

# 心型脂肪酸结合蛋白对慢性阻塞性肺疾病患者早期心肌损伤评估的临床价值

梁涛 胡广梅 胡丽华 张德太

**【摘要】** 目的 探讨心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)与急性期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者心肌损伤的相关性,评价其筛查COPD患者早期心肌损伤的临床价值。方法 收集2014年2~6月确诊的急性期COPD住院患者38例为疾病研究组,急性期支气管炎患者20例为疾病对照组,健康体检者20例为健康对照组。检测所有入选者血清H-FABP,并同步测定住院患者血清TNI、CK-MB、CK、BNP水平,比较同时期的心电图、超声心动图、肺功能及血气分析结果,与H-FABP进行关联性分析。结果 在38例COPD急性期患者中,有31例(81.6%)H-FABP阳性,7例(18.4%)H-FABP阴性,而健康及疾病对照组经检测均为阴性。AECOPD患者H-FABP阳性组与其阴性组比较:心电图异常率85.7% vs. 33.3%;超声心动图提示右心肥大的概率66.7% vs. 0%,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。肺功能检查显示:急性加重期(AECOPD)患者H-FABP阳性组FEV1/FVC、FEV1%预计值均要显著低于阴性组( $t = -3.42, P < 0.05$ ;  $t = -2.90, P < 0.05$ )。对AECOPD患者进行病情分级,结果显示III、IV级患者H-FABP阳性率(100%)明显高于I、II级组(40%), $P = 0.01$ ,差异有统计学意义。与传统的心肌标记物相比,TNI、CK-MB、CK对急性期COPD患者心肌损伤的诊断阳性率极低( $< 5%$ )甚至为零,然而H-FABP阳性组相比阴性组,BNP水平( $275.7 \pm 283.6$ ) pg/ml vs. ( $35.1 \pm 28.8$ ) pg/ml; TNI基线水平( $0.015 \pm 0.024$ ) ng/ml vs. ( $0.001 \pm 0.000$ ) ng/ml,  $P < 0.05$ ,差异有统计学意义。结论 H-FABP在评价急性期COPD心肌早期损伤中具有潜在的价值,其早期筛查方面要优于传统心肌指标如TNI、CK-MB、CK,可以作为COPD患者早期筛查心肌损伤、评估病情严重程度的灵敏指标。

**【关键词】** 肺疾病,慢性阻塞性; 脂肪酸结合蛋白质类; 心肌损伤

**The diagnostic value of heart-type fatty acid-binding protein for the early detecting myocardial injury in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease** Liang Tao, Hu Guangmei, Hu Lihua, Zhang Detai. Clinical Laboratory Medicine Department, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China  
Corresponding author: Zhang Detai, Email: detaizhangwh@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the correlation between heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and myocardial injury in patients with acute COPD (AECOPD), and to evaluate its clinical value in COPD patients with myocardial injury. **Methods** Thirty-eight patients with confirmed acute exacerbations of COPD as disease group, 20 patients with acute bronchitis as disease control group, 20 cases of healthy subjects were collected from February to June of 2014. The levels of serum H-FABP, TNI, CK-MB, CK, BNP in AECOPD patients and control subjects were detected. The correlation was performed between the results such as the same period electrocardiogram, echocardiography, pulmonary function, blood gas analysis and H-FABP. **Results** Thirty-one cases(81.6%) were H-FABP positive and 7 cases(18.4%) were H-FABP negative in 38 patients with AECOPD. All subjects both in health and disease control groups were H-FABP negative. Compared with H-FABP positive group and its negative group in AECOPD patients, we found the results as follows: ECG abnormal rate 85.7% vs. 33.3%; the

abnormality of right ventricular hypertrophy prompted on echocardiography 66.7% vs. 0%. Above all  $P < 0.05$ , the difference between them was significant statistically. The pulmonary function tests showed H-FABP positive group FEV1/FVC and FEV1% values were significantly lower than the negative group ( $t = -3.42, P < 0.05, t = -2.90, P < 0.05$ ). According to the disease classification for AECOPD patients, the results showed that III, IV grade H-FABP positive rate (100%) was significantly higher than I, II grade group (40%), the difference was statistically significant ( $P = 0.01$ ). Compared to the traditional indicators of myocardial injury, TNI, CK-MB, CK-positive rate was very low ( $< 5\%$ ) or even zero for diagnosing myocardial injury in COPD patients. However, compared with H-FABP positive group and negative group, the level of BNP ( $275.7 \pm 283.6$ ) pg/ml vs. ( $35.1 \pm 28.8$ ) pg/ml; the baseline level of TNI ( $0.015 \pm 0.024$ ) ng/ml vs. ( $0.001 \pm 0.000$ ) ng/ml were all statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** H-FABP has a potential value in the evaluation of early myocardial injury in AECOPD patients and it is superior to the traditional indicators such as TNI, CK-MB, CK. H-FABP can use an effective indicator to screen early myocardial damage and to assess the severity of disease in AECOPD patients.

**【Key words】** Pulmonary disease, chronic obstructive; Fatty acid-binding proteins; Myocardial injury

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 病程长、并发症复杂, 当病程发展累及心脏时治疗十分困难, 因而病死率较高<sup>[1]</sup>。急性加重期慢性阻塞性肺疾病 (acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 由于严重缺氧, 往往导致心肺功能破坏严重, 甚至发生右心衰竭等不良事件, 若能及早监测 AECOPD 患者心肌受损则有助临床及时采取干预措施, 有效降低死亡率。心型脂肪酸结合蛋白 (heart-type fatty acid binding protein, H-FABP) 是一种小分子可溶性胞浆蛋白, 存在于心肌组织中, 参与心肌细胞的脂肪酸代谢。近年国内外研究表明, 心肌受到微小损伤时 H-FABP 即可大量释放入血, 在心脏损伤早期检测、特异性等方面优于传统心肌损伤标记物如肌钙蛋白 I (troponin I, TNI)、肌酸激酶及同工酶 (creatin kinase-MB, CK-MB)、肌酸激酶 (creatin kinase, CK) [2-3]。

鉴于 H-FABP 在心肌损伤早期诊断方面的显著优势, 它是否适用于 AECOPD 患者早期心肌损伤的监测? 与传统心肌损伤标记物如 TNI、CK-MB、CK 相比, 其优势如何? 迄今国内外尚少见类似报道。本文对 H-FABP 在 AECOPD 患者早期心肌损伤的临床价值展开研究, 报道如下。

## 对象与方法

### 一、研究对象

收集 2014 年 2~6 月经本院呼吸科确诊的 AECOPD 住院患者共 70 例, AECOPD 诊断参照中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病

诊治指南》(2013 年修订版)<sup>[1]</sup>。所有患者入院后均进行心脏影像、心电图、超声心动图、肺功能及相关实验室检查。其中心电图指标包括顺钟向改变、电轴右偏、肺型 P 波、ST 段改变、T 波改变、心律失常等, 超声心动图特征性指标包括右心室舒张末内径 (RVEDD)、左心室舒张末内径 (LVEDD)、肺动脉收缩压 (PASP); 肺功能重点关注第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、用力肺活量 (FVC)、FEV1/FVC 比值、FEV1 占预计值百分比 (FEV1% 预计值), 并根据 FEV1/FVC、FEV1% 预计值和临床症状对 COPD 严重程度进行分级<sup>[1]</sup>。结合检查结果及询问病史排除并发心脏基础疾病患者 15 例、高血压患者 10 例、糖尿病患者 7 例, 最终入选 38 例 [年龄 ( $66 \pm 11$ ) 岁; 男 32 例, 女 6 例]。收集同期入院的急性期支气管炎患者共 30 例, 所有患者的检查方案同 AECOPD, 根据检查结果排除心电图或超声心动图及心肌酶谱改变者 10 例, 最终入选 20 例 [年龄 ( $63 \pm 8$ ) 岁, 男 15 例, 女 5 例] 作为疾病对照组; 另外, 收集健康体检者 20 例 [年龄 ( $56 \pm 12$ ) 岁, 男 17 例, 女 3 例] 作为健康对照组。

### 二、试剂与仪器

H-FABP 快速检测试剂盒 (胶体金法) 由深圳康生保生物技术有限公司提供。B 型脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、TNI、CK-MB、CK 等指标测定在雅培 ci16200 生化免疫一体机上完成, 血气分析相关试剂、校准品、质控品及 ABL800 血气分析仪均由雷度公司提供。

### 三、方法

1. 标本采集与处理: 所有研究对象均于入院

次日清晨空腹抽取静脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清立即测定。AECOPD 患者入院后按要求采集动脉血立即送检并进行血气分析。

2. 检测方法: H-FABP 采用胶体金法检测, 灵敏度为 7 ng/ml (厂家提供), 大于 7 ng/ml 即为 H-FABP 阳性、反之则为阴性; BNP、TNI、CK-MB 采用 ci16200 生化免疫一体机以化学发光微粒子免疫法检测, CK 以速率法检测。BNP 参考范围 <100 pg/ml、TNI 参考范围 <0.3 ng/ml、CK-MB 参考范围 <6.6 ng/ml、CK 参考范围 38~174 U/L, 以上指标若测定结果大于参考范围上限则判定为阳性, 否则为阴性。所有检测均按试剂说明书进行标准操作。

#### 四、统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数数据用卡方检验; 计量数据为正态分布以均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布数据采用 Mann-Whitney *U* 非参数检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、各组间 H-FABP 定性结果比较

38 例已确诊 AECOPD 组中, 有 31 例 (81.6%) H-FABP 阳性、7 例 (18.4%) H-FABP 阴性; 健康对照组及疾病对照组所有研究对象 H-FABP 皆为阴性。AECOPD 组与两对照组间 H-FABP 阳性率有显著差异 (*P* < 0.05)。

#### 二、AECOPD 患者 H-FABP 阳性、阴性组心电图与超声心动图异常率比较

H-FABP 阳性组心电图异常率和超声心动图提示右心肥大率经卡方检验后, 均显著高于阴性组, 有统计学差异 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 H-FABP 阳性、阴性组心电图与超声心动图异常率比较

组别	心电图异常率 <sup>a</sup>	心动图提示右心肥大率 <sup>b</sup>
H-FABP 阳性	85.7%(24/28)	66.7%(14/21)
H-FABP 阴性	33.3%(2/6)	0%(0/5)
<i>P</i> 值	0.018	0.012

注: <sup>a</sup>: 有效例数 34 例, 包括顺时针向改变, 电轴右偏、肺型 P 波、ST 段改变、T 波改变、心律失常。<sup>b</sup>: 有效例数 26 例, 超声心动图提示肺动脉高压、右心肥大

#### 三、AECOPD 患者 H-FABP 阳性、阴性组间 BNP、TNI、CK-MB、CK 结果比较

将传统心肌损伤指标 TNI、CK-MB、CK 定性结

果分别与 H-FABP 结果两两比较, 结果显示 H-FABP 阳性时, 传统指标阳性率很低 (<5%), H-FABP 阴性时, 传统指标全阴性 (表 2), 而 H-FABP 阳性组 BNP 水平及 TNI 基线水平显著高于阴性组, 结果有显著性差异 (表 3)。

表 2 H-FABP 与传统心肌损伤标记物定性结果比较 (例)

H-FABP	TNI		CK-MB		CK		合计
	+	-	+	-	+	-	
+	0	31	0	31	1	30	31
-	0	7	0	7	0	7	7
合计	0	38	0	38	1	37	38

表 3 H-FABP 阳性、阴性组间 BNP 定量以及 TNI 基线水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNI (ng/ml)	BNP (pg/ml)
H-FABP 阳性组	31	0.015±0.024	275.7±283.6
H-FABP 阴性组	7	0.001±0.000	35.1±28.8
<i>Z</i> 值		-3.01	-3.03
<i>P</i> 值		0.003	0.002

#### 四、AECOPD 患者 H-FABP 阳性、阴性组间肺功能相关指标结果比较

在反映肺功能的指标中, H-FABP 阳性组 FEV1/FVC、FEV1% 预计值要显著低于 H-FABP 阴性组, 有显著差异 (*P* = 0.003; *P* = 0.010), 但 PO<sub>2</sub>、PCO<sub>2</sub> 在两组间没有显著差异 (表 4)。

表 4 H-FABP 阳性与阴性组间的肺功能指标差异分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FEV1/FVC (%)	FEV1% 预计值 (%)	PO <sub>2</sub> (mmHg)	PCO <sub>2</sub> (mmHg)
H-FABP 阳性组	31	37.5±10.9	35.4±19.7	72.4±13.1	57.4±17.2
H-FABP 阴性组	7	60.3±7.6	70.0±11.8	64.3±13.0	43.8±14.2
<i>t</i> 值		-3.42	-2.90	1.37	1.79
<i>P</i> 值		0.003	0.010	0.181	0.085

#### 五、AECOPD 严重程度分级分析

根据中华呼吸协会提出的分级标准, 即依据 FEV1/FVC、FEV1/预计值对研究的 38 例患者 (有效分级 19 例) 进行疾病分级, 分为 I、II 级 (5 例), III、IV 级 (14 例)。分析 H-FABP 结果与疾病分级时, 发现 COPD III、IV 级 H-FABP 阳性率为 100%, 远高于 COPD I、II 级, 而其 H-FABP 阴性率远低于 COPD I、II 级 (表 5)。

### 讨 论

COPD 患者不同程度的低氧、CO<sub>2</sub> 潴留, 酸碱

表5 AECOPD I、II级与III、IV级间 H-FABP 阳性、阴性率比较

组别	H-FABP	
	阳性率	阴性率
COPD I、II级	40%(2/5)	60%(3/5)
COPD III、IV级	100%(14/14)	0(0/14)
P值	0.01	0.01

平衡紊乱,造成心肌不同程度的损伤,急性期病情加重,心肺损伤严重<sup>[4]</sup>。因此,在 COPD 的急性期早期、准确监测心肌损伤具有十分重要的临床诊断价值。H-FABP 在心肌细胞中含量丰富,是心肌损伤早期高度灵敏、特异性诊断指标<sup>[5-6]</sup>。本研究分别对 AECOPD 住院患者及两对照组人群分别进行 H-FABP 检测,结果发现正常对照组和疾病对照组均全为 H-FABP 阴性,而 AECOPD 住院患者有较高比例的 H-FABP 阳性患者,阳性率高达 81.6%。在此基础上,我们进一步将 AECOPD 患者分为 H-FABP 阳性组和阴性组,比较分析其心电图、超声心动图及肺功能的变化情况。结果显示, H-FABP 阳性组心电图及超声心动图异常率都要显著高于阴性组,表明 H-FABP 水平升高提示心肌缺血或受损,并与心电图及超声心动图结果具有很好的一致性。另一方面,本研究还发现 AECOPD 患者 H-FABP 阳性组 FEV1/FVC、FEV1% 预测值均显著低于阴性组,表明 AECOPD 患者心肌损伤往往合并肺通气障碍、肺功能受损;血气分析结果显示 H-FABP 阳性组 PO<sub>2</sub> 略高于阴性组但无统计差异,可能与患者接受吸氧治疗有关。对 COPD 患者进行严重程度分级后发现, I、II 级患者 H-FABP 阳性率达 40%,而 III、IV 级达到 100%,有显著差异 ( $P < 0.05$ ),进一步证实 H-FABP 与 AECOPD 患者心肺损伤有良好关联,表明 H-FABP 适用于 AECOPD 患者病情评估。

为了进一步评价 H-FABP 在 AECOPD 心肌损伤中的临床价值,我们将其与目前临床上常用的传统型心肌标记物相比较。结果显示 H-FABP 阳性

组 BNP 水平以及 TNI 基线水平均显著高于阴性组 ( $P < 0.05$ ),然而 TNI、CK-MB、CK 等指标几乎不能分辨 AECOPD 患者心肌是否损伤,其诊断阳性率极低 ( $< 5%$ ),这可能与上述指标在 AECOPD 心肌损伤早期低表达或检测窗口期较短相关。以上结果结合国外研究资料充分表明, AECOPD 患者不仅存在不同程度心肌损伤,其心功能也在一定程度上受到损害,传统标记物 BNP、TNI、CK-MB、CK 等对 AECOPD 早期的心肌损伤的监测价值十分有限, H-FABP 是较传统标记物更早期、更灵敏的心肌损伤监测指标。

总之, H-FABP 与 COPD 急性期患者心肺损伤关联,可作为病情风险评估指标。在 AECOPD 患者心肌损伤早期筛查方面优于传统心肌指标如 TNI、CK-MB、CK,可以作为 COPD 患者早期筛查心肌损伤、评估病情严重程度的灵敏指标。鉴于本研究中 AECOPD 病例数有限,因此, H-FABP 对于 AECOPD 患者更广泛的临床价值还有待继续探讨。

#### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 6(2): 1001-0939.
- [2] 顾承东, 支力大, 王海峰, 等. 心脏型脂肪酸结合蛋白在诊断早期急性非 ST 段抬高心肌梗死中的临床应用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2010, 5(6): 515-517.
- [3] Li CJ, Li JQ, Liang XF, et al. Point-of-care test of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2010, 31(3): 307-312.
- [4] 曹典象, 何仁忠. 不同程度 COPD 患者 NT-proBNP 临床检验意义与 PH、PCO<sub>2</sub> 相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(5): 149-151.
- [5] Colli A, Josa M, Pomar JL, et al. Heart fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial infarction: Where do we stand today[J]. Cardiology, 2007, 108(1): 4-10.
- [6] Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P, et al. Heart fatty acid binding protein (H-FABP) as a diagnostic biomarker in patients with acute coronary syndrome[J]. Heart Lung Circ, 2010, 19(11): 660-664.

(收稿日期: 2014-07-28)

(本文编辑: 戚红丹)