

- [10] Mullane NR, Iverson C, Healy B, et al. Enterobacter sakazakii an emerging bacterial pathogen with implications for infant health [J]. Minerva Pediatrica, 2007, 59(2): 137-148.
- [11] Jaradat ZW, Ababneh QO, Saadoun IM, et al. Isolation of Cronobacter spp. (formerly Enterobacter sakazakii) from infant food, herbs and environmental samples and the subsequent identification and confirmation of the isolates using biochemical, chromogenic assays, PCR and 16S rRNA sequencing [J]. BMC Microbiol, 2009, 9(1): 225.
- [12] Cartwright EJ, Jackson KA, Johnson SD, et al. Listeriosis Outbreaks and Associated Food Vehicles, United States, 1998-2008 [J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(1): 1-9.

· 经验交流 ·

急性胸痛患者 cTnT-hs 与心梗三联的实验诊断效力比较

柏 媚¹, 徐晓萍^{1△}, 应 骏¹, 郑 莺², 康 瑜²

(上海交通大学医学院附属仁济医院: 1. 检验科; 2. 心内科, 上海 200127)

摘要:目的 回顾分析急性胸痛(胸痛小于 4 h)主诉患者, 比较高敏肌钙蛋白 T(cTnT-hs)检测与常用的“心梗三联”即传统肌钙蛋白 I(con-cTnI), 肌红蛋白(MYO), CKMB 质量(CKMB mass)对急性冠脉综合征的诊断效力。方法 胸痛发生 4 h 内入诊的患者共 85 例, 对 cTnT-hs 及心梗三联进行检测并比较其在实验诊断中的应用效力。结果 con-cTnI 和 cTnT-hs 的诊断灵敏度分别为 68.2%、75.0%, 诊断特异度分别为 100.0%、95.1%, 对胸痛小于 4 h 的患者与心肌缺血损伤的诊断一致 ($P=0.187$)。cTnT-hs 高于第 99 百分位点水平 $0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ 的相对危险度 $OR=4.286$ (95% 可信区间为 $2.527 \sim 7.268$)。cTnT-hs 的特征工作曲线下面积高于 con-cTnI、MYO、CKMB mass。cTnT-hs(若诊断界限值为 $0.005 \mu\text{g}/\text{L}$)的敏感度为 97.7%, 阴性预测值为 96.7%, 优于这个时间点进行的 con-cTnI 检测, 分别为 68.2% 和 74.5%。结论 急性胸痛早期, cTnT-hs 比 con-cTnI 或“心梗三联”发现更多潜在可能发生心肌缺血损伤事件的患者, 减少漏诊, 其阴性结果的临床预示作用也优于后者。

关键词:肌钙蛋白; 胸痛; 心肌梗死

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.05.055

文献标识码:B

文章编号: 1673-4130(2014)05-0624-03

心脏肌钙蛋白(cTn)具有较强的心脏组织源性, 是心肌损伤的特异性标志物, 2007 年将 cTn 升高作为一个优先生物标志物, 联合临床症状、心电图作为诊断急性心肌梗死(AMI)或急性冠脉综合征(ACS)的实验室循证指标。本文通过选择胸痛小于 4 h 的就医患者, 对血浆高敏肌钙蛋白 T(cTnT-hs)及心梗三联即肌酸激酶同工酶质量(CKMB mass)、肌红蛋白(MYO)、传统肌钙蛋白 I(con-cTnI)进行检测, 比较新一代的 cTnT-hs 与传统的心梗三联对急性胸痛患者在实验诊断中的应用效力。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 7~12 月入诊本院急诊内科、心内科且胸痛发生 4 h 内的患者首次血浆, 97 例, 以上患者均有完整病例。剔除肾小球滤过率小于 60% 的患者 11 例, 剔除 1 例多发性脑梗患者后, 共 85 例, 其中男 54 例, 女 31 例, 平均年龄 67.9 岁。其中 2 型糖尿病(DM2)患者 19 例, 糖耐量异常(IGT)29 例。结合入诊时症状与初次心电图等临床诊断, 将 85 例患者分为入诊阴性组即为 $\text{con-cTnI} \leqslant 0.04 \mu\text{g}/\text{L}$ 且心电图未提示缺血改变的患者和入诊阳性组即为 $\text{con-cTnI} > 0.04 \mu\text{g}/\text{L}$ 和(或)心电图提示 ST 段改变的患者。追踪病史, 结合持续性胸痛、心电图、超声、冠脉造影等临床诊断以及双次(6~12 h)或多次 cTn 检测, 证实临床确实具有心肌缺血损伤者为心肌缺血损伤组。

- [13] Gerner-Smidt P, Ethelberg S, Schiellerup P, et al. Invasive listeriosis in Denmark 1994-2003: a review of 299 cases with special emphasis on risk factors for mortality [J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(8): 618-624.
- [14] Schlech WF 3rd. Foodborne listeriosis [J]. Clin Infect Dis, 2000, 31(3): 770-775.
- [15] Silk BJ, Date KA, Jackson KA, et al. Invasive listeriosis in the foodborne diseases active surveillance network(FoodNet), 2004-2009; further targeted prevention needed for higher-risk groups [J]. Clin Infect Dis, 2012, 13(Suppl 5): S396-404.

(收稿日期: 2013-12-10)

1.2 仪器与试剂 罗氏 COBAS E601 全自动化学发光仪及原装配套试剂; 贝克曼 ACCESS 2 化学发光分析仪及原装配套试剂。

1.3 参考范围 cTnT-hs $> 0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ (第 99 百分位点)为升高, 此浓度水平满足 99 百分位参考值的检测不精密度小于 10%。 $\text{con-cTnI} > 0.04 \mu\text{g}/\text{L}$ (第 99 百分位点)、 $\text{MYO} > 80 \text{ ng}/\text{mL}$ 、 $\text{CKMB mass} > 4.95 \text{ ng}/\text{mL}$ 为升高。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据整理分析。卡方检验比较 con-cTnI 和 cTnT-hs 对心肌缺血损伤的诊断效力; 队列研究估计 cTnT-hs 浓度的高低对心肌缺血损伤的相对危险度; 特征工作曲线下面积评价检测 cTnT-hs 是否优于目前临床常用的“心梗三联”。

2 结 果

2.1 各组一般临床信息比较 85 例急性胸痛患者的一般临床信息以及入诊 MYO、CKMB mass 水平, 见表 1。

2.2 临床诊断 con-cTnI 和 cTnT-hs 分别以大于 $0.04 \mu\text{g}/\text{L}$ 和大于 $0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ 为诊断界限值, 其诊断灵敏度分别为 68.2%、75.0%; 诊断特异度分别为 100.0%、95.1%; 假阴性率分别为 31.8%、25.0%; 假阳性率分别为 0.4.9%; 阳性预测值分别为 100.0%、94.3%; 阴性预测值分别为 74.5%、78.0%; con-cTnI 和 cTnT-hs 的诊断符合率分别为 83.5%、84.7%。卡方检验为 $\chi^2 = 1.741$, $P = 0.187$, 即 con-cTnI 和 cTnT-hs

△ 通讯作者, E-mail: xping_xu@hotmail.com。

hs 对胸痛小于 4 h 的患者与心肌缺血损伤的诊断一致。若将 cTnT-hs 以大于或等于 $0.005 \mu\text{g}/\text{L}$ 为诊断界限值, cTnT-hs 的诊断灵敏度、特异度及漏诊率分别为 97.7%、70.7% 及 2.

3%。即不忽略 cTnT-hs 水平在 $0.005 \sim 0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ 这组患者 20 例, 数据表明有 50% (10/20) 的待观察患者未来发生了缺血事件, 因此 cTnT-hs 可以更早地提示病情, 减少漏诊。

表 1 各组一般临床信息比较

| 组别 | n | 性别(n)男/女 | 年龄(岁) | DM/IGT | 平均血糖异常(%) | MYO(ng/mL) | CKMB mass(ng/mL) |
|-------|----|----------|-------|--------|-----------|------------|------------------|
| 入院阴性组 | 55 | 29/26 | 43~88 | 13/13 | 47.3 | 26.4 | 1.2 |
| 入院阳性组 | 30 | 25/5 | 41~96 | 6/16 | 73.3 | 277.9 | 40.8 |

2.3 危险度分析 队列研究估计心肌缺血损伤, cTnT-hs 浓度水平高于第 99 百分位 $0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ 的相对危险度为 4.286, 95% 可信区间为 $2.527 \sim 7.268$; cTnT-hs 高于 $0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ 但未达到世界卫生组织临床危急水平 $0.1 \mu\text{g}/\text{L}$ 的轻微升高水平共 8 例, 其中 6 例最终诊断为心肌缺血事件, cTnT-hs 轻微升高与 $0.005 \sim 0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ 待观察水平的相对危险度 $OR = 2.25$, 95% 可信区间为 $0.547 \sim 9.257$ 。

2.4 特征工作曲线下面积 con-cTnI、MYO、CKMB mass、cTnT-hs 的特征工作曲线下面积分别为 0.857、0.805、0.838、0.942。胸痛小于 4 h 的患者诊断心肌缺血损伤, cTnT-hs 要比 con-cTnI 以及“心梗三联”更优, 见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

3 讨 论

心肌梗死(MI)、ACS 是临床最为常见且严重的心血管疾病, 临床实践表明, 早期症状不典型, 约 35% 的患者无胸痛症状, 约 25% 患者没有心电图的心肌缺血特征性变化。2007 年始^[1] cTn 作为一个优先生物标志物, 早期 ACS 分层的标志物, 在患者症状出现 6 h 内, cTn 可以与早期心脏损伤指标, 如 MYO、CKMB mass 联合检测, 即常用的“心梗三联”检测作为 MI、ACS 诊断的实验室循证依据, 以期早期发现、反映小范围的缺血损伤、估计梗死范围、判断预后, 或能评估溶栓效果。

全球心肌梗死定义专门小组指南和国家临床生化学会(NACB)补充实验室医学应用指南中推荐了 cTn 在第 99 百分位值时的总不精密度小于或等于 10%。con-cTn 检测低限浓度是 $0.01 \sim 0.15 \mu\text{g}/\text{L}$, 不同厂家的试剂和仪器都可能不同, 通常于胸痛发生 3~6 h 后能从血液中检测到。本研究使用的检测系统和试剂, 其检测总不精密度小于或等于 10% 的浓度水平为 $0.006 \mu\text{g}/\text{L}$, 而第 99 百分位值 $0.004 \mu\text{g}/\text{L}$ 浓度水平时, 尚不能达到此精密度要求。

新一代的 cTn-hs 通过增加样本用量、标记物浓度、检测抗体特异度, 减少非特异性结合及背景干扰, 检测低限浓度更低, 更灵敏^[2-5]。Giannitsis 等^[6] 验证了罗氏新一代 cTnT-hs 的性能, 检测低限达到 $0.003 \mu\text{g}/\text{L}$, 第 99 百分位临界值为 13.5 ng/L , 此浓度下分析测定的不精密度 CV 为 9% 且不受人 cTnI 或 cTnC、骨骼肌 TnT 的干扰。临床实验证了 cTnT-hs 可比目前使用的第四代 cTnT 多发现 20% 的非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者且诊断时间较后者缩短 2.92 h。有 61.5% 的 NSTEMI 患者入院检测 cTnT-hs 超过第 99 百分位参考值, 6 h 后 100% 超过正常参考值, 在连续检测中的表现在 3~5 h 内优于 con-cTnT。

本实验设计只考虑胸痛发生 4 h 以内入院的患者, 应用 cTnT-hs 检测判断心肌缺血损伤的灵敏度为 75.0%, 要高于 con-cTnI 的 68.2%, 而漏诊率, 即假阴性率为 25.0%, 也低于

con-cTnI 的 31.8%。如果将 cTnT-hs 待观察水平计算在内的漏诊率仅为 2.3% 且灵敏度也大大提高了, 达 97.7%。数据表明急性胸痛患者检测 cTnT-hs, 能够更早、更快速地判断急性心肌缺血损伤事件的发生, 减少漏诊的概率, 从而为临床及时发现阳性病例并实施抢救争取了更多的时间。

数据显示 cTnT-hs 诊断心肌缺血损伤的有效率为 84.7%, 与 Keller 等^[7] 报道的胸痛发作 0~6 h 内的有效率为 87.7% 相一致。该研究还认为, 与雅培 con-cTnI 相比, 运用雅培 cTnI-hs 是有用的排除性检测。本实验进一步验证了在确诊和排除 MI 方面, 急性胸痛发作 4 h 内入院初始 cTnI-hs (诊断界值设在 $0.005 \mu\text{g}/\text{L}$) 的敏感度为 97.7%, 阴性预测值为 96.7%, 明显优于这个时间点进行的 con-cTnI 检测, 分别为 68.2% 和 74.5%。

cTn-hs 检测法提高 MI 诊断灵敏度, 却降低了特异度^[8-9]。美国的建议同时对 ACS 危险因素、症状体征、心电图改变、GRACE 等评分系统进行全面评估, 应考虑 cTn-hs 水平升高其他疾病如心肌炎、心包炎、心力衰竭、主动脉夹层、急性肺栓塞、急性呼吸窘迫综合征、急性败血症和脑血管意外等, 文献[10] 报道老年人群血清 cTn-hs 的检出率(高出检测上限 $0.003 \mu\text{g}/\text{L}$) 约为 67% 且 cTn-hs 水平与冠心病、肾功能、糖尿病、脑钠素水平等相关。本研究的数据显示, 80 岁以上老年患者, 糖尿病及糖耐量异常占 47%, 脑钠素升高占 35%, 肾功能减退占 35%, 非缺血损伤 cTn-hs 高出 $0.005 \mu\text{g}/\text{L}$ 占 52.9%。cTn-hs 轻度升高的意义和是否积极治疗的价值尚未得到大规模的研究结论。2012 年发布的“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”具体指出, 除就诊首次检测 cTn-hs 与临床症状和或心电图特征的密切结合外, 应使用 3 h 复查结果的 Delta 差值大于或等于 20% (或 30%) 来判断确诊 AMI 的具体步骤。从本次 4 h 内急性胸痛患者的临床实践来看, cTnT-hs 水平升高或处于待观察水平, 在 6~12 h 内复测 cTn 的仅有 3 例 (12~24 h 复测占多数), 连续检测 1 例, 可能包含有医疗费用和其他诊疗技术的因素, 未达到专家共识中提到的具体步骤。

本实验结果表明, 胸痛发生早期, 新一代罗氏 cTnT-hs 比 con-cTnI 或“心梗三联”更加敏感, 可以发现更多的潜在发生心肌缺血损伤事件的患者, 减少漏诊, 但不可以以未超过第 99 百分位点值作为阴性排除指标, 不能忽视在胸痛小于 4 h 阶段内 cTnT-hs 处于 $0.005 \sim 0.013 \mu\text{g}/\text{L}$ 浓度水平患者的观察, 仍需关注未来临床心脏事件的发生, 应密切关注临床双次检测或连续检测 cTn 的 Delta 变化, 进一步提高其诊断特异度。

参考文献

- [1] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the di-

- agnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2007, 28(1): 1598-1660.
- [2] Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. Clin Chem, 2012, 58(1): 54-61.
- [3] Vasiakaran SD, Macdonald SP, Sikaris KA. High-sensitivity cardiac troponin assays for risk stratification and for the diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(Pt 3): 209-210.
- [4] Aldous S, Pemberton C, Richards AM, et al. High-sensitivity troponin T for early rule-out of myocardial infarction in recent onset chest pain[J]. Emerg Med J, 2012, 29(10): 805-810.
- [5] Meune C, Zuijly S, Wahbi K, et al. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2011, 104(1): 4-10.
- [6] Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay[J]. Clin Chem,

• 经验交流 •

血清胱抑素 C 对 2 型糖尿病患者肾脏损伤早期预警能力的研究

沈雄文, 李静云, 孙关忠, 胡云华, 裴敏丽

(中国人民解放军第一一七医院检验科, 浙江杭州 310013)

摘要: 目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)检测能否作为糖尿病患者糖尿病肾病早期检测指标。方法 选择血压小于 130/80 mm Hg, 尿清蛋白大于或等于 30 mg/gCr 且小于 300 mg/gCr, 肾小球滤过率(eGFR)>90 mL/min 的患者共 135 例。比较血清 Cys C、尿清蛋白和 eGFR 之间的相关性, 计算血清 Cys C 在该患者群的阳性率。结果 该患者群中血清 Cys C 高于正常上限的占 5.2%; 低于正常下限的占 3.7%。血清 Cys C 与尿清蛋白和 eGFR 结果间不存在相关性, R^2 分别为 0.002 5 和 0.016 0。结论 血清 Cys C 的诊断灵敏度不足以提示糖尿病患者的早期肾脏损伤。

关键词: 糖尿病; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.05.056

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2014)05-0626-02

2011 年糖尿病肾病是引起终末期肾病的单独因素, 美国糖尿病协会发布的《糖尿病诊疗指南——2011》将尿清蛋白在 30~299 mg/24 h 作为 2 型糖尿病发生肾病的起始标志, $\geq 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 作为可能进展为终末期肾病的标志^[1-2]。血清胱抑素 C(Cys C)检测能否在肾脏早期损伤进展为终末期肾病前为临床提供依据, 对此进行了初步的研究。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2011 年 3 月至 2012 年 7 月间 2 型糖尿病患者 135 例作为研究对象, 年龄 29~56 岁。其中男 78 例, 平均年龄 42.6 岁, 尿清蛋白 195 mg/gCr, 肾小球滤过率(eGFR)为 112 mL/min; 女 57 例, 平均年龄 45.6 岁, 尿清蛋白 203 mg/gCr, eGFR 109 mL/min。符合标准为: 24 h 内无剧烈运动; 体温正常; 血压小于 130/80 mm Hg; 尿清蛋白大于或等于 30 mg/gCr 且小于 300 mg/gCr, 根据 MDRD 公式^[3]估算的 eGFR> 90 mL/min。

1.2 仪器与试剂 ABBOTT AEROSET 全自动生化分析仪, 血清肌酐(Cr)及血清 Cys C 试剂盒及相应校准品、质控品购自北京利德曼公司; BACKMAN COULTER IMMAGE 全自动特种蛋白分析仪, 尿清蛋白校准品、质控品购自 BACKMAN COULTER 公司。

1.3 方法 收集随机尿, 离心取上清液, 检测尿 Cr 和尿清蛋白, 2 h 内完成检测; 抽取空腹血 3 mL, 尽快分离血清, 放弃有脂血、黄疸和溶血标本检测 Cr 及 Cys C。eGFR 计算采用

2010, 56(2): 254-261.

- [7] 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.
- [8] Tsumamoto 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.
- [9] Kurz K, Giannitsis E, Becker M, et al. Comparison of the new high sensitive cardiac troponin T with myoglobin, h-FABP and cTnT for early identification of myocardial necrosis in the acute coronary syndrome[J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100(3): 209-215.
- [10] De Filippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults [J]. JAMA, 2010, 304(22): 2494-2502.

(收稿日期:2013-12-14)

MDRD 公式^[3]。eGFR = $186 \times [\text{血清肌酐}(\mu\text{mol/L})/88.4]^{-1.154 \times (\text{年龄}) - 0.203 \times 0.742}$ (女性)。(计算男性时不再乘以 0.742)。

1.4 统计学处理 血清 Cys C 与尿清蛋白及 eGFR 值之间的相关性使用 Microsoft Excel 软件处理。

2 结 果

2.1 135 例 2 型糖尿病患者检验结果 尿清蛋白(122 ± 70) mg/gCr; 血清 Cys C(0.78 ± 0.15) mg/L; eGFR(114 ± 15) mL/min。其中血清 Cys C 高于正常上限(1.03 mg/L)的患者共 7 例(占 5.2%); 低于正常下限(0.59 mg/L)的患者共 5 例(占 3.7%)。

2.2 Cys C 与尿清蛋白相关性分析 见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。图 1 所示血清 Cys C 与尿清蛋白的结果间不存在相关性, $R^2 = 0.002 5$ 。

2.3 Cys C 与 eGFR 的相关性分析 见图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。图 2 所示血清 Cys C 与 eGFR 结果间不存在相关性, $R^2 = 0.016 0$ 。

3 讨 论

血清 Cys C 被认为是替代血清 Cr 作为评估 GFR 的较好指标, 自从 Herget-Rosenthal 等^[4]首次报告血清 Cys C 和 Cr 与 GFR 有相似的相关性后, 有许多文献^[5-12]对此进行了评价, 一般认为血清 Cys C 评估 GFR 的灵敏度和特异度不低于 Cr。