

## 冠心病研究

## 联合检测和肽素与高敏心肌肌钙蛋白 T 对急性心肌梗死早期诊断的价值

彭继仁, 葛萱

## 摘要

目的: 探讨联合检测和肽素(Copeptin)、高敏心肌肌钙蛋白 T (hs-cTnT)对急性心肌梗死(AMI)的早期诊断价值。

方法: 选取 272 例因胸痛 4 小时内就诊的患者, 入院后均行冠状动脉造影术(CAG)。其中排除冠心病患者 64 例(CAG 正常组), 不稳定性心绞痛患者 50 例(UAP 组), ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 82 例(STEMI 组), 非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者 76 例(NSTEMI 组)。入选患者均留院观察, 抽取就诊时及胸痛 6 小时后肘静脉血, 检测和肽素、hs-cTnT 水平。

结果: 胸痛 4 小时内就诊时联合检测和肽素、hs-cTnT 在诊断 AMI 上相比单独检测 hs-cTnT 具有更高的灵敏度(以  $hs-cTnT \leq 14ng/L$ 、和肽素  $<14pmol/L$  为诊断切点)。NSTEMI 组:AUC 为 0.97[95%可信区间(CI):0.88~0.99];AUC 为 0.75 (95% CI:0.62~0.87),  $P<0.05$ 。STEMI 组:AUC 为 0.97 (95% CI:0.88~0.99): AUC 为 0.74 (95% CI:0.60~0.88),  $P<0.05$ 。联合检测和肽素、hs-cTnT 的 AUC 为 0.912 (95% CI:0.812~0.961), 高于单独检测 hs-cTnT (AUC 为 0.851, 95% CI:0.713~0.936)早期诊断 AMI 的效能( $Z=2.553$ ,  $P<0.05$ )。

结论: 联合检测和肽素、hs-cTnT 与单独检测 hs-cTnT 相比, 对于早期诊断急性心肌梗死有更高的灵敏度、准确性, 有助于胸痛患者早期危险分层, 对治疗决策具有临床价值。

关键词 和肽素; 肌钙蛋白 T; 急性心肌梗死

## Diagnostic Value of Combined Examination of Copeptin and High Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients at Early Stage of Acute Myocardial Infarction

PENG Ji-ren, GE Xuan.

Department of Cardiology, People's Hospital of Dongyang, Jinhua (322100), Zhejiang, China

Corresponding Author: PENG Ji-ren, Email: pengjiren1982@163.com

## Abstract

Objective: To investigate the diagnostic value of combined examination of copeptin and high sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) in patients at the early stage of acute myocardial infarction (AMI).

Methods: A total of 272 patients were enrolled in this study, all of them suffered from chest pain and admitted within 4 hours. The patients were divided into 4 groups according to coronary artery angiography (CAG) results. Control group, the patients with normal CAG,  $n=64$ , UAP group (unstable angina pectoris),  $n=50$ , STEMI group,  $n=82$ , NSTEMI group,  $n=76$ . All patients received in-hospital observation, plasma levels of copeptin and hs-cTnT were examined at admission and at 6 hours after the chest pain respectively.

Results: Within 4 hours of chest pain, combined examination of copeptin and hs-cTnT had the higher sensitivity for diagnosing AMI than a single detection of hs-cTnT with the cut-off point of  $hs-cTnT \leq 14ng/L$  and Copeptin  $<14pmol/L$ . In NSTEMI group, the AUC (area under curve) for combined examination was 0.97 (95% CI 0.88-0.99), AUC for single hs-cTnT detection was 0.75 (95% CI 0.62-0.87),  $P<0.05$ . In STEMI group, the AUC for combined examination was 0.97 (95% CI 0.88-0.99), AUC for single hs-cTnT detection was 0.74 (95% CI 0.60-0.88),  $P<0.05$ . The AUC for combined examination of copeptin and hs-cTnT in diagnosing early AMI was 0.912 (95% CI 0.812-0.961) which was higher than single detection of hs-cTnT, AUC 0.851 (95% CI 0.713-0.936),  $Z=2.553$ ,  $P<0.05$ .

作者单位: 322100 浙江省东阳市人民医院 心内科

作者简介: 彭继仁 主治医师 硕士 主要从事心血管临床工作 Email: pengjiren1982@163.com 通讯作者: 彭继仁

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2014) 10-0772-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.10.004

Conclusion: Combined examination of copeptin and hs-cTnT had the higher sensitivity and accuracy for diagnosing the patients at the early stage of AMI, it may help the risk stratification of chest pain which is valuable in clinical practice.

**Key words** Copeptin; Troponin T; Acute myocardial infarction

(Chinese Circulation Journal, 2014;29:772.)

急性心肌梗死(AMI)包括非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和ST段抬高型心肌梗死(STEMI)。它的主要症状是典型的胸痛。由于AMI具有较高的发病率和死亡率,尽早识别AMI患者是非常重要的。心肌坏死标志物,心电图,结合病史和体检是目前诊断的基石。因心肌肌钙蛋白T在循环中出现时间较晚,4~6小时开始升高,而1/4~1/3的AMI患者心电图可无显著心肌缺血损伤的表现,已不能满足目前尽早识别AMI的需求,这就需要新的生物学标志物来早期识别AMI。和肽素(Copeptin)是新发现的一种心肌坏死标志物,多项研究证实和肽素在AMI早期就开始升高,比肌钙蛋白升高更早。本研究旨在就和肽素(Copeptin)、高敏心肌肌钙蛋白T(hs-cTnT)联合检测对急性心肌梗死的早期诊断价值进行探讨。

## 1 资料和方法

研究对象:选取2011-06至2013-06期间,因胸痛4小时内东阳市人民医院就诊的患者272例,男性175例,女性97例,年龄62(44~76)岁,入选患者均行冠状动脉造影术(CAG)。其中排除冠心病患者64例(CAG正常组),男性40例,女性24例,平均年龄60(40~75)岁。不稳定型心绞痛患者50例(UAP组),男性31例,女性19例,平均年龄59(42~74)岁。ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者82例(STEMI组),男性48例,女性34例,平均年龄62(47~76)岁,非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者76例(NSTEMI组),男性46例,女性30例,平均年龄63(44~77)岁。患者基础资料见表1。AMI诊断符合2011年中华医学会心血管分会制定的标准<sup>[1]</sup>。排除:急诊就诊期间心脏骤停、药物溶栓、严重感染、近期重大外伤或手术、全身免疫性疾病、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤的患者<sup>[2]</sup>。

方法:抽取就诊时及胸痛6小时后的肘静脉血,以3000 r/min的速度离心10 min分离血清, -70℃

保存待测。采用电化学发光法在罗氏Cobas 601型全自动化学发光仪上进行,hs-cTnT检测试剂为罗氏公司第五代肌钙蛋白试剂。hs-cTnT值 $\leq 14$  ng/L作为诊断切点<sup>[3]</sup>。采用酶联免疫吸附法进行和肽素检测,试剂盒为美国phoenix pharmaceuticals生产。和肽素值 $<14$  pmol/L作为诊断切点<sup>[4,5]</sup>。

表1 四组患者基础资料[例(%)]

	CAG 正常组 (n=64)	UAP 组 (n=50)	NSTEMI 组 (n=76)	STEMI 组 (n=82)
吸烟史	35 (54.7)	36 (72.0)	61 (80.3)	67 (81.7)
饮酒史	40 (62.5)	41 (82.0)	62 (82.9)	60 (73.2)
高血压病史	20 (31.3)	31 (62.0)	49 (64.5)	52 (63.4)
糖尿病病史	5 (7.8)	13 (26.0)	18 (23.7)	21 (25.6)
高脂血症病史	15 (23.4)	24 (48.0)	34 (44.7)	46 (56.1)
阳性家族史	10 (15.6)	16 (32.0)	23 (30.3)	29 (35.4)

注:CAG:冠状动脉造影术 UAP:不稳定型心绞痛 STEMI:ST段抬高型心肌梗死 NSTEMI:非ST段抬高型心肌梗死

冠状动脉造影术:CAG均由经验丰富的心内科介入医生完成,均采用标准Judkins法,每支血管至少行3个以上的多体位投照。

统计学分析:采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。对计量资料数据进行正态性检验,正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,非正态分布资料以中位数与四分位数表示,组间比较采用秩和检验。计数资料组间比较采用卡方检验。两ROC曲线下面积(AUC)比较用Z检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

四组患者胸痛4小时内和胸痛6小时后检测结果(根据hs-cTnT、和肽素诊断切点):NSTEMI组胸痛4小时内有68例和肽素( $\geq 14$  pmol/L)升高,占87.2%;40例和肽素( $\geq 14$  pmol/L)、hs-cTnT( $> 14$  ng/L)均升高,占52.6%,2例和肽素 $<14$  pmol/L且hs-cTnT $\leq 14$  ng/L,占2.6%。STEMI组胸痛4小时内有71例和肽素( $\geq 14$  pmol/L)升高,占86.6%;42例和肽素( $\geq 14$  pmol/L)、hs-cTnT( $> 14$  ng/L)均升高,占51.2%。2例和肽素 $<14$  pmol/L且hs-cTnT $\leq 14$

ng/L, 占 2.4%。胸痛 6 小时后 STEMI 组和 NSTEMI 组和肽素 ( $\geq 14$  pmol/L)、hs-cTnT ( $> 14$  ng/L) 均升高分别占 94.7% (72 例)、95.1% (78 例), 2 组均仅有 1 例和肽素  $< 14$  pmol/L 且 hs-cTnT  $\leq 14$  ng/L, 分别占 1.3%、1.2%。表 2

联合检测 hs-cTnT、和肽素与单独检测 hs-cTnT 对急性心肌梗死诊断的比较: 胸痛 4 小时内就诊时两组联合检测 hs-cTnT、和肽素与单独检测 hs-cTnT 相比, 均能显著增加急性心肌梗死诊断的灵敏度 ( $P < 0.05$ ), 特异度有所下降 ( $P < 0.05$ ), STEMI 组和 NSTEMI 组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。急性心肌梗死患者 (包括 STEMI 组和 NSTEMI 组) 联合检测 hs-cTnT、和肽素 AUC 为 0.912 (95% CI: 0.812~0.961), 高于单独检测 hs-cTnT (AUC 为 0.851, 95% CI: 0.713~0.936) 早期诊断 AMI 的效能 ( $Z = 2.553$ ,  $P < 0.05$ ), 提示有更高的灵敏度。胸痛 6 小时后急性心肌梗死患者联合检测 hs-cTnT、和肽素与单独检测 hs-cTnT 相比, 不显著增加急性心肌梗死诊断的灵敏度 [AUC 为 0.99 (95% CI: 0.88~1); AUC 为 0.97 (95% CI: 0.87~0.99)], 特异度差异也无统计学意义。STEMI 组和 NSTEMI 组间灵敏度、特异度差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

表 2 胸痛 4 小时内和胸痛 6 小时后检测结果分布(例)

	CAG 正常组 (n=64)	UAP 组 (n=50)	NSTEMI 组 (n=76)	STEMI 组 (n=82)
胸痛 4 小时内				
和肽素 $< 14$ pmol/L、hs-cTnT $\leq 14$ ng/L	51	20	2	2
和肽素 $< 14$ pmol/L、hs-cTnT $> 14$ ng/L	3	4	6	9
和肽素 $\geq 14$ pmol/L、hs-cTnT $\leq 14$ ng/L	7	14	28	29
和肽素 $\geq 14$ pmol/L、hs-cTnT $> 14$ ng/L	3	12	40	42
胸痛 6 小时后				
和肽素 $< 14$ pmol/L、hs-cTnT $\leq 14$ ng/L	55	20	1	1
和肽素 $< 14$ pmol/L、hs-cTnT $> 14$ ng/L	4	6	1	1
和肽素 $\geq 14$ pmol/L、hs-cTnT $\leq 14$ ng/L	4	13	2	2
和肽素 $\geq 14$ pmol/L、hs-cTnT $> 14$ ng/L	1	11	72	78

注: hs-cTnT: 高敏心肌钙蛋白 T。余见表 1

表 3 胸痛 4 小时内就诊时联合检测 hs-cTnT、和肽素与单独检测 hs-cTnT 诊断急性心肌梗死的比较 [AUC(95%CI)]

	例数	hs-cTnT $\leq 14$ ng/L	hs-cTnT $\leq 14$ ng/L 且 和肽素 $< 14$ pmol/L	P 值
NSTEMI 组 76				
灵敏度		0.75 (0.62~0.87)	0.97 (0.88~0.99)	$< 0.05$
特异度		0.61 (0.55~0.70)	0.52 (0.42~0.56)	$< 0.05$
STEMI 组 82				
灵敏度		0.74 (0.60~0.88)	0.97 (0.88~0.99)	$< 0.05$
特异度		0.62 (0.50~0.73)	0.51 (0.46~0.62)	$< 0.05$

注: 灵敏度、特异度均予相应的 95% 可信区间; AUC: 曲线下面积 95% CI: 95% 的可信区间。余见表 1

四组和素肽比较: NSTEMI 组、STEMI 组胸痛 4 小时内, 胸痛 6 小时后和肽素水平均显著高于 CAG 正常组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), NSTEMI 组与 STEMI 组间和肽素水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), UAP 组胸痛 4 小时内, 胸痛 6 小时后和肽素水平与 CAG 正常组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。表 4

表 4 各组和肽素水平比较 [Md (Q1~Q3)]

	和肽素 (胸痛 4 小时内) (pmol/L)	和肽素 (胸痛 6 小时后) (pmol/L)
CAG 正常组 (n=64)	12 (7~19)	11 (6~18)
UAP 组 (n=50)	14 (10~22)	13 (9~24)
NSTEMI 组 (n=76)	17 (8~39)*	15 (6~35)*
STEMI 组 (n=82)	19 (9~46)*	16 (7~43)*

注: 与 CAG 正常组比较 \* $P < 0.05$ ; Md 为中位数, Q1 为上四分位数, Q3 为下四分位数。余见表 1

### 3 讨论

AMI 在我国的发生率逐年上升, 早期诊治能最大程度的挽救濒危心肌、降低病死率。临床胸痛症状、心肌坏死标志物增高、心电图改变是 AMI 诊断的主要依据。但临床实践表明约 25% 的 AMI 患者早期可以没有典型的临床症状, 1/4~1/3 的 AMI 患者心电图可无显著心肌缺血损伤改变, 这种情况下, 心肌坏死标志物的检测在 AMI 的诊断中起着重要作用。肌钙蛋白 T 是心肌组织收缩的调节蛋白, 是心肌损伤坏死的生化标志物, 通常于胸痛发生 4~6 小时后能从血液中检测到<sup>[6]</sup>, 传统的 cTnT 检测方法灵敏度较低而影响 AMI 的早期诊断, 而 hs-cTnT 较传统检测方法有更高的敏感度。Weber 等<sup>[7]</sup>研究表明, 在 329 例入院时 cTnT 阴性的患者中, 123 例患者可被 hs-cTnT 正确的诊断为心肌梗死 (灵敏度为 82%, 特异度为 67%)。然而, 由于肌钙蛋白 T 升高的延迟性, 对于胸痛 4 小时内就诊的患者, 有时很难排除 AMI, 对于胸痛 4~6 小时的患者即使 cTnT 为阴性, 也不能完全排除 AMI, 易造成误诊。

和肽素是精氨酸加压素 (AVP) 原 C 末端的一部分, 在正常人群及心肺血管疾病患者中, 和肽素与 AVP 呈正相关, 是急性内源性应激标志物, 在体内稳定性较 AVP 强, 且便于测定, 故和肽素可替代 AVP 成为心血管疾病的临床预警标志物<sup>[8]</sup>。有研究报道<sup>[5]</sup> 血浆和肽素在 AMI 后即刻升高达到高峰, 6



小时内逐渐降低,且 0~3 小时内变化幅度最大。最近的 CHOPIN 研究报道和肽素在 AMI 患者早期血液中即明显升高,58% 的患者平均预测时间可减少 43% (从 3.0 小时到 1.8 小时),有助于早期诊断 AMI<sup>[9]</sup>。然而,和肽素特异性较低,在急性或慢性应激状态下均可出现升高,如呼吸道感染、慢性阻塞性肺病、心力衰竭、危重症等,对 AMI 的早期诊断有一定影响<sup>[10]</sup>。

新近研究表明,和肽素在快速排除 AMI 方面有较好的临床价值,和肽素联合肌钙蛋白 T 可显著提高 AMI 的早期诊断率。Reichlin 等<sup>[4]</sup>观察了 487 例怀疑 AMI 的患者,最终 81 例确诊为 AMI,AMI 组急诊首次和肽素水平显著高于非 AMI 组,和肽素 ( $<14$  pmol/L) + 肌钙蛋白 T ( $\leq 0.01$  mg/L) 对于早期排除 AMI 价值大,其敏感度达到 98.8%,明显优于单纯肌钙蛋白 T。Giannitsis 等<sup>[11]</sup>研究发现当设定 hs-cTnT  $\leq 14$  ng/L 与和肽素  $<14$  pmol/L 为排除标准时,诊断 NSTEMI 的敏感度为 97.7%,特异度为 55.9%。近期 Potocki 等<sup>[12]</sup>研究发现,对既往存在冠状动脉疾病的患者,联合检测和肽素与 hs-cTnT 可显著改善 AMI 诊断的准确性。本研究结果显示,发病 4 小时内及 6 小时后 AMI 组和肽素水平均显著高于 CAG 正常组 ( $P<0.05$ )。发病 4 小时内联合检测 hs-cTnT、和肽素与单独检测 hs-cTnT 相比,能显著增加急性心肌梗死诊断的灵敏度 ( $P<0.05$ )。但特异度有所下降 ( $P<0.05$ ),这与和肽素特异性较低有关。联合检测 hs-cTnT、和肽素的 AUC 高于单独检测 hs-cTnT 早期诊断 AMI 的效能 ( $P<0.05$ ),提示有更高的准确性。这与文献报道的结论相符。本研究还提示 NSTEMI 组和 STEMI 组间的早期和肽素水平无显著差异,发病 6 小时后联合检测 hs-cTnT、和肽素与单独检测 hs-cTnT 相比,不显著增加急性心肌梗死诊断的灵敏度。提示因胸痛早期就诊的患者,如和肽素与 hs-cTnT 检测值均不升高,几乎可排除 AMI 可能性,但不能完全排除,仍有一定局限性。如果和肽素升高,不论 hs-cTnT 是否升高,需警惕 AMI,需在急诊观察,并在胸痛 6 小时后重复检测 hs-cTnT。胸痛 6 小时以上就诊的患者在检测 hs-cTnT 基础上联合检测和肽素,则意义不大,可能需进一步研究评估。

综上所述,联合检测和肽素与 hs-cTnT 有助于

急诊快速排除 AMI,缩短急诊监护时间,避免反复抽血,节约医疗资源,提高 AMI 的早期诊断率,利于早期干预,具有一定的临床意义。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病分会. 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志, 2011, 29: 705-720.
- [2] Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Arch Intern Med, 2012, 172: 1211-1218.
- [3] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2011, 32: 2999-3054.
- [4] Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2009, 13: 60-68.
- [5] Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2010, 13: 2096-2106.
- [6] 胡大一, 马长生. 心肌肌钙蛋白. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 16: 19.
- [7] Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J, 2011, 162: 81-88.
- [8] 孙青雯, 陈焕芹, 王全珍. 心力衰竭患者血清和肽素水平的变化及其与 N 末端 B 型利钠肽原的关系. 中国循环杂志, 2013, 28: 511-514.
- [9] Maisel A, Mueller C, Neath SX, et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol, 2013, 62: 150-160.
- [10] 赵玉清, 袁桂莉, 张进顺, 等. 和肽素联合 N 末端 B 型利钠肽原评估慢性心力衰竭患者预后的价值. 中国循环杂志, 2014, 29: 275-278.
- [11] Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, et al. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. Clin Chem, 2011, 57: 1452-1455.
- [12] Potocki M, Reichlin T, Thalmann S, et al. Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. Heart, 2012, 98: 558-565.

(收稿日期: 2014-05-23)

(编辑: 汪碧蓉)