-359.