

心脏生化标志物联合检测 在非 ST 段抬高急性冠脉综合征预后评价中的意义

梁永会¹, 李 琼¹, 王晓红²

(1. 三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院急诊科, 湖北 宜昌 443003;

2. 枝江市人民医院心血管内科, 湖北 枝江 443200)

【摘要】 目的 初步探讨多种心脏生物标志物联合检测在非 ST 段抬高急性冠脉综合征(NSTEACS)预后评价中的意义。方法 纳入 NSTEACS 患者 262 例,按照是否发生心脏事件分为两组。检测所有研究对象的血清末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌酸肌酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、过氧化物酶体增殖因子活化受体 A(PPAR-A)、胎盘生长因子(PLGF)及人可溶性 P-选择素(sP-selectin)及糖化血红蛋白水平。选择出其中对预后评价有影响的生物标志物,进一步建立能够对 NSTEACS 患者进行预后评价的数学模型。结果 通过对心脏事件组和非心脏事件组的临床基线特征和生化标志物比较发现,两组间左室后壁(LVD)、左室射血分数(LVEF)、NT-proBNP、hs-CRP、cTnI、CK-MB、PPAR-A、PLGF 及 sP-selectin 差异具有统计学意义($P < 0.05$),而糖化血红蛋白(HbA_{1c})则差异无统计学意义($P > 0.05$);利用 Logistic 逐步回归方法分析发现其特异度和灵敏度分别为 95.0%和 78.4%,绘制 ROC 曲线,ROC 曲线下面积为 97.8%。结论 上述生化标志物的联合检测结果对心脏预后的评估具有高度的特异性和准确性。

【关键词】 生化标志物;数学模型;非 ST 段抬高急性冠脉综合征;预后

【中图分类号】 R972 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)03-0323-04

Significance of combined detection of multi-biochemical cardiac makers for evaluating the prognosis of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. LIANG Yong-hui¹, LI Qiong¹, WANG Xiao-hong². 1. Department of Emergency, the First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei, CHINA; 2. Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital of Zhijiang City, Zhijiang 443200, Hubei, CHINA

【Abstract】 Objective To discuss the significance of the combined detection of multi-biochemical makers for evaluating the prognosis of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEACS). **Methods** Two hundred and sixty-two patients with NSTEACS were divided into two groups according to the occurrence of cardiac events. The serum levels of NT-proBNP, hs-CRP, CK-MB, cTnI, PPAR-A, PLGF, sP-selectin and HbA_{1c} were mea-

通讯作者:王晓红。E-mail: wxh19740328@163.com

张素 II,使心肌重量减轻,从而导致 IVS 变薄,LVMW 减轻。另一方面它能抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统对心肌的毒性作用,降低交感神经活性,使心率减慢,防止或延缓心室重构。再加上自身的扩血管作用,从而表现为 LVID 降低,LVEF 升高。同时我们还发现,治疗后 6 个月与治疗前相比,患者心功能分级和 6 min 步行距离明显改善,SBP、DBP 及 HR 均明显降低。说明培哚普利能改善 CHF 患者的血流动力学指标。其作用机制可能与其能够抑制 Ang I 变成 Ang II,使肾素-血管紧张素系统受到抑制,而 CHF 血流变异常又与血浆肾素活性关系密切有关。

综上所述,培哚普利可纠正心室重构,改善心力衰竭患者动脉顺应性,长期口服培哚普利可降低血管紧张素及交感神经活性,提高患者的活动能力和生存质量。

参 考 文 献

- [1] 胡大一,马长生. 心脏学实践 2002-规范化治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2002: 340-344.
- [2] 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. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1083-1085.
- [3] 丘佩青. 美托洛尔联合培哚普利治疗慢性心力衰竭疗效分析[J]. 海南医学, 2010, 21(10): 35-36.
- [4] 吴 忠. 慢性心力衰竭诊治进展[J]. 海南医学, 2011, 22(3): 20-24.
- [5] 张 健. β 受体阻滞剂在心力衰竭治疗中的应用[J]. 中国循环杂志, 2009, 24(5): 73-75.
- [6] 罗 萍,马 涛. 美托洛尔治疗慢性心力衰竭疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(36): 69-70.
- [7] 谭 钧,刘金来. 培哚普利对 U937 泡沫细胞血管内皮生长因子表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(1): 10-14.
- [8] 张 华,李秀荣. 培哚普利对充血性心力衰竭患者的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2007, 16(1): 71-73.

(收稿日期:2012-09-27)

sured. The biochemical markers of significance to the evaluation of prognosis were selected to create a mathematical model for further predicting the prognosis of patients with NSTEMI. **Results** Comparison of the clinical baseline characteristics and biochemical markers between the cardiac events group and the non-cardiac events group showed a statistically significant difference in LVD, LVEF, NT-proBNP, hs-CRP, cTnI, CK-MB, PPAR-A, PLGF and sP-selectin ($P < 0.05$). HbA_{1c} showed no statistically significant difference between the two groups. The specificity and sensitivity was 95.0% and 78.4%, respectively. The area under the ROC curve was 97.8. **Conclusion** Combined detection of NT-proBNP, hs-CRP, PPAR-A, PLGF and cTnI has high specificity and accuracy in the evaluation of cardiac prognosis.

【Key words】 Biochemical makers; Mathematical model; Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; Prognosis

急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是一组以胸痛为主要表现的临床症候群,其病理生理机制为炎症和免疫反应。其中非ST段抬高的急性冠脉综合征(Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI)需要及时进行危险分层以指导相应的临床治疗方案的制定。伴随对ACS发病机制及预后了解的不加深,生化标志物已经成为ACS诊断和预后不可或缺的方法之一。新的生化标志物的研究发展,也带来了多种生化标志物对ACS预后评价以及相关个体化治疗的扩展的可能^[1-2],多种生化标志物策略应该用于ACS预后评估之中。我们假设同时联合检测生化标志物可以提供额外的信息以强化临床危险分层。前瞻性研究表明,N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)^[3]、超敏C反应蛋白(hs-CRP)^[4]、肌酸肌酶同工酶(CK-MB)^[5]、肌钙蛋白I(cTnI)^[6]、过氧化物酶体增殖因子活化受体A(PPAR-A)^[7]、胎盘生长因子(PLGF)^[8]及人可溶性P-选择素(sP-selectin)^[9]是NSTEMI患者发生心脏事件的独立预测因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年9月至2010年9月在我院住院的冠心病患者364例(男230例,女134例),根据患者临床表现、体格检查、实验室检查、心电图表现等剔除其中稳定性心绞痛患者72例、急性ST段抬高型心肌梗死30例。剩余262例患者分别诊断为不稳定型心绞痛和急性非ST段抬高型心肌梗死,符合NSTEMI的诊断标准,纳入本实验对象,其中男177例,女85例,年龄64(51~71)岁。按照2007年美国心脏病学会及美国心脏病协会(ACC/AHA)《不稳定型心绞痛/非ST段抬高型心肌梗死指南》中关于诊断NSTEMI标准纳入患者:不稳定型心绞痛/非ST段抬高型心肌梗死的诊断标准:初发心绞痛,恶化心绞痛,静息心绞痛,ST段下移,T波倒置;按照ACC/AHA指南关于稳定心绞痛(SA)及ST段抬高型心肌梗死(ST-AMI)的诊断标准剔除SA和ST-AMI患者。排除标准:周围血管疾病或周围血管血栓性疾病,脑卒中,肝、肾功能不全,发热,感染性疾病,自身免疫性疾

病,肿瘤,近期(至少1个月内)手术、外伤。

1.2 样品制备及生化标志物检测 所有入选病例在征求患者同意后入院即刻采集外周静脉血10 ml,取3 ml样本检验hs-CRP、NT-pro-BNP、CK-MB、糖化血红蛋白(HbA_{1c})及cTnI。将抗凝剂枸橼酸钠加入剩余7 ml样本,离心后取血浆,在-80℃环境中保存。使用ELISA法在3个月内同批检测PPAR-A、PLGF、sP-selectin。试剂盒均购买自奥地利Bender公司。同时检测血常规[包括血红蛋白(Hb)、红细胞总数]、空腹血糖、血脂[包括高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)]、尿酸、肾功能[包括尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)]、HbA_{1c}。以上均由我院检验科完成。入院24 h内在我院行超声心动图测定左室射血分数(LVEF)和左室舒末内径(LVD)。

1.3 心脏事件记录 出院后随访6个月,分别在1、3、6个月记录心脏事件。心脏事件包括心脏性死亡、非致命性急性心肌梗死、血运重建。

1.4 统计学方法 所有数据均采用SAS9.1统计软件进行分析。对所有患者进行随访,按照是否发生心脏事件将研究对象分为两组,分别为心脏事件组和非心脏事件组。数据描述采用中位数(四分位数)的形式表示。采用Wilcoxon秩和检验或 χ^2 检验用来比较两组之间的一般资料。利用ROC曲线下面积分别取得各生化标志物的界值划分并将各生化标志物分为两类,生化标志物的筛选采用Logistic回归方法,以建立判别模型,采用刀切法及ROC曲线对该模型进行评价。

2 结果

2.1 临床基线特征比较 临床基线特征LVD和LVEF在心脏事件组和非心脏事件组中差异具有统计学意义($P < 0.05$),其余临床指标在两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组患者生化标志物比较 NT-proBNP、hs-CRP、cTnI、CK-MB、PPAR-A、PLGF及sP-selectin在心脏事件组和非心脏事件组两组之间差异有统计

学意义($P < 0.05$), 糖化血红蛋白在两组比较差异无统计学意义, 见表 2。

表 1 心脏事件组和非心脏组临床基线特征比较

项目	心脏事件组	非心脏事件组	χ^2/Z 值
年龄(岁)	58 (51~71)	66 (54~67)	-0.7021
性别(男/女)	46/15	131/70	1.66 ^a
高血压(%)	61	53	1.030 ^a
吸烟(%)	67	61	1.67 ^a
糖尿病(%)	30	23	1.026 ^a
Hb (g/L)	124 (112~136)	119 (112~129)	1.1143
红细胞总数(T/L)	4.6 (3.29~4.32)	4.35 (4.22~4.82)	0.7225
LVD (mm)	46.8 (43.2~50.9)	44.3 (41.5~47)	3.3709
LVEF (%)	56 (43.9~60)	60 (60~60)	-8.206
HDL-C (mmol/L)	1.15 (0.83~1.3)	1.15 (0.84~1.31)	0.1298
LDL-C (mmol/L)	3.13 (2.47~3.77)	3.27 (2.33~3.8)	-0.3991
TG (mmol/L)	1.23 (0.94~1.74)	1.2 (0.95~1.84)	0.1778
TC (mmol/L)	4.25 (4.17~5)	4.36 (4.12~4.8)	0.187
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	340 (300~398)	340 (253~409)	1.1824
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	95 (79~132)	91 (82~123)	-0.07
BUN (mmol/L)	5.7 (4.5~7.2)	5.9 (4.5~7.4)	-0.923
空腹血糖 (mmol/L)	5.7 (4.9~7.4)	5.5 (4.9~6.2)	1.9356

注:^a为 χ^2 值。

表 2 心脏事件组和非心脏事件组生化标志物的比较

检测指标	非心脏事件组	心脏事件组	Z 值
NT-proBNP (pmol/L)	89 (70~130)	210 (180~230)	6.947
hs-CRP (mg/L)	2.8 (2.4~12)	15 (11~21)	6.2336
PPAR-A (mU/L)	19.3 (7.6~14.6)	39.5 (16.1~60.5)	3.4518
PLGF (ng/L)	15 (9~31)	48 (21~79)	1.5111
CK-MB (IU/L)	10.7 (7.6~14.6)	40 (19.3~64.25)	6.1215
cTnI ($\mu\text{g/L}$)	0.03 (0.01~0.08)	0.20 (0.04~19.39)	3.5786
HbA _{1c} (%)	5.4 (5~5.9)	5.7 (5~6.5)	0.4509
sP-selectin ($\mu\text{g/L}$)	15.8 (9.6~30.4)	53.8 (26.6~101.4)	2.3465

2.3 判别模型 利用 ROC 曲线将所有生化标志物取截点值。CK-MB、cTnI、hs-CRP、NT-proBNP、PPAR-A、PLGF、sP-selectin 及糖化血红蛋白的界值依次分别为 21.6 IU/L、0.04 $\mu\text{g/L}$ 、8.35 mg/L、179 pmol/L、29 mU/L、27 ng/L、15.6 $\mu\text{g/L}$ 和 7.1%，按照各生化标志物的截点值进行划分。我们利用 Logistic 逐步回归方法，将有无发生心脏事件做为因变量，对 LVD、EF 及血糖进行校正，分析各生化标志物对预测 NSTEMI 是否发生心脏事件的影响。结果显示：NT-proBNP、hs-CRP、PPAR-A、PLGF 及 cTnI 有独立影响，见表 3。

表 3 Logistic 逐步回归对生化标志物的筛选

参数	参数估计	标准误	Wald χ^2	P 值	OR	95% 可信区间
NT-proBNP	2.7712	0.6958	14.9671	<0.0001	18.852	4.294~73.950
hs-CRP	2.3011	1.0072	7.3996	0.0065	8.996	1.902~44.915
PPAR-A	3.0925	1.3008	5.7604	0.0165	21.953	1.762~279.977
PLGF	2.5092	1.1990	3.9996	0.1009	0.198	0.005~0.798
cTnI	5.1041	0.9003	31.9166	<0.0001	158.935	28.759~817.037

2.4 预测模型评价 利用 Logistic 逐步回归分析筛选生化标志物并建立预测模型:(公式 1)

$$P = 1 / [1 + \exp (5.6044 - 2.7712 \chi_1 - 2.3011 \chi_2 - 3.0925 \chi_3 - 2.5083 \chi_4 - 5.2132 \chi_5)]$$

注: χ_1 代表hs-CRP, χ_2 代表NT-proBNP, χ_3 代表PPAR-A, χ_4 代表PLGF, χ_5 代表cTnI。

对预测模型用刀切法进行评价, 准确度为 89.8%, 判错率为 10.2%, 特异度和灵敏度分别为 95.0% 和 78.4%。绘制 ROC 曲线(见图 1), ROC 曲线下面积为 97.8, 说明预测模型能够准确的对 NSTEMI 患者是否发生心脏事件进行预测。

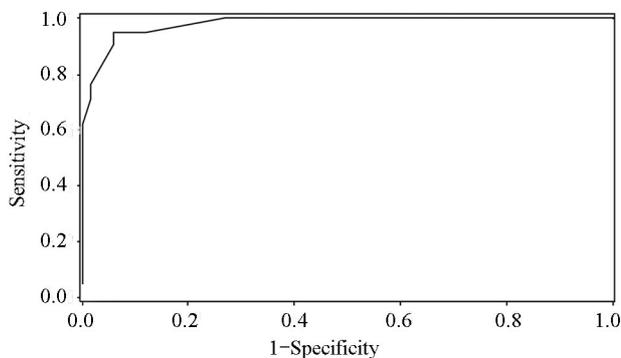


图 1 预测模型预测心脏事件的 ROC 曲线

3 讨论

生化标志物已经广泛用于临床对 NSTEMI 患者进行诊断及预后评价, 但是对于联合检测多生化标志物用于 NSTEMI 的相关研究还很有限^[10]。同时检测多生化标志物可有助于加强危险分层的判断^[11]。通过对心脏事件组和非心脏事件组的临床基线特征比较发现 LVD 在心脏事件组中明显扩大, 而 LVEF 则显著下降, 二者差异具有统计学意义($P < 0.05$), 说明 LVD 和 LVEF 对 NSTEMI 患者的近期预后判断具有预测价值。通过对表 2 分析显示, NSTEMI 患者 NT-proBNP、hs-CRP、cTnI、CK-MB、PPAR-A、PLGF 及 sP-selectin 在心脏事件组中浓度明显升高, 在非心脏事件组中浓度显著降低, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明 NT-proBNP、hs-CRP、cTnI、CK-MB、PPAR-A、PLGF 及 sP-selectin 与心脏事件的发生具有相关性, 有利于评估 NSTEMI 患者的预后。进一步利用 ROC 曲线分析将所有生化标志物取截点值, 按照各生化标志物的截点值进行划分, 同时利用 Logistic 逐步回归方法, 将有无发生心脏事件做为因变量, 对 LVD、EF 及血糖进行校正, 分析各生化标志物在预测 NSTEMI 心脏事件中的作用, 结果显示: NT-proBNP、hs-CRP、PPAR-A、PLGF 及 cTnI 对

NSTEACS 预后的评估具有独立影响。但有学者认为目前上述单一生化标志物在临床工作中均不能对 NSTEACS 患者进行有效的危险预测^[12],可能认为缺乏大样本的研究数据支持,证据尚不够充分;但近期国内有学者研究证实 hs-CRP 在 NSTEACS 患者早期危险性有预测价值,cTnI 对 NSTEACS 患者临床分型及危险度分层有指导意义,并可作为评估冠状动脉病变严重程度的重要指标^[13],其有效性和准确性仍有赖于进一步深入研究。

通过采用 Logistic 逐步回归,我们旨在寻找能够联合最佳生化标志物组合对 NSTEACS 患者进行预后预测。研究表明,对预测 NSTEACS 患者心脏事件在本研究中最好的组合由 NT-proBNP、hs-CRP、PPAR-A、PLGF 及 cTnI 组成。进一步对上述生化标志物建立数学模型以对 NSTEACS 患者是否发生心脏事件进行危险预测,对预测模型通过刀切法进行评价,准确度为 89.8%,判错率为 10.2%,特异度和灵敏度分别为 95.0%和 78.4%。绘制 ROC 曲线,ROC 曲线下面积为 97.8,说明预测模型有效,联合检测不但有较高的特异性,而且还可以提高灵敏度^[14],提示对多生化标志物进行联合检测并构建预测数学模型能够对 NSTEACS 患者危险分层以及预后评价提供一定的临床意义,以指导临床医师识别高危人群,并制定相应临床治疗方案,改善患者预后。

本研究中仅仅入选了少数在目前研究中表明对 ACS 患者有预后意义的生化标志物。随着蛋白质组学及相关检测技术的应用^[15],已经可以实现一次性检测多种生化标志物。我们将进一步入选更多的生化标志物,为建立更有效的生化标志物联合检测努力。

参考文献

- [1] Morrow DA, Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina /non-ST elevation MI: BNP and prognosis in TACTICS-TIM I 18 [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 1264-1272.
- [2] Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina [J]. N Engl J Med, 2002, 347: 5-12.
- [3] James S, Armstrong P, Califf R, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial [J]. Am J Med, 2003, 115: 178-184.
- [4] Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy [J]. Circulation, 2003, 108: 250-252.
- [5] Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, et al. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. PURSU IT Steering Committee. Platelet Glycoprotein IIb / IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy [J]. JAMA, 2000, 283: 347-353.
- [6] Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina [J]. N Engl J Med, 1992, 327: 146-150.
- [7] Miedema MD, Conover CA, Harrington SC, et al. Pregnancy associated plasma protein-A levels are markedly elevated in patients with Acute myocardial infarction and are proportionally decreased by atorvastatin treatment: A dual-dose, double blind, randomized study [J]. Poster Presentations, 2006, 26(5): 68-72.
- [8] Lutun A, Tjwa M, Moons L, et al. Revascularization of ischemic tissues by PLGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1 [J]. Nat Med, 2002, 8(8): 831-840.
- [9] Temaglia AN, Buda AJ, Wikins RG, et al. Levels of expression p-selectin, E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in coronary atherosclerotic specimens from patients with stable and unstable angina pectoris [J]. Am J Cardio, 2003, 79: 742.
- [10] Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide [J]. Circulation, 2002, 105: 1760-1763.
- [11] Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy [J]. Circulation, 2003, 108: 250-252.
- [12] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. Circulation, 2002, 105: 1135-1143.
- [13] 冉瑞明, 陈平, 康忠明, 等. 肌钙蛋白 I、高敏 C 反应蛋白在非 ST 段抬高急性冠脉综合征中的临床意义 [J]. 重庆医学, 2012, 41(1): 38-39.
- [14] 彭杰成, 严卫国. 不稳定心绞痛患者血浆超敏 C 反应蛋白和单核细胞趋化蛋白-1 的变化及临床意义 [J]. 广东医学, 2011, 32(24): 3243-3245.
- [15] 高伟, 王士雯. 蛋白质组技术在心血管病研究中的应用现状 [J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(11): 1047-1049.

(收稿日期: 2012-08-09)