

· 论 著 ·

血清 cTn I 联合 Hcy 对非 ST 段抬高心肌梗死个体化诊断的价值研究*

叶卫丰¹, 贺敏^{2#}, 李靖¹, 吴志斌³, 王璇琳^{2△}, 苏建荣^{1▲}

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院检验科, 北京 100050; 2. 中国人民解放军军事医学科学院野战输血研究所, 北京 100850; 3. 中国人民解放军总参谋部北京塔院干休所门诊部, 北京 100191)

摘要:目的 探讨心肌钙蛋白 I(cTnI)与同型半胱氨酸(Hcy)联合检测对提高非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)诊疗效果的作用。方法 检测 47 例 NSTEMI 患者(NSTEMI 组)在治疗前、后及 63 例健康体检者(对照组)的 cTnI 和 Hcy 水平,并通过统计学方法验证这两项指标对于判断 NSTEMI 诊疗效果的价值。结果 NSTEMI 组血清 cTnI 为(2.37±0.65)ng/mL、Hcy 为(19.23±2.94) μ mol/L,均显著高于对照组的 cTnI(0.33±0.14)ng/mL、Hcy(10.62±3.27) μ mol/L,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);单一 cTnI 与 Hcy 指标检测灵敏度分别为 95.74%和 85.11%,特异性分别为 85.71%和 90.48%;两项指标联合检测的灵敏度与特异性达到 97.87%和 98.41%;NSTEMI 组治疗后的 cTnI 和 Hcy 水平均显著下降并接近正常水平。结论 cTnI 和 Hcy 联合检测不仅可用于 NSTEMI 的诊断,而且对于 NSTEMI 的疗效判断具有重要意义。

关键词:心肌钙蛋白;同型半胱氨酸;非 ST 段抬高心肌梗死

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.11.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)11-1293-03

Study on value of combination detection of cardiac troponins I and homocysteine in individual diagnosis of non-ST elevation myocardial infarction*

Ye Weifeng¹, He Min^{2#}, Li Jing¹, Wu Zhibin³, Wang Xuanlin^{2△}, Su Jianrong^{1▲}

(1. Department of Laboratory, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Research Institute of Field Blood Transfusion, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China; 3. Outpatient Department, Beijing Tayuan Cadre's Sanitarium of PLA General Staff, Beijing 100191, China)

Abstract: Objective To discuss the effect of the combination detection of cardiac troponin I(cTnI) and homocysteine(Hcy) for increasing the diagnosis and treatment effects of non-ST elevation myocardial infarction(NSTEMI). Methods The levels of cTnI and Hcy were detected in 47 patients with NSTEMI(NSTEMI group) before and after therapy and 63 healthy individuals(control group). The detection results were performed the statistical analysis for verifying their value to judge the diagnostic and treatment effect of NSTEMI. Results The levels of cTnI and Hcy were(2.37±0.65)ng/mL and(19.23±2.94) μ mol/L in the NSTEMI group, which were significantly higher than(0.33±0.14)ng/mL and(10.62±3.27) μ mol/L in the control group, the differences showing statistical significance($P<0.05$); the sensitivities of single cTnI and Hcy were 95.74% and 85.11% respectively, and their specificities were 85.71% and 90.48% respectively; the sensitivity and sepecificity of cTnI and Hcy combination detection were risen to 97.87% and 98.41% respectively; after therapy, the cTnI and Hcy levels in the NSTEMI group were significantly lowered and close to the normal levels. Conclusion The combination detection of cTnI and Hcy can not only be used for the diagnosis of NSTEMI, but also has the important significance to the judgment of the therapeutical effect of NSTEMI.

Key words: cardiac troponins; homocysteine; non-ST elevation myocardial infarction

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)及不稳定型心绞痛(unstable angina, UA),其中 AMI 又分为 ST 段抬高心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)和非 ST 段抬高心肌梗死(non-STEMI myocardial infarction, NSTEMI)。NSTEMI 是指具有典型的缺血性胸痛,持续超过 20 min,血清心肌坏死标记物水平升高并有动态演变,但心电图不具有典型的 ST 段抬高,而是表现为 ST 段正常,压低等非特征性改变的一类 AMI^[1]。流行病学调查研究显示, NSTEMI 的发病率呈现出逐年增高的趋势,且发病年龄更加趋近于低龄化^[2]。早期诊断 NSTEMI 并进行针对性的治疗,对于挽救患者的生命具

有重大的意义^[3]。目前,临床上主要是依靠血清心肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)的变化对 NSTEMI 进行诊断^[4]。研究表明,血清中的 cTnI 具有高度特异性,并且具有在血清当中表达持续时间长的优点,因而在临床检验实践中被当成重要的标志物之一。然而,已有文献表明 cTnI 对于 NSTEMI 的早期诊断缺乏灵敏度。同时,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)作为动脉粥样硬化的重要诱因,已经有国外研究表明 Hcy 是动脉硬化的急性期反应物^[5]。本研究旨在探讨 cTnI 和 Hcy 联合诊断能否提高对 NSTEMI 的诊断效果以及判断其对于 NSTEMI 治疗后的疗效监测作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 4 月至 2012 年 4 月在北京友谊

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30972819)。 作者简介:叶卫丰(1977—),检验技师,本科,主要从事临床生化研究。# 共同第一作者,贺敏(1978—),实验师,本科,主要从事临床免疫研究。△ 通讯作者, Tel:(010)66932965; E-mail:wxl-ss@163.com。▲ 通讯作者, Tel:(010)63138542; E-mail:yoyuilab@163.com。

表 1 两组对象 cTnI 和 Hcy 检测结果比较[n(%)]

组别	n	cTnI		Hcy		cTnI+Hcy	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
NSTEMI 组	47	45(95.74)	2(4.26)	40(85.11)	7(14.89)	46(97.87)	1(2.13)
对照组	63	9(14.29)	54(85.71)	6(9.52)	57(90.48)	1(1.59)	62(98.41)

医院就诊的 NSTEMI 患者 47 例(NSTEMI 组),其中男 26 例,女 21 例;年龄 29~75 岁,平均 56.40 岁。NSTEMI 组均为单纯性 NSTEMI,无创伤、各种器官疾病、高血压、糖尿病和血液病等其他血栓栓塞性疾病,也未服用任何药物。选择同期在该院健康体检者 63 例作为对照组,其中男 36 例,女 27 例,年龄 35~72 岁,平均 57.20 岁。两组对象中性别和年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 样本收集 NSTEMI 组于发病后 4 h 内抽取静脉血 6 mL 送检;对照组体检日清晨空腹抽静脉血 6 mL,所有样本在收集后于 3 000 r/min 速度离心 10 min 后取血清待测。对于 47 例 NSTEMI 患者,治疗前均未发生较严重的心肌梗死,且一般情况良好,所以采用均一化治疗方案,具体治疗参考美国心脏病学会(ACC)和美国心脏学会(AHA)的 UA/NSTEMI 治疗指南进行,主要采用静脉缓慢注射美托洛尔,静脉滴注维拉帕米,口服阿司匹林等方案。对照组服用安慰剂。采用药物治疗后患者病情稳定的第 15 天清晨空腹抽取静脉血 6 mL。所有样本在收集后于 1 h 内检测 cTnI 和 Hcy 水平。

1.2.2 检测方法 cTnI 采用 Access 全自动磁微粒化学发光免疫分析仪,用化学发光免疫法测定,以 cTnI >0.2 ng/mL 为阳性诊断界值。Hcy 在日本东芝 120 全自动生化分析仪中用速率法测定,以 Hcy >20 μ mol/L 为阳性诊断界值。所有操作严格按照仪器和试剂说明书要求操作。

1.3 统计学处理 采用 Matlab 统计学工具箱对采集到的数据进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。对于两种指标的联合诊断采用 SPSS20.0 软件进行各个指标各自的 Logistic 回归分析,并采用 Medcalc16.0 软件对所获得的预期值进行 ROC 曲线绘制,计算相应的曲线下面积(AUC)和 95% 置信区间(95%CI)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间 cTnI 和 Hcy 检测结果比较 cTnI 单独诊断 NSTEMI 的灵敏度为 95.74%,对照组的特异性为 85.71%;Hcy 单独诊断 NSTEMI 的灵敏度为 85.11%,对照组的特异性仅为 90.48%。并联检测 cTnI 和 Hcy(任一为阳性)诊断 NSTEMI 的灵敏度提升为 97.87%,对照组的特异度上升至 98.41%,见表 1。采用 ROC 曲线对分别用 cTnI、Hcy、cTnI 联合 Hcy 检测 110 例临床样本的结果进行分析,以更为直观地反映出各组检测的灵敏度和特异度的差异(图 1),根据 ROC 曲线可知,cTnI 与 Hcy 联合检测 AUC 为 0.909($SE=0.026 4$, 95%CI 0.840~0.956),cTnI 单独检测的 AUC 为 0.848($SE=0.035 6$, 95%CI 0.767~0.909),Hcy 单独检测的 AUC 为 0.783($SE=0.042 7$, 95%CI 0.694~0.856),cTnI 与 Hcy 联合检测的 AUC 显著大于 cTnI 或 Hcy 单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组间 cTnI 和 Hcy 水平比较 NSTEMI 组 cTnI 水平为(2.37 \pm 0.65) ng/mL,Hcy 平均水平为(19.23 \pm 2.94) μ mol/L,二者均明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义

($P<0.05$),见表 2。

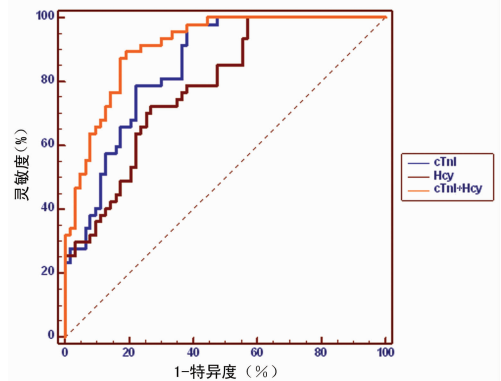


图 1 110 例临床样本各指标检测的 ROC 曲线

表 2 两组间 cTnI 和 Hcy 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	cTnI(ng/mL)	Hcy(μ mol/L)
NSTEMI 组	47	2.37 \pm 0.65	19.23 \pm 2.94
对照组	63	0.33 \pm 0.14	10.62 \pm 3.27
t		16.83	3.68
P		<0.05	<0.05

2.3 NSTEMI 组治疗前、后 cTnI 和 Hcy 水平比较 通过治疗,47 例 NSTEMI 患者 cTnI 和 Hcy 水平均明显下降($P<0.05$),见表 3。

表 3 NSTEMI 组治疗前、后 cTnI 和 Hcy 水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	n	cTnI(ng/mL)	Hcy(μ mol/L)
治疗前	47	2.37 \pm 0.65	19.23 \pm 2.94
治疗后	47	1.16 \pm 0.08	13.15 \pm 3.02
t		13.68	2.875
P		<0.05	<0.05

3 讨论

NSTEMI 的及时诊断和治疗对于患者的康复有着极为重要的意义,肌钙蛋白(Tn)作为一种调节肌肉收缩的蛋白质,有 3 种不同的亚型组成(cTnI,cTnT,cTnC),存在于心肌和骨骼肌肌原纤维细丝中,是 NSTEMI 诊断的理想标志物^[6-8]。本研究结果显示,NSTEMI 组的 cTnI 水平显著高于对照组($P<0.05$)。采用药物治疗待病情稳定后 cTnI 水平相对于患病时明显降低($P<0.05$),但仍然高于正常水平的上限,提示心肌细胞受损后仍未能完全恢复^[9-11]。cTnI 单独作为 NSTEMI 诊断标准的灵敏度为 95.74%,能够较为有效的筛选出 NSTEMI 患者;然而,单独检测 cTnI 其特异性仅为 85.71%,反映出存在一定的假阳性率,提示若为单纯的 cTnI 阳性并不能诊断为 NSTEMI。

Hcy 是甲硫氨酸的代谢中间产物,在血液当中多与蛋白质结合从而导致健康人体中 Hcy 水平较低。有研究表明,Hcy 水平与动脉粥样硬化有着强烈的关联^[12]。本文结果也显示,Hcy 作为诊断指标单独诊断的灵敏度达到了 85.11%,特异性达到 90.48%,与 cTnI 联合检测作为诊断指标时诊断灵敏度达到了 97.87%。根据 ROC 曲线可知,cTnI 与 Hcy 联合检测的 AUC 为 0.909,明显高于单项 cTnI 的 AUC(0.848)和 Hcy 的(0.783)。以上数据充分说明,联合检测可显著提高 NSTEMI 的诊断特异性。因此,应该推广在 NSTEMI 的诊断中同时检测 cTnI 和 Hcy,从而为患者争取更高的准确度。

对 NSTEMI 患者治疗前、后的血清 cTnI 和 Hcy 水平进行检测,结果发现,治疗后 cTnI 由治疗前(2.37±0.65)ng/mL 下降为(1.16±0.08)ng/mL,Hcy 由治疗前(19.23±2.94) μ mol/L 下降为(13.15±3.02) μ mol/L。上述结果表明,同步观察 cTnI 和 Hcy 可以为 NSTEMI 患者治疗提供参考依据,对于 NSTEMI 患者的个体化诊疗具有重要意义。

参考文献:

- [1] Jneid H. The 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction(UA/NSTEMI) Guideline: a critical appraisal[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*,2012,8(3):26-30.
- [2] Nevado JB Jr,Imasa MS. Homocysteine predicts adverse clinical outcomes in unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction; implications from the folate intervention in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina study[J]. *Coron Artery Dis*,2008,19(3):153-161.
- [3] Daga LC, Kaul U, Mansoor A. Approach to STEMI and NSTEMI[J]. *J Assoc Physicians India*,2011,59 Suppl: S19-25.
- [4] Nanni C, Taglieri N, Bonfiglioli R, et al. Cardiac FDG PET/CT is useful to assess the culprit lesion in nonST-segment elevation myocardial infarction(NSTEMI)[J].

- Eur J Nucl Med Mol Imaging,2013,40(4):642-643.
- [5] Vizzardi E, Nodari S, Fiorina C, et al. Plasma homocysteine levels and late outcome in patients with unstable angina[J]. *Cardiology*,2007,107(4):354-359.
- [6] Hall TS, Hallen J, Agewall S, et al. Changes in diagnosing non-ST-segment elevation myocardial infarction after the introduction of a new high-sensitivity cardiac troponin T assay: a single-centre experience[J]. *Clin Lab*,2012,58(10):1029-1036.
- [7] Vavuranakis M, Kariori MG, Kalogeras KI, et al. Biomarkers as a guide of medical treatment in cardiovascular diseases[J]. *Curr Med Chem*,2012,19(16):2485-2496.
- [8] de Antonio M, Lupon J, Galan A, et al. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure[J]. *Am Heart J*,2012,163(5):821-828.
- [9] Ferraro S, Ardoino I, Boracchi P, et al. Inside ST-elevation myocardial infarction by monitoring concentrations of cardiovascular risk biomarkers in blood[J]. *Clin Chem Acta*,2012,413(9/10):888-893.
- [10] Christ M, Popp S, Pohlmann H, et al. Implementation of high sensitivity cardiac troponin T measurement in the emergency department[J]. *Am J Med*,2010,123(12):1134-1142.
- [11] Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays[J]. *N Engl J Med*,2009,361(9):913-915.
- [12] Muthuramu I, Jacobs F, Singh N, et al. Selective homocysteine lowering gene transfer improves infarct healing, attenuates remodelling, and enhances diastolic function after myocardial infarction in mice[J]. *PLoS One*,2013,8(5):e63710.

(收稿日期:2013-11-08 修回日期:2014-01-14)

(上接第 1292 页)

- [6] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*,2010,69(9):1580-1588.
- [7] Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. *Arthritis Rheum*,2000,43(1):155-163.
- [8] van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future[J]. *Nat Rev Rheumatol*,2011,7(7):391-398.
- [9] Pruijn GJ, Wiik A, van Venroij VJ. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*,2010,12(1):203.
- [10] Barra L, Scinocca M, Saunders S, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first degree relatives of

- rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthritis Rheum*,2013,65(6):1439-1447.
- [11] 黄其建,张进,刘军,等. 电化学发光法检测抗 CCP 抗体的临床价值[J]. *中国医疗前沿*,2012,7(7):71-72.
- [12] 殷波涛,周明权,詹晶晶,等. 微粒子化学发光法检测抗环瓜氨酸肽抗体诊断试剂的诊断效能评价[J]. *国际检验医学杂志*,2012,33(20):2537-2539.
- [13] Skare TL, Nisihara R, Piccelli V, et al. Anti-CCP in systemic lupus erythematosus patients: a cross sectional study in Brazilian patients[J]. *Clin Rheumatol*,2013,32(7):1065-1070.
- [14] Ryu YS, Park SH, Jeon CH, et al. Follow-up of primary Sjogren's syndrome patients presenting positive anti-cyclic citrullinated peptides antibody[J]. *Rheumatol Int*,2013,33(6):1443-1446.

(收稿日期:2013-11-08 修回日期:2014-01-22)