

高敏肌钙蛋白 T 在急性冠脉综合征早期诊断中的应用

钱军 李莹

【摘要】 肌钙蛋白是目前临床上诊断急性冠脉综合征(ACS)应用最广泛的心肌标记物。高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)可使诊断和排除 ACS 的时限明显缩短,但因多种疾病均可出现 hs-cTnT 轻度升高,过高的敏感性使 hs-cTnT 特异性降低。已发现多种生物标志物联合应用可增加 hs-cTnT 早期诊断 ACS 的特异性。该文介绍 hs-cTnT 在 ACS 早期诊断中的研究进展。

【关键词】 高敏肌钙蛋白 T;急性冠脉综合征;早期诊断

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.007

肌钙蛋白是肌肉收缩的调节蛋白。心肌肌钙蛋白(cTn)包括肌钙蛋白 T(cTnT)、肌钙蛋白 I(cTnI)和肌钙蛋白 C(cTnC)。由于骨骼肌和心肌中的 TnC 相似,在诊断急性冠脉综合征(ACS)时,cTnI 和 cTnT 应用最多,其心肌特异性和敏感性较高^[1]。而高敏肌钙蛋白 T(high-sensitivity cardiac troponin T,hs-cTnT)应满足以下 2 个条件:(1)在健康人群参考上限第 99 百分位值的变异系数应 $\leq 10\%$;(2)可检测水平应该在至少 50%的参考人群中介于检测极限(LoD)和健康人群参考上限第 99 百分位值之间^[2]。新一代 hs-cTnT 检测技术在 ACS 早期诊断方面具有重要价值,但也存在一系列问题,例如如何更加快速、安全、有效地排除 ACS,如何同时提高 hs-cTnT 诊断 ACS 的敏感性和特异性等。

1 hs-cTnT 检测时间与 ACS 早期诊断

1.1 hs-cTnT 诊断 ACS 时限缩短至 1 h

目前 hs-cTnT 早期排除 ACS 的方法为 1 h hs-cTnT 组合算法^[3]。研究发现,hs-cTnT 可明显缩短诊断急性心肌梗死(AMI)的时间^[4]。TRAPID-AMI 临床研究^[5]对来自 9 个国家的 1 282 例胸痛患者入院和间隔 1 h 后的 hs-cTnT 水平进行分析,结果表明 hs-cTnT 能够将 AMI 的诊断时间从 ≥ 3 h 缩短至 1 h。Mokhtari 等^[6]对 1 038 例胸痛患者的

病史、发病至 1 h 后 hs-cTnT 水平和心电图结果进行综合评估,发现 1 h 组合算法能够排除绝大多数胸痛患者 30 d 内的主要心血管不良事件(MACE)。Reichlin 等^[7]对 1 320 例急性胸痛患者进行研究,若根据 hs-cTnT 基线值(<12 ng/L)及其 1 h 内绝对值变化(<3 ng/L)进行诊断,786 例患者可排除 AMI,占急性胸痛患者的 59.5%,其中最终诊断可完全排除 AMI 的患者达 99.9%;而当 hs-cTnT 基线值 ≥ 52 ng/L 或其 1 h 内绝对值变化 ≥ 5 ng/L 时,诊断为 AMI 的患者占 16.4%;根据 1 h hs-cTnT 组合算法,318 例(24.1%)患者需继续进行观测,其中 59 例患者诊断为 AMI。该研究根据患者的病例资料及随访情况进行最终判断,并验证 1 h hs-cTnT 算法诊断的准确性,17.3%胸痛患者最终诊断为 AMI。该研究证实,hs-cTnT 可对 75.9%的急性胸痛患者在发病 1 h 内作出明确诊断,实现 1 h 快速诊断。

1.2 hs-cTnT 快速诊断 ACS 为临床节省时间

缩短检测时间对于 ACS 诊治具有积极作用^[8]。Pickering 等^[9]检测 985 例 AMI 疑似患者入院即刻和入院 3 h 血液样本中 hs-cTnT 的变化,结果发现以健康人群参考上限第 99 百分位值排除 AMI 的灵敏度为 94.8%,但该灵敏度对于临床应用仍然偏低。Borna 等^[10]研究发现,相对于入院 0~3 h 的 hs-cTnT 水平,3~4 h 后所检测到的 hs-cTnT 水平并不能改善 ACS 的诊断效能。Reichlin 等^[11]对 1 148 例(派生队列)和 517 例(外部验证队列)AMI

疑似患者进行入院后 2 h hs-cTnT 组合算法的研究,结果发现结合患者入院 hs-cTnT 基线值和 hs-cTnT 2 h 绝对值变化能够排除绝大多数 AMI,仅有 20% 的患者需要进一步检测 hs-cTnT 的变化来判断是否为 AMI。2015 年欧洲心脏病学会(ESC)公布的有关非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)的指南^[12]新增了 0 h/1 h 快速诊断和排除 NSTEMI 的流程:根据 hs-cTnT 基线值(12 ng/L)和其 1 h 内绝对值变化情况(3 ng/L)进行诊断,若入院时 hs-cTnT 水平较低且 1 h 内无明显变化,则排除 NSTEMI 诊断;若入院时 hs-cTnT 水平显著升高或 1 h 内变化明显,则建议患者入心内科重症监护室或行冠状动脉造影;若患者入院时 hs-cTnT 轻度升高并且 1 h 内绝对值变化 <3 ng/L,则建议对患者进行留观。

hs-cTnT 1 h 组合算法的应用将有望改善 ACS 患者的诊疗效率,降低 ACS 患者死亡率,促进医疗资源有效、合理利用。

2 hs-cTnT 变化幅度与 ACS 早期诊断

2007 年 ESC 和美国心脏病学会(ACC)将 AMI 定义为:在存在缺血症状或表现的情况下,血浆 cTn 水平超过健康人群参考上限第 99 百分位值^[13]。ESC 2015 年指南^[12]推荐,对 ACS 疑似患者应连续 3 h 监测 hs-cTnT 水平变化,如果 3 h 内患者 hs-cTnT 水平低于健康人群参考上限第 99 百分位值,基本可以排除 NSTEMI。Vafaei 等^[14]对 882 例胸痛患者进行研究,按 hs-cTnT 水平将患者分为:(1)hs-cTnT 水平超过健康人群参考上限第 99 百分位值;(2)hs-cTnT 水平介于 LoD 值和健康人群参考上限第 99 百分位值之间;(3)hs-cTnT 水平低于 LoD 值。该研究主要终点为 90 d 内出现 AMI 和死亡,结果发现在 ACS 疑似患者中,入院时 hs-cTnT 低于 LoD 值的患者在 90 d 内没有出现 AMI 和死亡,提示这部分患者入院时可以排除 ACS。

hs-cTnT 水平低于 LoD 值用于排除 ACS 是安全可行的^[15]。Thelin 等^[16]对 478 例胸痛患者进行研究,发现入院时 hs-cTnT 低于 LoD 值排除非 ST 段抬高型 ACS(NSTE-ACS)的阴性预测值为 94%,灵敏度为 90%,且 hs-cTnT 低于 LoD 值的患者预后较好。然而,Chenevier-Gobeaux^[17]等却认为在未明确诊断的患者中,尽管 hs-cTnT 单次检测低于 LoD 值的阴性预测值较高,但不足以安全排除相对早期的 NSTEMI。该研究通过对 413 例 AMI 疑似

患者进行分析,发现有 45 例患者最终诊断为 NSTEMI,hs-cTnT <5 ng/L(LoD 值)时,诊断灵敏度为 97.8%,阴性预测值为 99.5%,仍有 1 例最终诊断为 NSTEMI 的患者 hs-cTnT 水平低于 LoD 值。

以上研究表明,hs-cTnT 检测值低于 LoD 值在大多数情况下可排除 ACS 患者^[18-19],但仍然不能对部分早期高危患者掉以轻心。对于这部分患者,应延长 hs-cTnT 检测时间并观察其动态变化。

3 hs-cTnT 联合其他生物标志物用于 ACS 早期诊断

3.1 与和肽素联合应用

和肽素可在 ACS 发病后短时间内被检测到^[20],hs-cTnT 联合和肽素可快速排除 ACS^[21]。Slagman 等^[22]对 93 例 ACS 疑似患者入院时及入院 2、4、6、12~36 h 的 hs-cTnT 与和肽素进行检测,发现 hs-cTnT 与和肽素具有相似的诊断性能,未诊断 ACS 的患者中早期和肽素均为阴性,并且其对 ACS 的阴性预测值为 100%。Thelin 等^[23]和 Meune 等^[24]的研究则发现,联合检测 hs-cTnT 与和肽素较单独检测 hs-cTnT 对诊断 ACS 具有更高的灵敏度,并且能够实现对胸痛患者的早期危险分层。另外,Searle 等^[25]研究发现,在急性心力衰竭、肺炎和 NSTEMI 患者中,和肽素 >10 pmol/L 的患者 3 个月内的死亡风险显著增加,其与 hs-cTnT 联合在早期排除 NSTEMI 中具有较高的阴性预测价值。

3.2 与心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)联合应用

H-FABP 在心肌细胞受损后可快速入血,此指标能提高 ACS 早期的诊断灵敏度和阴性排除率。Dupuy 等^[26]研究发现,hs-cTnT 与 H-FABP 联合可早期排除 ACS,无需要连续检测 hs-cTnT。Gami 等^[27]对 88 例受试者进行研究,其中包括 34 例心肌缺血性胸痛患者、29 例非心肌缺血性胸痛患者和 25 例正常受试者,通过分析 H-FABP 和 hs-cTnT 的受试者工作特征(ROC)曲线,发现 H-FABP 在心肌缺血性胸痛患者的曲线下面积(AUC)为 0.885(0.79~0.94),而 hs-cTnT 为 0.805(0.70~0.88),H-FABP 的特异性比 hs-cTnT 更高,但两者在胸痛发作 0~6 h 的灵敏度相当,H-FABP 可作为 hs-cTnT 的补充标志物用于诊断或排除 ACS。

3.3 其他可与 hs-cTnT 联合应用的生物标志物

Poldervaart 等^[28]研究发现,胎盘生长因子

(PIGF)、可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)、肌红蛋白、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、生长分化因子-15(GDF-15)等均能够改善胸痛患者的早期评估,但通过对 149 例患者的前瞻性研究发现,对于 ACS 疑似患者,上述生物标记物并不增加 hs-cTnT 的诊断效能。

另外,缺血修饰白蛋白(IMA)与 hs-cTnT 在 ACS 早期诊断中有协同作用。Mehta 等^[29]对 120 例患者的 hs-cTnT 与 IMA 进行横断面研究,其中包括 75 例 ACS 患者和 45 名健康对照者,发现 ACS 患者的 IMA 水平明显高于对照组,并且 hs-cTnT 与 IMA 可能是 ACS 危险分层的有效工具,两者联合能够提升 ACS 早期诊断的准确性。

总之,合理联合检测其他生物标志物,能够增加 hs-cTnT 诊断 ACS 的敏感性和特异性,有助于 ACS 的快速诊断。

4 小结

快速检测 hs-cTnT 有利于早期诊断 ACS,但是 hs-cTnT 的诊断界值没有统一,而且 hs-cTnT 升高仅提示心肌损伤,其病因仍需根据临床情况具体分析。hs-cTnT 对于临床事件危险分层和预测心血管事件的作用,以及诊断 ACS 的 hs-cTnT 界值仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2012, 33(20):2551-2567.
- [2] 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.
- [3] Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(16):1211-1218.
- [4] Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(17):1753-1758.
- [5] Mueller C, Giannitsis E, Christ MA, et al. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T[J]. Ann Emerg Med, 2016, 68(1):76-87.
- [6] Mokhtari A, Borna C, Gilje P, et al. A 1-h combination algorithm allows fast rule-out and rule-in of major adverse cardiac events[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(13):1531-1540.
- [7] Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective

validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay[J]. CMAJ, 2015, 187(8):E243-E252.

- [8] Parsonage WA, Greenslade JH, Hammett CJ, et al. Validation of an accelerated high-sensitivity troponin T assay protocol in an Australian cohort with chest pain[J]. Med J Aust, 2014, 200(3):161-165.
- [9] Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, et al. Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction[J]. Heart, 2016, 102(16):1270-1278.
- [10] Borna C, Thelin J, Ohlin B, et al. High-sensitivity troponin T as a diagnostic tool for acute coronary syndrome in the real world: an observational study[J]. Eur J Emerg Med, 2014, 21(3):181-188.
- [11] Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA, et al. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T[J]. Am J Med, 2015, 128(4):369-379.
- [12] Jobs A, Thiele H, European Society of Cardiology. ESC guidelines 2015. Non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. Herz, 2015, 40(8):1027-1033.
- [13] Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(22):2173-2195.
- [14] Vafaie M, Slagman A, Möckel M, et al. Prognostic value of undetectable hs troponin T in suspected acute coronary syndrome[J]. Am J Med, 2016, 129(3):274-282.
- [15] Schönmann-Lund M, Schoos MM, Iversen K, et al. Retrospective evaluation of two fast-track strategies to rule out acute coronary syndrome in a real-life chest pain population[J]. J Emerg Med, 2015, 49(6):833-842.
- [16] Thelin J, Melander O, Öhlin B. Early rule-out of acute coronary syndrome using undetectable levels of high sensitivity troponin T[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2015, 4(5):403-409.
- [17] Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Lefevre G, et al. A single value of high-sensitive troponin T below the limit of detection is not enough for ruling out non ST elevation myocardial infarction in the emergency department[J]. Clin Biochem, 2016, 49(15):1113-1117.
- [18] Stein GY, Alon D, Korenfeld R, et al. Clinical implications of high-sensitivity cardiac troponin measurements in hospitalized medical patients[J]. PLoS One, 2015, 10(1):e0117162.
- [19] Saad YM, Mcewan J, Shugman IM, et al. Use of a high-sensitivity troponin T assay in the assessment and disposition of patients attending a tertiary Australian emergency department: a cross-sectional pilot study[J]. Emerg Med Australas, 2015, 27(5):405-411.
- [20] Vafaie M, Biener M, Mueller M, et al. Addition of copeptin improves diagnostic performance of point-of-care testing

- (POCT) for cardiac troponin T in early rule-out of myocardial infarction—a pilot study[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 198:26-30.
- [21] Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, et al. Optimizing early rule-out strategies for acute myocardial infarction: utility of 1-hour copeptin[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(12):1466-1474.
- [22] Slagman A, Searle J, Mueller C, et al. Temporal release pattern of copeptin and troponin T in patients with suspected acute coronary syndrome and spontaneous acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(10):1273-1282.
- [23] Thelin J, Bornä C, Erlinge D, et al. The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule-out of ACS: a prospective observational study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13:42.
- [24] Meune C, Zuily S, Wahbi K, et al. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 104(1):4-10.
- [25] Searle J, Slagman A, Stockburger M, et al. Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4(5):393-402.
- [26] Dupuy AM, Cristol JP, Kuster N, et al. Performances of the heart fatty acid protein assay for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction in ED patients[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(3):326-330.
- [27] Gami BN, Patel DS, Haridas N, et al. Utility of heart-type fatty acid binding protein as a new biochemical marker for the early diagnosis of acute coronary syndrome[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(1):BC22-BC24.
- [28] Poldervaart JM, Röttger E, Dekker MS, et al. No added value of novel biomarkers in the diagnostic assessment of patients suspected of acute coronary syndrome[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132000.
- [29] Mehta MD, Marwah SA, Ghosh S, et al. A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome [J]. *J Family Med Prim Care*, 2015, 4(4):570-575.

(收稿:2017-04-07 修回:2017-07-05)

(本文编辑:胡晓静)

(上接第 273 页)

- [12] Chatzigeorgiou A, Karalis KP, Bornstein SR, et al. Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10):2583-2592.
- [13] Liu PS, Lin YW, Lee B, et al. Reducing RIP140 expression in macrophage alters ATM infiltration, facilitates white adipose tissue browning, and prevents high-fat diet-induced insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2014, 63(12):4021-4031.
- [14] Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, et al. The "Big Bang" in obese fat: events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(9):2446-2456.
- [15] Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, et al. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2):281-290.
- [16] Deng T, Lyon CJ, Minze LJ, et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(3):411-422.
- [17] Huh JY, Kim JI, Park YJ, et al. A novel function of adipocytes in lipid antigen presentation to iNKT cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(2):328-339.
- [18] Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression[J]. *Nature*, 1998, 394(6696):897-901.
- [19] Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, et al. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(2):868-877.
- [20] Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10):2062-2068.
- [21] Malinowski M, Deja MA, Janusiewicz P, et al. Mechanisms of vasodilatory effect of perivascular tissue of human internal thoracic artery[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2013, 64(3):309-316.
- [22] Meyer MR, Fredette NC, Barton M, et al. Regulation of vascular smooth muscle tone by adipose-derived contracting factor[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79245.
- [23] 王雅琼, 高平进. 血管外周脂肪组织与动脉粥样硬化[J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39(6):339-342.

(收稿:2017-05-31 修回:2017-06-13)

(本文编辑:胡晓静)