

心型脂肪酸结合蛋白和缺血性修饰蛋白在急性心肌梗死早期诊断中的应用

徐永庆, 吴春健

(山东省荣军总医院检验科, 山东省济南市 250013)

[关键词] 急性心肌梗死; 心型脂肪酸结合蛋白; 缺血性修饰蛋白

[摘要] **目的** 探讨心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)和缺血性修饰蛋白(IMA)在急性心肌梗死(AMI)早期诊断及严重程度评估中的临床意义。**方法** 选择因急性胸痛 6 h 内入院、并最终明确诊断的患者 92 例,其中 AMI 患者 54 例,不稳定型心绞痛(UAP)患者 21 例,稳定型心绞痛(SAP)患者 17 例,收集同期健康体检人群 20 例作为对照。于入院第一时间采集静脉血检测肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、肌钙蛋白 T(cTnT)、H-FABP 及 IMA。测定结果经受试者工作曲线(ROC 曲线)分析获得区分 AMI 与非 AMI 的最适界值点(Cut-off)值。**结果** AMI 组血清 H-FABP 和 IMA 高于 UAP 组、SAP 组和对照组,UAP 组、SAP 组血清 H-FABP 和 IMA 又高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。H-FABP 和 IMA 的 ROC 曲线下面积分别为 0.967 和 0.904,诊断 AMI 的敏感性分别为 92.6% 和 96.3%,显著高于 cTnT 的 83.3% 和 CK-MB 的 79.6%。H-FABP 和 IMA 血清水平在 Gensini 积分 ≥ 40 积分组明显高于 20~40 积分组和 0~20 积分组($P < 0.05$),H-FABP 和 IMA 血清水平在冠状动脉三支病变组显著高于双支病变组和单支病变组($P < 0.05$)。**结论** H-FABP 和 IMA 在 AMI 的早期诊断中敏感性和特异性较高,且与 AMI 患者冠状动脉病变严重程度有关;H-FABP 和 IMA 在 AMI 的早期诊断、严重程度的判断等方面具有重要的意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical Research of Heart-type Fatty Acid-binding Protein and Ischemia Modified Albumin in Early Diagnosis of Patients with Acute Myocardial Infarction

XU Yong-Qing, and WU Chun-Jian

(Clinical Laboratory, Rongjun General Hospital of Shandong Province, Jinan, Shandong 250013, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Heart-type Fatty Acid-binding Protein; Ischemia Modified Albumin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate serum heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and ischemia modified albumin (IMA) in early diagnosis and severity judgement in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 92 patients admission into hospital with acute chest pain in 6 hours were selected as the patient group, and they were verified by coronary angiography. The patients were divided into AMI group (54 patients), unstable angina pectoris (UAP) group (21 patients) and stable angina pectoris (SAP) group (17 patients). At the same time, 20 healthy people were selected as health control group. Blood samples of the patients and the control group were collected for test of CK-MB, cTnT, IMA and H-FABP. The results of ROC curve analysis was used to determine the optimal cut-off of this assay for identifying individuals with AMI and non-AMI. **Results** The levels of H-FABP and IMA in AMI patients were significantly higher than those in the other three group; the levels of H-FABP and IMA in UAP group and SAP group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). ROC curve of H-FABP and IMA showed the area under ROC curve was 0.967 and 0.904, the sensitivity in AMI diagnosis was 92.6% and 96.3%, they were significantly higher than cTnT (83.3%) and CK-MB (79.6%). H-FABP and IMA serum levels in Gensini scores ≥ 40 was significantly higher than those in 20~40 scores group and 0~20 scores group ($P < 0.05$). H-FABP and IMA serum levels in three-branch group had significance difference than those in double-branch group and single-branch group ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum levels of H-FABP and IMA had higher sensitivity and specificity in AMI diagnosis and it was related to the severity of

[收稿日期] 2014-04-03

[作者简介] 徐永庆, 硕士, 副主任技师, 主要研究方向为实验室诊断, E-mail 为 jnxyq@163.com。吴春健, 副主任技师, 主要研究方向为实验室诊断。

coronary artery disease. Serum H-FABP and IMA and the other biochemistry markers simultaneously was very useful to the early diagnosis, sensitivity judgement of the ACS.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是临床常见的急危重症, 有较高的发病率和死亡率, 如何做到早期诊断并及时治疗, 尽早恢复缺血心肌再灌注是改善预后、降低死亡率的关键。而心肌标志物的实验室检测是早期诊断 AMI 的必要条件之一。传统的心肌标志物主要有肌红蛋白 (myoglobin, Myo)、肌酸激酶同工酶 MB (creatinase isoenzyme MB, CK-MB) 及肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 等, 敏感性或特异性有一定的局限性。目前临床上已经开展能针对 AMI 严重程度进行早期评估以及对心肌损伤更为敏感和特异的新型心肌标志物, 如血浆可溶性 ST2 (soluble ST2, sST2)^[1] 等。心型脂肪酸结合蛋白 (heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP) 和缺血性修饰蛋白 (ischemia modified albumin, IMA) 也是近年来研究较多的心肌标志物, 在心肌缺血和损伤的早期诊断优于传统的心肌标志物。本研究通过检测早期急性胸痛患者血清 IMA 和 H-FABP, 同时联合检测 CK-MB、cTnT, 以探讨 IMA 和 H-FABP 在 AMI 早期诊断以及严重程度判断上的临床价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 10 月至 2013 年 9 月因急性胸痛 6 h 内入治疗的 AMI 患者 54 例, 男 30 例, 女 24 例, 年龄 42 ~ 79 岁, 平均 65.37 ± 7.24 岁; 其中不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 患者 21 例, 男 13 例, 女 8 例, 年龄 38 ~ 76 岁, 平均 64.21 ± 6.87 岁; 稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 患者 17 例, 男 10 例, 女 7 例, 年龄 38 ~ 72 岁, 平均 63.46 ± 8.15 岁。以本院同期健康体检人群 20 例作为对照组, 男性 11 例, 女性 9 例, 年龄 39 ~ 76 岁, 平均 64.32 ± 7.51 岁。排除标准: 各种感染、急慢性炎症、肿瘤、外伤、结缔组织病、心脑血管病史、肠系膜缺血、周围血管疾病、肝肾功能异常等。四组患者在年龄、性别等方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 均具有可比性。

1.2 AMI 诊断和冠状动脉病变评分

采用中华医学会心血管病分会关于 AMI 诊断与治疗指南的诊断标准^[2], 并进行危险分层。采用标准 Judkins 法行冠状动脉造影, 每一血管至少 3 个

以上的多体位投照。根据美国心脏病协会规定的冠状动脉血管图像分段评价标准和 Gensini 积分系统^[3], 对每支血管狭窄程度进行定量分析, 冠状动脉病变支数按左前降支、左回旋支、右冠状动脉三个系统, 左主干病变单独计算, 分别为单支病变、双支病变和三支病变。

1.3 观察指标及检测方法

采集静脉全血进行 H-FABP、IMA、CK-MB 和 cTnT 的检测。其中 H-FABP (美国 ADL 公司) 采用美国 Bio-rad550 自动酶标分析仪分析, IMA (长沙颐康科技开发有限公司) 和 CK-MB (德国罗氏公司) 使用德国罗氏 MODULAR P800 全自动生化分析系统分析, cTnT (德国罗氏公司) 采用德国罗氏 Roche2010 全自动电化学分析系统检测。

1.4 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, ROC 曲线分析计算 AUC 及其 95% CI, 采用 Kolmogorov-Smirnov Z 检验进行正态性检验, 多组间比较采用方差分析, 相关性采用 Pearson 相关性分析, 各组间性别比较 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 H-FABP 诊断 AMI 的 ROC 曲线

H-FABP 诊断 AMI 的 ROC 曲线下面积为 0.967。选 H-FABP = 21.1 $\mu\text{g/L}$ 作为 AMI 的诊断界点时, 敏感性为 92.6%, 特异性为 94.8% (图 1)。

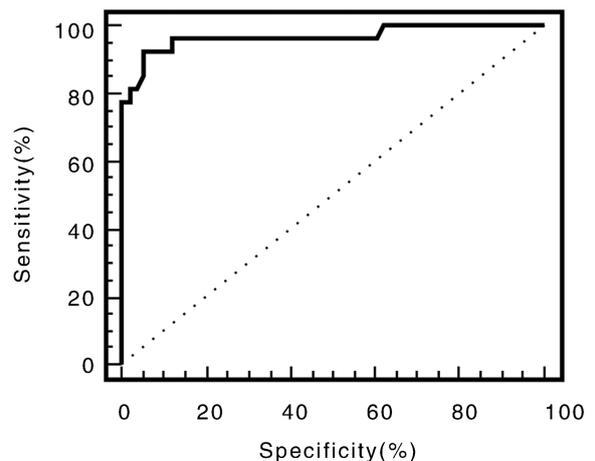


图 1. H-FABP 诊断 AMI 的 ROC 曲线

Figure 1. The ROC curve of H-FABP in AMI diagnosis

2.2 IMA 诊断 AMI 的 ROC 曲线

IMA 诊断 AMI 的 ROC 曲线下面积为 0.904。选 IMA = 140.8 $\mu\text{g/L}$ 作为 AMI 的诊断界点时, 敏感性为 96.3%, 特异性为 87.9% (图 2)。

2.3 AMI 患者相关检测指标的 ROC 曲线分析

H-FABP 的 ROC 曲线下面积为 0.967, 具有较高的敏感性和特异性; IMA 的 ROC 曲线下面积为 0.904, 虽然相对稍低, 但 IMA 具有较高的敏感性和阴性预测值 (表 1)。

2.4 血清 H-FABP、IMA、CK-MB 及 cTnT 水平比较

AMI 组血清 H-FABP、IMA、CK-MB 及 cTnT 水平显著高于 UAP 组、SAP 组和对照组 ($P < 0.05$); UAP 组血清 H-FABP、IMA 水平与 SAP 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而血清 CK-MB 和 cTnT 水平在这两组之间差异无统计学意义 ($P >$

0.05; 表 2)。

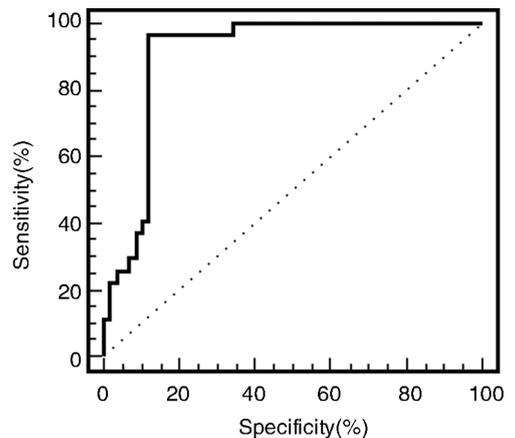


图 2. IMA 诊断 AMI 的 ROC 曲线

Figure 2. The ROC curve of IMA in AMI diagnosis

表 1. AMI 患者相关检测指标的 ROC 曲线分析

Table 1. The ROC curve analysis of different bio-markers in AMI

项 目	AUC	Cut-off 值	敏感性	特异性	阳性似然比	阴性似然比	阳性预测值	阴性预测值
H-FABP	0.967	21.1	92.6%	94.8%	17.9	0.08	94.3%	93.2%
IMA	0.904	140.8	96.3%	87.9%	7.98	0.04	88.1%	96.2%
cTnT	0.938	0.81	83.3%	98.3%	48.33	0.17	97.8%	86.4%
CK-MB	0.917	22.9	79.6%	98.3%	46.19	0.21	97.7%	83.8%

表 2. 血清 H-FABP、IMA、CK-MB 及 cTnT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Serum levels of H-FABP, IMA, CK-MB and cTnT in different groups ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	H-FABP ($\mu\text{g/L}$)	IMA (kU/L)	cTnT ($\mu\text{g/L}$)	CK-MB (U/L)
AMI 组	54	35.3 \pm 13.9 ^{abc}	193.5 \pm 43.5 ^{abc}	1.24 \pm 0.66 ^{abc}	35.2 \pm 14.3 ^{abc}
UAP 组	21	14.9 \pm 6.0 ^{ac}	131.5 \pm 46.4 ^{ac}	0.46 \pm 0.22 ^a	15.8 \pm 6.1 ^a
SAP 组	17	10.6 \pm 4.4 ^a	101.0 \pm 41.7 ^a	0.34 \pm 0.19 ^a	15.1 \pm 4.8 ^a
对照组	20	7.9 \pm 3.5	48.3 \pm 28.3	0.19 \pm 0.09	13.2 \pm 4.6

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 UAP 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 SAP 组比较。

2.5 AMI 患者血清 H-FABP、IMA、CK-MB 和 cTnT 水平与 Gensini 积分的关系

3 个冠状动脉 Gensini 积分亚组中血清 H-FABP、IMA、CK-MB 和 cTnT 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$); ≥ 40 积分组血清 H-FABP、IMA、CK-MB

和 cTnT 水平明显高于 20~40 积分组和 0~20 积分组 ($P < 0.05$); 20~40 积分组血清 H-FABP 水平显著高于 0~20 积分组 ($P < 0.05$), 但 20~40 积分组血清 IMA、CK-MB 和 cTnT 水平与 0~20 积分组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 3)。

表 3. AMI 患者血清 H-FABP、IMA、CK-MB 和 cTnT 水平与 Gensini 积分的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. The relationship between serum H-FABP, IMA, CK-MB, cTnT and Gensini scores ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	H-FABP ($\mu\text{g/L}$)	IMA (kU/L)	CK-MB (U/L)	cTnT ($\mu\text{g/L}$)
≥ 40 积分组	16	44.7 \pm 15.1 ^{abc}	180.6 \pm 67.5 ^{abc}	42.9 \pm 15.6 ^{abc}	1.84 \pm 0.87 ^{abc}
20~40 积分组	20	35.8 \pm 13.4 ^{ac}	136.8 \pm 55.7 ^a	32.2 \pm 14.4 ^a	0.92 \pm 0.56 ^a
0~20 积分组	18	24.7 \pm 8.5 ^a	131.4 \pm 41.6 ^a	31.4 \pm 12.3 ^a	0.89 \pm 0.52 ^a
对照组	20	7.9 \pm 3.5	48.3 \pm 28.3	13.2 \pm 4.6	0.19 \pm 0.09

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 20~40 积分组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 0~20 积分组比较。

2.6 AMI 患者血清 H-FABP、IMA、CK-MB 和 cTnT 水平与冠状动脉病变支数的关系

冠状动脉单支、双支及三支病变组中血清 H-FABP、IMA、CK-MB 和 cTnT 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 三支病变组血清 H-FABP、IMA、CK-MB

和 cTnT 水平明显高于双支病变组和单支病变组 ($P < 0.05$); 双支病变组血清 H-FABP 水平显著高于单支病变组 ($P < 0.05$), 但双支病变组血清 IMA、CK-MB 和 cTnT 水平与单支病变组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 4)。

表 4. AMI 患者血清 H-FABP、IMA、CK-MB 和 cTnT 水平与冠状动脉病变支数的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. The relationship between H-FABP, IMA and coronary artery pathology branch ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	H-FABP ($\mu\text{g/L}$)	IMA (kU/L)	CK-MB (U/L)	cTnT ($\mu\text{g/L}$)
三支病变组	16	46.1 \pm 16.3 ^{abc}	188.4 \pm 70.6 ^{abc}	45.6 \pm 17.4 ^{abc}	1.91 \pm 0.88 ^{abc}
双支病变组	20	34.9 \pm 14.2 ^{ac}	132.2 \pm 58.5 ^a	31.3 \pm 15.2 ^a	0.90 \pm 0.61 ^a
单支病变组	18	25.4 \pm 8.3 ^a	125.4 \pm 45.2 ^a	30.5 \pm 13.9 ^a	0.88 \pm 0.49 ^a
对照组	20	7.9 \pm 3.5	48.3 \pm 28.3	13.2 \pm 4.6	0.19 \pm 0.09

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与双支病变组比较; c 为 $P < 0.05$, 与单支病变组比较。

2.7 AMI 患者血清 H-FABP、IMA 与血清 CK-MB 和 cTnT 的相关性

血清 H-FABP、IMA 与血清 CK-MB 的相关系数分别为 0.6183 和 0.5237; 与血清 cTnT 的相关系数分别为 0.643 和 0.496, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨 论

脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding protein, FABP) 是多种功能相同的小分子蛋白质家族, 大量表达于脂肪酸代谢活跃的器官和组织细胞中, 比如心脏和肝脏, 在细胞内脂肪代谢中起转运游离脂肪酸的作用^[4]。目前已经发现的 FABP 根据组织起源共分为 9 种不同的亚型, 最先在心肌细胞中发现的为 H-FABP, 它是一种可溶性蛋白质, 主要存在于心肌细胞胞浆内, 占心脏全部可溶性蛋白的 4% ~ 8%, 骨骼肌中的含量是心肌的 1/10。当心肌细胞受到损伤时, H-FABP 可快速释放入血中并较快恢复到正常水平。研究表明, H-FABP 血浆浓度在 AMI 发病后 1 ~ 3 h 开始升高, 6 ~ 8 h 左右达到峰值, 12 ~ 24 h 恢复正常^[5]。McMahon 等^[6]研究发现, 与 cTnT 和 CK-MB 等比较, H-FABP 在 AMI 发生后最早释放入血, 敏感性较高, 结合 cTnT 检测时敏感性最高。王东生等^[7]的研究表明, 急诊 PCI 后, 冠状动脉开通即刻检测 H-FABP 浓度与心肌梗死后 1 周后经 SPECT 所测心肌梗死面积显著相关。孙玉发等^[8]同样也证实了 H-FABP 的升高与 ACS 的死亡危险和主要心血管事件增加有关, 血清 H-FABP 水平越高, 危险程度越严重, 心肌损伤越明显。

IMA 是由于组织缺血时血清白蛋白结构发生

改变而产生的。在各种原因引起组织缺血时, 组织细胞进行无氧代谢, 可形成包括具有高度活性的羟自由基在内的各种氧自由基, 致使蛋白质、核酸损伤和脂质过氧化。人血清白蛋白易受羟自由基损害, 使 N 末端序列的 2 ~ 3 氨基酸发生改变, 导致白蛋白和过渡金属元素如钴、铜等的结合力降低, 从而形成 IMA^[9]。所有这些反应在急性缺血后数分钟内即可发生。由于 IMA 在血液中出现的时间早, 具有较高的敏感性和特异性, 美国 FDA 于 2003 年 2 月批准将 IMA 作为早期心肌缺血的生物化学标志物。Apple 等^[10]对 205 例急性胸痛患者就诊时记录 ECG, 同时采血测定 IMA 和 cTnT, 比较三者诊断急性冠状动脉综合征的性能, 结果表明, IMA 是诊断急性缺血性胸痛的敏感指标, IMA 对急性冠状动脉综合征的检测灵敏度约为 ECG 的 2 倍, cTnT 的 4 倍, 三者联合检诊断灵敏度可上升至 95%。于涛^[11]等研究显示 IMA 用于诊断非 ST 段抬高的急性冠状动脉综合症时的 ROC 曲线下面积为 0.950, Cut-off 值为 67.49 时, 诊断 NSTEMI 的敏感性和特异性分别为 91.1% 和 86.2%, 并且 IMA 还可以用于急性冠状动脉综合征的危险分层及预后判断。

本研究中, H-FABP 在 AMI 的早期诊断中 ROC 曲线下面积为 0.967, 具有较高的敏感性和特异性, 早期诊断价值较 cTnT 和 CK-MB 更高, 这也与 Liao 等^[12]的研究结果一致。同时, H-FABP 血清浓度在 AMI 组中显著高于 UAP 组和 SAP 组; Gensini 积分 ≥ 40 积分组、20 ~ 40 积分组、0 ~ 20 积分组患者血清 H-FABP 水平差异具有统计学意义; 冠状动脉三支病变组血清 H-FABP 水平显著高于双支病变组和单支病变组。说明 H-FABP 在 AMI 的危险分层和

严重程度的判断中也具有重要的应用价值。

IMA 作为一种缺血性的标志物,早期诊断 AMI 的敏感性达到 96.3%,阴性预测值为 96.2%,在目前常用诊断指标中敏感性最高,具有很高的阴性预测值。同样,血清 IMA 水平在 AMI 组显著高于 SAP 组和 UAP 组,在 Gensini 积分 ≥ 40 积分组显著高于 20~40 积分组和 0~20 积分组,而在 20~40 积分组和 0~20 积分组中无显著性差异;冠状动脉三支病变组血清 IMA 水平显著高于双支病变组和单支病变组,而双支病变组和单支病变组间无显著性差异,说明 IMA 在诊断急性冠状动脉综合征和 AMI 的急性心肌缺血上更有优势,而对于疾病的危险分层和严重程度判断还需要进一步的研究。

[参考文献]

- [1] 毛雅晶, 凌琳, 叶家欣, 等. 急性心肌梗死患者血浆 sST2 水平与冠状动脉病变程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20 (6): 557-560.
- [2] 中华医学会心血管病学分会. 急性心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29 (12): 710.
- [3] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51 (3): 606-607.
- [4] Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1486 (1): 28-44.
- [5] Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diag-

nostic assays and clinical applications [J]. Clin Chem, 2006, 52 (1): 19-29.

- [6] McMahon CG, Lamont JV, Curtin E, et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. Am J Emerg Med, 2012, 30 (2): 267-274.
- [7] 王东生, 郭明海, 褚军华. 直接 PCI 后即刻心脏型脂肪酸结合蛋白与梗死心肌面积相关性研究 [J]. 航空航天医药, 2009, 20: 2-14.
- [8] 孙玉发, 衣志勇, 蒋知新, 等. 心型脂肪酸结合蛋白在急性冠状动脉综合征患者危险分层中的价值 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13 (2): 115-118.
- [9] Sadler PJ, Tucker A, Vilers JH. Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni^{2+} and Cu^{2+} binding site of serum albumins. Comparison with Co^{2+} , Cd^{2+} and Al^{3+} [J]. Eur J Biochem, 1994, 220 (1): 193-200.
- [10] Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race [J]. Clin Chem, 2008, 48 (7): 1097-1100.
- [11] 于涛, 周长勇, 贾秀玲. 缺血修饰白蛋白早期诊断非 ST 抬高型急性冠状动脉综合征的价值探讨 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11 (11): 1251-254.
- [12] Liao J, Chan CP, Cheung YC, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein for on-site diagnosis of early acute myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2009, 133 (3): 420-423.

(此文编辑 文玉珊)