

血清 IMA, H-FABP 与 hs-CRP 水平联合检测 在 ACS 早期诊断中的应用研究*

张梦轩¹, 张冬娜², 李 雪², 魏 昆², 朱光泽²

(1. 长春中医药大学, 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属医院检验科, 长春 130021)

摘要:目的 探究联合检测血清中缺血修饰蛋白(ischemic modified protein, IMA)、心型脂肪酸结合蛋白(cardiac fatty acid binding protein, H-FABP)与超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)早期诊断的应用价值。方法 选取2017年9月~2018年12月就诊于吉林省人民医院ACS患者共63例,其中23例不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者作为UAP组、21例非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者作为NSTEMI组、19例ST段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者作为STEMI组。选取30例健康人群作为对照组。分别比较四组受试者 IMA, H-FABP 与 hs-CRP 三项指标的检测水平,同时计算并比较 IMA, H-FABP 与 hs-CRP 单独及联合检测的灵敏度及受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)的曲线下面积(area under curve, AUC)。结果 UAP 组的 IMA, H-FABP 与 hs-CRP 检测水平分别为 69.19 ± 13.67 U/ml, 18.66 ± 15.47 ng/ml 和 1.94 ± 1.81 mg/dl; NSTEMI 组的 IMA, H-FABP 与 hs-CRP 检测水平分别为 72.18 ± 13.04 U/ml, 25.68 ± 19.62 ng/ml 和 3.93 ± 3.32 mg/dl; STEMI 组的 IMA, H-FABP 与 hs-CRP 检测水平分别为 78.85 ± 14.78 U/ml, 78.44 ± 52.69 ng/ml 和 12.62 ± 11.03 mg/dl, 结果显示实验组的检测水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($F=23.488 \sim 80.921$, 均 $P<0.05$)。三组中 IMA, H-FABP 和 hs-CRP 联合检测的灵敏度分别为 83%, 86% 和 89%, 均优于各组中三项指标单独检测的灵敏度。三项指标联合检测的 AUC 值为 0.915, 较单独检测准确度更高。结论 采用 IMA, H-FABP 与 hs-CRP 联合检测的方法可显著提高 ACS 早期诊断的准确度, 为临床早期 ACS 诊断提供更为可靠有效的检测依据。

关键词:缺血修饰蛋白;心型脂肪酸结合蛋白;超敏C反应蛋白;急性冠脉综合征

中图分类号:R541.4;R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2019)05-016-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.005

Application of Combined Detection of Serum IMA, H-FABP and hs-CRP Levels in Early Diagnosis of ACS

ZHANG Meng-xuan¹, ZHANG Dong-na², LI Xue², WEI Kun², ZHU Guang-ze²

(1. Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of
Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of combined detection of serum ischemia-modifying protein (IMA), cardiac fatty acid binding protein (H-FABP) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels in the early diagnosis of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 63 patients with ACS who were admitted to the People's Hospital of Jilin Province from September, 2017 to December, 2018 were enrolled. Among them, 23 patients with unstable angina pectoris (UAP) were UAP group, 21 patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) were NSTEMI group, 19 patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) were STEMI group. 30 healthy people were selected as the control group. The detection levels of IMA, H-FABP and hs-CRP were compared among the four groups. Calculate and compare the sensitivity of IMA, H-FABP and hs-CRP alone and in combination, and the area under curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** The levels of IMA, H-FABP and hs-CRP in the UAP group were 69.19 ± 13.67 U/ml, 18.66 ± 15.47 ng/ml and 1.94 ± 1.81 mg/dl, respectively. The levels of IMA, H-FABP and hs-CRP in the NSTEMI group were 72.18 ± 13.04 U/ml, 25.68 ± 19.62 ng/ml and 3.93 ± 3.32 mg/dl, respectively. The levels of IMA, H-FABP and hs-CRP in the STEMI group were 78.85 ± 14.78 U/ml, 78.44 ± 52.69 ng/ml and 12.62 ± 11.03 mg/dl, respectively. And the results were significantly higher than those in the control group ($F=23.488 \sim 80.921$, all $P<0.05$). The sensitivity of combined detection of IMA, H-FABP and hs-CRP in the experimental group was 83%, 86% and 89%, respectively, and the sensitivity of each group was better than that of three indicators alone. The AUC of the combined detection of

* 基金项目:吉林省科技发展计划项目(项目编号:20170204034YY);吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(项目编号:320.6750.16068)。

作者简介:张梦轩(1992-),女,硕士研究生导师,检验医师,研究方向:临床检验诊断学,E-mail:510179174@qq.com。

通信作者:朱光泽,男,博士,主任技师,E-mail:zhuguangze820@126.com。

the three indicators was 0.915, and the diagnostic accuracy was higher. **Conclusion** The combination of IMA, H-FABP and hs-CRP can significantly improve the accuracy of early diagnosis of ACS, and provide a more reliable and effective basis for early diagnosis of ACS.

Keywords: ischemic modified protein; cardiac fatty acid binding protein; hypersensitive C-reactive protein; acute coronary syndrome

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一个表示不同程度心肌缺血临床征象和症状的泛称。目前,ACS的死亡率和发病率均居全世界之首^[1-2]。ACS发病急而危重,严重时危及患者的生命。据统计约有50%的患者因疑似ACS入院,但经系统检查回报后诊断为其他疾病,导致患者病情延误,错过治疗最佳时期^[3]。因此如何在早期胸痛或胸部不适的患者中尽早识别出ACS并采取正确的诊疗措施,对临床医生来说是巨大的挑战。临床中病史采集、体格检查、心电图监护等用于ACS风险分层的传统指标虽在其诊断中具有重要意义,但在大多数情况下仍不能提供可靠依据,有报道指出,急诊就诊患者中约有33%的患者首诊并未出现胸痛症状,其用于早期诊断的心电图特异性改变在约40%的患者中也不存在,此外在心包炎等其他心脏病中其ST段也可发生改变,这也给ACS的诊断增加一定的难度。因此需要心肌缺血标志物来对病人进行适当和快速的分类^[4],更早建立ACS的临床诊断,减少ACS的漏诊率,使得临床患者获得早期规范化治疗。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究选取2017年9月~2018年12月就诊于吉林省人民医院的63例ACS患者,按照中华医学会心血管病学分会制定的ACS诊断和治疗指南进行分组。其中23例不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者作为UAP组,男性10例,女性13例,年龄27~95岁,平均年龄 73.3 ± 17.3 岁;21例非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者作为NSTEMI组,其中男性11例,女性10例,年龄47~89岁,平均年龄 70.8 ± 10.5 岁;19例ST段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者作为STEMI组,

其中男性14例,女性5例,年龄57~91岁,平均年龄 73.9 ± 10.2 岁;选取同期30例体检健康人作为对照组,其中男性16例,女性14例,年龄52~87岁,平均年龄 69.0 ± 10.0 岁。四组之间性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 试剂和仪器 主要仪器:日立全自动生化分析仪7600。主要试剂:中科院中生北控生物技术有限公司生产缺血修饰蛋白试剂盒、心型脂肪酸结合蛋白试剂盒和超敏C反应蛋白试剂盒。

1.3 方法 四组研究对象均在入院2h内采集静脉血5ml,置于两支促凝管中,以3000 r/min离心10 min后取血清至生化分析仪中检测缺血修饰蛋白(ischemic modified protein, IMA)、心型脂肪酸结合蛋白(cardiac fatty acid binding protein, H-FABP)与超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)三项指标。①IMA采用游离钴比色法(两点终点法)测定;②H-FABP采用胶乳增强免疫比浊法(两点终点法)测定;③hs-CRP采用胶乳增强免疫比浊法测定,三项指标均于采血后2h内检测完毕,并且严格按照实验室检验规程操作。观察并比较四组研究对象的IMA、H-FABP和hs-CRP水平。

1.4 统计学分析 采用SPSS 21.0统计软件对收集的数据进行统计分析,其中计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。同时绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)并计算曲线下面积(area under curve, AUC)。

2 结果

2.1 四组研究对象 IMA, H-FABP, hs-CRP 检测水平 见表1。

表1 四组研究对象 IMA, H-FABP 和 hs-CRP 检测水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	UAP组	NSTEMI组	STEMI组	F	P
IMA(U/ml)	28.64±11.22	69.19±13.67	72.18±13.04	78.85±14.78	80.921	0.000
H-FABP(ng/ml)	3.21±1.23	18.66±15.47	25.69±19.62	78.44±52.69	32.485	0.000
hs-CRP(mg/dl)	0.09±0.07	1.94±1.81	3.93±3.32	12.62±11.03	23.488	0.000

除UAP组hs-CRP与对照组无差异,三组实验组的其余各项指标的检测水平平均高于对照组,差

异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);STEMI组与UAP组三项指标相比,差异均有统计学意义(均 P

< 0.05); STEMI 组的 H-FABP, hs-CRP 与 NSTEMI 组相比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 而 UAP 组与 NSTEMI 组的各项指标比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。联合检测的灵敏度高于单项指标检测, 且联合检测的 AUC

值远高于单项检测, 说明准确度更高。

2.2 ACS 各组中 IMA, H-FABP, hs-CRP 单项检测及联合检测的 ROC-AUC 与灵敏度比较 见表 2。

表 2 ACS 各组中 IMA, H-FABP 和 hs-CRP 单独检测与三项联合检测的 ROC 曲线 AUC 及灵敏度结果比较

项 目	Cut-off 值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)		
			UAP 组	NSTEMI 组	STEMI 组
IMA	67 U/ml	0.577(0.462~0.692)	57	62	74
H-FABP	6.32 ng/ml	0.610(0.500~0.719)	61	67	74
hs-CRP	1 mg/ml	0.552(0.433~0.671)	52	57	68
三项联合检测	—	0.915(0.846~0.985)	83	86	89

注: —: 无数据。

3 讨论 心血管疾病是一个全球性的健康问题, 是发达国家的主要死亡原因, 同时在发展中国家其死亡率也逐年增加^[5]。在我国, ACS 是我国心脑血管疾病中发病率最高的冠心病, 2017 年心血管疾病死亡占居民疾病死亡构成比 40% 以上, 因其临床表现多样、疾病进展隐匿, 导致临床诊断复杂, 成为现阶段城乡中老年居民总死亡的主要原因^[6-7]。根据临床心电图特异性改变 ACS 分为 UAP, NSTEMI 和 STEMI, 现阶段临床多通过检测肌钙蛋白、肌红蛋白测定心肌受损程度, 但因其检测心肌缺血具有一定的滞后性, 严重影响了患者早期的医疗干预, 因此对 ACS 进行早期快速准确的诊断是亟待解决的问题。

IMA 是被美国食品药品监督管理局(FDA)许可用于诊断疑似心肌缺血的标志物, 在心肌缺血后的 6~10 min 内其浓度即可升高, 可以提示心肌坏死前的早期缺血阶段^[8-9]。同时 MEHTA 等^[10]近来发现 IMA 对患者的 ACS 危险分层、近、远期预后也有一定提示作用; 还有研究表明, IMA 在不稳定型心绞痛患者中也会增高^[11]。因此, 入院检测 IMA 可大大提高诊断的灵敏度并且减少漏诊率。H-FABP 是用于心肌组织缺血检测的新型生物标志物之一, 作为心肌的一种新型小胞质蛋白, 正常状态下不存在于人体的血浆或间质液内, 具有相对的组织学特异性, 但在 ACS 早期能够迅速释放并通过内皮途径进入细胞质内。GEREDE 等^[12]证实, H-FABP 对早期诊断 ACS 有较好地灵敏度和特异度; 同时有研究表明, H-FABP 的升高与 ACS 的死亡危险和主要心血管事件增加相关, 并且独立于其他临床危险因子和生物标志物。总之, H-FABP 是诊断急性缺血和梗死的高度敏感的生物标志物, 在入院时检测急性缺血性胸痛患者的 H-

FABP 将有助于早期诊断 AMI。hs-CRP 是一种非特异性炎症标志物, 而引起 ACS 的斑块内炎症是介导动脉粥样斑块破裂或侵蚀冠状动脉阻塞等一系列心血管事件的主要驱动力^[13], 因此, hs-CRP 可在斑块破裂初期(6~8 h 内)迅速升高, 可达正常值的数百倍。LUKIN 等^[14]研究表明, 成年人群中检测若 hs-CRP 升高, 则其发生心血管事件的风险会增加。RIBEIRO 等^[15]研究也显示 hs-CRP 对于心脑血管事件是一个强有力的独立预测因子。已有研究表明其在 AMI 的诊断与治疗中有一定的价值^[16], 因此, hs-CRP 在对 ACS 的早期诊断及预后均有一定的提示意义。

鉴于 IMA, H-FABP 和 hs-CRP 能够在没有坏死的情况下较可靠地检测心肌缺血, 并且能够初步鉴定和排除冠状动脉缺血以外病因的胸痛患者, 提供与心肌肌钙蛋白(cTn)相互补充的临床效用。另外, 通过联合检测 IMA, H-FABP 和 hs-CRP 水平, 规避了单一检测指标存在的局限性, 可以更早建立 ACS 的临床诊断, 减少 ACS 的漏诊率, 使得临床患者获得早期的医疗干预。因此将 IMA, H-FABP 和 hs-CRP 联合检测从而对 ACS 进行早期诊断并对其进行风险分层有很大的临床价值。但本研究尚未开展临床大样本研究分析, 实际临床工作还需在联合检测心肌缺血标志物的同时充分结合临床患者病史采集、体格检查、心电监护以及 ACS 风险分层评估, 使患者获得最大化收益。

参考文献:

- [1] MORROW D A, CANNON C P, JESSE R L, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2007, 115(13): e356-e375. (下转 22 页)