

- induced during the macrophage inflammatory response [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(5):1604-1609.
- [5] Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21 [J]. Nat Immunol, 2010, 11(2):141-147.
- [6] Rajaram MV, Ni B, Morris JD, et al. Mycobacterium tuberculosis lipomannan blocks TNF biosynthesis by regulating macrophage MAPK-activated protein kinase 2 (MK2) and microRNA miR-125b [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(42):17408-17413.
- [7] Kumar R, Halder P, Sahu SK, et al. Identification of a novel role of ESAT-6-dependent miR-155 induction during infection of macrophages with Mycobacterium tuberculosis [J]. Cell Microbiol, 2012, 14(10):1620-1631.
- [8] Wang J, Yang K, Zhou L, et al. MicroRNA-155 promotes autophagy to eliminate intracellular mycobacteria by targeting Rheb [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(10):1003697.
- [9] Ghorpade DS, Holla S, Kaveri SV, et al. Sonic hedgehog-dependent induction of microRNA 31 and microRNA 150 regulates Mycobacterium bovis BCG-driven toll-like receptor 2 signaling [J]. Mol Cell Biol, 2013, 33(3):543-556.
- [10] Bettencourt P, Marion S, Pires D, et al. Actin-binding protein regulation by microRNAs as a novel microbial strategy to modulate phagocytosis by host cells; the case of N-Wasp and miR-142-3p [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2013, 3:19.
- [11] Xu G, Zhang Z, Wei J, et al. microR-142-3p down-regulates IRAK-1 in response to Mycobacterium bovis BCG infection in macrophages [J]. Tuberculosis (Edinb), 2013, 93(6):606-611.
- [12] Liu Y, Jiang J, Wang X, et al. miR-582-5p is upregulated in patients with active tuberculosis and inhibits apoptosis of monocytes by targeting FOXO1 [J]. PLoS One, 2013, 8(10):78381.
- [13] Meng QL, Liu F, Yang XY, et al. Identification of latent tuberculosis infection-related microRNAs in human U937 macrophages expressing Mycobacterium tuberculosis Hsp16. 3 [J]. BMC Microbiol, 2014, 14:37.
- [14] Gupta A, Pant G, Mitra K, et al. Inhalable particles containing rapamycin for induction of autophagy in macrophages infected with Mycobacterium tuberculosis [J]. Mol Pharm, 2014, 11(4):1201-1207.
- [15] Ghorpade DS, Leyland R, Kurowska-Stolarska M, et al. MicroRNA-155 is required for Mycobacterium bovis BCG-mediated apoptosis of macrophages [J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(12):2239-2253.
- [16] Sharbati J, Lewin A, Kutz-Lohroff B, et al. Integrated microRNA-mRNA-analysis of human monocyte derived macrophages upon Mycobacterium avium subsp. hominissuis infection [J]. PLoS One, 2011, 6(5):20258.
- [17] Liu Z, Zhou G, Deng X, et al. Analysis of miRNA expression profiling in human macrophages responding to Mycobacterium infection; induction of the immune regulator miR-146a [J]. J Infect, 2014, 68(6):553-561.
- [18] Das K, Saikolappan S, Dhandayuthapani S. Differential expression of miRNAs by macrophages infected with virulent and avirulent Mycobacterium tuberculosis [J]. Tuberculosis (Edinb), 2013, 93:47-50.
- [19] Wu Z, Lu H, Sheng J, et al. Inductive microRNA-21 impairs anti-mycobacterial responses by targeting IL-12 and Bcl-2 [J]. FEBS Lett, 2012, 586(16):2459-2567.
- [20] Vegh P, Foroushani AB, Magee DA, et al. Profiling microRNA expression in bovine alveolar macrophages using RNA-seq [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2013, 155(4):238-244.
- [21] Hedlund S, Persson A, Vujic A, et al. Dendritic cell activation by sensing Mycobacterium tuberculosis-induced apoptotic neutrophils via DC-SIGN [J]. Hum Immunol, 2010, 71(6):535-540.
- [22] Turner ML, Schnorfeil FM, Broucker T. MicroRNAs regulate dendritic cell differentiation and function [J]. J Immunol, 2011, 187(8):3911-3917.
- [23] Stumpfova Z, Hezova R, Meli AC, et al. MicroRNA profiling of activated and tolerogenic human dendritic cells [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014:259689.
- [24] Tserel L, Runnel T, Kisand K, et al. MicroRNA expression profiles of human blood monocyte-derived dendritic cells and macrophages reveal miR-511 as putative positive regulator of Toll-like receptor 4 [J]. J Biol Chem, 2011, 286(30):26487-26495.
- [25] Hashimi ST, Fulcher JA, Chang MH, et al. MicroRNA profiling identifies miR-34a and miR-21 and their target genes JAG1 and WNT1 in the coordinate regulation of dendritic cell differentiation [J]. Blood, 2009, 114(2):404-414.
- [26] Singh Y, Kaul V, Mehra A, et al. Mycobacterium tuberculosis controls microRNA-99b (miR-99b) expression in infected murine dendritic cells to modulate host immunity [J]. J Biol Chem, 2013, 288(7):5056-5061.
- [27] Ma F, Xu S, Liu X, et al. The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon- $\gamma$  [J]. Nat Immunol, 2011, 12(9):861-869.
- [28] Guo W, Li JT, Pan X, et al. Candidate Mycobacterium tuberculosis genes targeted by human microRNAs [J]. Protein Cell, 2010, 1(5):419-421.

(收稿日期:2014-12-18)

• 综 述 •

## 高敏肌钙蛋白检测在心力衰竭患者中的临床应用前景

胡 婷 综述, 张秀明 审校

(中山大学附属中山医院检验医学中心, 广东广州 528403)

**关键词:** 高敏肌钙蛋白; 前景; 心力衰竭**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.02.042**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2015)02-0239-04

心力衰竭是各种心血管疾病的严重阶段, 60%~70%心力衰竭是因冠心病引起。随着人口老龄化, 以及临床对急性心肌

梗死的早期有效干预使更多的患者存活, 心力衰竭的发病率日益增高。心肌肌钙蛋白不但在急性冠状动脉综合征的诊断、病

作者简介: 胡婷, 女, 初级检验技师, 主要从事临床生物化学研究。

情监测及预后判断中有较高的应用价值,而且在心力衰竭中也有较好的应用前景。目前,广泛应用于临床的 Tn 是高敏肌钙蛋白(hs-cTn)。本文就 hs-cTn 的生物学特性、检测方法、影响因素、在心力衰竭患者体内升高的机制以及在心力衰竭患者中的研究进展综述如下。

### 1 hs-cTn 的生物学特性

心肌肌钙蛋白(Tn)是横纹肌收缩的一种调节蛋白,参与钙离子介导的肌肉收缩,是骨骼肌和心肌的结构蛋白。Tn 由肌钙蛋白 C(TnC)、肌钙蛋白 I(TnI)和肌钙蛋白 T(TnT)3 个亚单位组成。其中 TnC 以结合 Ca 离子的形式,相对分子质量为  $18 \times 10^3$ ,存在于骨骼肌和心肌,并由同一基因编码;TnI 是肌动蛋白抑制亚基,相对分子质量为  $23 \times 10^3$ ,存在于心肌与骨骼肌,由不同基因编码;TnT 是原肌球蛋白结合亚基,推动肌肉收缩,相对分子质量为  $37 \times 10^3$ ,存在于心肌与骨骼肌,由不同基因编码。因此,TnT 和 TnI 的心肌亚型(cTnT 和 cTnI)与骨骼肌中相应的亚型具有不同的氨基酸顺序和独特的抗原表位,从而有高度的心肌特异性。cTnI 与骨骼肌型的氨基酸序列存在 40% 的差异,而 cTnT 与骨骼肌型的氨基酸序列存在 6%~11% 的差异,所以 cTnI 比 cTnT 更具有心肌特异性。在心肌细胞中,无论是 cTnI 还是 cTnT,绝大多数以复合形式存在于细丝上,只有极少量以游离形式存在于胞浆内,其中游离的 cTnT 为 6%~8%,而 cTnI 为 3.5%。在心肌细胞膜完整情况下,一般很少入血。

hs-cTn 检测是一项改进传统 cTn 性能的检测方法,具有灵敏度更高,检测下限、不精密度更低,参考区间更小等优点。当心肌细胞出现微小损伤时,就可检测到 hs-cTn 的升高。当前,国内外对 hs-cTn 定义尚不明确,主要根据在最低检出下限浓度水平和检测的不精密度来判定。目前常用的定义有 3 种:(1)hs-cTn 检测方法是能够检测到目前传统方法无法检测的 cTn(如低至 10 ng/L)低浓度水平的方法;(2)符合指南要求的检测系统或试剂检测变异系数(CV)≤10%,且最小检测值接近第 99 个百分位数的 cTn 称为 hs-cTn;(3)能在健康人群中检测到 cTn,同时第 99 个百分位数 CV≤10%称为 hs-cTn<sup>[1]</sup>。

### 2 hs-cTn 的检测

**2.1 hs-cTnT 的检测** 由于 TnT 的单体是 TnT 唯一的存在形式,故其检测方法也是唯一的,而且相应的检测仪器与试剂是罗氏公司的独家专利。目前,公认最好的检测方法是化学发光免疫检测法,且可在全自动分析仪上完成,操作简便。随着制作工艺的不断进步,cTn 的检测水平不断提高,2010 年罗氏的 cTn 检测试剂已发展到第五代检测试剂,且是当前唯一符合美国临床生化学会/国际临床化学和实验室医学联盟(NACB/IFCC)指南的检测试剂。目前采用的电化学发光检测试剂盒,使用人 IgG C1 区域取代鼠单克隆抗体 Fab 片段的连续 C1 区域,形成人鼠嵌合型检测抗体,大幅度提高了检测的重复性和准确度,通过增加标本体积、降低背景信号提高分析的灵敏度,大大缩短了检测时间<sup>[2]</sup>。其方法学性能良好,最低检测浓度为 0.003 ng/mL,第 99 个百分位数小于 0.014 ng/mL,10%CV 为 0.013 ng/mL。cTnT 是罗氏公司的专利,所以其检测试剂、质控品及校准品都是原装配套,使不同实验室间检测的结果具有可比性,可实现全球标准化。

**2.2 hs-cTnI 的检测** TnI 易发生蛋白质水解和酶代谢,可在体内外降解,且 TnI 以自由、复合、蛋白结合、复合的非肝磷脂、磷酸化和氧化型等多种形式存在。目前 cTnI 的检测方法有多种,其原理均是通过外源性的抗体,来识别 cTnI 的某一个特定

位点。因此,利用不同的 cTnI 肽链位点,cTnI 的检测方法也不同。常用的有胶体金法、酶联免疫吸附试验(ELISA)法、乳胶增强免疫比浊法、化学发光及电化学发光法等,这些方法的检测灵敏度差异也较大。张春燕等<sup>[3]</sup>对国内较常见的 3 种 hs-cTnI 检测试剂进行了方法性能评价及临床应用比较,结果显示,针对不同氨基酸肽段制备的抗体检测 hs-cTnI 的结果差异较大,常影响临床应用。国外也有相关报道显示,常用的 18 种 cTnI(包括床旁检测)和 1 种 cTnT(罗氏)检测方法,其中包括一般 cTn 和 hs-cTn 的检测,结果差异较大;且在 80% 的无症状、体征患者中可检测到 cTnI,而只有 25% 的患者可检测到 cTnT<sup>[4]</sup>。在 cTnI 的多种检测方法中,每个厂家采用的单克隆抗体针对的表位和株数不同,标记抗体针对的表位不同,示踪的技术不同,不可能做到通过校准使不同系统的检测结果具有可比性。加上 cTnI 受到循环系统中蛋白酶的水解,在血浆中不仅有游离形式,与 TnT 和 TnC 形成的二元和三元复合物,而且还有降解的片段,不同降解片段与单克隆抗体的反应性不同,使各检测系统的检测结果要达到一致更是难上加难。hs-cTnI 与心力衰竭、心肌梗死的发生有关,可独立于 hs-cTnT 及其他传统标志物;而 hs-cTnT 与心力衰竭相关,但与心肌梗死的发生无关<sup>[5]</sup>。相关研究显示,在门诊长期随访的心力衰竭患者中,hs-cTnT 用于心力衰竭的风险分层比 hs-cTnI 更有优势<sup>[6]</sup>。

**2.3 影响 hs-cTn 检测的因素** 影响 hs-cTnT 检测的因素主要有如下 5 个方面。(1)个体因素的影响:cTn 具有高度个体化的特点,即个体指数低,标本的来源是影响标本检测水平的主要因素。其中包括性别、年龄、种族等生物学变异,即个体内变异和个体间变异,相似人群 hs-cTnT 的 CV 为 48%,hs-cTnI 的 CV 为 9.7%。(2)标本来源的影响:常见的标本类型包括血清、血浆和全血三种。其中血清标本最为常用,无添加剂,标本充分凝集后离心,一般不会与实验组发生潜在的交叉反应,反之,标本未充分凝集前离心,可能由于残存的纤维蛋白而导致与检测抗体发生非特异的结合,影响检测结果;血浆或全血标本,检测结果常受到抗凝剂的干扰。(3)抗凝因素的影响:肝素和乙二胺四乙酸抗凝剂均可影响 hs-cTnI 的检测。罗氏的 hs-cTnT 第四代检测试剂才克服了肝素的干扰。(4)抗原抗体的影响:由于 hs-cTn 的检测是免疫反应法,因此,其检测可能受到非特异性抗原-抗体反应的干扰,尤其是 hs-cTnI 的检测。(5)运输与保存的影响:标本运输的保存温度及时间等也将影响检测结果。

### 3 心力衰竭患者 hs-cTn 水平升高机制

直接心肌损伤、心肌氧供及氧耗失调均可导致 hs-cTn 的水平升高。心力衰竭患者 hs-cTn 水平升高的机制有:(1)细胞的凋亡,凋亡的心肌细胞由于收缩蛋白的水解会释放出 cTn。心脏功能处于代偿期的心力衰竭患者心腔大小尚处于正常范围,但由于神经、内分泌的激活可引起细胞凋亡增加,如儿茶酚胺和肾素、炎症反应和炎症反应细胞因子释放物等均可加速细胞凋亡,但相关文献报道,部分健康人体内也可检测到 hs-cTn<sup>[4]</sup>。(2)心肌损伤,心力衰竭患者随着心功能的下降,心肌重构,心腔扩大,心室肌受到机械牵拉,心肌细胞膜通透性和完整性受到破坏。(3)心肌氧供减少,心力衰竭患者普遍都存在心肌缺血、低血压和心律失常等引起氧供减少的因素,心肌可复性损伤,心内膜下的局部缺血,导致心肌细胞膜通透性改变。(4)内皮细胞的功能紊乱,由细胞的生物氧化利用减少和血管壁内过度的氧化应激反应所致。(5)肾损伤,在心力衰竭患者

中肾损伤是很常见的,但有关肾损伤患者体内 cTn 的释放机制还不明确。根据 cTn 的相对分子质量,其清除率似乎很少依赖肾小球的率过滤,故推测慢性肾病患者体循环中大量 cTn 是由于潜在的肾脏疾病或者心肌受损所致<sup>[7]</sup>。然而,Defilippi 等<sup>[8]</sup>的研究显示慢性肾病患者患者的 cTn 水平受心脏和肾脏疾病的影响。所以当心力衰竭患者合并肾损伤时,评估 cTn 的水平需特别谨慎。另外,有研究显示 cTn 应用于心血管疾病合并肾脏疾病患者的危险分层具有较好的应用前景<sup>[9]</sup>。最新研究表明,hs-cTnT 的水平可能与 TNNT2 基因和接近 NCOA2 基因位点的变异有相关关系<sup>[10]</sup>。

#### 4 hs-cTn 与心力衰竭

由于 hs-cTn 的出现,能够检测更微量的心肌细胞损伤,使 hs-cTn 在普通人群中的检测率提高,评估健康人群 hs-cTn 水平成为可能。hs-cTn 作为心脏生物标记物在心力衰竭的危险分层、预后判断及预测心血管危险事件等方面起着重要的作用。相关研究表明,cTn 在心力衰竭患者中的流行率为 1%~8.2%,而 hs-cTn 为 25%~67%。

(1)hs-cTn 与急性心力衰竭。Peacock 等<sup>[11]</sup>采用传统的 cTn 检测方法对 84 870 例急性心力衰竭患者进行检测的结果显示,循环 cTn 的发生率为 6.2%,且 cTn 升高程度与心力衰竭程度呈正相关,TnI 四分位数小于或等于 0.04 ng/L 时,病死率为 2%,且随着四分位数增加,病死率也增加,若四分位数大于 0.2 ng/L,则病死率达 5.3%。Kociol 等<sup>[12]</sup>的研究结果显示,循环 cTn 的发生率为 10%(cTnT)或 92%(hs-cTnT)。van Wijk 等<sup>[13]</sup>的研究表明,hs-cTn 水平可用于急性心源性呼吸困难患者的危险分层,hs-cTnT 水平与心力衰竭病死率相关,在 cTn 无法检测出的患者中,hs-cTnT、B 型脑钠肽(BNP)和 C 反应蛋白对患者 1 年病死率均有预测价值,但 hs-cTnT 是唯一能够预测患者 90 d 病死率的指标。Arenja 等<sup>[14]</sup>的研究结果显示,急性心力衰竭患者 hs-cTnI 水平明显高于非心源性呼吸困难患者,住院病死率和 1 年病死率随着 hs-cTnI 水平的增高而增高,校正其他危险因素(如 BNP)后,hs-cTnI 是 1 年病死率的独立预测因素。Pascual-Figal 等<sup>[15]</sup>的研究显示,急性失代偿心力衰竭患者的低浓度 hs-cTnT 水平意味着患者心力衰竭死亡的概率较低,且预后良好。

(2)hs-cTn 与慢性心力衰竭。2009 年 Miller 等<sup>[16]</sup>的研究结果显示慢性心力衰竭患者 cTn 水平与短期内的死亡风险呈正相关。Defilippi 等<sup>[17]</sup>对 4 221 例无心力衰竭病史的老年人进行了 15 年随访,结果表明在没有心力衰竭的老年人中 hs-TnT 基线水平、2~3 年 hs-TnT 水平变化与心力衰竭、心血管疾病的病死率呈显著正相关。类似的研究结果显示,hs-cTnT 的水平与年龄、糖尿病、肾脏功能(肾小球率过滤下降)、基线和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平相关;且 hs-cTnT 水平增高,与全死因和心力衰竭程度有关,动态监测 hs-cTnT 水平,与检测 hs-cTnT 基线水平相比对心力衰竭死亡具有更大的预测价值<sup>[18]</sup>。相关研究结果显示,与 BNP 或 B 型脑钠肽前体(proBNP)相比,hs-cTnI 水平对慢性心力衰竭患者严重程度的评估、疗效的评价具有更高的临床意义<sup>[19]</sup>。hs-cTn 水平的检测可以有效地监测心脏毒性作用,应用于肿瘤患者的抗癌治疗监测具有重要的意义<sup>[20]</sup>。然而,de Antonio 等<sup>[21]</sup>研究发现慢性心力衰竭患者联合检测 hs-cTnT 和 NT-proBNP 比单一检测其中一项更有助于判断心力衰竭患者的预后。Bosselmann 等<sup>[22]</sup>研究结果显示,在心力衰竭患者体内均可检测到 hs-cTnT、NT-proBNP、心房利钠肽前体、中段心房利钠肽前体及和

肽素等 5 项心脏标志物水平的升高,且与肾脏功能有关,但这 5 项指标对心力衰竭患者的预后判断价值是不受肾脏功能的影响,且均可用于心力衰竭患者的危险分层。

#### 5 展 望

目前,hs-cTn 被公认为是一项较理想的心力衰竭早期诊断标志物。尽管 hs-cTnT 的检测已全球独家商业化,但目前仍缺乏大样本的常模作为临床参考。另外,由于各实验室对健康人群的参考值范围仍存在差异,hs-cTn 的医学参考区间还需进行多中心的临床研究。其次,由于缺乏关于心力衰竭患者经药物治疗后 hs-cTn 水平的相关数据,故 hs-cTn 应用于心力衰竭患者的诊断、治疗及预后评估仍需进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Apple FS, Collinson PO, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. Clin Chem, 2012, 58(1):54-61.
- [2] 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.
- [3] 张春燕,宋凌燕,吴炯,等. 三种敏感的心肌肌钙蛋白 I 检测方法分析性能评价及临床应用比较[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(9):819-824.
- [4] Apple FS, Ler R, Murakami M. Determination of 19 cardiac troponin I and t assay 99th percentile values from a common presumably healthy population[J]. Clin Chem, 2012, 58(11):1574-1581.
- [5] Antonio M, Zamora E, Galan A, et al. Head-to-head comparison of high-sensitivity troponin T and sensitive-contemporary troponin I Regarding heart failure risk stratification[J]. Clin Chem, 2013, 15(426):18-24.
- [6] Omland T, Pfeiffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(12):1240-1249.
- [7] Chotivanawan T, Krittayaphong R. Normal range of serum highly-sensitive troponin-T in patients with chronic kidney disease stage 3-5[J]. J Med Assoc Thai, 2012, 95(2):127-132.
- [8] Defilippi C, Seliger SL, Kelley WA, et al. Interpreting cardiac troponin results from High-Sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome[J]. Clin Chem, 2012, 58(9):1342-1351.
- [9] Ryu DR, Park JT, Chung JH, et al. A more appropriate cardiac troponin T level that can predict outcomes in end-stage renal disease patients with acute coronary syndrome[J]. Yonsei Med J, 2011, 52(4):595-602.
- [10] Yu B, Barbalic M, Brautbar A, et al. Association of Genome-Wide variation with highly sensitive cardiac Troponin-T levels in European americans and blacks a Meta-Analysis from atherosclerosis risk in communities and cardiovascular health studies[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013, 6(1):82-88.
- [11] Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure[J]. N Engl J Med, 2008, 358(20):2117-2126.
- [12] Kociol RD, Pang PS, Gheorghiane M, et al. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(14):1071-1078.
- [13] van Wijk S, Jacobs L, Eurlings LW, et al. Troponin T measurements by High-Sensitivity vs conventional assays for risk stratifi-

cation in acute dyspnea[J]. Clin Chem, 2012, 58(1): 284-292.

[14] Arenja N, Reichlin T, Drexler B, et al. Sensitive cardiac troponin in the diagnosis and risk stratification of acute heart failure[J]. J Intern Med, 2012, 271(6): 598-607.

[15] Pascual-Figal DA, Casas T, Ordonez-Llanos J, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure[J]. Am Heart J, 2012, 163(6): 1002-1010.

[16] Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(18): 1715-1721.

[17] 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 [J]. J Am Assoc, 2010, 304(22): 2494-2502.

[18] Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure data from 2 large randomized clinical trials[J]. Circu-

lation, 2012, 125(2): 280.

[19] Okura H, Suzuki R, Azuma Y, et al. The basic research on the high-sensitive troponin I assay, and the application to evaluation of chronic heart failure[J]. Rinsho Byori, 2013, 61(5): 175-181.

[20] Rm W, Fowler MB, Telli ML. chemotherapy-associated cardiotoxicity: how often does it really occur and how can it be prevented [J]. Heart Fail Clin, 2011, 7(3): 333-344.

[21] de Antonio M, Lupon J, Galan A, et al. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure[J]. Am Heart J, 2012, 163(5): 821-828.

[22] Bosselmann H, Egstrup M, Rossing K, et al. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: A long term follow-up study [J]. Int J Cardiol, 2013, 170(2): 202-207.

(收稿日期: 2014-11-10)

• 综 述 •

# 血清降钙素原在严重细菌感染及脓毒症中的应用价值

刘 怡 综述, 陈维贤 审校

(重庆医科大学附属第二医院重症医学科, 重庆 400010)

**关键词:** 降钙素原; 细菌感染; 抗菌药物; 脓毒症

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 02. 043

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2015)02-0242-03

感染因子是发热疾病最常见的致病原因。相关文献报道显示, 延迟 1 h 给予足量、适当的抗菌药物治疗将会使脓症患者病死率增高 5%~10%<sup>[1-2]</sup>。因此, 临床上常对病因不明的发热初诊患者给予经验性抗感染治疗。然而, 相关文献显示 50% 被用于特定治疗的抗菌药物被视作不必要或不恰当<sup>[3]</sup>。例如, 病毒感染是支气管炎的常见病因, 但仍有 80% 的患者会接受抗菌药物治疗<sup>[4]</sup>。细菌培养及鉴定是诊断细菌感染的金标准。然而, 由于细菌培养及鉴定需要时间, 标本污染引起的敏感度缺乏和特异度低等因素影响, 病原体检测仍不能为脓毒症早期诊断提供有效条件。约 70% 影像学证实的肺炎和 80% 临床可疑菌血症在微生物学上均未被鉴别<sup>[5]</sup>。急性炎症反应标志物降钙素原(PCT)在细菌感染的早期诊断、判断疾病严重程度和监测疗效方面都有重要价值, 现对 PCT 在各类感染性疾病诊断中的重要性综述如下。

## 1 PCT 的定义

1993 年, 法国 Assicot 等<sup>[6]</sup>第一次提出并介绍了 PCT 在区分细菌感染和非细菌感染方面的应用。过去 15 年的研究证实了 PCT 在细菌感染和脓毒症早期诊断中的巨大潜力。PCT 是唯一被德国“重症和急诊医学学际协会”纳入脓毒症诊疗指南的炎性标志物。PCT 是由 116 种氨基酸组成的肽, 也是激素原和降钙素前体。在正常的组织中由甲状腺 C 细胞合成, 部分由肺和小肠的神经内分泌细胞合成。健康人群的血清 PCT < 0.05 ng/mL 或无法被检测<sup>[7]</sup>。当发生全身炎症反应时, 特别是细菌感染时, 在炎症反应细胞因子和细菌内毒素的影响下, PCT 在大量器官组织, 如肺、肝、肾脏、脂肪组织中被

释放入血, 其水平可增高 1 000 倍以上。炎症刺激的最初 2~4 h 即可在血液中检测出 PCT, 且在 6~24 h 达到高峰; C 反应蛋白(CRP)在炎症刺激的开始 12~24 h 可被检出, 48 h 达到高峰<sup>[8]</sup>。PCT 相对 CRP 更稳定, 且在血清中的浓度不受中性粒细胞缺乏、免疫缺陷及使用非甾体类及甾体类抗炎药物的影响<sup>[5]</sup>。PCT 水平取决于炎症反应的程度及感染的严重程度<sup>[9]</sup>。相关研究表明, 抗感染治疗第 1 个 24 h, 无论是给予免疫干预, 还是抗菌药物, 血液中的 PCT 水平均开始减半<sup>[10]</sup>。另有研究显示, 在抗感染治疗中以 PCT 作为参考监测疗效, 可以降低抗菌药物的使用率, 且对疾病的转归起到很好的监测作用<sup>[11-12]</sup>。因此, PCT 也可以作为评估抗菌药物有效性的标志物。

## 2 PCT 对各类感染性疾病诊断的重要性

**2.1 病因未知的发热** PCT 对早期发热疾病分类的作用尚不明确。1 项来自于西班牙的研究对原因不明发热患者进行了分析, 研究表明感染疾病患者的血清 PCT 水平明显高于免疫炎症条件下的 PCT 水平; 细菌感染患者的血清 PCT 水平明显高于病毒感染患者血清 PCT 水平。虽然, 最终没能证实 PCT 在细菌感染发热和其他原因引起的发热患者中的差异, 但在解释中, 提到了“发热条件”的病因学异质性和细菌感染的临床表现多样性可能是导致 PCT 差异的原因<sup>[13]</sup>。

**2.2 脑膜炎** 不少研究提到 PCT 在急性脑膜炎诊疗中的运用。Viallon 等<sup>[14]</sup>的前瞻性研究结果显示, 脑脊液中的乳酸水平和血清 PCT 是判断脑脊液细菌涂片阴性患者病毒感染的(或)细菌感染性脑膜炎的最可靠证据, 其灵敏度为 95%, 特异