

增强型心肌肌钙蛋白 I 检测在急性冠状动脉综合征诊断中的应用

张广慧¹, 邓琳¹, 费爱华², 戴李华², 陆一闻¹, 沈立松¹

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院检验科, 上海 200092;

2. 上海交通大学医学院附属新华医院急诊科, 上海 200092)

摘要:目的 观察增强型心肌肌钙蛋白 I(cTnI)[即高敏 cTnI(hs-cTnI)]在正常人群及急性冠状动脉综合征(ACS)人群中的分布情况并探讨其在 ACS 诊断中的应用。方法 选择胸痛 12 h 以内的 ACS 患者 80 例、同期入院稳定性心绞痛(SA)患者 26 例和正常对照者 60 名,检测外周血中 hs-cTnI 和上一代 cTnI 浓度,同时检测血常规、C 反应蛋白(CRP)等指标。通过受试者工作曲线(ROC)评估 hs-cTnI 的诊断效能。结果 ACS 组、SA 组及正常对照组间 hs-cTnI、cTnI 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。hs-cTnI 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.986 ± 0.014 ,高于 cTnI 的 AUC(0.915 ± 0.035)($P = 0.034$),而与 hs-cTnI 联合 CRP、中性粒细胞百分率、中性粒细胞/淋巴细胞比值及白细胞计数的 AUC(0.978 ± 0.018)无差异($P > 0.05$)。当 hs-cTnI 取 0.02 ng/mL 为最佳临界值,此时诊断 ACS 的效率最高。结论 hs-cTnI 对早期 ACS 的诊断效率较上一代 cTnI 有所提高,但联合炎症指标没有提高其诊断价值。

关键词:增强型心肌肌钙蛋白 I; 急性冠状动脉综合征; 受试者工作特征曲线

Application of enhanced cardiac troponin I determination in clinical diagnosis of acute coronary syndrome

ZHANG Guanghui¹, DENG Lin¹, FEI Aihua², DAI Lihua², LU Yiwen¹, SHEN Lison¹. (1. Department of Clinical Laboratory, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Emergency Department, Xin hua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract: **Objective** To observe the distribution of enhanced cardiac troponin I (cTnI)[high sensitive cTnI (hs-cTnI)] in healthy subjects and patients with acute coronary syndrome (ACS), and investigate the application of hs-cTnI in the diagnosis of ACS. **Methods** A total of 80 ACS patients who had chest pain onset within 12 h, 26 stable angina (SA) patients and 60 healthy controls were enrolled. The hs-cTnI, conventional cTnI, blood routine tests, C reactive protein (CRP) and other indices were determined among the groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnosis performance of hs-cTnI determination. **Results** The concentrations of hs-cTnI had statistical significance among ACS, SA and control groups. The area under ROC curve (AUC) of hs-cTnI (0.986 ± 0.014) was significantly higher than that of conventional cTnI (0.915 ± 0.035 , $P = 0.034$). The AUC of hs-cTnI had no difference with those of hs-cTnI combined with CRP, neutrophil granulocyte percentage/lymphocyte percentage ratio and white blood cell count (0.978 ± 0.018 , $P > 0.05$). When the cut-off value was 0.02 ng/mL , the diagnosis performance was the best. **Conclusions** Compared with the conventional cTnI, the hs-cTnI has diagnosis performance in early diagnosis of ACS. There is no diagnosis value in combined of inflammation indices.

Key words: Enhanced cardiac troponin I; Acute coronary syndrome; Receiver operating characteristic curve

对急诊胸痛入院的患者早期、快速地诊断急性冠状动脉综合征(ACS)以便及时治疗至关重要。早期诊断有利于提高生存率并改善预后^[1]。国内外心血管疾病诊断及治疗导则均推荐心肌肌钙蛋白(cTn)增高作为诊断 ACS 标准之一,并推

荐 cTn 参考范围上限的第 99 百分位作为临床判断值,同时要求在这一点的检测不精密度应达到 $\leq 10\%$ ^[2]。目前临床上常用的传统的 cTn 检测试剂无法很好的检测正常人群中的 cTn 浓度,所以确定 ACS 的诊断临界值也存在一定的难度。我

基金项目:上海市科委择优委托项目(09DZ1907203);上海市科委医学重点项目(10411950400)

作者简介:张广慧,男,1969 年生,学士,副主任技师,主要从事临床生物化学研究。

通讯作者:沈立松,联系电话:021-25077070。

们采用一种新型的增强型 cTnI [即高敏 cTnI (hs-cTnI)] 检测试剂盒观察正常人群以及 ACS 人群中 cTnI 的分布情况并探讨其在 ACS 诊断中的应用。

材料和方法

一、研究对象

选择 2011 年 1 月至 2011 年 6 月因胸痛至上海交通大学医学院附属新华医院就诊并经冠状动脉造影证实的急性冠脉综合征 (ACS) 患者 80 例, 同期入院稳定性心绞痛 (SA) 患者 26 例及既往无冠心病史在上海交通大学医学院附属新华医院的体检人群 60 名。ACS 诊断标准参照 2007 年美国心脏病学院 (ACC)/美国心脏学会 (AHA) 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死治疗指南^[3]。

二、方法

1. 样本采集 80 例 ACS 患者于接诊 10 min 内抽取, SA 组为入院次日晨空腹采血, 正常对照组为体检当日空腹采血。采集外周静脉血 5 mL, 置于肝素抗凝试管中, 800 × g 离心 5 min, 转移上层血浆即刻测定上一代 (传统) cTnI, 吸取剩余血

清 400 ~ 500 μL 装入 AF 离心管并储存于 -20℃ 冰箱中保存, 集中测定 hs-cTnI。另抽取 2 mL 静脉血于 EDTA 管中, 用于血常规、CRP 检测。

2. cTnI 和 hs-cTnI 的检测 使用 Beckman-Coulter Access 2 免疫分析系统测定 hs-cTnI 和 cTnI。试剂采用原装配套试剂。

三、统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析。采用受试者工作曲线 (ROC) 确定 hs-cTnI 的最佳临界值。运用 Logistic 回归计算 hs-cTnI 与炎症指标联合后的诊断效率。所有的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ (正态分布) 或中位数 (范围) (偏态分布) 表示, 各组间比较采用 wilcoxon 秩和检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

结 果

一、各组之间临床资料的比较

各组基本临床资料见表 1。ACS 组、SA 组及正常对照组在年龄、性别、危险因素 (高血压、高脂血症、糖尿病以及吸烟等) 方面差异均无统计学意义 (P > 0.05)。

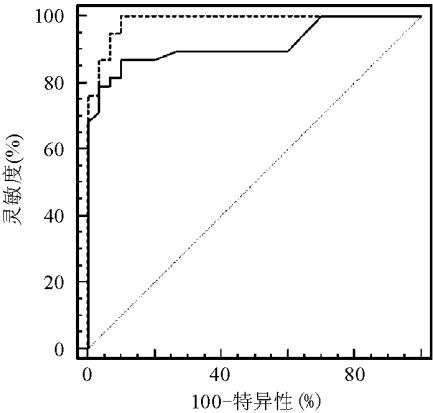
表 1 各组间临床资料的情况比较							(例)
组别	例数	年龄 (岁)	男/女比例	高血压	高脂血症	糖尿病	吸烟
ACS 组	80	66.51 ± 2.72	56/24	76	58	28	44
SA 组	26	63.31 ± 9.12	12/14	20	16	12	8
正常对照组	60	60.4 ± 13.54	30/30	6	16	14	16
P 值		0.189	0.146	0.055	0.095	0.099	0.154

二、各组间血清 hs-cTnI、cTnI 水平的比较

ACS 组 hs-cTnI 和 cTnI 水平在 ACS 组、SA 组及正常对照组之间差异均有统计学意义 (P < 0.05), 见表 2。

表 2 各组间 cTnI 和 hs-cTnI 水平的比较			
组别	例数	cTnI (ng/mL)	hs-cTnI (ng/mL)
ACS 组	44	5.030(0.000 ~ 59.800) **	4.890(0.002 ~ 96.000) **
SA 组	13	0.022(0.01 ~ 0.06) *	0.019(0.011 ~ 0.033) *
正常对照组	30	0.003(0.00 ~ 0.03)	0.002(0.001 ~ 0.031)

hs-cTnI = 0.02 ng/mL 时为最佳临界值, 此时诊断 ACS 的效率最高, 特异性为 86%、敏感性为 90%、阳性预测值为 82.5%、阴性预测值为 96.4%。



注: —— cTnI; - - - - - hs-cTnI

图 1 hs-cTnI 及 cTnI 诊断 ACS 的 ROC 曲线

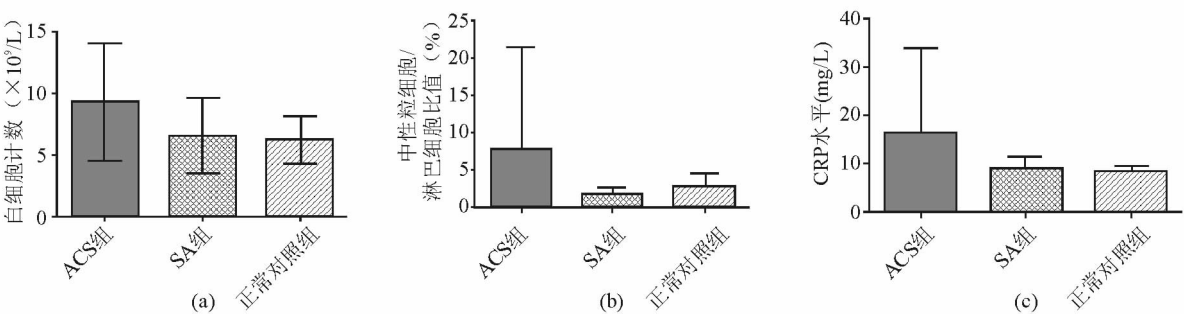
三、hs-cTnI 的诊断性能及最佳临界值

hs-cTnI 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.986 ± 0.014, 而 cTnI 的 AUC 为 0.915 ± 0.035, 两者比较差异有统计学意义 (P = 0.034), 见图 1。当

注: 与对照组比较, * P < 0.05; 与 SA 组比较, # P < 0.05

四、各组间白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值及 CRP 水平的比较

白细胞计数、CRP、中性粒细胞/淋巴细胞比

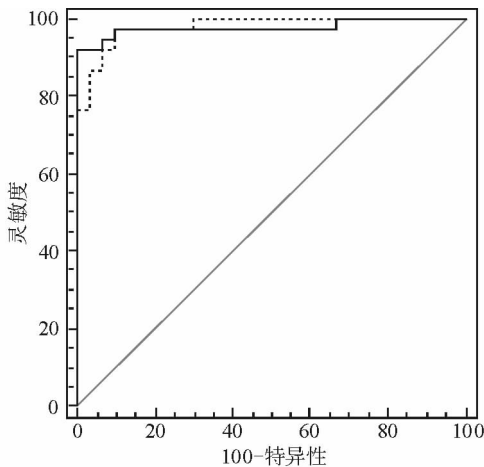


注：(a) 白细胞计数；(b) 中性粒细胞/淋巴细胞比值；(c) CRP

图 2 各组白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值及 CRP 水平

五、炎症标志物联合 hs-cTnI 的诊断效率

运用 Logistic 回归计算 hs-cTnI 联合 CRP、中性粒细胞百分率、中性粒细胞/淋巴细胞比值及白细胞计数的 AUC, 其 AUC 为 (0.978 ± 0.018) , 与 hs-cTnI 的 AUC (0.980 ± 0.014) 比较差异无统计学意义 $(P = 0.921)$ 。



注：—— CRP+中性粒细胞/淋巴细胞比值+白细胞计数+中性粒细胞百分率+hs-cTnI；..... hs-cTnI

图 3 hs-cTnI 与其联合炎症指标后的 ROC 曲线比较

讨 论

cTn 是国际一致认可的损伤标志物。2007 年 10 月联合颁布了全球心肌梗死统一定义中已明确将 cTn 作为诊断 ACS 的首选心肌标志物^[2]。然而,在症状出现早期,一般很难通过传统 cTn 检测来鉴别,其局限性在于检测敏感性较低。随着新一代高敏肌钙蛋白问世,大大改善了急性心肌梗死的早期诊断^[4-5]。本研究结果显示 hs-cTnI 的 AUC 为 (0.986 ± 0.014) , 高于 cTnI (0.915 ± 0.035) , 诊断效能亦高于 cTnI, 这与上述研究^[4-5] 结果一致。此

值在 ACS 组、SA 组及正常对照组之间差异均有统计学意义 $(P < 0.05)$, 见图 2。

外,当以 hs-cTnI = 0.02 ng/mL 作为截断值时,此时诊断 ACS 的效率最高(特异性为 86%、敏感性为 90%、阳性预测值为 82.5%、阴性预测值为 96.4%)。这个值低于 cTnI (0.04 ng/mL),究其原因有 2 点:首先参与实验的病例数有待增多,其次是由于方法学的改变使得新试剂的敏感性增加使得健康人群的 hs-cTnI 能够被检测到而导致诊断临界值下移。然而由于敏感性的提高,贸然的降低诊断临界值会使大量增加的“轻度增高者”都会被怀疑为 ACS,从而给治疗和监护带来诸多不便,也降低了 cTn 诊断 ACS 的特异性,同时也应考虑到其他病理状态而非 ACS 所致的 cTn 升高^[6-7]。目前普遍认为,连续监测高敏肌钙蛋白并根据相邻 2 个时间点的变化率可能比单一依靠第 99 分位值或 ROC 曲线确立的诊断界值更有助于鉴别诊断出那些因灵敏度提高而增多的疑似 ACS 患者^[8]。因此,进一步扩大样本数量,并进行连续动态的监测是本研究下一步的主要工作。

炎症反应贯穿动脉粥样斑块的起始形成,炎症介质和脂类相互作用决定斑块破裂,因而炎症反应在 AMI 的病变中起着核心作用^[9-11]。本研究结果显示 ACS 组、SA 组与正常对照组之间炎症指标差异有统计学意义。然而,根据 Logistic 回归分析得出的 ROC 曲线证明联合后的指标不如单一的 hs-cTnI 具有诊断意义。这表明了肌钙蛋白作为 ACS 的金标准具有相当高的特异性和敏感性,可以单独作为诊断 ACS 的标准之一。

参 考 文 献

[1] Setiadi BM, Lei H, Chang J. Troponin not just a simple cardiac marker: prognostic significance of

- cardiac troponin[J]. Chin Med J, 2009, 122(3): 351-358.
- [2] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2007, 28(20): 2525-2538.
- [3] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7): e1-e157.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Bass A, Patterson JH, Adams KF Jr. Perspective on the clinical application of troponin in the heart failure and states of cardiac injury[J]. Heart Fail Rev, 2010, 15(4): 305-317.
- [7] Makaryus AN, Makaryus MN, Hassid B. Falsely elevated cardiac troponin I levels[J]. Clin Cardiol, 2007, 30(2): 92-94.
- [8] Jaffe AS, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin: hype, help, and reality[J]. Clin Chem, 2010, 56(3): 342-344.
- [9] Tanaka T, Ozak. Inflammation as a risk factor for myocardial infarction[J]. Hum Genet, 2006, 117: 595-604.
- [10] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
- [11] Zazula AD, Precoma-Neto D, Gomes AM, et al. An assessment of neutrophils/lymphocytes ratio in patients suspected of acute coronary syndrome[J]. Arq Bras Cardiol, 2008, 90(1): 30-36.
- (收稿日期: 2011-12-12)
(本文编辑: 龚晓霖)

2012 年东方检验医学学术会议信息及征文通知

上海市医学会检验医学分会着力打造的东方检验医学学术会议现已成为检验医学领域影响深远的品牌会议之一。2012 年东方检验医学学术会议将于 2012 年 9 月 27 日 ~ 29 日在上海浦东国际会议中心举行。本次大会的主题是: 转化医学中的检验——科研、检验、临床。大会将由院士讲坛、高端演说、前瞻报告、专题分会、自由论坛、卫星会议等组成。就国内外检验医学当今面临的学术问题进行广泛和深入的学术交流。欢迎全体检验医学工作者参加并踊跃投稿。本次会议征文范围: (1) 生化、临检、免疫、微生物新技术和新方法; (2) 心血管疾病实验室检测与临床; (3) 肾脏疾病实验室检测与临床; (4) 糖尿病与其他代谢性疾病实验室检测与临床; (5) 感染性疾病实验室检测与临床; (6) 肿瘤标志物实验室检测与临床; (7) 自身免疫性疾病实验室检测与临床; (8) 分子生物学技术在临床诊断和应用; (9) 检验质量控制, 实验室信息系统和自动化系统; (10) 实验室与其他临床科室的交流和沟通; (11) 临床实验室标准化, 实验室生物安全管理; (12) 其它检验医学相关内容。征文具体要求请登陆 www.labmedsh.org/cn 查询。本次大会一律采用网上投稿方式, 不接受纸质投稿。投稿截止日期: 2012 年 8 月 31 日, 请在截稿日前登陆网站投稿。会议将推荐优秀论文做论坛报告交流和壁报交流。未公开发表过的论文将在征得作者同意后刊登于近期《检验医学》杂志上。参加会议的代表将授予国家级 I 类继续教育学分。