

- protein biomarkers in biliary atresia by mass spectrometry and enzyme-linked immunosorbent assay[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 55(4): 370-375.
- [24] TSENG J J, LAI M S, LIN M C, et al. Stool color card screening for biliary atresia[J]. Pediatrics, 2011, 128(5): 1209-1215.
- [25] GU Y H, YOKOYAMA K, MIZUTA K, et al. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan[J]. J Pediatr, 2015, 166(4): 897-902.
- [26] LIEN T H, CHANG M H, WU J F, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan[J]. Hepatology, 2011, 53(1): 202-208.
- [27] SUZUKI M, MURAJI T, OBATAKE M, et al. Urinary sulfated bile acid analysis for the early detection of biliary atresia in infants[J]. Pediatr Int, 2011, 53(4): 497-500.
- [28] SHINKA T, INOUE Y, OHSE M, et al. Simple and quantitative analysis of urinary sulfated tauro- and glycodihydroxycholic acids in infant with cholestasis by electrospray ionization mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2007, 855(1): 104-108.
- [29] EL-GUINDI M A, EL-SAID H H, HUSSEIN M H, et al. Urinary urobilinogen in biliary atresia: A missed, simple and cheap diagnostic test[J]. Hepatol Res, 2016, 46(2): 174-182.
- [30] ROCCHI E, GIBERTINI P, SANTUNIONE V, et al. Faecal and urinary coproporphyrin isomers in biliary atresia and neonatal hepatitis[J]. Ric Clin Lab, 1980, 10(3): 501-509.
- [31] KIANIFAR H R, TEHRANIAN S, SHOJAEI P, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Pediatr Radiol, 2013, 43(8): 905-919.
- [32] 汪荣群, 潘丽娟, 关晏星, 等. 六小时肝胆显像联合血清 ALP/ γ -GT 比值诊断先天性胆道闭锁[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(4): 291-295.
- 综 述 ·

(收稿日期: 2018-10-05 修回日期: 2019-01-02)

高敏肌钙蛋白在检测和应用中的研究进展

尹 冶, 张 维, 段秋婷, 柳 杰 综述, 王玉明[△] 审校
(昆明医科大学第二附属医院检验科, 云南昆明 650000)

摘 要: 针对高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)检测的灵敏度得以提高而特异性不足的短板, 现欧洲心脏病学会(ESC)指出高敏肌钙蛋白的基线水平结合动态模式, 可减少由于特异性降低所致的误诊, 使之能更准确地应用于急性冠状动脉综合征(ACS)的早期诊断、治疗决策和预后评估。同时, 随着临床研究的深入和应用范围的扩大, hs-cTn 在评估非 ACS 心脏病和非心源性疾病的风险与预后中也体现出重要的价值。越来越多的新发现和观点不断涌现, 打开了肌钙蛋白检测及临床解读的新局面。

关键词: 高敏肌钙蛋白; 动态模式; 心肌梗死; 非 ACS 心脏疾病; 非心源性疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.07.027

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2019)07-0871-05

文献标识码: A

Research progress in detection and application of high sensitive troponin

YIN Ye, ZHANG Wei, DUAN Qiuting, LIU Jie, WANG Yuming[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China)

Abstract: For the short-board about increasing sensitivity and lack of specificity of hypersensitive cardiac troponin(hs-cTn), the European Society of Cardiology (ESC) now points out that the baseline level of high-sensitivity troponin combined with dynamic mode can reduce the rate of misdiagnosis due to specificity reduction, then make it more accurate for early diagnosis, treatment decision-making and prognosis evaluation of acute coronary syndromes(ACS), which is one of the diagnostic criteria for myocardial infarction. With the deepening of clinical research and the expansion of application, hs-cTn is found as an important role in assessing the risk and prognosis of non-ACS heart disease and non-cardiac disease. As new discoveries and new ideas emerging, a new dimension of detection and interpretation of troponin is opened.

Key words: hypersensitive cardiac troponin; dynamic mode; myocardial infarction; non-ACS heart disease; non-cardiac disease

[△] 通信作者, E-mail: wangym992011@163.com.

本文引用格式: 尹冶, 张维, 段秋婷, 等. 高敏肌钙蛋白在检测和应用中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(7): 871-875.

全球心血管疾病特别工作组的评估显示,到 2025 年,全球男性心血管死亡人数将超过 500 万,在女性中也将高达 280 万^[1]。《中国心血管病报告 2017(概要)》报道,我国心血管病死亡率高居首位,其中急性心肌梗死(AMI)死亡率总体呈上升态势,农村地区死亡率明显超过城市地区^[2]。2018 年更新的 MI 通用定义(第四版)充分强调了检测高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)的益处,它在 1 至 5 型心肌梗死的诊断标准中是不可或缺的重要条件,其浓度升高或降低的动态变化能更准确地用于心肌梗死的诊断。cTn 是诊断急性冠状动脉综合征(ACS)的首选标记物,近年来随着相关研究的完善和深入,hs-cTn 在其他疾病应用中的重要作用也得到越来越多的肯定。本文主要就 hs-cTn 最新的检测情况和临床应用两方面进行综述。

1 hs-cTn 的检测

1.1 关于 hs-cTn 的实验室检测 吴金斌等^[3]对 100 例 AMI 患者的研究显示 hs-cTnI 的敏感度和阳性率均为 92.0%,明显高于传统心肌肌钙蛋白(cTn)I 的 79.0%。国际临床化学联合会和心脏生物标记物临床应用工作组建议,对于 hs-cTn,其检测下限和数据报告单位应为 ng/L 数量级,避免混淆于常规 cTn 和护理点 cTn,以利于结果解释。JASPER 等^[4]用三种不同厂商的 hs-cTn 检测方法对 1 755 例疑似 AMI 的患者进行诊断,318 名确诊患者的分析结果显示三种方法的 ROC 曲线下面积(AUC)各不相同(范围为 0.93~0.95)。目前,罗氏 hs-cTn 检测的第 99 百分位值为 14 ng/L,其最新的检出限(LoD)可达 3 ng/L。但近年来,纳米技术与生物传感器或免疫传感器的结合为 hs-cTn 提供强大的分析平台,开辟了高精密度检测的新视野。AROONYADET 等^[5]提出基于自上而下制造的氧化铜的新型纳米生物传感器平台,预测的检测限比市售 ELISA 试剂盒低 5 个数量级,hs-cTnI 最低可检测到 0.1 pg/mL,可作为护理点的应用。此外,荧光相关传感器也被开始应用于 hs-cTn 的检测^[6],基于简单的一步法合成单个微球并结合免疫层析技术开发了可靠的侧流免疫分析(LFIA),从而建立基于红色荧光微球的 hs-cTn 快速即时检验,检测低限为 0.016 ng/mL,全程控制在 15 min 内,具有良好的重现性和稳定性。基于氧化石墨烯(GO)平台的新型荧光适体传感器,其荧光抗 cTnI 抗体和 cTnI 具有强大的亲和力,用于高灵敏度和选择性检测 cTnI^[7]。这类传感器作为复杂样品中生物分子检测的新替代品潜力巨大,可用于心脏特异性生物标记物的早期检测。

1.2 关于 hs-cTn 第 99 百分位参考上限 健康人群第 99 百分位的 cTn 浓度(CV≤10%)作为参考范围上限(URL)已被公认,超过这一上限或表明存在心肌损伤或提示潜在性风险,若 CV 在 10%~20%也是临床可接受的。该限值的确定要求必须在 URL 处使用

质量控制材料确定每个特定的检测,以验证适当的测量不确定度,否则不易于确定明显的连续变化值。目前,亚太共识^[8]认为 hs-cTn 水平超过 10 倍 URL 诊断 ACS 有更高的阳性预测值(PPV)。在大多数研究中,联合分析和生物学变异的范围为 50%~60%,因此,欧洲心脏病学会(ESC)建议基线水平小于第 99 百分位 URL 时,可使用百分比;对于超过该上限(尤其连续变化>20%)的患者,应自行更换测量方法,也可与基线水平低于参考上限的个体比较以提高临床敏感性。此外,一项对全球 276 家医院实验室的队列研究表明^[9],用于诊断心肌梗死的阈值存在明显的医院水平变异,只有 1/3 左右的实验室遵循 MI 的通用定义,这种实验室的可变性对临床实践中 MI 的诊断有重要影响,该变异使各实验室之间第 99 百分位 URL 的确定更具差异性。国际临床化学和实验室医学联合会(IFCC)关于确定 hs-cTn 第 99 百分位 URL 的指南认为临床筛查或替代生物标记筛查需要更好地定义第 99 百分位并且有可应用的统计方法。几个全球诊断制造商正在开发 hs-cTn 更新的检测方法,并提供各区域对 hs-cTn 临床参考范围研究的机会,然后进行最佳特定决策值的确定^[10]。

1.3 性别特异性对 hs-cTn 检测的影响 性别特异性对 hs-cTn 检测结果的差异一直是饱受争议却仍未统一的热点问题。现普遍认为 cTn 检测值男性高于女性,高龄组高于低龄组。对年龄<75 岁的健康男性 hs-cTn 第 99 百分位数可有 3 倍之差,女性中则相差 2 倍^[11]。最新的 ESC 指南不建议使用年龄相关的临界点,但推荐使用性别特异性的临界值,以改善潜在 AMI 患者的诊断效率和预后情况。APPLE 等^[12]对 696 名表面健康成年人(18~84 岁)采用两种检测方法(美国奥森多和贝克曼)进行传统 cTn 检测,结果表明:男性第 99 百分位值比女性高 1.2~2.5 倍。5 000 名德国非表面健康人(35~74 岁)按性别分组的 cTn 检测结果显示^[13],所有女性第 99 百分位值在 0.023~0.067 ng/mL 之间,低于男性的 0.035~0.067 ng/mL。多数观点认为女性有着低 BMI、低吸烟率和较少的肾脏损害,也有学者认为^[12],不稳定型心绞痛(UA)和非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)多见于女性,ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)多见于男性,男性相对更易患心血管疾病。而且女性非阻塞性冠状动脉疾病的发病率往往是男性的两倍,使得部分女性心肌梗死难以诊断,若针对女性适当降低 URL,将筛查出更多具有临床意义的 MI,使用常规的 14 ng/L 作为 hs-cTn 的临床决定值可能会导致 AMI 的假阳性。对此,亚太专家^[8]赞同性别特异截断值(hs-cTnI:女性 16 ng/L,男性 34 ng/L;hs-cTnT:女性 9 ng/L,男性 16 ng/L)。现已有研究将引入性别特异性的 hs-cTn 第 99 百分位值诊断阈值用于 ACS 的诊断,发现并不影响患者后期心血管死亡情况。

2 hs-cTn 的应用

2.1 hs-cTn 的动态模式优化 ACS 诊断 2018 年最新 MI 通用定义特别区分了心肌损伤和心肌梗死的标准^[14], 当有 cTn 升高且至少有一次值高于第 99 百分位 URL 时为心肌损伤; 若 cTn 值升高和/或下降, 则考虑急性心肌损伤。发生急性心肌损伤且存在急性心肌缺血的临床证据, 则为 AMI(1~3 型)。术后冠状动脉手术相关 MI(4、5 型)要求 ≤ 48 h 内患者基线值正常, 其中 4a 型 MI 的 cTn 值升高 > 5 倍, 5 型 MI 的 cTn 值升高 > 10 倍; 4b 和 4c 型心肌梗死符合 1 型 MI 的诊断标准。术前 cTn 值升高的患者, 在此之前 cTn 水平稳定(变化 $\leq 20\%$)或下降, 必须符合升高 > 5 倍或 > 10 倍的标准, 且与基线值相比有 $> 20\%$ 的改变并存在急性心肌缺血的临床证据。这一定义的更新, 充分肯定了动态变化在心肌梗死诊断中的重要性。

连续、定量检测 cTn 变化值可提高 MI 诊断的特异性, 患者应在 3~6 h 后复测 hs-cTn 以发现动态变化模式, 部分患者可能需更久(> 12 h)才有时间-浓度曲线的下坡趋势。有研究表明^[15], 结合基线水平(入院时)和 3 h 复测的变化值可以将 hs-cTn 的敏感性从 82.3% 提高到 98.2%, 对 ACS 的 PPV 从 75.1% 提高到 95.8%。ESC 指南建议采用 0 h 或 1 h 快速排除和纳入流程, 若前两次 cTn 检测结果无法确诊且临床证据仍提示 ACS, 则 3~6 h 后复测。然而, 2017 年亚太共识^[8]则认为亚洲的临床经验表明, 0 或 1 h 的快速排出检测不太切合亚洲临床实际, 依旧建议 hs-cTn 超过第 99 百分位值且 3h 动态变化 $> 50\%$ 者视为高风险组, 若动态变化 $< 50\%$, 则应分析 cTn 升高的其他原因。研究者^[16]通过对 cTn 进行多次测定后得到浓度变化值“delta”(δ), 并分析该值对 MI 诊断的有效性, 发现连续监测 cTn 浓度的变化比单纯以参考人群确立的临界值更有效。SCHOFER 等^[17]将诊断算法下性别特异性 URL 结合预定的 3 h 相对或绝对变化, 结果表明就性别特异性而言, 非 ST 段抬高型患者的 cTnI 绝对变化优于相对变化, 2018 年 ESC 指南也认为当 cTn 连续变化 $> 20\%$ 时, 绝对百分比优于相对百分比。

2.2 hs-cTn 用于非 ACS 心脏疾病的风险预测 急性失代偿、透壁压增高、贫血或低血压等导致非 ACS 患者 cTn 的释放, 引发 1 型或 2 型心肌梗死。近有研究表明可测的 hs-cTn 在心肌病、心瓣膜病和心律失常等心脏疾病的风险和预后评估中具有可期的前景, 非 ACS 胸痛患者 hs-cTn > 14 ng/L 时, 后期病死率的风险大幅度增加, 或提示高全因死亡风险。这些疾病若伴胸痛时, 任何 cTn 浓度升高的出现至少应该警示临床医生寻找可能的潜在病症, 并且应根据现行指南精心管理以改善预后。

2.2.1 hs-cTn 与 Takotsubo 综合征 心血管并发症发生在 50% 的 Takotsubo 综合征(TTS)患者中, 该类患者 90% 是绝经女性, 常因内源性心力衰竭、心室破

裂和恶性心律失常导致住院患者死亡。广泛认为继发于高儿茶酚胺的诱导, 引发心肌细胞释放 cTn, 其水平的动态变化支持急性心肌损伤, 多数病例 cTn 升高但持续时间较短且峰值适中, TTS 的诊断应考虑到临床表现和 ECG 异常与 cTn 值变化程度不成比例。有研究比较了 TTS、NSTEMI 和 STEMI 患者入院时的 hs-cTnT/CK-MB 值, 发现 TTS 组显著高于另外两组。Hs-cTn 的定期监测与升高的脑钠肽结合, 可评估患者的长期预后和猝死风险。以此看来, hs-cTn 与其他生物标记物的联合可有助于 TTS 的诊断和鉴别诊断。另有研究发现^[18], cTnI 的突变与肥厚性或扩张性心肌病有关, 钙可调节 cTn 复合物并修改由药物稳定的调节性 N-结构域(cNTnC), 促进心肌病和心衰, cTn 调节药物正在开发用于治疗这两种疾病。

2.2.2 hs-cTn 与瓣膜性心脏病 心肌损伤是主动脉瓣狭窄(AS)进展的晚期事件, 最新观点认为这是继发于心室肥大及心肌纤维化转变的心肌缺血, 即使血流动力学参数尚未达到干预临界, hs-cTn 的升高警示临床医生采取措施。B 型利钠肽(BNP)虽先用于 AS 诊断, 但其水平变化受非瓣膜性疾病(如肥胖、高血压)的影响, 且来源于心房室壁, 特异性不足。hs-cTn 极具潜力成为比 BNP 更具特异性的瓣膜性心脏病(VHD)的生物指标。数据表明 hs-cTnT 预测死亡率的性能与 BNP 曲线下面积相似, 是全因死亡率的强预测因子。CHIN 等^[19]对 122 例中重度 AS 患者的研究显示, 98% 的患者 hs-cTnI > 1.2 ng/L, 8.1% 的患者 > 26 ng/L, 该浓度与左心室质量指数、心肌重塑参数相关。Hs-cTn 作为 AS 的不良心脏事件和生存预测因子, 还可预测 AS 术后心房颤动并发的危险, 但与 AS 的严重程度相关性较弱^[20]。而低流量低梯度主动脉瓣狭窄的多中心前瞻性研究(TOPAS)结果依旧支持 hs-cTn 与 BNP 联合可提高对低流量 AS 患者危险分层的有效性, 预估患者的死亡风险, 意味着 hs-cTn 在 AS 中的应用地位需更多数据巩固。

2.2.3 hs-cTn 与心律失常 研究表明^[21], hs-cTn 可以通过识别具有发生心律失常及其并发症风险的患者来指导心脏电生理的临床实践, 检测心律失常及其后遗症中的亚临床心肌损伤, 并有助于了解植入性心脏除颤本身与心肌损伤的关系, 在心房颤动(AF)的预防和管理中有个性化的定量风险预估的价值。FILION 等^[22]对社区动脉粥样硬化风险(ARIC)研究中 10 584 名参与者的结果分析发现, 在 hs-cTn > 14 ng/L($P < 0.000 1$)的参与者中, 平均检测水平为 23.6 ng/L(95%CI 为 20.4~27.3), 调整已知临床危险因素后, AF 发生率增加, 较高基线水平的 hs-cTn 与事件性 AF 独立相关, 对隐匿性缺血性卒中和术后患者等高风险组的事件性 AF 具有更高的预测能力。且 hs-cTn 对中风患者发生心律失常的后遗症同样具有预测作用, 但对 AF 复发的预后还尚不清楚^[21]。一

项澳大利亚社区队列研究表明事件性 AF 女性患者的 hs-cTnI 基线水平加倍,说明将性别分类的 hs-cTnI 用于 AF 的标准危险因素或可改善女性的风险评估。值得提及的是,hs-cTn 用于各疾病的心律失常预测,需要与各自的相关标志物结合分析以提高分析的全面性。

2.3 hs-cTn 用于非心源性疾病的预后评估 非原发性心脏病诊断的患者中 cTn 升高,与住院率和 30 d 死亡率相关,是短期死亡率的独立预测因子。新的理论认为,非心源性前提下可因继发性心律失常、小血管冠状动脉阻塞、内皮功能障碍、机械剪切应力、细胞毒性等机制释放 cTn。越来越多可靠的临床研究数据证明,hs-cTn 作为评估下述非心源性疾病的预后因子,具有不可轻视的价值。

2.3.1 hs-cTn 与肾脏疾病 心血管意外往往是末期肾脏病的终点事件,这类患者大多数有超过第 99 百分位的 cTn 值,存在冠状动脉疾病的高风险。hs-cTn 用于该类疾病虽早有研究,但 2018 年 ESC 指南已明确肯定 cTn 的连续变化在 CKD 患者的 MI 诊断中同样有效,若高水平的 cTn 值不变,无上升和/或下降模式,则 cTn 即使是实质性的,也可能是慢性心肌损伤的反映;若存在上升和/或下降模式,则异常 cTn 值可以是因急性容量超负荷,充血性心力衰竭或心肌梗死,若还伴有心电图或心肌成像的缺血证据则极大可能为 MI,但目前没有数据表明这些患者需要不同的 cTn 决策值标准^[12]。学者对透析依赖性肾衰患者随访发现 cTn 升高几乎达 100%,并统计分析得出 cTnT 可单独预测此类患者死亡率,且有最高的风险预后比,专家强烈建议透析前 CKD 患者的心血管风险应根据 hs-cTn 水平分层。最新的研究已表明 hs-cTn 可作为末期肾病血液透析患者左心室舒张功能障碍的生物标记物。对 CKD 非透析人群左心室肥厚和左心室收缩、舒张功能障碍的评估也具有重要意义。

2.3.2 hs-cTn 与非心脏手术患者 围术期 MI 的病理生理机制有待辩论,但有研究证明在术中心肌的耗氧需求量增加,失代偿下心肌缺血导致心肌梗死,尤其具有高风险因素的老年患者在接受大规模非心脏手术后有较高的 MI 发生率。有学者在术后测量 hs-cTn,发现多达 35% 的患者检测水平高于第 99 百分位值,17% 的患者有上升模式。围手术期 MI 主要发生在非心脏手术的重要并发症中且和预后有关。术前测定患者 hs-cTn 的基线水平有助于确定患者的手术时间和评估术中风险,尤其是具有心血管疾病等特定危险因素的患者更应检测,可有短期预测价值。DEVEREAUX 等^[23]对接受非心脏手术的患者进行 5 年的随访结果表明,术后前 3 d 的 hs-cTn 峰值与 30 d 死亡率显著相关,没有缺血特征的术后 hs-cTn 升高也与 30 天死亡率相关。有相关数据分析表明,hs-cTnT 水平的检测为球囊肺血管形成术治疗期间心肌功能和结构的损伤提供有价值的证据。测量肝移植期

间或肝移植后血流动力学紊乱患者的 hs-cTn,符合心肌损伤诊断标准的患者 30 d 死亡率大幅增加,这说明 hs-cTn 可用于移植前分层,也有必要进一步研究肝移植患者术后的心脏并发症。

2.3.3 hs-cTn 与系统性硬化症 系统性硬化症(SSc)作为一种全身免疫性结缔组织病常累及心脏,引起心肌纤维化和心肌灌注不足导致的冠状动脉病变,现临床上常用超声心动图结合 BNP 检测评估 SSc 患者心脏受累的严重程度和预后,而较少关注 cTn。但已有大量研究发现 hs-cTn 可成为 SSc 患者中潜在的心脏生物标记物。一项对 245 例 SSc 患者的前瞻性研究结果表明^[24],32.3% SSc 患者的 hs-cTnT 水平高于 14 ng/L,远超正常对照组,且与经典的心血管危险因素和肺动脉高压无关,在随访期间死亡的 12 名患者中有 9 名患者的死亡与心脏受累(心源性猝死或心力衰竭)直接相关。Hs-cTn 水平的评估可作为非侵入性 SSc 患者心脏受累的筛查工具,用于检测早期心脏损害并改善危险分层,预测患者的长期存活率。有观点认为 hs-cTnI 用于 SSc 的心肌特异性优于 hs-cTnT,这意味着未来的横断面和前瞻性研究需要进一步验证两型 hs-cTn 在 SSc 患者中的使用优越性。与 SSc 同为自身免疫病的系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎等疾病中 hs-cTn 也有一定的评估价值,但仍需大量研究来证实。

3 总结与展望

hs-cTn 在心血管疾病(包括非原发性)的预防与诊疗中发挥高度的作用,甚至带来革命性的变化,但 hs-cTn 相比较于传统 cTn 并不是质的飞跃,它无法改变 cTn 在心肌损伤后一定时间才可被检测的病理生理学特征,我们仍面临诸多挑战,比如检测时间的再缩短、确定更具预防性和个性化理念的诊断界值、检测方法的标准化、纳米传感器的开发和完善,更多可靠的前瞻性研究的数据支持等,对 hs-cTn 的研究能突破这些瓶颈再达新高,我们翘首以盼。最近心肌肌球蛋白 C(cMyC)已被评为诊断心肌梗死较有希望的新标记物,二者的结合是否能提高识别心肌损伤的能力,还需更深入的研究^[25]。

参考文献

- [1] SACCO R L, ROTH G A, REDDY K S, et al. The heart of 25 by 25: Achieving the goal of reducing global and regional premature deaths from cardiovascular diseases and stroke: A modeling study from the American Heart Association and World Heart Federation[J]. *Circulation*, 2016, 133(23): 674-690.
- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2017》, 概要[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1-8.
- [3] 吴金斌, 邹德学, 周逵, 等. 高敏肌钙蛋白 T 和普通肌钙蛋白 I 在急性心肌梗死早期诊断中的临床应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(13): 1799-1800.
- [4] BOEDDINGHAUS J, TWERENBOLD R, NESTEL-

- BERGER T, et al. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin i assay for early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2018, 64(9): 1347-1360.
- [5] AROONYADET N, JEAMSAKSIRI W, WISITSORAAAT A, et al. Top-down and sensitive indium oxide nanoribbon field effect transistor biosensor chips integrated with on-chip gate electrodes toward point of care applications[J]. Nanotechnology, 2018, 29(40): 405505.
- [6] CAI Y, KANG K, LI Q, et al. Rapid and sensitive detection of cardiac troponin i for point-of-care tests based on red fluorescent microspheres[J]. Molecules, 2018, 23(5): 1102.
- [7] LIU D, LU X, YANG Y, et al. A novel fluorescent aptasensor for the highly sensitive and selective detection of cardiac troponin I based on a graphene oxide platform[J]. Anal Bioanal Chem, 2018, 410(18): 4285-4291.
- [8] Tan J W C, Lam C S P, Kasim S S, et al. Asia-Pacific consensus statement on the optimal use of high-sensitivity troponin assays in acute coronary syndromes diagnosis: focus on hs-TnI[J]. Heart Asia, 2017, 9(1): 81-87.
- [9] AKSHAY B, ALEXANDER K P, JEFFERY B, et al. Use of troponin assay 99th percentile as the decision level for myocardial infarction diagnosis[J]. Am Heart J, 2017, 190(1): 135-139..
- [10] GREENE D N, TATE J R. Establishing consensus-based, assay-specific 99th percentile upper reference limits to facilitate proper utilization of cardiac troponin measurements[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(11): 1675-1682.
- [11] PETER H E, KOERBIN G, JULIA P M, et al. Statistical considerations for determining high-sensitivity cardiac troponin reference intervals[J]. Clin Biochem, 2017, 50(9): 502-505.
- [12] APPLE F S, QUIST H E, DOYLE P J, et al. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations [J]. Clin Chem, 2003, 49(8): 1331-1336.
- [13] KELLER T, OJEDA F, ZELLER T, et al. Defining a reference population to determine the 99th percentile of a contemporary sensitive cardiac I assay[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(4): 1423-1429.
- [14] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2019, 72(1): 72.
- [15] DALAL J J, PONDE C K, PINTO B, et al. Time to shift from contemporary to high-sensitivity cardiac troponin in diagnosis of acute coronary syndromes[J]. Indian Heart J, 2016, 68(6): 851-855.
- [16] ZELLER T, OJEDA F, BRUNNER F J, et al. High-sensitivity cardiac troponin I in the general population-defining reference populations for the determination of the 99th percentile in the Gutenberg Health Study[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(5): 699-706.
- [17] SCHOFER N, BRUNNER F J, SCHLÜTER M, et al. Gender-specific diagnostic performance of a new high-sensitivity cardiac troponin I assay for detection of acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2017, 6(1): 60-68.
- [18] LI M X, HWANG P M. Structure and function of cardiac troponin C (TNNC1): Implications for heart failure, cardiomyopathies, and troponin modulating drugs[J]. Gene, 2015, 571(2): 153-166.
- [19] CHIN C W, SHAH A S, MCALLISTER D A, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis[J]. Eur Heart J, 2014, 35(34): 2312-2321.
- [20] MCCARTHY C P, DONNELLAN E, PHELAN D, et al. High sensitivity troponin and valvular heart disease[J]. Trends Cardiovasc Med, 2017, 27(5): 326-333.
- [21] MCCARTHY C P, YOUSUF O, ALONSO A, et al. High-sensitivity troponin as a biomarker in heart rhythm disease[J]. Am J Cardiol, 2017, 119(9): 1407-1413.
- [22] FILION K B, AGARWAL S K, BALLANTYNE C M, et al. Highsensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation; the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Am Heart J, 2015, 169(1): 31-38.
- [23] DEVEREAUX P J, BICCARD B M, SIGAMANI A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery[J]. JAMA, 2017, 317(16): 1642-1651.
- [24] BOSELLO S, DE LUCA G, BERARDI G, et al. Cardiac troponin T and NT-proBNP as diagnostic and prognostic biomarkers of primary cardiac involvement and disease severity in systemic sclerosis: A prospective study[J]. Eur J Intern Med, 2019, 60(1): 46-53.
- [25] KAIER T E, TWERENBOLD R, PUELACHER C, et al. Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2017, 136(16): 1495-1508.

(收稿日期:2018-10-07 修回日期:2019-01-04)