

· 论 著 ·

高敏 cTnI 在急性心肌梗死患者中的诊断阈值与影响因素分析

朱秀菊, 王艳华, 沈 芳[△]

(上海市第五人民医院检验科 200240)

摘要:目的 研究急性心肌梗死(AMI)患者高敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI)的测定阈值及其影响因素。方法 选取 2014~2015 年来该院内科急诊就诊,初次检测 hs-cTnI 患者 9 236 例(9 099 例诊断为非 AMI 患者和 137 例诊断为 AMI 患者),将非 AMI 的患者按年龄分为老年组(>60 岁)和年轻组(≤60 岁),并且分析性别对 hs-cTnI 的影响;根据确诊为 AMI 的 cTnI 值做 ROC 曲线来确定本地区诊断 AMI 最佳阈值,并按年龄和性别分组,做出诊断 AMI 的适合阈值。结果 非 AMI 人群中,老年男性患者组 hs-cTnI 平均水平 39.21 ng/L[(37.48~40.93)ng/L],高于年轻男性患者组的平均水平 22.38 ng/L[(21.16~23.6)ng/L],差异有统计学意义($P<0.05$);老年女性患者组的 hs-cTnI 平均水平为 33.84 ng/L[(32.13~35.54)ng/L],高于年轻女性组的 hs-cTnI 平均水平 17.41 ng/L[(16.46~18.36)ng/L],差异有统计学意义($P<0.05$);总体男性患者 hs-cTnI 平均水平为 31.26 ng/L[(30.17~32.34)ng/L],高于总体女性患者 26.8 ng/L[(25.73~27.86)ng/L],差异有统计学意义($P<0.05$)。AMI 患者中,利用 ROC 曲线分析整体患者的 hs-cTnI 诊断 AMI 最佳阈值为 45 ng/L,在老年男性和老年女性组中分别为 135 和 45 ng/L,均不同于试剂生产商给出的 AMI 诊断 cut off 值 120 ng/L。**结论** hs-cTnI 水平与性别有关,男性高于女性,与年龄呈正相关,建立本地人群诊断 AMI 的 hs-cTnI 阈值应考虑到这些影响因素。

关键词:高敏肌钙蛋白 I; 急性心肌梗死; ROC 曲线; 诊断阈值**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.18.015**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2016)18-2545-03

The diagnostic threshold value and influencing factors of high-sensitivity troponin I measurement in the diagnosis of patients with acute myocardial infarction

ZHU Xiuju, WANG Yanhua, SHEN Fang[△]

(Department of Clinical Laboratory, The Fifth People Hospital of Shanghai, Shanghai, 200240, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic threshold value and the influencing factors of high-sensitivity troponin I measurement in the diagnosis of patients with acute myocardial infarction. **Methods** Collecting 9 236 patients who are the first time hs-cTnI testing in the internal emergency department of our hospital(including 9 099 patients with non-AMI and 137 patients with AMI) as participants, then dividing non-AMI patients into elder group(>60 years old) and younger group(≤60 years old), hs-cTnI concentrations were compared between the elder and the younger group with different gender. The optimal threshold value of hs-cTnI for acute myocardial infarction was determined by receiver operating characteristic(ROC) curve of AMI patients with different age and gender. **Results** The hs-cTnI concentrations of non-AMI patients in the elder male group were 39.21 ng/L[(37.48~40.93)ng/L], which was higher than those of non-AMI patients in the younger male group 22.38 ng/L[(21.16~23.6)ng/L] and the difference was statistically significant($P<0.05$), the same result was seen in the elder female group and the younger female group. The total male group was 31.26 ng/L[(30.17~32.34)ng/L], it was higher than the total female group 26.8 ng/L[(25.73~27.86)ng/L]. According to the ROC curve, the optimal threshold value for AMI diagnosis was 45 ng/L in total AMI group and 135 ng/L in the elder male group and 45 ng/L in the elder female group, which was different with the cut off value(120 ng/L). **Conclusion** the hs-cTnI levels were related with age and gender, it is very important for us to consider these factors when we make the optimal threshold value with our own data.

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

国内外大量研究已证实,心肌肌钙蛋白 I(cTnI)在急性心肌梗死(AMI)临床诊断、危险性评估及预后判断方面均具有重要意义^[1]。高敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI)因其灵敏度高,特异性强,发病后出现较早,持续时间长,是目前诊断心肌损伤较好的标志物^[2]。但 cTnI 结果与多种因素如性别、年龄及其他导致心肌损伤的疾病有一定的相关性^[3~4]。研究本院 2014~2015 年内科急诊就诊,初次检测 hs-cTnI 患者 9 236 例(9 099 例诊断为非 AMI 患者和 137 例诊断为 AMI 患者),了解不同性别与年龄对 cTnI 的影响,为临床及时诊断 AMI、正确解读 hs-cTnI 指标提供可靠的实验室依据。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 选取 2014~2015 年本院急诊内科初次检测

hs-cTnI 的患者共 9 236 例(包括 9 099 例非 AMI 患者,137 例 AMI 患者),男 4 848 例,女 4 388 例;年龄 14~99 岁,平均(61±12)岁,将非 AMI 人群与 AMI 人群分别根据年龄分为老年组(大于 60 岁)与年轻组(小于或等于 60 岁),并按性别分组进一步分析。病例入选标准:AMI 患者入选标准,根据 AMI 诊断和治疗指南必须至少具备下列 3 条标准中的 2 条:(1)缺血性胸痛临床病史;(2)心电图的动态演变;(3)心肌坏死的血清心肌标志物水平的动态改变^[5~6]。由急诊内科医生对每例急性胸痛患者进行确诊,疑难患者由心内科医生确诊并收治入院。排除标准:(1)AMI 患者去除心肌梗死复发的患者 56 例;(2)急性胸痛发作时间大于 10 h 患者 28 例;(3)非初次检测 cTnI 的患者 7 899 例。非 AMI 人群排除标准:(1)有明确疾病

诊断并严重干扰 hs-cTnI 测定值的非 AMI 患者(肺部感染、类风湿性疾病、严重外伤、慢性心脏疾病)共 8 266 例;(2)重复检测 cTnI 的患者 2 675 例。

1.2 仪器与试剂 采用美国强生公司的 Vitros5600 全自动生化免疫分析仪及强生原装配套试剂、校准品及质控品, hs-cTnI 试剂检测范围 12~80 000 ng/L(当结果低于 12 ng/L 按照 12 ng/L 计算, 当结果大于 80 000 ng/L 按照 80 000 ng/L 计算), 正常参考范围上限[第 99 百分位数(P_{99})]为 34 ng/L, 诊断 AMI 的临界值即 cut off 值为 120 ng/L。

1.3 方法 将内科急诊挂号需要检查 hs-cTnI 的患者, 用肝素抗凝管采集静脉血 3 mL, 颠倒混匀后, 以 3 500 r/min 离心 5 min, 分离血浆, Vitros5600 全自动生化免疫分析仪采用化学发光法检测 cTnI 水平。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prism 6.0.1 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, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。用受试者工作特征(ROC)曲线来分析得到 hs-cTnI 诊断 AMI 的敏感度、特异度及各自的 95% 可信区间(95%CI); 计算 ROC 曲线下面积(AUC)以进行诊断性能比较。

2 结 果

2.1 非 AMI 患者 2 组 cTnI 水平比较 老年组伴发高血压、糖尿病、肾功能不全的比例、cTnI 水平均高于年轻组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。老年男性患者组的 cTnI 均值水平高于年轻男性患者组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。老年女性患者组的 cTnI 均值水平高于年轻女性组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 非 AMI 患者老年组与年轻组临床指标与 cTnI 水平

基本资料	老年组($n=4\ 995$)	年轻组($n=4\ 104$)	P
男性[$n(\%)$]	2 504(51.13)	2 239(54.56)	<0.05
女性[$n(\%)$]	2 491(49.87)	1 865(45.44)	<0.05
高血压[$n(\%)$]	2 797(56.99)	1 149(27.99)	<0.05
糖尿病[$n(\%)$]	1 248(24.98)	738(17.98)	<0.05
肾功能不全[$n(\%)$]	399(7.98)	246(5.99)	<0.05
hs-cTnI 水平(ng/L)	36.59(35.38~37.80)	20.17(20.87~20.97)	<0.05
男性 hs-cTnI 水平(ng/L)	39.21(37.48~40.93)	22.38(21.16~23.6)	<0.05
女性 hs-cTnI 水平(ng/L)	33.84(32.14~35.54)	17.41(16.46~18.36)	<0.05

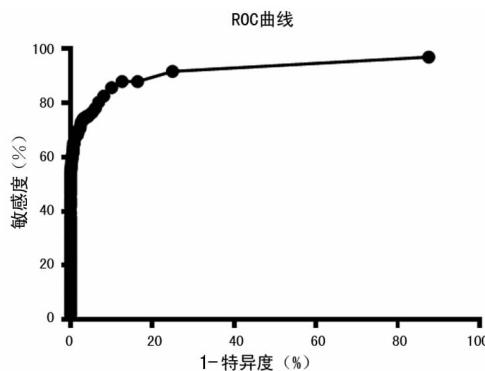


图 1 总体 AMI 患者 ROC 曲线

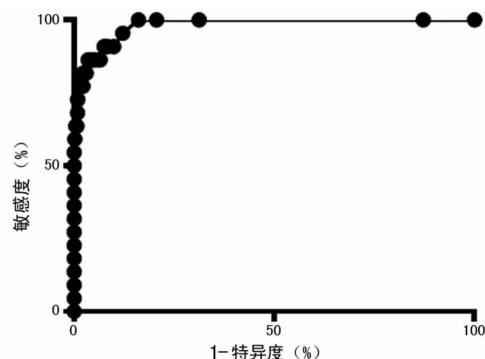


图 2 老年女性 AMI 患者 ROC 曲线

2.2 非 AMI 患者总体男性、女性 cTnI 水平比较 非 AMI 患者中, 男性 4 743 例, cTnI 均值 31.26 ng/L[(30.17~32.34) ng/L], 高于女性患者均值 26.8 ng/L[(25.73~27.86) ng/L],

差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不同人群诊断阈值及 AUC 2014~2015 年本院确诊为 AMI 患者 137 例, 依据 ROC 曲线做出诊断 AMI 的最佳阈值为 45 ng/L, 对应的 AUC 为 0.921, 95% CI 为 (0.809~0.943), 见图 1; 由 ROC 确定的老年男性的诊断阈值为 135 ng/L, 对应的 AUC 为 0.945, 95% CI 为 (0.913~0.977), 见图 2; 老年女性患者的诊断阈值为 45 ng/L, 对应的 AUC 为 0.981, 95% CI 为 (0.967~0.996), 见图 3, 3 组 AUC 均大于 0.9, 诊断性能均较高。

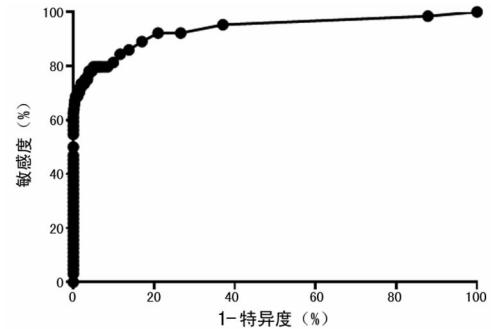


图 3 老年男性 AMI 患者 ROC 曲线

2.4 ROC 确定的诊断阈值与 cut off 值的比较 由 ROC 确定整体患者 hs-cTnI 的最佳诊断阈值为 45 ng/L; 老年男性为 135 ng/L; 老年女性为 45 ng/L; 与 cut off 值(120 ng/L)对应的诊断效能评价指标相比较, 整体患者组与老年女性组对应的敏感度均高于 cut off 值, 特异度均低于 cut off 值, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 老年男性组对应的敏感度与特异度略高于 cut off 值, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2~4。

表 2 总体 AMI 患者 ROC 确定肌钙蛋白的诊断阈值与 cut off 值比较

诊断指标	总体患者确定的诊断阈值 45 ng/L	cut off 值 120 ng/L	P
敏感度(%)	86.13(79.19~91.44)	74.45(66.30~81.52)	<0.05
特异度(%)	89.95(89.32~90.56)	96.49(96.10~96.86)	<0.05

表 3 老年男性 AMI 患者 ROC 确定肌钙蛋白的诊断阈值与 cut off 值比较

诊断指标	老年男性确定的诊断阈值 135 ng/L	cut off 值 120 ng/L	P
敏感度(%)	79.69(67.77~88.72)	78.65(67.75~88.63)	>0.05
特异度(%)	94.96(94.03~95.78)	93.72(93.82~94.50)	>0.05

表 4 老年女性 AMI 患者 ROC 确定肌钙蛋白的诊断阈值与 cut off 值比较

诊断指标	老年女性确定的诊断阈值 45 ng/L	cut off 值 120 ng/L	P
敏感度(%)	96.3(81.03~99.91)	85.19(66.27~95.81)	<0.05
特异度(%)	87.8(86.45~89.06)	95.36(94.57~96.18)	<0.05

致谢: 钟华清博士给予的统计学帮助。

3 讨 论

多项临床研究证实, 心肌肌钙蛋白(cTn)是目前临床敏感性和特异性较好的心肌损伤标志物, 已成为临床诊断心肌组织损伤的依据之一^[7]。国外学者 Kai 等^[4]报道, cTn 水平在男性老年人群及有心血管风险因素和心脏受损的人群中明显升高, 原因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^[4-8]。本研究中笔者发现无论男性还是女性, 老年组血清 cTnI 水平明显高于年轻组, 此结果与国外报道一致。推测原因可能为随着年龄的增加, 患高血压、糖尿病、肾功能不全等会影响 hs-cTnI 基础值的相关疾病的概率也会增加, 所以根据不同年龄层次确定合适的诊断阈值对临床是非常必要的。

国外学者 Torbjorn 等^[3]报道, 通过检测表面健康人群(排除心脏病、抽烟、糖尿病、高血压等影响因素), 获得 hs-cTnI 的 P_{99} 值男性为 34.8 ng/L[(26.3~49.4) ng/L], 女性为 18.7 ng/L[(14.8~23.1) ng/L]。笔者认为, 导致此差异的原因可能是男性相对女性具有更大的左心室容积及体质量, 到了一定年龄, 男性血压比女性偏高, 而且男性的交感神经系统比较活跃; 另一个原因是雌激素可能减弱心肌细胞损伤和左心室肥厚。国内也有文献报道, 男性与女性心肌 cTn 本身水平就有所不同, 正常情况下, 男性心肌细胞凋亡比较多; 本文测定非 AMI 患者总体男性患者 hs-cTnI 水平 31.26 ng/L[(30.17~32.34) ng/L], 高于总体女性患者水平 26.80 ng/L[(25.73~27.86) ng/L], 差异有统计学意义($P < 0.05$), 与相关报道一致, 所测数据有差异, 可能与不同的检测方法、试剂、仪器或参考范围设定有关。以上均说明 hs-cTnI 测定值与性别有关。而笔者推除上述原因之外, 根据我国人群特点, 男性多有抽烟、喝酒、熬夜等不良习惯, 并且, 多数男性压力大于女性。这

些因素可能导致男性心肌受损, 使 hs-cTnI 基础值偏高于女性。所以, 根据性别来确定 AMI 的诊断阈值具有一定的临床意义。

此外, hs-cTnI 的结果变化与发病时间密切相关, 在 AMI 发生后 4 h 即可检测到升高, 峰值在 14~18 h 出现, 血清中可维持 5~10 d。有临床数据显示, 若 AMI 后小于 60 min 内得到治疗, 病死率约 1%; 若 AMI 后 6 h 才得到治疗, 病死率约 10%~12%。假定这呈线性关系, 则可推论 AMI 后得到治疗的时间每延长 30 min, 病死率约增加 1%。因此, 对于胸痛就诊的患者尽快检测 cTnI 对 AMI 诊断及治疗至关重要。这也是本文的主要不足之处, 即由于 AMI 患者的自我医疗意识不够强, 很多患者不能在 hs-cTnI 检测的最佳时间段(4~6 h)内来医院监测, 故本研究把就诊时间延迟为 10 h 之内, 而且最近 AMI 诊断指南建议动态监测 hs-cTnI 水平的变化可以进一步提高诊断 AMI 的准确性。另外, 由于本地区 AMI 确诊患者例数较少, 可能会导致数据欠精确。

总之, hs-cTnI 水平与性别有关, 男性高于女性; 与年龄呈正相关; 本地区人群诊断 AMI 的 hs-cTnI 最佳阈值为 45 ng/L, 明显低于试剂盒推荐的 AMI 诊断 cut off 值(120 ng/L)。建议临床医生在解读 hs-cTnI 指标时, 应考虑年龄、性别等影响因素, 也希望实验室能建立针对不同人群的参考范围和诊断阈值。

参 考 文 献

- [1] Paul M, McKie, Omar F, et al. High-sensitivity troponin I and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict heart failure and mortality in the general population[J]. Clinical Chemistry, 2014, 60(9): 1225-1233.
- [2] 潘柏申. 心肌梗死诊断标准的修订和心肌生化标志物[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(7): 444-446.
- [3] Torbjorn O, James A, de Lemos, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the hunt study [J]. Clinical Chemistry, 2015, 61(4): 646-656.
- [4] Kai M, Eggers, Lars L, et al. Factors influencing the 99th percentile of cardiac troponin I evaluated in community-dwelling individuals at 70 and 75 years of age[J]. Clinical Chemistry, 2013, 59(7): 1068-1073.
- [5] Paul M, McKie, Denise M, et al. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community [J]. Clinical Chemistry, 2013, 59(7): 1099-1107.
- [6] Paul M, McKie, Omar F, et al. High-sensitivity troponin I and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict heart failure and mortality in the general population[J]. Clinical Chemistry, 2014, 60(9): 1225-1233.
- [7] 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.
- [8] 梁峰, 胡大一, 沈珠军. 2012 年美国心脏病学院基金会关于肌钙蛋白检验分析和统计的专家共识[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(10): 168-172.