

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-09-0954-05

血清心脏肌球蛋白结合蛋白 C 检测在急性心肌梗死患者诊断中的作用

顾遵才¹, 李 勋², 王正忠¹, 赵思源¹, 曹荣元¹, 孙黎明¹

(1. 连云港市第二人民医院心血管内科, 江苏省连云港市 222000; 2. 苏州大学附属第一医院心血管内科, 江苏省苏州市 215006)

[关键词] 急性心肌梗死; 心脏肌球蛋白结合蛋白 C; 肌钙蛋白 I

[摘要] 目的 探讨血清心脏肌球蛋白结合蛋白 C(cMyBP-C)在急性心肌梗死(AMI)患者诊断中的价值。方法 选择2014年3月至2015年11月心血管内科收治的AMI患者62例作为病例组,选取正常体检者60例作为对照组。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清cMyBP-C浓度。比较AMI组与对照组间cMyBP-C、肌钙蛋白 I(cTn I)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌红蛋白(MyO)浓度的差异,分析AMI组cMyBP-C与cTn I、CK-MB和MyO的相关性,同时分析发病时间小于4 h的AMI患者入院时血清cMyBP-C和cTn I浓度与对照组的差异,比较急诊经皮冠状动脉介入(PCI)术后12 h与入院时血清cMyBP-C和cTn I的差异。结果 AMI组患者血清cMyBP-C、cTn I、CK-MB和MyO浓度较对照组均明显升高($P<0.05$)。相关性分析显示,AMI组患者cMyBP-C浓度与cTn I、CK-MB和MyO浓度均存在正相关(分别为 $r=0.876$ 、 $P<0.05$; $r=0.632$ 、 $P<0.05$ 和 $r=0.903$ 、 $P<0.05$)。发病时间小于4 h的AMI患者入院时血清cMyBP-C浓度较对照组明显升高($P<0.05$),而血清cTn I浓度与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。行急诊PCI术后12 h血清cMyBP-C浓度较入院时明显下降,而cTn I浓度较入院时明显升高($P<0.05$)。结论 AMI患者入院时血清cMyBP-C、cTn I、CK-MB和MyO浓度较对照组均显著升高且cMyBP-C浓度与cTn I、CK-MB和MyO浓度均存在正相关;cMyBP-C在发病4 h内即开始升高,提示cMyBP-C可以作为诊断AMI的早期生化标志物。AMI患者行急诊PCI术后12 h血清cMyBP-C浓度较入院时明显下降,表明cMyBP-C可以作为评估PCI术效果的早期指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Serum Cardiac Myosin Binding Protein-C Measurement in the Diagnosis of Patients with Acute Myocardial Infarction

GU Zun-Cai¹, LI Xun², WANG Zheng-Zhong¹, ZHAO Si-Yuan¹, CAO Rong-Yuan¹, and SUN Li-Ming¹

(1. Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang, Jiangsu 222000, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Cardiac Myosin Binding Protein-C; Cardiac Troponin I

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the value of serum cardiac myosin binding protein-C (cMyBP-C) in the diagnosis of patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods** Sixty-two patients with AMI were selected as case group in the department of cardiology from March 2014 to November 2015, and sixty persons of normal physical examination were selected as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used for determining the concentrations of serum cMyBP-C. The concentration differences of cMyBP-C, cardiac troponin I (cTn I), creatine kinase(CK-MB) and myoglobin(MyO) between AMI group and control group were compared. Correlations between cMyBP-C and cTn I, CK-MB, Myo were analysed in AMI group. The concentration differences of serum cMyBP-C and cTn I were also compared between the control group and AMI patients with the onset time of less than 4 h. The concentration differences of serum cMyBP-C and cTn I were compared between 12 h after PCI and admission. **Results** In AMI group, the concentrations of serum cMyBP-C, cTn I, CK-MB and Myo were higher than those of control group ($P<$

[收稿日期] 2015-12-21

[修回日期] 2016-04-04

[作者简介] 顾遵才, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管疾病诊疗, E-mail 为 guzuncai2075@126.com。李勋, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病及心律失常介入治疗, E-mail 为 xunli58@126.com。王正忠, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 lygwzz2008@163.com。

0.05)。Correlation analysis showed that the level of cMyBP-C had positive correlation with those of cTn I, CK-MB and Myo in AMI group ($r=0.876$, $P<0.05$; $r=0.632$, $P<0.05$ and $r=0.903$, $P<0.05$ respectively). For AMI patients with the onset time of less than 4 h, the level of serum cMyBP-C was higher than that of the control group ($P<0.05$), but there was not significant difference when comparing the level of serum cTn I and that of the control group ($P>0.05$). After 12 h of emergency PCI, the level of cMyBP-C was lower than that on admission, but the level of cTn I was higher than that on admission ($P<0.05$). **Conclusions** The concentrations of serum cMyBP-C, cTn I, CK-MB and Myo in AMI patients were significantly higher than those of control group on admission and the concentration of serum cMyBP-C had positive correlation with those of cTn I, CK-MB and Myo. cMyBP-C started to rise in 4 h. These suggest that cMyBP-C can be used as early biochemical marker in the diagnosis of AMI. The level of serum cMyBP-C decreased obviously after 12 h undergoing emergency PCI in AMI patients. This suggests that cMyBP-C can be used as an early indicator for evaluating the effect of PCI.

目前,急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术已经成为开通急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者病变血管的首选治疗方法^[1],其中,血清心肌坏死标志物的测定在急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的诊断上发挥重要作用。肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)已经成为诊断 AMI 的首选生物标志物^[2]。但是在心肌炎、肺动脉栓塞等患者, cTn 亦会非特异性地升高^[3],且对于发病时间小于 6 h 的患者或缺血症状再发患者,需要重复检测 cTn^[2]。心脏肌球蛋白结合蛋白 C(cardiac myosin binding protein-C, cMyBP-C)是心肌细胞特有的粗肌丝结构蛋白,AMI 时 cMyBP-C 去磷酸化并释放入血,其血液浓度急剧升高,检测血清 cMyBP-C 浓度可以为 AMI 的诊断提供帮助。Govindan 等^[4]的研究提示 cMyBP-C 可以成为一个潜在的心肌坏死标志物,而且其血清浓度较 cTn 高数倍甚至数十倍,易于检测。Kuster 等^[5]研究表明,结扎猪冠状动脉后,血液中 cMyBP-C 的浓度在 AMI 后 30 min 即开始大幅度升高,同时他们发现在肥厚型心肌病患者行消融治疗后 30 min 内血清 cMyBP-C 的浓度大幅度升高,均提示 cMyBP-C 是 AMI 后超早期的心肌坏死标志物。但是 cMyBP-C 在 AMI 后具体开始升高的时间、峰值浓度、半衰期、诊断 AMI 的敏感性及特异性等仍需要进一步的研究^[6]。本研究采用病例对照的方法,测定 AMI 患者入院时及急诊 PCI 术后 12 h 血清 cMyBP-C 浓度,探讨 cMyBP-C 对 AMI 的早期诊断价值,以期对 AMI 的早期诊断提供帮助。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 3 月至 2015 年 11 月在我院心血管内科住院的 62 例 AMI 患者,年龄 29~75 岁,平均

年龄 55.32 ± 9.04 岁。其中,男性 38 例,平均年龄 56.51 ± 9.87 岁;女性 24 例,平均年龄 58.13 ± 6.91 岁。62 例 AMI 患者包括急性 ST 段抬高型心肌梗死 28 例和急性非 ST 段抬高型心肌梗死 34 例,其中行急诊 PCI 术 33 例,择期 PCI 术 29 例,部分患者有急诊 PCI 术指征,但因为患方的原因行择期 PCI 术。入选标准:(1)符合“心肌梗死第三次全球统一定义-2012ESC/ACCF/AHA/WHF 专家共识要点解读”^[7]中 AMI 的诊断标准;(2)入院时均有持续性胸痛、胸闷或心悸等症状;(3)发病时间 ≤ 12 h;(4)血流动力学稳定;(5)年龄 ≤ 75 岁;(6)获得患者的知情同意。排除标准:(1)近期有活动性内脏出血;(2)近一年有重要器官手术和创伤史;(3)有出血性脑血管意外史或 6 个月内有缺血性脑血管意外史(包括短暂性脑缺血)者;(4)有主动脉夹层病史;(5)肿瘤患者;(6)曾行冠状动脉旁路移植术或血管重建术;(7)严重的肝、肾或肺功能不全等。选择与病例组性别、年龄相匹配的在我院行健康体检者 60 例作为对照组,平均年龄 54.82 ± 8.99 岁。其中,男性 36 例,年龄 33~64 岁,平均年龄 54.07 ± 6.16 岁;女性 24 例,年龄 35~66 岁,平均年龄 56.90 ± 5.59 岁。

1.2 主要试剂及仪器

人类 cMyBP-C 酶联免疫分析试剂盒(博士德生物公司,中国武汉);人类 cTn I、肌酸激酶同工酶(creatine kinase, CK-MB)、肌红蛋白(myoglobin, Myo)化学发光分析试剂盒(贝克曼-库尔特公司,美国);西门子 Axion Artis FA DSA 系统(西门子公司,德国)等。

1.3 实验方法

62 例 AMI 患者在入院后立即无菌采集外周肘静脉血 4 mL(分装于 2 个试管中,2 mL 用于测定血清 cMyBP-C 浓度,2 mL 置于非抗凝管立即送生化室测定血清 cTn I、CK-MB 和 Myo 浓度),其中 33

例行急诊 PCI 术的患者于术后 12 h 再次无菌采集外周肘静脉血 4 mL(分装于 2 个试管中,2 mL 用于测定血清 cMyBP-C 浓度,2 mL 置于非抗凝管立即送生化室测定血清 cTn I 浓度)。60 例体检者体检时无菌采集外周肘静脉血 4 mL(其中 2 mL 用于测定血清 cMyBP-C 浓度,2 mL 置于非抗凝管立即送生化室测定血清 cTn I、CK-MB 和 Myo 浓度及生化指标)。所有测定血清 cMyBP-C 浓度的待测血液标本在采集后室温静置 30 min,待其析出血清后,2500 r/min 高速离心 20 min 后,用移液器小心吸取分离的血清至 EP 离心管中,编号密封后置于-20℃冰箱中保存,避免反复冻融。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测人血清 cMyBP-C 浓度,操作步骤参照试剂盒说明书。所有患者均行 PCI 术并常规药物强化治疗。

1.4 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数比较采用 *t* 检验,两变量相关性采用二元线性相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AMI 组与对照组 cMyBP-C、cTn I、CK-MB 及 Myo 浓度的比较

AMI 组患者血清 cMyBP-C、cTn I、CK-MB 及 Myo 浓度较对照组明显升高,差异均有统计学意义 ($P<0.05$;表 1)。

表 1. AMI 组与对照组 cMyBP-C、cTn I、CK-MB 及 Myo 浓度的比较(μg/L)

Table 1. Comparison of concentration of serum cMyBP-C, cTn I, CK-MB and Myo between AMI group and control group(μg/L)

指 标	对照组(<i>n</i> =60)	AMI 组(<i>n</i> =62)
cMyBP-C	17.74±13.11	107.83±45.49 ^a
cTn I	0.028±0.023	13.350±11.710 ^a
CK-MB	4.31±2.05	51.84±27.00 ^a
Myo	22.23±7.71	122.87± 35.99 ^a

a 为 $P<0.05$,与对照组比较。

2.2 AMI 患者血清 cMyBP-C 与 cTn I、CK-MB 和 Myo 的相关性

相关性分析显示,AMI 组患者血清 cMyBP-C 浓

度与 cTn I、CK-MB 和 Myo 浓度均存在正相关(分别为 $r=0.876$ 、 $P<0.05$; $r=0.632$ 、 $P<0.05$; $r=0.903$ 、 $P<0.05$)(图 1、图 2 和图 3)。

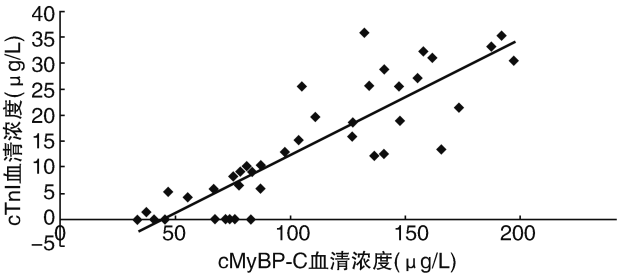


图 1. AMI 组 cMyBP-C 浓度与 cTn I 浓度的相关性
Figure 1. Correlation between concentration of serum cMyBP-C and cTn I in AMI group

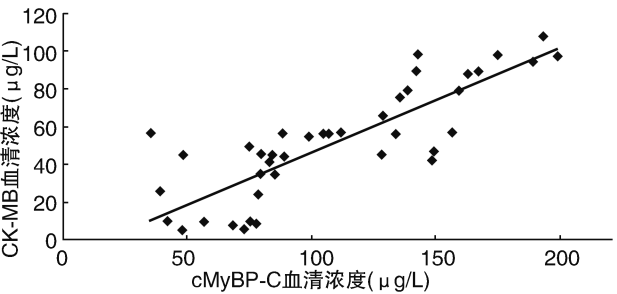


图 2. AMI 组 cMyBP-C 浓度与 CK-MB 浓度的相关性
Figure 2. Correlation between concentration of serum cMyBP-C and CK-MB in AMI group

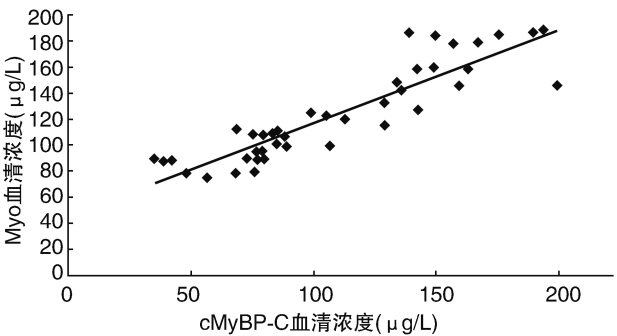


图 3. AMI 组 cMyBP-C 浓度与 Myo 浓度的相关性
Figure 3. Correlation between concentration of serum cMyBP-C and Myo in AMI group

2.3 AMI 组发病时间小于 4 h 患者入院时血清 cMyBP-C 和 cTn I 浓度

发病时间小于 4 h 的 AMI 患者($n=20$)入院时血清 cMyBP-C 浓度较对照组($n=60$)明显升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$),而血清 cTn I 浓度与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$;表 2)。

表 2. 发病时间小于 4 h 的 AMI 患者与对照组血清 cMyBP-C 和 cTn I 浓度的比较(μg/L)

Table 2. Comparison of concentration of serum cMyBP-C, cTn I between AMI group with the onset time of less than 4 h and control group(μg/L)

指 标	对照组 (n=60)	AMI 组 (n=20)
cMyBP-C	17.74±13.11	75.65±17.81 ^a
cTn I	0.028±0.023	0.034±0.014

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较。

2.4 AMI 组行急诊 PCI 术后 12 h 与入院时血清 cMyBP-C、cTn I 浓度的比较

急诊 PCI 术后 12 h 血清 cMyBP-C 浓度 ($n=33$) 较入院时明显下降, 而血清 cTn I 浓度较入院时明显升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$; 表 3)。

表 3. 急诊 PCI 术后 12 h 与入院时血清 cMyBP-C、cTn I 浓度的比较(μg/L)

Table 3. Comparison of concentration of serum cMyBP-C, cTn I after 12 h of emergency PCI and admission in AMI group(μg/L)

指 标	入院时 (n=33)	术后 12 h (n=33)
cMyBP-C	128.50±44.32	57.42±29.01 ^a
cTn I	6.45±3.96	33.12±7.80 ^a

a 为 $P<0.05$, 与入院时比较。

3 讨 论

决定一种生化标志物特点的因素有分子量大小、细胞内分布(胞质中的小分子蛋白较结构蛋白更易进入血循环)、释放率、清除率和心肌特异性等^[8]。cMyBP-C 系心肌纤维的结构蛋白, 以磷酸化的形式存在于心肌细胞中^[9], 在 AMI 超早期, 完整的 cMyBP-C 及其水解产物持续大量释放入血, 由于其心肌特异性及分子量大, 易于检测, 是 AMI 生化标志物的研究方向之一^[10]。本研究发现, AMI 组患者血清 cMyBP-C、cTn I、CK-MB 和 Myo 浓度均明显高于对照组, 且 cMyBP-C 与 cTn I、CK-MB 和 Myo 浓度呈正相关, 提示 cMyBP-C、cTn I、CK-MB 和 Myo 均可以作为诊断 AMI 的生化标志物, 这与多项临床研究结果相似^[4-5, 11]。在 AMI 时, 血清 cMyBP-C 浓度明显升高, 主要由于 cMyBP-C 具有高度的可溶性及对蛋白水解酶非常敏感^[12]。在心肌缺血时, 蛋白水解酶被启动并水解粗肌丝蛋白, cMyBP-C 去磷酸化, 导致其浓度在短时间内急剧升高^[6]。AMI

时导致局部心肌细胞发生缺血、坏死, 细肌丝及粗肌丝的降解产物均释放入血, 但是由于分子大小、细胞内分布、释放率和清除率等不同, 其血液指标代谢特点存在差异。Kuster 等^[5]研究发现, 在肥厚型心肌病患者行消融治疗术后 30 min 内血清 cMyBP-C 浓度大幅度升高, 提示 cMyBP-C 是超早期的心肌坏死标志物, 其在血液中升高出现的时间较 cTn I 或 cTnT 均提前。本研究显示发病时间小于 4 h 的 20 例 AMI 患者入院时血清 cMyBP-C 浓度较对照组明显升高, 提示血清 cMyBP-C 在 AMI 患者发病 4 h 内即开始逐渐升高, 而发病时间小于 4 h 的 AMI 患者入院时血清 cTn I 浓度与对照组比较差异无统计学意义, 可见在 AMI 患者血清 cMyBP-C 浓度升高早于 cTn I, 这与 Diederik Kuster 等^[13]研究一致, 他们同时发现血清 cMyBP-C 浓度在 AMI 后 3 h 开始升高, 6 h 达到高峰, 12 h 恢复至基线水平, 但是其研究样本量有限, 需要进一步大样本研究。同时, 本研究发现 AMI 组患者血清 cMyBP-C 与 Myo 相关性最高, 而血清 Myo 在 AMI 起病后 2 h 内即开始升高, 亦提示 cMyBP-C 为早期的心肌坏死标志物。

目前, 急诊 PCI 术等血运重建是 AMI 治疗的首要措施^[14], 但是评估术后治疗效果的指标甚少。刘甲辰等^[15]观察 22 例静脉溶栓再通的 AMI 患者 cTn I 平均达峰时间为 12.8 ± 3.5 h, 血管再通后 24 h 血清 cTn I 浓度才逐渐下降。Suresh 等报道^[11] 40 例 PTCA 术患者在术后 12 h 血清 cMyBP-C 浓度较术前明显下降。本研究中 33 例行急诊 PCI 术患者在术后 12 h 时血清 cMyBP-C 浓度较入院时明显下降, 而血清 cTn I 浓度较入院时明显升高, PCI 术后 cMyBP-C 较 cTn I 下降早, 这与 Diederik Kuster 等^[13]研究结果一致。以上均提示 cMyBP-C 可以作为评估 PCI 术效果的早期指标及对是否发生再梗死的评判有帮助, 故在此方面 cMyBP-C 比作为“金标准”的 cTn I 更有价值, 但是 cMyBP-C 在血液中快速清除的机制目前暂不明确^[13]。

但是, 本研究样本量有限, 关于 cMyBP-C 诊断 AMI 的浓度切点、参考值范围、敏感性、特异性、阳性和阴性预测值等指标仍需要进一步的大样本临床研究。

[参考文献]

[1] 马路, 杨 晔. 《2013 年美国急性 ST 段抬高型心肌梗死的处理指南》解读[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(8): 891-894.
[2] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Acade-

- my of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines; clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes [J]. Clin Chem, 2007, 53(4):552-574.
- [3] Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure[J]. Clin Chem, 2009, 55(12): 2098-112.
- [4] Govindan S, Kahn DJ, Grassman ED, et al. Cardiac myosin binding protein-C: a new biomarker in patients with acute coronary syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(13): 404.
- [5] Kuster DW, A CO, Miller L, et al. Cardiac myosin binding protein C is an ultra-early and cardiac-specific biomarker of myocardial necrosis abstracts [J]. Circ Res, 2012, 111(12): 380.
- [6] Sadayappan S. Cardiac myosin binding protein-C: a potential early-stage, cardiac-specific biomarker of ischemia-reperfusion injury[J]. Biomark Med, 2012, 6(1): 69-72.
- [7] 王庆茹, 刘仁光. 心肌梗死第三次全球统一定义-2012ESC/ACCF/AHA/WHF 专家共识要点解读[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2013, 27(3): 269-270.
- [8] Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? [J]. Circulation, 1993, 88(2): 750-763.
- [9] Moss Richard L, Fitzsimons Daniel P, Ralph J. Cardiac MyBP-C regulates the rate and force of contraction in mammalian myocardium [J]. Circ Res, 2015, 116(1): 183-192.
- [10] Tong CW, Nair NA, Doersch KM, et al. Cardiac myosin binding protein C is a critical mediator of diastolic function [J]. Pflügers Arch, 2014, 466(3): 451-457.
- [11] Suresh G, Diederik WD, Brian Lin, et al. Increase in cardiac myosin binding protein-C plasma levels is a sensitive and cardiac-specific biomarker of myocardial infarction [J]. Am J Cardiovasc Dis, 2013, 3(2): 60-70.
- [12] Kumar Mohit, Govindan Suresh, Zhang Mengjie, et al. Cardiac myosin-binding protein C and troponin-I phosphorylation independently modulate myofilament length-dependent activation[J]. J Biol Chem, 2015, 290(49): 29241-249.
- [13] Diederik WD Kuster, Adriana CO, Lawson Miller, et al. Release kinetics of circulating cardiac myosin binding protein-C following cardiac injury [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 306: 547-556.
- [14] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
- [15] 刘甲辰, 喻茂杰, 刘晓华, 等. 急性心肌梗死血清肌钙蛋白 I 与肌酸激酶同工酶的比较研究 [J]. 中国医学创新, 2013, 10(22): 136-137.
- (此文编辑 许雪梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

更正启事

发表在《中国动脉硬化杂志》2016 年第 24 卷第 7 期 747-752 页《银屑病与动脉粥样硬化免疫学发病机制的联系》一文,由于工作疏忽,作如下更正:李薇为本文通讯作者,博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事银屑病和大疱性疾病的研究,E-mail 为 liwei@mcwccums.com。