分类号 密级

UDC 编号 3150034057

南方医科大学

**本科毕业论文（设计）**

|  |
| --- |
| IMA,NT-proBNP和MYO的联合检测 |
| 在急性冠脉综合症诊断的临床意义 |
| The Clinical Significance of Combined Assay of |
| IMA ,NT-proBNP and MYO in the Diagnosis of |
| Acute Coronary Syndrome |

|  |
| --- |
| 何菁 |

|  |  |
| --- | --- |
| 指导教师姓名 | 廖扬 副主任技师 |
| 单位名称及地址 | 南方医科大学 广州 同和 （510515） |
| 专业名称 | 医学检验技术 |
| 论文提交日期 | 2019年5月 日 |
| 论文答辩日期 | 2019年5月 日 |
| 答辩委员会主席 | 曾方银教授 |
| 论文评阅人 | 张鹏讲师 |

2019 年 5月

**南方医科大学2015级学士学位论文**

IMA,NT-proBNP和MYO的联合检测在急性冠脉综合症诊断的临床意义

The Clinical Significance of Combined Assay of IMA ,NT-proBNP and MYO in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome

学 位 申 请 人 ：何菁

指 导 老 师 ：廖扬 副主任技师

答辩委员会主席 ：曾方银教授

答辩委员会成员 ：彭永正教授 张鹏讲师

论 文 评 阅 人 ：张鹏讲师

南方医科大学

2019 年 5 月

**南方医科大学**

**本科毕业设计（论文）任务申请书**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 承担指导任务单位 | 南部战区总医院检验科 | 导师  姓名 | | 廖扬 | | 导师  职称 | 副主任技师 |
| 学生姓名 | 何菁 | 专 业 | | 医学检验技术 | | 年级 | 2015级 |
| 论文题目 | IMA,NT-proBNP和MYO的联合检测在急性冠脉综合症诊断的临床意义 | | | | | | |
| 题目分类 | 〇基础研究√ 〇应用基础研究〇应用研究 〇设计性研究 〇调查报告 〇教学建设 〇其他 | | | | | | |
| 主要内容 | 研究IMA,NT-proBNP和MYO单独检测和联合检测的敏感度。 | | | | | | |
| 主要技术指标 | 日立7000I、VIDAS、Cobas e411 | | | | | | |
| 实施要求 |  | | | | | | |
| 主要参考文献： | [1]杨艳, 王厚照, 张玲. 血浆NT—proBNP、MYO、cTnI联合检测对诊断急性心肌梗死的临床意义[J]. 临床军医杂志, 2014, 42(4):403-405.  [2]Meune C, Balmelli C, Marxer T, et al. High-sensitive troponin, B-type natriuretic peptide and coronary angiogram findings in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. International Journal of Cardiology, 2011, 153(3):335-337. | | | | | | |
| 开题时间 | 2018年10月 | | 完成时间 | | 2019年5月 | | |
| 院系审定意见：    （单位）领导签字：  年 月 日 | | | | | | | |
| 教学指导委员会审定意见：  教学指导委员主任委员签字：  年 月 日 | | | | | | | |

IMA,NT-proBNP和MYO的联合检测对 急性冠脉综合症诊断的临床意义

学位申请人：何菁

指导老师： 廖扬

摘 要

**目的**  本实验旨在研究急性冠脉综合征患者血清中缺血修饰清蛋白（IMA）、氨基末端脑钠肽前体（NT-proBNP）和肌红蛋白（MYO）的浓度变化及三项指标联合检测对诊断ACS的临床意义。

**方法** 收集在中国人民解放军南部战区总医院就诊的早期ACS发病患者和健康体检人群的标本，离心分离血清后上机分别做IMA,NT-proBNP和MYO三个项目的检测。对所有的检验数据运用SPSS统计学软件进行统计分析，计算出这三个指标单独检测和联合检测的敏感性，并绘制ROC曲线。

**结果**  ACS组患者血清中IMA、NT-proBNP和MYO的浓度水平均比健康对照组高，差异均有统计学意义（P＜0.05）；IMA、NT-proBNP和MYO单项检测的敏感度分别为81.36％、81.03％、77.97％，且在这三项指标中IMA的ROC曲线下面积最高；三项指标联合检测可将敏感度提高到91.53％，特异度为83.05％。

**结论** IMA、NT-proBNP和MYO联合检测对急性冠脉综合症的早期诊断是有意义的，能够降低ACS的漏诊率和早期的死亡率，同时也为临床提供诊疗依据，为临床治疗做参考。并且IMA诊断ACS的效率高于NT-proBNP和MYO。

**关键词**：IMA NT-proBNP MYO 急性冠脉综合症

**The Clinical Significance of Combined Assay of IMA ,NT-proBNP and MYO in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome**

Name: He Jing

Supervisor: Liao Yang

**Abstract**

**Objective** Our experiment mainly explores the changes in the concentrations of ischemic modified albumin（IMA）, plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) and myoglobin (MYO) in patients with acute coronary syndrome(ACS) and the clinical significance of combined assay of three indicators in the diagnosis of ACS.

**Methods** The samples of patients with early ACS were collected in Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command. These samples’ IMA, NT-proBNP and MYO were assayed respectively after centrifugation. Then statistical analysis was performed on all test datas. Finally we calculated the sensitivity of individual and combined tests for each indicator. **Results**  The serum levels of IMA, NT-proBNP and MYO in the ACS group are higher than those in the healthy control group (P<0.05). The sensitivity of IMA, NT-proBNP and MYO single test were81.36％、81.03％ 、77.97％ respectively. The combined assay of the three indicators can increase the sensitivity to 91.53% , and the specificity is 83.05%.

**Conclusion** The combined assay of IMA, NT-proBNP and MYO is conducive to the early diagnosis of acute coronary syndrome, reducing the rate of missed diagnosis and early mortality, and also providing clinical basis for clinical treatment.

**Key words:** IMA NT-proBNP MYO ACS

目 录

[前 言 1](#_Toc25048_WPSOffice_Level1)

[1 资料与方法 2](#_Toc4200_WPSOffice_Level1)

[1.1 一般资料 2](#_Toc4200_WPSOffice_Level2)

[1.2 实验方法 2](#_Toc5052_WPSOffice_Level2)

[1.3 实验仪器 2](#_Toc5015_WPSOffice_Level2)

[1.4 统计学分析 2](#_Toc26158_WPSOffice_Level2)

[2 结果 3](#_Toc5052_WPSOffice_Level1)

[2.1 ACS组与健康对照组IMA、NT-proBNP和MYO水平比较 3](#_Toc24196_WPSOffice_Level2)

[2.2 IMA、NT-proBNP和MYO单独检测和联合检测的比较 3](#_Toc31541_WPSOffice_Level2)

2.3 IMA、NT-proBNP和MYO的受试者工作特征曲线 4

[3 讨论 5](#_Toc26158_WPSOffice_Level1)

3.1 各指标的讨论 5

3.2 研究的不足之处 6

[结 论 6](#_Toc5015_WPSOffice_Level1)

[致 谢](#_Toc26852_WPSOffice_Level1) 7

[参考文献](#_Toc24196_WPSOffice_Level1) 8

[原创性说明及版权使用授权说明 9](#_Toc23303_WPSOffice_Level2)

前 言

急性冠状动脉综合征（ACS）是一组基于冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭的临床综合征,其发病急且病情变化快，病情危险程度也与临床表现不符合。ACS的最新分型包括不稳定型心绞痛、急性ST段抬高性心肌梗死和急性非ST段抬高性心肌梗死，是临床上常见的造成急性死亡的重要原因之一，也是冠心病防治的重点。世界卫生组织在2011年的报告中提到了在中国因冠心病而死亡的人数处于世界第二位。**[1]** 每年有2％的ACS患者被漏诊，而漏诊的死亡率高达25％。 **[2]** 心肌缺血是冠心病的主要病理生理基础之一，它的早期发现有益于ACS的诊断、治疗以及预后。

在目前的临床工作中对早期ACS诊断的“金标准”仍然是造影检查，但是由于其具有操作的复杂性以及其有创性等缺点，将其作为一种常规检查还有些困难。现有的心肌损伤标志物如CK-MB、cTnT等对检测心肌坏死即使有很高的敏感性与特异性，也对心肌坏死发生前的急性心肌缺血无法识别。

每项指标由于其灵敏度和特异性不同，单独检测时常常不全面，如一些特异性强的指标因为灵敏度不高而易漏诊，从而对患者的健康造成严重后果；另一些灵敏度高的指标又因为特异性低，容易误诊，从而给患者带来不必要的负担。

我们的研究从选取能早期反映心肌缺血情况的三个指标检测ACS的灵敏度入手，希望可以验证这些指标的联合检测对ACS的早期诊断是有意义的，从而降低ACS的漏诊率，使患者能够在心肌发生不可逆损伤前得到及时的治疗，同时也有希望降低该病的死亡率。

因此我们通过阅读文献，选取了可以评估心肌缺血的三个指标--IMA、NT-proBNP和MYO来研究它们联合检测对ACS早期诊断的临床意义。

**1 材料与方法**

1.1 一般资料

收集在南部战区总医院心血管内科住院部以及急诊科的早期ACS发病患者和健康管理中心的健康体检人群的血清标本。ACS的诊断标准参照美国心脏病学会(ACC) **[3]**和中华医学会**[4]**的诊断标准。其中，ACS发病患者中，男性45例，女性14例，平均年龄（65.13+13.21）岁；健康对照组中，男性40例，女性19例，平均年龄（60.42+9.89）岁。经过查询医生工作站，所选对象均排除高血压，糖尿病，陈旧性心肌梗死，心衰等其他心血管疾病和缺血性脑卒中、肝硬化、某些严重传染病及外伤、进行性肿瘤和一些其他器官缺血等疾病。ACS组和健康对照组的年龄和性别比较，差异均无统计学意义（P＞0.05），具有可比性。

1.2 实验方法

收集南部战区总医院心血管内科住院部以及急诊科的早期ACS发病患者和健康管理中心的健康体检人群的血标本，3000r离心8min分离出血清后，分别上机，白蛋白-钴结合试验法检测IMA、酶联免疫荧光法检测NT-proBNP、电化学发光法检测MYO，得出实验结果后分别按照研究目的计算灵敏度并绘制ROC曲线来进行统计分析。

1.3 实验仪器

检测IMA、NT-proBNP和MYO的实验仪器分别为日立7000I全自动生化分析仪、法国梅里埃Minividas全自动荧光免疫分析仪、罗氏cobase 411免疫分析仪。其中，试剂、质控品和定标品均为公司的原装配套产品。以上实验项目均严格按照试剂和仪器的说明书来操作，并且按要求做好质控分析或者定标，结果均在参考范围内。分别用上述指定的仪器进行检测，IMA的参考范围为0-79.6U/ml, NT-proBNP的参考范围为0-900pg/ml, MYO的参考范围为0-450pg/ml。

1.4 统计学分析

采用统计学软件SPSS17.0进行统计分析，所有计量资料均采用‾X +S表示，两组的均数比较采用t检验，定性资料组间比较采用**χ2**检验，以P＜0.05为差异有统计学意义。

**2 结果**

2.1 ACS组与对照组IMA、NT-proBNP和MYO水平比较

ACS组中各项指标的浓度明显高于对照组，差异均有统计学意义（P＜0.05），且各组数据均服从正态分布，统计结果见表1。

表1 ACS组与对照组中各项心肌标志物水平的比较（‾X+S）

|  |
| --- |
| 组别 IMA（U/ml） NT-proBNP（pg/ml） MYO(pg/ml) |
| ACS组（n＝59） 82.539+6.267 7820.950+7434.372 538.633+271.414  对照组（n=59） 56.897+8.035 470.200+327.461 143.090+113.616 |
| t值 19.329 7.587 10.326  P值 ＜0.05 ＜0.05 ＜0.05 |

2.2 IMA、NT-proBNP和MYO单独检测和联合检测的比较

IMA、NT-proBNP和MYO联合检测的敏感度为91.53％，明显高于各单项检测的敏感度，差异均有统计学意义，统计结果见表2。

表2 三项指标单独检测与联合检测的敏感度和特异度比较

|  |
| --- |
| 检测项目 真阳性 假阴性 假阳性 真阴性 敏感度（％） 特异度（％） |
| IMA 48 11 5 54 81.36a 91.53  NT-proBNP 47 12 2 57 81.03a 96.61  MYO 46 13 3 56 77.97a 94.92  IMA+NT-proBNP+MYO 54 5 10 49 91.53 83.05 |

注：与IMA、NT-proBNP和MYO联合检测比较，**aP**＜0.05。

2.3 IMA、NT-proBNP和MYO的受试者工作特征曲线

从IMA、NT-proBNP和MYO的受试者工作特征曲线下面积可以看出，三个指标联合检测的曲线下面积均大于单个项目的检测，说明三项指标联合检测的诊断效率高于单个项目的检测。另外，IMA在诊断ACS方面，其曲线下面积高于NT-proBNP和MYO项目，说明IMA的诊断效率高于NT-proBNP和MYO，见图1和表3。

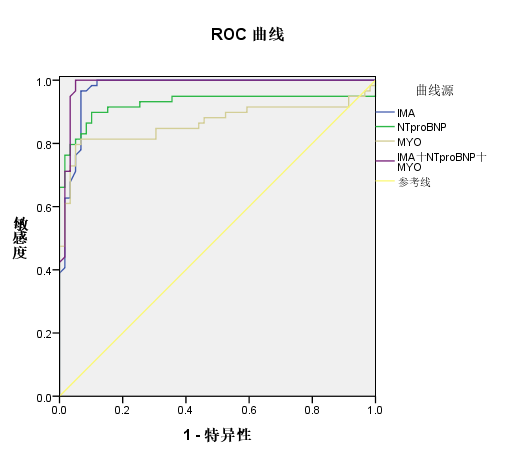


图1 IMA、NT-proBNP和MYO的受试者工作特征曲线

| 表3 ACS组IMA、NT-proBNP和MYO检测值ROC曲线下的面积 | |
| --- | --- |
| 检验结果变量 | 渐近 95% 置信区间 |
| 面积 标准误 aP 下限 上限 |
| IMA 0.973 0.014 ＜0.001 0.945 1.000 | |
| NTproBNP 0.925 0.030 ＜0.001 0.866 0.984 | |
| MYO 0.864 0.038 ＜0.001 0.788 0.939 | |
| IMA+NT-proBNP+MYO 0.985 0.011 ＜0.001 0.953 1.000 | |

**3 讨 论**

3.1 各指标的讨论

3.1.1缺血修饰清蛋白（IMA）

当发生缺血/再灌注时，血清白蛋白的氨基酸序列被自由基破坏，白蛋白与过渡金属的结合能力发生变化。 缺血修饰清蛋白（IMA）就是因缺血而改变与过渡金属结合的能力的一种白蛋白。有相关研究报道该指标的灵敏度为89.6％，特异性为86.0％。**[5]** IMA是近年来研究较多的、在未来可能会有重大进展的标志物，它还不受年龄、性别、吸烟等因素的影响，是一个心肌缺血早期在血清中的浓度就会发生变化的敏感生化指标。并且IMA可以在心肌缺血发生的5-20min内心肌细胞尚未发生不可逆损伤前就被检测出升高，而且我们收集到的标本都是新入院病人的标本，病人还没有经过其他的治疗，所以若病人这时发生了心肌缺血，血清标本的IMA有很大的可能升高，而且升高的原因还可以排除是因为药物或者手术造成的假性升高。美国食品和药品监督管理局（FDA）将IMA用于急性心肌缺血的诊断，并作为ACS的排除指标。**[6]** 因此IMA在ACS方面具有很高的诊断价值。由于南部战区总医院已经取消该项目的检验，但是在指导老师廖主任的帮助下，我们申请到了配套的试剂，质控品和定标品，将收集到的病人标本成功上机进行检测。

3.1.2氨基末端脑钠肽前体（NT-proBNP）

心室肌细胞受到牵拉刺激时可以脑利钠肽前体（proBNP）的形式合成并释放，最后裂解为氨基末端脑钠肽前体（NT-proBNP）。NT-proBNP经常用来反映左心室功能，是心衰的常用指标。相关研究报道该指标的灵敏度为86.67％，特异性为89.58％。**[7]** 急性心肌梗死患者血浆NT-proBNP浓度会有显著升高，还可作为急性心肌梗死危险分层的指标。**[8]**NT-proBNP也是一种有效的心肌损伤标志物。NT-proBNP 也能作为心肌缺血的相关指标，且NT-proBNP水平与冠心病患者预后呈独立相关性。**[9]** 当心肌缺血引发左心室舒缩功能障碍时，血清中的NT-proBNP浓度会进一步升高，所以NT-proBNP可反映早期心肌缺血的状态。ACS患者易并发心力衰竭，而心力衰竭将导致NT-proBNP合成和释放增加。**[10]** 因此，我们查看病人的病历资料，将并发心衰的病人排除了，以保证研究的是早期ACS患者是否存在NT-proBNP的升高。

3.1.3肌红蛋白（MYO）

肌红蛋白（MYO）是一类血红素蛋白，是心肌和骨骼肌细胞中的一种胞浆蛋白，用于肌细胞中氧的运输和储存。MYO是最早进入血液的心脏标志物。血清肌红蛋白的检测是诊断急性心肌梗塞，再梗的早期诊断和消散疗法的成功再灌注指标。有相关研究报道该指标的灵敏度为81.67％，特异性为68.75％。**[6].** 在AMI发病2h内MYO浓度会升高，并在12h内达高峰，24-48h内恢复正常。由于MYO既存在于心肌中，也存在于骨骼肌中，所以不仅心脏疾病 MYO 会升高，当患者存在骨骼肌损伤或者患有肾脏疾病时也会出现血清MYO浓度的升高。**[11]** 并且MYO的阴性预测值较高，可以提高排除心肌梗死病人的能力。在患者没有骨骼肌等其他损伤的时候，MYO作为心肌损伤的早期的标志物可以用来排除非心肌梗死的患者。所以MYO在时间上有一定的优越性，但是特异性不强，必须要结合其他指标才能确诊。发病早期时若患者MYO检测结果是阴性的，便要做鉴别诊断。**[12]** 所以MYO作为公认的早期心肌缺血标志物，可以在时间很好地与其他两个指标进行对照比较，我们也将合并肾脏和骨骼肌损伤等疾病的病人排除在外。

3.2 研究的不足之处

由于时间有限，收集的样本量太少，存在一定的误差，并且若后续需要对ACS三个分型相关的心肌标志物的价值进一步研究，应该采用大样本量进行分析。另外，采集到的血清样本在零下20℃的冰箱冻存了一个月后再复溶测定IMA，期间也多次复溶重复测定这些检验项目，这个问题可能也会导致测定的结果不准确。

# 结 论

本研究显示ACS患者血清中IMA、NT-proBNP和MYO浓度明显高于健康对照组。IMA、NT-proBNP和MYO单项检测的敏感度分别为81.36％、81.03％、77.97％，而三项指标联合检测可将敏感度提高到91.53％。从IMA、NT-proBNP和MYO的受试者工作特征曲线下面积可以看出，三个指标联合检测的曲线下面积均大于单个项目的检测，说明这三个指标联合检测的诊断效率高于单个项目的检测。另外，IMA在诊断ACS方面，其曲线下面积高于NT-proBNP和MYO项目，说明IMA的诊断效率高于NT-proBNP和MYO。

目前早期诊断ACS的常用指标有IMA、CK-MB、CTnI、MYO等，其中IMA在心肌缺血早期即可被检出，MYO在时间上有优势但是特异性不强，单独检测MYO时容易误诊，CK-MB、CTnI则没有时间优势，对早期诊断的效果不好。虽然目前NT-proBNP在临床上常用来辅助诊断心衰，但在急性心肌缺血时血清中的NT-proBNP也会升高，并且还与冠状动脉病变的程度有关，能用作急性心肌梗死危险分层的指标。总而言之，IMA、NT-proBNP和MYO都是辅助诊断ACS的有效指标。故在胸痛早期联合检测IMA、NT-proBNP和MYO有更高的临床价值。

综上所述，IMA、NT-proBNP和MYO的联合检测可以早期、快速、准确诊断ACS，提高ACS早期诊断的灵敏度，降低漏诊率和早期的死亡率，同时也为临床提供诊疗依据，为临床治疗做参考，为早期救治ACS患者赢得宝贵时间。所以，IMA、NT-proBNP和MYO的联合检测对ACS的早期诊断具有重要的临床意义。

致 谢

十个月的实习结束了，感谢在实习期间各位老师、师兄师姐的耐心指导还有同学们的鼓励和帮助。毕业论文的顺利完成，感谢廖扬主任的悉心指导以及心血管内科顾小龙主任和南部战区总医院检验科各位老师提供的帮助。再次表示感谢！

参考文献

[1] 张然蓉, 刘政, 杨镇帆,等. 缺血修饰清蛋白在急性冠状动脉综合征早期诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014(16):2174-2175.

[2] 牛广华, 高玉洁, 王柏山,等. 缺血修饰清蛋白检测在急性冠状动脉综合征中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24):3303-3304.

[3] Writing Committee Members, Elliott M. Antman, Daniel T. Anbe,等. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary[J]. J.am.coll.cardiol, 2004, 44(3):E1-E211.

[4] 柯元南, 陈纪林. 不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4):295-304.

[5] 张然蓉, 刘政, 杨镇帆,等. 缺血修饰清蛋白在急性冠状动脉综合征早期诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014(16):2174-2175.

[6] 王依屹, 张珏, 王晓乐. 缺血修饰白蛋白、肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸激酶同工酶检测在急性冠状脉综合征早期发现中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(6):671.

[7] 杨艳, 王厚照, 张玲. 血浆NT—proBNP、MYO、cTnI联合检测对诊断急性心肌梗死的临床意义[J]. 临床军医杂志, 2014, 42(4):403-405.

[8] Meune C, Balmelli C, Marxer T, et al. High-sensitive troponin, B-type natriuretic peptide and coronary angiogram findings in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. International Journal of Cardiology, 2011, 153(3):335-337.

[9] Conde D , Elissamburu P , Lalor N , et al. B-type natriuretic peptide predicts complexity and severity of the coronary lesions in patients with acute coronary syndromes[J]. The American Journal of Emergency Medicine, 2013, 31(8):1282.

[10] 童随阳, 夏豪, 王欣, et al. 氨基末端脑钠肽前体早期诊断急性冠状动脉综合征价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(12):1220-1222.

[11] Christenson ＲH，Azzazy HM． Biochemical markers of the acute coronary syndromes［J］． Clin Chem，1998，44: 1855 － 1864．

[12] 李艳芳. 血清心肌肌钙蛋白I、肌红蛋白和肌酸激酶同工酶检测在冠心病早期诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(5):812-815.

南方医科大学

本科毕业论文（设计）原创保证书

本人保证所提交的毕业论文（设计）都是独立完成，如有抄袭、剽窃、雷同等现象，愿承担相应后果，接受学校的处理。

专业：医学检验技术

年级：2015级

签名：

2019 年5 月 日