

·临床研究·

[文章编号] 1007-3949(2004)12-04-0458-03

## 急性胸痛伴心电图 ST 段抬高患者联合检测血栓前体蛋白和心肌坏死标志物的临床价值

林文辉, 马湘俊, 周仁芳, 曾爱平, 陈君柱<sup>1</sup>

(温州医学院附属温岭医院内科, 浙江省温岭市 317500; 1. 浙江大学医学院附属第一医院内科, 浙江省杭州市 310003)

[关键词] 生物化学; 联合检测早期诊断急性心肌梗死; 荧光免疫干片法; 急性心肌梗死; 血栓前体蛋白; 心肌钙蛋白 I; 肌酸激酶同工酶 MB; 肌红蛋白

[摘要] 为探讨联合检测心肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶 MB、肌红蛋白和血栓前体蛋白对伴 ST 段抬高的急性心肌梗死的早期诊断价值, 对 52 例患者胸痛后 2 h 内、3~4 h、5~6 h 分别采血, 用荧光免疫干片法同时定量检测心肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶 MB 和肌红蛋白值; 用酶联免疫吸附法检测血栓前体蛋白。结果发现, 38 例患者最终被诊断为急性心肌梗死, 急性心肌梗死组的血栓前体蛋白和肌红蛋白阳性率在发病后 2 h 内、3~4 h、5~6 h 3 个时间段均显著高于非急性心肌梗死组 ( $P=0.025\sim 0.000$ ), 而肌酸激酶同工酶 MB 和心肌钙蛋白 I 阳性率仅在发病后 5~6 h 才显著高于非急性心肌梗死组 ( $P=0.000$ )。发病后 2 h 内血栓前体蛋白诊断急性心肌梗死的敏感性、准确性及其阴性预测值显著高于肌红蛋白、肌酸激酶同工酶 MB 和心肌钙蛋白 I ( $P<0.05\sim 0.01$ ), 发病后 3~4 h 血栓前体蛋白与肌红蛋白的这种差异消失, 而与肌酸激酶同工酶 MB 和心肌钙蛋白 I 的差异仍存在的, 至发病后 5~6 h 4 者均无显著差异; 心肌钙蛋白 I 诊断急性心肌梗死的特异性最高。结果提示, 血栓前体蛋白是诊断急性心肌梗死的一项敏感指标, 而心肌钙蛋白 I 是诊断急性心肌梗死的一项特异指标, 联合检测心肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶 MB、肌红蛋白和血栓前体蛋白有助于急性心肌梗死的早期诊断。

[中图分类号] Q5

[文献标识码] A

### The Combining Measurement of Thrombus Precursor Protein and Cardiac Biochemical Marker in Patients with Acute Chest Pain Accompanying ST-Elevation

LIN Wen-Hui, MA Xiang-Jun, ZHOU Ren-Fang, ZENG Ai-Ping, and CHEN Jun-Zhu

(Department of Cardiology, Wenling Hospital, Wenzhou Medical College, Wenling 317500, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Thrombus Precursor Protein; Cardiac Troponin I; Creatine Kinase-MB; Myoglobin; Diagnosis; Biochemical Marker

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the early diagnosis value of combining measurement of cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase-MB (CK-MB), myoglobin (Myo) and thrombus precursor protein (TpP) in patients with acute myocardial infarction (AMI) accompanying ST-elevation. **Methods** Blood samples were drawn from 52 patients within 2 h, 3~4 h and 5~6 h after chest pain attack. Fluorescent immunoassay was used for quantitative determination of cTnI, CK-MB and Myo; while enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine TpP level. **Results** 38 patients were diagnosed as AMI, while 14 as non-AMI. The positive rate of both TpP and Myo within 2 h, 3~4 h, 5~6 h in patients with AMI were significantly higher than those of patients without AMI ( $P=0.025\sim 0.000$ ); while the positive rate of both CK-MB and cTnI only within 5~6 h after attack were significantly elevated in patients with AMI compared with non-AMI ( $P=0.000$ ). The sensitivity, accuracy, and negative predictive value of the diagnosis of AMI by TpP were better than those by Myo, CK-MB and cTnI within 2 h after attack ( $P<0.05\sim 0.01$ ), but there were no significantly different between TpP and Myo 3~4 h after attack, and there were no significantly different among the 4 marker 5~6 h after attack. The specificity of the diagnosis of AMI by cTnI was best among the 4 marker. **Conclusions** TpP is a sensitive diagnostic indicator of AMI, while cTnI is a specific diagnostic indicator of AMI, and the combining measurement of cTnI, CK-MB, Myo and TpP have early diagnostic value for AMI.

急性胸痛伴心电图 ST 段抬高除可由急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 引起外, 亦可由

急性心包炎、急性肺栓塞和早期复极综合征伴非心源性胸痛等引起, 然而其治疗、预后完全各异。急性心肌梗死多是由于冠状动脉内动脉粥样硬化斑块破裂激发急性阻塞性血栓形成所致。缺血时间的长短影响心肌损伤和坏死程度, 早期诊断、尽早再通梗死相关血管可以显著减少心肌坏死, 改善预后。本研究联合检测急性血栓形成和心肌坏死标志物, 即血

[收稿日期] 2003-12-24 [修回日期] 2004-04-21

[作者简介] 林文辉, 硕士, 主治医师, 主要从事高血压、冠心病和心衰的临床与基础研究, 联系电话为 0576-6206163。马湘俊, 主任医师, 教授, 主要从事高血压、冠心病、心肌病和血栓病的临床与基础研究, 联系电话为 0576-6206163。周仁芳, 实验室检验师, 主要从事生物化学免疫学检测研究。

栓前体蛋白(thrombus precursor protein, TpP)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTn-I)、肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase-MB, CK-MB)和肌红蛋白(myoglobin, Myo),以探讨其对 AMI 的早期诊断价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选择 2002 年 10 月至 2003 年 10 月来我院诊治的 52 例急性胸痛伴心电图 ST 段抬高病人(发病后 2 h 内来院或院内发病),其中男 35 例,女 17 例,年龄  $63.8 \pm 14.2$  岁。全部病例常规行超声心动图、X 线胸片和动态心电图检查,部分病例行冠状动脉造影和胸部 CT 检查。最后诊断为 AMI 38 例;非 AMI 14 例,包括急性心包炎 3 例、急性肺栓塞 2 例、变异性心绞痛 3 例、肥厚型心肌病 1 例、早期复极综合征伴非心源性胸痛 4 例和主动脉夹层伴急性肾衰、高钾血症 1 例。两组性别、年龄无统计学差异。

### 1.2 检测方法

患者发病后 2 h 内、3~4 h、5~6 h 分别抽静脉血 4 mL,每次 2 mL 加入含有枸橼酸钠抗凝剂的试管里颠倒混匀 8 次,然后 1 500 g 离心 15 min,立即取出血浆置 -80 °C 冻存备分析 TpP 水平, TpP 采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒由康成生物工程有限公司提供(American Biogenetic Sciences 公司生产);另 2 mL 加入含肝素锂抗凝剂的真空管中颠倒混匀 8 次,立即用全血检测心肌坏死标志物, cTn-I、CK-MB 和 Myo 采用荧光免疫干片法同时检测,30 min 内获得结果,使用美国 Biosite Diagnostics 公司生产的 Triage Meter 型免疫荧光定量心肌梗死/心力衰竭快速诊断及配套试剂。正常值为: TpP  $\leq 6$  mg/L、cTn-I  $\leq 0.19$   $\mu$ g/L、CK-MB  $\leq 4.3$   $\mu$ g/L、Myo  $\leq 107$   $\mu$ g/L,各测定值超过正常值即为阳性。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 统计软件,组间比较用卡方检验,  $P < 0.05$  为有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 各生物化学指标的阳性率

两组病人胸痛发作后在不同时间内 TpP、Myo、CK-MB 和 cTn-I 的检测发现,AMI 组的 TpP、Myo 阳性率在发病后 2 h 内、3~4 h、5~6 h 3 个时间段均显著高于非 AMI 组( $P = 0.025 \sim 0.000$ ),而两组的 CK-MB 和 cTn-I 阳性率在发病后 5~6 h 才有显著差异( $P = 0.000$ , 表 1, Table 1)。

表 1. 两组病人胸痛发作后不同时间各检测指标阳性率比较  
Table 1. The positive rate of TpP, Myo, CK-MB, cTn-I at different time

指标	AMI 组 阳性例数	非 AMI 组 阳性例数	$\chi^2$	P 值
TpP				
< 2 h	36 (94.7%)	4 (28.6%)	21.64	0.000
3~ 4 h	38 (100%)	4 (28.6%)	29.16	0.000
5~ 6 h	35 (92.1%)	5 (35.7%)	15.29	0.000
Myo				
< 2 h	29 (76.3%)	6 (42.9%)	5.00	0.025
3~ 4 h	38 (100%)	8 (57.1%)	14.45	0.000
5~ 6 h	38 (100%)	8 (57.1%)	14.45	0.000
CK-MB				
< 2 h	4 (10.5%)	1 (7.14%)	0.14	0.714
3~ 4 h	12 (31.6%)	3 (21.4%)	0.14	0.710
5~ 6 h	36 (94.7%)	5 (35.7%)	17.98	0.000
cTn-I				
< 2 h	1 (2.6%)	0 (0%)	0.38	0.540
3~ 4 h	9 (23.7%)	1 (7.14%)	0.90	0.34
5~ 6 h	35 (92.1%)	2 (14.3%)	26.51	0.000

### 2.2 各生物化学指标预测急性心肌梗死的价值

不同时间 TpP、Myo、CK-MB 和 cTn-I 预测 AMI 价值的比较发现:发病后 2 h 内 TpP 诊断 AMI 的敏感性、准确性及其阴性预测值显著高于 Myo、CK-MB 和 cTn-I,发病后 3~4 h TpP 与 Myo 的这种差异消失,而与 CK-MB、cTn-I 的差异仍存在的,发病后 5~6 h 4 种指标间无显著差异;诊断 AMI 的特异性 cTn-I 最高(表 2, Table 2)。

表 2. 不同时间各检测指标预测急性心肌梗死价值的比较  
Table 2. The predictive value for AMI of TpP, Myo, CK-MB, cTn-I at different time

指标	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确性
< 2 h					
TpP	94.7%	71.4%	90.0%	83.3%	88.5%
Myo	76.3% <sup>a</sup>	57.1%	90.0%	47.1% <sup>a</sup>	71.2% <sup>a</sup>
CK-MB	10.5% <sup>bd</sup>	92.9% <sup>c</sup>	90.0%	27.7% <sup>b</sup>	32.7% <sup>bd</sup>
cTn-I	2.6% <sup>bd</sup>	100% <sup>ad</sup>	100%	27.5% <sup>b</sup>	28.9% <sup>bd</sup>
3~ 4 h					
TpP	100%	71.4%	90.5%	100%	92.3%
Myo	100%	42.9%	82.5%	100%	84.6%
CK-MB	31.6% <sup>bd</sup>	78.6% <sup>d</sup>	80.0%	29.7% <sup>bd</sup>	44.2% <sup>bd</sup>
cTn-I	23.7% <sup>bd</sup>	92.9% <sup>bd</sup>	90.0%	31.0% <sup>bd</sup>	42.3% <sup>bd</sup>
5~ 6 h					
TpP	92.1%	64.3%	87.5%	75.0%	84.6%
Myo	100%	42.9%	82.5%	100%	84.6%
CK-MB	94.7%	64.3%	87.8%	81.8%	86.5%
cTn-I	92.1%	85.7% <sup>c</sup>	94.6%	80.0%	90.4%

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , 与 TpP 比较; c:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.01$ , 与 Myo 比较; e:  $P < 0.05$ , f:  $P < 0.01$ , 与 CK-MB 比较。

### 3 讨论

急性心肌梗死的病理过程通常认为是由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂导致凝血瀑布的激活引起阻塞性血栓形成,最早的缺血与随后的坏死过程通常在阻塞4~6 h后完成,而一半以上的损伤发生在1 h,故在胸痛发作6 h内进行溶栓治疗最为有效,而且越早越好,能挽救更多心肌组织,显著降低死亡率和改善预后,因而临床上迫切需要检测急性血栓形成的方法以便进行即时治疗AMI。本研究发现AMI胸痛发作2 h内TpP和Myo显著升高,且TpP对AMI的预测价值优于Myo,而CK-MB和cTnI在AMI胸痛发作后5~6 h才显示鉴别诊断价值。

血栓前体蛋白是高分子量可溶性纤维蛋白多聚体,是不溶性纤维蛋白的直接前体,当聚合反应不断进行时,可溶性纤维蛋白多聚体转化为不溶性纤维蛋白而成为血栓的一部分,即TpP是血栓的直接前体,其升高是活动性血栓形成的重要标志之一<sup>[1]</sup>,TpP酶联免疫吸附定量检测试剂盒已获FDA批准用于测定可溶性纤维蛋白多聚体的含量,故其结果可信。本研究发现胸痛2 h内TpP诊断AMI的敏感性、准确性及其阴性预测值显著高于心肌坏死标志物(Myo、CK-MB和cTnI),这与理论上血栓形成先于心肌损伤坏死相符合,并与Laurind等<sup>[2]</sup>的研究证明胸痛发作6 h内血清TpP对AMI病人诊断的敏感性显著高于心肌坏死标志物(Myo、CK-MB和cTnI)是一致的。然而,TpP诊断AMI的特异性不高,所有血栓栓塞病和血液高凝状态等均可引起TpP升高<sup>[1]</sup>,故临床上不能单纯根据TpP升高来诊断AMI。

心肌坏死标志物异常是诊断AMI的重要依据,本研究应用荧光免疫干片法同时检测Myo、CK-MB和cTnI,其结果具有很好可比性。Myo由于分子小,能较早从损伤的心肌细胞释放进入循环血液,在AMI后1~4 h即可检测到血液Myo升高,故心肌损伤早期检测敏感性高<sup>[3]</sup>,然而因其又是骨骼肌的主要成分之一,特异性较低。本研究提示:胸痛发作2 h内Myo诊断AMI的敏感性和准确性仅次于TpP,而高于CK-MB和cTnI;胸痛发作3~4 h TpP与Myo预测AMI的敏感性均为100%,即在胸痛发作4 h内如Myo或TpP阴性可基本排除;Myo的特异性在3个不同时点均低于其他检测指标。

肌酸激酶同工酶MB主要存在于心肌组织中,而骨骼肌、平滑肌中仅含少量。长期以来,其异常作为诊断AMI的最行主要指标,但由于其分子量较大,早期诊断AMI的敏感性较低,特异性不高,血液中持续时间短,以及近年来对肌钙蛋白的深入研究、广泛临床应用,其在AMI诊断中的地位已势下降<sup>[4,5]</sup>。本研究亦发现在AMI早期诊断中CK-MB起碼不比cTnI好。cTnI是心肌的结构蛋白,是心肌细胞特有的抗原,大部分以结合形式存在于肌丝中,胞液中仅含2%~3%。正常人血液的含量低于0.1 μg/L,当心肌损伤、坏死时,cTnI大量释放进入血液。在AMI后3~8 h可检测到血液cTnI升高,与Myo和CK-MB相比具有更高的特异性,是目前检测AMI最可靠的心肌坏死标志物<sup>[5,6]</sup>。本研究结果亦显示在4种观察指标中cTnI的特异性最高,但cTnI与CK-MB相比未达统计学差异,考虑与非AMI组例数较少及2例心包炎合并有心肌炎症损伤有关。

急性血栓形成及其随后的心肌损伤、坏死是AMI的最主要特征,准确、快速、可靠地检测血栓形成和心肌坏死标志物对内科医生诊断AMI极具价值。我们的研究表明TpP、Myo、CK-MB和cTnI对AMI的诊断各具特点,而联合检测更有助于早期、准确诊断AMI,为尽早抢救AMI创造时机。

#### [参考文献]

- [1] La Capra S, Arkel YS, Ku DH, Gibson D, Lake C, Lam X. The use of thrombus precursor protein, D-dimer, prothrombin fragment 1.2, and thrombin antithrombin in the exclusion of proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2000, **11** (4): 371-377
- [2] Carville DG, Dimitrijevic N, Walsh M, Digirolamo T, Brill EM, Drew N, et al. Thrombus precursor protein (TpP): marker of thrombosis early in the pathogenesis of myocardial infarction. *Clin Chem*, 1996, **42** (9): 1537-541
- [3] Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, Pryor D, Tormey W, Horgan JH. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J*, 1990, **63** (6): 335-338
- [4] D'Costa M, Fleming E, Patterson MC. Cardiac troponin I for the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department. *Am J Clin Pathol*, 1997, **108** (5): 550-555
- [5] Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, McCoy M, Miller EA, Murakami MA, et al. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1999, **137** (2): 332-337
- [6] Zaninotto M, Altinier S, Lachin M, Celegon L, Plebani M. Strategies for the early diagnosis of acute myocardial infarction using biochemical markers. *Am J Clin Pathol*, 1999, **111** (3): 399-405

(此文编辑 朱雯霞)