

和肽素对急性心肌梗死早期诊断价值的 Meta 分析*

许斯铤,肖 艳,彭溢舒,杨丽君,杨春燕,周 琳[△]

(长沙医学院医学检验系临床生物化学教研室,长沙 410219)

摘要:目的 评价和肽素对急性心肌梗死(AMI)早期诊断的价值。方法 采用 Meta 分析,检索 PubMed、CNKI、万方等中英文数据库,筛选建库以来至 2018 年 6 月关于和肽素在 AMI 早期诊断中的研究,采用 Meta-Disc1.4 软件进行分析。结果 共纳入 10 篇文献,共计 6 438 例研究对象。按照随机效应模型计算和肽素对 AMI 早期诊断的敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、ROC 曲线下面积(AUC),分别为 85%、56%、2.69、0.28、0.917。结论 和肽素对 AMI 的早期诊断具有较高的敏感度,能减少诊断的漏诊率,但是特异度稍差。

关键词:和肽素; 急性心肌梗死; Meta 分析

中图分类号:R541

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)04-0456-05

Meta analysis on early diagnosis value of copeptin in acute myocardial infarction*

XU Siting, XIAO Yan, PENG Yishu, YANG Lijun, YANG Chunyan, ZHOU Lin[△]

(Teaching and Researching Section of Clinical Biochemistry, Faculty of Laboratory Medicine, Changsha Medical College, Changsha, Hunan 410219, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of copeptin in the early diagnosis of acute myocardial infarction (AMI). **Methods** The Meta analysis was adopted. The English databases of PubMed, CNKI, Wanfang, etc. were retrieved. The studies on copeptin in early diagnosis of (AMI) were screened out from their establishment to June 2018. And the analysis was performed by adopting the Meta-disc1.4 software. **Results** A total of 10 articles were included, involving 6 438 study subjects. According to the stochastic effect model, the sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and area under the curve (AUC) of copeptin for early diagnosing AMI were 85%, 56%, 2.69, 0.28 and 0.917 respectively. **Conclusion** Copeptin is highly sensitive in the early diagnosis of AMI, and can reduce the missed diagnosis rate, but the specificity is slightly poor.

Key words: copeptin; acute myocardial infarction; Meta analysis

急性心肌梗死(AMI)是指冠状动脉急性闭塞、血流中断、持续性缺血缺氧所引起的局部心肌坏死,并有血清心肌酶水平增高及心电图的改变,可并发心律失常、休克或心力衰竭,常可危及生命。近期研究发现,和肽素在 AMI 的早期即明显升高,其水平较稳定,测定方便快捷,敏感度高。因此,和肽素对于 AMI 早期的诊断具有重要意义。近年来人们对和肽素的研究也逐渐增多,但因目前对其诊断价值尚不完全清楚,使其较少在临床上得以应用。因此,对和肽素进行 Meta 分析有重要意义。本文收集了相关文献进行 Meta 分析,研究和肽素用于 AMI 早期诊断的价值,为和肽素在临床上的应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献的纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外已发表的关于和肽素用于 AMI 早期诊断方面的诊断性试验文献,能够提取四格表等研究指标,语种限定为中文和英文。

1.1.2 纳入标准 临床上根据既往病史、典型临床表现、心电图(ECG)、冠状动脉造影等检查确诊为 AMI 的患者。

1.1.3 排除标准 (1)无法提供完整数据且无法通过推算得出数据的文献;(2)重复发表的文献;(3)研究样本量较少(例数<50 例)或相同实验数据的文献;(4)动物类研究实验;(5)综述、会议记录、讲座等文献;(6)质量评估差的文献。

1.2 文献检索策略 检索 PubMed、Embase、Cochrance library、ISI 外文数据库及 CNKI、维普、万方、CBM 等中文数据库。检索年限为建库至 2018 年 6

* 基金项目:长沙医学院大学生创新课题(2017078)。

作者简介:许斯铤,男,在读本科,主要从事医学检验相关研究。

[△] 通信作者, E-mail: Linzhou12@126.com。

月。外文检索词: copetin、acute myocardial in-arction or AMI、coronary artery syndrome、early diagnosis。中文检索词: 和肽素、急性心肌梗死、冠状动脉综合征、早期诊断。检索运用主题词与自由词相结合检索文献,由 5 位研究者独立完成并互相校对文献,通过手工检索文献并进行讨论校对分析,同时查看相关文献的参考文献以查找可能符合纳入标准的文献,避免有文献遗漏。

1.3 文献筛选 筛选过程由 5 位研究者独立分析完成检索文献。(1)严格按照纳入与排除标准筛选文献;(2)根据检索词筛选文献的题目、摘要、关键词等信息,排除不符合纳入标准的文献;(3)对初筛符合纳入标准的文献仔细阅读全文,确定是否纳入分析;(4)对有分歧或不确定的文献通过讨论或由第 3 研究者决定是否纳入;(5)不符合纳入标准、被排除的文献,一经排除,不再纳入。

1.4 资料提取 提取包括文献第一作者姓名、文献发表年限、敏感度和特异度等指标。

1.5 文献质量评价 主要采用诊断准确性研究的质量评价工具(QUADAS),该方法包含 14 条标准评价文献质量,每条标准均以“是”“否”“不清楚”进行评价。该方法中的“是”表示符合此条标准;“否”表示不满足此条标准或未提及;“不清楚”表示部分满足此条标准或从文献中无法提取足够信息。本研究参考 Jadad 的质量计分方法,对 14 条标准进行评分。若回答“是”记 2 分;回答“不清楚”记 1 分;回答“否”记 0 分。总得分 0~15 分为低质量文献;>15~28 分为高质量文献。

1.6 测量指标 包括敏感度、特异度、诊断比值比(DOR)、阳性似然比、阴性似然比、受试者工作特征

(ROC)曲线、曲线下面积(AUC)、Q* 指数(ROC 曲线右下角和左上角的连线交点。Q* 越大,诊断准确度越高)等研究指标。

1.7 统计学处理 (1)运用 Meta-Disc1.4 软件分析。(2)异质性检验:诊断性试验的异质性主要是由阈值效应和非阈值效应引起,对于阈值效应通过 Spearman 相关系数 r 判断,而非阈值效应通过 DOR 的 Cochran 检验 Q 值与 I^2 值分析。异质性检验的水准: $\alpha=0.05$,若 $P<0.05, I^2>50\%$,则说明存在统计学异质性,应采用随机效应模型;若 $P>0.05, I^2<50\%$,则说明不存在统计学异质性,应采用固定效应模型。计算合并效应量。

2 结 果

2.1 文献筛选结果 对各数据库进行检索,经图 1 所示初次筛选出中英文文献共 72 篇,其中中文文献 41 篇,英文文献 31 篇。阅读全文后,通过纳入与排除标准进行筛选,剔除动物类实验、综述、会议记录、样本量<50 例的文献,以能提取四格表数据为标准,结合实际情况讨论后,最终纳入文献 10 篇,包括中文文献 3 篇,英文文献 7 篇,共计 6 438 例研究对象,QUADAS 得分均>16 分,符合高质量文献标准。文献发表年限为 2009—2017 年,纳入研究的基本情况见表 1。

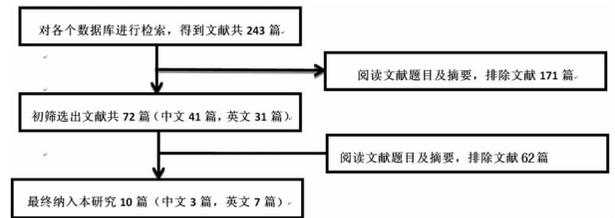


图 1 文献筛选流程图

表 1 和肽素对早期 AMI 的诊断价值

第 1 作者	发表年份(年)	病例类型	敏感度(%)	特异度(%)	和肽素阈值(pmol/L)	a/b/c/d(n/n/n/n)
钱洲楠 ^[1]	2014	AMI	83.30	60.00	10.75	30/40/6/60
董演 ^[2]	2017	AMI	91.11	57.14	14.00	82/18/8/24
彭继仁 ^[3]	2014	AMI	68.35	100.00	14.00	3 108/0/50/114
STENGAARD C ^[4]	2017	AMI	100.00	95.92	9.80	178/32/0/752
JACOBS L H ^[5]	2015	AMI	82.77	70.66	14.00	221/93/46/224
GIANNITSIS E ^[6]	2011	AMI	83.44	0.00	14.00	136/340/27/0
REICHLIN T ^[7]	2009	AMI	100.00	1.22	14.00	81/406/0/5
LOTZE U ^[8]	2011	AMI	30.23	52.81	14.00	13/42/30/47
SLAGMAN A ^[9]	2015	AMI	100.00	44.44	10.00	57/20/0/16
MEUNE C ^[10]	2011	AMI	100.00	62.22	14.00	13/17/0/28

注:a、b、c、d 为四格表格子数据

2.2 异质性分析 运用 Meta-Disc1.4 软件分析发现, Cochran-Q 为 116.14, $I^2 > 50\%$, $P < 0.05$, 表明研究存在明显的异质性, 可能由阈值效应和非阈值效应引起。通过计算, Spearman 相关系数 $r = 0.118$, $P = 0.729$, 提示不存在阈值效应, 故采用随机效应模型来进行 Meta 分析。

2.3 回归分析 运用 Meta-Disc1.4 软件进行亚组分析, 设置变量“quality”代表文献质量, “0”代表文献质量较差, “1”代表文献质量较好; 设置变量“year”代表文献年限, “0”代表 2015 年之前的文献, “1”代表 2015 年及之后的文献; 设置变量“country”代表文献研究对象所在国家或地区, “0”代表国内选取的病例, “1”代表国外或其他地区选取的病例。通过进行亚组分析, 结果显示本研究的异质性与文献质量、文献年限和国家或地区无关。因为本研究选取的文献所获得的资料有限, 分析异质性可能: (1) 纳入研究的病例间病情、疗程不同引起的; (2) 纳入研究的病例间年龄、性别不同引起的; (3) 研究方法不同引起的; (4) 纳入研究的病例中检测和肽素水平的时间段差异引起的。

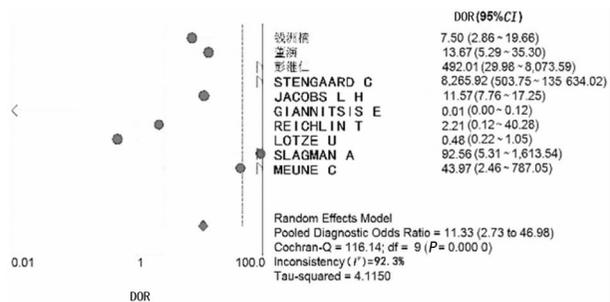


图 4 和肽素检测 AMI 非阈值效应的森林图 (DOR)

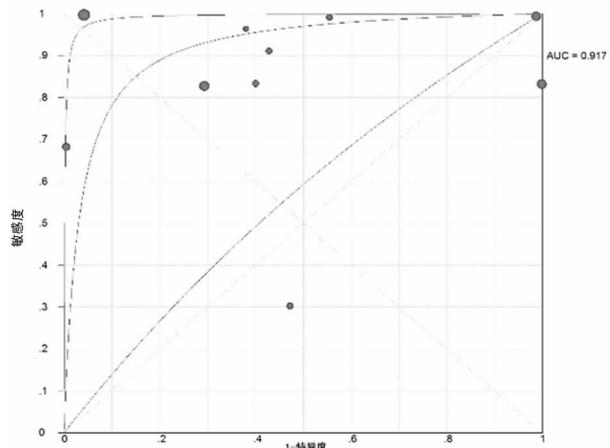


图 5 和肽素检测 AMI 的 ROC 曲线

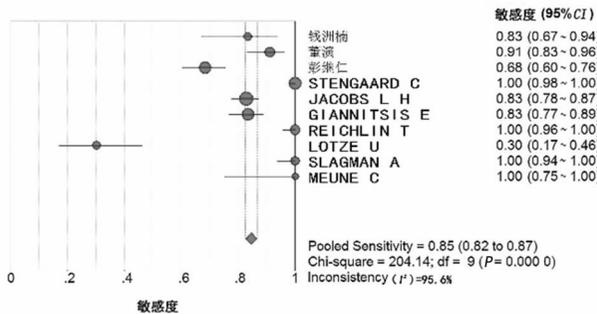


图 2 和肽素检测 AMI 的敏感度

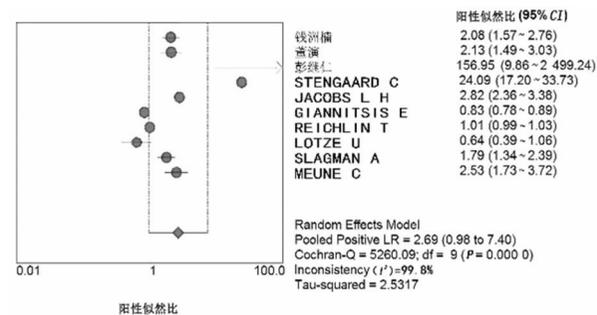


图 6 和肽素检测 AMI 的阳性似然比

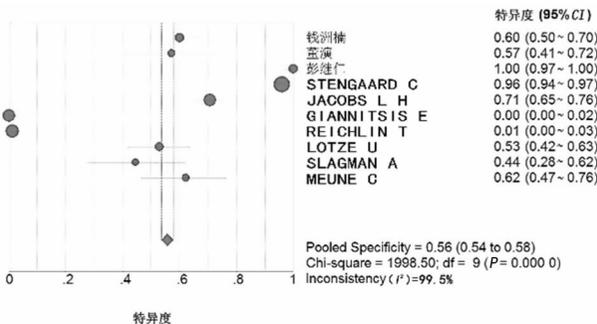


图 3 和肽素检测 AMI 的特异度

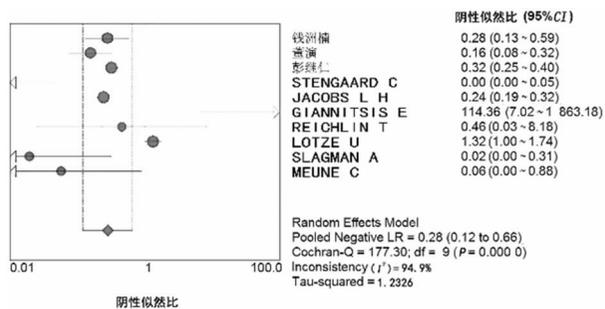


图 7 和肽素检测 AMI 的阴性似然比

2.4 和肽素对 AMI 的诊断价值分析 本研究结果显示, 和肽素对 AMI 诊断的敏感度为 85%, 95% CI 为 82%~87%; 特异度为 56%, 95% CI 为 54%~58%; 阳性似然比为 2.69, 95% CI 为 0.98~7.40; 阴性似然比为 0.28, 95% CI 为 0.12~0.66; DOR 为 11.33, 95% CI 为 2.73~46.98; AUC 为 0.917; Q^* 指数为 0.849。见图 2~7。

3 讨论

和肽素首次被发现于猪的脑垂体, 是一种与精氨酸加压素 (AVP) 同源的、包含 39 个氨基酸残基的多肽, 是 AVP 前体的 C 末端部分肽段, 与 AMI 密切相关^[11-13]。本研究共纳入 10 篇文献, 其中中文文献 3 篇, 英文文献 7 篇, 主要通过 Meta-Disc1.4 软件对和

肽素在 AMI 早期诊断中的临床价值进行分析。通过对总计 6 438 例病例进行 Meta 分析结果显示,在 95%CI 下,因存在异质性较大,用随机效应模型合并效应量后,可知和肽素检测 AMI 的敏感度高(85%),提示和肽素用于诊断 AMI 的漏诊率较低;但是特异度低(56%),说明和肽素用于诊断 AMI 具有一定程度的误诊率。阳性似然比为 2.69,阴性似然比为 0.28,DOR 为 11.33,AUC 为 0.917,可说明和肽素检测 AMI 的准确度高,具有一定的优势。CHARPENTIER 等^[14]的研究也说明了这点。隋希喆等^[15]与其他学者的研究均显示,AMI 患者在早期突发胸痛时,其和肽素水平明显高于健康成年人^[16]。这个发现与袁若雯等^[17]和田卫东^[18]的研究结果相似。和肽素在临床应用上仍存在很多问题和难点,比如其特异度不高,且其在突发胸痛 6 h 后即下降,在早期需立即检测,难以作为一项长期检测指标。和肽素在临床上的应用方面,已有研究表明,其与心肌肌钙蛋白 I 及心电图联合诊断 AMI 的准确率为 98%,具有广阔的临床应用前景^[19-21]。

本研究中存在较大的异质性,通过 Meta 分析,排除了文献质量、文献年限、国家或地区差异,由于纳入的 10 项研究中文献提供的数据及信息有限,可能是其他因素引起的异质性:(1)方法学的差异,如试剂、仪器、阈值等;(2)胸痛后就诊时间不同,检测和肽素时段不同的差异;(3)各项研究中人群的差异,如男女比例、年龄;(4)时间差异性。本研究还存在一定的缺陷,采纳的文献中中英文文献数量、国家或地区人群例数不同,且存在一定的地域不统一、研究方法不同,可能会产生偏倚。

综上所述,和肽素对 AMI 的诊断具有较高临床价值,和肽素在患者早期突发胸痛时即升高,通过检测患者的和肽素水平,大大缩短了诊断 AMI 的时间,特别是对于 AMI 患者而言,更早的诊断并进行有效的治疗至关重要,为患者的生命安全提供了更大的保障。和肽素的生物学效应稳定,检测迅速方便,且易保存,其在 AMI 的早期诊断中敏感度较高。本研究仍存在不足,如研究中异质性过大等,将在今后研究的方向上应扩大标本量,增加多中心、大样本的研究以得到更准确的结果。本研究还发现和肽素不仅对诊断 AMI 具有重要意义,还有其他方面的价值,如可提示其他心脑血管疾病等,其应用前景还需进一步的深入研究。

参考文献

[1] 钱洲楠,张浩,任国庆,等.和肽素对急性心肌梗死早期的诊断价值[J].中国实验诊断学,2014,11(11):1819-1821.

- [2] 董演,陈梦飞,陈占龙,等.和肽素和肌钙蛋白 I 及其联合检测在早期急性心肌梗死中的诊断价值分析[J].临床合理用药杂志,2017,18(1):38-39.
- [3] 彭继仁,葛萱.联合检测和肽素与高敏心肌肌钙蛋白 T 对急性心肌梗死早期诊断的价值[J].中国循环杂志,2014,29(10):772-775.
- [4] STENGAARD C, SØRENSEN J T, LADEFOGED S A, et al. The potential of optimizing prehospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T and copeptin[J]. Biomarkers, 2017, 22(3/4):351-360.
- [5] JACOBS L H, VAN BORREN M, GEMEN E, et al. Rapidly rule out acute myocardial infarction by combining copeptin and heart-type fatty acid-binding protein with cardiac troponin[J]. Ann Clin Biochem, 2015, 52(Pt 5):550-561.
- [6] GIANNITSIS E, KEHAYOVA T, VAFAIE M, et al. Combined testing of high-sensitivity troponin t and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-st-segment elevation myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2011, 57(10):1452-1455.
- [7] REICHLIN T, HOCHHOLZER W, STELZIG C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1):60-68.
- [8] LOTZE U, LEMM H, HEYER A, et al. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital[J]. Vascul Health Risk Manag, 2011, 7(1):509-515.
- [9] SLAGMAN A, SEARLE J, MUELLER C, et al. Temporal release pattern of copeptin and troponin T in patients with suspected acute coronary syndrome and spontaneous acute myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2015, 61(10):1273-1282.
- [10] MEUNE C, ZUILY S, WAHBI K, et al. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2011, 104(1):4-10.
- [11] 张鹏,于赛华.和肽素与心脑血管疾病的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(52):70-71.
- [12] 袁桂莉,闫青叶.和肽素在心力衰竭中的研究进展[J].中国老年学杂志,2013,33(14):3547-3549.
- [13] 杨靓淇. Meta 分析评价肌钙蛋白单独与联合和肽素早期诊断非 ST 段抬高型心肌梗死的临床价值[D].南昌:南昌大学,2016.
- [14] CHARPENTIER S, LEPAGE B, MAUPAS-SCHWALM F. Copeptin improves the diagnostic performance of sensitive troponin I-Ultra but cannot rapidly rule out non-st-elevation myocardial infarction at presentation to an (下转第 463 页)

降,血流量减少,血液回流受阻,CO₂ 气腹可导致与压力正相关的血液回流受阻。(2)胆囊炎性粘连较重及手术创伤操作,使炎症介质释放增加,导致凝血增强、纤溶抑制。(3)下肢血流淤滞使血管发生微撕裂,激活血管内皮细胞,导致血小板黏附,促进血栓形成^[15]。

综上所述,LC 可导致术后高凝状态,但低气腹压力对凝血和纤溶功能影响较小,有利于减少静脉血栓形成。本研究由于客观条件影响并未设置更多的不同气腹压力组进行比较,因此存在一定的局限性。

参考文献

[1] 中华医学会外科学分会. 加速康复外科中国专家共识暨路径管理指南(2018)[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(1): 13-18.

[2] 宋国军. 硬膜外麻醉联合全凭静脉麻醉对腹腔镜术中及术后应激反应、凝血功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(14): 1918-1921.

[3] 张渭兵, 崔晓海, 李锋. 腹腔镜胃癌根治术后患者凝血功能和炎症因子的变化[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(4): 635-637.

[4] 冯武国, 钱崇崑, 王海涛, 等. 腹腔镜辅助下食管癌根治术对患者恢复情况及凝血功能的影响[J]. 临床外科杂志, 2016, 24(4): 293-295.

[5] CAI Z, MALBRAIN M L, SUN J, et al. Does elevated intra-abdominal pressure during laparoscopic colorectal surgery cause acute gastrointestinal injury[J]. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne*, 2015, 10(2): 161-169.

[6] 李雨霏, 王胜斌, 居霞, 等. 不同压力 CO₂ 气腹对妇科腹腔镜手术患者术后胃肠道功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(4): 359-362.

[7] 胡胜红, 徐四七, 王胜斌, 等. 改良快速顺序诱导用于快速

康复外科全麻患者的效果观察[J]. 山东医药, 2013, 53(27): 42-44.

[8] 刘金山, 马华山, 李田华, 等. 全麻与硬膜外麻醉对妇科腹腔镜手术患者凝血功能的影响[J]. 山东医药, 2015, 55(25): 73-74.

[9] ANGIONI S, PONTIS A, CELA V, et al. Surgical technique of endometrioma excision impacts on the ovarian reserve. Single-port access laparoscopy versus multiport access laparoscopy: a case control study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(6): 454-457.

[10] 王瑜, 王燕婷, 蒋彦彦, 等. 不同体位和不同压力的 CO₂ 气腹对腹腔镜手术患者下肢深静脉血流动力学的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2009, 12(4): 361-363.

[11] GOLEBIEWSKI A, CZAUDERNA P. The role of laparoscopy in the management of pediatric appendicitis: a survey of Polish pediatric surgeons[J]. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne*, 2015, 10(1): 101-106.

[12] ANGIONI S, PONTIS A, SORRENTINO F, et al. Bilateral salpingo-oophorectomy and adhesiolysis with single port access laparoscopy and use of diode laser in a BRCA carrier[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015, 36(4): 479-481.

[13] 叶慧, 王胜斌, 居霞, 等. 不同压力二氧化碳气腹对腹腔镜胃癌根治术患者肝肾功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(12): 1168-1171.

[14] 张宁, 郭振中, 程燕. 右美托咪定对肝叶切除患者肝功能、细胞因子及氧化应激的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(3): 507-511.

[15] 严美娟, 楼小侃, 陈悦, 等. 不同二氧化碳气腹时间胆囊切除术患者凝血纤溶功能和血管内膜损伤的比较[J]. 中麻醉学杂志, 2011, 31(3): 299-302.

(收稿日期: 2018-05-14 修回日期: 2018-10-28)

(上接第 459 页)

emergency department[J]. *Ann Emerg Med*, 2013, 61(5): 549-558.

[15] 隋希喆, 吕田, 杨明晖, 等. 血浆和肽素对急性心肌梗死诊断及预后判断的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1610-1612.

[16] 杨晓风. 急性心肌梗死诊断中和肽素测定的应用与结果分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(35): 66.

[17] 袁若雯, 余静, 白锋. 探讨血清和肽素对急性心肌梗死早期诊断及预后价值的评估[J]. 甘肃科技纵横, 2017, 46(6): 75-78.

[18] 田卫东. 和肽素测定对急性心肌梗死早期诊断、病情评估及预后的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.

[19] 刘娜. 冠心病急性冠脉综合征中医辨证分型与和肽素的相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.

[20] REINSTADLER S J, KLUG G, FEISTRITZER H J, et al. Association of copeptin with myocardial infarct size and myocardial function after ST segment elevation myocardial infarction[J]. *Biomarkers Heart Dis*, 2013, 99(20): 1525-1529.

[21] BOHYN E, DUBIE E. Expeditious exclusion of acute coronary syndrome diagnosis by combined measurements of copetin, high-sensitivity troponin, and GRACE score[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(4): 293-296.

(收稿日期: 2018-08-02 修回日期: 2018-10-16)