

• 论 著 •

高敏肌钙蛋白 T 检测在老年急性心肌梗死患者诊断中的价值

李广权, 黄华兰, 贺 勇, 聂 鑫, 宋昊岚, 高宝秀, 李贵星[△]

(四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041)

摘要:目的 研究高敏肌钙蛋白-T(hs-cTnT)用于老年急性胸痛患者急性心肌梗死(AMI)诊断的阈值及性能。方法 共纳入 835 例急诊胸痛患者作为研究对象,按年龄分成老年组(≥ 65 岁)和对照组(< 65 岁)。比较两组 hs-cTnT 水平;分析老年组与对照组中 AMI 与非 AMI 患者的 hs-cTnT 水平差异;根据 ROC 曲线确定老年组和对照组 hs-cTnT 诊断 AMI 最佳阈值。结果 老年组中非 AMI 患者的 hs-cTnT 水平为 18.4(14.5~32.5)ng/L,高于对照组非 AMI 患者的 3.2(3.0~8.2)ng/L,差异有统计学意义($P < 0.05$);老年组 AMI 患者的 hs-cTnT 水平为 136.1(51.6~384.1)ng/L,高于对照组 AMI 患者的 68.5(25.6~217.1)ng/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析 hs-cTnT 诊断 AMI 的最佳阈值:老年组为 32 ng/L,高于对照组的 14 ng/L。老年组采用 ROC 确定的诊断阈值对应的特异度、阳性预测值明显高于第 99 百分位数(P_{99})作为诊断阈值的特异度、阳性预测值,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 Hs-cTnT 水平与年龄呈正相关,hs-cTnT 诊断老年人群 AMI 的最佳阈值为 32 ng/L,高于普通人群正常参考值上限(14 ng/L)。

关键词:高敏肌钙蛋白 T; 急性心肌梗死; 受试者工作特征曲线; 诊断性能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.04.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)04-0451-03

The significance of high-sensitivity troponin T measurement in the diagnosis of elderly patients with acute myocardial infarction

Li Guangquan, Huang Hualan, He Yong, Nie Xin, Song Haolan, Gao Baoxiu, Li Guixing[△]

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic threshold value and diagnostic performance of high-sensitivity troponin T (hs-cTnT) for elderly patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods** 835 emergency department patients with chest pain were recruited in the study, then these patients were divided into elderly group (≥ 65 years old) and control group (< 65 years old). Hs-cTnT concentrations were compared between the two groups; The difference of hs-cTnT concentrations between AMI patients and non-AMI patients were compared in elderly group and control group respectively; The optimal threshold values of the hs-cTnT for acute myocardial infarction were determined by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** The hs-cTnT concentrations of non-AMI patients in elderly group were 18.4(14.5~32.5)ng/L, which were higher than those of non-AMI patients in control group[3.2(3.0~8.2)ng/L], and the difference were statistically significant($P < 0.05$); The hs-cTnT concentrations of AMI patients in elderly group were 136.1(51.6~384.1)ng/L, which were higher than those of AMI patients in group 68.5(25.6~217.1)ng/L, and the difference were statistically significant($P < 0.05$). According to the ROC curve, the optimal threshold value for AMI diagnosis in elderly group by using hs-cTnT was 32 ng/L, which was higher than that in control group(14 ng/L). The specificity and the positive predictive value of the optimal threshold value determined by ROC were apparently higher than the 99th percentile(P_{99}) in elderly group respectively, the difference were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** The hs-cTnT levels were positively related with age. The optimal threshold value of hs-cTnT for AMI(32 ng/L) was higher than the P_{99} (14ng/L) in elderly group.

Key words: high-sensitivity troponin T; acute myocardial infarction; receiver operating characteristic curve; diagnostic performance

目前,肌钙蛋白 T 或 I 是用于诊断急性心肌梗死(AMI)患者首选的生化标志物^[1-2]。研究证实高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)可提高对 AMI 诊断的灵敏度和准确性^[3-5],有研究发现非 AMI 的老年人群的 hs-cTnT 水平升高^[6]。有学者认为针对老年人群用 hs-cTnT 诊断 AMI 应有其专门的阈值^[7-10],而国内鲜有相关研究。本研究旨在探讨 hs-cTnT 用于老年 AMI 患者诊断的阈值,为临床诊断提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月四川大学华西医院急诊科收治的成都地区胸痛患者共计 3 570 例,剔除 2 735 例,剔除标准:(1)急性胸痛发作时间大于 6 h 患者 2 261 例;(2)曾经患 AMI 经治疗后因再发心肌梗死入院的患者 83

例;(3)其他医院转入的 AMI 患者共 187 例;(4)肾功能受损患者 92 例;(5)肺部感染患者 112 例。剔除后本次研究共纳入研究对象 835 例,均为胸痛发作 6 h 内的患者,年龄 18~95 岁,平均(59±12)岁,男性 568 例(占 68%),女性 267 例(占 32%)。将纳入的研究对象根据年龄大小分为老年组和对照组,老年组为大于或等于 65 岁的胸痛患者,对照组为小于 65 岁胸痛患者。

1.2 方法

1.2.1 hs-cTnT 检测 对纳入研究的急诊胸痛患者,用含肝素抗凝管(BD 公司提供)采集静脉血 3 mL,标本经急诊真空管道送达实验医学科,离心分离血浆,按实验项目标准化操作程序(SOP)文件及美国病理学家协会(CAP)认可要求,采用

Roche 公司 Cobas E601 化学发光分析仪及配套试剂进行 hs-cTnT 检测。Hs-cTnT 试剂检测范围为 3~10 000 ng/L(当结果低于 3 ng/L 按 3 ng/L 计算,当结果大于 10 000 ng/L 按 10 000 ng/L 计算),分析方法性能:当结果为 13 ng/L 时变异系数(CV)小于 10%,正常参考范围上限[第 99 百分位数(P_{99})]为 14 ng/L。

1.2.2 AMI 确诊 每例疑似 AMI 患者,由急诊科医生或心内科医生根据获得的医疗检查结果(包括:患者疾病史、体格检查、心电图、冠脉造影检查、心脏负荷试验、实验室结果),依据当前 AMI 的诊治指南做出诊断。对个别诊断有争议的患者,由本院两名心内科专家做出诊断。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 和 MedCalc12.7 统计软件进行统计学处理,计数资料采用百分率表示,分析比较采用 Pearson χ^2 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用受试者工作特征(ROC)曲线来分析得到 hs-cTnT 诊断 AMI 的敏感度、特异度,阳性、阴性预测值及各自的 95% 可信区间(95%CI);计算 ROC 曲线下面积(AUC)来进行诊断性能的比较^[11]。

2 结 果

2.1 两组间基本资料的比较 老年组确诊 AMI 的比例、伴发高血压比例、伴发糖尿病比例、ST 段抬高患者比例、hs-cTnT 浓度等均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

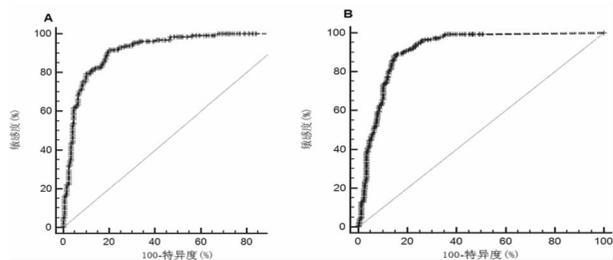
表 1 老年组与对照组基本特征比较

基本资料	老年组 (n=330)	对照组 (n=505)	P^*
男性[n(%)]	195(59)	372(74)	<0.05
年龄(岁)	73(69~79)	50(41~57)	<0.05
hs-cTnT 浓度(ng/L)	29(17~137)	8(3~50)	<0.05
hs-cTnT> P_{99} [n(%)]	187(57)	204(40)	<0.05
高血压[n(%)]	201(61)	157(31)	<0.05
血脂异常[n(%)]	132(40)	182(36)	0.274
糖尿病[n(%)]	139(42)	40(8)	<0.05
吸烟[n(%)]	109(33)	152(30)	0.402
确诊 AMI[n(%)]	131(40)	138(27)	<0.05
ST 段抬高[n(%)]	107(32)	105(21)	<0.05
非 ST 段抬高[n(%)]	24(8)	33(6)	0.326

*:老年组与对照组之间比较。

2.2 老年组与对照组 hs-cTnT 水平的比较 在老年组中,非 AMI 患者 hs-cTnT 水平为 18.4(14.5~32.5)ng/L,高于对照组的 3.2(3.0~8.2)ng/L,差异有统计学意义($P < 0.05$);在老年组中,AMI 患者 hs-cTnT 水平为 136.1(51.6~384.1)ng/L,高于对照组的 68.5(25.6~217.1)ng/L,差异有统计学意义($P < 0.05$);老年组 AMI 患者 hs-cTnT 水平高于非 AMI 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组 AMI 患者 hs-cTnT 水平高于非 AMI 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见附图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.3 老年组与对照组 hs-cTnT 检测用于 AMI 诊断的阈值及 AUC 比较 老年组急性胸痛患者中,由 ROC 确定的 hs-cTnT 检测用于 AMI 诊断的诊断阈值为 32 ng/L,对应的 AUC 为 0.918,95% 置信区间(CI)为(0.883~0.945),见图 1A;在对照组急性胸痛患者中,由 ROC 曲线确定 hs-cTnT 诊断 AMI 的诊断阈值为 14 ng/L,对应的 AUC 为 0.914,95%CI 为(0.886~0.937),见图 1B。两组 AUC 均大于 0.9,诊断性能都较高,两者 AUC 比较,差异并无显著统计学意义($P = 0.955$)。



A:老年组;B:对照组。

图 1 hs-cTnT 检测用于 AMI 诊断的 ROC 曲线

2.4 ROC 确定的诊断阈值与 P_{99} 的比较 ROC 确定对照组患者的 hs-cTnT 诊断阈值与 P_{99} 相同,均为 14 ng/L,对应的灵敏度为 88%(83%~93%),特异度为 85%(81%~89%),阳性预测值为 77%(70%~82%),阴性预测值为 93%(90%~96%)。老年组患者 ROC 确定的 hs-cTnT 诊断阈值 32 ng/L,与 P_{99} 确定的阈值(14 ng/L)对应的诊断效能评价指标进行比较,两者敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值的差异性均有统计学意义($P < 0.05$),前者的特异度、阳性预测值较高,见表 2。

表 2 老年组 ROC 确定的 hs-cTnT 诊断阈值与 P_{99} 对应诊断指标比较

诊断指标	ROC 确定诊断阈值 (32 ng/L)	P_{99} (14 ng/L)	P
敏感度(%)	82(75~89)	95(90~98)	<0.05
特异度(%)	84(79~89)	68(61~74)	<0.05
阳性预测值(%)	78(70~84)	62(55~69)	<0.05
阴性预测值(%)	88(83~92)	96(91~98)	<0.05

3 讨 论

AMI 的诊断是目前国内外面临的一个难题,hs-cTnT 检测应用于临床大大提高了 AMI 诊断的灵敏度和准确性。hs-cTnT 是反映心脏损伤的标志物,而老年患者年龄增大,心脏功能衰退,以及并发损伤心脏的慢性疾病导致 hs-cTnT 基础水平明显升高。Eggers 等^[7]发现老年人群 hs-cTnT 水平升高很普遍并与心血管风险因素和心脏功能受损有关,hs-cTnT 水平在肾脏功能受损患者中升高也明显^[12]。另外,国外有研究发现年龄与 AMI 发生相关^[13]。Hs-cTnT 水平在老龄个体增高,其机制可能是肌钙蛋白从老年个体心肌细胞释放导致“生理重建”过程,引起以肌细胞丢失,剩余肌细胞肥大和心肌结构钙化为特征的组织学改变^[14]。最近有研究显示,当存在其他因素(心、肾、肺功能不完整),年龄对 hs-cTnT 的影响将减弱^[15],因此,针对老年患者建立合适的阈值诊断 AMI 很有必要。

在非 AMI 胸痛患者中,老年组 hs-cTnT 水平为 18.4(14.5~32.5)ng/L,高于对照组的 3.2(3.0~8.2)ng/L,差异有统计学意义($P < 0.05$),这说明 hs-cTnT 水平与年龄有关。通过 ROC 分析,老年组 hs-cTnT 诊断 AMI 的阈值 32 ng/L,高于对照组的 14 ng/L($P < 0.05$),这表明有必要针对老年患者建立合适的阈值诊断 AMI。老年组 ROC 确定的诊断阈值与 P_{99} (14 ng/L)比较,特异度和阳性预测值更高,但敏感度和阴性预测值较低。

本研究发现急性胸痛患者从症状发作到抵达医院的时间差距很大,只有约四分之一的患者在 6 h 内到达医院急诊科,超过半数以上的患者在症状发作 12 h 后才抵达医院急诊科。

一方面可能与我国医疗卫生资源分布不均有关,另一方面也可能与人们对 AMI 危害性认识不足有关。hs-cTnT 水平与症状发作到抵达医院急诊科就诊的时间密切相关,本次研究剔除了胸痛发作时间超过 6 h 的患者。本研究还发现,伴高血压或糖尿病患者发生 AMI 的概率明显高于不伴有高血压或糖尿病的患者,老年人是高血压、糖尿病的高发人群,故更应该对老年人群 AMI 的发生采取预防措施。

hs-cTnT 水平与年龄有一定的相关性,针对大于 65 岁的老年胸痛患者,建议 hs-cTnT 诊断 AMI 的阈值设定为 32 ng/L,可提高诊断的准确性。本研究存在一定的局限性:(1)没有观察老年胸痛患者 hs-cTnT 的动态变化,最近 AMI 诊断指南建议通过动态监测 hs-cTnT 水平的变化诊断 AMI^[16];(2)无急性胸痛症状老年人群 hs-cTnT 水平情况还需进一步研究;(3)研究只采用了罗氏 hs-cTnT 检测试剂,若要将本研究结果推广到其他厂家的试剂还需要额外的研究。

参考文献

[1] Gupta S, de Lemos JA. Use and misuse of cardiac troponins in clinical practice[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2007, 50(2): 151-165.
 [2] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 16, 60(16): 1581-1598.
 [3] 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.
 [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] Clerico A, Giannoni A, Prontera C, et al. High-sensitivity troponin: a new tool for pathophysiological investigation and clinical practice[J]. Adv Clin Chem, 2009, 49(1): 1-30.
 [6] Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays[J]. N Engl J Med, 2009, 361(9): 913-915.
 [7] Eggers KM, Lind L, Venge P, et al. Will the universal definition of

myocardial infarction criteria result in an overdiagnosis of myocardial infarction? [J]. Am J Cardiol, 2009, 103(5): 588-591.
 [8] Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study[J]. Circulation, 2006, 113(8): 1071-1078.
 [9] Olivieri F, Galeazzi R, Giavarina D, et al. Aged-related increase of high sensitive Troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients[J]. Mech Ageing Dev, 2012, 133(5): 300-305.
 [10] Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y, et al. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2013, 111(12): 1701-1707.
 [11] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach[J]. Biometrics, 1988, 44(3): 837-845.
 [12] Pinto de Carvalho L, McCullough PA, Gao F, et al. Renal function and anaemia in acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2): 1397-1401.
 [13] Cheitlin MD. Cardiovascular physiology-changes with aging[J]. Am J Geriatr Cardiol, 2003, 12(1): 9-13.
 [14] Eggers KM, Lind L, Ahlstrom H, et al. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects[J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2252-2258.
 [15] Collinson PO, Heung YM, Gaze D, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays[J]. Clin Chem, 2012, 58(1): 219-225.
 [16] Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care[J]. Eur Heart J, 2012, 33(18): 2252-2257.

(收稿日期: 2014-11-06)

(上接第 450 页)

[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(3): 355-367.
 [3] 汪鑫平, 梅金红. 人脑星形细胞瘤 STAT3 和 Survivin 的表达及其意义[J]. 实用癌症杂志, 2009, 24(4): 355-357.
 [4] Yeh HH, Lai WW, Chen HH, et al. Autocrine IL-6-induced Stat3 activation contributes to the pathogenesis of lung adenocarcinoma and malignant pleural effusion[J]. Oncogene, 2006, 25(31): 4300-4309.
 [5] 朱立强, 柳红. 浸润性乳腺癌术前 FNA 近似分子分型的临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(7): 745-748.
 [6] Yeh HH, Chang WT, Lu KC, et al. Upregulation of tissue factor by activated Stat3 contributes to malignant pleural effusion generation via enhancing tumor metastasis and vascular permeability in lung adenocarcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75287.
 [7] 张明珠, 陈刚. 肺癌侵袭与转移相关信号传导通路的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(9): 1429-1430.
 [8] 李远航. 非小细胞肺癌组织中 STAT3 和磷酸化 STAT3 蛋白表达及临床意义[J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(6): 92-94.
 [9] 冉凤明, 魏万里, 胡红艳, 等. STAT3、p-STAT3、HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达与肺癌侵袭和转移的相关性研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(14): 2570-2572.
 [10] Cortas T, Eisenberg R, Fu P, et al. Activation state EGFR and

STAT-3 as prognostic markers in resected non-small cell lung Cancer[J]. Lung Cancer, 2007, 55(3): 349-355.
 [11] Afify AM, Stern R, Michael CW. Differentiation of mesothelioma from adenocarcinoma in serous effusions: the role of hyaluronic acid and CIN4 localization[J]. Diagn Cytopathol, 2005, 32(3): 145-150.
 [12] 杨光, 裴正军, 张放, 等. 激活和抑制 Stat3 信号途径对胰腺癌细胞侵袭能力的影响[J]. 肿瘤, 2009, 29(7): 645-649.
 [13] 何远春, 李俊, 陈振东. 1466 例浆膜腔积液细胞学分析[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(7): 1222-1224.
 [14] Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusion from primary lung cancer[J]. Chest, 2005, 128(4): 2298-2303.
 [15] Afify AM, Stern R, Michael CW. Differentiation of mesothelioma from adenocarcinoma in serous effusions: the role of hyaluronic acid and CD44 localization[J]. Diagn Cytopathol, 2005, 32(3): 145-150.
 [16] 卢珊珊, 曹箭, 潘秦镜, 等. 痰液基薄层技术在肺癌诊断中的价值及影响因素分析[J]. 中国医刊, 2010, 45(1): 44-46.

(收稿日期: 2014-11-28)