

分类号：R446

密级：公开

UDC：610

学校代码：11065

青 岛 大 学

硕士专业学位论文

高敏肌钙蛋白I在急性心肌梗死1小时快速分诊中的应用价值

张丹

指 导 教 师 伦立民（教授）

学 位 类 别 临床医学硕士

专 业 领 域 临床检验诊断学

答 辩 日 期 2017 年 5 月 22 日

高敏肌钙蛋白 I 在急性心肌梗死 1 小时快速分诊中的应用价值

摘 要

目的 探讨使用高敏肌钙蛋白 I (high sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI) 对急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者 1 小时快速分诊的有效性和可行性, 为 hs-cTnI 的临床应用提供理论和实践依据。

方法 根据一定的入选和排除标准, 选取 105 例急诊科收治的以急性胸痛为首发症状的疑似 AMI 患者, 采用循环增强荧光免疫检测法测定入院即刻 (0 小时) 和入院 1 小时患者血浆中 hs-cTnI 浓度。同时选取 220 例同期健康体检者作为正常参考人群, 测定血浆中 hs-cTnI 浓度, 根据第 99 百分位数值确定 hs-cTnI 的 cut-off 值。

结果 hs-cTnI 的 cut-off 值为 10.67pg/mL。疑似 AMI 患者, 入院 1 小时 hs-cTnI 浓度明显高于正常参考人群和入院 0 小时 ($H=258.08$, $U=79.05$ 、 232.45 , $p<0.01$)。入院 0 小时 hs-cTnI 浓度明显高于正常参考人群 ($H=258.08$, $U=20.06$, $p<0.01$)。最终确诊为 AMI 的患者, 入院 0 小时 hs-cTnI 浓度明显高于其他临床诊断者。AMI 患病率随入院 0 小时、1 小时 hs-cTnI 浓度值的增大而增高。使用 hs-cTnI 1 小时分诊方法, 疑似 AMI 患者中, 被纳入排除组、入选组和观察组的比例分别为 67%、19%、14%。排除组中, AMI 的灵敏度和阴性预测价值分别为 90.9%、98.3%; 入选组中, AMI 的特异度和阳性预测值分别为 91.7%、87.5%。1 小时和 0 小时分诊方法 ROC 曲线下面积 (AUC^{ROC}) 分别为 0.918、0.831, 前者诊断价值更高 ($Z=2.171$, $p<0.05$)。排除组、观察组和入选组 30 天死亡率分别为 0%、0%、5% ; 6 个月死亡率分别为 1.4%、6%、10%。

结论 疑似 AMI 患者, 使用 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法, 并结合心电图等其他临床资料, 可实现 86% 的急性胸痛患者在 1 小时内被安全的排除或准确的诊断。这对于缩短 AMI 诊断时间, 降低死亡率和误诊率, 减轻医疗成本和负担具有重要的意义。

硕士研究生: 张丹 (临床检验诊断学)

指导教师: 伦立民 (教授)

关键词: 高敏肌钙蛋白 I; 急性心肌梗死; 1 小时; 分诊

The Value of High-sensitivity Cardiac Troponin I for One-hour Rapid

Triage of Acute Myocardial Infarction

Abstract

Objective To study the efficacy and feasibility of the one-hour rapid triage of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI), and to provide the theoretical and practical basis for its clinical application.

Methods According to a certain selection and exclusion criteria, 105 cases of suspected AMI patients admitted to the emergency department were selected. The concentration of hs-cTnI in plasma of the patients immediately after admission (0 hour) and 1 hour after admission were measured by circulating enhanced fluorescence immunoassay. 220 healthy people were selected to measure hs-cTnI concentration and to determine the cut-off value based on the 99th percentile value.

Results The cut-off value of hs-cTnI was 10.67pg/mL. Concentrations of hs-cTnI 1 hour after admission were significantly higher than the normal reference population and 0 hour ($H=258.08$, $U=79.05$, 232.45 , $p<0.01$). Concentrations of hs-cTnI 0 hour after admission were significantly higher than the normal reference population ($H=258.08$, $U=20.06$, $p<0.01$). 0 hour baseline levels of hs-cTnI were higher in patients with AMI compared with the other final diagnoses. The prevalence of AMI increased with the rise of hs-cTnI concentration in 0 hour and 1 hour. Applying one-hour rapid triage, 67% of patients could be classified as rule-out; 19%, as rule-in; and 14%, as observe. The sensitivity and the negative predictive value for AMI in the rule-out zone were 90.9% and 98.3%, respectively. The specificity and the positive predictive value for AMI in the rule-in zone were 91.7% and 87.5%, respectively. The area under the receiver operating characteristic curves (AUC^{ROC}) of 1 hour and 0 hour triage were 0.918 and 0.831, which the former shows a higher diagnostic value ($Z=2.171$, $p<0.05$). Over all, 30-day mortality was 0%, 0%, and 5% in patients classified as rule-out, observe, and rule-in, respectively. The 6-month mortality were 1.4%, 6% and 10% respectively.

Conclusion When used in conjunction with other clinical information including the ECG, the one-hour rapid triage can achieve 86% of patients with acute chest pain to be safely excluded or accurate diagnosis. It will shorten AMI diagnosis time, reduce mortality and misdiagnosis rate, as well as lower the cost and burden of medical care.

Graduate student: Dan Zhang (Clinical laboratory diagnostics)
Directed by Prof. Li-Min Lun

Key words: high-sensitivity cardiac troponin I; acute myocardial infarction; one hour; triage

目 录

引言	1
材料和方法	3
1 仪器及试剂	3
2 研究对象	3
3 标本的采集及处理	4
4 实验方法	4
5 统计学处理	5
结果	6
1 hs-cTnI 的 cut-off 值	6
2 正常参考人群与疑似 AMI 患者外周血 hs-cTnI 浓度差异	6
3 疑似 AMI 患者最终的临床诊断情况	7
4 最终临床诊断情况与入院 0 小时 hs-cTnI 浓度的关系	8
5 AMI 患病率与入院不同时刻 hs-cTnI 浓度的关系	9
6 hs-cTnI 对 AMI 的 1 小时快速分诊结果	10
7 hs-cTnI 1 小时和 0 小时分诊方法对比	11
8 30 天和 6 个月随访调查	11
讨论	12
结论	15
参考文献	16
综述	18
综述参考文献	27
攻读学位期间的研究成果	31
缩略词表	32
致谢	34
学位论文独创性声明、学位论文知识产权权属声明	35

引 言

急性心肌梗死（acute myocardial infarction, AMI）是在冠状动脉病变的基础上发生血供急剧减少或中断，使相应的心肌细胞严重而持久地急性缺血而导致的心肌坏死。该病病情凶险、变化速度快、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^[1-4]。近些年来，随着人们生活水平提高、饮食结构改变和社会心理等因素的影响，以急性胸痛为主诉症状的疑似 AMI 患者越来越多，约占全部急诊首诊患者的 5%，因此，针对这些患者准确、快速地分诊并采取积极有效的治疗措施，对提高患者的生存率大有裨益，并且也会大大节约因过度治疗而造成的医疗资源和成本的浪费^[2,4,5]。

随着基础研究的不断深入和血液心肌损伤标志物检测技术的不断发展，在疾病早期甚至是亚临床期针对微小心肌损伤的检测目前已成为可能。由此产生了急性冠状动脉综合征（acute coronary artery syndrome, ACS）的概念。ACS 是一组冠脉疾病的总称，其病理基础是粥样斑块的继发性改变，包括破裂、糜烂、脱落、闭塞性血栓形成等，由不稳定性心绞痛（unstable angina, UA）、非 ST 段抬高型心肌梗死（non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI）和 ST 段抬高型心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI）三种疾病组成。

然而在实际临床工作中发现，疾病早期缺乏 AMI 典型症状者约占患者总人数的 25%，心电图（electrocardiogram, ECG）无特征性变化者约占患者总数的 50%。鉴于 UA 和 NSTEMI 的发病机制和临床表现相似，有时难以鉴别，但两者在病情严重程度、治疗及预后等方面相差较大，此时，对于不典型的 AMI 患者来说，血液心肌损伤标志物检测对疾病的诊断显得尤为重要。

近年来，美国心脏病学院（American College of Cardiology, ACC）/美国心脏病学会基金会（American College of Cardiology Foundation, ACCF）/欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology, ESC）等更新了心肌梗死的通用定义，建议将心肌肌钙蛋白（cardiac troponin, cTn）作为 AMI 诊断的首选生物标志物。对于亚急性及经常规心肌损伤标志物检测漏诊的急性心肌梗死患者来说，心肌肌钙蛋白 I（cardiac troponin I, cTnI）的诊断价值更可靠，同时在监测病情和判断预后等方面优势也更明显。随着心肌标志物测定技术的不断发展和成熟，cTnI 检测的灵敏度更高，检测下限值更低，且在表观健康者中也有一定分布。健康人群参考范围上限的第 99 百分位值对应的不精密度（以 CV 表示） $\leq 10\%$ ，满足这一检测标准的 cTnI 被称为高敏肌钙蛋白 I（high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI）。

随着 hs-cTnI 诊断灵敏度的提高，其特异性也会相对降低。部分非急性心肌梗死性

疾病导致的心肌细胞微小损伤也会引起 hs-cTnI 检测值升高, 从而使得 AMI 待查患者数量明显增加。因此, ESC 指南目前推荐使用 0~1 或 0~3 小时序贯检测, 建立 1 小时或 3 小时快速分诊流程, 用于 AMI 的早期快速诊断或排除, 以提高 hs-cTnI 诊断的特异性。然而不可否认的是, hs-cTnI 的研发应用门槛非常高, 其主要原因有: 灵敏度要求较高, 检测值需达到 pg/mL 的级别; 血液中存在多种 cTnI 的形式, 游离、复合物、降解型、磷酸化形式及体内自身抗体干扰等; 检测所需要的时间和精度必须达到临床可接受的范围等。因此, 截止到目前, hs-cTnI 的临床应用尚未完全推广。针对急性胸痛为首发症状的疑似 AMI 患者进行 1 小时快速分诊的应用研究, 虽然在欧美等发达国家已有一些研究报道, 但在我国尚属空白, 亟待大量的临床实践研究, 从而保障 hs-cTnI 的有效合理应用, 造福患者。

本研究 hs-cTnI 采用循环增强荧光免疫检测法, 将“荧光稳定性”和“基于聚合物产生放大效应”两大特性相结合。探针在试剂条微孔中重复反应, 通过放大荧光信号, 实现 cTnI 的高敏检测, 同时避免了非特异结合及荧光淬灭。ET Pylon 循环增强荧光免疫分析仪同时支持全血、血浆、血清各种样本类型检测, 三者之间相关性、一致性良好, 且在短短的 20min 内, 即可达到 pg/mL 级别的检测灵敏度。这些优势是现阶段各种 hs-cTnI 检测方法和仪器都不能比拟的。

本课题以 1 小时快速分诊流程为理论依据, 通过检测疑似 AMI 患者入院即刻 (0 小时) 和入院 1 小时外周血中 hs-cTnI 浓度, 根据 0 小时浓度的基线值和 1 小时浓度的变化值, 进行 1 小时快速分诊判断, 以纳入或排除 AMI, 并结合患者其它临床资料及 30 天和 6 个月随访, 最终评价使用 hs-cTnI 对 AMI 患者 1 小时快速分诊的有效性和可行性, 从而为 hs-cTnI 的临床应用提供理论和实践依据。

材料和方法

1 仪器及试剂

- (1) 不同规格的微量移液枪, Dragonlab 北京公司;
- (2) 超低温 -80°C 冰箱, Forma 702, 美国 Thermo Scientific 公司;
- (3) 4°C 冰箱, HYC-940, 青岛海尔集团;
- (4) 低速台式离心机, DT5-6, 北京时代北利公司;
- (5) 全自动循环增强荧光免疫分析仪, ET Pylon, 上海星童医疗公司;
- (6) ET Healthcare hs-cTnI 检测试剂盒, 上海星童医疗公司。

2 研究对象

2.1 正常参考人群选择

选取 2015 年 11 月至 2016 年 4 月青岛大学附属医院就诊的 220 例健康体检者作为正常参照人群, 其中男 112 例, 女 108 例, 平均年龄(43.0 ± 10.5) 岁。所有受试者均除外高血压、心脑血管疾病、肾功能不全、肝功能异常、感染、炎症、恶性肿瘤等疾病, 近期均无手术史、创伤史。其他病史及常规检查未见明显异常。

2.2 病例选择

选取 2015 年 11 月至 2016 年 10 月青岛大学附属医院急诊科就诊的以突发胸痛为首发症状或胸痛 12 小时以内的疑似 AMI 患者 165 例。根据首次就诊时患者心电图结果, 进行初步筛选: 心电图结果显示为 ST 段抬高表现者, 则收治入急诊心内科, 针对 AMI 进行治疗处理, 将不再入选本次研究; 心电图结果显示无 ST 段抬高表现, 或无明显 AMI 心电图表现的患者, 再按照以下入选和排除标准, 进一步判断。

2.2.1 病例入选标准

- (1) 以突发胸痛为首发症状或胸痛 12 小时以内的疑似 AMI 急诊患者;
- (2) 无三种以上相关疾病合并症, 如心功能不全、肝肾功能不全等。性别不限;
- (3) 无明显心功能异常主诉(心悸、轻度劳力后气喘、平躺困难等), 根据 NYHA 分级在 I 级以上;
- (4) 预期生存时间 >1 年;
- (5) 受试者意识、神志清晰, 可自主活动。

2.2.2 病例排除标准

- (1) 生命体征不平稳;

- (2) 患有危及生命的疾病，包括急性心衰及大血管疾病（脑梗死、脑栓塞、肺栓塞）等；
- (3) 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或存在影响试验研究的明显的感染证据；
- (4) 严重肝功能不全；
- (5) 肾功能衰竭且需要常规透析；
- (6) 存在心脏基础疾病和肿瘤；
- (7) 心脏功能不全，NYHA 分级为III级或IV级；
- (8) 各种原因所致的缺少入院 0 小时、1 小时时间点 hs-cTnI 浓度测定值。

最终确定符合以上研究要求的疑似 AMI 患者共 105 例，其中男 66 例，女 39 例，平均年龄 (65.3 ± 12.9) 岁。收集并记录这些患者的基本临床资料（性别、年龄、基础病史、用药史、吸烟史、手术史、血压、血脂、血糖等）。

3 标本的采集及处理

正常参考人群于清晨，疑似 AMI 患者于入院 0 小时和 1 小时，按照常规静脉穿刺预防措施，采集血液样本 2mL，置于 EDTA 抗凝管中，然后以 3000 r/min 离心 10min，分离血浆，置于 1mL 的 EP 管中，放入 -80°C 冰箱密封保存待测。

4 实验方法

外周血 hs-cTnI 浓度的测定采用循环增强荧光免疫法，所用试剂及检测仪器均由上海星童医疗有限公司提供，仪器操作和试剂保存均严格遵照相关要求进行了。

4.1 检测前准备

(1) 从 -80°C 冰箱取出所有待测标本（包括正常参考人群、疑似 AMI 患者 0 小时和 1 小时血样），室温平衡 30min，复融后充分混匀，以 3000 r/min 离心 10min，确保标本无气泡及其他颗粒物质。

(2) 从 4°C 冰箱取出 hs-cTnI 检测试剂盒，室温平衡 30min。

4.2 操作步骤

(1) 开孔：将试剂条封膜面朝上放入托盘中固定，再放入 ET Pylon 循环增强荧光免疫分析仪中进行开孔。

(2) 校准：从复溶液中吸取 200uL 溶液至 hs-cTnI 高、低值校准品中，复溶并混匀 10min。将复溶后的 hs-cTnI 高、低值校准品以 40uL/孔分别加入试剂条样品孔中进行检测和校准，每个校准品重复测定两次。

(3) 定标：从复溶液中吸取 200uL 溶液至 hs-cTnI 6 种不同浓度标准品中，复溶并混匀 10min。将复溶后的不同浓度的 hs-cTnI 标准品以 40uL/孔分别加入到试剂条

样品孔中进行检测，每个标准品重复测定两次，Pylon 循环增强荧光免疫分析仪依据两次结果的平均值自动绘制出 hs-cTnI 的标准曲线。

(4) 加样：取出开孔后的试剂条，将待测的血浆样本以 40uL/孔，加入至相应试剂条试剂孔 1 中。从洗涤孔中吸取 96uL 洗涤液至试剂孔 1 中，分别吸取 120uL 洗涤液至试剂孔 2、3 中。

(5) 反应：输入 hs-cTnI 项目运行参数，并启动仪器，开始进行检测。

(6) 结果报告：读取 Pylon 输出的荧光信号值，并根据标准曲线转化成待测标本的 hs-cTnI 浓度值，以 pg/mL 表示。

4.3 定义 hs-cTnI 的 cut-off 值

根据上述所有正常参考人群外周血 hs-cTnI 浓度的检测值，统计分析第 99 百分位数值，确定为正常的 cut-off 值。

4.4 利用 1 小时分诊流程对疑似 AMI 患者分组

(1) AMI 排除组

入院 0 小时 hs-cTnI 浓度的基线值低于正常人群第 99 百分位数值，1 小时 hs-cTnI 浓度的变化值小于 3ng/L。

(2) AMI 入选组

入院 0 小时 hs-cTnI 浓度的基线值高于正常人群第 99 百分位数值，1 小时 hs-cTnI 浓度变化值大于 5ng/L，入选 AMI。临床上需要收治入心内科进行相关后续治疗。

(3) 观察组

入院 0 小时 hs-cTnI 基线值和 1 小时变化数值不满足上述 (1)、(2) 标准，则纳入观察组，留院观察，并根据急诊胸痛诊疗常规进行后续处理。

4.5 30 天和 6 个月跟踪随访

对 AMI 排除组、观察组和入选组共 105 例患者，通过电话随访调查的形式，跟踪患者入院 30 天及 6 个月后发生主要心血管事件和死亡情况，分别计算各组患者的死亡率。

5 统计学处理

所得数据均采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm S$) 或中位数 (M) 和四分位数 (P₂₅~P₇₅) 表示，计数资料以率 (%) 表示。计量资料两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验，多组间两两比较采用 Bonferroni 法校正检验，计数资料两组间比较采用 Pearson χ^2 检验。 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 hs-cTnI 的 cut-off 值

正常参考人群 hs-cTnI 的分布情况见图 2.1。第 99 百分位数值为 10.67pg/mL，即 hs-cTnI 的 cut-off 值定为 10.67pg/mL。

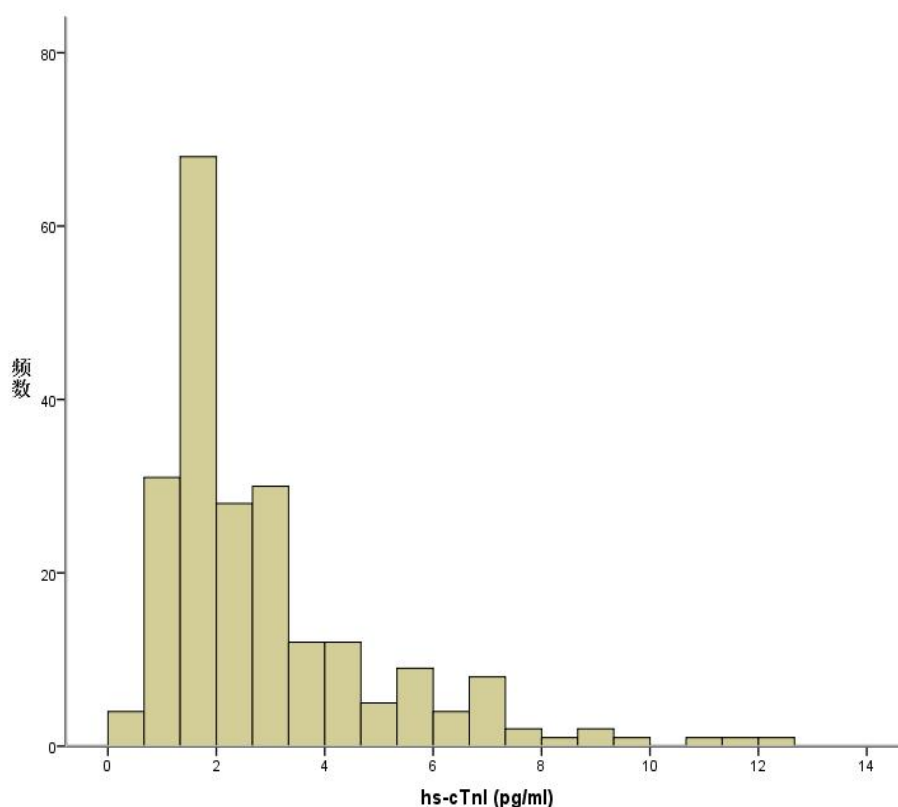


图 2.1 正常参考人群 hs-cTnI 分布情况

2 正常参考人群与疑似 AMI 患者外周血 hs-cTnI 浓度差异

正常参考人群外周血 hs-cTnI 浓度为 2.125 (1.562~3.634)pg/mL，疑似 AMI 患者，入院 0 小时外周血 hs-cTnI 浓度为 6.969 (5.734~21.091)pg/mL，入院 1 小时外周血 hs-cTnI 浓度为 12.509 (7.867~65.621)pg/mL。见表 2.1。

疑似 AMI 患者，入院 1 小时 hs-cTnI 的浓度值明显高于正常参考人群和入院 0 小时 ($H=258.08$, $U=79.05$ 、 232.45 , $p<0.01$)；入院 0 小时 hs-cTnI 浓度明显高于正常参考人群 ($H=258.08$, $U=20.06$, $p<0.01$)。见表 2.1 和表 2.2。

表 2.1 正常参考人群与患者入院 0 小时和 1 小时 hs-cTnI 浓度[pg/mL, M(P₂₅~P₇₅)]

组别	n	hs-cTnI
正常参考人群	220	2.125 (1.562~3.634)
患者入院 0 小时	105	6.969 (5.734~21.091) [*]
患者入院 1 小时	105	12.509 (7.867~65.621) [*]

注：与正常参考人群、入院 0 小时比较, H=258.08, ^{*}U=79.05、232.45, $p<0.01$ 。与正常参考人群比较, H=258.08, ^{*}U=20.06, $p<0.01$ 。

表 2.2 正常参考人群与患者入院 0 小时和 1 小时组间两两比较的结果

对比组	U 值	p 值	检验水准修正值 α	检验结果
参考人群与入院 0 小时	20.06	<0.01	0.017	差异有统计学意义
参考人群与入院 1 小时	79.05	<0.01	0.017	差异有统计学意义
入院 0 小时与入院 1 小时	232.45	<0.01	0.017	差异有统计学意义

3 疑似 AMI 患者最终的临床诊断情况

105 例疑似 AMI 患者的临床基本资料见表 2.3。临床医生结合患者病史、体格检查、十二导联心电图、超声心动图、冠状动脉造影、心脏运动试验等相关资料, 进行综合分析判断, 最终患者的临床诊断情况如下: 急性心肌梗死 19 人 (18%), 不稳定性心绞痛 13 人 (12%), 非冠状动脉起源的其他心脏疾病 15 人 (14%), 非心血管疾病 52 人 (50%), 原因未明疾病 6 人 (6%)。

表 2.3 患者临床资料[n(%)]

特征	所有患者 (n=105)	AMI 患者 (n=19)	其他患者 (n=86)	p 值
男性	66 (62.9)	12 (63.2)	54 (62.8)	0.32
危险因素				
高血压	61 (58.1)	11 (57.9)	50 (58.1)	<0.001
高血脂	55 (52.4)	10 (52.6)	45 (52.3)	<0.001
糖尿病	22 (21.0)	4 (21.1)	18 (20.9)	<0.001
吸烟史	38 (36.2)	7 (36.8)	31 (36.0)	0.12
基础疾病史				

结果				
冠心病	38 (36.2)	8 (42.1)	30 (34.9)	<0.001
陈旧性心梗	22 (21.0)	5 (26.3)	17 (19.8)	<0.001
外周动脉疾病	4 (3.8)	1 (5.3)	3 (3.5)	<0.001
中风	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (3.5)	<0.001
用药史				
阿司匹林	35 (33.3)	8 (42.1)	27 (31.4)	<0.001
β受体阻滞剂	37 (35.2)	7 (36.8)	30 (34.9)	0.004
钙拮抗剂	17 (16.2)	3 (15.8)	14 (16.3)	0.01
利尿剂	23 (21.9)	5 (26.3)	18 (20.9)	<0.001
心电图				
ST 段抬高	2 (2.0)	1 (5.3)	1 (1.2)	0.56
ST 段降低	10 (9.5)	4 (21.1)	6 (7.0)	<0.001
T 波倒置	15 (14.3)	7 (36.8)	8 (9.3)	<0.001
左束支阻滞	3 (2.9)	1 (5.3)	2 (2.3)	<0.001
无明显异常	80 (76.2)	8 (42.1)	72 (83.7)	<0.001

4 最终临床诊断情况与入院 0 小时 hs-cTnI 浓度的关系

105 例疑似 AMI 患者，最终临床诊断情况与入院 0 小时 hs-cTnI 浓度的关系见图 2.2。最终被确诊为 AMI 的患者，入院 0 小时其外周血 hs-cTnI 浓度值明显高于其他临床诊断者。在 105 例急性胸痛患者中，有 31 人（30%）入院 0 小时 hs-cTnI 浓度值大于正常参考人群第 99 百分位数值（10.67pg/mL）。各临床确诊组中，入院 0 小时 hs-cTnI 浓度值大于第 99 百分位数值所占的比例分别为：AMI（81%），不稳定性心绞痛（31%），非冠状动脉起源的其他心脏疾病（40%），非心血管疾病（9%），原因未明疾病（50%）。

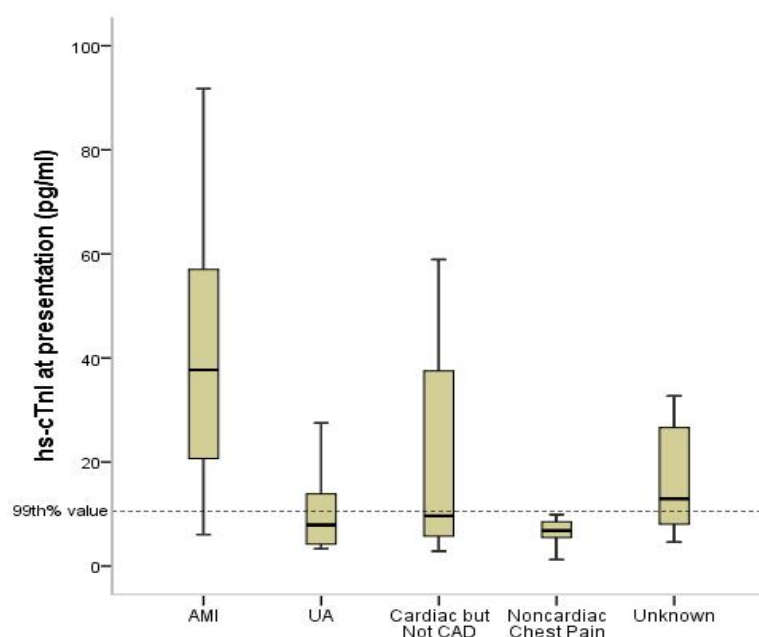


图 2.2 最终临床诊断情况与入院 0 小时 hs-cTnI 浓度的关系

5 AMI 患病率与入院不同时刻 hs-cTnI 浓度的关系

如图 2.3 所示, AMI 患病率随入院 0 小时和入院 1 小时 hs-cTnI 浓度值的增大而增高。疑似 AMI 患者, 入院 0 小时 hs-cTnI 各分组中, AMI 患病率分别为: 4%、16%、39%、76%; 入院 1 小时 hs-cTnI 各分组中, AMI 患病率分别为: 2%、14%、48%、80%。

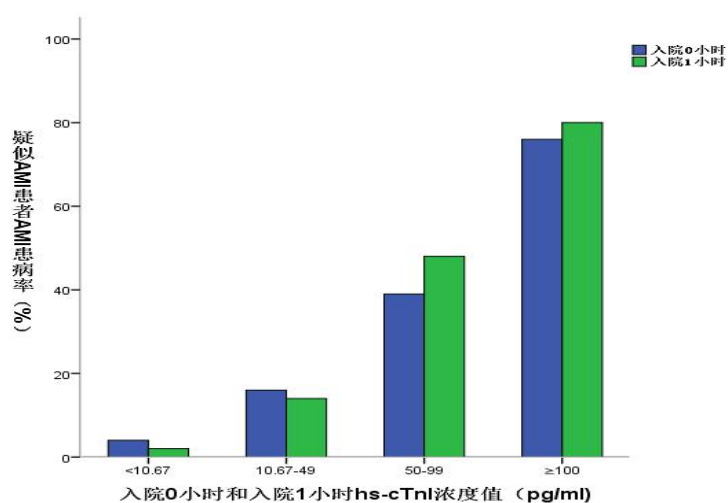


图 2.3 AMI 患病率与入院不同时刻 hs-cTnI 浓度的关系

6 hs-cTnI 对 AMI 的 1 小时快速分诊结果

如图 2.4 所示,使用 hs-cTnI 1 小时快速分诊流程,疑似 AMI 患者中有 70 人(67%)被纳入排除组,20 人(19%)被纳入入选组,15 人(14%)被纳入观察组。其中,排除组中 AMI 诊断的灵敏度和阴性预测值分别为 90.9%、98.3%。入选组中 AMI 的特异度和阳性预测值分别为 91.7%、87.5%。使用 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法,疑似 AMI 患者中,有 3 人被错误纳入入选组,这 3 名患者最终的临床诊断情况如下:不稳定性心绞痛 (n=1), 心律失常 (n=1), 心力衰竭 (n=1)。

疑似 AMI 患者中,有 15 人(14%)既不符合 AMI 排除组标准,也不符合 AMI 入选组标准,因此被纳入观察组。这 15 名患者最终 AMI 的患病率为 6.7% (n=1)。

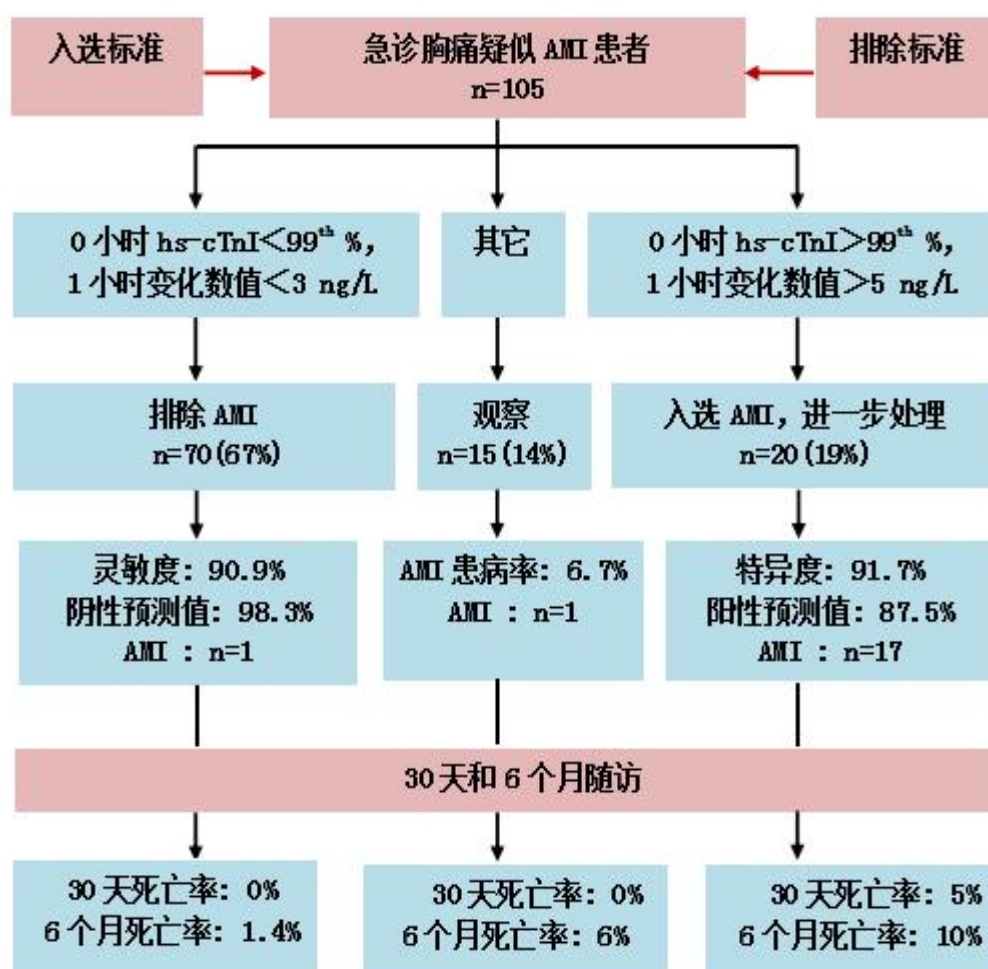


图 2.4 hs-cTnI 对 AMI 的 1 小时快速分诊结果

7 hs-cTnI 1 小时和 0 小时分诊方法对比

所有疑似 AMI 患者，1 小时和 0 小时分诊方法（仅使用入院 0 小时 hs-cTnI 浓度的基线值进行分诊）对比结果见表 2.4，图 2.5。AUC^{ROC} 分别为 0.918、0.831。与 0 小时分诊方法相比，1 小时分诊方法诊断价值更高（ $Z=2.171$ ， $p<0.05$ ）。

表 2.4 hs-cTnI 1 小时和 0 小时分诊方法诊断价值的比较

分诊方法	AUC ^{ROC}	95% CI	灵敏度	特异度	阴性预测值	阳性预测值
1 小时	0.918	0.848-0.962	90.9%	91.7%	98.3%	87.5%
0 小时	0.831	0.745-0.897	81.3%	77.5%	95.8%	39.4%

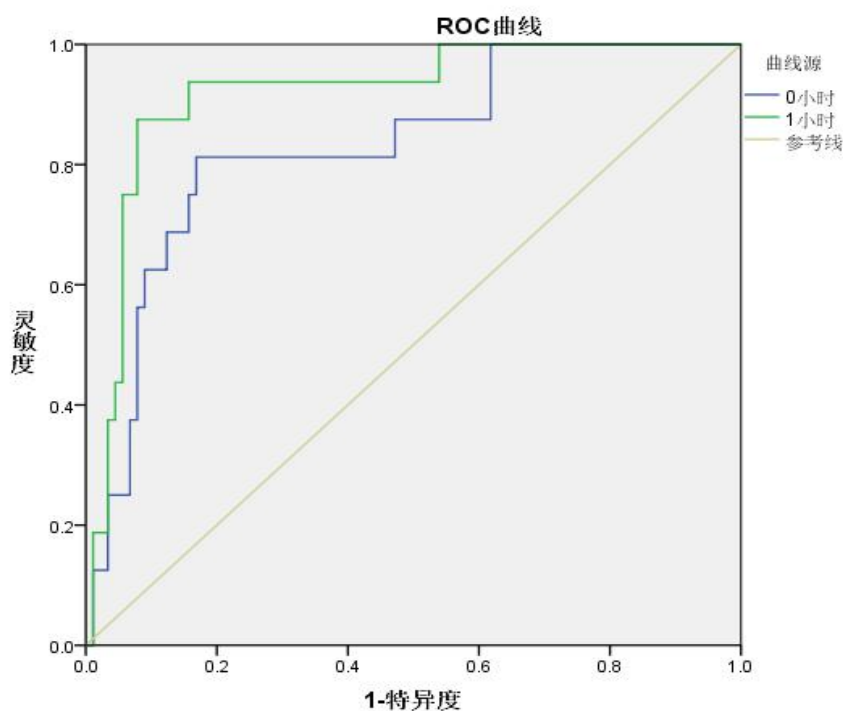


图 2.5 hs-cTnI 1 小时和 0 小时分诊方法的 ROC 曲线

8 30 天和 6 个月随访调查

对所有疑似 AMI 患者进行 30 天和 6 个月电话随访调查，不同分组中，患者发生主要心血管事件和死亡情况不同。30 天 AMI 排除组、观察组和入选组死亡率分别为 0%、0% 和 5%；6 个月上述三组患者的死亡率分别为 1.4%、6%、10%。

讨 论

由于 AMI 的致死致残率极高,关于其发病原因、损伤机制、遗传特点、疾病诊断及治疗等众多问题,长期以来一直是国内外心血管病专家和学者研究的热点和争论的焦点。临床上,疾病早期症状不典型及 ECG 无特征性变化的患者越来越多,这使得血液心肌损伤标志物的检测更为关键。传统 cTn 在急性胸痛症状出现的早期即可升高,持续时间较长,是目前世界上公认的最好的 AMI 确证性标志物,且对病情监测及预后判断也有重要意义。但 cTn 在低水平时检测灵敏度不高,且需要后续 6~12 小时或更长时间范围内多次进行采血检测。hs-cTnI 检测方法的灵敏度和精密度极高,可在疾病的早期阶段准确快速地识别经常规心脏标志物检测而漏诊的心肌细胞轻微损伤,因此这一技术的出现对心血管疾病的无创检测来说具有里程碑式的意义。

hs-cTnI 的临床应用价值在于:一方面,快速诊断 AMI,通过早期实施介入治疗,尽快恢复心肌血液灌注,显著降低患者死亡率;另一方面,快速判断非心肌损伤,从而排除 AMI,明显降低误诊率,同时避免过度医疗,有效减轻医疗成本和负担^[6]。

通过本课题的研究,主要有以下五个发现:

第一,使用 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法,67%的疑似 AMI 患者被排除,排除组中 AMI 诊断的阴性预测值为 98.3%。尽管使用 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法取得了很高的阴性预测值,但被纳入排除组的急性胸痛患者中,仍有 1 人最终确诊为 AMI,所以,在 hs-cTnI 实际临床应用过程中,仍需要医生结合患者病史、体格检查、十二导联心电图、冠状动脉造影等其他临床资料进行综合判断,最终作出相应的临床诊断。医生通过全面分析和判断,从其他临床检查中发现有价值信息,从而避免了仅单独使用 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法造成的漏诊,由此进一步提高了 AMI 诊断的阴性预测值^[7]。

第二,入选组中 AMI 诊断的阳性预测值为 87.5%。被纳入入选组的患者,除 AMI 诊断外,有 3 人最终被诊断为非急性心肌梗死,包括不稳定性心绞痛、心律失常、心力衰竭,而这些患者仍需要行冠状动脉造影以帮助临床医生明确最终诊断。因此,除非临床评估表明患者存在急性心肌细胞损伤相关的其他明显证据,如高血压危象等,所有被纳入入选组的疑似 AMI 患者,临床医生均需对其实施紧急冠状动脉造影检查。2011 年 ESC 制定的指南对入选组 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法给予了更精确地定义^[3]。入选组中疑似 AMI 患者 hs-cTn 水平轻中度升高,最终能否作出 AMI 的临床诊断对急诊室医生而言是极具挑战性的^[8-9]。然而使用 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法能为医生提供更详尽的指导信息,从而解决此困境。

第三,使用 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法,疑似 AMI 患者中有 86%被纳入或排除,剩下仅有 14%的患者被纳入 AMI 观察组。因此,hs-cTnI 1 小时快速分诊方法与近几

年临床新发现的使用心肌梗死溶栓分数结合 0 小时和 2 小时 cTn 或 hs-cTn 浓度值^[10-13]进行 AMI 快速诊断方法相比,前者对于疑似 AMI 患者的早期诊断更有效,后者 AMI 快速排除率仅为 20%~40%。产生这一差异可能的原因有以下几点。

(1) 1 小时快速分诊方法充分利用 hs-cTnI 入院 0 小时浓度的基线值及其早期动态变化提供的诊断信息,而后者仅使用单个时间点浓度的截断值。

(2) 后者仅在 AMI 排除方面发挥作用,但不能为 AMI 确诊提供指导信息。

第四,AMI 排除组中,30 天患者死亡率为 0%,从而进一步证实了 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法临床使用的安全性及对该组胸痛患者实施门诊管理、实现早期出院的可行性。尽管 AMI 排除组和观察组患者 30 天死亡率相同,但 6 个月观察组患者死亡率为 6%,介于 AMI 排除组(1.4%)和 AMI 入选组(10%)之间,从另一方面证实了观察组患者需要进一步采取临床处理,以降低该组患者 AMI 的远期死亡率。

第五,hs-cTnI 1 小时快速分诊方法较仅使用入院 0 小时 hs-cTnI 基线值进行分诊,AUC^{ROC} 更大,诊断价值更高,从而进一步证实了入院 0 小时浓度基线值以及 1 小时浓度变化值联合检测对 AMI 早期快速诊断的科学性和有效性。该结论与 Haaf P 等^[14]观点一致。然而,需要强调的是,由于仍有 14%的患者被纳入观察组,因此 1 小时时间点并不能提供所有疑似 AMI 患者确切的分诊情况。所以,对于这些患者,稍后时间点(如 3 或 6 小时等)采集血样,进行 hs-cTnI 浓度值的动态监测,是非常必要的。

本课题的研究结果扩展和证实了现阶段国内外有关 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法的最新研究成果^[15-16]。总的来说,hs-cTnI 1 小时快速分诊方法与 hs-cTnT 分诊方法相似(阴性预测值 100%,阳性预测值 80%,77%的疑似 AMI 患者被纳入排除组或入选组)^[14],但前者阳性预测值更高。目前关于 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法研究理论的发现,意义更为重大。

对于 hs-cTnI 浓度水平极低(不可检测)的患者,可进一步简化 AMI 的排除标准^[16-17]。来自几个大型实验室研究的最新证据表明,此类患者甚至没有进行后续一系列时间点采集血样监测 hs-cTnI 浓度值变化,仍有非常高的阴性预测值。例如,Abbott®对 hs-cTnI 浓度水平极低(不可检测)的患者进行检测,可以安全地排除 14%的患者,并取得 100%的阴性预测值^[18-20]。

本课题还存在以下几方面内容值得思考和进一步研究探讨。

第一,我们一系列的研究都是在急诊室有疑似 AMI 症状的患者中进行的,hs-cTnI 1 小时快速分诊方法对其他科室就诊的胸痛患者是否适用以及临床应用的有效性、安全性如何,尚未明确,还需要进一步验证。

第二,hs-cTnI 1 小时快速分诊方法不适用于需要透析的晚期肾衰竭患者,因为此类患者 hs-cTnI 浓度测定受肾功能影响较大,被排除在我们的研究之外。

第三，hs-cTnI 的 cut-off 值是基于本地区本实验室及使用 ET Healthcare hs-cTnI 检测试剂盒而建立的，该值与所选取参考人群的年龄、性别、地区差异等因素的关系如何，还需要进行进一步研究探讨。

第四，hs-cTnI 的检测值与检测平台有关。本课题中所有研究都是建立在星童医疗 Pylon 检测仪器及试剂基础上的。由于 hs-cTnI 试剂生产厂家不同，检测方法不同，判断标准不同，正常参考人群的选择也可能存在差异，这些因素为 hs-cTnI 检测值的相互比较和使用带来一定的困难。

第五，还需要进一步统计分析不同类别患者 30 天和 6 个月主要心血管事件（心血管因素性死亡、心肌梗死、中风等）发生率的差异以及评估 hs-cTnI 浓度和患者发生这些心血管事件的相关性如何。

总之，针对以急性胸痛为首发症状的疑似 AMI 患者，hs-cTnI 1 小时快速分诊方法在 AMI 早期快速诊断或排除方面显示出独特的优势和利用价值。结合包括心电图在内的其他临床资料，hs-cTnI 1 小时快速分诊方法能够实现 3/4 以上的急性胸痛患者在 1 小时内被安全的排除或准确的诊断，从而大大缩短了临床等待时间，避免了对患者进行长时间监测和连续采集血样，有效减轻了医疗成本和负担。

结 论

疑似 AMI 患者，使用 hs-cTnI 1 小时快速分诊方法，并结合心电图等其他临床资料，可实现 86% 的急性胸痛患者在 1 小时内被安全的排除或准确的诊断，这对于缩短 AMI 诊断时间，降低死亡率和误诊率，减轻医疗成本和负担具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Arash Mokhtari, Catharina Borna, Patrik Tyden, 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.
- [2] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with angina/non-ST-elevation myocardial infarction : a report of the American College of Cardiology unstable Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2013, 127 (23) : e663-e828.
- [3] 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.
- [4] Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency department and officebased evaluation of patients with chest pain[J]. Mayo Clin Proc, 2010, 85 (3) : 284-299.
- [5] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2012, 33 (20) : 2551-2567.
- [6] Forberg JL, Henriksen LS, Edenbrandt L, et al. Direct hospital costs of chest pain patients attending the emergency department : a retrospective study[J]. BMC Emerg Med, 2006, 6 : 6.
- [7] Redberg RF. Coronary CT angiography for acute chest pain[J]. N Engl J Med, 2012, 367 (4) : 375-376.
- [8] Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care[J]. Eur Heart J, 2012, 33 (18) : 2252-2257.
- [9] Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes : an update[J]. Eur Heart J, 2014, 35 (9) : 552-556.
- [10] Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (14) : 1242-1249.
- [11] Than M, Aldous S, Lord SJ, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department : a randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174 (1) : 51-58.
- [12] 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]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59 (23) : 2091-2098.
- [13] Meller B, Cullen L, Parsonage WA, et al. Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients[J]. Int J Cardiol, 2015, 184: 208-215.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58 (13) : 1332-1339.
- [17] Bandstein N, Ljung R, Johansson M, et al. Undetectable high sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (23) : 2569-2578.
- [18] Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin[J]. Int J Cardiol, 2013, 168 (4) : 3896-3901.
- [19] Christ M, Popp S, Pohlmann H, et al. Implementation of high sensitivity cardiac troponin T measurement in the emergency department[J]. Am J Med, 2010, 123 (12) : 1134-1142.
- [20] Fabrizio Ricci, Rosa Di Scala, Cristiano Massacesi, et al. Ultra-sensitive copeptine and cardiac troponin in diagnosing non-ST-segment elevation acute coronary syndromes-the COPACS Study[J]. Am J Med, 2016, 129 (1) : 105-114.

综 述

高敏肌钙蛋白 I 在急性冠脉综合征中应用的研究进展

摘要 针对急性心肌梗死（AMI）在内的急性冠脉综合征（ACS）的早期快速诊断，可明显缩短疾病诊断时间，有效降低患者死亡率和误诊率，改善临床治疗效果，避免过度医疗，减轻医疗成本和负担。近年来，普通心肌肌钙蛋白用于 ACS 的检测和危险分层已有一段时间，由于当代普通心肌肌钙蛋白仅能简单的将急性胸痛患者分为心肌梗死（MI）和非心肌梗死（非 MI），从而限制了其临床应用，且对高风险者无法预测。高敏心肌肌钙蛋白 I（hs-cTnI）较普通心肌肌钙蛋白检测的灵敏度和精密度更高，在 ACS 的早期发现、诊断治疗、监测病情、评估预后等方面，优势更为显著，因此长期以来一直是国内外心血管病专家和学者研究的热点和争论的焦点。但在如何选择最佳监测时间点、确定最佳变化幅度或值、基于年龄和性别差异建立正常参考范围、消除生理变异影响和实现检测方法的标准化等方面仍有较多的争议。现就目前 hs-cTnI 在 ACS 中应用的研究进展和存在的问题进行综述。

急性冠脉综合征（acute coronary syndrome, ACS）是一组冠状动脉疾病的总称，其病理基础是粥样斑块的继发性改变，包括破裂、糜烂、脱落、闭塞性血栓形成等，继而导致急性心肌细胞缺血。包括 ST 段抬高型心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI）、非 ST 段抬高型心肌梗死（non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI）和不稳定性心绞痛（unstable angina, UA）^[1]，是目前临床上最常见和死亡率最高的一类心血管急症。当患者以急性胸痛为首发症状前来就诊时，临床医生可作出疑似 ACS 的初步诊断。结合患者入院后一系列辅助检查结果，特别是心电图（electrocardiogram, ECG）的检测，如果心电图结果显示有明显的 ST 段抬高表现，且伴随实验室相关血液心肌损伤标志物如肌红蛋白（myoglobin, Mb）、心肌肌酸激酶同工酶（creatinekinase-MB, CK-MB）、心肌肌钙蛋白 I（cardiac troponin I, cTnI）和心肌肌钙蛋白 T（cardiac troponin T, cTnT）等升高，可作出 STEMI 的诊断；如果仅有 cTn 升高，而缺乏 ST 段特异性的变化证据，可作出 NSTEMI 的诊断；如果心肌损伤标志物 cTn 和心电图检测均无阳性结果发现，则将其诊断为 UA。ACS 中，以急性心肌梗死（acute myocardial infarction, AMI）最为重要，此类疾病病情凶险，进展变化速度快，而临床诊断相对滞后，漏诊和误诊率较高，一旦发生，往往错过最佳的治疗时机，因此已成为全世界人类伤残和死亡的主要原因^[2]，在我国也仅次于恶性肿瘤，成为第二大主要死亡原因^[3]。但在实际临床工作中发现，疾病早期缺乏 AMI 典型症状者约占患者 25%，心电图无特征性变化者约占 50%。鉴于 UA 和 NSTEMI 发病机制和临床表现相似，有时难

以鉴别,但两者在病情严重程度、治疗及预后等方面相差较大,此时,对不典型 AMI 患者来说,血液心脏标志物的检测对疾病的诊断尤为重要。

1 心肌损伤标志物检测的理论基础

AMI、病毒性心肌炎、急性心力衰竭等疾病破坏了心肌细胞膜结构的完整性,心肌细胞内的一些大分子物质和结构蛋白随破坏的心肌细胞膜释放进入血液,通过对外周血中这些物质的检测,可识别心肌细胞的损伤、评估损伤范围大小及病情的严重程度。随着检测技术的不断发展,目前已有多种心肌损伤标志物被发现并运用到临床^[4],主要有:肌红蛋白(Mb)、心肌肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、糖原磷酸化酶同工酶 BB(glycogen phosphorylase BB, GP-BB)、心型脂肪酸结合蛋白(heart type-fatty acid binding protein, H-FABP)、缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)等。

2 肌钙蛋白(Tn)结构

Tn 由 T、C、I 三个亚基组成,即 TnT、TnC、TnI。其作用是与原肌球蛋白一起通过调节钙离子对横纹肌动蛋白 ATP 酶的活性来调节肌动蛋白和肌球蛋白相互作用。骨骼肌细胞中的 TnC 和心肌细胞相同,因此 TnC 特异性较差,对判断心肌细胞的损伤意义不大。TnT 和 TnI 由于基因碱基对序列不同,分别编码不同的 Tn 亚型,包括以下三种亚型:心肌亚型、快骨骼肌亚型和慢骨骼肌亚型。由于骨骼肌细胞中不存在心肌亚型的 Tn,所以目前临床上用于 ACS 诊断和监测的实验室指标均是心肌亚型的 Tn,即 cTnT 和 cTnI。cTnT 属于心肌肌原纤维蛋白,分子量为 37KD,绝大多数以复合物的形式存在于细丝上,而 6%~8%的 cTnT 以游离的形式存在于心肌细胞胞质中,当有损伤时,心肌细胞膜失去结构完整性,胞内游离形式的 cTnT 释放进入血液。cTnT 与骨骼肌快、慢亚型相比,不同源性为 40%,且分子稳定、亲水、特异性抗原决定簇的反应性好。cTnI 分子量为 22KD,作用是抑制肌原纤维 ATP 酶的活性,由于 cTnI 仅有 46.2%、41.4%的氨基酸序列与快骨骼肌型、慢骨骼肌型同源。因此,可通过制备针对某一特定氨基酸序列的抗 cTnI 的单克隆抗体,使其只与心肌细胞中的 TnI 结合,从而可将检测特异性提高到 100%。现在临床常规开展检测的 cTnI 以复合物型为主,心梗患者中 90%以上为 cTnI 与 cTnC 复合物,剩余约 5%为 cTnI 与 cTnT 复合物。当心肌细胞损伤后 3~6 小时血清中 cTn 即可升高,其中 cTnT 达峰时间为 10~24 小时,5~10 天后恢复正常,cTnI 达峰时间为 14~20 小时,7~14 天后恢复正常^[5]。cTnT 和 cTnI 较传统的心肌损伤标志物如 Mb、CK-MB 等,

检测的灵敏度和特异度均较高，是目前世界范围内公认的最好的 AMI 确证性标志物，可在疾病的早期阶段准确快速地识别经常规标志物检测而漏诊的心肌细胞轻微损伤，因此这一技术的出现对于心血管疾病的无创检测来说具有里程碑式的意义。

3 心肌梗死的诊断标准

近些年来，美国心脏病学会（American College of Cardiology, ACC）/美国心脏病学会基金会（American College of Cardiology Foundation, ACCF）/世界心脏联盟（World Heart Federation, WHF）/欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology, ESC）等心脏病学术团体更新了心肌梗死的诊断标准和通用定义，根据新定义，外周血心肌肌钙蛋白升高、临床有心肌细胞血供不足的症状及心电图显示有典型的 ST 段改变表现，即可以作出 AMI 的诊断。新定义建议将 cTn 作为诊断 AMI 的首选生物标志物，并以第 99 百分位数值及其动态变化作为主要判断指标。若检测条件受限，可进行 CK-MB 检查，并强调推荐 CK-MB 的质量测定。关于心肌梗死的分类，也随新定义进行了相应的更新。变动较大的一点是只要 cTn 升高超过特定值，即使 ECG 结果无 ST 段典型升高的阳性表现，仍能够作出急性心肌梗死的诊断。这样一来，从而摒弃了过去对 AMI 的分类，如：透壁性和非透壁性心肌梗死；Q 波性和非 Q 波性心肌梗死；ST 段抬高和非 ST 段抬高性心肌梗死。

4 hs-cTnI 的定义

随着血液心肌损伤标志物测定技术的不断发展和成熟，cTnI 检测的灵敏度更高，检测下限值更低，且在表观健康者中也有一定分布，健康人群参考范围上限的第 99 百分位值对应的不精密度（以 CV 表示） $\leq 10\%$ ，满足这一检测标准的 cTnI 被称为高敏肌钙蛋白 I（high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI），其检测灵敏度较传统 cTn 提高了 100 倍^[6]。由此可见，hs-cTnI 并非新发现的心肌损伤标志物，而是同一种物质用更高检测灵敏度的试剂将其检测出来。通过对多系统性能评估研究，Apple 等^[7]学者提出了 hs-cTnI 检测试剂的判断标准，即根据健康人群参考范围上限的第 99 百分位数值对应不精密度 CV 值进行判断。当满足 $CV \leq 10\%$ 判断为“导则可接受”，健康人群 $CV > 20\%$ 判断为“不可接受”，介于两者间判断为“临床可接受”。基于此理论，根据健康人群中检出率差异，将 cTn 检测分为以下四个级别：级别 1（常规方法）检出率 $< 50\%$ ，级别 2（第一代高敏检测方法）检出率 $50\% \sim 75\%$ ，级别 3（第二代高敏检测方法）检出率 $75\% \sim 95\%$ ，级别 4（第三代高敏检测方法）检出率 $> 95\%$ 。基于第三代高敏检测方法的高敏感性和高特异性，针对心肌细胞轻微损伤的诊断变成了可能，这一检测技术的发展大大提高了心肌梗死的早期诊断率，缩短了

筛查等待时间,有助于对 ACS 患者进行危险分层和预后评估,对提高患者生存率和治疗效果大有裨益^[8-11]。

5 hs-cTnI 参考范围的确定

随着检测技术的不断发展,正常参考人群中 hs-cTnI 浓度过低的,现在可依靠高灵敏度的检测方法将其检测出来,即该部分患者外周血 hs-cTnI 浓度大于第 99 百分位数值^[12]。与传统 cTnI 对比,hs-cTnI 最低检测限浓度和第 99 百分位数值均低于前者。既往相关研究资料已证实,如何确定 hs-cTnI 第 99 百分位数值,选择合适的参考人群是关键。表面健康人群中 hs-cTnI 浓度分布的差异,受被检测者年龄、性别、种族、病史、试剂检测方法等影响。ACS 中男性患者所占比例明显高于女性患者,两者人数比为 54:13。性别差异对 hs-cTnI 第 99 百分位数值的影响机制尚未明确,仍需进一步研究论证。根据 Apple^[13]的研究结果,这种差异可能与男性心肌细胞本来就多于女性,且细胞凋亡在男性中更加明显有关。一项来自 3546 名大规模人群调查研究结果表明:男性与女性 hs-cTn 第 99 百分位数值之比为 3:1;年龄与 hs-cTn 的检出率呈正相关关系;白种人较黑种人 hs-cTn 检出率更高^[14]。这一结论在 Eggers 等^[15-16]的研究结果中也得到了证实,hs-cTnI 第 99 百分位数值年长人群显著高于年轻人群,以年龄大于 70 岁的男性更为突出。因此,针对年龄大于 70 岁的年长者,应用 hs-cTnI 进行判断的最佳 cut-off 值应高于年轻者。Reiter 等^[17]的研究还发现,hs-cTnI 基线值与患者冠脉相关性疾病史有关。对此类病史的患者,相应提高诊断的 cut-off 值至关重要。另外,检测方法不同,第 99 百分位数值也不同。通过对 Singulex®和 Abbott® hs-cTnI 检测方法研究发现,正常参考人群第 99 百分位值男女比为 1.2~2.4^[18-19],而 Beckman®检测方法得到截然相反的结论,性别差异对其影响不显著^[20]。因此,应结合患者年龄、性别、病史等差异,制定不同的 cut-off 值进行 AMI 诊断。鉴于参考人群选择的影响,建立本地区适用的 hs-cTnI 参考范围和 cut-off 诊断值十分关键。

6 hs-cTnI 在 ACS 患者早期诊断和快速分诊中的作用

2012 年,国内检验学和心血管病学专家制定发布了《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》^[21]。该共识指出:针对以急性胸痛为首诊症状的疑似 ACS 患者,临床医生应立即对其进行 cTn 浓度检测,在检测条件允许的前提下,推荐使用更高敏感性的方法检测患者 hs-cTn 浓度。如果患者有典型的临床症状和(或)心电图检查高度符合 ACS,且伴有入院即刻(0 小时)hs-cTn 测定值大于正常参考人群第 99 百分位数值,则可作出 AMI 的诊断;如果入院即刻(0 小时)测定值大于第 99 百分位数值,但无典型的临床症状,需对患者入院 3 小时后再次进

行 hs-cTn 浓度测定, 当入院 0 小时和 3 小时测定值变化幅度 $\geq 20\%$ (或 30%) 时, 可作出 AMI 的诊断。这一规定将有利于临床医生加深了解和规范应用 hs-cTn, 确保 ACS 的正确诊断。

2009 年, 新英格兰杂志发表了两篇关于应用 hs-cTnI 检测评估心肌损伤, 以帮助临床医生更早地发现 ACS 患者, 提高 AMI 早期诊断率的文章。这一研究结果的公布, 引起了国内外专家学者的广泛关注。根据相关文献报道, 与传统 cTn 相比, hs-cTnI 检测诊断的敏感性最高, 阴性预测值可达 98% 以上, 急性胸痛患者入院 3h 后 hs-cTnI 检测诊断价值更高, 其 AUC 可高达 0.95。当以入院即刻 (0 小时) hs-cTnI 测定值大于第 99 百分位数值且入院 6 小时后变化值大于 30% 作为判断标准时, 急性胸痛患者入院 3 小时后的阳性预测值和阴性预测值分别为 86.7% 和 84.1% , 6 小时后 AMI 的诊断率为 88% ^[8]。Reichlin T 等^[22]的研究进一步证实, hs-cTnI 对急性 STEMI 和急性 NSTEMI 患者发病 3h 内的诊断价值相似, AUC 为 $0.92\sim 0.96$, 而传统 cTnI 的诊断价值较低, AUC 仅为 0.76。依据 Swets 关于 AUC 和检测指标诊断价值关系的研究, 得出以下判断标准: $AUC < 0.7$, 诊断价值较低; AUC 介于 $0.7\sim 0.9$ 之间, 诊断价值较好; $AUC > 0.9$, 诊断价值很高^[23]。另一项针对 887 名以急性胸痛为首诊症状患者的前瞻性、双盲性国际多中心研究结果显示, 疑似 ACS 患者, 其外周血 hs-cTn 测定值显著高于非冠脉性疾病者。以急性胸痛为首发症状的疑似 AMI 患者, 就诊 1 小时内进行 hs-cTnI 测定, 变化的绝对值明显升高, 其 AUC 为 0.92 ^[17]。针对 103 例 cTnI 阴性的患者样本, Melanson^[24]等通过 hs-cTnI 检测后发现, cTnI 阴性患者中有 61.2% hs-cTnI 为阳性。由此可见, 疑似 ACS 患者, 通过入院即刻 (0 小时) hs-cTnI 浓度测定以及入院后一系列时间点再次检测, 结合 0 小时基线值和后期浓度变化的绝对值, 将明显缩短等待时间, 实现对 ACS 患者的快速分诊, 以纳入或者排除 AMI, 降低死亡率和误诊率, 减轻医疗成本和负担, 这些研究进展对世界范围内通过无创检查诊断心血管方面疾病来说, 意义可谓空前绝后。

7 hs-cTnI 在 ACS 患者预后评估和危险分层中的作用

近些年来, 国内外研究结果表明, 相比常规 cTn, hs-cTnI 在 ACS 的预后评估和危险分层中的作用日益显著。

hs-cTnI 对 ACS 预后影响的机制主要有: 心肌梗死面积、左心室重构和心肌微血管功能障碍等。hs-cTnI 与 ACS 预后的关系, 从另外一方面显示了心肌受到损伤时对 ACS 预后的影响。hs-cTnI 检测值越高, 其预后越差^[25]。多项国外多中心研究结果显示, cTnI 测定值越高, STEMI 患者心肌梗死面积越大^[26]。在 Byrne 等^[27]的研究中, cTn 水平高低与行冠脉介入治疗的急性胸痛患者心肌梗死面积大小有相关性。Hallen 等^[28]的研究结果表明, hs-cTnI 对 ACS 预后的影响还可能与左心室重构有关。

临床诊治过程中,行冠脉介入治疗的 STEMI 患者,左心室重构和心肌细胞功能的恢复,可根据 cTnI 水平的高低进行预测评估。hs-cTnI 对 ACS 预后的影响还可能与心肌微脉管功能障碍有关。相关研究结果显示,行血管成形术的心肌梗死患者,cTnT 水平的高低可预测心肌微血管阻塞的严重程度^[29-30]。在 hs-cTnI 中,也可以得到类似的推论。与入院时 hs-cTnI 浓度低水平组相比较,hs-cTnI 浓度高水平组患者,死亡的风险更高,两者之间风险比为 4.01,在消除各种混杂因素(如胸痛发作时间等)对检测结果的影响,经 Cox 回归分析校正后,依然得出两者很高的死亡风险比,为 3.17;而随访观察期内 hs-cTnI 高水平组和低水平组再发心肌梗死的死亡风险比为 3.58,经 Cox 回归校正后为 2.68^[31],这与国外的一些研究结果相符合。在一项多中心前瞻性研究中,Hochholzer 等^[32]研究结果显示,与 hs-cTnT 浓度低水平组相比较,高水平组患者的死亡风险大大增加,风险比为 2.60 (95%CI 1.42~4.47)。对于 cTnI,距首次急性胸痛发病 1 年的时间范围内,以最终患者死亡或再次发生心梗为联合随访终点,hs-cTnT 浓度高水平组相对于低水平组的风险比为 2.7 (95%CI 2.1~3.4)^[33]。

虽然 hs-cTnI 作为一个独立的危险因子,可以对 ACS 进行预后评估和危险分层^[34],但是截止到目前为止,国内外关于这一指标的具体运用指南还尚未制定出。hs-cTnI 检测值呈现高水平的患者,国内外心脏病学术组织的专家学者均推荐临床对其进行积极治疗;而 hs-cTnI 检测呈现轻度升高但无较为典型的临床症状,此时给予这类患者何种临床处理措施,迄今为止国内外心血管病专家学者的观点仍存在分歧。Kavsak 等^[35]的研究结果证实,hs-cTnI 具有较高的不良心血管事件(如心肌梗死、中风等)预测价值,在急性胸痛发病 30 天后,AUC 为 0.74。急性胸痛发病 6 个月后,再次进行 hs-cTnI 浓度检测,其测定值大于正常参考人群第 99 百分位数值($\geq 10\text{ng/L}$)者,不良心血管事件发生的风险率明显升高。因此,与常规 cTnI 相比较,hs-cTnI 对识别急性胸痛患者 30 天内发生主要心血管死亡事件的价值更高,此结论在 James 等^[36]的研究中得到了进一步证实。Lindahl 等^[37]通过对 ACS 患者进行随访调查后发现,相比较于 cTnI 和 hs-cTnI 检测结果均为阴性的患者,cTnI 为阴性而 hs-cTnI 为阳性和两者均为阳性的 ACS 患者,发病 360 天后主要心血管事件死亡率显著增高,但 cTnI 为阴性而 hs-cTnI 为阳性和两者均为阳性者比较,患者死亡率无明显不同。然而近些年来,针对这一问题,学术界存在两种截然相反的观点,一部分学者认为,hs-cTnI 检测值越高,患者发生不良心血管事件的机率越大,两者呈正相关关系,因此作为预测指标,hs-cTnI 检测水平的高低临床意义重大;而另一部分学者认为,两者之间无明确的正相关关系,入院后进行首次 hs-cTnI 浓度的检测,对 ACS 患者的预后评估和危险分层无帮助^[38]。

8 hs-cTnI 目前临床应用中存在的主要问题

虽然 hs-cTnI 在心肌细胞损伤方面,具有很高的诊断价值,但因其检测方法的高度敏感性和患者自身病情变化的多样性和复杂性,目前在临床应用方面尚有很多问题亟待我们更进一步研究和探讨。

8.1 hs-cTnI 诊断临界值的确定

对于疑似 ACS 患者,学术界目前推荐使用 hs-cTnI 正常参考人群第 99 百分位数值作为诊断的临界值,用于患者 AMI 的诊断和预后判断。这样一来,临床上将会有更多 cTn 仅轻度升高但短期内发生死亡和 AMI 风险的疑似患者被筛检出来。由于 hs-cTnI 诊断临界值的确定受性别、年龄等各种因素影响,因此,选择合适的参考人群,分别建立适合本地区男性和女性、老年和中青年人群的 hs-cTnI 第 99 百分位数值,并测定该值对应的 CV 值,对于保证 hs-cTnI 辅助 AMI 诊断的科学性和正确性至关重要。根据相关文献报道,70 岁以上的老年患者,应慎用 hs-cTnI 第 99 百分位数值进行 ACS 诊断和危险分层。虽然一些研究表明,70 岁以上的老年患者与中青年患者在 cTn 第 99 百分位数值上无明显的差异^[18,19,39],但更多的文献报道了两者的之间存在明显不同。如 Normann 等^[40]研究结果证实,在没有其他相关心血管病史,年龄大于 70 岁的老年住院患者中,hs-cTn 测定值大于第 99 百分位数值的患者所占比例为 52.3%,最终确诊为 NSTEMI 的所有患者中,老年者的 cut-off 诊断值高于中青年者。因此,实际临床工作中,第 99 百分位数值不能作为 AMI 诊断的唯一标准。对于疑似 ACS 患者,医生需要结合临床症状、病史资料、心电图检查、实验室结果等综合分析判断,以作出最终诊断。

8.2 hs-cTnI 监测时间点选择和最佳变化幅度或值(δ 值)的确定

虽然 hs-cTnI 检测的敏感性很高,但与传统 cTn 相比,超高的敏感性必将会降低其特异性,因此疑似 AMI 患者明显增多,从而使得临床医生陷入了两难的境地。由此再一次证实,运用 hs-cTnI 检测基线值以及入院后动态监测的变化值对 ACS 患者进行分诊,能有效避免仅依靠单次检测值结果正常与否而导致的临床错误诊断。但动态监测 hs-cTnI 浓度值的时间点和如何确定最佳的变化幅度(δ hs-cTnI)尚需进一步研究论证。根据美国临床生化学会制定的 AMI 的诊断标准,疑似 ACS 患者入院 3~6 小时后相对于入院即刻, δ cTn 值应大于 20%^[41]。而 Apple 等^[42]学者通过对疑似 ACS 患者入院 4~10 小时和入院即刻 hs-cTnI 浓度值的分析发现,将 δ hs-cTnI \geq 30% 作为诊断标准,可进一步提高 AMI 诊断的特异性。近几年,Irfan A 等^[43]的研究发现入院后监测时间点定为 2 小时,AMI 诊断正确率更高,若将 δ hs-cTn 大于 7ng/L 作为标准诊断 AMI,可以取得高达 95% 的特异性,且和 hs-cTn 基线值无明显的关系。然而, Mueller 等^[44]研究却显示出相反结论,即 δ hs-cTn 采用绝对变化量进行诊断

并非绝对,当 hs-cTn 基线值轻度升高,大于第 99 百分位值时,使用 hs-cTn 相对变化量会更加可靠。另外,临床医生还应根据临床上对敏感性和特异性的实际需要定义 δ hs-cTnI 的最佳值,从而减少 AMI 误诊率,提高诊断的正确率。

8.3 鉴别诊断

由于 hs-cTnI 第 99 百分位数值极低,在大幅度提高检测敏感性的同时,必将牺牲其检测的特异性,从而导致非 ACS 患者中 hs-cTnI 低水平的比例增加。临床上如心律失常、心肌炎、呼吸衰竭、肥厚性心肌病、肾功能不全、肺栓塞等多种疾病早期也可见心肌细胞的损伤,导致 hs-cTnI 测定值轻微升高,但与 AMI 发病机制不同,这些疾病并非冠状动脉血管阻塞引起的。另外一些情况,例如剧烈运动等,也可引起 hs-cTnI 测定值的升高,但目前还尚未发现其对诊断有明确的临床意义。为了避免心肌细胞非缺血性因素导致的假阳性事件的发生,对于 hs-cTnI 轻微升高的患者,临床医师不能仅依靠 hs-cTnI 基线测定值和浓度变化值进行诊断,还需要结合患者的病史资料、心电图检查结果、临床症状和体征等进行综合分析判断。一般情况下,疑似 ACS 患者 hs-cTnI 基线测定值越高且动态监测值变化幅度越大,临床作出 AMI 诊断的几率越大^[45];而在一些慢性疾病如高血压、甲状腺功能低下等中,hs-cTnI 浓度值则变化不大。

8.4 hs-cTnI 的生理变异

《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》^[21]指出:针对以急性胸痛为首诊症状的疑似 ACS 患者,临床医生应立即对其进行 cTn 浓度检测,在检测条件允许的前提下,推荐使用更高敏感性的方法检测患者 hs-cTn 浓度。由于正常参考人群 hs-cTnI 第 99 百分位数值过低,不同个体存在的生理变异将会对检测数值和临床诊断造成不可忽视的影响。Scharnhorst V 等^[46]的研究发现,这种生理变异在不同个体中达 18%,变异系数为 21%。所以,寻求更有效的检测方法进一步降低生理变异的影响,临床意义十分重大。

8.5 hs-cTnI 检测的干扰因素

在正常情况下,由于 cTnI 存在于心肌细胞中,作为隐蔽抗原,不会直接接触机体免疫系统,因而不会产生自身抗体^[47]。但机体处于疾病状态时,cTnI 从心肌细胞中释放出来,接触自身免疫系统,刺激其产生抗体,因此导致 3.2%的疑似 ACS 患者因自身抗体的负性干扰而使 cTnI 检测值不准确。国内一些研究发现,自身抗体产生的负性干扰与 cTnI 检测系统的差异有关^[48]。其他影响因素如异嗜性抗体(heterophilic antibody, Id)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)等,也会影响到 cTnI 的检测,使假性升高,而黄疸、血红蛋白等干扰因素则会引起

cTnI 检测值的假性降低。由此看来,针对以上干扰因素的临床标本,为提高诊断正确率,应避免使用 cTnI 单一指标检测,实验室其他标记物检测仍是非常必要的。

8.6 hs-cTnI 的标准化

外周血中 cTnI 的存在形式有多种,如游离型、复合型、磷酸化型等,且因标本类型、检测方法及正常参考范围等不相同,截止目前仍很难实现检测的标准化。

9 小结

hs-cTnI 凭借其高敏感性和特异性优势,正逐渐被广泛应用到临床工作中。这一指标的发现是心血管领域发展史上的重要里程碑。虽然在心肌梗死早期诊断和分诊、危险分层和预后判断等方面,hs-cTnI 可为医生提供更多诊断信息,但在参考范围、监测时间点和检测方法标准化等方面仍存在分歧,所以仍需国内外心血管专家和检验科医师共同协作探讨,进一步推动 hs-cTnI 的发展。

综述参考文献

- [1] 陆再英, 钟南山.内科学[M].北京: 人民卫生出版社, 2008: 274-278.
- [2] Twerenbold R, Reichlin T, Mueller C.Clinical application of sensitive cardiac troponin assays potential and limitations [J]. Biomark Med, 2010, 4 (3) : 395-401.
- [3] 潘柏申.迎接高敏感方法检测心肌肌钙蛋白时代的到来[J].中华检验医学杂志, 2010, 33 (9) : 805-808.
- [4] McCann CJ, Glover B M, Menown I B, et al.Investigation of a multimaker approach to the initial assessment of patients with acute chest pain[J].Adv Ther, 2009, 26 (5) : 531-534.
- [5] 府伟灵, 徐克前.临床生物化学检验[M].北京: 人民卫生出版社, 2012: 219-220.
- [6] Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al.Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin assay in patients with acute coronary syndrome[J].Am Heart, 2011, 162 (1) : 81-88.
- [7] Apple FS. A new season for cardiac troponin assays : it's time to keep a scorecard[J].Clin Chem, 2009, 55 (7) : 1303-1306.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 杜有国, 顾向明.高敏肌钙蛋白 I 在不稳定型心绞痛严重程度及预后评估中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33 (17) : 2049-2050, 2053.
- [11] 张书霞, 郝润英, 李雪政, 等.肌钙蛋白 I, 肌酸激酶同工酶和钠尿肽联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的应用 [J].中国现代医学杂志, 2010, 20 (16) : 2464-2467.
- [12] 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.
- [13] Apple F S. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and CK-MB mass for use with Europe Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations[J]. Clin Chem, 2003, 49 (8) : 1331-1336.
- [14] 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.

- [15] 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.
- [16] Eggers K M, Jaffe A S, Lind L, et al. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making[J]. Clin Chem, 2009, 5 (1) : 85-92.
- [17] 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 Hear J, 2012, 33 (8) : 988-997.
- [18] 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.
- [19] Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population[J]. Clin Chem, 2012, 58 (11) : 1574-1581.
- [20] 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.
- [21] 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]. 中华心血管病杂志, 2012, 40 (10) : 809-812.
- [22] 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.
- [23] Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems [J]. Science, 1988, 240 (4857) : 1285-1293.
- [24] 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.
- [25] 牛爱军, 高成杰, 王开森, 等. 心肌肌钙蛋白 I, 肌红蛋白及磷酸肌酸激酶同工酶 MB 对判定体外循环心内直视手术中心肌损伤价值探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18 (19) : 2829-2834.
- [26] Hallen J, Buser P, Schwitter J, et al. Relation of cardiac troponin I measurements at 24 and 48 hours to magnetic resonance-determined infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2009, 104 (11) : 1472-1477.
- [27] Byrne RA, Ndrepepa G, Braun S, et al. Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2010, 106 (9) : 1212-1217.
- [28] Hallen J, Jensen JK, Fagerland MW, et al. Cardiac troponin I for the prediction of functional

- recovery and left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction [J]. Heart, 2010, 96 (23) : 1892-1897.
- [29] Porto I, Burzotta F, Brancati M, et al. Elevated admission cardiac troponin T is associated with microvascular dysfunction in acute myocardial infarction treated with emergency angioplasty [J]. J Cardiovasc Med, 2009, 10 (8) : 664-668.
- [30] Neizel M, Futterer S, Steen H, et al. Predicting microvascular obstruction with cardiac troponin T after acute myocardial infarction : a correlative study with contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. Clin Res Cardiol, 2009, 98 (9) : 555-562.
- [31] 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.
- [32] Hochholzer W, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Incremental value of high-sensitivity cardiac troponin T for risk prediction in patients with suspected acute myocardial infarction [J]. Clin Chem, 2011, 57 (9) : 1318-1326.
- [33] Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 (19) : 2118-2124.
- [34] 欧阳维富, 江稳强, 周茂华, 等. 高敏感心肌肌钙蛋白 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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) : 365-375.
- [39] 刘泽金, 张真路, 赵耿生, 等. 中国部分地区表面健康人群敏感型肌钙蛋白 I 第 99 百分位值的建立 [J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35 (10) : 894-898.
- [40] Normann J, Mueller M, Biener M, et al. Effect of older age on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T in patients presenting to an emergency department [J]. Am Heart J, 2012, 164 (5) : 689-705.

- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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) : 781-788.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 吴豫, 赵伟国, 唐古生, 等. 循环心肌肌钙蛋白 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.

攻读学位期间的研究成果

- [1] 张丹, 王贺, 伦立民.高敏心肌肌钙蛋白 I 在急性心肌梗死中应用的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37 (16) : 2287-2289.
- [2] 张丹, 王现秋.早期检测糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 的意义[J]. 中国医学创新, 2016, 13 (15) : 19-22.
- [3] 张丹.糖尿病肾病的尿蛋白和尿微量白蛋白的临床检验研究[J]. 医师在线, 2015, 2 (6) : 155.

参与课题情况

- 1 早发性冠心病生物标志物筛选和鉴定的研究
国家自然科学基金面上项目 No. 8167080267
- 2 miR17-92 簇在 BMP9 诱导间充质干细胞成骨中的作用及机制研究
国家自然科学基金科学基金项目 No. 81501872

缩 略 词 表

英文缩写	英文全称	中文全称
ACC	American College of Cardiology	美国心脏病学院
ACCF	American College of Cardiology Foundation	美国心脏病学会基金会
ACS	Acute coronary artery syndrome	急性冠状动脉综合征
AMI	Acute myocardial infraction	急性心肌梗死
CK-MB	Creatinekinase-MB	心肌肌酸激酶同工酶
cTnI	Cardiac troponin I	心肌肌钙蛋白 I
cTnT	Cardiac troponin T	心肌肌钙蛋白 T
ECG	Electrocardiogram	心电图
ESC	European Society of Cardiology	欧洲心脏病学会
Fg	Fibrinogen	纤维蛋白原
GP-BB	Glycogen phosphorylase BB	糖原磷酸化酶同工酶 BB
H-FABP	Heart type-fatty acid binding protein	心型脂肪酸结合蛋白
hs-cTnI	High sensitivity cardiac troponin I	高敏肌钙蛋白 I
Id	Heterophilic antibody	异嗜性抗体
IMA	Ischemia modified albumin	缺血修饰白蛋白
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱氢酶
Mb	Myoglobin	肌红蛋白
NSTEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction	非 ST 段抬高型心肌梗死

RF	Rheumatoid factor	类风湿因子
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction	ST 段抬高型心肌梗死
UA	Unstable angina	不稳定性心绞痛
WHF	World Heart Federation	世界心脏联盟

致 谢

感谢导师伦立民教授在研究生期间对我的悉心培养和无私帮助。本课题从选题、课题设计、实施到论文撰写都凝聚着伦立民教授的大量心血。导师敏锐的思维、诚挚谦逊的品格、严谨细致的科研态度，果断干练的作风，使我受益匪浅，永远激励着我前进。在此，谨向我的恩师致以最衷心的感谢！

感谢师哥师姐及各位同学在实验过程中给予我的大力支持和帮助！

感谢青岛大学附属医院检验科、急诊科、心内科老师对我的耐心指导与帮助！

最后，衷心感谢答辩委员会全体老师在百忙之中的评阅与指导！

学位论文独创性声明

本人声明，所呈交的学位论文系本人在导师指导下独立完成的研究成果。文中依法引用他人的成果，均已做出明确标注或得到许可。论文内容未包含法律意义上已属于他人的任何形式的研究成果，也不包含本人已用于其他学位申请的论文或成果。

本人如违反上述声明，愿意承担由此引发的一切责任和后果。

论文作者签名：张丹

日期：2017年5月25日

学位论文知识产权权属声明

本人在导师指导下所完成的学位论文及相关的职务作品，知识产权归属学校。学校享有以任何方式发表、复制、公开阅览、借阅以及申请专利等权利。本人离校后发表或使用学位论文或与该论文直接相关的学术论文或成果时，署名单位仍然为青岛大学。

本学位论文属于：

保密 ☐，在 年解密后适用于本声明。

不保密 ☒。

（请在以上方框内打“√”）

论文作者签名：张丹

日期：2017年5月25日

导师签名：仇立民

日期：2017年5月25日

（本声明的版权归青岛大学所有，未经许可，任何单位及任何个人不得擅自使用）