

· 论 著 ·

急性心肌梗死患者血清肌钙蛋白 I 抗体检测的临床意义

双 田, 丁雪燕, 马丽萍, 秦永文

[摘要] **目的** 通过分析急性心肌梗死患者血清中肌钙蛋白 I 抗体水平的变化,探讨其在急性心肌梗死中的临床意义。**方法** 2011 年 4 月-2012 年 3 月急性心肌梗死 68 例,分别于确诊及确诊后 24 h 内取静脉血检测肌钙蛋白 I (cTnI) 及肌钙蛋白 I 自身抗体,根据检测结果分为肌钙蛋白 I 自身抗体阳性组 (13 例) 及阴性组 (55 例)。比较两组患者确诊时及 24 h 血清 cTnI 水平,同时采用 Gensini 积分和 SYNTAX 评分评价冠脉病变程度;分别记录、比较两组于确诊 7 d 及随访 180 d 的左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期径 (LVEDD)、左室收缩末期径 (LVESD),评价肌钙蛋白 I 自身抗体与急性心肌梗死患者近期、远期的心功能变化的关系。**结果** 两组患者确诊时 cTnI 水平无显著性差异,但 24 h cTnI 阳性组水平 $[(13.57 \pm 7.38) \mu\text{g/L}]$ 明显高于阴性组 $[(7.37 \pm 9.24) \mu\text{g/L}]$ ($P < 0.01$);两组中多支病变患者比例差异无统计学意义,但阳性组 Gesini 积分 (85.54)、SYNTAX 积分 (15.73) 明显高于阴性组 (Gesini 积分 52.73, SYNTAX 积分 9.99) ($P < 0.01$),PCI 术后 7 d 与 180 d 两组患者的左室重构指数、LVEF 也存在显著差异 ($P < 0.05$)。**结论** 肌钙蛋白 I 自身抗体可能影响急性心肌梗死患者早期 cTnI 的浓度,并导致 cTnI 峰值的延迟;而肌钙蛋白 I 自身抗体阳性往往提示患者血管病变较重,心肌梗死时累及范围较广,梗死面积较大。远期随访结果提示,肌钙蛋白 I 自身抗体的存在可能影响心肌梗死患者术后心功能的恢复。

[关键词] 肌钙蛋白 I;自身抗体;急性心肌梗死;心功能

[中图分类号] R542.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2013)01-0014-04

The preliminary study on clinical significance of the troponin antibody in patients with acute myocardial infarction

SHUANG Tian, DING Xue-yan, MA Li-ping, QIN Yong-wen. Department of Cardiology, Changhai Hospital of Second Military Medicine University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To Analyze the variation of troponin autoantibodies in patients with acute myocardial infarction, to study on the clinical significance of testing troponin autoantibodies. **Methods** 68 patients confirmed AMI in our department during April 2011 and March 2012 were taken venous blood for the test of troponin I and troponin autoantibodies titer. The diagnosis was confirmed and within 24 h after diagnosed according to the test results. All cases were divided into troponin autoantibody-positive group (13 positive group) and troponin autoantibody-negative group (55 negative group). Comparison was made on the troponin levels while diagnosis was confirmed, between the groups on the troponin levels within 24 h after diagnosed, and the immediate angiography results. Coronary artery lesion was evaluated by Gensini integral and SYNTAX index. The left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD) were compared at 7 days and 180 days after diagnosed. The relationship between troponin autoantibody and the changes of cardiac function of patients with AMI in short-term period and long-term period were evaluated. **Results** There was no statistically significant difference in the levels of Troponin autoantibody positive group while diagnosed. However, the troponin levels 24 h after diagnosed were significantly higher than negative group ($P < 0.01$). In the positive group, the probability of multivessel disease is much higher than the negative group. The Gesini integral and SYNTAX index of the positive group are higher than that of the negative group ($P < 0.01$). At 7 days and 180 days after diagnosed, the BNP level of Troponin autoantibody-positive group was significantly higher than that of negative group ($P < 0.01$). The left ventricular remodeling index LVEDD and LVESD of positive group were higher than negative group ($P < 0.05$), and EF is lower ($P < 0.05$). **Conclusion** The Troponin autoantibody may influence the concentration of troponin I at early stage of AMI, which can interfere with the early diagnosis of acute myocardial infarction and evaluation of cardiac function. Preliminary observations from the long-term follow-up visit shows that the presence of troponin autoantibodies may affect the postoperative recovery of cardiac function in myocardial infarction.

[Key words] troponin; autoantibody; acute myocardial infarction (AMI); cardiac function

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction,

AMI) 是紧急的急性冠状动脉 (冠脉) 综合征, 主要因冠脉内粥样斑块破裂, 大量致栓物质暴露, 导致冠状动脉管腔被凝集的血小板、纤维蛋白和红细胞

急性阻塞所致^[1]。其发病率和病死率居高不下^[2],严重危害人类的身体健康,且由于检测手段缺乏敏感性和特异性,限制了治疗方案的及时实施^[3]。因此如何早期干预,改善心肌重塑,防治心衰发生和发展,成为目前 AMI 研究中甚为关注的课题。

心肌肌钙蛋白(Cardiac Troponin, cTn)是心肌收缩的调节蛋白,由 cTnI, cTnT 与 cTnC 三种亚基组成,释放入血的 cTn 其 90% 以上以 cTnI 复合物为主,游离形式的极少,正常情况下血清浓度极低。当心肌损伤时,细胞膜的完整性受损, cTnI 快速、持续释放入血。由于具有心肌细胞的特异性和高度敏感性, cTnI 成为目前诊断心肌坏死特异性最强和敏感性较高的首选标志物^[4-5]。

最近研究发现在缺血性心肌病(15%)和扩张性心肌病(18%)患者循环血中存在肌钙蛋白 I 抗体^[6],且急性冠脉综合征患者血清中的抗体可干扰 cTnI 的免疫测量^[7-8]。进一步研究发现,抗体阳性患者左室功能下降明显,而抗体阴性患者左室功能在后期都有不同程度改善,提示在心肌损伤的患者肌钙蛋白 I 抗体的存在可能影响左室功能^[9-11]。Leuschner 等^[12]报道,对扩张性心肌病肌钙蛋白 I 抗体阳性患者临床应用免疫吸附治疗,6 个月后血清自身抗体滴度下降并经超声证实左室功能得到改善。

本研究拟通过观察心肌梗死患者肌钙蛋白 I 抗体与 cTnI 水平、冠状动脉病变程度、心功能变化的关系,探索肌钙蛋白 I 抗体阳性的临床意义。

1 材料与方法

1.1 实验材料与仪器 Access-2 微粒子化学发光免疫分析仪、cTnI 试剂盒(美国 Beckman Coulter 有限公司), Labsystems Multiskan Ascent 酶标仪(354-00473 型, Labsystems 公司), 化学发光检测仪(FLX800 型, 美国 BioTek 公司), 凝胶成像仪(Flour Chem FCZ 型, Alpha Innotech 公司), PHILIPS 彩色多普勒血流仪(IE33 型, 美国 Philips 公司), 1250 mA 双 C 型臂心血管 X 光机(德国西门子公司)。

1.2 实验试剂 抗人 cTnI 单克隆抗体(长海科研中心), 3% 牛血清白蛋白(BSA 上海沪宇生物科技有限公司)、HRP 标记的羊抗人 IgG(KPL 公司)、ECL(美国 HyClone-PIERCE 公司)、TRIzol 试剂(宁波重鼎生物技术有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 患者的纳入标准 2011 年 4 月 - 2012 年 3 月选取发病 12 h 内于我院急诊行经皮冠脉内介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的 AMI

患者,均符合 WHO 关于 AMI 的诊断标准中至少两项:①持续胸痛 > 30 min;②具有特征性心电图动态衍变;③心肌血清标志物升高至少达正常 2 倍以上。并且患者冠状动脉造影显示梗死相关血管完全闭塞,成功开通后置入冠脉内支架,行再灌注治疗后梗死相关血管即刻血流均达到 TIMI 3 级(冠状动脉完全灌注,即闭塞远端的前向血流与近端血管床的充盈速度相同,同时病变血管床的造影剂排空速度与非病变段或其他正常血管相同,且冠状动脉远端血管内未见血栓阻塞征象)。

1.3.2 患者血清样本的采集 患者明确诊断时收集第 1 份样本,术后 24 h 收集第 2 份样本,住院期间所有 cTnI 检测样本均在当天收集后依次编号,并于 -40℃ 保存。本实验经长海医院医学伦理委员会批准以及患者的知情同意。

1.3.3 以 ELISA 法检测肌钙蛋白 I 自身抗体 具体方法参见相关文献^[13]。根据肌钙蛋白 I 抗体测定结果分为阳性组与阴性组,分别于确诊时、确诊 24 h 后以化学发光法检测 cTnI 水平

1.3.4 冠脉造影结果分析 行 PCI 术时同时进行冠脉造影,并用配套软件测量最狭窄处直径与正常血管直径的百分比,为了客观评价冠脉病变的严重程度,同时采用 Gensini 积分和 SYNTAX 评分评价冠脉病变程度

1.3.5 确诊后 7 d 及 180 d 心功能评价 术后 7 d 及 180 d 予超声心动图检查,于标准胸骨旁长轴切面测量左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD);以双平面 Simposin 法测量左心室射血分数(LVEF);以多标准切面评价室壁节段运动异常;脉冲多普勒在心脏四腔切面测二尖瓣口和肺静脉口血流频谱;彩色多普勒及连续多普勒在多个标准切面测定瓣膜返流程度或狭窄程度;根据连续多普勒测量三尖瓣反流压差估测肺动脉收缩压。根据超声心动图结果进行心衰超声指数评分。

1.4 统计学处理 运用 SPSS 11.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的资料比较采用秩和检验,计数资料分析采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 cTnI 水平比较 经检测,肌钙蛋白 I 自身抗体阳性组 13 例,阴性组 55 例。两组患者的性别、年龄、体质指数、吸烟史、高血压史、糖尿病史、血脂水平等一般情况无统计学差异($P > 0.05$)。由

于两组cTnI 数据不符合正态分布,采用秩和检验。确诊时肌钙蛋白 I 抗体阳性组 cTnI 水平[(12.56 ± 9.62) μg/L]与阴性组 cTnI 水平[(15.77 ± 0.37) μg/L]差异无统计学意义($P>0.05$);但 24 h 后阳性组 cTnI 水平[(13.57 ± 7.38) μg/L]较阴性组 cTnI 水平[(7.37 ± 9.24) μg/L]明显升高($P<0.01$)。

2.2 两组患者冠脉病变程度比较 肌钙蛋白 I 抗体阳性组冠脉多支病变患者 9 例,占阳性患者总数 69%;阴性组多支病变患者 23 例,占阴性总人数 42%,阳性组多支病变比例稍高于阴性组比例,但差异无统计学意义($P>0.05$)。肌钙蛋白 I 抗体阳性组 Gesini 评分平均 85.54、SYNTAX 评分平均 15.73;阴性组 Gesini 评分平均 52.73、SYNTAX 评分平均 9.99,两种评分阳性组均高于阴性组 ($P<0.01$)。

2.3 AMI 患者急诊行 PCI 术后 7 d 心功能评价 肌钙蛋白 I 抗体阳性组和阴性组心衰指数、LVEF、LVEDD、LVESD 的比较均有显著差异($P<0.05$,表 1),提示抗体阳性组和阴性组梗死后 1 周内心功能差别较大,阳性组心功能普遍差于阴性组。

表 1 术后 7 d 两组检测结果

类别	阳性组($n=13$)	阴性组($n=55$)
LVEF(% , $\bar{x}\pm s$)	0.58 ± 0.05	0.62 ± 0.03 *
LVEDD[中位数(间距),mm]	47(2)	42(1) *
LVESD[中位数(间距),mm]	34(2)	32(1) *
心衰指数($\bar{x}\pm s$)	2.00 ± 1.08	1.10 ± 0.31 *

注:与抗体阳性组比较,* $P<0.05$

2.4 AMI 患者行 PCI 术后 180 d 心功能评价 术后 180 d 肌钙蛋白 I 抗体阳性组和阴性组心脏超声 LVEDD 及 LVESD 的均数和中位数比较仍有显著差异($P<0.05$,表 2),抗体阳性组心功能普遍差于阴性组,肌钙蛋白 I 抗体对心肌梗死患者术后心功能具有一定影响。

表 2 术后 180 d 心功能指标及心绞痛发作的比较

类别	阳性组($n=13$)	阴性组($n=28$)
LVEF(% , $\bar{x}\pm s$)	0.59 ± 0.02	0.61 ± 0.01 *
LVEDD[中位数(间距),mm]	45(2)	40(1.5) *
LVESD[中位数(间距),mm]	32(1)	30(1) *
心衰指数($\bar{x}\pm s$)	1.61 ± 0.43	1.11 ± 0.25 *
心绞痛发作(例)	8	4 *
心衰再次入院(例)	2	0 *

注:与抗体阳性组比较,* $P<0.05$

3 讨论

进入 21 世纪以来,冠脉性心脏病(coronary heart disease,CHD)发病率不断上升。而 CHD 中致死率最高的疾病当属 AMI,如何早期诊断 AMI 成为一个困扰的问题。

cTnI 为心肌损伤的高度敏感和特异性的标志物^[14~15],在 AMI 的早期诊断中具有重要意义,而肌钙蛋白 I 抗体的存在,可导致 cTnI 检测出现误差。在本研究中,肌钙蛋白 I 抗体阳性组 24 h 时 cTnI 水平较阴性组明显升高($P<0.01$)。考虑到心肌梗死发作到入院时均有 2~6 h 时间差,所以阳性组确诊 24 h 时肌钙蛋白 I 偏高,意味着阳性组血清 cTnI 在 24 h 以后仍明显高于阴性组。推测可能与 cTnI 自身抗体与心肌细胞坏死所释放出来的 cTnI 特异性结合,从而导致 cTnI 的高峰值后移有关。

cTnI 作为心肌损伤的高度敏感和特异的标志物,对于诊断急性冠脉综合征患者心肌缺血损伤程度及危险分级具有重要意义,也是独立于心电图之外的可用于判断心肌梗死灶范围及预后的主要指标^[16]。本研究中,阳性组冠脉多支病变发生率 69%,明显高于阴性组 42%,但两组差异无统计学意义($P>0.05$),此结果可能与样本数目偏少有关;而 Gesini 积分和 SYNTAX 积分肌钙蛋白 I 抗体阳性组均大于阴性组($P<0.01$),可能与肌钙蛋白 I 抗体阳性患者血管病变较重,心肌梗死时累及范围较广,梗死面积较大有关。冠脉多支病变患者可能存在冠脉多支病变,血管病变较重,易出现反复多次不稳定心绞痛的频繁发作,甚至多次造成心肌的微梗死,引起 cTnI 早期缓慢释放,导致肌钙蛋白 I 抗体相对容易出现。抗体阳性的患者可能在实际心肌梗死发生前已经处于早期微梗死状态,加之此类患者实际治疗时间已经偏晚,故预后较抗体阴性患者差。

多项临床研究均显示,cTnI 升高与 AMI 患者心脏梗死面积、微血管阻塞情况、梗死左室重构以及左室射血分数下降显著相关^[17~19],cTnI 的检测亦有助于判断心力衰竭的预后,cTnI 的持续升高为与患者死亡率相关的独立预测因子。本研究心脏超声发现,PCI 术后 7 d 代表左室重构的指数 LVEDD 和 LVESD 在抗体阳性组和阴性组之间有显著差异($P<0.05$),且 LVEF 也存在显著差异($P<0.05$)。提示 AMI 经 PCI 手术的患者,肌钙蛋白 I 抗体阳性的患者术后 1 周内心脏重构的比率远高于抗体阴性的患者。PCI 术后 180 d 内阳性组心绞痛再次发次数多于抗体阴性的患者,两组 LVEDD、LVESD 及 LVEF

之间有显著差异 ($P < 0.05$)。进一步证实 AMI 经 PCI 手术的患者中,肌钙蛋白 I 抗体阳性的患者术后心脏重构的比率远高于抗体阴性的患者。本实验中,有两例患者早期为肌钙蛋白 I 抗体阴性,24 h 后血清样本复测为抗体阳性,由 2 例患者术后 1 周及 180 d 心功能指标发现,2 例患者心功能恢复相对不佳,似乎晚期出现肌钙蛋白 I 抗体阳性的患者相对早期出现的患者,由于肌钙蛋白 I 抗体出现较迟,导致抗体被完全结合亦迟,cTnI 高峰时间也较抗体阳性患者更为延迟,所以进一步影响术后心功能的恢复。尽管本研究证实肌钙蛋白 I 抗体阳性的患者术后一周内心脏重构的比率远高于抗体阴性的患者,但这一情况可能与抗体阳性患者症状发现较迟,心肌缺血时间较阴性患者为长,梗死面积较大有关。由于本研究样本量较小,需进一步进行大样本研究,从而得出更为可靠的结论。

【参考文献】

- [1] White HD, Aylward PE, Huang Z, et al. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the valsartan in acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) [J]. *Circulation*, 2005, 112(22): 3391-3399.
- [2] Klingenberg R, Lüscher TF. Inflammation in coronary artery disease and acute myocardial infarction - is the stage set for novel therapies [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(28): 4358-4369.
- [3] Wu AH. Cardiac troponin: Friend of the cardiac physician, foe to the cardiac patient [J]. *Circulation*, 2006, 114(16): 1673-1675.
- [4] Kristian T, Joseph SA, Harvey DW, et al. On behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction, universal definition of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2007, 28(20): 2525-2538.
- [5] Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2009, 27, 361(9): 868-877.
- [6] Haim S, Asaf D, Ofer B, et al. Autoantibodies to cardiac troponin I in patients with idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiology*, 2007, 117(2): 198-203.
- [7] Savukoski T, Engström E, Engblom J, et al. Troponin-specific autoantibody interference in different cardiac troponin I assay configurations [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(6): 1040-1048.
- [8] Tang G, Wu Y, Shen Q, et al. Multiple immunoassay systems are negatively interfered by circulating cardiac troponin I autoantibodies [J]. *Clin Exp Med*, 2012, 12(1): 47-53.
- [9] Leuschner F, Göser S, Steen H, et al. Autoantibody against cardiac troponin I and their impact on improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2007, 116: 762.
- [10] Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Anti-troponin autoantibodies and the cardiovascular system [J]. *Heart*, 2010, 96(19): 1518-1524.
- [11] Leuschner F, Li J, Göser S, et al. Absence of auto-antibodies against cardiac troponin I predicts improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(16): 1949-1955.
- [12] Leuschner F, Trimper C, Göser S, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients with dilated cardiomyopathy predict improvement of cardiac function by immunoadsorption [J]. *Circulation*, 2007, 116: 522-523.
- [13] 吴 豫, 赵维国, 沈 茜, 等. 循环心机肌钙蛋白 I 自身抗体的检测及临床意义 [J]. *中华检验医学杂志*, 2008, 31(20): 801-807.
- [14] Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined-a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(3): 959-969.
- [15] Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases [J]. *Clin Chem*, 1999, 45(7): 1104-1121.
- [16] Hallén J. Troponin for the estimation of infarct size: what have we learned [J]. *Cardiology*, 2012, 121(3): 204-212.
- [17] Hallén J, Jensen JK, Fagerland MW, et al. Cardiac troponin I for the prediction of functional recovery and left ventricular remodeling following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction [J]. *Heart*, 2010, 96(23): 1892-1897.
- [18] Mayr A, Mair J, Klug G, et al. Cardiac troponin T and creatine kinase predict mid-term infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction: a cardiac MR study [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(4): 847-855.
- [19] Hallén J, Jensen JK, Buser P, et al. Relation of cardiac troponin I and microvascular obstruction following ST-elevation myocardial infarction [J]. *Acute Card Care*, 2011, 13(1): 48-51.

(收稿日期: 2012-10-26; 修回日期: 2012-12-15)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)