

心肌损伤标志物即时检测技术的应用进展

周梦渊

【摘要】 快速检测心肌损伤标志物可以为急性心肌梗死诊断提供重要依据。该文主要对纸基类检测、生物传感器、微流控芯片技术和可穿戴设备等即时检测技术在检测心肌损伤标志物中的应用作一介绍。

【关键词】 急性心肌梗死; 心肌损伤标志物; 即时检测技术

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.01.006

即时检测 (POCT) 技术可以在患者身边进行检测并且即时得到结果, 具有快速、简单、方便的优点, 能够快速检测心肌损伤标志物, 在急救时对急性心肌梗死 (AMI) 做出及时有效的鉴别诊断^[1-5]。目前应用于 POCT 的技术主要为纸基类检测 (PADs)^[6-7]、微流控芯片技术^[8-9]、生物传感器^[10-11]和可穿戴设备^[8,12]等。这些技术不受检测环境的限制, 不需对样本进行前处理, 操作简单, 报告时间快, 在检测心肌损伤标志物时发挥出很大的优势。

1 纸基类心肌标志物检测

PADs 是心肌损伤标志物即时检测的常用方法^[7,13]。PADs 主要是利用纸张和多孔膜, 将试剂储存在纸膜上, 不用通过外部设备控制液体的流动, 通过酶、抗体等试剂检测液体中的不同成分, 再在相应条带显色或者发出特殊信号, 从而反映检测物的浓度^[14]。Ren 等^[15]建立的基于胶体金快速测定人血液中心脏型脂肪酸结合蛋白 (H-FABP) 的方法, 就是以硝酸纤维素膜做固相载体, 在硝酸纤维素膜上固定抗 H-FABP 抗体为测试区, 山羊抗小鼠 IgG 为质控区, 试剂区吸附干燥化的胶体金标记的小鼠抗 H-FABP IgG 抗体。在反应结束时同时在反应条带和质控条带呈紫红色即为阳性, 这主要是对 H-FABP 进行定性检测, 也可以通过配套仪器做半定量分析。此方法能在 5 min 内对结果进行判读, 检测下限为 1 ng/mL。Khachornsakkul 等^[6]利用基于距离的非免疫分析纸基分析仪 (dPADs) 准确测

量全血样品中的心肌肌钙蛋白 I (cTnI)。该纸基分析仪构造分 3 个部分: (1) 用止血剂固定的血液分离区, 这不再需要血液分离膜从血液成分分离血浆; (2) 预处理区; (3) 涂有百里香酚蓝的检测区, 可定量测定全血中 cTnI 的水平。该方法仅需 1 滴全血, 即可提供 0.025~2.5 ng/mL 的 cTnI 的线性范围的评估, 检测限低至 0.025 ng/mL。由于 PADs 具有成本低、速度快、操作简单、方便携带等优点, 在心肌损伤标志物的快速检测中有着广泛运用。

2 心肌标志物生物传感器

生物传感器以生物的固定成分如蛋白、DNA 等物质或者生物体本身为敏感材料, 通过各种物理、化学信号转换器捕捉目标物质与敏感材料之间的反应, 将反应程度转化为电信号, 再捕捉电信号分析出待测物质的浓度^[16-17]。生物传感器对于心肌损伤标志物的检测同样具有潜在的巨大优势。Khushaim 等^[18]开发了基于晶体管的生物传感器, 用于快速、灵敏地检测 cTnI。这个基于场效应晶体管的生物传感技术使用氧化铟镓锌作为半导体通道, 与纳米片材料集成以检测 cTnI。用金纳米粒子装饰的多孔氮化碳被用作固态器件。该生物传感器高度灵敏, 实验检测限为 0.006 6 ng/mL, 动态范围为 0.01~1 000 ng/mL。

3 微流控芯片技术

微流控芯片是通过微纳加工技术, 将生物、化学、医学分析过程的样品制备、反应、分离、检测等基本操作单元集成到 1 块芯片上, 实现即时快速检测^[8-9,19]。利用微流控芯片具有的高通量分析的特点, 可以通过使用不同的标记物, 对多种心肌

标志物同步检测,进一步地减少试剂成本和实验时间。Shen 等^[19]提出多通道数字微流体(DMF)热控制芯片,该芯片基于夹心的免疫测定策略,测定 3 种心肌标志物(肌红蛋白、肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白)。DMF 热控制芯片背面集成了微型温度控制模块,满足免疫分析的温度要求。使用该 DMF 热控制芯片,样品和试剂消耗量减少到几微升,显著减少了试剂消耗和样品依赖性,并且可以实现生物标志物的自动和多通道检测。陈桂芳等^[20]通过使用荧光免疫微流控芯片测定对 AMI 进行诊断,其诊断阳性率与冠状动脉造影诊断“金标准”一致。由此可见,理想的微流控芯片 POCT 具有高准确度和精密度、较短的分析时间、简单的操作设备、低廉的价格、联合检测的优势。

4 可穿戴设备

随着传感器、芯片、通信、移动互联网等技术的成熟,可穿戴便携式设备在健康医疗领域表现出强大的应用潜力,在 AMI 监测上也具有很大的应用前景^[8,12,21-22]。可穿戴设备是应用穿戴式技术时刻监测人体指标变化,其中最常见的例子是血糖检测,结合了外部智能信号收集、处理芯片和智能手机,以电化学分析检测为基础对血糖进行快速定量的测定,可以在智能手机上自动保存数据并显示结果,操作更加简单快速^[23-25]。目前可穿戴设备大多关注于监测心电图变化,尚不能实现心肌标志物检测。

参 考 文 献

- [1] Sachdeva S, Davis RW, Saha AK. Microfluidic point-of-care testing: commercial landscape and future directions[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8:602659.
- [2] Males RG, Stephenson J, Harris P. Cardiac markers and point-of-care testing: a perfect fit[J]. Crit Care Nurs Q, 2001, 24(1):54-61.
- [3] Saviñon-Flores AI, Saviñon-Flores F, Trejo G, et al. A review of cardiac troponin I detection by surface enhanced Raman spectroscopy: under the spotlight of point-of-care testing[J]. Front Chem, 2022, 10:1017305.
- [4] Yang Z, Min Zhou D. Cardiac markers and their point-of-care testing for diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Clin Biochem, 2006, 39(8):771-780.
- [5] Regan B, O'Kennedy R, Collins D. Advances in point-of-care testing for cardiovascular diseases[J]. Adv Clin Chem, 2021, 104:1-70.
- [6] Khachornsakkul K, Dungchai W. Rapid distance-based cardiac troponin quantification using paper analytical devices for the screening and the follow-up of acute myocardial infarction, using a single drop of human whole blood[J]. ACS Sens, 2021, 6(3):1339-1347.
- [7] Vasantham S, Alhans R, Singhal C, et al. Paper based point of care immunosensor for the impedimetric detection of cardiac troponin I biomarker[J]. Biomed Microdevices, 2019, 22(1):6.
- [8] Hu J, Cui XY, Gong Y, et al. Portable microfluidic and smartphone-based devices for monitoring of cardiovascular diseases at the point of care[J]. Biotechnol Adv, 2016, 34(3):305-320.
- [9] 苏文涛, 冯可, 秦建华. 微流控芯片在心肌标志物检测中的研究进展[J]. 分析化学, 2015, 43(10):1490-1498.
- [10] Azzouz A, Hejji L, Sonne C, et al. Nanomaterial-based aptasensors as an efficient substitute for cardiovascular disease diagnosis: future of smart biosensors[J]. Biosens Bioelectron, 2021, 193:113617.
- [11] Nezami A, Dehghani S, Nosrati R, et al. Nanomaterial-based biosensors and immunosensors for quantitative determination of cardiac troponins[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 159:425-436.
- [12] 高晨曦, 陈清勇. 可穿戴设备用于心房颤动筛查的有效性系统评价[J]. 中华全科医学, 2022, 20(7):1230-1234.
- [13] Suntornsuk W, Suntornsuk L. Recent applications of paper-based point-of-care devices for biomarker detection[J]. Electrophoresis, 2020, 41(5/6):287-305.
- [14] Colozza N, Caratelli V, Moscone D, et al. Origami paper-based electrochemical (Bio)sensors: state of the art and perspective[J]. Biosensors (Basel), 2021, 11(9):328.
- [15] Ren YG, Liu MC, Ji MZ, et al. Rapid detection of human heart-type fatty acid-binding protein in human plasma and blood using a colloidal gold-based lateral flow immunoassay[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5):1238.
- [16] 廖佳敏, 杨华, 孙鹏宇, 等. 生物传感器发展研究综述[J]. 中国高科技, 2022, (12):118-120.
- [17] 潘宇祥. 生物传感器的研究进展综述[J]. 生物技术世界, 2014, (3):127.
- [18] Khushaim W, Vijjapu MT, Yuvaraja S, et al. Graphitic carbon nitride and IGZO Bio-FET for rapid diagnosis of myocardial infarction[J]. Biosensors (Basel), 2022, 12(10):836.
- [19] Shen JN, Zhang LY, Yuan JJ, et al. Digital microfluidic thermal control chip-based multichannel immunosensor for noninvasively detecting acute myocardial infarction[J]. Anal Chem, 2021, 93(45):15033-15041.
- [20] 陈桂芳, 楚华星, 邢喆, 等. 荧光免疫微流定量检测急性心肌梗死三联的性能及诊断效果评价[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(5):596-599.
- [21] Bayoumy K, Gaber M, Elshafeey A, et al. Smart wearable devices in cardiovascular care: where we are and how to move forward[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(8):581-599.
- [22] Hong YJ, Jeong H, Cho KW, et al. Wearable and implantable devices for cardiovascular healthcare: from monitoring to therapy based on flexible and stretchable electronics[J]. Adv Funct Mater, 2019, 29(19):1808247.
- [23] Cai S, Xu XJ, Yang W, et al. Materials and designs for wearable photodetectors[J]. Adv Mater, 2019, 31(18):e1808138.

- results of 4 phase III trials[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(3):689-699.
- [25] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2020, 382(3):244-255.
- [26] Tokgozoglul, Orringer C, Ginsberg HN, et al. The year in cardiovascular medicine 2021: dyslipidaemia[J]. Eur Heart J, 2022, 43(8):807-817.
- [27] Hardy J, Niman S, Goldfaden RF, et al. A review of the clinical pharmacology of pelacarsen: a lipoprotein(a)-lowering agent[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2022, 22(1):47-54.
- [28] HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(13):1217-1227.
- [29] Ueland T, Kleaveland O, Michelsen AE, et al. Serum lipoprotein(a) is not modified by interleukin-6 receptor antagonism or associated with inflammation in non-ST-elevation myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2019, 274:348-350.
- [30] Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study[J]. Lancet, 2013, 381(9860):40-46.
- [31] Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Stefanutti C, et al. Supplementation with coenzyme Q10 reduces plasma lipoprotein(a) concentrations but not other lipid indices: a systematic review and meta-analysis[J]. Pharmacol Res, 2016, 105:198-209.
- [32] Eraikhuemen N, Lazaridis D, Dutton MT. Emerging pharmacotherapy to reduce elevated lipoprotein(a) plasma levels[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2021, 21(3):255-265.
- (收稿:2023-04-13 修回:2023-09-26)
(本文编辑:丁媛媛)

~~~~~  
(上接第 20 页)

- [24] Dunn J, Runge R, Snyder M. Wearables and the medical revolution[J]. Per Med, 2018, 15(5):429-448.
- [25] Gao Y, Li H, Luo Y. An empirical study of wearable technology acceptance in healthcare[J]. Ind Manage Data Syst, 2015, 115(9):1704-1723.
- (收稿:2023-04-17 修回:2023-09-18)  
(本文编辑:丁媛媛)
- ~~~~~

节能减排 低碳出行

