

超敏肌钙蛋白 I 水平高低与不稳定型心绞痛患者冠状动脉病变严重程度相关性研究

唐其柱 孙超君 刘文卫

摘要 目的 探讨不同血清水平的超敏肌钙蛋白与不稳定型心绞痛患者冠状动脉病变情况的相关性。方法 纳入 91 例传统肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 阴性的患者, 住院后第 2 天清晨空腹抽血检查超敏肌钙蛋白 I (high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI), 根据超敏肌钙蛋白检测值将患者分为 3 组: A 组为 $hs-cTnI \leq 0.005 \text{ ng/ml}$, B 组为 $0.005 \text{ ng/ml} < hs-cTnI \leq 0.01 \text{ ng/ml}$, C 组为 $hs-cTnI > 0.01 \text{ ng/ml}$ 。根据患者住院期间冠状动脉造影结果, 记录患者冠状动脉狭窄程度及病变支数。结果 随着超敏肌钙蛋白水平的升高, 患者冠状动脉狭窄程度逐渐加重 ($P < 0.05$), 且冠脉病变支数增多 ($P < 0.05$)。结论 超敏肌钙蛋白是预测心肌损伤的独立标志物。对于传统肌钙蛋白阴性的患者, 可以用超敏肌钙蛋白来预测患者冠状动脉病变情况, 进行危险分层。

关键词 不稳定型心绞痛 传统肌钙蛋白阴性 超敏肌钙蛋白 冠状动脉造影

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Relationship between the Level of High-sensitivity Troponin I and the Severity of Coronary Artery Disease with Unstable Angina. Tang Qizhu, Sun Chaojun, Liu Wenwei. People's Hospital of Wuhan University, Department of Cardiology, Hubei 430060, China

Abstract Objective To explore the relationship between the different serum hs-cTnI levels with Coronary artery lesions in unstable angina pectoris (UAP) patients. **Methods** There were 91 patients enrolled with the traditional cTnI negative, and the serum hs-cTnI was measured with an empty stomach in the second morning in hospital. The population was divided into 3 groups by hs-cTnI: A group: $hs-cTnI \leq 0.005 \text{ ng/ml}$, B group: $0.005 \text{ ng/ml} < hs-cTnI \leq 0.01 \text{ ng/ml}$ and C group: $hs-cTnI > 0.01 \text{ ng/ml}$. According to the coronary angiography results during hospitalization, the degree of coronary artery stenosis and the number of stenosed coronary vessel were recorded. **Results** With the hs-cTnI levels increasing, the degree of coronary artery stenosis aggravates gradually ($P < 0.05$) and the number of coronary artery is rising ($P < 0.05$). There were significant statistical differences between the hs-cTnI groups for the number of stenosed coronary vessels ($P < 0.05$). **Conclusion** Hs-cTnI is an independent marker to predict myocardial injury. We can use hs-cTnI to predict the Coronary artery lesions in unstable angina pectoris (UAP) patients with the traditional cTnI negative.

Key words Unstable angina pectoris; Traditional cTnI negative; hs-cTnI; Coronary angiography

目前, 欧洲心血管协会 (ESC) 在急性心肌梗死 (AMI) 指南中推荐, 心脏肌钙蛋白 (cTnT) 是诊断心肌损伤的最佳标志物, 其临床敏感度和特异性最高^[1]。然而, 由于受实验室检验方法的限制, 传统肌钙蛋白最低可检出浓度为 0.1 ng/L 。随着实验技术进步, 超敏肌钙蛋白的应用将患者血清中可检测的最低浓度精确到 0.006 ng/L 。有文献证实, 超敏肌钙蛋白诊断 AMI 的敏感度和特异性分别为 90.2% 和 90.7%^[2], 检出率较传统肌钙蛋白高出 20%^[3]。正是由于超敏肌钙蛋白的出现, 在急性冠脉综合征 (ACS) 患者血清中可被检测出的人数越来越多, 这就

使得不稳定型心绞痛患者的诊断率由原来的 60% 下降至 30%^[4]。本实验旨在研究对于传统肌钙蛋白阴性的胸痛患者使用 hs-cTnI 来评估患者危险分层的临床意义。

资料与方法

1. 一般资料: 选择 2013 年 10 月 ~ 2014 年 1 月笔者医院心内科住院部收治的以胸痛为主诉、疑诊为不稳定型心绞痛的患者, 入院时常规进行传统肌钙蛋白检测阴性, 且住院期间接受冠状动脉造影。本实验共纳入符合上述条件者 91 例, 其中男性 55 例 (60.4%), 患者平均年龄 60.56 ± 10.33 岁。排除严重肾功能不全、心肌炎、严重感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等可能对实验结果产生影响的患者。

2. 实验试剂: 超敏肌钙蛋白 I 测定采用 SIEMENS 公司生产的 ADVIA Centaur CP 分析系统进行直接化学发光免疫分析, 其试剂盒规格 500 测试, 产品编号 02790309, 最低可检出

作者单位: 430060 武汉大学人民医院心内科 (唐其柱、孙超君); 襄阳市中心医院心内科 (刘文卫)

浓度(分析敏感度)为 0.006ng/ml,第 99 百分位数为 0.004ng/ml,10% 总体变异系数(CV)显示在 0.03ng/ml 水平。

3. 实验方法:患者于住院后第 2 天清晨空腹抽取静脉血 2~3ml,充分凝结后离心取血清,若不能在 4h 内完成测定者,则将样本密封后储存于 4℃ 冰箱中,如不能再在 24h 内完成测定者,则将样本冷冻于 -20℃ 中。检测方法:①将 100μl 样本加入比色杯中,并在 37℃ 条件下孵育 4.7min;②加入 100μl 二元标记试剂和 50μl 辅助试剂,并在 37℃ 条件下孵育 3.0min;③加入 150μl 固相试剂,并在 37℃ 条件下孵育 6.0min;④分离,吸空并用洗涤液清洗比色杯;⑤加入酸性试剂和碱性试剂各 300μl,激发化学发光反应;⑥按照系统操作指南或在线帮助系统中的说明,依据所选项目报告结果。本实验操作过程严格按照上述检测试剂说明书进行。根据患者 hs-cTnI 检测结果,将本实验纳入的 91 例患者分为 3 组:A 组为患者血 hs-cTnI≤0.005ng/ml,B 组为 0.005ng/ml<hs-cTnI≤0.01ng/ml,C 组为 hs-cTnI>0.01ng/ml。

4. 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计学软件对实验数据进

行分析。计数资料采用卡方检验,计算卡方值,组间比较使用多次重复检验。计量资料采用方差分析,计算 F 值,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者基本情况的比较:如表 1 所示。3 组患者的基本情况,包括性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、高脂血症病史,比较差异均无统计学意义(P>0.05)。所有患者入院后第 2 天清晨空腹抽血(均在行冠状动脉造影手术之前),常规接受传统肌钙蛋白的检测,采用瑞莱生物工程(深圳)有限公司生产的心肌肌钙蛋白 I 检测试剂(胶体金法),利用双向测流免疫反应原理,以实验测量值≤0.01ng/ml 为阴性。冠状动脉造影手术由两名经验丰富的医生同时在场,对冠状动脉狭窄程度进行判断,当两者对造影结果出现异议时,由第 3 位专家依据现有临床资料进行评判。

表 1 3 组患者的一般情况

项目	A 组	B 组	C 组	P
男性[n(%)]	23(62.2)	8(57.1)	24(60.0)	0.945
年龄(岁)	58.00±11.02	63.64±9.20	61.85±9.72	0.126
吸烟史[n(%)]	13(35.1)	5(35.7)	16(40.0)	0.899
高血压病史[n(%)]	18(48.6)	8(57.1)	26(65.0)	0.350
糖尿病病史[n(%)]	3(8.1)	4(28.6)	10(25.0)	0.097
高脂血症病史[n(%)]	15(40.5)	7(50.0)	16(40.0)	0.793

2.3 组患者冠状动脉狭窄程度的比较:如表 2 所示。定义冠状动脉狭窄程度≤50% 者称为轻度狭窄,其中包括冠状动脉正常和肌桥的患者;冠状动脉狭窄程度 50%~75% 者称为中度狭窄;冠状动脉狭窄程度>75% 者称为重度狭窄,其中包括次全闭塞和闭塞的患者。经卡方分析显示 3 组患者随着超敏肌钙蛋白水平的升高,患者冠状动脉狭窄程度逐渐加重(P<0.05)。3 组患者冠状动脉不同狭窄程度百分比之间的比较,结果见图 1。进一步进行组间比较得出,超敏肌钙蛋白≤0.005ng/ml 组(A 组)与 0.005ng/ml<超敏肌钙蛋白≤0.01ng/ml 组(B 组)之间差异有统计学意义(P=0.048),超敏肌钙蛋白≤0.005ng/ml 组(A 组)和超敏肌钙蛋白>0.01ng/ml 组(即 C 组)之间差异有统计学意义(P=0.000),0.005ng/ml<超敏肌钙蛋白≤0.01ng/ml 组(B 组)与超敏肌钙蛋白>0.01ng/ml 组(C 组)之间比较差异同样有统计学意义(P=0.022)。

表 2 3 组患者冠状动脉狭窄程度的比较[n(%)]

组别	n	轻度狭窄	中度狭窄	重度狭窄
A 组	37	27(72.97)	4(10.81)	6(16.22)
B 组	14	5(35.71)	4(28.58)	5(35.71)
C 组	40	10(25.00)	2(5.00)	28(70.00)

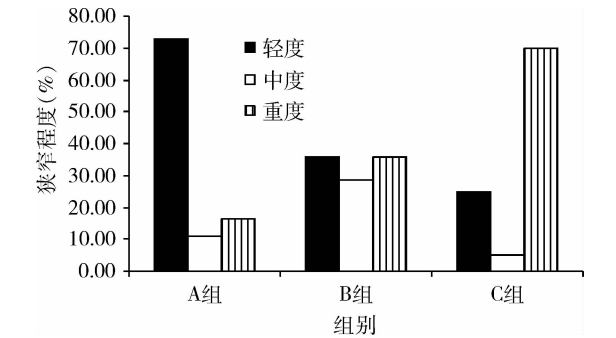


图 1 3 组患者冠状动脉不同狭窄程度百分比之间的比较

3.3 组患者冠状动脉病变支数的比较:如表 3 所示。对 3 组患者冠状动脉病变支数进行比较,发现随

着超敏肌钙蛋白水平的升高,冠状动脉病变支数增多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者不同冠状动脉病变支数百分比之间的比较,结果见图2。经组间比较发现,超敏肌钙蛋白 $\leq 0.005\text{ng/ml}$ 组(A组)与 $0.005\text{ng/ml} < \text{超敏肌钙蛋白} \leq 0.01\text{ng/ml}$ 组(B组)之间差异有统计学意义($P = 0.006$)。超敏肌钙蛋白 $\leq 0.005\text{ng/ml}$ 组(A组)与超敏肌钙蛋白 $> 0.01\text{ng/ml}$ 组(C组)之间差异有统计学意义($P = 0.000$)。同样, $0.005\text{ng/ml} < \text{超敏肌钙蛋白} \leq 0.01\text{ng/ml}$ 组(B组)与超敏肌钙蛋白 $> 0.01\text{ng/ml}$ 组(C组)之间比较差异也有统计学意义($P = 0.037$)。

表3 3组患者冠状动脉病变支数的比较[n(%)]

组别	n	正常	单支	双支	三支
A组	37	21(56.76)	7(18.92)	6(16.22)	3(8.10)
B组	14	1(7.14)	4(28.57)	8(57.15)	1(7.14)
C组	40	4(10.00)	7(17.50)	10(25.00)	19(47.50)

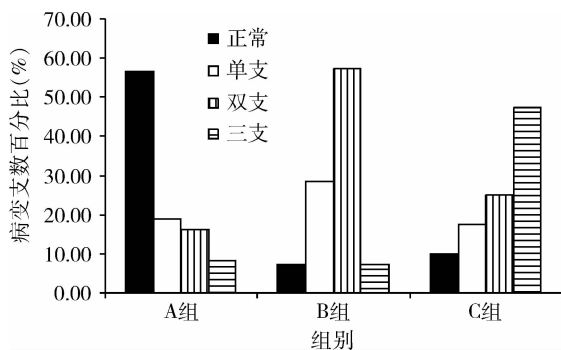


图2 3组患者不同冠状动脉病变支数百分比之间的比较

4.3组患者超敏肌钙蛋白水平的Logistic回归分析:如表4所示。将患者的性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、高脂血症病史全部纳入Logistic回归分析中。结果显示,上述所有影响因素均未进入Logistic回归方程($P > 0.05$)。这正说明超敏肌钙蛋白是预测心肌损伤的独立标志物,不受上述因素的影响。

表4 3组患者超敏肌钙蛋白水平的Logistic回归分析

影响因素	B	Wald	df	P
性别	-0.007	0.000	1	0.991
年龄	0.040	2.656	1	0.103
吸烟史	-0.469	0.597	1	0.440
高血压病史	-0.330	0.497	1	0.481
糖尿病病史	-1.166	2.640	1	0.104
高脂血症病史	0.078	0.434	1	0.510

讨 论

本实验研究发现,不同水平的3组超敏肌钙蛋白患者,冠状动脉狭窄程度及病变支数不同,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。且超敏肌钙蛋白的水平不受患者性别、年龄、吸烟史及其他病史的影响,是预测心肌损伤的独立标志物。目前已有基础医学证实,急性冠状动脉综合征患者在高危病变血管处的心肌细胞存在局灶性坏死,这可能是由于粥样硬化斑块不稳定发生破裂,阻塞周围小血管,导致微小范围的心肌死亡^[5]。正是由于超敏肌钙蛋白检测技术的革新,这种微小的心肌损伤才能被发现。

Wilson等^[6]对通过传统肌钙蛋白诊断为不稳定型心绞痛的患者分别在0、2、8h再次进行超敏肌钙蛋白的检测,发现分别有44%、62%、82%的患者超敏肌钙蛋白升高($\geq 0.003\mu\text{g/L}$)。对确有心肌损伤的患者(传统肌钙蛋白 $\geq 0.1\mu\text{g/L}$)但最初检测为阴性的患者,在0、2h超敏肌钙蛋白升高($\geq 0.003\mu\text{g/L}$)者分别为72%、98%。此实验说明超敏肌钙蛋白可以用于诊断传统肌钙蛋白阴性的不稳定型心绞痛患者,且能早期发现患者存在的心肌损伤。Lindahl等^[7]对患者同时进行超敏肌钙蛋白和传统肌钙蛋白的检测,发现超敏肌钙蛋白阳性而传统肌钙蛋白阴性的患者与两者检测方法均为阳性者在1年内的全因死亡率相似,但高于两者检测方法均阴性者。另外,与两种检测方法均为阴性或阳性相比,仅超敏肌钙蛋白阳性者在30天内发生死亡或急性心肌梗死存在中度风险。也就是说,对于超敏肌钙蛋白阳性的患者发生不良心血管事件的风险增加。James等^[8]同样证实与传统肌钙蛋白相比,超敏肌钙蛋白更能识别30天内具有心血管风险的高危患者。Wildi等^[9]在用超敏肌钙蛋白早期诊断急性心肌梗死的研究中指出,超敏肌钙蛋白的绝对变化值诊断AMI准确率高于相对变化值。Kavsak等^[10]更是进一步使用超敏肌钙蛋白对急诊胸痛患者进行短期和长期危险分层,结果显示超敏肌钙蛋白越高,10年后发生死亡或心肌梗死的可能性越大。同样,对于短期(6个月)预后,超敏肌钙蛋白 $\geq 10.00\text{ng/L}$ 者的病死率或再发心肌梗死的风险明显增加。

综上所述,对于传统肌钙蛋白阴性的不稳定型心绞痛患者,绝大部分存在心肌损伤。目前只有超敏肌钙蛋白的检测可以早期发现这种微小的损伤。而且超敏肌钙蛋白水平可以提示患者的短期预后和长期预后。虽然本实验纳入91例患者,样本量较小,但其

中有 54 例 (59.34%) 超敏肌钙蛋白升高 ($\geq 0.006\text{ng/ml}$), 超敏肌钙蛋白水平与冠状动脉病变严重程度相关, 差异具有统计学意义。未来可以进行大规模临床试验进一步完善数据。对于这部分仅超敏肌钙蛋白阳性的患者如能早期诊断, 及时治疗, 有望降低发生心肌梗死或猝死的风险, 改善预后, 提高患者生存率^[11,12]。所以, 超敏肌钙蛋白的检测会在以后的临床应用中发挥越来越重要的作用。

参考文献

- 1 Twerenbold R, Reichlin T, Mueller C. Clinical application of sensitive cardiac troponin assays potential and limitations [J]. *Biomark Med*, 2010, 4(3):395-401
- 2 Keller T, Zeller T, Peetz D, *et al.* Sensitive triponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9):867-877
- 3 Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, *et al.* Analytical validation of a high sensitivity cardiac troponin T assay [J]. *Clin Chem*, 2010, 56(2):254-261
- 4 Amodio G, Antonelli G, Varraso L, *et al.* Clinical impact of troponin 99th percentile cut-off and clinical utility of myoglobin measurement in early management of chest pain patients admitted to the emergency cardiology department [J]. *Coron Artery Dis*, 2007, 18(3):181-186
- 5 Teles R, Ferreira J, Aguiar C, *et al.* Prognostic value of cardiac troponin I release kinetics in unstable angina [J]. *Rev Port Cardiol*, 2000, 19(4):407-422

- 6 Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, *et al.* Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial [J]. *Am Heart J*, 2009, 158(3):386-391
- 7 Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes [J]. *Am Heart J*, 2010, 160(2):224-229
- 8 James SK, Lindahl B, Armstrong P, *et al.* A rapid troponin I assay is not optimal for determination of troponin status and prediction of subsequent cardiac events at suspicion of unstable coronary syndromes [J]. *Int J Cardiol*, 2004, 93(2-3):113-120
- 9 Wildi K, Reichlin T, Twerenbold R, *et al.* Serial changes in high-sensitivity cardiac troponin I in the early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4):4103-4110
- 10 Kavsak PA, Wang XS, Ko DT, *et al.* Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac troponin I (hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(10):1809-1815
- 11 Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, *et al.* Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 3:CD004815
- 12 Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(22):2128-2135

(收稿日期:2014-05-07)

(修回日期:2014-05-26)

MiR-146a rs2910164 基因多态性与胃癌易感性的系统评价

谢文群 谭诗云 王晓凡

摘要 目的 评价 miR-146a rs2910164 G/C 基因多态性与胃癌易感性的相关性。方法 全面检索 Pubmed、Excerpta Medica Database (Embase)、Chinese Biomedical Literature Database (CBM) and the Cochrane Library、维普、万方数据库, 收集研究 miR-146a rs2910164 G/C 基因多态性与胃癌易感性相关性的文献。对 miR-146a rs2910164 G/C 各基因型的比较模型 (G vs C、GG vs CC、GG vs GC、GC vs CC、GG + GC vs CC、GG vs GC + CC) 进行定量综合分析。结果 共纳入 8 篇文献, 共有胃癌患者 4198 例, 健康对照 5853 例。Meta 分析结果发现 MiR-146a rs2910164 G/C 基因多态性与胃癌易感性之间具有相关性 (GG vs GC: OR = 1.14, 95% CI: 1.03 ~ 1.27, $P = 0.01$; GG vs GC + CC: OR = 1.17, 95% CI: 1.06 ~ 1.29, $P = 0.002$)。在亚组分析中也有相似的结论。结论 本研究发现 miR-146a rs2910164 基因多态性与胃癌易感性之间具有相关性, 并且 miR-146a rs2910164 的等位基因 G 可能是胃癌的危险因素。

关键词 MiR-146a 基因多态性 胃癌 Meta 分析

[中图分类号] R73

[文献标识码] A

作者单位: 430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者: 谭诗云, 主任医师, 博士生导师, 电子信箱: tanshiyun@medmail.com.cn