

文章编号:1673-8640(2010)07-0539-04

中图分类号:R446.1

文献标识码:A

## 心型脂肪酸结合蛋白和缺血修饰白蛋白在肌钙蛋白 T 未增高的急性冠状动脉综合征患者中联合检测的价值

崔丽艳, 张捷, 胡晓舟

(北京大学第三医院检验科, 北京 100191)

**摘要:**目的 探讨心肌损伤标志物——心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)和心肌缺血标志物——缺血修饰白蛋白(IMA)联合检测能否提高冠状动脉综合征(ACS)的诊断效率。方法 测定 108 例胸痛患者[包括 82 例 ACS 患者及 26 例非缺血性胸痛(NICP)患者]血清 IMA 及 H-FABP 水平。血清 IMA 检测采用白蛋白钴结合(ACB)法, H-FABP 采用免疫层析法检测。结果 ACS 组 ACB 水平 [64(61~67)U/mL]明显低于 NICP 组 [75(71~78)U/mL] ( $P < 0.05$ )。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析, ACB 水平的合适诊断界值为 70.5 U/mL。ACB 水平  $< 71.0$  U/mL 时敏感性和特异性分别为 89.0% 和 80.8%, ROC 曲线下面积(AUC)为 0.876 [95% 可信区间(CI): 0.783~0.970], 阳性预测值和阴性预测值分别为 93.6% 和 70.0%。H-FABP 的诊断敏感性和特异性分别为 82.9% [95% CI: 74.8%~91.0%] 和 80.8% [95% CI: 65.7%~95.9%], 诊断准确性为 82.4% [95% CI: 75.2%~89.6%]。IMA 与 H-FABP 联合检测的敏感性及其特异性分别为 96.3% [95% CI: 96.2%~100%] 和 80.8% [95% CI: 65.7%~95.9%], 诊断的准确性为 92.6% [95% CI: 87.7%~97.5%]。与 IMA 及 H-FABP 单独检测相比, 二者联合检测的敏感性及其诊断的准确性明显提高 ( $P < 0.05$ ), 阳性预测值与阴性预测值分别为 94.0% 和 87.5%。结论 胸痛发生后联合检测 IMA 和 H-FABP 可能提高肌钙蛋白 T 未增高的 ACS 患者的诊断效率。

**关键词:**脂肪酸结合蛋白;缺血修饰白蛋白;急性冠状动脉综合征;心肌缺血

**The value of combination determination of heart-type fatty acid binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndrome and without increased troponin T level** CUI Liyan, ZHANG Jie, HU Xiaozhou. (Department of Clinical Laboratory, Third Hospital, Peking University, Beijing 100191, China)

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic efficiency of the combination determination of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a marker for ongoing myocardial damage and ischemia-modified albumin (IMA) as a marker for myocardial ischemia in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** The levels of IMA and H-FABP were measured in 108 patients with chest pain, including 82 patients with ACS and 26 patients with non-ischemia chest pain (NICP). Serum IMA was measured by albumin cobalt binding (ACB) test. H-FABP was measured by immunochromatography assay. **Results** Serum samples from ACS group had decreased level of ACB [64 (61-67)U/mL] compared with NICP group samples [75 (71-78)U/mL] ( $P < 0.05$ ). The optimum diagnostic cut-off value for ACB level was 70.5 U/mL by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. When ACB level  $< 71.0$  U/mL, the sensitivity was 89.0%, and the specificity was 80.8%. The area under ROC curve (AUC) was 0.876 [95% confidence interval (CI): 0.783-0.970]. The positive predictive value and negative predictive value were 93.6% and 70.0% respectively. The sensitivity and specificity of H-FABP were 82.9% [95% CI: 74.8%-91.0%] and 80.8% [95% CI: 65.7%-95.9%] respectively. The diagnostic accuracy was 82.4% [95% CI: 75.2%-89.6%]. The sensitivity and specificity of combination determination of IMA and H-FABP were 96.3% [95% CI: 96.2%-100.0%] and 80.8% [95% CI: 65.7%-95.9%] respectively. The diagnostic accuracy was 92.6% [95% CI: 87.7%-97.5%]. The combination determination of IMA and H-FABP had a significant better sensitivity and diagnostic accuracy than the other biomarker assays ( $P < 0.05$ ). The positive predictive value and negative predictive value were 94.0% and 87.5% respectively. **Conclusions** The combination determination of IMA and H-FABP after initiation of chest pain may improve the diagnostic efficiency for ACS in patients without increased troponin T level.

**Key words:** Fatty acid binding protein; Ischemia-modified albumin; Acute coronary syndrome; Myocardial ischemia

作者简介:崔丽艳,女,1974年生,硕士,主治医师,主要从事临床生化和免疫学检验工作。

通讯作者:张捷,联系电话:010-82265719

近年来,急性冠状动脉综合征(ACS)的生物化学诊断在心脏病学研究领域增长快速。在急诊,因胸痛入院患者中 ACS 患者占 10%~20%,而急诊 ACS 患者中有 50% 未能及时治疗,主要由于未能早期诊断。因此,早期辨别胸痛患者的病因,及早对症治疗对患者具有十分重要的意义。心脏标志物是急性心肌梗死(AMI)诊断的重要工具,心脏肌钙蛋白已经成为 ACS 诊断优先考虑的生物化学标志物<sup>[1]</sup>。由于其在血清中出现的时间较晚,对于心肌肌钙蛋白 T(cTnT)未增高的急性胸痛 ACS 患者可能会延误诊断,因此临床上需要可信赖的早期标志物。

近期的研究表明,心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)可能具有成为早期心脏标志物的潜能<sup>[2]</sup>。H-FABP 是一种小分子可溶性胞浆蛋白,主要参与心肌细胞长链脂肪酸的转运。H-FABP 是线粒体氧化酶系统调节因子,大量存在于心肌细胞胞浆中,在心肌损伤时迅速释放到血循环中。但在正常情况下,其在血液中的浓度很低<sup>[3]</sup>,占心肌细胞胞浆蛋白的 10%<sup>[2]</sup>。缺血修饰白蛋白(IMA)是由于缺血所导致的人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)被修饰后形成的。生理情况下,HSA 的氨基末端可以与过渡金属如钴、铜和镍结合。缺血发生后由于氧自由基的影响 HSA 的氨基末端发生变化,结合过渡金属(尤其是钴)的能力降低<sup>[4,5]</sup>。综上所述,这些特点说明 H-FABP 和 IMA 可以作为 ACS 的早期诊断指标。我们主要观察 H-FABP 和 IMA 联合检测能否用于 cTnT 正常的 ACS 患者胸痛发作后的有效诊断。

## 材料和方法

### 一、对象

选择北京大学第三医院 2005 年 11 月至 2006 年 10 月就诊患者共 108 例,所有患者在胸痛发作 12 h 内采血,cTnT 均正常(阳性值为  $>0.1$  ng/mL)。孕妇、有急性肠系膜缺血症状或体征者、急性肾功能衰竭者、外周血管疾病者或脑缺血者被排除。男 56 例,女 52 例,年龄 37~79 岁。患者被分为 2 组:ACS 组 82 例和非缺血性胸痛组(NICP) 26 例。

### 二、诊断标准

108 例患者均进行冠状动脉造影。判断标准采用国际上统一直径法:以紧邻狭窄段的近心端

和远心端的正常或无明显病变的血管段内径为 100%,狭窄处血管直径减少的百分数为狭窄程度,狭窄程度  $>70%$  为阳性。患者的最终诊断是依据病史以及入院后的一系列检查做出的,但是在作出诊断时 H-FABP 和 IMA 的结果是未知的。当患者存在下列情况时被分至 NICP 组:(1)患者胸痛的原因已经被确诊为非心脏引起的;(2)满足下列 2 个标准的患者:心电图检查结果正常,缺少任何现在的(狭窄程度  $<70%$ )或过去的冠心病的证据;(3)在收入心脏监护病房后 ACS 的诊断被客观上排除。

### 三、方法

患者均在胸痛发作 12 h 内取血,离心分离血清后放置于  $-80$  °C 冰箱中备用。冰冻样本在分析前复溶并且充分混匀。血清 IMA 检测采用白蛋白钴结合(ACB)法<sup>[5]</sup>,在 HITACHI 7170 全自动生化分析仪上完成,试剂由长沙颐康科技有限公司馈赠。H-FABP 通过免疫层析方法检测,试剂由深圳康生宝生物有限公司馈赠。

### 四、统计学方法

数据采用 SPSS10.0 统计学软件处理,符合正态分布的数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布的数据以中位数(25%~75%)表示,分类变量以个数(百分比)的形式表示。IMA 的 Cut-off 值通过受试者工作特征(ROC)曲线来确定。指标的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和诊断的准确性(真阳性和真阴性的总和)通过计算得到。敏感性、特异性和准确性的 95% 可信区间基于二项分布得到。敏感性、特异性及准确性的比较通过 McNemar 方法进行。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

82 例 ACS 患者中 43 例为 AMI,39 例为不稳定性心绞痛(UA)。在 AMI 组中,36 例冠状动脉造影结果为狭窄程度  $\geq 70%$ ,7 例狭窄程度为 50%。在 UA 组有 11 例为临床诊断,28 例诊断是依靠客观试验(21 例冠脉造影狭窄程度  $\geq 70%$ ,7 例运动平板试验阳性)得到的。NICP 患者中 14 例为明确的 NICP 患者(7 例最终诊断为胃-食管反流,3 例为肌肉骨骼引起的胸痛,4 例为神经痛);其余 12 例中 7 例经冠状动脉造影结果正常,5 例运动平板试验阴性。在 ACS 和 NICP 组患者中年龄、性别、吸烟、高血压、高胆固醇血症、冠心

病家族史和糖尿病等病史均无差异。ACS 组 ACB 能力 [64 (61 ~ 67) U/mL] 明显低于 NICP 组 [75 (71 ~ 78) U/mL] ( $P < 0.05$ )。ACS 组 H-FABP 阳性率明显高于 NICP 组 ( $P < 0.05$ )。

通过 ROC 曲线(见图 1)分析,ACB 水平的合适诊断界值为 70.5 U/mL。ACB 水平  $< 71.0$  U/mL 时敏感性和特异性分别为 89.0% 和 80.8%, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.876 [95% CI: 0.783 ~ 0.970], 阳性预测值和阴性预测值分别为 93.6% 和 70.0%。与各指标单独检测相比,IMA、H-FABP 联合检测的敏感性 & 诊断准确性均明显提高 ( $P < 0.05$ ), 阳性预测值与阴性预测值分别为 94.0% 和 87.5%。见表 1。

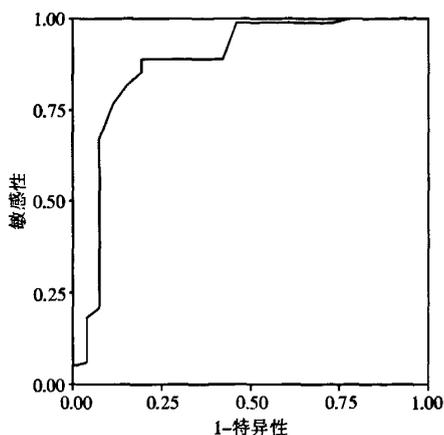


图 1 IMA 诊断 ACS 的 ROC 曲线

表 1 分析指标的敏感性、特异性和诊断准确性 (%)

项目	阳性例数	敏感性	特异性	诊断准确性
IMA	78	89.0(82.2 ~ 95.8) *	80.8(65.7 ~ 95.9)	87.0(80.7 ~ 93.3) *
H-FABP	73	82.9(74.8 ~ 91.0) *	80.8(65.7 ~ 95.9)	82.4(75.2 ~ 89.6) *
IMA + H-FABP	84	96.3(92.2 ~ 100.0)	80.8(65.7 ~ 95.9)	92.6(87.7 ~ 97.5)

注:与 IMA + H-FABP 比较, \*  $P < 0.05$

### 讨论

对于非 ST 段抬高和肌钙蛋白正常但怀疑为急性缺血性胸痛的患者,在临床诊断上存在一定的困难,而 H-FABP 是排除非 ST 段抬高心肌梗死的有效指标<sup>[6]</sup>。这一指标尤其对于存在非典型症状或无症状心肌梗死、心电图无改变的心肌梗死(如左束支传导阻滞)和不能确定是否需要紧急溶栓的患者很有价值。

在本研究中,ACS 组与 NICP 组相比 IMA 水平明显升高,这与其他文献<sup>[7]</sup>报道结果一致。因为缺血事件可能导致血清蛋白的损伤和周围组织的缺血。本研究结果还表明 IMA 和 H-FABP 的联合检测对于急性胸痛同时 cTnT 阴性的患者的鉴别诊断是一个敏感的方法。在本研究病例中,IMA 和 H-FABP 对于诊断 ACS 具有较高的敏感性和准确性,但二者联合检测的敏感性和准确性均高于各指标单独检测,尤其是比单独应用 IMA 时。联合检测 IMA 和 H-FABP 可以作为急性胸痛患者早期危险分层的一个新的方法,可能有助于胸痛患者的临床评价。

H-FABP 对于 ACS 患者的心肌损伤的检测是一个有用的生物标志物。缺点主要是缺乏心肌特异性、诊断窗口短(急性缺血发生后 24 ~ 30 h

内)、在急性肾功能不全时假性升高等。本研究中,ACS 组 H-FABP 阳性率明显高于 NICP 组。因为 H-FABP 的相对分子质量小,当心肌缺血时心肌细胞膜通透性增加,使其能够迅速释放到血液循环中。H-FABP 的水平在心肌细胞损伤后 2 ~ 3 h 即可被检测到,在 12 ~ 24 h 后恢复到正常水平<sup>[8]</sup>。

本研究病例数相对较少(AMI 43 例;UA 39 例),因此需要进一步进行较大样本量的研究来验证。通过 ROC 曲线得到的 cut-off 值,这要取决于所选择的研究人群,不同的人群该值可能会有不同。因此,该研究中 IMA 阈值应该在随后大样本的研究中进行证实。总之,开始治疗前联合检测 IMA 和 H-FABP 可能对于 cTnT 正常的 ACS 患者的危险分层有帮助。心电图、临床症状以及同时进行 IMA、H-FABP 联合检测可能覆盖急诊 ACS 患者的整个诊断窗口。

### 参考文献

- [1] Hamm CW. Acute coronary syndromes: the diagnostic role of troponins [J]. Tromb Res, 2001, 103 (Suppl 1): S63-S69.
- [2] Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury [J]. Clin Chim Acta, 2005, 352(1-2): 15-35.
- [3] Pelsers MM, Chapelle JP, Knäpen M, et al. Influence

of age, sex and day-to-day and within-day biological variations on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects[J]. Clin Chem, 1999, 45(3):441-443.

[4] Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, et al. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting [J]. Am J Clin Pathol, 2005, 123(1):140-145.

[5] Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome [J]. CMAJ, 2005, 172(13):1685-1690.

[6] Liyan C, Jie Z, Yonghua W, et al. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes[J]. J Clin Lab Anal, 2008, 22(1):45-49.

[7] Figiel Ł, Kasprzak JD, Peruga J, et al. Heart-type fatty acid binding protein-a reliable marker of myocardial necrosis in a heterogeneous group of patients with acute coronary syndrome without persistent ST elevation[J]. Kardiol Pol, 2008, 66(3):253-259.

[8] Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes [J]. Emerg Med J, 2004, 21(1):29-34.

(收稿日期:2009-11-12)  
(本文编辑:龚晓霖)

文章编号:1673-8640(2010)07-0542-02      中图分类号:R446.61      文献标识码:B

## 电化学发光免疫分析法与酶免疫分析法 检测唾液皮质醇对比研究

施绍瑞, 邓智勇, 余 建, 安振梅  
(四川大学华西医院实验医学科, 四川 成都 610041)

关键词: 电化学发光免疫分析法; 酶免疫分析法; 唾液皮质醇

唾液皮质醇(salivary cortisol, SC)已作为库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)的筛查指标之一<sup>[1]</sup>。在国外 SC 的检测方法主要是酶免疫分析法(enzyme immunoassay, EIA)、放射免疫分析法和串联质谱法,而电化学发光免疫分析法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)检测 SC 的研究报道还比较少见。因此,本研究旨在评价 ECLIA 与 EIA 检测 SC 的相关性,2 种方法所测 SC 与血浆总皮质醇(plasma total cortisol, PTC)的相关性。

### 一、材料和方法

1. 研究对象 健康志愿者 36 名,其中男 11 名,女 25 名,年龄(32 ± 8)岁;华西医院 2007 年 7 月至 2009 年 1 月病理确诊的 CS 患者 20 例,其中男 5 例,女 15 例,年龄(38 ± 13)岁。

2. 研究方法 (1) 仪器与试剂:采用罗氏公司 Elecsys E170 型全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂检测 SC、PTC;酶免试剂盒由美国 DSL 公司提供,采用 Bio-RAD Model 550 酶标仪检测 SC;(2) 样本收集及检测:

收集所有受试者 8:00、16:00、24:00 和 1 mg 地塞米松过夜抑制试验(DST)后次日 8:00 的唾液。唾液的收集采用商品化的唾液收集管,具体参考相关方法<sup>[2]</sup>。标本分装后 -20 ℃ 冰冻保存。分别用 2 种方法同日检测 SC 浓度, ECLIA 同日检测 PTC 浓度。

3. 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 11.5 软件包处理,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,相关性分析采用 Pearson 相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 二、结果

1. ECLIA 与 EIA 检测 SC 相关性分析 ECLIA 与 EIA 检测 SC 呈正相关关系( $r = 0.84, P < 0.001$ ),见图 1。其中 8:00、16:00、24:00 和 DST 后次日 8:00 SC  $r$  值分别为 0.63、0.52、0.70、0.68( $P$  均  $< 0.05$ )。

2. 2 种方法所测 SC 与 PTC 相关性分析 用 ECLIA 及 EIA 测得的 SC 与 PTC 进行相关分析,  $r$  值分别为 0.78、0.81( $P$  均  $< 0.001$ )。见图 2、3。

(下转第 546 页)

作者简介:施绍瑞,女,1982 年生,硕士,主要从事肾上腺发病机制研究。  
通讯作者:安振梅,联系电话:028-85423096。