

动态监测超敏肌钙蛋白 T 对急性心肌梗死的诊断价值

马小龙 刘春燕 王丰

作者单位: 665000 云南普洱, 普洱市人民医院检验科

通讯作者: 马小龙, Email: 13141596@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.04.003

【摘要】 目的 探讨动态监测超敏肌钙蛋白 T (hs-cTnT) 对急性心肌梗死 (AMI) 的早期诊断价值。方法 选取 2016 年 5 月—2017 年 5 月在普洱市人民医院急诊科就诊的 253 例急性胸痛、胸闷、心前区不适患者作为研究对象, 根据疾病类型的不同将患者分为 AMI 组 [包括 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 组和非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 组]、其他疾病组。即刻检测 hs-cTnT 和 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP), 动态监测患者 3、6 h 的 hs-cTnT, 分析不同疾病组之间 hs-cTnT 0、3、6 h 的变化程度, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC), 评估 hs-cTnT 结果变化对 AMI 的早期诊断价值。**结果** 所有患者的 hs-cTnT 均高于健康人群第 99 百分位值 (14 ng/L)。3 组间的即刻 hs-cTnT 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); STEMI 组和 NSTEMI 组的 3、6 h hs-cTnT 较其他疾病组均明显升高 [3 h (ng/L): 317.5 ± 11.8 , 239.5 ± 14.1 比 113.0 ± 4.7 , 6 h (ng/L): 1701.2 ± 49.4 , 874.3 ± 30.6 比 109.5 ± 4.0], NT-proBNP 较其他疾病组明显降低 (ng/L: 37.8 ± 1.4 , 51.5 ± 1.7 比 131.7 ± 4.7 , $P < 0.05$); 其余各指标比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。预设基线 14 ng/L, 以 63 ng/L 作为截断值诊断 AMI 的敏感度、特异度分别为 84.3%、73.6%。**结论** 动态监测 hs-cTnT 有助于 AMI 的早期诊断, 其中对 NSTEMI 的诊断尤为重要, 以 hs-cTnT 为 63 ng/L 作为诊断界值为宜。

【关键词】 超敏肌钙蛋白 T; 急性心肌梗死; 动态监测; 诊断价值

Diagnostic value of dynamic monitoring high sensitivity cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction

Ma Xiaolong, Liu Chunyan, Wang Feng. Department of Laboratory Medicine, Puer People's Hospital, Puer 665000, Yunnan, China

Corresponding author: Ma Xiaolong, Email: 13141596@qq.com

【Abstract】 Objective To study the value of dynamic monitoring high sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) levels in the early diagnosis of patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Two hundred and three patients with chest pain, chest distress and un-comfortableness at pre-cardiac area admitted to the Emergency Department in Puer People's Hospital from May 2016 to May 2017 were selected as the research objects. According to difference in disease types, the patients were divided into two groups: AMI group [including 2 subgroups: ST elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI)] and other disease group. The levels of hs-cTnT and NT-proBNP were measured immediately, and dynamic measurements of hs-cTnT at 3 h and 6 h were carried out later. The degrees of changes in levels of hs-cTnT at 0, 3, 6 h between different disease groups were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the hs-cTnT level changes in the early diagnostic value of AMI. **Results** All the levels of hs-cTnT in patients were higher than the 99th percentile (14 ng/L) of the healthy persons. There were no statistically significant differences among the three groups in comparisons of immediate measurements in hs-cTnT levels (all $P > 0.05$); the hs-cTnT levels of STEMI and NSTEMI groups at 3 h, 6 h were significantly higher than those in other disease groups [3 h (ng/L): 317.5 ± 11.8 , 239.5 ± 14.1 vs. 113.0 ± 4.7 , 6 h (ng/L): 1701.2 ± 49.4 , 874.3 ± 30.6 vs. 109.5 ± 4.0], NT-proBNP was significantly lower than those in other disease groups (ng/L: 37.8 ± 1.4 , 51.5 ± 1.7 vs. 131.7 ± 4.7 , $P < 0.05$); compared with other disease group, the levels of NT-proBNP in STEMI and NSTEMI groups were obviously decreased (ng/L: 37.8 ± 1.4 , 51.5 ± 1.7 vs. 131.7 ± 4.7 , $P < 0.05$); the comparisons of other indexes were of no statistical significant differences (all $P > 0.05$). When the preset base line was 14 ng/L and 63 ng/L was taken as the cut-off value of hs-cTnT for

the diagnosis of AMI, the sensitivities and specificities were 84.3%, 73.6% respectively. **Conclusion** Dynamic monitoring the level of hs-cTnT can improve accuracy of early diagnosis of AMI, particularly important for the diagnosis of NSTEMI, and 63 ng/L of hs-cTnT set as cut-off value for diagnosis of AMI was appropriate.

【Key words】 High sensitivity cardiac troponin T; Acute Myocardial infarction; Dynamic monitoring; Diagnostic value

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的发病率和致死、致残率均较高,早期识别和早期治疗能明显降低病死率,改善远期预后。超敏心肌肌钙蛋白 T (high sensitive cardiac troponin T, hs-cTnT) 的敏感度远高于常规肌钙蛋白,目前已在国内各医疗机构广泛使用,受到临床医生的青睐。但由于临床应用 hs-cTnT 检测的时间不长,心内科、急诊科和其他科室医生如何在临床实践中应用 hs-cTnT 目前仍存有许多疑问。而在敏感度增高的同时,诊断急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的特异度却随之下降。2000 年和 2007 年,美国心脏病学院 (American College of Cardiology, ACC)、欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC)、美国心脏病基金会 (American College of Cardiology Foundation, ACCF)、美国心脏协会 (American Heart Association, AHA)、世界心脏联盟 (World Heart Federation, WHF) 等国际心脏病学术组织先后对心肌梗死重新定义^[1],建议使用心肌肌钙蛋白 (cTn) 作为 AMI 的主要诊断指标之一,并以 cTn 第 99 百分位值及其动态变化作为主要判断标准。

本研究综合分析 AMI, 并与其他心血管疾病比较,重点观察 cTnT 在各疾病组间的动态变化趋势,并通过绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 建立 cTnT 最佳诊断截点,最大限度地体现 cTnT 在 AMI 早期诊断中的重要性。特别对于胸痛 6 h 内的非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) 患者, cTnT 的变化值对确诊 AMI 起到了决定性作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 5 月—2017 年 5 月在普洱市人民医院急诊科就诊的 253 例患者。

1.1.1 纳入标准 主诉胸痛、胸闷、心前区不适者; ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)、NSTEMI 以及其他心脏疾病 (如心力衰竭、心肌炎、肺栓塞、主动脉夹层、慢性肾脏疾病等) 患者。

1.1.2 排除标准 胸痛等类似症状发作超过 6 h, 患有恶性肿瘤和肾功能不全者^[2]; 经 2 名临床医师根

据心电图、实验室、影像学检查结果并结合患者临床症状独立诊断; AMI 诊断标准符合 2007 年 ESC 和 AHA 诊断标准^[3]。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准 (审批号: 2018-10), 所有患者及家属均知情同意。

1.2 分组 将所有研究对象根据疾病类型的不同分为 AMI 组 (包括 STEMI 组和 NSTEMI 组)、其他疾病组。

1.3 仪器与试剂 采用罗氏 Roche e601 电化学发光免疫分析仪及其配套试剂 (批号: 05092744190) 测定 hs-cTnT。

1.4 研究方法 抽取所有研究对象的静脉血 4 mL, 置于肝素锂抗凝管中, 以 2 500 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm), 分离血浆。对 3 组患者的血液标本进行即刻检测 hs-cTnT 和 N 末端脑钠肽前体 (N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP), 并分别于 3、6 h 后检测 hs-cTnT。

1.5 参考范围 将 533 例健康体检者的检测结果作为参考范围, 上限 (第 99 百分位点) 为 14 ng/L, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 12.7 ~ 24.9 ng/L。变异系数 (CV) $\leq 10\%$ 时, 最低浓度为 13 ng/L。

1.6 质量保证 hs-cTnT 仪器定标后进行 2 个水平室内质控及参加卫生部临检中心室间质评。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$]、百分位数、最大值、最小值表示, 多组间比较采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制 ROC 曲线, 计算 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 以及敏感度、特异度等统计学指标。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 253 例急诊患者。其中男性 151 例, 女性 102 例; 年龄 53 (40, 64) 岁。所有患者的性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 不同疾病组间 hs-cTnT 和 NT-proBNP 变化水平 所有患者的 hs-cTnT 均高于健康人群第 99 百分位值 (14 ng/L)。3 组间即刻 hs-cTnT 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)；与其他疾病组比较, STEMI 组与 NSTEMI 组的 3 h 和 6 h hs-cTnT 均明显升高, NT-proBNP 明显降低 (均 $P < 0.05$)；其余各指标比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 253 例患者不同疾病组间 hs-cTnT 和 NT-proBNP 的变化水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 (例) | 即刻 hs-cTnT (ng/L) | 3 h hs-cTnT (ng/L) | 6 h hs-cTnT (ng/L) | NT-proBNP (ng/L) |
|----------|--------|-------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| STEMI 组 | 83 | 107.5 ± 4.2 | 317.5 ± 11.8 ^a | 1 701.2 ± 49.4 ^a | 37.8 ± 1.4 ^a |
| NSTEMI 组 | 76 | 71.6 ± 2.7 | 239.5 ± 14.1 ^a | 874.3 ± 30.6 ^a | 51.5 ± 1.7 ^a |
| 其他疾病组 | 94 | 111.3 ± 5.0 | 113.0 ± 4.7 | 109.5 ± 4.0 | 131.7 ± 4.7 |

注：与其他疾病组比较, ^a $P < 0.05$

2.3 ROC 曲线分析 hs-cTnT 诊断 AMI 的特异度和敏感度, 见表 2。随截断值的升高, 敏感度逐渐降低, 特异度逐渐升高。以参考人群第 99 百分位值作为截断值, 诊断 AMI 的敏感度达 100%, 特异度仅 46.2%, 早期明确心肌梗死的能力不足。以 63 ng/L 作为截断值诊断 AMI, AUC 最大, 敏感度为 84.3%, 特异度为 73.6。见图 1。

表 2 hs-cTnT 不同截断值对 AMI 的诊断能力

| 截断值 (ng/L) | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | AUC |
|------------|---------|---------|-------|
| 14 | 100.0 | 46.2 | 0.782 |
| 35 | 95.2 | 63.5 | 0.865 |
| 50 | 89.1 | 67.4 | 0.869 |
| 63 | 84.3 | 73.6 | 0.915 |
| 78 | 78.9 | 77.2 | 0.834 |
| 102 | 70.5 | 79.4 | 0.805 |
| 110 | 66.9 | 82.1 | 0.822 |

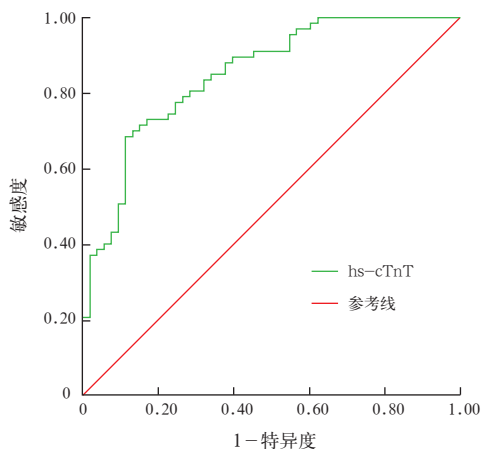


图 1 hs-cTnT 各截点诊断 AMI 的 ROC 曲线

3 讨论

心血管疾病尤其是 ACS 已成为中国乃至世界人口死亡的主要原因, 近年来我国 AMI 患者数量一直居高不下, 其发病突然且并发症多, 使得患者存在较高的病死率, 同时支架置入的费用也非常昂贵^[4]。早期鉴别诊断 AMI 并给予积极治疗, 对降低病死率和改善预后具有重要的意义。

2012 年《美国心脏病学会杂志》发表“解读肌钙蛋白升高临床实践意义专家共识”^[5], 共识指出, 肌钙蛋白一旦升高, 无论病因如何, 均提示预后不良。AMI 分为 STEMI 和 NSTEMI, 特别对于 NSTEMI, hs-cTnT 的检测意义重大。另外, hs-cTnT 有器官特异性而无疾病特异性, AMI 早期 hs-cTnT 可无明显升高, 其他心脏疾病 (如心肌炎、心包炎、心力衰竭等) hs-cTnT 可出现不同程度升高, 对 AMI 的诊断、治疗及预后判断的关键就是对 hs-cTnT 结果进行动态分析^[6]。在胸痛出现 0 (即刻)、3、6 h 的 3 个时间点应分别检测 hs-cTnT, 但大多数患者常在胸痛后 2~3 h 或更长时间就诊, 无论首次检测肌钙蛋白是否正常都应复测。2011 年 ESC 指南推荐使用 hs-cTnT, 复测时间为 3 h^[7], 但随后在 2012 年再次建议 hs-cTnT 检测时间点为 0、3、6 h, 如在 3 h 无法排除或诊断, 增加 6 h 检测。2015 年又增加了 0、1 h hs-cTnT 含量和变化值对 NSTEMI 的诊断流程^[8], 2007 年美国临床化学发布的关于 ACS 生物学标志物的实践指南^[9]中均推荐肌钙蛋白作为首选生物标志物, 肌钙蛋白出现升高或降低的变化, 且至少一次测定值高于参考区间上限第 33 百分位值, 同时要求检测方法在该值不精密度 $CV \leq 10\%$ 。但由于 hs-cTnT 检测敏感性大大提高, 大量临床资料表明在很多非 AMI 疾病中 hs-cTnT 也可超过参考区间的第 99 百分位值。不同疾病状态下的变化规律不同, 动态监测 hs-cTnT 能够反映不同疾病状态下心肌损伤的进展特点^[9-10], 数值的升高或降低能够区分急慢性心肌损伤。AMI 发作时间短, 并不在 hs-cTnT 升高的时间窗内时, 入院即刻单次检测 hs-cTnT 低于 99 百分位值对于排除 AMI 而言缺乏足够敏感性 (76%~95%), 复测可使敏感性及阴性预测值达到近 100%^[10-11]。

AMI 患者的 hs-cTnT 均高于健康人群第 99 百分位值 (14 ng/L), 提示 hs-cTnT 阴性可第一时间排除 AMI。由表 2 可知, AMI 组 0 h (即刻) 检测 hs-cTnT 与其他疾病组比较无明显差异, 而 3、6 h hs-cTnT

明显高于其他疾病组,这与之前提及的窗口问题一致,也充分说明其他心脏疾病(如心力衰竭、心肌炎、肺栓塞、主动脉夹层、慢性肾脏疾病)的 hs-cTnT 水平出现不同程度升高,可见 hs-cTnT 升高不可直接诊断 AMI,特别是对于缺乏特异心电图表现的 NSTEMI,动态监测 hs-cTnT 意义重大。

另外,NT-proBNP 在心力衰竭诊治中具有重要的临床价值,其含量与心力衰竭的严重程度直接相关。AMI 患者同时检测 NT-proBNP,可以初步判断 cTnT 的升高是否由心力衰竭引起。本研究 3 组患者之间的即刻 hs-cTnT 水平虽然无明显差异,但其他疾病组的 NT-proBNP 明显高于 AMI 组。肌钙蛋白的特异性众所周知,因此无论是参考范围、绝对变化值或相对变化值的截断值都需要根据不同方法及实验室单独制定。

本研究以 63 ng/L 作为 AMI 诊断的截断值,其特异度和敏感度分别为 84.3%、73.6%,适用于本实验室,能在一定程度上提高 AMI 诊断的特异度,同时具有较好的敏感度。研究证实,hs-cTnT 在不同年龄、性别的人群中存在差异^[12-13],但绝大多数实验室和临床并未建立或应用特征性的截断值。

综上所述,hs-cTnT 是顺应时代的产物,但其临床应用仍存在许多问题及争议,在提高 AMI 诊断特异度的同时,肯定会牺牲其早期诊断敏感度,合理科学地平衡二者之间的关系,发挥 hs-cTnT 最大的诊断效能尚需要进一步研究考证。

参考文献

- 1 Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2007, 28(20): 2525-2538.
- 2 Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with pre-existing coronary artery disease using more sensitive cardiac troponin assays [J]. Eur Heart J, 2012, 33(8): 988-997.
- 3 Nawar EW, Niska RW, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical

- Care Survey: 2005 emergency department summary [J]. Adv Data, 2007, 29(386): 1-32.
- 4 缪黄泰,张明,刘子衿,等.急性心肌梗死患者并发不同部位心脏破裂的临床特征和预后分析[J].中华危重病急救医学,2016,28(12): 1080-1085.
- 5 中华心血管病杂志编辑委员会,中华医学会心血管病学分会.高敏心肌肌钙蛋白在急性冠状动脉综合征中的应用中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2012,40(10): 809-812.
- 6 王恺隽,康金锁,陈曦.高敏肌钙蛋白的应用价值及要点分析[J].中华检验医学杂志,2016,39(12): 892-896.
- 7 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) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(23): 2999-3054.
- 8 Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction [J]. JAMA, 2011, 306(24): 2684-2693.
- 9 Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2007, 115(13): e356-375.
- 10 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 [J]. Heart, 2012, 98(7): 558-565.
- 11 Hammerer-Lercher A, Ploner T, Neururer S, et al. High-sensitivity cardiac troponin T compared with standard troponin T testing on emergency department admission: how much does it add in everyday clinical practice? [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(3): e000204.
- 12 Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay [J]. Clin Chem, 2010, 56(2): 254-261.
- 13 Eijssvogels TM, Fernandez AB, Thompson PD. Are there deleterious cardiac effects of acute and chronic endurance exercise? [J]. Physiol Rev, 2016, 96(1): 99-125.

(收稿日期: 2018-09-18)

(本文编辑: 张耘菲)

读者·作者·编者

常用易混淆医学词汇的用法(一)

瘀血、淤血

瘀血: 血液滞留或凝结于体内,包括血溢出于经脉外而瘀积,也包括血脉运行受阻而滞留经脉腔内,既是病理产物,又可成为继发性致病因素。多用于中医领域。

淤血: 静脉血回流受阻,局部组织静脉内血量异常增加的现象。多用于西医领域。