

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.009

常见心肌损伤标志物在急性心肌梗死诊断中的应用价值^{*}钱 净¹, 李 雪², 杨丽琼¹, 施 茜^{1△}

(1. 云南省昆明市第一人民医院检验科 650011; 2. 昆明医科大学 2015 级研究生, 昆明 650031)

摘要:目的 评价 4 种常见心肌损伤标志物——心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(MYO)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)在急性心肌梗死(AMI)中的临床诊疗价值。方法 收集 2017 年 1—12 月该院以“急性胸痛”症状为主诉收住入院的 200 例患者,应用受试者工作特征(ROC)曲线评价各心肌损伤标志物单独及联合检测在 AMI 中的临床诊断性能。结果 (1)AMI 组 cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 分别为 0.162(0.027~0.457) $\mu\text{g/L}$ 、14.660(8.570~17.630) $\mu\text{g/L}$ 、149.000(68.000~234.000) $\mu\text{g/L}$ 、(6.330 $\pm$ 1.990) ng/L ,与非 AMI 组[0.007(0.005~0.010) $\mu\text{g/L}$ 、1.650(1.220~3.080) $\mu\text{g/L}$ 、34.000(25.000~75.000) $\mu\text{g/L}$ 、(4.000 $\pm$ 1.560) ng/L]比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)AMI 组各指标单独检测阳性率高于非 AMI 组($P<0.05$),联合检测的阳性率高于单项指标检测($P<0.05$)。(3)cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 的最佳诊断界值(Cut Off)分别为 0.014 5 $\mu\text{g/L}$ 、7.780 0 $\mu\text{g/L}$ 、110.000 0 $\mu\text{g/L}$ 、5.900 0 ng/L 。(4)cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 单项及联合检测的临床诊断性能中,准确度最高的项目是 cTnT(91.5%),灵敏度最高的项目是 cTnT(89.3%),特异度最高的项目是 cTnT(92.0%),阳性拟然比最高的项目是 cTnT(11.2),阴性拟然比最低的项目是 cTnT(0.12)。4 项指标联合检测的诊断性能优于 3 项指标联合检测($P<0.05$),并均高于各指标单项检测($P<0.05$)。结论 心肌损伤标志物在 AMI 诊断中具有重要的临床应用价值,各临床实验室应根据各自的检测条件确立适当的临床诊断界值。cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 联合检测诊断性能均高于各单项指标,但单项指标各具优势,应根据临床对 AMI 的诊疗需求选择合适的联合或单项指标检测。

关键词:心肌损伤标志物; 急性心肌梗死; 受试者工作特征曲线

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)01-0031-04

Evaluation of common myocardial injury markers in the diagnosis of acute myocardial infarction^{*}QIAN Jing¹, LI Xue², YANG Liqiong¹, SHI Qian^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of

Kunming, Kunming, Yunnan 650011, China; 2. 2015 Graduate Student, Kunming Medical

University, Kunming, Yunnan 650011, China)

Abstract: Objective To evaluate four common myocardial injury markers: cardiac troponin T (cTnT), creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB), myoglobin (MYO), and heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) to the clinical diagnosis and treatment value of acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 200 patients (120 males and 80 females) who were admitted to hospital with main symptoms of "acute chest pain" were collected from January to December in 2017 in our hospital. ROC curves were used to evaluate the markers of myocardial injury alone and in combination of clinical diagnostic performance in AMI. **Results** (1) The levels of cTnT, CK-MB, MYO, and H-FABP in the AMI group were 0.162 (0.027—0.457) $\mu\text{g/L}$, 14.66 (8.57—17.63) $\mu\text{g/L}$, 149 (68—234) $\mu\text{g/L}$, (6.33 $\pm$ 1.99) ng/L , respectively. The levels of cTnT, CK-MB, MYO and H-FABP in non-AMI groups and were 0.007 (0.005—0.010) $\mu\text{g/L}$ and 1.65 (1.22—3.08) $\mu\text{g/L}$, 34 (25—75) $\mu\text{g/L}$, (4.00 $\pm$ 1.56) ng/L , respectively. The levels of cTnT, CK-MB, MYO and H-FABP were significantly different ($P<0.05$). (2) The positive rate of each indicator in the AMI group was higher than that in the non-AMI group ($P<0.05$). The positive rate of the combined test was higher than that of the single indicator. (3) Cut Off of cTnT, CK-MB, MYO and H-FABP were 0.014 5 $\mu\text{g/L}$, 7.780 0 $\mu\text{g/L}$, 110.000 0 $\mu\text{g/L}$ and 5.900 0 ng/L , respectively. (4) Among the clinical diagnostic performances of cTnT, CK-MB, MYO, H-FABP single and combined detection, the highest accuracy item was cTnT with 91.5% and the high-

^{*} 基金项目:云南省昆明市科技计划资助项目(2016-1-S-06793)。

作者简介:钱净,男,主任技师,主要从事临床生物化学研究。△ 通信作者,E-mail:764672845@qq.com。

est sensitivity was cTnT with 89.3% and the highest specificity was cTnT with 92.0%. The highest positive likelihood ratio items was cTnT, with 11.2, and the lowest negative likelihood ratio item was cTnT with 0.12. The four combined tests had the highest diagnostic performance than the three combined tests and each item.

Conclusion Myocardial injury markers have important clinical application value in the diagnosis of AMI. Each clinical laboratory should establish the appropriate clinical diagnostic threshold according to their respective test conditions; cTnT, CK-MB, MYO, H-FABP combined detection diagnostic performance are all higher than the single detection of each item, but each individual item has its own advantages. It should be based on the clinical diagnosis and treatment needs of AMI to select appropriate combined tests or single item detection.

Key words: heart marker; acute myocardial infarction; receiver operating characteristic curve

急性心肌梗死(AMI)是威胁国民健康的主要心血管疾病。AMI 的发生常伴有心肌细胞损伤及心脏功能障碍,早期发现及评价心肌细胞损伤和心脏功能不全,对改善 AMI 患者疗效及预后,降低疾病的致死率和病死率等方面都具有非常重要的临床意义^[1]。心肌损伤标志物是指在心肌细胞发生缺血、缺氧、损伤或者心功能发生改变时能快速释放到外周血中的物质,在反映心肌缺血、缺氧等损伤方面有足够的特异度及灵敏度,且能反映心肌损伤的严重程度,是临床广泛用于心肌损伤(异常)的筛查、诊断、评价预后及随访疗效的标志物^[2]。AMI 早期,部分患者缺乏典型的临床表现和心电图改变。因此,确定心肌损伤标志物合适的诊断界值、特异度、灵敏度显得尤为重要。受试者工作特征(ROC)曲线是国际公认的评价检验项目诊断性能的客观标准,是应用特异度和灵敏度相结合的方法,以及选择检验项目最佳的诊断界值或比较 2 种及 2 种以上检验项目的诊断性能。因此,本研究拟选择经诊断标准确诊的 AMI 患者及非 AMI 患者,采用 ROC 曲线评价心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(MYO)、心脏型脂肪酸肌红蛋白(H-FABP)及联合检测对于 AMI 的临床诊断性能,为诊断 AMI 提供有价值的实验室数据。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1—12 月本院以“急性胸痛”症状为主诉就诊于急诊科和心内科的门诊患者 200 例,年龄 40~68 岁,平均(58.9±7.6)岁;男 120 例,女 80 例。以世界卫生组织(WHO)AMI 诊断标准,将胸痛症状患者分为 AMI 组和非 AMI 组^[2]。AMI 组 75 例,年龄 42~68 岁,平均(60.3±

8.5)岁;男 52 例,女 23 例;非 AMI 组 125 例,年龄 40~65 岁,平均(57.1±6.8)岁;男 83 例,女 42 例。2 组患者的年龄、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。排除肝肾疾病、外伤或近期有手术史、输血史等患者。

1.2 仪器与试剂 cTnT、CK-MB、MYO 使用 Roche 原装配套的试剂、耗材及校准品,质控品则采用 Bio-Rad 质控品,采用 Roche e601 全自动电化学发光免疫分析仪;H-FABP 使用美康公司配套的试剂、校准品及质控品,采用 OLYMPUS AU5421 全自动生化分析仪。

1.3 方法 患者均于“急性胸痛”发作 6 h 内抽取静脉血,采血 4 mL 置于红色生化管(带分离胶),4 000 r/min 离心 10 min, cTnT、CK-MB、MYO 采用电化学发光免疫分析法, H-FABP 采用胶乳增强免疫比浊法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验;非正态分布以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,组间比较应用非参数秩和检验。利用 ROC 曲线计算 cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 项目的曲线下面积(AUC)及准确度、特异度、灵敏度、阳性拟然比、阴性拟然比,采用约登指数确定最佳诊断界值,4 项心脏标志物联合指标诊断价值采用 Logistic 回归模型计算预测概率的 ROC 曲线分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者各指标检测结果比较 AMI 组 cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 水平比非 AMI 组均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者 4 项心肌损伤标志物结果比较

组别	例数 (<i>n</i>)	cTnT[μg/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)]	CK-MB[μg/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)]	MYO[μg/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)]	H-FABP (ng/L, $\bar{x}\pm s$)
AMI 组	75	0.162(0.027~0.457)	14.66(8.57~17.63)	149(68~234)	6.33±1.99
非 AMI 组	125	0.007(0.005~0.010)	1.65(1.22~3.08)	34(25~75)	4.00±1.56
<i>Z/t</i>		6.623	9.065	4.144	9.194
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 4 项常见心脏标志物诊断 AMI 的 ROC 最佳诊断界值 根据计算的约登指数及 AUC,得到 cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 的最佳诊断界值分别为 0.014 5 $\mu\text{g/L}$ 、7. 780 0 $\mu\text{g/L}$ 、110. 000 0 $\mu\text{g/L}$ 和 5. 900 0 ng/L 。见图 1。

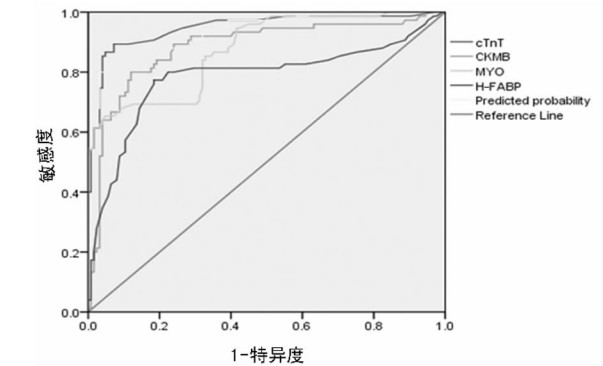


图 1 4 项心脏标志物诊断 AMI 的 ROC 曲线

2.3 4 项心脏标志物联合检测对 AMI 的临床诊断性能 4 项标志物中,准确度最高是 cTnT(91. 5%),最低的是 H-FABP(80. 5%);灵敏度最高的是 cTnT(89. 3%),最低的是 MYO(69. 3%),特异度最高的是 cTnT(92. 0%),最低的是 MYO(69. 3%);阳性拟然比最高的是 cTnT(11. 2),最低的是 MYO(2. 28);阴性拟然比最高的是 MYO(0. 44),最低的是 cTnT(0. 12)。4 项联合检测对 AMI 的诊断性能高于 3 项联合检测($P<0. 05$),且均高于各指标单项检测($P<0. 05$);4 项标志物 AUC 分别为 0. 948、0. 883、0. 875、0. 783,3 项联合检测指标的 AUC 为 0. 926,4 项联合检测指标的 AUC 为 0. 941。见表 2。

表 2 4 项单项检测及联合检测指标对 AMI 的诊断性能						
项目	准确度 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性拟然比	阴性拟然比	AUC(95%CD)
cTnT	91. 5	89. 3	92	11. 2	0. 12	0. 948(0. 914~0. 982)
CK-MB	85. 0	80. 0	82. 4	4. 55	0. 24	0. 883(0. 830~0. 936)
MYO	84. 5	69. 3	69. 9	2. 28	0. 44	0. 875(0. 826~0. 924)
H-FABP	80. 5	77. 0	81. 6	4. 18	0. 28	0. 783(0. 708~0. 859)
3 项联合*	91. 8	90. 3	98. 9	97. 8	0. 11	0. 926(0. 886~0. 963)
4 项联合 [#]	92. 0	92. 9	99. 2	116. 2	0. 07	0. 941(0. 907~0. 974)

注: * 表示 cTnT、CK-MB、MYO 联合检测, [#] 表示 cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 联合检测

表 3 2 组患者 4 项指标单项及联合检测的阳性率结果比较 (%)							
组别	例数 (n)	cTnT	CK-MB	MYO	H-FABP	3 项联合	4 项联合
AMI 组	75	83. 3	78. 7	61. 3	77. 3	83. 6	84. 0
非 AMI 组	125	7. 2	12. 0	1. 6	16. 8	5. 6	4. 8
χ^2		130. 75	86. 54	91. 69	57. 32	113. 3	126. 6
P		<0. 05	<0. 05	<0. 05	<0. 05	<0. 05	<0. 05

2.4 2 组患者各指标单项及联合检测阳性率结果比较 AMI 组 cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 阳性率均高于非 AMI 组,差异有统计学意义($P<0. 05$)。4 项联合检测 AMI 的阳性率高于 3 项联合检测($P<0. 05$),且均高于单项检测的阳性率($P<0. 05$)。见表 3。

3 讨 论

AMI 早期诊断和及时有效的治疗可提高患者的生存率。心肌标志物检测对早期诊断 AMI 具有重要的临床价值^[3-5]。AMI 实验室诊断中, cTnT、CK-MB、MYO 是传统心肌标志物,而 H-FABP 是近年来备受关注的早期诊断 AMI 的生化指标之一。本研究结果显示,2 组 cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 水平比较,差异有统计学意义($P<0. 05$)。AMI 组 cTnT、CK-MB、MYO 3 项检测结果的水平明显高于非 AMI 组($P<0. 05$),而 AMI 组 H-FABP 的水平也高于非 AMI 组($P<0. 05$),cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 对 AMI 患者的诊断、治疗、监测有重要的临床应用价值。

本研究绘制 ROC 曲线图,对 cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 用于诊断 AMI 的最佳诊断界值进行验证,结果表明,cTnT、CK-MB、MYO、H-FABP 的最佳诊断界值分别为 0. 014 5 $\mu\text{g/L}$ 、7. 78 $\mu\text{g/L}$ 、110 $\mu\text{g/L}$ 、5. 9 ng/L ;而试剂厂家所提供的 4 项最佳诊断界值分别为 0. 014 $\mu\text{g/L}$ 、6. 22 $\mu\text{g/L}$ 、72 $\mu\text{g/L}$ 、6. 2 ng/L ,除 cTnT 一致外,其余 3 项与厂家提供的诊断界值有一定差异,可能为选用的检测系统不同,检测方法有一定的差异所致。结合国内外生物学变异的研究结果,cTnT、MYO、H-FABP 3 项心脏标志物的个体化指数(II)均大于 1. 4^[6-7]。目前实验室采用的参考区间 cTnT 为 0~0. 014 $\mu\text{g/L}$ 、MYO 为 28~72 $\mu\text{g/L}$ 、H-FABP 为 0~6 ng/L ,适用于评价连续检测结果的变化,以及临床对心血管疾病的诊断、治疗、疗效观察、预后判断,而 CK-MB 的 II 小于 1. 4,采用现行的参考区间(0. 30~6. 22 $\mu\text{g/L}$)并不适宜。

应用 ROC 曲线,比较不同检验项目的 AUC 对同一疾病的诊断价值。AUC 通常为 1. 0~0. 5,AUC 越接近 1 说明诊断效果越好。当 AUC 为 0. 5~0. 7 时有较低的准确性,0. 7~0. 9 时有一定的准确性,AUC>0. 9 时有较高的准确性。欧洲心脏病学会、美国心脏病学会、中华医学会检验医学分会在应用心脏标志物准则中强调各实验室应根据 ROC 曲线,确立诊断 AMI 适当的临床诊断界值^[8-9]。本研究 4 项心血管标志物的 AUC 最大的项目是 cTnT(0. 948),最小的是 H-FABP(0. 783),3 项及 4 项联合指标检测的诊断价值采用 Logistic 回归模型计算预测概率的 AUC 分别为 0. 926 和 0. 941;4 项标志物准确度最高的是 cTnT(91. 5%),最低的是 H-FABP(80. 5%);3 项及 4 项联合指标检测的准确度分别为 91. 8%和

92.0%,联合检测指标对 AMI 的诊断性能优于单项指标($P<0.05$),4 项联合检测的诊断性能高于 3 项联合($P<0.05$),且均高于各指标单项检测($P<0.05$)。临床实践中,4 项联合检测的灵敏度、特异度、准确度和 AUC 等诊断性能为最优,能更好地满足临床诊疗需求。

一般认为阳性拟然比大于 10,而阴性拟然比小于 0.1 时诊断的准确度较高,本研究单一项目阳性拟然比最高的项目是 cTnT(11.2),阴性拟然比最低的是 cTnT(0.12),表明 AMI 诊断中,单一指标中 cTnT 有较高的准确度及各项诊断性能较优,可以单独使用。欧洲心脏病学会联合美国心脏病学会于 2000 年对 AMI 重新定义中特别强调了 cTnT 检测结果的变化是诊断 AMI 的重要指标,心脏病学学者对这一标准广泛认同^[10-12]。全球心脏病专家也曾在 2007 年第 2 版和 2012 年第 3 版的心肌梗死定义中,特别推荐 cTnT 作为诊断 AMI 的首选心脏标志物,cTnT 在诊断 AMI 中的地位及意义得到广泛认同^[13-14]。本研究同时发现,作为近几年国内外研究较多的、以出现早、特异度高为特点的一种新型心脏生化标志物——H-FABP,其 AUC 为 0.783,准确度为 80.5%,为 4 项检测中最低,而灵敏度为 77.0%、特异度为 81.6%,仅优于 MYO,其诊断性能单独使用时并不理想^[15-16]。

本研究结果显示,急性胸痛发作 6 h 内的患者,4 项心肌损伤标志物联合检测的阳性率为 84.0%,高于传统的 3 项联合检测($P<0.05$),可提高 AMI 的早期诊断率,为早期诊断提供重要的临床参考价值,但多指标联合检测增加了医疗成本。因此,在临床应用中,应结合实际情况选择合适的单指标或联合指标进行检测。

综上所述,本研究 4 项心脏标志物在诊断 AMI 中,cTnT 指标的 AUC、准确度、诊断灵敏度、特异度、准确度等都明显优于 CK-MB、MYO、H-FABP 3 项指标,4 项指标联合检测对 AMI 的各项诊断性能高于 3 项联合检测,且优于各单项指标。临床实践中,采用单项指标检测或联合指标检测应结合临床需求,更好地为 AMI 的诊疗提供有价值的实验室数据。

参考文献

- [1] 马依彤,谢翔.心血管疾病的预防研究进展[J].中华医学信息导报,2017,32(6):20-23.
- [2] 陈伟伟,隋辉,马丽媛.中国心脑血管病流行现状及防治进展[J].心脑血管病防治,2016,16(2):79-83.
- [3] ISHII J, OZAKI Y, LU J C, et al. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome[J]. Clin Chem, 2005, 51(8):1397-1404.
- [4] NAKATA T, HASHIMOTO A, HASE M, et al. Human

- heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome[J]. Cardiology, 2003, 99(2):96-104.
- [5] O'DONOGHUE M, DE LEMOS J A, MORROW D A, et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2006, 114(6):550-557.
- [6] CORTE Z, GARCIA C, VENTA R. Biological variation of cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease and in healthy individuals[J]. Ann Clin Biochem, 2015, 52(1):53-60.
- [7] RICOS C. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation[DB/OL]. 2010.
- [8] HEESCHEN C, GOLDMANN B U, MOELLER R H, et al. Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I[J]. Clin Chem, 1998, 44(9):1925-1930.
- [9] The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European society of cardiology/American college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 36(9):959-969.
- [10] WU A H, APPLE F S, GIBLER W B, et al. National academy of clinical biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases[J]. Clin Chem, 1999, 45(7):1104-1121.
- [11] JAFFE A S, RAVKILD J, ROBERTS R, et al. It's time for a change to troponin standard[J]. Circulation, 2000, 201(11):1216-1220.
- [12] 中华医学会心血管分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 高敏心肌肌钙蛋白在急性冠脉综合征中的应用(中国专家共识)[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(10):809-812.
- [13] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. Circulation, 2012, 126(16):2020-2035.
- [14] 中华医学会检验分会, 卫生部全国临床检验标准委员会临床应用准则专家委员会, 卫生部临床检验中心, 等. 冠状动脉疾病和心力衰竭的心脏标志物临床检测应用建议[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(9):774-778.
- [15] KIM Y, KIM H, KIM S Y, et al. Automated heart-type fatty acid-binding protein assay for the early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Am J Clin Pathol, 2010, 134(1):157-162.
- [16] DEKKER M S, MOSTERD A, VAN 'T HOF A W, et al. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal[J]. Heart, 2010, 96(13):1001-1010.