

• 论 著 •

前白蛋白对急性心肌梗死的早期预警价值

祖素云¹, 杨贵荣², 马增春³, 高 敏², 赵海滨², 王 丹², 杨长春²

[摘要] 目的 探讨前白蛋白对 12 h 内就诊的缺血性胸痛患者急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的早期预警价值。方法 选取以胸痛为主诉的 12 h 内发病的疑诊急性心肌梗死 180 例为研究对象,其中确诊 AMI 103 例。根据发病时间不同,将 AMI 患者分为 0~3 h、4~6 h 和 7~12 h 组,检测其前白蛋白、高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,比较前白蛋白及肌钙蛋白 T、肌酸激酶同工酶诊断 AMI 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值。结果 发病 0~3 h,前白蛋白诊断 AMI 的敏感性为 23.70% [95% 可信区间(CI):17.00%~31.94%]、特异性 73.33% (95% CI: 57.79%~84.90%)、阳性预测值 0.89、阴性预测值 1.04;随发病时间延长,前白蛋白诊断 AMI 的敏感性增加,发病 7~12 h PA 诊断敏感性、特异性分别为 53.33% (95% CI:44.58%~61.90%)、57.78% (95% CI:42.24%~72.01%),同期 hs-cTnT 及 CK-MB 诊断 AMI 的敏感性、特异性分别为 95.56% (95% CI:90.16%~98.18%)、80% (95% CI:64.95%~89.91%)、78.52% (95% CI:70.45%~84.92%)、73.33% (95% CI:57.79%~84.90%),与 hs-cTnT 及 CK-MB 相比,发病 7~12 h 前白蛋白诊断 AMI 的准确性低于 hs-cTnT 及 CK-MB。结论 前白蛋白在早期对急性心肌梗死具有一定预警价值,但诊断急性心肌梗死敏感性、特异性较低。

[关键词] 急性心肌梗死;前白蛋白;预警;诊断

[中图分类号] R542.22 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-271X.2016.01.004

The value of prealbumin in the early diagnosis of acute myocardial infarction

ZU Su-yun¹, YANG Gui-rong², MA Zeng-chun³, GAO Min², ZHAO Hai-bin², WANG Dan², YANG Chang-chun². 1. Department of Internal Medicine, Funing Country People's Hospital, Funing, Hebei 066300, China; 2. the General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China; 3. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

[Abstract] **Objective** To investigate the accuracy of prealbumin in warning acute myocardial infarction (AMI) in patients with chest pain of presumed ischemic origin in 12 hours admitted to hospital. **Methods** 180 patients with ischemic chest pain who suspected to acute myocardial infarction admitted to emergency department of the general hospital of Chinese people's armed police forces in 12 hours from April 2013 to April 2014 were enrolled in this study. According to the onset time, 103 patients diagnosed AMI were divided into group 0-3 h, group 4-6 h and group 7-12 h. Serum prealbumin, high sensitive troponin T (hs-cTnT) and creatine kinase myocardial band (CK-MB) at admission were detected. At the same time, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of prealbumin, hs-cTnT and CK-MB for acute myocardial infarction were compared respectively. **Results** 0-3 h at onset, prealbumin testing to identify myocardial infarction in patients with chest pain of presumed ischemic origin had a sensitivity of 23.70% [95% confidence interval (CI) 17.00%-31.94%] and a specificity of 73.33% (95% CI 57.79%-84.90%), a positive predictive value of 0.89 and a negative predictive value of 1.04. With the development of disease, prealbumin diagnostic sensitivity increased, while specificity had no change. 7-12 h after admission, prealbumin had a sensitivity of 53.33% (44.58%-61.90%) and a specificity of 57.78% (42.24%-72.01%). The sensitivity and specificity of corresponding hs-cTnT and CK-MB was 95.56% (90.16%-98.18%), 80% (64.95%-89.91%), 78.52% (70.45%-84.92%), 73.33% (57.79%-84.90%) respectively, thus diagnostic accuracy of prealbumin at 7-12 h was lower than that of hs-cTnT and CK-MB. **Conclusion** Prealbumin is a certain value to AMI diagnosis at early stage, but specificity and sensitivity is lower.

[Key words] acute myocardial infarction; prealbumin; warning; diagnosis

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274127)

作者单位: 1. 066300 河北抚宁, 抚宁县人民医院内三科; 2. 100039 北京, 武警总医院; 3. 100850 北京, 军事医学科学院放射医学研究所

通讯作者: 杨长春, E-mail: yangchangchun99@sina.com

引用格式: 祖素云, 杨贵荣, 马增春, 等. 前白蛋白对急性心肌梗死的早期预警价值[J]. 东南国防医药, 2016, 18(1): 13-16.

是临床常见的危重病之一,其诊断主要依靠临床症状、心电图及化验指标等进行综合判断。临床实践发现,急性心肌梗死患者,尤其是老年人的胸痛症状多不典型,心电图缺乏特异性。其实长期以来 AMI 主要基于血浆心肌标志物和心肌酶水平的升高来诊断。经典心肌标志物心肌钙蛋白(cTnT)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)需心肌坏死释放入血液循环才可检测到,其升高往往需要数小时,这显

然不利于 AMI 的早期确诊和早期干预。

前白蛋白,又称转甲状腺素蛋白,是一种主要由肝脏合成的能够结合视黄醇结合蛋白和 T4 的糖蛋白^[1]。目前证实,前白蛋白参与脂质代谢、氧化应激、血管炎症、内皮损伤、血小板激活等,可作为炎症因子用于冠脉病变的识别和进行危险分层^[2-4]。有研究^[5]表明,前白蛋白在急性心肌梗死时降低,可能参与急性心肌梗死的病理过程。前白蛋白是否可作为急性心肌梗死的早期预警指标,国内结论不一致。本文通过检测缺血性胸痛确诊为 AMI 的 103 例患者 12 h 内前白蛋白水平,并与高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)、CK-MB 就其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值 4 个指标进行比较,探讨前白蛋白在急性心肌梗死的预警价值。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2013 年 4 月-2014 年 4 月武警总医院急诊科接诊的以缺血性胸痛为主要临床表现的 12 h 内发病的疑诊急性心肌梗死 180 例为研究对象,年龄 32~92(59.7±13.0)岁,其中男 127 例,女 53 例。患者根据病史、临床症状、心电图动态变化、心肌标志物检测、冠脉造影结果等综合诊断。AMI 的纳入标准为:①典型的缺血性胸痛发作持续时间>30 min,口服硝酸甘油持续无缓解;②胸痛发生 12 h 内入院;③血清 hs-cTnT 和 CK-MB 升高超过正常上限 2 倍;④心电图 2 个或 2 个以上相邻导联 ST 段抬高或压低或病理性 Q 波形成并有动态演变;⑤冠状动脉造影显示冠状动脉狭窄>50%。其中 ST 段抬高型心肌梗死 103 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 32 例,稳定型心绞痛 40 例,其他心源性疾病 5 例。最终选择 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 103 例为本研究对象。排除严重肝肾功能不全、营养不良、肺部感染、免疫系统疾病、晚期恶性肿瘤、外伤手术史等影响前白蛋白检测的疾病。

按照发病时间不同,将 103 例 STEMI 分为 0~3 h 组($n=33$),4~6 h 组($n=38$)和 7~12 h 组($n=32$),统计并比较前白蛋白及 hs-cTnT、CK-MB 在不同时间段诊断 AMI 的准确性。

1.2 方法 患者入院即刻经肘静脉采血 5 mL,3000 r/min 离心 10 min 分离血清检测前白蛋白(北京利德曼生化股份有限公司),同时检测 hs-cTnT(试剂购自瑞士罗氏公司)和 CK-MB(试剂购自美国赛默飞世尔公司)。测定仪器均为日立 7600-120 全自动生化分析仪。以前白蛋白<0.20 g/L、hs-cTnT、CK-

MB 超过正常值上限为结果阳性^[6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用独立样本 t 检验,多个均数比较用单因素方差分析,组间比较用 q 检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;前白蛋白及心肌标志物诊断比较采用敏感性(真阳性/病例组)、特异性(真阴性/对照组)、阳性预测值[真阳性/(真阳性+假阳性)]、阴性预测值[真阴性/(真阴性+假阴性)]表示,采用 95%可信区间(95%CI)描述区间范围;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时段 STEMI 患者前白蛋白及心肌标志物水平 随发病时间延长,STEMI 患者血清前白蛋白水平逐渐降低,7~12 h 较 0~3 h 心肌梗死患者血清前白蛋白水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。同时,hs-cTnT、CK-MB 随发病时间延长,其血清水平逐渐增高,0~3 h、4~6 h 及 7~12 h 三组组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

表 1 STEMI 患者不同时间点前白蛋白与心肌标志物比较($\bar{x} \pm s$)

时间(h)	n	前白蛋白 (g/L)	hs-cTnT (ng/mL)	CK-MB (IU/L)
0~3	33	0.23±0.06	2.05±0.48	123.27±58.59
4~6	38	0.21±0.06	4.59±1.91 *	281.50±145.91 *
7~12	32	0.19±0.06 *	8.18±1.64 **	328.72±191.24 **

注:与 0~3 h 组比较,* $P<0.05$;与 4~6 h 组比较,** $P<0.05$

2.2 前白蛋白及心肌标志物诊断急性心肌梗死的效能指标比较 以缺血性胸痛为主诉的患者,发病 0~3 h 前白蛋白诊断 AMI 的敏感性为 23.70%(95%CI: 17.00%~31.94%)、特异性 73.33%(95%CI: 57.79%~84.90%)、阳性预测值 0.89、阴性预测值 1.04,较同期 hs-cTnT 诊断敏感性稍高,与 CK-MB 诊断敏感性相当;4~6 h 及 7~12 h 组患者前白蛋白诊断 AMI 的敏感性增加,但较同期 hs-cTnT 及 CK-MB 诊断敏感性及特异性均较低(表 2)。

3 讨论

急性心肌梗死是动脉粥样硬化基础上形成的不稳定斑块破裂造成管腔急性或亚急性闭塞的结果^[7]。目前认为引起斑块不稳定的始动因素是炎症反应激活^[8],前白蛋白作为机体重要的炎症反应蛋白,其血清水平受到促炎症状态、组织坏死等应

表 2 前白蛋白及心肌标志物诊断 AMI 效能指标比较(%)

种类	时间(h)	n	前白蛋白	hs-cTnT	CK-MB
敏感性(95%CI)	0~3 h	33	23.70(17.00~31.94)	19.30(13.18~27.13)	22.22(15.71~30.35)
	4~6 h	38	29.63(22.24~38.19)	81.48(73.68~87.44)	71.11(62.58~78.42)
	7~12 h	32	53.33(44.58~61.90)	95.56(90.16~98.18)	78.52(70.45~84.92)
特异性(95%CI)	0~3 h	33	73.33(57.79~84.90)	95.56(83.64~99.23)	93.33(80.69~98.26)
	4~6 h	38	62.22(46.54~75.84)	86.67(72.51~94.46)	84.44(69.94~93.01)
	7~12 h	32	57.78(42.24~72.01)	80.00(64.95~89.91)	73.33(57.79~84.90)
阳性预测值	0~3 h	33	0.89	4.33	3.33
	4~6 h	38	0.78	6.11	4.57
	7~12 h	32	1.26	4.78	2.94
阴性预测值	0~3 h	33	1.04	0.84	0.83
	4~6 h	38	1.13	0.21	0.34
	7~12 h	32	0.81	0.05	0.29

激影响^[9]。有研究^[10]指出,前白蛋白等炎症因子、神经内分泌激素及相关结合蛋白共同参与急性心肌梗死的病理过程,前白蛋白降低程度与病情严重程度有一定相关性^[11]。急性心肌梗死是冠状动脉不稳定斑块受到强烈炎症刺激所导致^[12],C-反应蛋白升高预示斑块破裂^[13],然而,作为急性时相反应蛋白的前白蛋白在预测 AMI 中的价值尚未见报道。

研究通过对 103 例以缺血性胸痛为主诉的疑诊急性心肌梗死患者进行发病 12 h 前白蛋白、cTnT 及 CK-MB 水平的测定,统计并比较在 3 个不同时间点就诊时上述指标的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值 4 个效能指标的差异,发现 STEMI 患者发病 12 h 内血清前白蛋白水平明显降低,发病时间越长其降低越明显,发病 7~12 h 较 0~3 h 其血清水平降低了 16%,经分析差异有统计学意义($P<0.05$)。hs-cTnT、CK-MB 作为反映心肌细胞损伤的经典指标,在评价心肌梗死病变程度方面具有独特的预测价值^[14]。本研究结果显示,发病 3 h 时,hs-cTnT、CK-MB 检出率较低,分别为 19.30%、22.22%;随发病时间延长,hs-cTnT、CK-MB 诊断敏感性明显升高,呈动态演变,4~6 h 时 hs-cTnT 为 81.48%、CK-MB 71.11%,发病 7~12 h 敏感性分别达 95.56%、78.52%,提示损伤心肌释放 cTnT、CK-MB 进入血液循环需要一段时间,而在 0~3 h 前白蛋白水平已经明显降低,相较于 hs-cTnT、CK-MB,前白蛋白在此时间段内诊断 AMI 的敏感性、特异性更具有优势。同时,本研究也表明,与 cTnT、CK-MB 相比,发病 3 h 时前白蛋白对急性心肌梗死诊断敏感性稍高。这些结果提示,前白蛋白在怀疑缺血性胸痛患者具有急性心肌梗死预警和早期诊断的价值。对于胸痛发病 3 h 内,前白蛋白降低而心肌标志物阴性的患

者,高度警惕心肌梗死发生风险,需进一步追踪检测心肌标志物,以明确 AMI 诊断。在缺血性胸痛患者中动态观察血清前白蛋白水平发现,发病 4~12 h 前白蛋白诊断急性心肌梗死的敏感性较同期 hs-cTnT、CK-MB 无明显优势。

综上所述,前白蛋白作为早期敏感的应激标志物,在胸痛患者具有急性心肌梗死预警价值。胸痛早期前白蛋白降低而心肌标志物阴性患者,高度提示冠状动脉粥样斑块不稳定和高 AMI 风险,需进一步追踪检测心肌标志物。对于前白蛋白正常而心肌标志物阴性的患者,可除外急性心肌梗死。但随着时间延长前白蛋白诊断 AMI 的敏感性、特异性低于 hs-cTnT、CK-MB,可通过与传统心肌标志物的联合检测以提高诊断准确性。

【参考文献】

[1] Sander LE, Sackett SD, Dierssen U, et al. Hepatic acute-phase proteins control innate immune responses during infection by promoting myeloid-derived suppressor cell function[J]. J Exp Med, 2010, 207(7): 1453-1464.

[2] Bobbert T, Raila J, Schwarz F, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness[J]. Atherosclerosis, 2010, 213(2): 549-551.

[3] Rao ZY, Wu XT, Wang MY, et al. Comparison between measured and predicted resting energy expenditure in mechanically ventilated patients with COPD[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2012, 21(3): 338-346.

[4] Cubedo J, Padró T, Alonso R, et al. Differential proteomic distribution of TTR (pre-albumin) forms in serum and HDL of patients with high cardiovascular risk[J]. Atherosclerosis, 2012, 222(1): 263-269.

[5] Lourenço P, Silva S, Friões F, et al. Low prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure[J]. Heart, 2014, 100(22): 1780-1785.

[6] 邱海波.现代重症监护诊断与治疗[M].北京:人民卫生出版

- 社,2011;523.
- [7] Figiel L, 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*, 2011,66(3):253-259.
- [8] Feig JE, Rong JX, Shamir R, et al.HDL promotes rapid atherosclerosis regression in mice and alters inflammatory properties of plaque monocyte-derived cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011,108(17):7166-7171.
- [9] Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA, et al.Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure[J]. *Mayo Clin Proc*,2010,85(7): 609-617.
- [10] Zhang B, Gao C, Hou Q, et al.Different independent susceptibility markers for first-ever cerebral infarction and myocardial infarction in young patients[J]. *J Neurol*,2012,259(7):1420-1425.
- [11] 王 丹,李 凯,赵海滨,等.前白蛋白在急性心肌梗死患者中的变化及与预后的关系[J].*中华老年心脑血管病杂志*,2015,17(1):34-36.
- [12] 陈丽萍,陈 岩,张 强,等.瑞舒伐他汀序贯治疗对急性冠脉综合征患者血清缺血修饰清蛋白、C 反应蛋白、髓过氧化物酶的影响[J].*东南国防医药*,2015,17(3):372-274.
- [13] 王苏梦,吴 嘉,牛冬梅,等.急性冠脉综合征患者 NT-proBNP、RDW 和 CRP 的水平及相关性研究[J].*东南国防医药*,2015,17(4):362-364.
- [14] Rosenfeld ME. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms[J]. *Curr Opin Pharmacol*,2013,13(2): 154-160.
- (收稿日期:2015-12-04;修回日期:2015-12-29)
- (本文编辑:张仲书; 英文编辑:王海东)

(上接第 5 页)

叶酸的适时适量补充可能会抑制癌基因的激活,降低癌前病变的发生,对机体的健康发展起着重要作用。人体自身仅能合成少量的叶酸,其摄入不足或者代谢障碍均可引起机体多系统受损。机体正常组织叶酸的补充可以提供 DNA 合成和复制的原料,因此可以确保 DNA 合成的保真性,维持 DNA 的完整性和 DNA 的损伤修复,均可以减少机体正常组织的恶性转变^[8]。此外,叶酸提供 S-腺苷甲硫氨酸甲基供体参与 DNA 中胞嘧啶的甲基化修饰^[9],叶酸摄入不足能够导致全基因组水平的 DNA 低甲基化和特定位点 CPG 岛启动子区的高甲基化^[10-12]。因此,生物信息学的分析也提示可以通过探讨叶酸缺乏对 DNA 甲基化的影响,揭示叶酸缺乏导致正常细胞恶性转化的机制。

综上所述,应用转录组测序技术筛选目的基因提供了比传统的芯片技术更为广泛、更为可靠的信息。本研究结合 RNA-Seq 技术以及生物信息学分析所得到的一系列结果将有助于深入探讨叶酸缺乏导致正常细胞恶性转化的机制。

【参考文献】

- [1] Schernhammer ES, Giovannucci E, Kawasaki T, et al.Dietary folate, alcohol and B vitamins in relation to LINE-1 hypomethylation in colon cancer [J]. *Gut*, 2010, 59(6):794-799.
- [2] Lee TY, Chiang EP, Shih YT, et al. Lower serum folate is associated with development and invasiveness of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32):11313-11320.
- [3] Cheng TD, Makar KW, Neuhaus ML, et al.Folate-mediated one-carbon metabolism genes and interactions with nutrients on colorectal cancer risk: Women's Health Initiative Observational Study [J]. *Cancer*, 2015, 121(20):3684-3691.
- [4] Han YY, Song JY, Talbott EO. Serum folate and prostate-specific antigen in the United States[J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(8):1595-1604.
- [5] Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(1):57-63.
- [6] Piwkhani D, Siriboonpipattana T, Beuten J, et al. Mutation screening and association study of the folypoglutamate synthetase (FPGS) gene with susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2015,16(11):4727-4732.
- [7] 黄迎娣,崔 蕾,黄利鸣.上皮间质转化与肿瘤耐药 [J].*东南国防医药*,2014,16(6): 624-628.
- [8] Goricar K, Erculi N, Faqanel Kotnik B, et al. The association of folate pathway and DNA repair polymorphisms with susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Gene*, 2015, 562(2):203-209.
- [9] Charles MA, Johnson IT, Belshaw NJ. Supra-physiological folic acid concentrations induce aberrant DNA methylation in normal human cells in vitro[J]. *Epi-genetics*, 2012,7(7):689-694.
- [10] James SJ, Pogribny IP, Pogribna M, et al.Mechanisms of DNA damage, DNA hypomethylation, and tumor progression in the folate/methyl-deficient rat model of hepatocarcinogenesis [J]. *J Nutr*, 2003, 133(11): 3740-3747.
- [11] Friso S, Udali S, Guarini P, et al. Global DNA hypomethylation in peripheral blood mononuclear cells as a biomarker of cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, 2013, 22(3):348-355.
- [12] Woo HD, Kim J. Global DNA hypomethylation in peripheral blood leukocytes as a biomarker for cancer risk: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34615.
- (收稿日期:2015-09-12;修回日期:2015-10-21)
- (本文编辑:齐 名; 英文编辑:王海东)