

• 综述 •

高敏心脏肌钙蛋白检验临床应用前需解决的问题

梁峰 胡大一 沈珠军

目前临床医师开始使用新一代心脏肌钙蛋白(cTn)检验界限值:99百分位数正常上限值。以前不愿使用这种界限值,是由于非急性心肌缺血性心脏疾病导致cTn的频繁升高。使用肌钙蛋白的绝对界限值,其与以前认为诊断金标准的敏感性较差的标记物(如肌酸激酶MB同工酶)相等或检验获得10%变异系数的最低值,认为可降低假阳性。但是使用99百分位数正常上限可增加急性心肌梗死和结构性心脏病的检出能力^[1]。同时这种变化不应该与更新一代检验方法的更替相混淆。

cTn 检验性能的改善可提高敏感性和准确性。敏感性的改善是由于更敏感抗原的结合和更敏感的探查抗体,抗体标记的探针浓度增加,上样量的增加,以及缓冲液的最佳化^[2]。这些检验方法具有高的准确性(99百分位数参照上限时变异系数<10%)能够检出10倍以下浓度。高敏心脏肌钙蛋白检验(hs-cTnT)已经在全世界的多数国家应用于临床。高敏检验在国内常规应用只是时间的问题。为迎接这个高敏检验的临床常规使用,以及使用其99百分位数正常上限值,许多问题值得考虑并需解决。

一、需要统一的命名术语

现有文献关于cTn检验的术语多种多样。但提倡cTn检验的术语是“高敏心脏肌钙蛋白检验”,其可在至少50%的参照人群检出^[2]。我们使用的这个术语由美国临床检验杂志接受。

理想的是,检验应该在99百分位数参照上限时变异系数<10%。如检验未达到此水平则敏感性较差,但可防止假阳性,可以被临床应用^[3]。

二、确定参照人群的统一标准

对应该或能够组成参照人群的个体类型和数量方面缺乏统一标准^[2]。参与者通常经过简单的筛选后入组,没有体格检查、心电图或实验室检查。有时候,只需要一份正常肌酐和(或)一份正常利钠肽检验单。结构性心脏病的影像检查极少被使用。由于性别、年龄、种族、肾功能、心力衰竭、结构性心脏病,以及包括左室质量的增加与cTn浓度增高有关^[4-5]。99百分位数正常上限值的高低依赖于参照人群的组成,使用筛选的指标越多,正常上限参照值越低^[4]。故临床使用的合适参照值是远未解决的问题。对高龄者使用较高的99百分位数值可与同龄患者相比较但存在争论。如果界限值的升高是由于并发症导致,则

真正健康者处于不利境地^[6]。性别和民族并非并发症,但强调应该考虑。已经清楚,无论何种检验方法,男性99百分位数正常上限值与女性不同^[2]。研究确定的检验参照人群按照人口学特性应该反应该国人群,包括个体血压、血糖以及肌酐和利钠肽在正常参考范围,无严重饮酒史,未服用心脏药物。通过超声心动图、心脏MRI或CT显像检查证实,这些个体无结构性心脏病且心肺功能正常。虽然最初进行了某些研究,但符合这些入选标准将面临挑战,尤其老年个体。由商业厂家支持的联合抽样汇总,以至于所有公司能够使用统一的参照人群,并确定其各自检验值参考范围将是一个重大的进步。一个大的国家的抽样可能较多个小国家的抽样具有更高效益成本。

无论参照值如何,单独hs-cTn值升高(>99百分位数正常上限参照值)将不足以进行临床决策制订^[7]。除非检验值特别高,一旦可能的分析混杂因素被消除,其最常由心肌梗死或心肌炎导致。有时候,需要hs-cTn值的系列动态变化确定是否出现急性心肌梗死。

三、鉴别hs-cTn升高的急性和非急性原因

高敏检验方法能够检出血液内少量浓度的cTn,临床医师将面临鉴别急性疾病患者的升高与慢性原因导致的升高。使用第四代cTnT检验方法,在通常人群约0.7%的患者>99百分位数正常参照上限而中等升高。同样人群,用hs-cTnT检验该数值达到2%。这些数值中,仅一半既往有心脏异常的病史(即使用影像检查)。如果通常人群中cTnT阳性率为2%,在急诊室可能是10%或20%,住院患者甚至更高,因为这些患者常有心脏合并症。

hs-cTn 检验值随时间的动态变化(Δ hs-cTn)可改善hs-cTn急性心脏损伤诊断的特异性^[8]。但以敏感性为代价。用现代检验方法,使用分析变量的差异值确定升高的动态变化。升高的值,对多数检验则变异系数波动于5%~7%,因此20%的变化值确保给定的变化值不是单纯由分析误差引起^[7]。接近99百分位数正常上限的检验值,必然需有更高的变化值。用hs-cTn检验这种情况更加复杂,如下概述所示。

(1) 每一检验的变化值标准是特有的。

(2) 很容易将表现为非心源性胸痛但肌钙蛋白升高的冠心病患者错误诊断。其可能由不稳定型心绞痛或由结构性心脏病和非心脏不适引起。如果hs-cTn升高明显,问题容易解决,但是如果检验值不明显增高,急性心肌梗死的诊断仍然可能。如果这样,某些患者无肌钙蛋白升高的动态变化但可能诊断急性心肌梗死。这种情况在Hammarsten研究患者中发生率为14%^[9]。如果患者hs-cTn增高但无动态变化不诊断为急性心肌梗死,则应该诊断“不稳定型心绞痛和心脏损伤”,或结构性心脏病和非心源性胸痛?也许均有可能?

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.16.038

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目资助(2009-3-68);首都医学发展科研基金(2009-3261)

作者单位:102600 首都医科大学大兴医院内科(梁峰);北京大学人民医院心脏中心(胡大一);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内科(沈珠军)

通讯作者:沈珠军, Email: shenzhujun@hotmail.com

(3) 生物标记物的释放是血流依赖性的, 因此, 其并非总是快速进入血液循环。根据 hs-cTn 的动态变化过程, 损伤部位远段血管完全闭塞与间断闭塞 hs-cTn 的动态变化不同。

(4) 生物学和分析学的联合变异值能够测量, 其与检验本身有关且参考变化范围为 35%~85%^[2]。使用低于此的标准(其可能是临床需要的), 将可能纳入单纯由生物学和分析学联合变异导致的个体。在多数非急性心血管疾病诊断患者中出现这样的例证^[9-10]。

(5) 多数评价方法试图确定最佳的 delta 值, 常用接收器的操作曲线分析。这种方法理念是基于敏感性和特异性相同权重平衡。但是越高的 deltas 值越改善检验的特异性, 而越低的 deltas 值越改善敏感性, 以及并不清楚在这一点上是否所有医师要求同样的取舍权衡。急诊室医师常更愿高敏感性, 以追求低遗漏率(<1%)^[11]; 而住院医师则要求增加特异性。这种分歧需要确定最佳 delta 值而解决。

(6) 急性心肌梗死相关的 delta 值与其他心脏损伤相关的 delta 值可能不同^[9]。另外, 女性对冠状动脉病变的反应 cTn 升高不明显^[12], 早期研究女性不易于升高。鉴于其病理学有时有差异, 可能性别不同需要不同的 delta 值。

(7) 某些团体认为如果变化在 6 h 内有一定的幅度, 其可以除以 6 以及使用 1 h 的变化值。这种方法是不受数据资料驱动的, 而且标记物释放更可能是间断性的而非连续性^[13]。用这种方法得到的值过小以至于不能区分出检验有变化与无变化的差异。

这些问题提出了重要的挑战, 即使定义了理想的 delta 变化值, 以及提供为什么使用这种方法会降低敏感性^[14]。但敏感性和特异性之间存在倒数负向关系, 特异性的改善以敏感性为代价, 反之如果定义 delta 值低则相反, 敏感性增高。

另外, 有关使用高敏检验的评价标准有争论。澳大利亚-新西兰专业组建议低于 53 ng/L 用 hs-cTnT 50% 的变化值, 而高于此值用 20% 的变化值^[15]。20% 的相对变化值远低于生物学和分析学的联合变异。许多文章建议在鉴别 cTn 升高的急性心肌梗死和非急性心肌梗死原因方面, 绝对 Δ cTn 值优于相对 Δ cTn 变化值^[16]。但是, 使用绝对或相对 Δ cTn 变化值似乎取决于最初 cTn 的浓度, 以及主要益处可能在于较高的检验值^[16]。Apple 等^[17]最近发表的文章, 对现代的检验用不同的方法计算 delta 变化值提供了最佳研究的模板。如果用相似的方法进行所有研究, 将非常有用。从长远来看, 医院需定义自己的方法。相信这种方法非常重要, 应该包括实验室、急诊室和心脏病专业科室。

四、鉴别 1 型和 2 型急性心肌梗死

虽然 Δ cTn 值有助于鉴别急性心肌梗死和 Tn 释放的非急性原因, 但其对鉴别 1 型和 2 型急性心肌梗死可能有用或无用。随着检验敏感性的增加, 似乎 2 型急性心肌梗死的发生率增加。但是进行此种鉴别并不容易。1 型急性心肌梗死主要由冠状动脉事件引起, 通常斑块破裂。其用激进的抗栓和再血管化[经皮冠状动脉内介入治疗 (PCI) 或冠状动脉旁路移植术 (CABG)] 急诊治疗^[7]。2 型急性心肌梗死最典型由需氧和供氧失衡导致缺

血引起的, 如严重心动过速和低或高血压以及类似情况等, 有或无冠状动脉异常。这些事件通常通过处理内在的异常而治疗。其在危重病患者以及术后患者多发。但是, 术后急性心肌梗死患者的尸检研究常显示斑块破裂^[18]。因此, 即使是不常见的重要事件, 但可能是 1 型急性心肌梗死。2 型急性心肌梗死事件似乎女性更常见, 其趋向于更严重的内皮功能障碍, 更多的斑块糜烂, 更少的固定冠状动脉病变^[19]。需要另外的研究确定如何最后做出临床鉴别。现在, 仍然建议进行临床鉴别。

五、心脏肌钙蛋白检验分析的不精确性

所有分析问题对 hs-cTn 检验的准确性非常关键。心脏肌钙蛋白 I (cTnI) 和心脏肌钙蛋白 T (cTnT) 使用酶联免疫吸附试验测定。因为使用免疫方法检查, hs-cTn 的定量可能受试剂抗体和被分析物相互干预的影响, 导致假阳性或假阴性结果。cTnI 或 cTnT 的自身抗体出现于 5%~20% 的个体, 并且降低 cTn 的检出^[20]。另外, 胚胎 cTn 异构体在病态骨骼肌可能再表达并能用 cTnT 检验探查, 导致假阳性^[21]。多种策略被运用降低干扰, 包括使用阻断剂、检验重新设计以及使用抗体片段^[22]。但是任何策略不能完全消除这些干扰。另外, 由于取样类型的不同 cTn 的测定值不同(血清、肝素抗凝的血浆与 EDTA 血浆)。而且溶血可能影响某些方法 cTn 测定的准确性, 从外周静脉系统抽血尤其难以避免, 在重症监护更常见。

六、排除急性心肌梗死

评价 hs-cTn 检验对早期诊断急性心肌梗死的诊断性能的研究, 通常依据新的 cTn 检验值的升高和(或)降低动态变化进行诊断^[23]。但是, 依据不太敏感的现代检验诊断急性心肌梗死导致低估急性心肌梗死的真正发病率, 以及高估了实验检验的阴性预测价值。其也显著缩短了急性心肌梗死诊断的时间, 因此最后由于忽视了 hs-cTn 更敏感地检出新发急性心肌梗死而错误排除了部分急性心肌梗死诊断。因此, 由 Hammarsten 等^[9]进行的研究, 当用高敏检验检出的所有急性心肌梗死均被准确诊断时, 排除急性心肌梗死所用的时间是 8.5 h。然而其他检验方法不能确切包括这些额外事件的诊断, 其可用 3 h 或 4 h^[23]。作者观点认为 Hammarsten 是正确的。

其并不意味着 hs-cTn 无助于排除急性心肌梗死。Body 等^[24]报道患者血液内检不出 cTn 则随访时不良事件不可能发生。如果这组患者 6 h 后出现升高, 那么也许相当一部分可能诊断急性冠状动脉综合征患者用最初的检验方法排除。但需要更多的研究继续评价至少 6 h 后的 cTn 值, 以确定用该方法检出额外急性心肌梗死的发生率。事件率少的患者随访评价可能不足, 但其在随访过程中可能给予额外的治疗。如最近报道^[25], 可能合适的初始危险分层有助于解决此问题。低危患者急诊室就诊后良好的随访, 可能是症状发作后最早 2 h 出院的一组患者^[16]。

七、研究非急性心肌梗死患者肌钙蛋白阳性的原因

Tn 值升高(包括用高敏检验获得的值)长期全因死亡率和心血管死亡率的风险较肌钙蛋白阴性高 2 倍^[26-27]。这种关联性取决于检验数值的高低。如果检验值明显升高, 提示急性心脏损伤, 这些患者应该住院治疗。由于危险常是短期的, 任何急性事件发作时可以检查出其动态变化, 但是如果检验值升高呈

持续性, 虽然风险实质存在, 作者认为事件常在更长时期后发生^[27]。作者观点是, 如果他们临床方面得到良好治疗, 多数这些患者可在院外评价。但是, 由于这些评价提示亚临床心血管损伤, 应该尽早、积极地进行这种评价, 多项研究的资料建议风险远低于 99 百分位数正常高限值。因此, 进展为正常范围高限的患者也需某种程度的心血管风险评价。

八、对非急性冠状动脉综合征情况患者危险分层

无论病因如何, 肌钙蛋白动态升高患者较阴性患者的死亡风险高。需要不断地研究确定如何更好地用 hs-cTn 检验结果有助于患者风险分层, 包括肺栓塞^[28]、充血性心力衰竭^[29]、败血症^[30]、高血压急症^[31]以及慢性阻塞型肺疾病^[32]。目前, 研究建议 cTn 检验值将患者分类为临床相关风险亚组。需要更多的研究评价 hs-cTn 检验而进一步增加预后益处。

九、结论

hs-cTn 检验在临床常规应用是不可避免的。这些检验承诺改善急性心肌梗死诊断的敏感性, 缩短急性心肌梗死评价的时间以及改善其他非心脏疾病的危险分层。但是, 要充分认识其潜在性能, 需要另外的研究解决我们的知识空白。与此同时, 临床医生需要了解如何运用 99 百分位数正常上限参照值以及动态变化的概念, 以利于当 hs-cTn 检验临床常规应用时, 对这些重要的基本概念有一定的了解。

参 考 文 献

- Jaffe AS, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin: Hype, help, and reality. *Clin Chem*, 2010, 56: 342-344.
- Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*, 2012, 58: 54-61.
- Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, et al. Being rational about (im)precision: a statement from the biochemistry subcommittee of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation task force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem*, 2010, 56: 941-943.
- Collinson PO, Heung YM, Gaze D, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem*, 2012, 58: 219-225.
- Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*, 2011, 123: 1367-1376.
- Kavsak PA, McQueen MJ. High sensitivity cardiac troponin concentration cutoffs-is a healthy population the right reference population for those with underlying cardiac disease? *Clin Biochem*, 2010, 43: 1037-1038.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 2012, 126: 2020-2035.
- Apple FS, Pearce LA, Smith SW, et al. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem*, 2009, 55: 930-937.
- Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, et al. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem*, 2012, 58: 628-637.
- Scharnhorst V, Krasznai K, van 't Veer M, et al. Variation of cardiac troponin I and T measured with sensitive assays in emergency department patients with noncardiac chest pain. *Clin Chem*, 2012, 58: 1208-1214.
- Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 2091-2098.
- Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 1269-1275.
- Haaf P, Drexler B, Reichlin T, et al. High sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*, 2012, 126: 31-40.
- Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*, 2011, 306: 2684-2693.
- White HD. Higher sensitivity troponin levels in the community: what do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? *Am Heart J*, 2010, 159: 933-936.
- Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem*, 2012, 58: 209-218.
- Apple FS, Smith SW, Pearce LA, et al. Delta changes for optimizing clinical specificity and 60-day risk of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome utilizing the ADVIA centaur TnI-ultra assay. *Clin Biochem*, 2012, 45: 711-713.
- Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*, 2011, 124: 1414-1425.
- Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, et al. Perioperative myocardial infarction. *Circulation*, 2009, 119: 2936-2944.
- Savukoski T, Engstrom E, Engblom J, et al. Troponin-specific autoantibody interference in different cardiac troponin I assay configurations. *Clin Chem*, 2012, 58: 1040-1048.
- Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, et al. Diseased skeletal muscle: A noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 1819-1824.
- 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.
- 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.
- Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 1332-1339.
- Hess EP, Jaffe AS. Evaluation of patients with possible cardiac chest pain: a way out of the jungle. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 2099-2100.
- deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA*, 2010, 304: 2494-2502.
- Meune C, Reichlin T, Irfan A, et al. How safe is the outpatient management of patients with acute chest pain and mildly increased cardiac troponin concentrations? *Clin Chem*, 2012, 58: 916-924.
- Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary

- embolism: a prospective validation study. *Circulation*, 2011, 124: 2716-2724.
- [29] Xue Y, Clopton P, Peacock WF, et al. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13: 37-42.
- [30] Rosjo H, Varpula M, Hagve TA, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: Distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med*, 2011, 37: 77-85.
- [31] Afonso L, Bandaru H, Rathod A, et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of cardiac troponin-I elevation in individuals admitted for a hypertensive emergency. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011, 13: 551-556.
- [32] Hoiseith AD, Neukamm A, Karlsson BD, et al. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2011, 66: 775-781.

(收稿日期: 2013-06-17)

(本文编辑: 张岚)

梁峰, 胡大一, 沈珠军. 高敏心肌钙蛋白检验临床应用前需解决的问题 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (16): 7505-7508.

