

• 综 述 •

# 高敏心肌肌钙蛋白 I 在急性心肌梗死中应用的研究进展

张 丹<sup>1</sup>, 王 贺<sup>2</sup>综述, 伦立民<sup>3△</sup>审核

(1. 青岛大学医学院临床检验专业, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学附属医院神经外科, 山东青岛 266000;  
3. 青岛大学附属医院检验科, 山东青岛 266000)

**关键词:** 高敏心肌肌钙蛋白 I; 急性心肌梗死; 快速诊断; 危险分层**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.16.032**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2016)16-2287-03

急性心肌梗死 (AMI) 是冠状动脉完全堵塞或痉挛, 心脏局部失去供血而导致的急性大面积心肌细胞坏死。该病病情凶险、变化快、最佳治疗窗口期短, 目前已成为导致人类死亡和伤残的一个主要原因<sup>[1]</sup>。近年来, 美国心脏病学会 (ACC)/美国心脏病学会基金会 (ACCF)/欧洲心脏病学会 (ESC) 等更新了心肌梗死的通用定义, 建议将心肌肌钙蛋白 (cTn) 作为诊断 AMI 的首选生物标志物, 并以第 99 百分位值及其动态变化作为主要判断指标。随着心肌标志物检测技术的不断发展和成熟, 高敏心肌肌钙蛋白 I (hs-cTnI) 的检测方法已问世, 其检测灵敏度较常规 cTn 提高了近 100 倍<sup>[2]</sup>。这不仅有助于提高 AMI 的早期诊断率, 缩短等待时间, 还可以更好地进行危险分层和预后评估<sup>[3-4]</sup>。

## 1 hs-cTnI 参考范围的确定

高灵敏度的检测方法使得表面健康人群中极低浓度的 hs-cTnI 可被检测出来, 即部分表面健康的个体其 hs-cTnI 超过第 99 百分位值<sup>[5]</sup>。与常规 cTn 检测下限和第 99 百分位值相比, hs-cTnI 均较相应检测值低。hs-cTnI 第 99 百分位值的确定与参考人群的选择紧密相关。性别、年龄、临床病史、检测方法、种族等不同, 人群中 hs-cTnI 的浓度分布也存在着差异。采用 Singulex<sup>®</sup>、Abbott<sup>®</sup> 检测法, hs-cTnI 第 99 百分位值男性约为女性的 1.2~2.4 倍<sup>[6-7]</sup>, 但采用 Beckman<sup>®</sup> 检测法, 男性和女性并无明显差异<sup>[8]</sup>。de Lemos 等<sup>[9]</sup>对 3 546 名不同性别、年龄和多个种族人群进行大规模分析研究后发现, hs-cTnI 第 99 百分位值男性约为女性的 3 倍, 随着年龄的增长, hs-cTnI 的检出率显著增高, 且与白种人相比, 黑种人的检出率更高。Eggers 等<sup>[10]</sup>的研究表明, 老年人 hs-cTnI 第 99 百分位值显著高于年轻患者, 尤其是 >70 岁的男性。因此, 应用 hs-cTnI 检测值诊断 >70 岁的老年患者 AMI 时, 其临床最佳诊断界值要明显高于年轻患者。另外, 有冠心病病史者 hs-cTnI 基线值较无病史者更高, 因此提高诊断界值对于此类患者的诊断至关重要<sup>[11]</sup>。故应结合表面健康人群的年龄、性别和临床相关病史等相关因素, 建立适合于本地区人群的 hs-cTnI 参考范围。

## 2 hs-cTnI 可用于 AMI 早期诊断和快速分诊

2012 年国内检验学专家和中华医学会心血管病学会专家制定发布的《hs-cTnI 在急性冠状动脉综合征中的应用中国专家共识》<sup>[12]</sup>指出: 对以急性胸痛、胸闷就诊的患者, 临床医师高度怀疑为急性冠状动脉综合征 (ACS) 时, 应立即进行 cTnI 检测, 若条件允许, 应用高敏感方法检测 hs-cTnI。若具备典型临床症状和 (或) 心电图特征高度符合 ACS, 且入院即刻 hs-cTnI 检测值明显高于第 99 百分位值, 则可诊断为 AMI; 若入院即刻 hs-cTnI 检测值虽有升高, 但临床症状不典型, 需 3 h 内

重复检测, 如果两次检测值之间的差异  $\geq 20\%$  (或  $30\%$ ), 应考虑 AMI 的诊断。国外一些文献报道证实, hs-cTnI 对 AMI 诊断的敏感性最高, 阴性预测值  $>98\%$ , 胸痛 3 h 内其 ROC 曲线下面积 (AUC) 可达 0.95<sup>[13]</sup>。Reichlin 等<sup>[14]</sup>的研究结果表明, hs-cTnI 对急性 ST 段抬高型心肌梗死和急性非 ST 段抬高型心肌梗死诊断价值相似, 急性胸痛发作 3 h 内 AMI 诊断的 AUC 为 0.92~0.96, 较常规 cTnI 的 AUC 值 0.76 明显升高。另一项国际多中心前瞻性研究结果表明, 胸痛患者急诊入院后 1 h 内 hs-cTnI 的绝对变化量显著升高, 其 AUC 为 0.92<sup>[11]</sup>。Melanson 等<sup>[15]</sup>对 103 例 cTnI 阴性的标本检测后发现, 有 63 例 (61.2%) hs-cTnI 为阳性, 这使得诊断的平均时间大为提前。由此可见, 将 hs-cTnI 检测值与其绝对值变化相结合, 不仅有助于缩短诊断或排除 AMI 的时间, 实现对急性胸痛、胸闷患者的快速分诊, 还可有效降低病死率, 节约医疗成本, 减轻医疗负担, 这对心血管领域的无创检测来说是史无前例的。

## 3 hs-cTnI 可用于 AMI 的预后评估和危险分层

近年来研究表明, hs-cTnI 较常规 cTnI 在心血管事件的预后评估和危险分层方面更有效。hs-cTnI 检测值越高, 其预后越差。入院时 hs-cTnI 高水平与低水平相比, 死亡风险比为 4.01, 经 Cox 回归校正, 消除相关混杂因素如从胸痛发作至到达医院所经历的时间等后, 两者的死亡风险比依然高达 3.17; 而随访观察期内再次发生心肌梗死的风险比分别为 3.58、2.68<sup>[16]</sup>。虽然 hs-cTnI 是 AMI 不良预后的独立危险因素, 并可作为不良临床事件危险分层的指标<sup>[17]</sup>, 但迄今为止, 国内外尚未制定出具体的相关指南。对于 hs-cTnI 高水平患者, ESC 推荐积极治疗; 而对于 hs-cTnI 轻度升高但临床症状不典型者采取何种处理措施, 至今国内外专家学者尚未达成一致意见。Kavsak 等<sup>[18]</sup>的研究结果表明, 发病后 30 d, hs-cTnI 预测不良心血管事件的 AUC 为 0.74; 发病后 6 个月, hs-cTnI 测定值高于健康人第 99 百分位值 ( $\geq 10$  ng/L) 者, 发生主要心血管事件 (心肌梗死、中风、心血管因素性死亡等) 的风险显著升高。James 等<sup>[19]</sup>的研究得出相同结论, 即 hs-cTnI 较常规 cTnI 能更好地识别 30 d 内发生致死性心血管事件的高危患者。Lindahl 等<sup>[20]</sup>对 AMI 患者随访研究后证实, hs-cTnI 阳性而 cTnI 阴性者与两者均为阳性者在发病 12 个月后不良心血管事件病死率相似, 但明显高于 hs-cTnI 和 cTnI 均阴性者。因此, 目前部分学者认为, hs-cTnI 检测水平的高低与不良心血管事件发生率呈正相关关系, 单独检测 hs-cTnI 可为致死性心血管事件发生提供重要的预测信息。然而近年来, Haaf 等<sup>[21]</sup>学者的研究结果显示, 入院后首次 hs-cTnI 测定值的改变对患者预后评估及危险分层是没有意义的。

△ 通讯作者, E-mail: lunlimin@163.com。

#### 4 hs-cTnI 目前应用中存在的问题

尽管 hs-cTnI 在心肌坏死方面显示出优越的诊断性能,但因检测的高敏感性 & 患者病情多样化、复杂化,使其在临床应用方面还存在诸多问题需要进一步去研究和解决。

**4.1 hs-cTnI 监测时间点选择及最佳变化幅度或值( $\delta$  值)的确定** hs-cTnI 检测灵敏度提高使疑似 AMI 患者增多,因此,单点检测值结合动态变化值诊断 AMI 有助于避免仅凭单次结果异常或正常所致的临床错误判断。但如何选择 hs-cTnI 动态监测的时间间隔及确定变化幅度( $\delta$ hs-cTnI)仍存在争议。美国临床生化学会规定,入院即刻与入院 3~6 h 后 cTn 值的变化幅度 $>20\%$  可诊断为 AMI<sup>[22]</sup>。而 Apple 等<sup>[23]</sup> 学者认为  $\delta$ hs-cTnI(入院 0 h 与入院 4~10 h) $\geq 30\%$  更有利于提高 AMI 诊断特异性。近期,Irfan 等<sup>[24]</sup> 的研究显示,入院后 2 h hs-cTnI 绝对变化量较相对变化量对 AMI 诊断的准确率更高,以  $\delta$ hs-cTnI $>7$  ng/L 为诊断标准,特异性高达 95%,且与 hs-cTnI 基线值无关。而 Mueller 等<sup>[25]</sup> 研究表明,并非所有情况下  $\delta$ hs-cTnI 都采用绝对变化量,当基线值稍高于第 99 百分位值时,采用相对变化量更可靠。另外,还应根据急诊医师和住院医师对敏感性和特异性的不同需求来定义最佳的  $\delta$ hs-cTnI,提高检测敏感性可减少临床误诊,而增加检测特异性可指导临床治疗。但迄今为止尚未找到高敏感性和高特异性的  $\delta$ hs-cTnI。

**4.2 鉴别诊断** 其他许多疾病如心律失常、呼吸衰竭、肾功能不全、脑卒中、脓毒症等也可见 hs-cTnI 基线值升高。因此,对于 hs-cTnI 轻度升高者,临床医师必须结合患者病史、症状体征、心电图及其他辅助检查综合判断,以避免非缺血性 hs-cTnI 升高造成的误诊。一般而言,急诊入院后 hs-cTnI 单点检测值越高且变化幅度越大,AMI 的诊断可能性越大<sup>[26]</sup>;而在高血压、甲状腺功能减低等慢性疾病中,hs-cTnI 则相对稳定。

**4.3 hs-cTnI 的生理变异** 《hs-cTnI 在急性冠状动脉综合征中的应用中国专家共识》提倡入院时 hs-cTnI 检测值高于健康人的第 99 百分位值,结合临床症状和(或)特征性心电图表现,可作出 AMI 的诊断<sup>[12]</sup>。但由于 hs-cTnI 第 99 百分位值太低,个体内各种生理变异对疾病诊断的影响不容忽视。根据 Scharnhorst 等<sup>[27]</sup> 的报道,hs-cTnI 的生理变异为 18%,变异系数为 21%,参考变化值为 57%。因此,如何进一步降低生理变异对 AMI 诊断的影响是今后研究的又一重点和难点。

**4.4 hs-cTnI 检测的干扰因素** Eriksson 等<sup>[28]</sup> 研究证实,正常情况下 cTnI 与机体免疫系统不直接接触,为隐蔽抗原,不会产生自身抗体。而疾病状态下心肌细胞释放的 cTnI 可刺激机体免疫系统产生自身抗体,从而造成急性胸痛患者中约有 3.2% cTnI 检测值受到自身抗体的负性干扰。吴豫等<sup>[29]</sup> 研究发现,cTnI 检测系统不同自身抗体产生干扰的程度也不同。其他造成假性升高的因素包括异嗜性抗体、纤维蛋白原、类风湿因子等,而造成假性降低的因素多为黄疸、血红蛋白等。因此,对存在以上干扰因素的标本,应增加其他心肌损伤标记物检测,以降低误诊率。

**4.5 hs-cTnI 的标准化** 由于血液中 cTnI 以多种形式存在,游离型、复合型、降解型、磷酸化型等,且标本类型、检测试剂、检测位点和方法及参考范围等不同,使得目前国内外难以实现 hs-cTnI 的标准化检测。

#### 5 小 结

hs-cTnI 凭借检测的高敏感性和特异性已广泛应用于临床,它的出现为心血管疾病的治疗和预防带来了革命性的变化。然而 hs-cTnI 为 AMI 早期诊断、快速分诊、危险分层及预

后评估等提供更多信息的同时,也对参考范围确定、监测时间点选择、最佳变化幅度确定及检测方法标准化等提出了更多挑战,仍需国内外临床医生和检验专家进一步多方协作、共同探讨。

#### 参考文献

- [1] Twerenbold R, Reichlin T, Mueller C. Clinical application of sensitive cardiac troponin assays: potential and limitations[J]. Biomark Med, 2010, 4(3): 395-401.
- [2] Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome[J]. Am Heart J, 2011, 162(1): 81-88.
- [3] Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2009, 361(9): 868-877.
- [4] 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.
- [5] Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort [J]. Eur Heart J, 2014, 35(5): 271-281.
- [6] Collinson PO, Heung YM, Gaze D, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays[J]. Clin Chem, 2012, 58(1): 219-225.
- [7] Apple FS, Ler R, Murakami MM. 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.
- [8] 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]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(13): 1165-1172.
- [9] De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population[J]. JAMA, 2010, 304(22): 2503-2512.
- [10] Eggers KM, Lind L, Venge P, et al. Factors influencing the 99th percentile of cardiac troponin I evaluated in Community-Dwelling individuals at 70 and 75 years of age [J]. Clin Chem, 2013, 59(7): 1068-1073.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会心血管病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会. 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]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(12): 1073-1076.
- [13] Gassenmaier T, Buchner S, Birner C, et al. High-sensitive

Troponin I in acute cardiac conditions: implications of baseline and sequential measurements for diagnosis of myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(1): 116-122.

[14] Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9): 858-867.

[15] Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity[J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 128(2): 282-286.

[16] 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? [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(5): 916-924.

[17] 欧阳维富, 江稳强, 周茂华, 等. 高敏感心肌钙蛋白 I 对急性心肌梗死的预后价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(24): 98-102.

[18] Kavsak PA, Wang X, Ko DT, et al. Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac troponin I (hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(10): 1809-1815.

[19] James SK, Lindahl B, Armstrong P, et al. A rapid troponin I assay is not optimal for determination of troponin status and prediction of subsequent cardiac events at suspicion of unstable coronary syndromes[J]. *Int J Cardiol*, 2004, 93(2/3): 113-120.

[20] Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(2): 224-229.

[21] Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(6): 365-370.

[22] 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]. *Clin Chem*, 2007, 53(4): 552-574.

[23] 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[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(5): 930-937.

[24] Irfan A, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Early diagnosis of myocardial infarction using absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations[J]. *Am J Med*, 2013, 126(9): 781-.

[25] 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[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1): 209-218.

[26] 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[J]. *Circulation*, 2012, 126(1): 31-40.

[27] 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[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(8): 1208-1214.

[28] Eriksson S, Halenius H, Pulkki K, et al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(5): 839-847.

[29] 吴豫, 赵伟国, 唐古生, 等. 循环心肌钙蛋白 I 自身抗体对五种常用肌钙蛋白 I 检测系统负性干扰分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(7): 749-753.

(收稿日期: 2016-01-17 修回日期: 2016-03-22)

• 综 述 •

## 循环纤维细胞与肺部疾病相关性研究进展

郑博洋, 丁家伟 综述, 徐益恒, 邵文琳<sup>△</sup> 审校

(昆明医科大学第二附属医院检验科/云南省分子诊断研究中心, 昆明 650101)

**关键词:** 循环纤维细胞; 特发性肺纤维化; 急性肺损伤; 哮喘

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 16. 033 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2016)16-2289-04

循环纤维细胞是一类来源于骨髓存在于外周血中的间充质祖细胞, 主要表达成纤维细胞、单核细胞以及造血祖细胞的表面标志, 可以迁移定居于组织中进一步分化为纤维细胞和肌成纤维细胞, 生成和分泌胶原蛋白和其他基质蛋白, 参与组织损伤、修复和重建<sup>[1]</sup>。近年来大量实验研究结果表明, 循环纤维细胞的数量、迁移以及分化与炎症和大量胶原沉积为特征

的肺部疾病密切相关。

### 1 循环纤维细胞

1994 年, 人们首次在创伤修复的实验模型中发现了循环纤维细胞。在受伤后 24 h 内, 外周血液中出现一种独特的梭形细胞, 表达 I 型胶原和 CD34, 占有外周血单个核细胞的 0.1%。进一步研究发现, 这些细胞是骨髓来源的间充质干细

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: 2820582685@qq. com。