

[文章编号] 1000-2200(2008)02-0171-03

· 临床医学 ·

# 心型脂肪酸结合蛋白超早期诊断对急性心肌梗死的应用价值

陈东运, 高大胜, 李 丽, 张 恒, 史晓俊

**[摘要]** 目的: 探讨心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)在急性心肌梗死(AMI)超早期诊断中的准确度及其应用价值。方法: 75例发病12h内入院的AMI患者作为研究组, 其中发病在4h内29例, 4~12h46例; 25例冠脉造影正常者入选对照组。采用双抗体夹心ELISA法定量测定待测血清H-FABP和肌钙蛋白(cTnI)值, 并分别绘制两指标在AMI发病4h内、4~12h两组的特征曲线(ROC), 比较曲线下面积(AUC)。并按推荐CUTOFF值计算敏感性、特异性、约登指数(Youden index)、阴性预测值(NPV)、阳性预测值(PPV)。结果: 4h内H-FABP和cTnI比较, AUC、敏感性、约登指数、NPV差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 4~12h内H-FABP和cTnI比较, AUC、敏感性、约登指数、NPV差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: H-FABP在AMI早期准确度高, 在发病4~12h内, 与cTnI一样是优秀的AMI诊断指标; 而在4h以内诊断准确度及预测价值明显高于cTnI, 非常有利于AMI尽早诊断与排除。

[关键词] 心肌梗死; 脂肪酸结合蛋白; 生化标志物; 早期检测

[中国图书资料分类法分类号] R 542.22 [文献标识码] A

## Diagnostic efficacy and value of heart-type fatty acid-binding protein in the super early hours of acute myocardial infarction

CHEN Dong-yun, GAO Da-sheng, LI Li, ZHANG Heng, SHI Xiao-jun

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the diagnostic efficacy and value of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) in the super early hours of acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** Seventy-five patients hospitalized within 12 hours after onset of chest pain and determined as AMI were enrolled in the study group. Among them, 29 patients were sent to hospital within 4 hours of onset and others within 4 to 12 h. Twenty-five healthy peoples with normal coronary angiogram (CAG) were enrolled in the control group. The H-FABP and troponins I (cTnI) concentrations of the two groups were measured by sandwich ELISA, and the receiver operating characteristics (ROC) curves for diagnosing AMI within 4 h and within 4 ~ 12 h were then generated and compared. The areas under the curve (AUC) were calculated. The sensitivity, specificity, Youden index, NPV and PPV were calculated and compared by using the Pearson Chi-squared test. **Results:** The AUC, sensitivity, Youden index and NPV of H-FABP within 4 hours were much higher than that of cTnI ( $P < 0.01$ ); and the AUC, sensitivity, Youden index and NPV revealed no significant difference within 4 ~ 12 h ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** H-FABP is effective for early diagnosis of AMI. Within 4 to 12 hours after onset of chest pain, it is as good a marker as cTnI. But within 4 hours, it has a much higher AUC and NPV than cTnI. It is very useful for confirmation or exclusion of AMI in the early stage.

[Key words] myocardial infarction; fatty acid-binding proteins; biochemical marker; early detection

急性心肌梗死(AMI)的发病率及病死率均很高, 现代治疗学认为, AMI发病后能迅速得到确诊并进行再灌注治疗, 对于降低死亡率及改善预后十分重要。WHO推荐的AMI的诊断条件为: 临床症状、心电图异常和生化指标等。但大约1/3的AMI患者早期临床症状不典型, 约50%的患者心电图不能出现特征性ST段改变, 所以在此期的诊断来说一个灵敏又有特异性的心肌指标尤为重要。迄今为止, 临床应用的检测指标如肌钙蛋白(cTnI)、心肌型肌酸激酶同工酶(CK-MB), 在AMI发病后的早期(2~

4h)阳性率不高, 在发病后4h以上才有诊断价值。肌红蛋白(Mb)是目前早期诊断AMI的心肌标志物, 虽出现较早, 但特异性较差, 作为筛检指标则较优秀, 作为诊断指标则准确度过低。而心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)在敏感性、早期诊断特异性、检测时间窗等多方面的优点, 从理论上有望作为临床诊断早期AMI的一线指标, 但事实上并没有得到广泛应用。本研究旨在验证国外相关文献, 对比H-FABP和已经被公认为心肌梗死诊断“金标准”<sup>[1,2]</sup>的cTnI的诊断效度及预测价值, 证实H-FABP在AMI早期诊断的临床价值。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)AMI组为2005年5月~2006年12月我科住院患者75例。其中, 男58例, 女17

[收稿日期] 2007-04-03

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 心血管内科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 陈东运(1970~), 男, 硕士研究生。

[通讯作者] 高大胜, 男, 研究生导师, 主任医师, 副教授。

例;年龄 57 ~ 82 岁。符合 WHO 1979 修订 AMI 诊断标准,且 AMI 发病至入院时间在 12 h 以内,其中 4 h 以内 29 例,4 ~ 12 h 46 例。肝肾功能均正常,并排除外伤、肌肉疾病。(2)对照组为经临床症状、心电图、冠脉造影排除冠脉疾患 25 例。男 16 例,女 9 例;年龄 53 ~ 80 岁。肝肾功能、心肌酶谱正常,排除外伤、肌肉疾病。

1.2 标本采集 对照组于早晨空腹采血。AMI 组于入院即时抽血。采取静脉血 5 ml,4 000 r/min 离心 20 min,留取血清超低温冰箱保存。

1.3 检测方法 血清 H-FABP 的定量检测采用双抗体两步夹心 ELISA 法。采用美国 ADL 公司生产的检测试剂盒(试剂批号:RT110371),检测灵敏度为 0.01 ng/ml;推荐临床决定水平(CUTOFF Value)值为 8.0 ng/ml;cTnI 的定量检测采用双抗体一步夹心 ELISA 法,采用美国 BioCheck 公司生产的检测试剂盒(试剂批号:RN-21085),推荐 CUTOFF 值 1.5 ng/ml。判断值:H-FABP > 8.0 ng/ml, cTnI > 1.5 ng/ml。

1.4 统计学方法 用 SPSS 13.0 专业医学统计软件计算各参数均值、标准差及比值;用该软件进行 ROC 曲线绘制并计算曲线下面积(AUC),AUC 的计算结果以具体值和 95% 可信度区间表示,采用单一

变量的 *u* 检验比较 AUC 与 0.5 差异,检验具体指标的诊断准确度;各组 H-FABP、cTnI 的 AUC 比较采用 *t* 检验;并按推荐 CUTOFF 值计算敏感性、特异性、约登指数及阴性预测值(NPV)、阳性预测值(PPV);敏感性、特异性、约登指数的比较采用配对资料  $\chi^2$  检验;PPV 和 NPV 采用两样本率的  $\chi^2$  检验,其中 PPV 及 4 ~ 12 h 间的 NPV 采用 Fisher 确切概率法计算 *P* 值,*P* = 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

各组的 ROC 曲线(见图 1、2),曲线下面积(AUC)及各种率的比较(见表 1)。

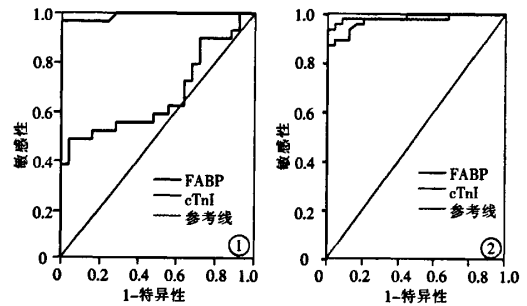


图 1 AMI 4 h 者 ROC 曲线 图 2 AMI 4~12 h 者 ROC 曲线

表 1 曲线下面积(AUC) ( $\bar{x} \pm s$ ) 及各种率的比较

分组	AUC	u	P*	准确度			预测值	
				敏感性	特异性	约登指数	PPV	NPV
AMI 4 h 内(n = 29)								
H-FABP	0.991 ± 0.010*	264.41	<0.001	0.966*	0.88	0.85*	0.93	0.96*
cTnI	0.663 ± 0.075	11.70	<0.001	0.448	0.96	0.41	0.93	0.60
AMI 4 ~ 12 h 内(n = 46)								
H-FABP	0.977 ± 0.014	240.77	<0.001	0.914	0.88	0.79	0.95	0.86
cTnI	0.983 ± 0.015	218.39	<0.001	0.953	0.96	0.91	0.98	0.92

\* 为 AUC 和 0.5 比较的 *P* 值;# 示各时间段内 H-FABP 与 cTnI 各相应指标比较 *P* < 0.05

3 讨论

H-FABP 作为 AMI 早期的诊断指标,受骨骼肌损害的影响极小,对心肌损伤的诊断有显著的特异性;敏感性高,能灵敏的反映心肌损伤;分子量小,是目前常用心肌标志物中最小,心肌损伤后入血早,血中浓度与梗死面积相关性好,可用以估测梗死面积;在血液中存留时间短,比其它标志物更适合用于再梗死的诊断;生理条件下,血液浓度在 2.8 μg/L 以下,心肌损伤时浓度升高,可以诊断心肌梗死;检测技术成熟、简便、成本不高。较其它标志物更多的满足了 Wisconsin 医学会建议的理想心肌损伤标志物标准<sup>[3]</sup>。

自 1988 年 GLATZ 推荐 H-FABP 为急性心肌梗死的诊断指标以来,国内外已有若干研究<sup>[4-7]</sup>相继报道 H-FABP 在急性心肌梗死方面的应用,且对其较高的敏感性、特异性和综合准确度指数(约登指数)给予相当肯定。近年有少数研究<sup>[8-10]</sup>更注重在急性心肌梗死超早期的临床应用,认为心肌梗死发生后 6 h 内甚至可以更早确诊。

本研究采用评价检验指标准确度最高的统计指标 ROC 曲线下面积(AUC)结合常用的敏感性、特异性和综合准确度指数来全面评价 H-FABP 在 AMI 和 UAP 的准确度,排除了只计算敏感度、特异度所受的样本发病率带来的影响,结果更真实可信。由图 2 可以看出,H-FABP 用于急性心肌梗死早期的

诊断,在 4~12 h, H-FABP 的 AUC、敏感性、特异性、综合准确度指数与 cTn-I 相近,无统计学意义,说明在该时间段内 H-FABP 与 cTn-I 一样是优秀的 AMI 诊断指标;从图 1 及表 1 可看出,AMI 4 h 内 H-FABP 的 AUC、敏感性、综合准确度指数远高于 cTn-I,仅特异性一项略低于后者,且无统计学意义,这说明在 AMI 4 h 内的超早期, H-FABP 具有其它生化标志物无法匹敌的准确性,甚至超出了预期中国外文献的结果<sup>[9,12]</sup>。而 Chan 等<sup>[12]</sup>研究则尤为突出了 H-FABP 在急性心肌梗死 1 h 内诊断的敏感性、特异性等统计指标优于 cTn-I、CK-MB 等其它传统心肌标志物,从更早时间窗的角度强调 H-FABP 的优越性。

从本研究结果表 1 可以看出, H-FABP 在各组的阳性预测值及在 4~12 h 内的阴性预测值均较高,非常接近 cTn-I,但 AMI 4 h 内 H-FABP 的阴性预测值显著高于 cTn-I,充分证实了此期 H-FABP 的临床确诊价值和排除诊断价值。

H-FABP 用于 AMI 早期诊断,与 cTn-I 一样是优秀的 AMI 诊断指标;且具有更早的时间窗,在 AMI 发生 4 h 内有更高的准确度及阴性预测值,极具临床诊断价值和排除诊断价值,该期诊断价值高于 cTn-I,这在“时间就是心肌”的 AMI 超早期来说不啻为指导溶栓、经皮冠状动脉血管成形术(PTCA)或冠状动脉旁路移植术(CABG)等再灌注治疗的一个优秀指标。

#### [参 考 文 献]

[1] Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, et al. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication[J]. *JAMA*, 1995, 274(24): 1945-1949.

[2] Keffer JH. The cardiac profile and proposed practice guideline for acute ischemic heart disease[J]. *Am J Clin Pathol*, 1997, 107(4): 398-409.

[3] Chu WW, Dieter RS, Stone CK, et al. A Review of clinically relevant cardiac biochemical markers[J]. *Wis Med J*, 2002, 101(3): 40-48.

[4] Seino Y, Tomita Y, Takano T, et al. Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction; comparison between heart-type fatty acid-binding protein and troponin T tests[J]. *Circ J*, 2004, 68(2): 144-148.

[5] Chen L, Guo X, Yang F. Role of heart-type fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction in comparison with cTnI, CK-MB and myoglobin[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2004, 24(5): 449-451, 459.

[6] Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2000, 38(3): 231-238.

[7] Seino Y, Ogata K, Takano T, et al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain; comparison with rapid troponin T and myoglobin tests[J]. *Am J Med*, 2003, 115(3): 185-190.

[8] Ghani F, Wu AH, Graff L, et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(5): 718-719.

[9] Tanaka T, Sohmiya K, Kitaura Y, et al. Clinical evaluation of point-of-care-testing of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2006, 27(3): 225-238.

[10] Alhashemi JA. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immuno-chromatographic test for acute myocardial infarction[J]. *Am J Emerg Med*, 2006, 24(2): 149-155.

[11] 衣志勇, 李小鹰, 孙宇, 等. 受试者特征曲线评价心肌型脂肪酸结合蛋白在急性心肌梗死早期诊断中的价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2004, 27(6): 375-377.

[12] Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, et al. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein[J]. *Z Kardiol*, 2004, 93(5): 388-397.

(上接第 170 页) 张素系统活性,在清晨达到最高峰有关。同时血压变异增大还可激活血小板活性,在血管狭窄部位易诱发血栓形成,左心室肥厚的高血压患者恶性心律失常和猝死的危险性显著增加,其心血管病死率较无左心室肥厚者增加 8 倍<sup>[8]</sup>,因此,血压变异程度增加可导致心脑血管病变高发,控制血压变异应成为降压治疗的新目标。

#### [参 考 文 献]

[1] Frattola A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability[J]. *J Hypertens*, 1993, 11(10): 1133-1137.

[2] 陈新. 临床心律失常学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000: 1057-1059.

[3] Asmar R, Lacourcière Y. A new approach to assessing antihypertensive therapy: Effect of treatment on pulse pressure.

candesartan cilexetil in hypertension ambulatory measurement of blood pressure (CHAMP) study investigators[J]. *J Hypertens*, 2000, 18(11): 1683-1690.

[4] Sobue T, Yokota M, Iwase M, et al. Influence of left ventricular hypertrophy on left ventricular function during dynamic exercise in the presence of coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25(1): 91-98.

[5] Higham PD, Hilton CJ, Alcheson JD, et al. Does QT dispersion reflect dispersion of ventricular recovery? [J]. *Circulation*, 1992, 86(4): 392-394.

[6] Sulbarán TA, Silva ER, Maestre G. Isolated systolic hypertension: A new challenge in medicine [J]. *J Hum Hypertens*, 2002, 16(Suppl 1): S44-S47.

[7] Parati G, Ulian L, Santucci C, et al. Clinical value of blood pressure variability[J]. *Blood Press Suppl*, 1997, 2: 91-96.

[8] Leenen FH. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients[J]. *Am J Med*, 1989, 86(1B): 63-65.