

新型心肌损伤标志物在胸痛患者早期诊断中的应用

张 艳, 王温琪, 金慧敏, 郑江花

(上海市浦东新区(上海健康医学院附属)周浦医院医学检验科, 上海市 201318)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 心肌损伤标志物; 早期诊断

[摘要] 急性冠状动脉综合征是一类心脏突发缺血性综合征。目前临床广泛使用的传统心肌损伤标志物如肌钙蛋白等在特异性、灵敏度以及信号时效性等方面存在局限性,致使急性胸痛患者误诊、漏诊或延误治疗而错过最佳抢救治疗时机。为此,研究人员近年来研究发现一些针对急性冠状动脉综合征患者具有早期诊断预测价值的新型心肌损伤标志物。本文将针对这些新型心肌损伤标志物在急性冠状动脉综合征患者早期诊断应用中的研究进展进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on application of several new myocardial injury markers in early diagnosis of patients with chest pain

ZHANG Yan, WANG Wenqi, JIN Huimin, ZHENG Jianghua

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai Pudong New District Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China)

[KEY WORDS] acute coronary syndrome; myocardial injury markers; early diagnosis

[ABSTRACT] Acute coronary syndrome is a kind of acute cardiac ischemic syndrome. At present, the traditional cardiac markers such as troponin are widely used in clinic, but have limitation of poor specificity, low sensitivity and signal timeliness. This leads to misdiagnosis, missed diagnosis or delayed treatment of patients with acute chest pain, and the best opportunity for rescue treatment is missed. To this end, researchers have found some novel biomarkers with early diagnostic and predictive value for myocardial injury in acute coronary syndrome in recent years. This review will summarize the research progress of these novel myocardial injury markers in the early diagnosis of acute coronary syndrome patients.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是最危急的心血管疾病之一,在全球均具有高致残率和高死亡率的特点^[1]。ACS包括ST段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)、非ST段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)^[2]。ACS的首发症状通常为胸部不适和胸部疼痛等,及时判断出胸痛患者是否发生心肌缺血能有效提高患者预后,降低死亡率。目前冠心病诊断的金标准为冠状动脉造影(coronary arteriography, CAG),因CAG本身为有创操作,所以该法并不适合冠心病的早期诊断。

为了更准确的评估病情,临床上结合肌钙蛋白I(troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB),同时结合脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)或氨基末端脑钠肽(amino terminal brain natriuretic peptide, NT-BNP)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、凝血及肾功能指标进行检测。然而,这些生物标志物对ACS诊断缺乏特异性,在心肌炎、心力衰竭或者肾功能衰竭等疾病情况下也会出现较强的信号。因此,亟待开发特异性更好的生物标志物来提高ACS早期诊断能力。本文主要综述包括髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和肽素(copeptin, CPT)、心型脂肪酸结合蛋白(heart

[收稿日期] 2020-07-23

[修回日期] 2021-05-17

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81372318);上海市浦东新区卫生和计划生育委员会领先人才培养计划(PWRL2017-07)

[作者简介] 张艳,硕士研究生,检验技师,研究方向为心血管疾病和肿瘤代谢等诊断、致病机制研究,E-mail为 zoezhang1019@163.com。通信作者郑江花,主任技师,博士研究生导师,研究方向为临床微生物和肿瘤等诊断、致病机制和防治研究,E-mail为 jhzheng2013@sina.com。

type fatty acid binding protein, H-FABP)、缺血性修饰蛋白(ischemic modification protein, IMA)和脂蛋白相关磷脂酶(lipoprotein associated phospholipase, Lp-PLA2)等新型心肌损伤标志物的基本特征和潜在价值,以及其 ACS 早期诊断和风险评估之间的相关性。

1 心型脂肪酸结合蛋白

脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP)为脂肪酸的特异性转运蛋白。FABP 在人类组织中普遍表达,迄今为止,研究人员至少发现了 9 种 FABP 亚型,如肝脏型、肠型、心脏型、脂肪细胞型、表皮型、回肠型等^[3]。其中,心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)主要存在于心肌组织。

H-FABP 在心肌细胞早期缺血缺氧时为心肌细胞提供能量,其相对分子质量小,可溶性好,心肌损伤后快速释放到血液中,能够有效克服“肌钙蛋白盲期”^[4]。研究显示血清 H-FABP 水平,在心肌缺血发生后 1~3 h 内开始升高,6~8 h 达到高峰,24~30 h 后逐渐下降^[5-7]。因此 H-FABP 在 ACS 早期诊断中具有较大的潜力。

Gami 等^[8]对 88 例急诊胸痛患者进行了研究,认为 H-FABP 在 ACS 6 h 内的早期诊断价值高于 cTnI。Pyati 等^[9]比较了 CK-MB、肌红蛋白(myoglobin, MYO)、cTnI 及 H-FABP 对 AMI 早期诊断的作用,发现 H-FABP 在对疑似 AMI 患者中敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均显著高于 CK-MB 和 MYO,仅次于 cTnI。另一方面,常规心电图诊断和心肌酶谱易造成不稳定型心绞痛漏诊。研究结果显示,与健康人群相比,不稳定型心绞痛患者的血清 H-FABP 水平明显升高,对 AMI 早期鉴别诊断也起到重要作用^[10]。

2 髓过氧化物酶

髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是一种髓系细胞产生的血红素蛋白酶。MPO 在白细胞脱颗粒过程中释放。在新生儿发生细菌感染时,中性粒细胞通过黏附、趋化、识别、脱颗粒、杀伤、降解、消化等过程,完成对病原菌的吞噬作用。MPO 作为不稳定型斑块的早期识别标志物,在胸痛发生后 2 h 之内就出现显著升高,到 3 h 达到高峰,可用于 ACS 的早期诊断。MPO 在无心肌梗死和心肌缺血 cTnI 检测不到的情况下表达升高,提示 MPO 可以在无心肌坏死情况下对 ACS 进行预判^[11]。

Granér 等^[12]研究了 MPO 对 ACS 患者胸痛的诊断效果。结果表明,血浆 MPO 在 ACS 患者与稳定型心绞痛患者间水平有明显差异,但在稳定型心绞痛患者与非冠心病患者间无明显差异。Calmarza 等^[13]检测胸痛患者发作 0 h 和 6 h 的血浆 MPO 水平,发现对 ACS 患者其 6 h 内 MPO 的 ROC 曲线下面积为 0.824。Rudolph 等^[14]对 274 例急诊胸痛患者检测血浆 MPO 水平,其中急性心肌梗死患者 MPO 水平明显高于非急性心肌梗死患者,且 cTnI 阴性的急性心肌梗死患者的 MPO 水平也会升高。

3 和肽素

和肽素(copeptin, CPT)是血管加压素(arginine vasopressin, AVP)的前体蛋白,由 39 个氨基酸残基组成。急性胸痛后 3 h 内测定 CPT 对 AMI 的早期诊断价值优于常规 cTnI^[15]。Gu 等^[16]研究还发现,STEMI 患者在发病 1 h 内 CPT 水平升高。Mueller 等^[17]研究发现 hs-cTn 与 CPT 联合检测在急诊疑似急性心肌梗死患者早期快速诊断上具有重要价值。2013 年的一项研究对来自 16 个地区的 1 967 名胸痛患者进行早期检验和后期随访,CPT 与 cTnI 联合检测能够排除 58% 的非 AMI 患者,阴性预测值为 99.20%^[18]。吴忠璟等^[19]则选取 CPT、BNP 及 cTnI 为指标,对老年 STEMI 患者进行单一和联合检测,结果发现联合检测的特异度和灵敏度分别为 93.6% 和 96.5%,均显著高于单一检测。

4 缺血修饰白蛋白

缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)是心肌缺血最为敏感的生物标志物。在疾病早期,患者血清 IMA 水平明显上升,从而影响患者心肌细胞肌钙蛋白水平,造成患者心肌梗死等不良结局^[20]。在胸痛发生 3 h 内和胸痛发作 6 h,急诊心源性胸痛患者 IMA 水平分别为 71.3 U/mL 和 75.7 U/mL,高于非心源性胸痛组和健康对照组。动态观察心源性胸痛组 IMA 水平变化显示:胸痛发作 3 h 明显升高,发作 6 h 仍上升,发作 24 h 回落至正常水平^[21]。IMA 因信号出现较早、敏感性较高以及维持时间较长等优点,已经被作为标志物用于早期诊断 ACS 的心肌缺血。

5 脂蛋白相关磷脂酶 A2

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated

phospholipase A2, Lp-PLA2)属于血小板活化因子的乙酰水解酶,是磷脂酶 A2 超家族的成员之一^[22]。Lp-PLA2 与动脉壁的低密度脂蛋白的代谢有关,能引起炎症介质的释放^[23],导致血管内皮功能障碍、促进动脉粥样硬化斑块炎性改变以及斑块内坏死核心的发展。一般认为 Lp-PLA2 是心血管疾病风险的预测因子^[24],对心血管疾病发生的早期预警有重大意义^[25]。

6 小 结

将传统心肌损伤标志物 Myo、cTnI、CK-MB 和新型心肌损伤标志物 H-FABP、MPO、Copeptin、IMA 及 Lp-PLA2 联合使用避免了单独检测的局限性,并根据各指标的敏感度、特异度的特点,开发相关诊断产品有助于 ACS 的及时快速诊断和病情评价。

[参考文献]

- [1] POURALIJAN A M, KHOSHKAM M, SALEK R M, et al. Metabolomics in early detection and prognosis of acute coronary syndrome [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 43-53.
- [2] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(4): 301-308.
- [3] FURUHASHI M, SAITOH S, SHIMAMOTO K, et al. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2015, 8(Suppl 3): 23-33.
- [4] XU L Q, YANG Y M, TONG H, et al. Early diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction: evidence from a Meta-analysis of contemporary studies [J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(4): 503-512.
- [5] AZME A A, SHOME D K, SALEM A H, et al. Thrombomodulin gene proximal promoter polymorphisms in premature acute coronary syndrome patients in Bahrain[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(8): 919-924.
- [6] 胡 乐, 曾 红. 床旁快速检测对早期急性心肌梗死诊断及预后的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 028(6): 791-794.
- [7] JONES J D, CHEW P G, DOBSON R, et al. The prognostic value of heart type fatty acid binding protein in patients with suspected acute coronary syndrome: a systematic review[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2017, 13(3): 189-198.
- [8] GAMI B N, PATEL D S, HARIDAS N, et al. Utility of heart-type fatty acid binding protein as a new biochemical marker for the early diagnosis of acute coronary syndrome[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(1): BC22-BC24.
- [9] PYATI A K, DEVARANAVADAGI B B, SAJJANNAR S L, et al. Heart-type fatty acid-binding protein, in early detection of acute myocardial infarction; comparison with CK-MB, troponin I and myoglobin[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(4): 439-445.
- [10] 辛增莲, 杨 丽, 郭宇璇, 等. 缺血修饰清蛋白和心型脂肪酸结合蛋白检测在不稳定性心绞痛诊断及危险分层中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2015(16): 2346-2348.
- [11] MEHTA M D, MARWAH S, GHOSH S, et al. A synergistic role of myeloperoxidase and high sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(1): 75-80.
- [12] GRANÉR M, TIKKANEN E, RIMPILÄ O, et al. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase to identify acute coronary syndrome in subjects with chest pain[J]. *Ann Med*, 2013, 45(4): 322-327.
- [13] CALMARZA P, LAPRESTA C, MARTÍNEZ M, et al. Utility of myeloperoxidase in the differential diagnosis of acute coronary syndrome[J]. *Arch Cardiol Mex*, 2018, 88(5): 391-396.
- [14] RUDOLPH V, GOLDMANN B, BÖS C, et al. Diagnostic value of MPO plasma levels in patients admitted for suspected myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 153(3): 267-271.
- [15] ABD E L BAKY MAHMOUD M, SHAABAN M A A, ALI RAMZY A. Clinical role of serum copeptin in acute coronary syndrome[J]. *Egypt Heart J*, 2018, 70(3): 155-159.
- [16] GU Y L, VOORS A A, ZIJLSTRA F, et al. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(12): 1069-1076.
- [17] MUELLER-HENNESSEN M, LINDAHL B, GIANNITSIS E, et al. Combined testing of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T at presentation in comparison to other algorithms for rapid rule-out of acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 276: 261-267.
- [18] MAISEL A, MUELLER C, NEATH S X, et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(2): 150-160.
- [19] 吴忠璟, 夏可辉, 钟书刚. 血清 Copeptin、BNP 及 cTnI 在老年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断中的价值[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(8): 1368-1371.
- [20] TABATABAEI P, VISSE E, BERGSTROM P, et al. Radiotherapy induces an immediate inflammatory reaction in malignant glioma: a clinical microdialysis study[J]. *J Neurooncol*, 2017, 131(1): 83-92.
- [21] 刘国荣, 郭东风, 张晨君, 等. 缺血修饰蛋白对心源性胸痛的临床诊断价值研究[J]. *农垦医学*, 2015, 37(2): 103-106.
- [22] KOCAK S, ERTEKIN B, GIRISGIN A S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A(2) activity and its diagnostic potential in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke [J]. *Turk J Emerg Med*, 2017, 17(2): 56-60.
- [23] YANG L, LIU Y, WANG S, et al. Association between Lp-PLA2 and coronary heart disease in Chinese patients[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 159-169.
- [24] SANTOSO A, HERIANSYAH T, ROHMAN M S. Phospholipase a2 is an inflammatory predictor in cardiovascular diseases; is there any spacious room to prove the causation? [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2020, 16(1): 3-10.
- [25] 王 英, 陈学军. 髓过氧化物酶与脂蛋白相关磷脂酶 A2 在心血管疾病诊断中的应用[J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2019, 7(4): 234-237.

(此文编辑 秦旭平)