

译文

The European Journal of Medical Sciences. 2011;141:w13202

High-sensitive cardiac troponin: friend or foe?

超敏心肌肌钙蛋白：是敌是友？

Raphael Twerenbold, Tobias Reichl, Miriam Reiter, Christian Mueller

摘要

心肌肌钙蛋白I (cTnI)和T (cTnT)是心肌独有的结构蛋白。在外周血中检测到cTn表明有心肌细胞坏死。由于急性心肌梗塞 (AMI)是心肌坏死的最重要原因，心肌肌钙蛋白已经成为AMI诊断必不可少的内容。在这一点上，心肌肌钙蛋白优于其他所有的生物标志物，如肌酸激酶 (CK-MB)和肌红蛋白，已经被考虑用作诊断AMI的优选标志物。需要强调的是心肌肌钙蛋白仅能够指示并定量心肌细胞的坏死，但无法判断心肌细胞坏死的原因为何。现有的心肌肌钙蛋白测试存在的主要缺点是敏感性不足，不能在AMI发作开始的数小时内检测到心肌肌钙蛋白的升高，因为循环血中心肌肌钙蛋白的升高往往滞后。最近在检测技术上的进步已经使得心肌肌钙蛋白测试得到改善，从而对临床实践产生了很大的影响。超敏cTn测试与现有的cTn测试有两点不同：1)能够在健康人检测到cTn；2)能够精确定义正常值 (=第99百分位数)。近来的多中心研究显示，超敏cTn测试提高了AMI的早期诊断。为了使之在临床上达到最佳应用效果，cTn应该解释为可定量的变量指标。cTn的升高和/或降低能够区分急性和慢性心肌细胞坏死。应该避免使用“肌钙蛋白阳性”这样的说法。“可检测到”将成为正常，并且应该与“升高”清晰地区分开。少量心肌细胞坏死时cTn的轻度升高使得其鉴别诊断变得宽泛，包括急性和慢性心脏功能紊乱。大量心肌细胞坏死时cTn的明显升高则使得其鉴别诊断范围缩小，很大概率限定在AMI、心肌炎、和tako-tsubo心肌病。

关键词： 超敏心肌肌钙蛋白 诊断 急性心肌梗塞 敏感性 特异性

近来检测技术的进步已经使得cTn测试得到优化，因此能够在临床上定量检测心肌细胞坏死。

cTn是心脏独有的结构蛋白。在外周血中检测到cTn意味着心肌细胞坏死。由于AMI是心肌细胞坏死的最重要原因，因此应用超敏cTn测试有望给AMI的诊断带来重要的改进。本综述将突出临床视角中最为相关的内容，并对临床上如何最有效的应用超敏cTn测试提出建议。

如同任何其他发明一样，重要的是先从问题开始：未满足的临床需求是什么？

AMI早期且可靠的诊断

AMI是全球致死致残的主要原因，且发病率逐年上升。AMI发作开始的数小时内死亡风险最大。在欧洲和美国，分别每年在每1百万居民中大约有15000至20000名患者由于急性胸痛或其他症状提示AMI，而前往急诊。快速确诊AMI就变得十分关键，能够启动有效的基于证据的治疗和护理。幸运的是，大多数因为急性胸痛前往急诊的患者没有AMI，而是通常有良性功能紊乱，诸如骨骼肌疼痛。

12导联心电图和cTn是诊断的基石，且能对临床评估做出补充。对于大多数ST段升高的AMI患者，临床评价和心电图提供了明确的诊断，使得能够在数分钟内开始血管再造。然而，ST段升高的AMI患者在急性胸痛患者中仅占5%。因此，对于许多其他患者，事实上是绝大多数患者，医生在做完临床评价和最初的心电图后面临着很大的不确定性。心电图本身常常不足以诊断AMI，因为ST段的改变在其他情况下也可以出现，如早期再极化模式、急性心包炎、左心室肥大、左束支阻滞、高血钾、和Brugada综合征。因此cTn已经成为AMI诊断的首选手段。作为心肌细胞坏死的敏感且特异的生物标志物，cTn在确认具有急性冠脉综合征高风险患者的临床实践中非常有帮助，还能遴选出能够受益于早期冠状动脉造影的患者，并且在适当时机进行经皮冠状动脉介入治疗。此外，全自动标准cTn测试，包括当前第四代的罗氏cTnT，优于临床上应用于AMI诊断的其他生物标志物，如CK-MB和肌红蛋白，因此被认为是优先应用于AMI诊断的标志物。值得注意的是cTn能够定量心肌细胞坏死而不管其原因为何。

现有的心肌肌钙蛋白测试存在的主要缺点是敏感性不足，不能在AMI发作开始的数小时内检测到心肌肌钙蛋白的升高，因为循环血中心肌肌钙蛋白的升高往往滞后。采用这些测试，可以在发病3-4小时后检测到外周血中的cTn。AMI的诊断需要随后6-12小时的监测和连续血样检测。延迟的“划入”可能增加AMI的发病率和可能的死亡率。而延迟的“排除”则可能导致急诊患者的拥堵并增加其他支出。

图3突出显示了超敏cTn和现有cTn测试的主要区别。超敏cTn测试较之现有cTn测试有两点不同：1) 能够在健康人检测到cTn；2) 能够精确定义正常值(=第99百分位数)。这一特点至关重要，因为在正常参考人群第99百分位以上的cTn值是诊断AMI的绝对必要先决要素。

超敏cTn测试

“敏感”和“超敏”是制造商用来描述其产品不同敏感性的。尽管在什么时候用术语“敏感”，什么时候用术语“超敏”，来描述cTn测试尚无共识，重要的是注意到新测试存在着实质性的分析差异。一些测试能够在大约50%的正常参考人群中检测到cTn，而另一些测试则能在90%的正常参考人群中检测到cTn(图3)。合理的选择是给前一类产品使用“敏感”，后一类产品则使用“超敏”。目前尚不清楚这些检测上的差异对于临床实践的影响到底有多大。来自于一项大型多中心研究的证据提示这可能并不是其最重要的特性：AMI的诊断。

朋友：敏感和超敏cTn测试改善了AMI的早期诊断

两项大型前瞻性多中心研究显示，敏感和超敏cTn测试在诊断AMI时比现有的cTn测试具有更高的准确性（图4）。对于胸痛发作后短时间内的患者而言，敏感和超敏cTn具有更大的优越性。这些发现又被第二项多中心研究所证实。对于那些尽早来到医院的患者，AMI早期诊断的改进是最最重要的，不论是ST段升高型还是所有其他类型的AMI患者，这种改进都为其提供了一个机会——早诊早治。更快的“划入”可以通过一些列措施来减少发病率，如早期血管再造、早期转到冠心病护理中心、早期启动基于证据的AMI治疗措施等。此外，与现有的标准cTn测试相比，敏感和超敏cTn测试可能允许在更短的时间内可靠地“排除”AMI。与临床评价和心电图联用时，可能显著减少不确定诊断患者的百分比，这些患者在6-9小时内需要进行连续的心电图监控和连续血样检测cTn。如此一来，早期诊断的准确性增加了，费用也下降了。我们及其他人正在进行的研究将对如何应用敏感和超敏cTn测试来最快地排除和划入AMI定义出最好的法则。

随着2007年学术委员会对AMI作出通用定义，首次引入了不同亚型的AMI。AMI不再仅仅限定为急性冠状动脉斑块破裂导致的供氧下降（I型），也包括没有明显的冠状动脉粥样硬化出现的氧需求增加（II型，例如脓毒症、高血压危象、心动过速型心房纤颤）。随着超敏cTn测试在临床上的应用，能够更多机会诊断出AMI，特别是氧需求升高的II型AMI。这些患者没有急性斑块破裂和血管内血栓形成，但依然要评估这些患者是否能从紧急实施积极的双重血小板抑制和抗凝药中获益。

敌人：如何确定心肌细胞坏死的原因？

超敏cTnT测试是临床广泛使用的首个超敏cTn测试。随着发表的数据显示早期诊断AMI的优越性，欧洲许多机构已经将现有的cTnT替换为超敏cTnT。由于两种测试运行在同一技术平台，从技术层面上两种测试的转换并无困难，而且超敏cTnT测试不比cTnT测试花费更多，但临床一方面临实际的挑战，而且这种挑战很大程度上是低估的。许多机构在转换过程中进行的培训微不足道，不足以使临床医生知晓如何最好地分析并应用超敏cTnT测试结果。此外，欧洲和美国的许多机构在转换为超敏cTn测试时是准备不充分的，尽管有些机构已经在使用超敏cTn测试。然而，许多机构不使用最新指南建议的cut-off值（第99百分位数），而是倾向于使用具有更高特异性的更高cut-off值来诊断AMI。这种做法使得心血管医生的工作更容易，但是损害了早期AMI患者或尚未检测出来的其他原因引起的心肌细胞坏死患者。多年来，cTn在临床上的应用过于简单。升高的cTn水平常常被等同于急性冠脉综合征的诊断，而且立即启动相应的治疗：抗血小板和抗凝治疗、转移至冠心病护理中心、尽早进行冠脉造影。

临床引入超敏cTn测试是一种权衡，使得可以在发病开始的数小时内检测出AMI，也能检测出伴有多种疾病的非缺血性原因引起的心肌细胞坏死，但是临床医生在甄别时面临着挑

战。我们才刚刚开始理解在其他多种指征情形下应用超敏cTn测试的可能性。这个工具能够对处于稳定期的心脏疾病发生的心肌细胞坏死作出定量，如冠状动脉疾病（CAD）或心力衰竭，甚至可以在普通人群中发现死亡风险大的患者，如处于静息期的患者或临床上忽视的疾病患者。

超敏cTn测试改进了风险分层

我们希望用稳定期CAD作为例子来讨论将超敏cTn测试用于风险分层的可能性。对于大多数稳定期CAD患者，外周血cTn水平低于常规cTn测试的检测限。从前对于外周循环中极低水平cTn的分布和决定因素以及它们与心血管事件的关联是未知的。使用罗氏新的超敏cTnT测试对稳定期CAD患者和血浆中cTnT水平进行了测定，同时对保留左心室射血分数功能进行了测量。将超敏cTnT水平与后续的心血管事件联系起来进行分析。在超过90%的患者中可检测出超敏cTnT，并且有11%的患者数值高于第99百分位数。与其他独立预测指标结合起来考量，cTnT水平与心血管死亡和心衰的累积发病率存在着强烈而渐进的正相关。与所增加的风险相关的超敏cTnT水平则低于常规的cTnT测试，而且在健康人群中低于第99百分位数。下一步要证明治疗措施的调整能够使确认为风险增加的患者最终的治疗效果得到改进。

超敏cTn的临床应用：绝对值和变化

超敏cTn测试能够精确定量心肌细胞坏死。由于AMI不是导致心肌细胞坏死的唯一原因，因此在发病1-3小时内检测cTn的绝对值和变化应作为鉴别诊断心肌细胞坏死原因的重要考量（图5）：急诊患者超敏cTn的绝对值越高，其发生AMI的可能性越大。少量心肌损伤以及轻度cTn水平升高的鉴别诊断则较为宽泛，包括急性和慢性功能紊乱。cTn应该作为变量来解读，应该避免使用“肌钙蛋白阳性”这样的术语，“可检测出”水平成为常态并且能够清晰地与“升高”水平区分开。

其次，急诊患者超敏cTn在开始数小时内检测的水平越高，则发生AMI的可能性越大。因此，第二次测量可以显示cTn水平连续的变化，帮助区分急性心脏紊乱（显示升高和/或降低）和慢性心脏紊乱（通常是保持恒定的cTn水平）。关于cTn的绝对值或者相对变化，谁能最好地将急性和慢性cTn升高区分开，以及将AMI和其他原因引起的cTn水平升高区分开，一直存在争论。初步的研究数据显示，6小时内检测的在第99百分位数的cTn水平超过30%的变化可能作为AMI诊断的合理依据。然而，需要强调的是，在区分AMI和心肌损伤的其他原因时，详细的临床评价也是必不可少的。超敏cTn测试促进了对影响心脏的急性系统性重症患者心肌细胞坏死的检出，这些重症包括重症脓毒症和脓毒症休克。但是对于确认有心肌损伤/坏死的重症患者最合适的治疗措施仍不清楚。

正在进行的研究将对在临床实践中如何应用超敏cTn测试数据定义出最好的法则。排除

和划入法则以及第二次检测的时间点都将针对每个特定的cTn测试作出微调。在来自大型研究的数据验证了更快的排除法则之前，强烈建议继续遵循现行指南，并且在6小时后重复测量。需要强调的是敏感cTn测试在对因胸痛前来急诊的患者以外的患者进行AMI诊断时的表现尚未可知。更加广泛的超敏cTn测试的应用以及将第99百分位数作为AMI诊断阈值，将导致在越来越多的轻度cTn水平升高的患者中检测出cTn。在这些患者中，有些诊断为AMI，而另一些人心肌损伤的机制则不是AMI。将来的研究需要针对检出的不同心肌损伤定义出最合适的治疗措施。

超敏cTn测试为心脏病提供了新的非侵入性诊断窗口。我们不应害怕仔细研判h-cTn测试结果。接受我们并未完全理解透过这个新窗口所看到的东西这样一种事实，是迈出朝着未来正确研究方向的重要一步，其目标是改善心血管疾病的治疗。