

- [13] Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial susceptibility of Mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of Macrolide-resistant strains from Shanghai, China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(18): 2160-2162.
- [14] Xin D, Mi Z, Han X, et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of Mycoplasma pneumoniae from China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(20): 2158-2159.
- [15] Miyata M. Unique centipede mechanism of Mycoplasma gliding [J]. Annu Rev Microbiol, 2010, 64(4): 519-537.
- [16] Chang HY, Jordan JL, Krause DC. Domain analysis of protein P30 in Mycoplasma pneumoniae cytoadherence and gliding motility [J]. J Bacteriol, 2011, 193(7): 1726-1733.
- [17] Cirri C, Xavier LN, Baranowski E. Phase and antigenic variation in mycoplasma [J]. Future Microbiol, 2010, 5(7): 1073-1085.
- [18] 陈澈, 程大林, 王淑琴. 8494 例泌尿生殖道支原体感染及药敏分析 [J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(1): 127-130.
- [19] 刘小玉, 张辉亮, 林华秀. 161 例患者泌尿生殖道支原体感染的调查与药敏试验分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(11): 1573-1574.
- [20] 赵缙, 赵芳, 黄娅等. 拓扑异构酶基因突变在脲原体对喹诺酮耐药中的作用 [J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(4): 424-425.
- [21] 任小蓉, 尚宏喜, 刘恩让等. 2011 年深圳地区解脲脲原体药敏及耐药机制的研究 [J]. 山西医药杂志, 2012, 41(8): 771-773.
- [22] Heiby N, Bjarnshov T, Givskov M, et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(4): 322-332.
- [23] Simmons WL, Dybvig K. Mycoplasma biofilms ex vivo and in vivo [J]. FEMS Microbiol Lett, 2009, 295(1): 77-81.
- [24] Garela-Castillo M, Morosini MI, Galvez M, et al. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among clinical Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma Parvum isolates [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(5): 1027-1030.
- [25] Maeda S, Yasuda M, Ito S, et al. Azithromycin treatment for non-gonococcal urethritis negative for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum, and Ureaplasma urealyticum [J]. International Journal of Urology, 2009, 16(1): 215-216.

(收稿日期: 2013-01-12)

肌钙蛋白在非急性冠脉综合征中的临床价值

丘霞¹综述, 王敏^{2△}审校

(重庆市南川区人民医院: 1. 内二科, 2. 内一科, 重庆南川 408400)

关键词: 肌钙蛋白; 冠状动脉疾病; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 13. 037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)13-1717-03

急性冠脉综合征包括不稳定性心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死和 ST 段抬高型心肌梗死。心肌血清标志物肌钙蛋白(cTn)是心肌梗死重要标志物, 对于诊断、风险评估、预后及决定溶栓和血运重建起重要作用。心肌 cTn 由 cTnC, cTnI 和 cTnT 3 种蛋白质组成, 与肌球蛋白相互作用, 形成肌钙蛋白-原肌球蛋白复合体^[1]。该复合体形成横纹肌骨架, 协调心肌的兴奋-收缩偶联机制, 发挥心肌细胞调节功能。如果心肌细胞在急性缺血或任何其他机制损伤后, 这些蛋白质将被释放入血, 引起 cTn 升高。

cTn 升高是心肌梗死定义的重要组成部分, 欧洲心脏病学会和美国心脏病学会联合会定义心肌梗死, 以出现心肌缺血标志和症状高于健康人群 99 百分位数的血清 cTn 升高^[2]。标准 cTn 检测在心肌梗死发生的最初数小时内由于其灵敏度较低, 需在 6~12 h 内连续监测, 这将延误诊断并可能增加发病率和死亡率。为克服这一问题, 现已采用检测高敏 cTn, 它能够检测远低于正常参考人群的 99 百分位数水平^[3-4]。然而, 敏感性增加随之降低了特异性。虽然高敏 cTn 能早期检测心肌梗死, 但在其他患者中 cTn 值升高的患者数量因此持续增加, 这使临床医生在鉴别诊断方面面临挑战。cTn 增高只提示心肌损伤的存在, 而不是心肌损伤机制, 所以应重视非心肌缺血原因所致 cTn 增高。本文拟就 cTn 在非急性冠脉综合征中的临床价值作一综述。

1 非心脏疾病引起的肌钙蛋白升高

1.1 慢性肾功能不全 慢性肾功能不全患者常合并出现急性冠脉综合征, 因此在非急性心肌梗死时利用 cTn 升高诊断急性冠脉综合征是不准确的^[5-6]。动物实验表明, 损伤和压力可诱发骨骼肌中的 cTnT 异形体, 这是推测以同样的方式诱导 cTnT 在透析病人中慢性骨骼肌损伤和炎症^[7-8]。心力衰竭是肾功能衰竭中一种常见的合并症, 在没有任何缺血或梗死证据时可以出现肌钙蛋白升高^[9]。降低清除率是另一个肾衰竭 cTn 增高的可能解释; 但是, cTn 是像能被网状内皮组织系统清除的 CK, CKMB 和白蛋白的大分子。最近的研究证实心脏 cTn 是分裂成粒子长度(8~25)×10³ 的免疫颗粒, 他们对免疫测定法特别敏感。虽然这些碎片足够小可以被健康肾脏清除, 肾脏损坏导致清除率减少^[10]。健康的人的心脏通常心肌损伤所致的心肌损失少, 但当合并肾功能衰竭是, 由于常规的心肌损伤, cTn 碎片清除率就会损坏。在肾功能衰竭是, cTnT 增高比 cTnI 增高更常见。除外在透析率是更高的清除率, cTnI 在血液中不稳定, 更容易发生化学改变; 因此, 肾功能损害的患者被认为 cTnT 比 cTnI 更有优势^[11]。

1.2 蛛网膜下腔出血 冠状动脉疾病或冠状动脉血管痉挛在蛛网膜下腔出血是心肌损伤的基础, 但这在冠脉造影没有显影, 心肌缺血继发于心动过速或(和)高血压是其他可能机制。今天, 最广为接受的理论是“儿茶酚胺假说”^[12]。多个尸检研

究揭露蛛网膜下腔出血部位与心肌组织嗜酸性粒细胞的横向带存在联系,这种现象被称为“收缩坏死带”,其在异常心电图患者和正常心电图患者中均可检测出。类似的现象在嗜铬细胞瘤患者或在使用星状神经节刺激或输入儿茶酚胺的动物实验中都可以检测出。达到血浆中 30 倍的儿茶酚胺浓度是可能的,但不确定是否心肌坏死与血浆中儿茶酚胺增加或局部心肌神经刺激致儿茶酚胺大量释放有关。这可能是急性脑外伤致心肌交感神经末端到心肌间质释放大去甲肾上腺素,从而导致除交感神经末端损坏外,既而亦可导致心肌细胞坏死和收缩功能障碍^[13]。

最新研究报道显示蛛网膜下腔出血的心肌损伤标记物阳性率达 20%~40%,大约 10% 患者存在可逆壁节段运动异常,以适应心肌交感神经末端的分布格局而不是冠状动脉疾病的模式。最严重心肌损伤形式包括心肌损伤标记物升高且伴随肺水肿的“神经源性心性休克”^[14-15]。对于动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者,根据评估出血严重程度的 Hunt-Hess 评分系统,其评分越高,其 cTnI 水平越高^[16]。在另一项研究中,发现 cTnI 水平越高,对于动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的预后差,后遗症率高。因此,cTn 在预测蛛网膜下腔出血预后中具有重要作用^[17]。

1.3 急性肺栓塞 急性巨大或次级的肺栓塞与血清 cTn 水平升高有关,有研究显示 cTn 在急性肺栓塞中的阳性率达 16%~47%,并可作为决定溶栓或手术的风险评估^[18]。大面积肺栓塞可导致心性休克及急性右心室扩张,右心室氧需求急剧增加,右心室壁内压力增加,心输出量降低,和内皮素调节器的释放,如血栓素、5-羟色胺、内皮素可造成右心室缺血和损伤而引起 cTn 升高^[19]。

1.4 慢性阻塞性肺疾病 慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)患者常合并心血管危险因素和心脏并发症。AECOPD 患者中 cTn 增高被认为是需要使用无创机械通气和死亡率的独立预测因素^[20]。在急性加重期对能量和呼吸氧需求增加,左心室后负荷增加和负性腔内压力升高,恶化的肺动脉高血压、缺氧和高碳酸血症均均有利于在急性加重期导致心肌损伤从而引起 cTn 升高。入院 48 小时内检测肌钙蛋白其基线水平和峰值升高的 AECOPD 患者,更需要无创呼吸机辅助通气,其 18 个月生存率较正常者低^[21]。

1.5 剧烈运动 剧烈的耐力运动已被认为与心脏标记物升高尤其是 cTns 升高有关。不同文献研究报道剧烈运动时 cTn 升高比例可高达 78%。多项研究证实剧烈运动后可导致 cTn 释放,Shave 等^[22]通过对 26 项相关研究进行 meta 分析后发现约一半运动员在持续剧烈运动后可引起 cTn 水平升高,其中体重较重者其 cTn 水平较体重轻者更容易升高。同时 Shave 等^[22]通过对短时间剧烈运动(30 min)前后对比发现,cTn 不仅在持续剧烈运动后释放,在短时间剧烈运动后亦可释放。临床医师应注意在此条件下 cTn 的升高。剧烈运动导致 cTn 释放升高的病理生理学机制和临床影响,在很多研究中被阐述,但尚未达成共识。Middleton 等^[23]认为剧烈运动导致心肌需求增加,生理上增加心肌 cTn 水平。另一种观点认为剧烈运动诱导自由基过度释放,导致细胞膜通透性增加和肌钙蛋白从细胞质中渗透入血^[24]。最近一项老鼠研究支持这个假说,其研究发现血清中 cTn 短暂变化与心肌中自由基脂质过氧化的标志物丙二醛浓度增高相匹配。锻炼脱水、血液浓缩、酸碱平衡

紊乱等均与细胞膜的通透性相关^[25]。Hickman 等^[26]认为短暂的局部缺血可诱导细胞膜水肿,导致 cTn 释放。无论哪种机制,在剧烈运动后出血早期峰值和快速正常的无症状的 cTn 释放,与急性冠脉综合征中 cTn 增高模式不同。锻炼时间长短、运动强度和跑步距离被认为是 cTn 增高的危险因素;然而,结果表明,即使短距离跑步,在没有接受训练的个体中也可能导致大量 cTn 的释放。没有证据表明 cTn 升高与通过超声心电图或心脏磁共振成像证实的功能性损害有关。据当前证据,cTn 升高与预后无直接相关。

2 非急性冠脉综合征中 cTn 增高的心脏原因

2.1 急性心包炎 病毒性或特发性心包炎时,cTn 通常升高,尤其多见于年轻的、男性、ST 段抬高和心包积液患者。虽然在心包炎中未发现 cTn,但据报道仍有 32%~49% 心包炎患者中 cTnI 升高,可能由于炎症累及心包外膜所致。与急性冠脉综合征不同,急性心包炎时 cTn 水平与心肌炎症受累程度相关,但与愈合无关联^[27]。

2.2 急性心肌炎 Smith 等^[28]用心肌活检方法发现急性心肌炎中有约 34% 患者 cTn 升高;同时发现肌钙蛋白比 CKMB 更敏感,与出现心衰症状 1 月后具有更好的关联性。cTn 持续增高时间取决于炎症的严重性。

2.3 心力衰竭 急性心衰和急性肺水肿患者是急诊科收治危重患者的重要人群之一。Kawahara 等^[29]首次报道在心衰没有出现明显的心肌缺血之前,心肌 cTn 水平升高。在随后的研究中发现长期慢性的心肌细胞损害导致收缩蛋白受损,从而使蛋白渗出而进入循环。Latini 等^[30]报道高百分比 cTnT 水平的非缺血性心衰患者其预后不良,即使接受最佳的药物治疗方案。在 4 053 例纳入缬沙坦心力衰竭试验的慢性心力衰竭患者中,使用标准和高敏 cTnT 检测其阳性率分别为 10.4% 和 92%。很多研究报道 cTn 可用于死亡率预测,尤其是使用高敏检测方法^[31]。

3 假阳性的 cTn 增高

cTn 在没有心脏或非心血管原因时通常很少发生假阳性增高。出现假阳性最常见的原因是标本中的纤维蛋白原或内源性抗体干扰免疫测定法^[32]。内源性抗体包括风湿因子和异嗜性抗体。频繁的接触动物,为了成像和治疗过程中给动物注射抗体,免疫治疗,免疫接种和输血等均可能导致在循环中干扰抗体产生。超速离心法被建议可用来避免干扰,对降低假阳性率具有较好效果^[33]。其他方法包括稀释、使用异嗜性闭塞管、使用免疫球蛋白抑制剂或用聚乙二醇沉淀已具有一定效果。当代免疫检测法已经通过增加非特异性阻滞抗体来避免干扰,但仍会有超过这些因素而致假阳性^[34]。

4 小 结

尽管 cTn 在诊断急性冠脉综合征及其危险分层被认为是金标准,但由于其可在非急性冠脉综合征中升高,可能导致在诊断和选择治疗方案时带来过度治疗和误诊。临床医师应该意识到肌钙蛋白阳性的非心肌损害原因,以及其病理生理学机制和临床意义,尽量避免不必要的治疗和监护。

参考文献

- [1] Lippi G, Targher G, Franchini M, et al. Genetic and biochemical heterogeneity of cardiac troponins: clinical and laboratory implications[J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(10): 1183-1194.

- [2] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. universal definition of myocardial inf-arction[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(20):2525-2538.
- [3] Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarc-tion with sensitive cardiac troponin assays[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9):858-867.
- [4] Christenson RH, Phillips D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays; more than just a name[J]. *Pathology*, 2011, 43(3):213-219.
- [5] Landray MJ, Emberson JR, Blackwell L, et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD; the Chronic Renal Impairment in Birmingham(CRIB) prospective cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(6):1082-1094.
- [6] Petrovic D, Stojimirovic BB. Cardiac troponins; outcome predictors in hemodialys-is patients[J]. *J Artif Organs*, 2009, 12(4):258-263.
- [7] McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, et al. Cardiac troponin I, cardiac troponin T and CKMB in dialysis patients without ischemic heart disease; evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle[J]. *Clin Chem*, 1997, 43(6 Pt 1):976-982.
- [8] Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac tropon-in T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause falsepositive results by the 2nd generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim[J]. *Clin Chem*, 1998, 44(9):1919-1924.
- [9] Zümrüdal A, Bakinen O, U? an H, et al. Relationship between uremic myopathy and false-positive cardiac troponin T test[J]. *Nephron*, 2000, 86(4):522-523.
- [10] Diris JHC, Hackeng CM, Koman JP, et al. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients[J]. *Circulation*, 2004, 109(1):23-25.
- [11] Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(12):2065-2071.
- [12] Tung P, Kopelnik A, Banki N. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2004, 35(2):548-553.
- [13] Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, et al. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis I. Morphology, quantification and regional distribution of acute contraction band lesions [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1985, 17(4):317-338.
- [14] Lazaridis C, Pradilla G, Nyquist PA, e al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation in the setting of subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, and neurogenic stress cardiomyopathy [J]. *Neurocrit Care*, 2010, 13(1):101-108.
- [15] Busani S, Rinaldi L, Severino C, et al. Levosimendan in cardiac failure after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Trauma*, 2010, 68(5):E108-E110.
- [16] Hravnak M, Frangiskakis JM, Crago EA, et al. Elevated cardiac troponin I and relationship to persistence of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities after aneurismal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2009, 40(11):3478-3484.
- [17] Miketic JK, Hravnak M, Sereika SM, Crago EA. Elevated cardiac troponin I and functional recovery and disability in patients after aneurismal subarachnoid hemorrhage[J]. *Am J Crit Care*, 2010, 19(6):522-528.
- [18] Moores L, Aujesky D, Jimenez D, et al. Pulmonary Embolism Severity Index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(3):517-522.
- [19] Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism[J]. *Chest*, 2003, 123(6):1947-1952.
- [20] Martins CS, Rodrigues MJ, Miranda VP, et al. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation[J]. *Neth J Med*, 2009, 67(10):341-349.
- [21] Martins CS, Rodrigues MJO, Miranda VP, et al. prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 67(10):341-349.
- [22] Shave R, George KP, Atkinson G, et al. Exercise-induced cardiac troponin T release; a meta-analysis [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2007, 39(12):2099-2106.
- [23] Middleton N, George K, Whyte G, et al. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(22):1813-1814.
- [24] Nie J, Close G, George KP, et al. Temporal association of elevations in serum cardiac troponin T and myocardial oxidative stress after prolonged exercise in rats[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 110(6):1299-1303.
- [25] Regwan S, Hulten EA, Martinho S, et al. Marathon running as a cause of troponin elevation; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Interv Cardiol*, 2010, 23(5):443-450.
- [26] Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(5-6):318-233.
- [27] Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins[J]. *Heart*, 2006, 92(7):987-993.
- [28] Smith SC, Landenson JH, Mason JW, et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis; Experimental and clinical correlates[J]. *Circulation*, 1997, 95(1):163-168.
- [29] Kawahara C, Tsutamoto T, Nishiyama K, et al. Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Circ J*, 2011, 75(3):656-661.
- [30] Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2007, 116(11):1242-1249.
- [31] Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, et al. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(1):63-67.
- [32] Hejl CG, Astier HT, Ramirez JM. Prevention of preanalytical false-positive increases of cardiac troponin I on the Unicel DxI 800 analyzer[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(12):1789-1790.
- [33] Makaryus AN, Makaryus MN, Hassid B. Falsely elevated cardiac troponin I levels[J]. *Clin Cardiol*, 2007, 30(2):92-94.
- [34] Shayanfar N, Bestmann L, Schulthess G, et al. False-positive cardiac troponin T due to assay interference with heterophilic antibodies[J]. *Swiss Med Wkly*, 2008, 138(31/32):470.