

• 专家笔谈 •

高敏肌钙蛋白升高的鉴别诊断

蒋桔泉, 丁世芳

【关键词】 高敏肌钙蛋白; 心肌损伤标志物; 鉴别诊断; 急性冠脉综合征

【中图分类号】 R 542.2⁺2

【文献标识码】 A

doi:10.13730/j.issn.1009-2595.2016.06.019

心肌损伤标志物是心肌损伤和急性心肌梗死的重要诊断工具,早期使用的门冬氨酸转移酶、乳酸脱氢酶及其同工酶,由于特异性不强、早期诊断和灵敏度方面不理想,目前不再使用。上世纪 90 年代以来,心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)进入临床, cTn 是心肌细胞的结构蛋白,包括 cTn T、cTn I 和 cTn C 三种成分,其中 cTn T 和 cTn I 是心肌细胞的特异性结构蛋白,可用作心肌损伤的生物标志物,而 cTn C 心脏特异性差,存在所有横纹肌中。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)等导致心肌细胞完整性破坏时, cTn 释放入血,监测 cTn 血浓度可早期发现 AMI,是心肌损伤最敏感及特异的标志物。2000 年全球心肌梗死定义将 cTn 升高作为诊断急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的金标准。最初关于 cTn 的研究显示,除非罕见的分析假阳性, cTn 升高具有很高的特异性,血液中 cTn 升高就表示发生心肌损伤。

AMI 早期诊断及治疗极其重要。但 cTn 对 AMI 早期诊断仍不理想,在 AMI 发作的最初几个小时内 cTn 仍无法有效检测,4~6 h 才出现血浓度的升高,且不能检测更低浓度的 cTn 变化,存在着漏诊 ACS 的风险。灵敏度更高、出现时间更早的标志物—高敏肌钙蛋白(high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTn)检测应运而生,并于 2009 年投入临床应用。hs-cTn 并不是检测一种新的肌钙蛋白,而是通过加大样本检测量、增加标记抗体浓度、降低缓冲液本底信号及延长反应时间等方法,大幅度提高了检验的灵敏度,对 ACS 诊断时间窗能提前 2~3 h,在诊断精度、早期诊断等方面

优于 cTn。但随着其敏感性增高,造成其特异性相对降低,很多临床疾病也出现 hs-cTn 的升高,按照目前超过正常上限 99th 的诊断标准,除 I 型 AMI 外,心力衰竭、心肌炎/心包炎、心肌病、心律失常、低血容量、射频消融术后、主动脉夹层、心肌挫伤、肺栓塞、慢性阻塞性肺疾病加重期、脑卒中、脓毒血症、糖尿病、上消化道出血及肾功能衰竭等,都可检测出 hs-cTn 升高。上述疾病造成肌钙蛋白升高的原因不完全一样,主要机制可能与缺血、炎症造成心肌坏死,或者心肌需氧供氧不平衡造成心肌损伤有关,也可能与室壁张力升高、肾脏清除肌钙蛋白的能力下降有关,至于脑卒中患者肌钙蛋白的升高机制仍不清楚。敏感性增高,减少 AMI 漏诊风险,但特异性降低,也给临床医生带来“困惑”。如何更好地应用检测手段以及科学合理的解释结果,做好 hs-cTn 升高的鉴别诊断,作者从以下几个方面谈谈看法。

1 结合临床进行检测及合理解读

hs-cTn 检验灵敏度增高,检测出许多“阳性”患者,极易造成误收误治,临床医生应针对性地开展检测和对结果合理解读,避免误收误治。任何检验检查,都不能离开临床背景,只有当患者有临床症状,也就是有胸闷、胸痛时,hs-cTn 检测才是合理的。解读检测结果也应结合患者的临床背景,hs-cTn 升高见于 AMI,非心肌缺血性心肌损伤,也可见于肾功能衰竭等,缺血性胸痛患者 hs-cTn 阳性的解释与呼吸困难发作、发热、低血压或肾功能衰竭的患者解释会完全不同。hs-cTn 升高只能说是实验室可能检测到心肌坏死/损伤,AMI 的诊断除 hs-cTn 升高且动态变化外,仍然需要依靠完整和详细的病史、心电图或心脏影像检测等。

2 动态观察 hs-cTn 的变化

美国心脏病学会(American college of cardiology, ACC)/美国心脏协会(American heart association, AHA)、欧洲心脏病学会(European society of cardiology, ESC)和中国 AMI 诊断标准中,除了升高超过正常上限 99 th 外,均强调 cTn 的动态变化(升高与下降)。2011 年 ESC 胸痛诊断流程强调,无论首次 hs-cTn 检查是否升高,均应 3 h 后再次复查 hs-cTn。首次检查 hs-cTn 升高的患者,动态观察可区分急性升高(经连续监测有升高或降低情况出现)还是慢性升高(连续监测无升高或降低情况出现)。急性升高见于 ACS 和非心肌缺血性急性心肌损伤,而慢性升高则考虑结构性心脏病、慢性肾脏疾病可能。通过动态观察,多次测定 hs-cTn 浓度,利用浓度增加的相对升高值和绝对升高值,可提高 hs-cTn 对 AMI 诊断的特异性。2012 年,ESC 指南及其心肌标志物研究小组指出,hs-cTn 基线值低于或者接近 99 th 百分位数浓度时,推荐使用 3 h 相对升高值 $\geq 50\%$ 作为诊断依据;hs-cTn 基线值高于 99 th 百分位数浓度时,推荐使用 3 h 相对升高值 $\geq 20\%$ 作为诊断依据。中国 2015 年急性 ST 段抬高型心肌梗死管理指南亦采用上述标准。近期的研究开始关注 hs-cTn 的绝对变化值,利用 hs-cTn 的绝对变化值结合 99 th 百分位数浓度作为诊断依据可以提高诊断准确度。利用 cohort 研究浓度绝对升高值对 AMI 诊断,发现 3~6 h ACS 人群中浓度绝对升高值 ≥ 6.2 ng/L 和全体 cohort 研究人群中 ≥ 9.6 ng/L 可以为 AMI 的诊断提供有力证据。目前指南尚无统一的 hs-cTn 的绝对升高值作为诊断标准。

对于首次检查 hs-cTn 阴性胸痛患者也要动态观察,一次阴性结果并不意味着绝对平安无事,只有在症状出现后 6~9 h 还没有 hs-cTn 的升高,才可以不考虑 AMI。

3 结合其它标志物解读

结合其他标志物,进一步降低 hs-cTn 假阳性和假阴性,常用的有肌红蛋白(myoglobin, Mb)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB),联合检测有助于 AMI 早期诊断和病情判断。Mb 来自于横纹肌组织,AMI 发生 2~6 h 后显著升高,12~24 h 后下降,是 AMI 后最早出现的血清标志物,尽管特异度不高,但能较早提示心肌损伤,且阴性预测值高,最高达 96%,对鉴别诊断有一定意义,胸痛发作 2~12 h 内 Mb 阴性可基本排除 AMI。CK-MB 大部分来自心肌,对心

肌具有较高的特异性,发病 4~6 h 上升,24 h 达高峰,体内清除快,3~4 d 降至正常,联合使用,可提高 AMI 诊断准确性。CK-MB 水平增高的程度能较准确地反映梗死的范围大小,同时由于体内清除快,CK-MB 还可用于心肌再梗死的诊断。

4 特殊人群 hs-cTn 升高的意义

老年人、糖尿病、肾功能衰竭等特殊人群,hs-cTn 有较高的阳性率,hs-cTn 升高与普通人群意义不一样。老年人群在特殊的生理状态下,hs-cTn 呈低血浓度升高状态,目前尚无老年人群 hs-cTn 的正常值。在糖尿病加重期及急性失代偿期出现 hs-cTn 的升高,2 型糖尿病人群中 20% 患者 hs-cTn 水平高于 99 th 百分位数浓度值。造成糖尿病患者 hs-cTn 升高的原因,可能与糖尿病患者存在慢性心肌损伤有关(在尸检中糖尿病患者存在微小的梗死灶),也可能糖尿病患者的肾脏功能存在不同程度的损害,肾脏清除肌钙蛋白的能力下降有关。有研究显示,透析患者,无 ACS 临床证据者,出现 hs-cTn 升高最高达 53%,且 cTn T 相对于 cTn I 更容易出现假阳性,肾移植患者,如无 ACS 其它临床证据,cTn T 升高不代表存在 ACS,只能提示左室舒张功能障碍。

5 hs-cTn 升高对疾病预后的影响

hs-cTn 升高对疾病预后的影响。hs-cTn 升高并不总是代表心肌损伤,但对疾病预后有预测意义,无论是 ACS 群体还是非 ACS 群体。对 ACS 急诊住院的老年人群研究发现,以 cTn < 10 ng/L 为标准,高于此浓度的人群与低于此浓度的人群相比,高浓度人群病死率增高。对于非 ACS 综合征患者,血 cTn 浓度的升高也提示近期、远期预后不良,对稳定性冠状动脉疾病患者进行 hs-cTn 浓度的监测和随访,发现 hs-cTn 水平与心力衰竭、心血管性死亡具有高度相关性,cTn 与 N-末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-brain nitric peptide, NT-proBNP)一样,可预测心力衰竭人群的心源性死亡。hs-cTn 基础值水平与 3 年病死率的关系关于非冠状动脉原因的胸痛患者中,hs-cTn T > 14 ng/L 患者随访 3 年总的病死率的风险将会大大增加。

总之,hs-cTn 是很重要的心肌标志物,不仅对于 ACS 的早期诊断有很高的敏感性和特异性,也对疾病的预后有预测意义。结合临床背景开展检查,合理解释阳性结果,动态观察 hs-cTn 变化,注意特殊人群 hs-cTn 变化,是防止误诊误治的关键。