

高敏心肌肌钙蛋白检测在急性冠脉综合征诊断及预后评估中的意义

罗悦晨 李玉明 周欣

作者单位:300162 天津市,武警医学院附属医院心血管病研究所

通讯作者:李玉明, E-mail: cardiola@gmail.com

心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)在急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的诊断和危险分层等方面具有重要作用。2007年由ESC/ACCF/AHA/WHF联合工作组发布的有关急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)定义中进一步强调了cTn在诊断中的作用,明确了cTn是AMI的主要诊断指标。同时规定应以cTn健康人群分布的第99分位数作为判断其是否增高的界限,并要求cTn检测在参考范围上限值(第99分位数)的变异系数(coefficient of variation, CV)不超过10%($CV \leq 10\%$)^[1]。

肌钙蛋白(troponin, Tn)是在横纹肌中起收缩作用的蛋白质,有三个亚基:TnC、TnI、TnT。TnC相对分子质量为 18×10^3 ,是Tn的 Ca^{2+} 结合亚基。骨骼肌和心肌中具有相同的TnC。TnI相对分子质量为 21×10^3 ,对肌动蛋白进行负性调节。其有3种亚型:快骨骼肌亚型、慢骨骼肌亚型和心肌亚型,这3种TnI亚型分别源于3种不同的基因。心肌亚型相对两种骨骼肌亚型约有40%的不同源性,其氨基末端比慢骨骼肌亚型多31个氨基酸残基。TnT相对分子质量为 37×10^3 ,也有3种亚型:快骨骼肌亚型、慢骨骼肌亚型和心肌亚型。他们的表达也分别受不同基因的调控。

目前由不同厂家生产的cTn检测系统有几十种,都是通过免疫的方法用抗体结合不同的抗体识别位点来进行检测。新近出现的具有高敏感性的心肌肌钙蛋白(highly sensitive cTn, hs-cTn)检测方法受到人们的广泛关注,检测原理和传统方法相同。已有检测系统有:Beckman Coulter Access hs-cTnI, Roche Elecsys hs-cTnT, Nanosphere hs-cTnI, Singulex hs-cTnI等。它们不仅有更低的检测下限(limit of detection, LoD),也符合 $CV \leq 10\%$ 的要求。2010年欧洲心脏协会总结了cTn检测的注意事项并强调了hs-cTn检测对ACS诊断及预后判断的意义^[2]。

目前认为hs-cTn检测方法的优点主要有:(1)更高的敏感性。hs-cTn检测水平是pg/ml,而传统的是ng/ml,提高了检测的敏感性。利用传统的检测方法,只能检测到健康人群中

约0.7%的人cTnT为阳性^[3]。以往的心肌坏死标志物检查只能筛查出30%~40%的非ST段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者,不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)患者的心肌坏死标志物则完全检测不到^[4]。而hs-cTn检测在健康人群中能够检测到cTn值^[5,6],也能检测到运动负荷实验中心肌缺血引起的cTn的变化^[7]。Melanson等^[8]的研究显示,传统的cTn检测方法显示为阴性的患者中,再用hs-cTn检测,约64%的样本呈阳性结果。Melanson等^[9]的研究中,应用TnI-Ultra检测,住院患者TnI阳性率由27.6%上升到40.3%,且增加的12.7%患者的cTn是在低水平范围内($0.05 \mu\text{g/L} \sim 0.10 \mu\text{g/L}$);急症室内检测阳性率由8.4%上升到17.5%。(2)有利于疾病的早期诊断。传统的方法在出现缺血症状后6~12h连续监测,才能诊断是否为AMI,因此有可能延误诊断^[10]。hs-cTn检测能够更早的诊断心肌梗死(myocardial infarction, MI)^[11]。Wilson等^[12]的研究显示,用微量TnI检测,在2h内就能100%检测到NSTEMI患者cTn的变化。在UA患者,用微量TnI检测,在用传统方法检测为阴性的患者中检测阳性率达90%。(3)重复性高:hs-cTn检测的CV均 $\leq 10\%$,提高了检测结果的可信度。

1 影响hs-cTn检测结果的因素

1.1 标本的处理及储存 cTn在血清和血浆中的浓度是不同的^[13],因此样品的选择会影响检测结果。不同的抗凝剂对检测结果影响不同:乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)能够影响cTnI复合物的形成;高剂量的肝素能与cTn结合从而影响检测结果^[14]。Kavsak等^[15]研究显示,用同一种方法分别检测同一患者的血清、加有肝素的血清、加有EDTA的血清其结果是不同的,分别为:9.20 ng/L, 8.00 ng/L, 8.60 ng/L。

1.2 不同检测体系中使用的抗体不同 心肌缺血时cTnT、cTnI发生蛋白水解,导致一系列的翻译后调节,如选择性降解、共价复合物的形成、磷酸化/氧化、N端的乙酰化。因此,患者血中的cTn是一类异质混合物。在人类血液中,cTnI可单

独存在也可与 cTnI 形成复合物, 另有低浓度的 cTnT-cTnI-cTnI 复合物^[5]。cTnT 通常以自由形式存在。cTn 在心肌内的降解程度取决于 MI 发生的时间, 会影响 cTnT 在血液中的形式^[6]。由于血液中 cTn 的形式有多种, 说明书应该指明该类检测系统主要检测的是哪种形式的 cTn。不同检测方法的 LoD、CV、检测仪器、校验器等各异, 难以对不同的研究结果进行比较^[2]。

1.3 参考范围及截点值的选择 研究^[17]显示, 个体 cTnI 变化低(10%), 个体间的变化大约是 60%。cTn 水平与性别无关, 第 99 分位数与年龄有关, 老年人的 cTn 水平较高^[18]。如果参考人群中年龄或性别极度不平衡, 也会影响参考值^[5]。另外百分位值易受到极端值的影响。Venge 等^[18]的研究中, 第 99 分位数及第 97.5 分位数的值分别是 0.064 $\mu\text{g/L}$ 及 0.029 $\mu\text{g/L}$, 但都与均数相差较远。因此研究者运用离群算法剔除了所有高于四分位三倍的值之后, 第 99 分位数及第 97.5 分位数分别是 0.022 $\mu\text{g/L}$ 及 0.012 $\mu\text{g/L}$, 并确定区分健康和疾病人群的临床值是 0.0064 $\mu\text{g/L}$, 小于 60 岁的健康人群 cTn 平均水平是 0.0032 $\mu\text{g/L}$ 。我国健康人群心脏标志物水平与欧美人群水平相比存在着一定差异, 应建立适合于我国人群的判断标准^[19]。

1.4 其它干扰因素 由于异嗜性抗体或自身抗体能够模拟 cTn 与抗体结合, 影响检测结果, 尤其是在 cTn 低浓度时容易造成假阴性的结果^[20], 因此, 一般的检测试剂里都含有封闭抗体以减少干扰。而当发生黄疸、溶血时封闭效果减弱, 从而影响检测结果。例如: 溶血会使得 cTnT 值降低, cTnI 检测结果升高^[21]。

2 hs-cTn 检测结果的分析

2.1 明确引起 cTn 升高的病因 cTn 的升高是心肌损伤的标志之一, 但是需要结合临床症状及进一步的检查才能明确引起 cTn 升高的病因。例如, MI 最新的定义是心肌标志物的升高和(或)下降(最好是 cTnT/cTnI), 至少有一个指标高于正常人群分布的第 99 分位数, 同时有临床、心电图、影像学指标, 只有确定心肌损伤是由急性心肌缺血引起时, 才能诊断为 MI^[1]。缺血的指征有: 心电图显示有新的缺血、病理性 Q 波、室壁运动异常的影像学证据。当 cTn 升高而缺乏心肌缺血的证据时, 应进行其他的检查。肌酸激酶同工酶(creatin kinase-MB, CK-MB) 曾经是诊断 MI 的重要标准之一。Thygesen 等^[1]认为在诊断患者是否有 ACS 时, 如果 cTn 正常, 而 CK-MB 升高, 可以认为 CK-MB 是假阳性结果。如果 CK-MB 或 cTn 在再次出现缺血症状后升高幅度大于 20% 则提示 MI 的再次发生。

2.2 多次检测的必要性 由于患者所陈述的症状出现时间不一定准确, 应在入院及入院后 6-9 h 进行 cTn 检测。患者有典型的临床症状但 cTn 是阴性时, 必须在 12-24 h 再次检测。

也有推荐进行每隔 3-6 h 的连续检测^[2]。

2.3 关于是否只有在发生不可逆损伤时才能释放出 cTn 的争议 心肌细胞胞质中存在微量的 cTn, 理论上在未发生坏死时也能释放出来, 但没有组织学的证据支持这一推测^[2]。最近的研究^[15]显示, 将新生老鼠的心肌细胞暴露于毒性代谢抑制剂下, 只有当心肌细胞发生不可逆的损害时, 才会释放出完整的及降解的 cTnI 和 cTnT, 但另一些研究者持不同的观点。

2.4 hs-cTn 检测在 ACS 诊断及预后评估中具有重要的作用 cTnI 及 cTnT 的变化是判断 ACS 患者是否有心肌坏死的指标。大部分稳定的冠状动脉疾病的患者(左心功能尚可)血清中 cTnT 的水平很低。虽然传统的方法检测不到, 但 hs-cTn 检测却能检测到。在稳定型冠状动脉疾病中 cTnT 的变化与心血管事件的死亡率及心衰相关, 而与 AMI 无关。在由于斑块破裂或冠脉内血栓引起的急性心血管事件中, cTnT 是一重要的生物标志物^[22]。有胸痛或 NSTEMI 的患者, 即使 cTn 的水平低于 MI 诊断的截点值, 如若其升高也提示临床预后不良^[23]。当采用 MI 溶栓疗法风险评估标化之后, cTnI $\geq 0.04 \mu\text{g/L}$ 的患者发生死亡或 MI 的危险是 cTnI 阴性患者的 3 倍(6.1% 和 2.0%, $P < 0.001$)。因此认为 cTnI 低水平的升高(0.04 $\mu\text{g/L}$ ~1 $\mu\text{g/L}$)与死亡或 MI 发生高度相关, 其浓度的峰值与梗死的面积有密切关系^[24, 25]。近期发生 ACS 的男性若 cTn > 0.01 $\mu\text{g/L}$, 其病死率明显增高^[26]。Heeschen、Lindahl 等的研究^[27, 28]显示 cTn 升高的患者其发生再梗死或死亡的概率是未升高者的 4 倍。cTn 检测也在 ACS 患者疗效的判断中发挥重要的作用。研究^[29]提示, cTn 升高的 NSTEMI 患者若行积极的介入治疗能取得良好的效果。

其他引起 cTn 升高的生理、病理状态包括: 健康的 60 岁以上人群的 cTn 常有升高^[30]。cTnI 的变化能够反映动脉粥样硬化及左心室肥厚的程度^[31]。急性和(或)终末期肾衰的患者会出现 cTn 的升高, 尤其是 cTnT^[32]。在运动负荷试验中, cTnI 的升高与缺血的严重程度呈正相关^[7]。高血压及低血压(低容量性休克或高血压危象)时 cTn 也可增高^[33]。在肺动脉高压或其他肺部疾病、败血症、肝硬化、糖尿病、心肺复苏、癫痫持续状态等时 cTn 可增高^[2]。

综上, hs-cTn 检测在心肌急性损伤的诊断和预后评估中均具有重要意义, 尤其是当其他血清学标志物和心电图尚未出现明显变化时, 对 ACS 早期引起心肌微损伤的诊断具有重要的临床实践价值。此外, 鉴于其高敏感性的特点, 对于其他可引起 cTn 低水平增高的疾病状态, 需要在鉴别诊断中予以注意。今后, hs-cTn 对于多种可引起 cTn 增高的疾病, 尤其是其动态变化谱的研究, 对于理解心肌损伤的病理生理学特点和预后诊断价值具有积极的意义。

3 参考文献

- 1 Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007, 28: 2525–2538.
- 2 Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2197–2204.
- 3 Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*, 2006, 113: 1958–1965.
- 4 Selker HP, Zaleski RJ, Antman EM, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: a report from a National Heart Attack Alert Program Working Group. *Ann Emerg Med*, 1997, 29: 13–87.
- 5 Venge P, Johnston N, Lindahl B, et al. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1165–1172.
- 6 Kavsak PA, MacRae AR, Yerna MJ, et al. Analytic and clinical utility of a next-generation, highly sensitive cardiac troponin I assay for early detection of myocardial injury. *Clin Chem*, 2009, 55: 573–577.
- 7 Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J*, 2009, 30: 162–169.
- 8 Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol*, 2007, 128: 282–286.
- 9 Melanson SE, Conrad MJ, Mosammaparast N, et al. Implementation of a highly sensitive cardiac troponin I assay: test volumes, positivity rates and interpretation of results. *Clin Chim Acta*, 2008, 395: 57–61.
- 10 Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*, 2007, 116: 148–304.
- 11 Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*, 2009, 361: 858–867.
- 12 Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, et al. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J*, 2009, 158: 386–391.
- 13 Uettwiller-Geiger D, Wu AH, Apple FS, et al. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. *Clin Chem*, 2002, 48: 869–876.
- 14 Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, et al. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin Chem*, 2000, 46: 817–821.
- 15 Hessel MH, Michielsen EC, Atsma DE, et al. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol*, 2008, 85: 90–95.
- 16 Labugger R, Organ L, Collier C, et al. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000, 102: 1221–1226.
- 17 Wu AH, Lu QA, Todd J, et al. Short and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem*, 2009, 55: 52–58.
- 18 Venge P, Johnston N, Lagerqvist B, et al. Clinical and analytical performance of the liaison cardiac troponin I assay in unstable coronary artery disease, and the impact of age on the definition of reference limits. A FRISC-II substudy. *Clin Chem*, 2003, 49: 880–886.
- 19 潘柏申. 心肌肌钙蛋白测定在临床应用中的一些问题. *中华心血管病杂志*, 2008, 36: 870–871.
- 20 Eriksson S, Ilva T, Becker C, et al. Comparison of cardiac troponin I immunoassays variably affected by circulating autoantibodies. *Clin Chem*, 2005, 51: 848–855.
- 21 Snyder JA, Rogers MW, King MS, et al. The impact of hemolysis on Ortho-Clinical Diagnostic's ECI and Roche's elecsys immunoassay systems. *Clin Chim Acta*, 2004, 348: 181–187.
- 22 Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2538–2547.
- 23 Kontos MC, Shah R, Fritz LM, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 958–965.
- 24 Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 2118–2124.
- 25 Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, et al. Single-point cardiac troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. *Clin Chem*, 2002, 48:

- 1432-1436.
- 26 Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, et al. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation*, 2007, 116: 1907-1914.
- 27 Heesch C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 1535-1542.
- 28 Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1139-1147.
- 29 Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1403-1415.
- 30 Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, et al. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem*, 2009, 55: 85-92.
- 31 Eggers KM, Lind L, Ahlstrom H, et al. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J*, 2008, 29: 2252-2258.
- 32 Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*, 2002, 106: 2941-2945.
- 33 Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ*, 2005, 173: 1191-1202.

(收稿日期: 2010-01-25)

(本文编辑: 李蕊)

2010 年全国细菌耐药专题学术会议

尊敬的各位同仁:

抗菌药物是我国临床应用最为广泛的一类药物,合理使用可以治疗疾病,为人类健康事业服务,不合理使用,尤其是抗菌药物滥用将导致大量与药物相关的不良反应发生,产生药源性疾病,威胁患者生命安全,同时还将导致细菌产生耐药性和耐药菌感染流行的严重后果,使临床治疗更为困难。

为了延缓细菌耐药的产生,指导抗生素的合理应用,北京大学临床药理研究所定于 2010 年 6 月 11-12 日在北京唯实国际交流中心举办 2010 年全国细菌耐药专题学术会议,同时举办每年一届的卫生部细菌监测网工作会议,将邀请著名专家和学者做精彩的报告,就细菌耐药基础与临床研究进行深入探讨和交流,细菌耐药监测网工作会议上将对 2009 年的细菌耐药监测结果进行总结,并部署 2010 年度细菌耐药监测工作。

届时将有来自全国 31 个省、市、自治区中 148 家细菌耐

药监测网的成员单位的耐药监测项目负责人参加此次会议,更有呼吸、重症医学、感染科等相关临床人员与会,预计参会人数约 350 人。

本次会议不仅是一场盛大的细菌耐药监测与临床专题学术会议,也给基础研究工作者与临床人员提供了一个良好的沟通平台,大会组委会欢迎致力于基础研究、临床等相关人员踊跃参加本次会议。

举办地点:北京唯实国际交流中心

联系人:罗福银

会议日期:2010-6-11 至 2010-6-12

电话:010-88597680

传真:010-88597578

E-mail: zsq@bjxieke.com

(上接第 28 页)

CD20cy and CD45RO immunoexpression in early rheumatoid arthritis synovium. *Rom J Morphol Embryol*, 2010, 51: 49-54.

14 赵莉莉,王瑞琳,魏典,等. MMP-9 和 TIMP-1 在类风湿性关节炎发病机制中作用的探讨. *实用检验医师杂志*, 2009, 1: 16-20.

(收稿日期: 2010-02-24)

(本文编辑: 杨军)