

心肌肌钙蛋白实验室检测与临床应用 中国专家共识

中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会

通信作者:周洲,中国医学科学院阜外医院实验诊断中心,北京 100037, Email: zhouzhou@fuwaihospital.org

【摘要】 心肌肌钙蛋白是心肌细胞损伤特异性标志物,是急性冠脉综合征诊断、危险分层、治疗和预后判断的首选生物标志物。本共识从检验和临床两个视角阐述了肌钙蛋白的最新进展和国内现阶段应用要求。包括心肌肌钙蛋白检测性能标准及分类定义、性能验证和质量控制要求、结果报告规范化、检测影响因素和标准化,并给出了适合不同敏感度肌钙蛋白检测方法的急性心肌梗死诊断和鉴别诊断流程,以及不同临床应用场景下的肌钙蛋白结果的解读。本共识强调检验和临床在肌钙蛋白应用中缺一不可,只有两方面深入沟通才能发挥肌钙蛋白的最大应用价值。

【关键词】 肌钙蛋白; 实验室; 检测; 临床应用

心肌肌钙蛋白(cTn)的临床应用从根本上改变了急性冠脉综合征(ACS)诊断、预后判断、治疗和危险分层方向的格局,其对急性心肌梗死(AMI)的诊断被相关国际指南列为 I 级 a 类推荐。随着肌钙蛋白检测敏感性的不断提高,即高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)的检测在临床实验室的广泛开展,导致部分非冠状动脉缺血事件引起肌钙蛋白升高的检出率大大提高,由此引发的临床困惑时有发生。同时,临床诊疗流程中对 cTn 报告时间要求越来越短(20 min 内),有更多的肌钙蛋白检测方法[以即时检测(POCT)为主]被临床关注和使用,导致不同方法间检测质量(特别是检测敏感性)和方法间可比性存在很大差异。如何平衡检测敏感性和出报告速度的关系?如何面对检测敏感性提高所带来的临床应用新局面?如何根据使用医院的临床实际选择最适合的检测方法?如何使检验与临床了解自己所使用检测手段的优势与不足?如何保证肌钙蛋白的日常检验质量?针对这些问题,中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会起草了本共识,其中的建议内容为专家委员会经过讨论后推荐

的要点。

一、cTn 病理生理机制

肌钙蛋白(Tn)是一种异三聚体复合物,包含 TnC、TnT、TnI 三个亚基,在骨骼肌和心肌均有表达,是肌肉兴奋收缩耦联中重要的结构蛋白。心肌细胞中心肌肌钙蛋白 I(cTnI)和心肌肌钙蛋白 T(cTnT)由单独基因编码,与骨骼肌细胞中的 sTnI 和 sTnT 完全不同。出生后 0~9 个月内慢速骨骼肌 TnI 与心肌 TnI 共同在心脏表达,随后心肌细胞只表达 cTnI。大部分 cTn 结合在细肌丝上构成心肌细胞骨架,仅 2%~8% 为游离形式存在于细胞质中。当心肌细胞坏死、凋亡、更新、细胞膜通透性改变以及膜泡形成时,肌钙蛋白被释放入血,并被足够敏感的方法检测到^[1]。心肌梗死发生后,外周循环中最主要的形式是游离 cTnI、cTnT、cTnI-cTnT 复合物,以及全分子量和低分子量 cTnT-cTnI-cTnT 三聚体。释放后,循环中的 cTn 被降解、片段化并经肾脏清除。肾功能损伤会影响其血中清除速度,特别是分子量略大的 cTnT。cTnT 会在心肌梗死后快速达峰,随后缓慢降低^[2]。下降过程中(第 4~5 天),由

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210519-01166

收稿日期 2021-05-19 本文编辑 张媛

引用本文:中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会. 心肌肌钙蛋白实验室检测与临床应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(37): 2947-2961. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210519-01166.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



于含 cTnT 的相关片段的进一步酶解而出现轻度二次升高,称为“双峰现象”。

【推荐意见 1】(1)cTnI 和 cTnT 特异地表达于心肌细胞中,心肌损伤或坏死时以单体和复合物等多种形式释放到外周血,是心肌损伤的生物标志物,两者在 AMI 诊断中具有同等价值。(2)hs-cTn 检测技术可检出从心肌细胞胞浆内释放至外周循环血中的少量游离 cTn。

二、cTn 检测性能标准及检测方法分类定义

1987、1989 年报道的使用放射免疫方法检测 cTnI/T,当时其最低检出限仅为 10 ng/ml,检测时间需要 2 d。从 20 世纪 90 年代初至今,cTn 检测技术经历了数次革新,至 2018 年,市场上广泛应用的化学发光检测系统检测敏感性已提高 1 000 多倍,最快的上机检测时间已在 10 min 内^[3]。近几年,涌现出许多 cTn 检测系统,但其检验质量,特别是检测敏感性及低值检测稳定性方面良莠不齐,需引起高度关注。临床实验室及临床科室应引进性能良好、质量可控、能很好满足临床不同需要的检测系统。

hs-cTn 的优点是在检测线性范围低值区精密度良好。体现检测性能关键指标包括空白限(LoB)、检出限(LoD)、定量检出限(LoQ)、第 99 百分位值参考上限(99th URL)及该浓度下 CV 等,这些指标对判断相关 cTn 检测试剂性能至关重要。此外,采用对应浓度下的日常质控,以及定期规范保养检测系统对保证 cTn 检测性能同样重要(图 1)。

1.LoB:指检测系统重复检测不含 cTn 的空白样本时的背景检测值,即检测“噪音”。用多次重复检测空白样本结果的第 95 百分位值表示^[4-5]。

2.LoD:指检测系统在 95% 的情况下能检测到的最低 cTn 浓度,此处的 CV 较大,准确性较低^[4-5]。

3.LoQ:指检测系统能准确检测到的最低 cTn 浓度,通常指 CV 为 20% 情况下检测到的 cTn

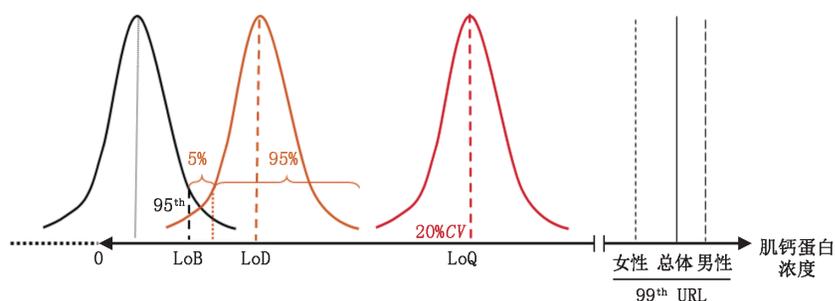
浓度^[4-5]。

4.CV:指检测系统重复检测某 cTn 浓度时标准差与均值的比值。CV 越小,检测精密度越好,越能观察到 cTn 水平的小幅变化。

5.99th URL:指将表观健康人的 cTn 浓度值从小至大排列,处于第 99 位(具体为第 99 位与第 100 位的均值)的 cTn 浓度值称为表观健康人第 99 百分位值。由于 cTn 是一个连续变量,不存在完全区分正常和心肌梗死的单一切点值,因此将表观健康人 99th URL 作为公认的医学决定限,以前的目的是减少假阳性率,现在是要早期发现 AMI 和能发现(检出)微小的 AMI,这必将缩小 AMI 临床诊断与病理学诊断间的差距,有利于临床提前干预,使患者获益^[4]。

现阶段根据检测性能将 cTn 检测方法大致分为两类:即高敏和普通,后者包括绝大部分 POCT 检测方法(图 2)。两类检测方法的主要区别是:第 99 百分位值处总 CV 和健康人群中能检出超过 LoD 的比例。(1)hs-cTn 检测法:检测性能要求:①在不少于 50% 的健康男性和女性人群中均能够稳定可靠地检测到 cTn,并且 cTn 浓度等于或高于 LoD;②在性别特异性 99th URL 浓度下的总 CV≤10%。(2)普通心肌肌钙蛋白(con-cTn)检测法:检测性能要求:①在 20%~50% 健康人群中能够检测到 cTn,并且 cTn 浓度等于或高于 LoD;②99th URL 浓度下的总 CV≤10%(由于检测敏感性不够,故不具备分设男女 99th URL 的能力)为指南可接受,总 CV≤20% 为临床可接受。(3)POCT 心肌肌钙蛋白检测法(POCT-cTn):POCT 主要特点是及时、即地,且可由非检验专业人员操作。需注意绝大多数 POCT-cTn 在正常人群中检出率都非常低,且 99th URL 浓度下的 CV 较大。根据 2018 版 AMI 通用定义,20% 的 cTn 水平变化是鉴别急性和慢性心肌损伤的关键,因此 99th URL 浓度下的总 CV≤20% 为临床可接受,如果 CV>20% 则不可接受(容易造成假阴性或假阳性)。

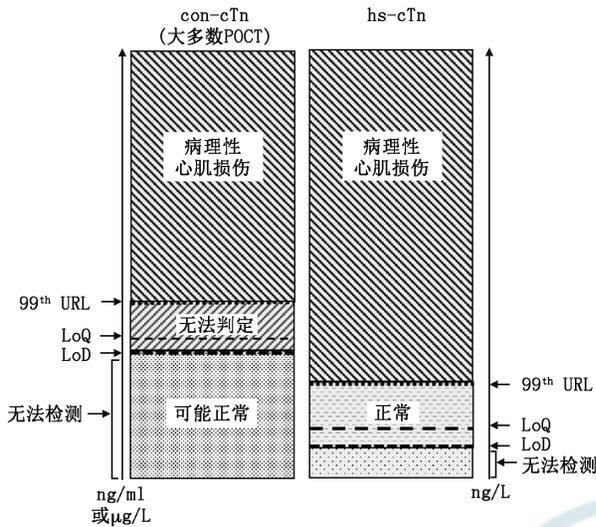
国际临床化学和检验医学联合会(IFCC)心脏生物标志物应用工作组(TF-CB)建议,对于 hs-cTn 试剂,将 LoD 作为最低可报告限。hs-cTn 可实现对 LoD 至第 99 百分位值区间浓度下样本的可靠检测,因而临床实用性增加^[6]。临床应用前,实



注:LoB:空白限;LoD:检出限;LoQ:定量检出限;99th URL:第 99 百分位值参考上限;黑色线表示 LoB 检测值分布;橙色线表示 LoD 检测值分布;红色线表示 LoQ 检测值分布

图 1 心肌肌钙蛋白检测方法性能特征相关的定义





注: con-cTn: 普通心肌肌钙蛋白; hs-cTn: 高敏心肌肌钙蛋白;
99th URL: 第99百分位值参考上限; LoQ: 定量检出限; LoD: 检出限

图2 肌钙蛋白检测方法比较示意图

实验室应验证 hs-cTn 测定的 LoB、LoD、LoQ 和 99th URL 的 CV, 并不断向临床讲解这些指标的意义, 帮助临床医师提高解读这些浓度较低 cTn 结果的能力。临床医师应了解不同 hs-cTn 检测方法均会有不同的最低报告限, 如果仅仅依据阴性检测结果作为排除诊断的依据是不可靠的。据粗略统计, 国内目前 hs-cTn、con-cTn 和 POCT-cTn 使用率分别约为 31%、69% 和 49%^[7-8]。

【推荐意见 2】(1) hs-cTn 检测方法应当满足在超过 50% 健康男性和女性人群外周血中均能够稳定地检测到 cTn, 且检测的结果等于或高于检出限, 同时第 99 百分位浓度下 CV≤10%, 否则为 con-cTn 检测方法。(2) con-cTn 要求在 20%~50% 健康人群外周血中能够稳定地检测到 cTn, 同时第 99 百分位浓度下 CV 值≤20% 时, 为临床可接受。hs-cTn 和 con-cTn 检测的均为 cTn, 差异在于检测系统灵敏度, 而不是被测物质。

三、肌钙蛋白检测性能验证要求

1. 评估检测限: LoD 和 LoQ 是用于早期快速排除 AMI 诊断的重要指标, 各种 cTn 检测开展前应依据 EP-17 文件标准评估或验证 LoD 以及 20% (或 10%) CV 的 LoQ。

2. 评估精密性: 评价检测方法 99th URL 附近的总 CV 是判断方法学是否符合指南或临床可接受的必要标准。验证过程中需要考虑不同类型采血管对结果的影响。对于能检测全血的 POCT-cTn, 应分别对全血和血浆 (或血清) 的检测性能进行验证。

3. 评估 99th URL 及正常人检出率: 判断检测方

法敏感性分类的标准之一是表现健康人群的检出率, 同时 99th URL 是诊断心肌损伤和 AMI 的必要条件, 有条件的实验室可根据要求建立 99th URL, 或采用 20 例符合要求的样本进行验证。有证据表明, hs-cTn 检测的 99th URL 医学决定水平会随时间漂移, 与试剂批次改变、校准品批次变化、定期仪器维护流程、仪器与仪器之间的变异性以及仪器老化和故障有关。这些变量引起的浓度变化可能会被忽视, 导致临床误诊、漏诊或处置不当。

4. 评估方法学一致性和临床诊断能力: 不建议同一医疗机构同时开展多种方法的 cTn 检测。如同时开展 hs-cTn 和 POCT-cTn 检测, 则要对 POCT 诊断 AMI 的灵敏度进行临床评估, 能否满足临床早期诊断及危险分层的需要。一些实验室为满足出报告时间, 要求先行 POCT-cTn 检测, 然后相同的样本送中心实验室, 采用更敏感平台检测。这种以中心实验室结果作为基础值 (代替 POCT 的检测结果) 是一种可以接受的做法, 但判断增量变化 (即第 2 份标本的 cTn 检测结果与第 1 份标本 cTn 检测结果的差值) 只能使用同一个仪器的检测结果进行计算。2015 年国标 WS/T462-2015 中提到, 采用 POCT 检测时, 应采用定量分析方法。POCT 检测结果与中心实验室检测方法之间的偏倚应≤20%^[9]。

【推荐意见 3】(1) 临床实验室应该至少验证 LoD、LoQ、99th URL 以及附近浓度下的总 CV。每年至少验证 1 次, 也可以根据需要增加次数。(2) 引进 POCT 检测系统时, 应评估 LoD 和 99th URL 浓度下 CV 值等性能参数。(3) 临床诊断性能评价也十分重要, 有条件的实验室应开展。

四、cTn 实验室检测的室内质控与室间质评

第 4 版全球通用 AMI 定义中将 cTn 高于 99th URL 作为诊断心肌损伤的必要标准, 因此对于所有敏感性 cTn 检测均应特别关注 99th URL 浓度下的质控^[10]。对于 hs-cTn, 其 LoD 和 LoQ 是作为 AMI 或预后评估阴性排除的最重要截断值 (cut-off 值), 也是 hs-cTn 性能的根本体现^[11]。但是, 大多数实验室缺少日常对于低值的质量控制。根据 2018 年美国临床化学学会 (AACC) 与国际临床化学和检验医学联盟心脏生物标志物临床应用专家组联合建议如下^[6]。

(一) 室内质控

对于 hs-cTn 检测, 临床实验室应该每天至少检测 3 种浓度的质控物各 1 次, 单位为 ng/L, 小数点后保留 1 位小数。(1) 浓度 1: 介于 LoD 和最低的性别

特异性 99th URL 之间的浓度(体现 hs-cTn 价值的重要浓度范围),现在国际专业质控物生产公司已有针对不同厂家 hs-cTn 这一浓度范围的专门质控物,使用科室应努力加强这一区间的质量监控, CV 应符合厂家声明;(2)浓度 2:浓度稍高于较高性别特异性的 99th URL,但不要超过 URL 的 20%, CV 应 ≤ 10%;(3)浓度 3:可报告结果的最高浓度或实验室可见的最高样本数值(例如数倍于第 99 百分位值), CV 应 ≤ 10%。

对于 con-cTn 及 POCT-cTn 检测,临床实验室应该每天至少检测两种浓度的质控物 1 次,单位为 ng/ml 或 μg/L,小数点后保留 3 位小数, CV 应 ≤ 20%。(1)浓度 1:接近 99th URL(总体 20% 以内);(2)浓度 2:可报告结果的最高浓度或实验室可见的最高样本数值(例如数倍于 99th URL)。

高水平质控物的具体浓度取决于各个医院所服务的患者种类。例如,对于冠状动脉旁路移植术患者而言,10 倍的 99th URL 浓度可能是高水平质控物的合适浓度值。

(二)室间质评

对于所有检测方法,包括 POCT-cTn,均建议参加高水平室间质评活动,室间质评样本宜包含 99th URL 的样本不少于 1 份,总体误差 ≤ 35%。同一医疗机构内,同品牌、同性能的 cTn 检测方法,可选 1 台参加室间质评,而其他设备与之做比对实验,机构内对于各临床科室的 POCT 检测至少每半年 1 次与中心实验室进行比对,测量结果之间的偏倚应 ≤ 20%^[9]。

【推荐意见 4】(1)对于 hs-cTn 检测,中心实验室应该每天至少检测 3 种浓度的质控物 1 次。(2)对于 con-cTn 检测,临床实验室应该每天至少检测两种浓度的质控物各 1 次。(3)在开始检测患者样本之前,可接受的精密度至少要低于或接近生产厂家声称的数值。

五、cTn 的结果报告

根据 2018 年 AACC 与国际临床化学和检验医学联盟心脏生物标志物临床应用专家组联合建议如下^[6]。

1. 报告单模板:hs-cTn 单位用 ng/L 且整数报告,但质控报告需保留到小数点后 1 位,以避免舍入误差引起 CV 人为增加。con-cTn 报告单位为 ng/ml 或 μg/L,小数点后保留 2 位有效数字,质控报告保留小数点后 3 位有效数字。例如 hs-cTn 应以 25 ng/L 替代 0.025 ng/ml 的报告方式。con-cTn 报告

单位为 ng/ml 或 μg/L,小数点后保留 2 位有效数字。小于 LoD 的检测报告仅报告 <*** ng/L,不报告具体数值。报告单上最好附有检测结果动态曲线。报告单应注明方法学和检测设备。对超过检测上限样本,要求尽可能稀释以报告具体数值。

2. 关于参考区间建立:第 4 版全球 AMI 通用定义仍建议将 99th URL 作为诊断 AMI 的 cut-off 值,建议 hs-cTn 检测应按照不同性别分别设置。通常男性 99th URL 会高于女性,采用统一 99th URL 容易漏诊女性 AMI 患者。con-cTn 检测设立男性、女性统一的 99th URL。具备条件的实验室可对新生儿等非成年人设立不同年龄段 cTn 参考值。

3. 关于健康人群设立的要求:如何定义健康人群尚存争议,但目前公认为适用于 cTn 99th URL 的表观健康人群应排除心脏疾病、非心脏疾病甚至心血管危险因素。多项研究表明,针对潜在合并症筛查越严格,则 URL 值越低。应力求考虑性别比例、地域因素、可能出现心肌损伤(包括 AMI)患者群体的代表性。具体要求:选择 20 岁以上表观健康的个体,男性和女性各不少于 300 例。排除建议:(1)服用心血管药物(如他汀)的个体;(2)N 末端前体 B 型钠尿肽(NT-proBNP), >125 ng/L (<75 岁)和 NT-proBNP >450 ng/L (≥75 岁)或 BNP >35 g/L、糖化血红蛋白(HbA1c) >6.5% 和肾小球滤过率(依据 CKD-EPI 公式) ≤ 60 ml·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹ 等特异性标志物检测排除隐匿性并发症;(3)影像学筛查应作为常规检查,排除异常的个体。99th URL 的统计过程中,应排除离群值,建议采用非参数统计,以保证数值的统一。建议制造商公开其选择表观健康人群入选和排除标准,并明确其第 99 百分位数的统计方法。

4. 关于 cTn 危急值的设立建议:cTn 检测对 AMI 诊断至关重要,建议所有开展 cTn 检测的临床实验室将其列入危急值管理范围。临床实验室与临床相关科室充分沟通,共同制定 cTn 危急值阈值和上报流程,并根据临床应用情况定期评估和调整。cTn 危急值具体阈值应根据医院诊治疾病的特点、对急危重症患者的诊疗能力、不同科室的具体要求及所使用 cTn 检测系统性能进行差异化设置,不建议“一刀切”。POCT 由于是床旁即时检测,虽现场即时出结果,但也应有立即上报和临床处置流程。

【推荐意见 5】(1)用整数报告 hs-cTn 浓度,单位为 ng/L,对于质控数值建议保留一位小数。(2)用保留两位小数的数值报告 con-cTn 浓度,单位为 ng/ml

或 $\mu\text{g/L}$, 对于质控数据建议保留 3 位小数。(3) 建议制造商应公开其选择表观健康人群入选和排除标准, 并明确其 99th URL 的统计方法。(4) hs-cTn 使用性别特异性 99th URL, con-cTn 提供统一 99th URL。

六、检测影响因素(表 1)

1. 干扰肌钙蛋白检测的因素: 任何抗原-抗体反应均不可避免会出现假阳性或假阴性。尽管大多数现代免疫检测试剂内包含了非特异性免疫球蛋白封闭剂减少干扰的影响, 但并不能完全避免。hs-cTn 分析技术十分敏感, 稍有问题即可对检测结果带来较大影响, 尤其对低水平的危害更大, 较小浓度变化(如 2~6 ng/L)会导致不同的临床结局。

2. 肌钙蛋白检测是否存在干扰的确定: 如果 cTn 结果与 AMI 的临床表现不一致, 实验室应考虑可能存在检测干扰和(或)分析系统故障两方面原因。应该着手通过下列步骤调查是否存在潜在的干扰因素。(1) 患者是否存在抗凝治疗或有凝血功能障碍, 样本中是否存在颗粒或微凝块(纤维蛋白干扰)。如存在, 要重新离心再测^[12]。(2) 样本中是否存在胆红素和(或)血红蛋白干扰^[13]。(3) 对样本进行系列倍比稀释检测, 以判断干扰抗体的存在。干扰抗体影响的结果一般不会随稀释而发生相应变

化^[14]。(4) 将同一份样本在另一检测平台进行检测。(5) 彻底检查相关仪器, 以判断是否存在检测设备故障。(6) 如果仍未发现问题所在, 则要留存样本或联系试剂制造公司继续进行相关实验。(7) 与临床医师进行沟通, 讨论是否有假阳性或假阴性的可能。

3. 减少或消除针对肌钙蛋白检测干扰的方法: 在排除技术操作错误和仪器故障, 并再次检测后, 可通过下列方法减少或排除干扰抗体的影响。(1) 使用可获得的商用针对异嗜性抗体的封闭试剂。(2) 通过添加正常鼠(动物)血清以封闭内源性免疫球蛋白干扰。(3) 经过固定化蛋白 A 柱处理。

【推荐意见 6】(1) 临床医师应充分了解外源性和内源性的干扰因素。(2) 对于采用两种以上 cTn 检测方法的医疗机构, 临床医师应充分了解检测方法间的差异。(3) 临床医师对怀疑与临床症状不相符合的结果要第一时间与实验室沟通。(4) 实验室应具有判断及处理假阳性或假阴性的能力, 对于临床质疑要积极处理。

七、cTn 检测结果的临床应用

随着 hs-cTn 应用的不断普及, 在临床实践中高于 99th URL 的检测结果十分常见, 包括心脏疾病和

表 1 干扰肌钙蛋白检测的影响因素

影响因素	假性升高	假性降低	备注
外源性因素			
溶血	-	常见($\geq 500 \text{ mg/dl}$)	-
纤维蛋白凝块或微颗粒	常见	-	离心不充分(特别对于冻融的样本); 凝血功能障碍患者或抗凝治疗患者
不恰当的样本稀释	-	常见	导管内采集的样本, 如残液排除不充分, 管道冲洗不彻底
室温保存时间	常见($> 6 \text{ h}$)	-	-
检测“跳值”	可见	可见	通常低于 1%
标准曲线偏移	可见	可见	-
试剂变质	可见	可见	-
仪器异常	可见	可见	-
仪器携带污染	常见	-	-
内源性因素			
高胆红素血	-	常见($\geq 400 \text{ mg/dl}$)	-
异嗜性抗体	可见	可见	影像检查和肿瘤治疗中使用的鼠单克隆抗体; 接触动物或其抗原; 感染引起
磷酸化/去磷酸化	-	-	蛋白激酶 A 磷酸化 cTnI N 端的 S23 和 S24; 蛋白激酶 C 磷酸化 cTnT N 端的 S2
高浓度碱性磷酸酶	可见	-	仅对于采用碱性磷酸酶检测系统的方法学
自身抗体	可见	可见	自身免疫性疾病, 如类风湿因子; 肌钙蛋白特异性自身抗体
巨肌钙蛋白复合物	-	可见	-
肌钙蛋白编码基因突变	-	可见	TNNI2 或 TNNT3 基因可见 100 个以上核苷酸突变
骨骼肌肌钙蛋白	可见	-	慢性骨骼肌损伤严重者, 胎儿骨骼肌蛋白重表达导致与心肌交叉反应; 如果是急性严重骨骼肌损伤, 可导致动态变化与急性心肌梗死相似; Pompe 病
生物素	-	可见	仅对于采用生物素链亲和素检测系统的方法学; 正常膳食和日常补充复合维生素者(摄入量 $< 0.3 \text{ mg/d}$)无影响; 美发美甲、生物素治疗剂量者(摄入量 $> 5 \text{ mg/d}$)可见假阴性 ^[15]

非心脏疾病。如何正确解读 cTn 升高的临床意义,对于疾病的合理诊断和处理非常重要。以下主要针对常见 cTn 升高的相关疾病进行阐述。

(一)在 ACS 诊断中的应用

1. AMI 诊断:需要强调 cTn 高于 99th URL 是诊断 AMI 的必要条件,但不是唯一条件。临床诊断 AMI 必须有临床缺血证据支持,无临床缺血证据的 cTn 急性升高或降低,不能诊断为 AMI。在数小时或数天内动态监测 cTn 变化在诊断 AMI 中也非常重要,升高或降低的变化在诊断 AMI 中的临床意义是一致的,取决于采血的时机。应用 hs-cTn 变化值诊断 AMI 时,绝对变化优于相对变化^[16]。连续监测时,hs-cTn 表现为升高还是下降取决于采血时机和病程,通常 AMI 发生时,hs-cTn 快速升高,然后缓慢下降,其幅度部分取决于血管闭塞情况和梗死面积^[17-18]。2018 年第 4 版全球 AMI 通用定义中的 5 种类型 AMI 诊断标准详见表 2。AMI 诊断标准包括:cTnT 或 cTnI (首选 hs-cTn)水平升高和(或)降低,且至少有 1 次超过健康人 99th URL,并伴有至少 1 种临床缺血证据:(1)急性心肌缺血的症状;(2)新发心电图缺血性改变;(3)心电图出现病理性 Q 波;(4)影像学证据显示存活心肌丢失或与缺血原因一致的节段性室壁运动异常;(5)血管造影或尸检发现冠状动脉内血栓^[10]。

【推荐意见 7】(1)cTn 是诊断 AMI 的首选标志物,TnT、TnI 诊断价值相同。(2)cTn 水平出现上升和下降,且至少有 1 次高于第 99 百分位值参考上限,同时具有任意临床缺血证据可诊断 AMI。如无心肌缺血的表现和证据,则应诊断为心肌损伤。

2. 非 ST 段抬高 AMI 诊断:所有可疑 ACS 的患者均应该测定肌钙蛋白,首选高敏肌钙蛋白,其敏感性和特异性显著优于肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(Myo)、心型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)及和肽素(Copeptin)^[11, 19-21]。症状出现后 cTn 可快速升高并持续数天,尤其 hs-cTn 水平通常在症状出现后 1 h 内即可升高。连续采血动态监测肌钙蛋白浓度变化是诊断非 ST 段抬高 AMI 的重要手段。与 con-cTn 相比,hs-cTn 可显著提高早期胸痛患者诊断精确性。hs-cTn 替代 con-cTn 用于急诊疑似非 ST 段抬高型 ACS 患者诊断时,可提高非 ST 段抬高型 AMI 诊断率(1 型心肌梗死相对增加约 20%,2 型心肌梗死相对增加 200%),不稳定心绞痛(UA)诊断的比例减少,同时伴随更低的死亡风险。

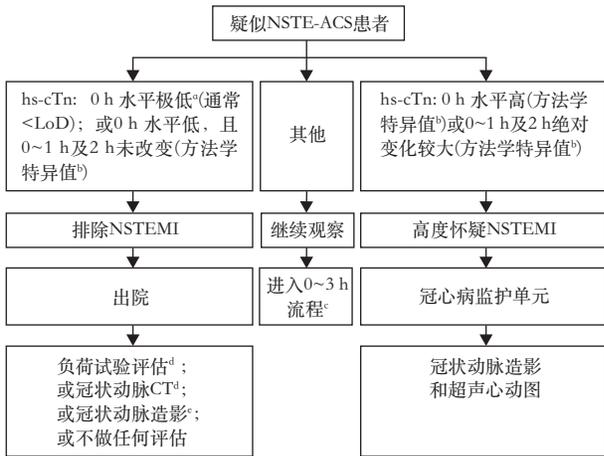
(1)hs-cTn 在非 ST 段抬高 AMI 诊断中的策略:阴性预测值(NPV)指检验结果为阴性的受试者中全部真正阴性受试者的比例,可反映诊断方法排除非患者的能力。hs-cTn 由于敏感性显著提高,因此其最大价值体现在非 ST 段抬高 AMI 的排除诊断作用。采用 hs-cTn 检测方法后,推荐连续监测时间间隔更短的快速诊断流程。0~1 h 流程为最佳策略,0~2 h 流程为次优策略(图 3)。经 0~1、0~2 h 流程判断后仍需要进一步观察的患者,需在 3 h 再次检测 hs-cTn。如果 0~1、0~2 h 连续监测无法实现,可采用 0~3 h 快速流程(图 4)。0~1、0~2 h 快速诊断流程中,对于心电图正常、无缺血证据且胸痛时间>3 h 的急性胸痛患者,就诊时首次 hs-cTn 检测结果低于 LoD 时,排除 AMI;随访 30 d,严重心血管事件

表 2 心肌梗死 5 种分型的定义与诊断标准^[10]

分型	独立标准	共用诊断标准
1 型	除共用诊断标准外,冠状动脉影像或尸检发现血栓	1 型与 2 型共用诊断标准:肌钙蛋白升高和(或)下降,至少 1 次超过 99 th URL,伴有以下表现 1 项以上:(1)急性心肌缺血症状;(2)新出现的缺血性心电图改变;(3)出现病理性 Q 波;(4)影像学检查发现新出现的心肌丢失或节段性室壁运动异常与缺血的原因一致
2 型	具有心肌氧供需不平衡,与急性血管内血栓形成无关的证据	
3 型	心源性猝死,伴有可疑新发心电图缺血改变或室颤症状,无肌钙蛋白检测结果或者肌钙蛋白水平正常	无
4a 型	(1)肌钙蛋白升高:如术前正常,术后超过 99 th URL 的 5 倍以上;如术前升高,但水平稳定(变化≤20%)或者下降过程中,术后变化幅度需超过术前的 20% 以上,且水平超过 99 th URL 的 5 倍以上;(2)孤立、新出现的病理性 Q 波;(3)尸检发现支架内血栓形成	4 型与 5 型共用诊断标准:冠状动脉介入治疗 48 h 后,肌钙蛋白升高,伴有以下表现 1 项以上:(1)新出现的心电图改变(4a);(2)出现病理性 Q 波;(3)影像学检查发现可疑新出现的心肌丢失与缺血的原因一致;(4)血管造影发现与血流受限一致的操作并发症;(5)冠状动脉夹层,主要大血管或桥血管闭塞;(6)分支闭塞或血栓形成;(7)侧支循环崩溃或远端栓塞
4b 型	支架内血栓,尸检发现操作相关的血栓形成	
4c 型	支架后再狭窄	
5 型	(1)肌钙蛋白升高:如术前正常,术后超过 99 th URL 的 10 倍以上;如术前升高,但水平稳定(变化≤20%)或者下降过程中,术后变化幅度需超过术前的 20% 以上,且水平超过 99 th URL 的 10 倍以上;(2)伴有孤立、新出现的病理性 Q 波	

注:99th URL:第 99 百分位值参考上限





注: NSTEMI-ACS: 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征; hs-cTn: 高敏心肌肌钙蛋白; LoD: 检出限; NSTEMI: 非 ST 段抬高型急性心肌梗死; CT: 电子计算机断层扫描; ^a 仅用于胸痛时间 > 3 h 患者; ^b 参见表 3; ^c 参见图 4; ^d 对于中度或低度疑似不稳定心绞痛 (UA) 患者可选择采用; ^e 对于高度疑似 UA 患者可选择采用

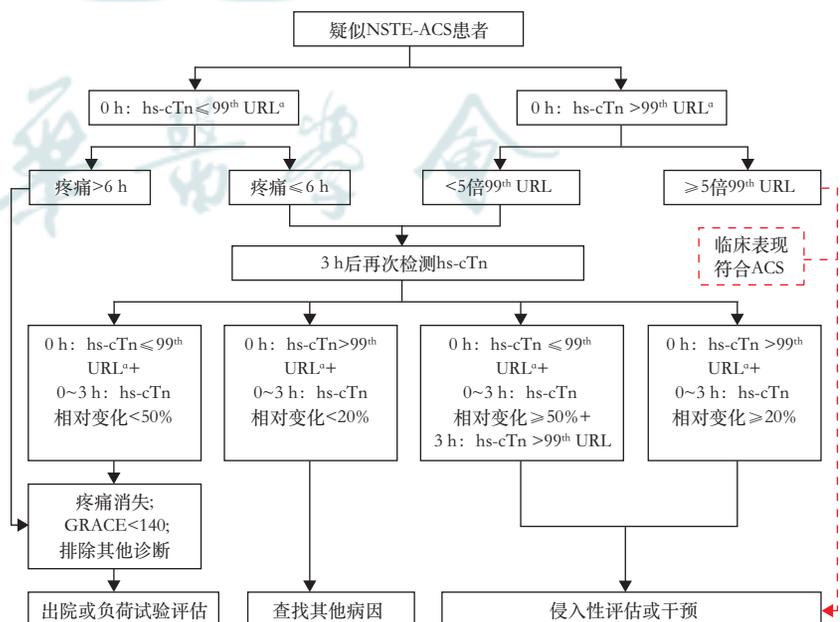
图 3 高敏心肌肌钙蛋白 0~1 h 及 0~2 h 快速诊断流程图

的敏感性和阴性预测值均高于 99%^[22-26]。0~1、0~2 h 内的 hs-cTn 绝对浓度变化较大的患者, 高度怀疑非 ST 段抬高 AMI。值得注意的是, 不同 hs-cTn 试剂方法学应采用不同的 LoD 和不同绝对浓度变化值作为阈值^[26-36]。0~3 h 快速诊断流程中, 就诊首次 hs-cTn 水平高于 5 倍 99th URL 时, 1 型 AMI 的阳性预测值高于 90%; 若 3 倍于 99th URL 时, AMI 的阳性预测值为 50%~60%^[37]。对于初次检测 hs-cTn 水平介于 LoD 和 5 倍 99th URL 之间的患者, 均应在初次采血 3 h 后复测 hs-cTn。若初次 hs-cTn 水平高于 99th URL, 且 0~3 h 浓度变化 ≥ 20%, 或初次 hs-cTn 水平低于 99th URL, 且 0~3 h 浓度变化 ≥ 50% (同时 3 h 的 hs-cTn 水平高于 99th URL), 则可考虑非 ST 段抬高 AMI。对于怀疑非 ST 段抬高 AMI 的住院患者 (如非心脏手术患者、冠状动脉血运重建术后患者), 由于常常受到多种并发症情况的影响, 0~3 h 诊断流程可增加 AMI 诊断特异性^[4]。应用 0~1、0~2、0~3 h 诊断流程时应该注意以下几点: ①任何筛查流程均应该密切结合临床表现、胸痛特征和心电图; ②就诊较早的患者 (症状发作 1 h 内) 应该在 3 h 复查; ③大约有 < 1% 的患者可能有 cTn 升高延迟, 因此临床高度

怀疑 AMI 的患者或者症状反复的患者, 应该连续检测 cTn。为保证最佳临床应用, 应该采用检测特异性的界值, 肾功能不全的患者应该更高; ④连续检测时应采用相同的方法学和样本类型。

(2) con-cTn 在非 ST 段抬高 AMI 诊断中的策略: con-cTn 通常在 AMI 患者出现症状后 4 h 升高, 并持续 2 周左右。非 ST 段抬高 ACS 中, con-cTn 小幅升高通常持续 2~3 d。单次 con-cTn 检测水平低于 99th URL, 仍有 10% 左右的住院死亡风险, 因此不能单独作为非 ST 段抬高 ACS 排除标准。大部分患者在 6~9 h 后再次检测时, con-cTn 水平均升高。POCT-cTn 敏感性仅达到 con-cTn 敏感性水平 (有些甚至敏感性更低), 高敏的 POCT-cTn 仍在研发探索当中, 因此单次检测 con-cTn 阴性或低于 LoD 不可直接排除 AMI, 应在至少 6 h 后再次检测。

(3) cTn 联合风险评估工具在疑似 ACS 鉴别诊断中的应用: 将上述纳入/排除策略与 TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)、GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)、ADAPT、HEART (History, ECG, Age, Risk Factors, and Troponin)、T-MACS (Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes) 和 EDACS (Emergency Department Assessment of Chest Pain Score) 评分工具联合应用, 不仅能提高 AMI 排除诊断安全性, 也能增加短期内 (通常 30 d) 严重心血管事件或死亡



注: NSTEMI-ACS: 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征; hs-cTn: 高敏心肌肌钙蛋白; 99th URL: 第 99 百分位值参考上限; ACS: 急性冠状动脉综合征; GRACE: 全球急性冠状动脉事件注册评分; ^a 方法学和 (或) 性别特异值参见表 3 和表 4

图 4 高敏心肌肌钙蛋白 0~3 h 快速诊断流程图

表 3 高敏心肌钙蛋白分析性能参数及诊断界值表

项目	hs-cTnI	hs-cTnI	hs-cTnI	hs-cTnI	hs-cTnT	hs-cTnI (POCT)	hs-cTnT (POCT)	hs-cTnI (POCT)	hs-cTnI (POCT)
生产商	雅培	贝克曼-库尔特	奥森多	西门子	罗氏	三菱	星童医疗	星童医疗	生物梅里埃
仪器型号	ARCHITECT i systems/ Alinity i systems	Access 2, DxI	VITROS	ADVIA Centaur XP/ XPT/CP	cobas e801	PATHFAST	Pylon	Pylon	VIDAS
试剂盒名称	ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I	Access hsTnI	hsTroponin I	High-Sensitivity TnI (TNIH)	cTnT-hs	hs-cTnI/ cTnI-II	hs-TnT	hs-TnI	High Sensitive Troponin I
LoB (ng/L)	0.7~1.3	0.0~1.7	0.14~0.51	0.5	2.5	1.23	0.4	0.8	1.9
LoD (ng/L)	1.1~1.6	1.0~2.3	0.39~0.86	1.6	3.0	2.33	0.8	1.2~1.4	3.2
LoQ (ng/L)	1.3	1.0~2.3	1.23	2.5	6.0	4.00	1.0	2.0	4.9
99 th URL (ng/L)	总:26.2 女:15.6 男:34.2	总:17.5 女:11.6 男:19.8	总:11.0 女:9.0 男:12.0	总:47.3 女:37.0 男:57.3	总:14.0 女:9.0 男:16.0	总:27.9 女:20.3 男:29.7	总:13.0 女:13.0 男:14.0	总:27.0 女:21.0 男:27.0	总:19.0 女:11.0 男:25.0
99 th URL CV	总:4.0% 女:5.3% 男:3.5%	总:3.7% 女:4.2% 男:3.6%	<10%	<4.9%	<10%	6.10%	4.0%	10%	7.0%
健康人群检出率	总:85% 女:78% 男:92%	>50%	>50%	总:85% 女:76% 男:95%	总:57.4%	总:66.3% 女:52.8% 男:78.8%	总:94% 女:93% 男:97%	总:91% 女:89% 男:94%	NP
极低水平界值 (ng/L, 0~1 h/ 0~2 h)	<4/<4	<4/<4	<1/<1	<3/<3	<5/<5	<3/<3	TBD	TBD	TBD
低水平界值 (ng/L, 0~1 h/ 0~2 h)	<5/<6	<5/<5	<2/TBD	<6/<8	<12/<14	<4/TBD	TBD	TBD	TBD
高水平界值 (ng/L, 0~1 h/ 0~2 h)	≥64/≥64	≥50/≥50	≥40/≥40	120/120	≥52/≥52	≥90/≥90	TBD	TBD	TBD
变化排除界值 (ng/L, 0~1 h/ 0~2 h)	<2/<2	<4/<5	<1/TBD	<3/<7	<3/<4	<3/TBD	TBD	TBD	TBD
变化纳入界值 (ng/L, 0~1 h/ 0~3 h)	≥6/≥15	≥15/≥20	≥4/TBD	≥12/≥20	≥5/≥10	≥20/TBD	TBD	TBD	TBD

注:hs-cTnI:高敏感性心肌钙蛋白I;hs-cTnT:高敏感性心肌钙蛋白T;POCT:即时检测;LoB:空白限;LoD:检出限;LoQ:定量检出限;99th URL:第99百分位值参考上限;CV:变异系数;NP:生产商未提供;TBD:待确定;性能参数来源:<http://www.ifcc.org/ifcc-education-division/emd-committees/committee-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-c-ch>;界值来源:2020 欧洲心脏病协会(ESC)非ST段抬高型急性心肌梗死指南^[1]

的排除价值。但是,以上评分工具由于纳入的参数不同,预测的短期风险事件也不同。TIMI 与 GRACE 评分预测死亡风险;ADAPT 评分预测 AMI、紧急血运重建、死亡、室性心律失常、心源性休克、心脏骤停、高度房室传导阻滞风险;HEART 评分预测全因死亡、AMI 或冠状动脉血运重建风险;T-MACS 预测 AMI、猝死或冠状动脉血运重建风险;EDACS 预测 AMI、紧急血运重建、心血管死亡、室性心律失常、心脏骤停、心源性休克或高度房室传导阻滞风险。应根据患者特征和需要预测的风险事件选择辅助评分工具。

【推荐意见 8】(1)所有疑似 ACS 患者均应检测 cTn,不同的诊断流程需要选择特异性的诊断方法和界值。(2)0~1、0~2、0~3 h 的快速诊断流程应采用 hs-cTn 检测方法,并进行临床验证。(3)单次检测

hs-cTn 低于 LoD 可安全排除胸痛时间超过 3 h 患者的 AMI 风险。(4)单次检测 con-cTn 阴性,或低于 LoD 不可直接排除 AMI,应在 6 h 后再次检测,观察其变化。

(二)心肌损伤的诊断和鉴别

心肌损伤的诊断标准:cTn 高于 99th URL 诊断为心肌损伤,如果伴随着上升或下降考虑为急性心肌损伤;如持续升高状态,且增幅变化<20% 则可能为慢性心肌损伤。心肌损伤可见于多种心脏和非心脏疾病(图 5)。

心肌损伤的机制较为复杂,损伤后涉及到游离与结合 cTn 释放入血。由于检测敏感性及检测性能的大幅提高,现在 cTn 检测所涉及到的病理生理学范围有了极大的扩展,生理状态下包括心肌细胞的更新、凋亡、cTn 降解产物的释放、细胞壁通透性

表 4 普通心肌肌钙蛋白分析性能参数及诊断界值表

项目	con-cTnI	con-cTnI	con-cTnI	con-cTnI	con-cTnI	con-cTnI (POCT)	con-cTnI (POCT)	con-cTnI (POCT)	con-cTnT (POCT)
生产商	雅培	贝克曼库尔特	奥森多	西门子	东曹	快臻	快臻	雷度米特	雷度米特
仪器型号	ARCHITECT i systems	Access 2, DxI	VITROS	ADVIA Centaur Systems	AIA	Alere Triage	Alere Triage	AQT90 FLEX	AQT90 FLEX
试剂盒名称	ARCHITECT STAT Troponin-I	AccuTnI+3	Immunodiagnostic Troponin I ES	TnI-Ultra	cTnI 3rd Gen	Cardiac Panel	Cardio	TnI	TnT
LoB (ng/ml)	≤0.01	<0.01	0.007	0.006	0.001	NP	0.002	NP	NP
LoD (ng/ml)	0.009	0.01	0.012	NP	0.001 6	0.05	0.01	0.009	0.008
LoQ (ng/ml)	NP	0.02	0.012	0.017	0.002 3	0.12	0.02	NP	NP
99 th URL(ng/ml)	0.028	0.04	0.034	0.04	0.031	NP	0.02	0.023	0.017
99 th URL CV	14%	10%	10%	<8%	<10%	NP	NP	12.3%	15.2%
健康人群检出率	2.0%	NP	4.0%	NP	>60%	NP	11.8%	NP	NP
极低水平界值 (ng/ml, 0~1 h/0~2 h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
低水平界值 (ng/ml, 0~1 h/0~2 h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
高水平界值 (ng/ml, 0~1 h/0~2 h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
变化排除界值 (ng/ml, 0~1 h/0~2 h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
变化纳入界值 (ng/ml, 0~1 h/0~3 h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

注: con-cTnI: 普通心肌肌钙蛋白 I; con-cTnT: 普通心肌肌钙蛋白 T; POCT: 即时检测; LoB: 空白限; LoD: 检出限; LoQ: 定量检出限; 99th URL: 第 99 百分位值参考上限; CV: 变异系数; NP: 生产商未提供; NA: 不适用; 性能参数来源: <http://www.ifcc.org/ifcc-education-division/emd-committees/committee-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-c-cb>; 界值来源: 2020 欧洲心脏病协会(ESC)非 ST 段抬高型急性心肌梗死指南^[11]

的增加、膜泡的形成释放和心肌细胞的坏死^[2, 38-40]。病理机制方面,除了心肌缺血、坏死外,还涉及到氧化应激、炎症反应、儿茶酚胺过量、心肌细胞壁应力增加、心脏浸润及心脏直接创伤等引起的心肌损伤,故 cTn 为心肌损伤标志物。考虑到临床情况复杂性,心肌损伤可能多种机制并存,需要综合考虑。

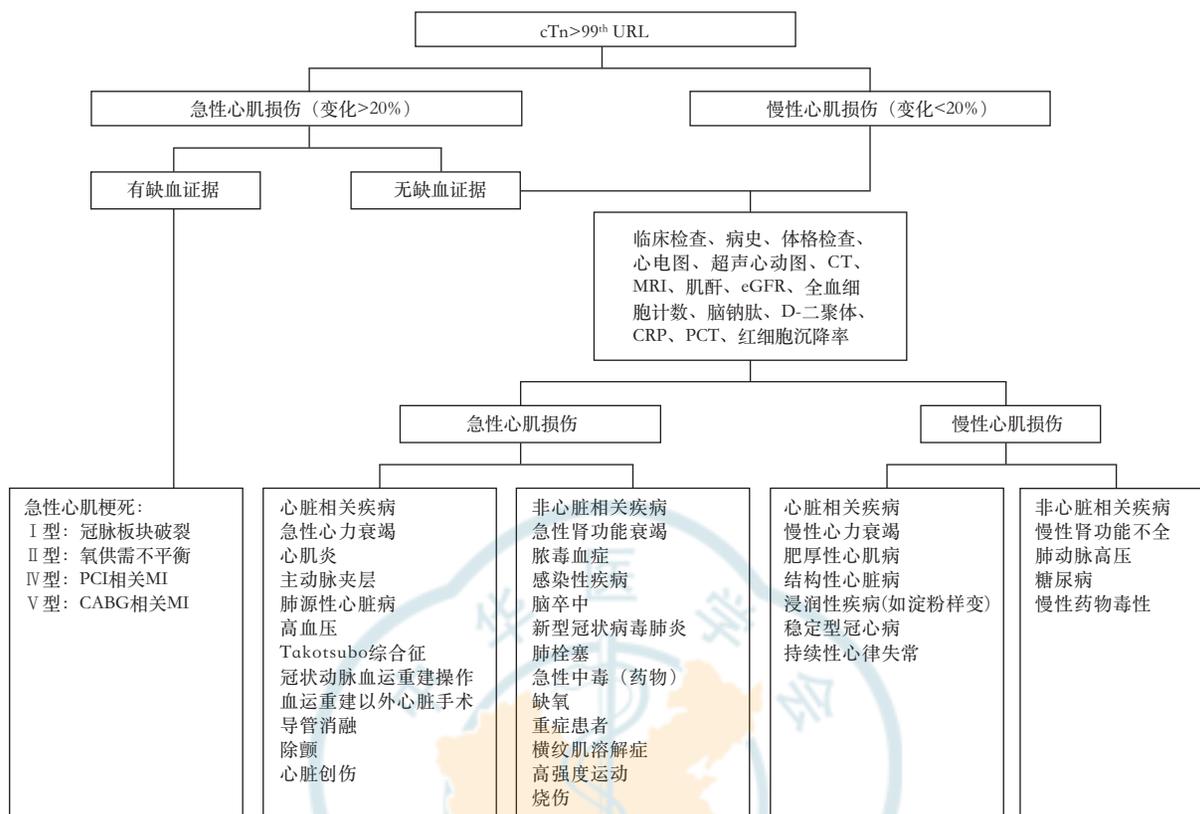
通常在 hs-cTn 水平略高于 99th URL 的情况下需要鉴别的疾病谱较为广泛,高于 99th URL 的幅度越

大,需要鉴别的疾病越少^[4, 41-42](表 5)。hs-cTn 的慢性、小幅升高常见于慢性肾病、糖尿病、左室显著肥厚、慢性心力衰竭和结构性心脏病等。hs-cTn 的中等程度升高常见于快速心律失常、急性心力衰竭、高血压危象、危重症、心包心肌炎、Takotsubo 心肌病、主动脉夹层、主动脉狭窄或肺栓塞。急诊疑似非 ST 段抬高 AMI 患者 hs-cTn 水平超过 10 倍 99th URL, 常见于非 ST 段抬高型 AMI、Takotsubo 综合征和心肌

表 5 高敏肌钙蛋白升高水平与疾病诊断的关系

肌钙蛋白升高水平	急性心肌梗死预测值	可能诊断的疾病
非常高水平升高	PPV>95%	极大面积心肌梗死、心肌炎
高水平升高	PPV>95%	大面积心肌梗死、心肌炎、应激性心肌病、肺栓塞、危重症
中等水平升高	PPV>70%	心肌梗死、心肌炎、应激性心肌病、肺栓塞、休克、严重心力衰竭、蛛网膜下腔出血
低水平升高	PPV>50%	心肌梗死、心肌炎、应激性心肌病、肺栓塞、心力衰竭、高血压危象休克、蛛网膜下腔出血
接近 99 th URL	NPV≈95%	稳定性心绞痛、心力衰竭、心肌病、亚临床心脏病
接近 LoD~LoQ	NPV≈99%	主要心血管事件低风险

注: 99th URL: 第 99 百分位值参考上限; LoD: 检出限; LoQ: 定量检出限; PPV: 阳性预测值; NPV: 阴性预测值



注: cTn: 心肌肌钙蛋白; 99th URL: 第 99 百分位参考上限; CT: 电子计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像; eGFR: 估算肾小球滤过率; CRP: C 反应蛋白; PCT: 降钙素原; PCI: 经皮冠状动脉介入术; MI: 心肌梗死; CABG: 冠状动脉旁路移植术

图 5 高敏肌钙蛋白与疾病诊断关系示意图

炎。无论哪种原因所致的 hs-cTn 升高均与不良预后相关, 临床应展开包括症状、体征、心电图、负荷试验、超声心动图、胸部 CT、心脏磁共振和冠状动脉造影等检查手段进行鉴别诊断, 查找 hs-cTn 升高和水平变化的原因, 并进行积极干预。

1. cTn 用于诊断心力衰竭相关的心肌损伤或心肌梗死: 不少心力衰竭患者(包括射血分数减低和射血分数保留的患者)的 hs-cTn 高于 99th URL, 在急性失代偿心力衰竭患者中也能检测到 hs-cTn 的动态变化^[43-44]。心力衰竭患者 cTn 升高的机制包括并存的 1 型心肌梗死, 因室壁压力、贫血、低血压导致的 2 型心肌梗死, 以及细胞凋亡、自噬、细胞毒性, 还有早期释放到胞质中的肌钙蛋白池的胞吐释放入血。所有急性失代偿心力衰竭患者应该立即检测 cTn 和心电图。如果 cTn 出现明显的升高和下降, 尤其是伴有缺血证据时(胸痛或等同症状、心电图、影像学), 应该诊断为 1 型心肌梗死。

2. cTn 用于诊断 Takotsubo 综合征: Takotsubo 综合征是以可逆的左心室室壁运动异常为特征的心肌疾病, 又称心尖球囊综合征或心碎综合征, 临床症状与 AMI 极为相似, 常见于女性患者。95% 患者

会出现一过性 cTn 升高, 但是与较为广泛的心电图 ST-T 改变比较, 其峰值水平较低。如果患者存在冠心病, 与心肌梗死的鉴别更为困难^[45]。尽快进行超声心动图或冠状动脉造影检查有利于鉴别诊断。Takotsubo 综合征患者左室造影检查特征性改变为“章鱼篓”, 有利于鉴别诊断。

3. cTn 用于诊断肾脏疾病相关的心肌损伤: 很多慢性肾功能不全的患者存在 cTn 水平稳定性升高状态, 尤其是 cTnT^[46-48]。尽管肾功能会影响 cTn 的清除, 但其升高的主要机制仍为心肌损伤所致^[44, 49]。慢性肾功能不全的患者常常合并冠心病, 此类患者合并心肌梗死也应存在 cTn 的上升和降低, 如果 cTn 水平一直稳定, 心肌梗死的可能性小, 但不能除外冠心病。如果 cTn 存在明显的波动, 可能的原因是容量负荷过重, 充血性心力衰竭或心肌梗死。hs-cTn 检测仍是在肾功能不全患者中鉴别 AMI 的首选工具, 为减少漏诊, 并不推荐依赖单次检测更高的 cut-off 值, 而更应依赖于动态监测 hs-cTn 水平变化, 同时结合缺血证据做出支持心肌梗死的诊断。值得注意的是, 透析后短时间内 hs-cTn 水平可能下降 10%~12%^[50]。

4.cTn 用于诊断全身性疾病导致的心肌损伤:重症患者常常出现 cTn 升高,可能是 2 型心肌梗死,也可能是 1 型心肌梗死^[51-52]。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)感染导致的急性心肌损伤见于 7.2%~17.0% 的住院患者,cTn 水平升高与死亡风险和疾病严重程度显著相关^[53-54]。如脓毒症患者可出现射血分数(EF)下降和 cTn 升高(炎性因子对心脏的毒性作用),临床医师应依据全身性疾病的临床特点及其他辅助检查特点,进一步寻找病因。

5.cTn 用于诊断手术操作相关的心肌损伤:(1)心脏导管及手术相关的心肌损伤及围手术期(术后 48 h 内)再发心肌梗死诊断:约 1/3 接受冠状动脉介入手术的患者可出现手术相关的心肌损伤^[55]。手术相关的心肌损伤定义:如术前 cTn 为正常水平,术后 cTn 超过 99th URL;如术前 cTn 升高,则术后超过术前 20%,可认为是手术操作相关的心肌损伤。应该分别在术前、术后 3~6 h 复查,如术后异常还应连续监测发现峰值(>5 倍 99th URL)。只有术前 cTn 正常、术后处于稳定的下降状态患者,才能认为升高的 cTn 与手术相关。如果 ACS 患者即刻行经皮冠状动脉介入治疗(PCI),且术前仅有 1 次 cTn 阴性或仅轻度升高,术后的 cTn 升高应该认为是疾病相关。冠状动脉旁路移植术后围手术期相关心肌梗死(5 型心肌梗死)的诊断界值为 10 倍正常上限。另外,导管消融和经皮瓣膜置换术也可导致心肌损伤,通常 cTn 水平不超过 5 型心肌梗死的定义,不伴有缺血的证据^[56-57]。诊断手术相关的心肌梗死不应以单独的 hs-cTn 异常升高作为依据,必须包括新的心电图缺血证据、新的存活心肌丢失或室壁节段运动异常的影像学证据。(2)非心脏手术相关的心肌损伤:围手术期心肌梗死是非心脏手术的重要并发症且与不良预后相关,但多数患者无缺血症状和心电图改变^[58-59]。术前检测 cTn 可发现是否存在慢性 cTn 升高的情况,以及术后是否存在 cTn 的变化。心脏疾病高危患者应在围手术期监测 cTn 水平,并基于术前水平判定急性还是慢性损伤。约 35% 的非心脏手术患者术后 hs-cTn 水平高于 99th URL,与其预后相关,术后 hs-cTn 峰值越高或较基线变化幅度越大,30 d 死亡率越高^[60]。但为避免误诊,诊断心肌梗死仍需依赖缺血的客观证据,如心电图和影像学变化等。

【推荐意见 9】cTn 高于 99th URL,且变化幅度超过 20%,考虑为急性心肌损伤;如持续升高状态,且增幅变化 <20%,则可能为慢性心肌损伤。动态监

测结合临床情况是明确心肌损伤病因的重要手段。心力衰竭、肾功能不全、全身性疾病、手术、感染甚至药物治疗均能导致心肌损伤,不同疾病的确诊需要结合临床情况。

八、hs-cTn 在普通人群心血管危险分层中的应用

传统心血管风险分层均基于性别、年龄、生活方式、疾病史、血脂标志物以及全身性炎症标志物等动脉粥样硬化风险因素,但对于常规血脂外残余风险无法有效评估,所用生物标志物也缺乏心血管系统特异性^[61]。

hs-cTn 在有症状和无症状个体中检出率均很高,且与性别、年龄、心血管风险因素(高血压、糖尿病、肥胖等)以及心脏功能(左心室重量、左心室收缩、舒张功能指数等)呈正相关。在普通人群中,即使 hs-cTn 在正常范围内微小升高(即低于正常第 99 百分位数),也可以预测无症状个体的心血管疾病和死亡率的长期风险^[62-64]。相反,hs-cTn 水平非常低,即接近或低于 LoD 的个体具有较低心血管风险。此外,hs-cTn 也可对于心血管风险干预措施(如他汀治疗、生活方式改变或控制体重)做出反应,而其价值与心血管风险调整平行^[65]。hs-cTn 与现有心血管危险评分系统相结合可以显著提高长期心血管风险的预测能力^[63-64]。

当 hs-cTn 用于普通人群心血管危险分层时,应注意以下问题:(1)hs-cTn 更适用于传统心血管风险分层的中风险人群或者长期暴露于心血管危险因素中个体的风险评估;(2)hs-cTn 危险分层截断值不宜采用 99th URL,而应根据方法学、性别和年龄等建立特异性截断值;(3)hs-cTnI 和 hs-cTnT 可能提供互补而不是冗余的信息^[66-67];(4)中国普通人群数据尚缺乏,经济效益分析有待进一步阐明。

【推荐意见 10】hs-cTn(不是 con-cTn)可用于经传统心血管风险分层中的中风险普通人群心血管风险分层,预测心血管事件。

九、检验与临床沟通

临床应用中实验室应与临床充分沟通,使临床医师了解所用方法学性能特征、hs-cTn 和 con-cTn(包括 POCT-cTn)的性能和应用差异、cTn 检测应用的场景、连续动态监测 cTn 诊断流程基线值和变化值的临床意义、cTn 诊断流程应用的注意事项、如何鉴别诊断慢性和急性 cTn 动态升高、cTn 相关的检测影响因素。尤其在 con-cTn 转换为 hs-cTn 前需要与临床充分沟通。

检验与临床应依据所采用的诊断流程和患者最终获益出发确定检验方法和出报告时间,并合作优化开具医嘱—采血—样本转运—样本接收—上机检测—结果审核—结果报告整个流程。对于 hs-cTn 快速诊断急性胸痛患者流程,建议从采血至结果报告时间短于 1 h。检测结果的准确性比速度更为重要。

【推荐意见 11】(1)临床和检验应该充分沟通在样本留取和检验过程中可能出现的干扰因素。(2)对于具有两种以上不同 cTn 检测方法的医疗机构,应该为临床提供不同方法的敏感性的差异。(3)检验与临床应依据所采用的诊断流程确定检验方法和出报告时间。(4)对于 hs-cTn 快速诊断急性胸痛患者流程建议从采血至结果报告时间短于 1 h。

十、cTn 检测标准化

由于不同 cTn 检测试剂盒生产商选用了不同的捕获抗体和检测抗体、不同的发光系统以及反应体系,因此各品牌检测试剂盒间的检测值具有较大差异^[68]。肌钙蛋白检测唯一的一级参考物质为 NIST SRM 2921,通过反向色谱-质谱联用技术和氨基酸分析的一级参考方法将 NIST SRM 2921 溯源到国际标准单位浓度。通过与商业化抗体特异性相当的非商业化免疫方法(如酶联免疫吸附试验)溯源到由多位心肌梗死患者(48 h 内)混合血清组成的二级参考物质。生产商根据选定的免疫分析程序校准生产商工作主批号校准液,进一步校准产品校准液用于临床实验室^[69]。通过该溯源链可将不同平台检测结果差异从 88% 降至 16%^[70]。应注意的是,即使采用上述溯源链制造的检测试剂盒,hs-cTnI 与 hs-cTnT 间、hs-cTn 与 con-cTn 间的检测结果也无法进行换算。

总之,良好的 cTn 检测系统应具有下列性能:

(1)具有准确、及时的 AMI 诊断能力,即特异性好,具有较高的检测敏感性(临床认可、满意);(2)早期、准确的 ACS 危险分层的辨别能力,即高检测灵敏度及低值稳定可靠的检测能力(浓度变化敏感、有利于动态观察);(3)早期 ACS 的排除能力,即极高且稳定的极低值检测能力(LoD 排除策略);(4)优秀的 AMI 的诊断、病变程度、疗效及预后判断能力,即检测下限低且范围宽;(5)对进行性慢性结构性心肌损伤的判断能力敏感,且特异性好;(6)心血管疾病一级预防判断能力,即稳定的 ng/L 级的检测能力;(7)特异性好,抗干扰能力强,试剂稳定性好,效期长;(8)具有完善配套的质控品(特别

是 LoD~99th URL 间低值);(9)检测标准化;(10)出结果快(使用肝素抗凝血浆、全血检测)。

hs-cTn 是心肌损伤生物标志物,心肌损伤不等于心肌缺血或心肌梗死。检验结果一定要在特定的临床背景下才能发挥应有的价值,医师在解释 hs-cTn 结果方面起关键作用。同样重要的是,检验专业要时刻保证结果的精准可靠,这是临床 ACS 和 AMI 相关诊断流程的基础。好项目、好概念一定要由好的检测系统、好的检验实施过程来实现。

【推荐意见 12】为降低不同检测平台间结果差异,应将美国国家标准与技术研究院(NIST)的标准参考物质(SRM) 2921 作为现有溯源物,并依据国际临床化学和检验医学联盟心脏生物标志物临床应用专家组的 cTn 溯源链制造检测试剂盒。

共识专家组组长:周洲(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心)

执笔人(按姓氏笔画排序):孙艺红(中日友好医院心脏科);张真路(武汉亚洲心脏病医院检验科);周洲(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心);梁岩(中国医学科学院阜外医院急诊科);蔺亚晖(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心)

共识专家组成员(按姓氏笔画排序):马丽娟(首都儿科研究所附属儿童医院检验中心);王玉明(昆明医科大学第二附属医院检验科);王华梁(上海市临床检验中心);王利新(宁夏医科大学总医院医学实验中心);王波(大连市中心医院检验科);王蓓丽(复旦大学附属中山医院检验科);卢丽萍(中国医科大学附属盛京医院检验科);吕春兰(北京市怀柔区中医医院检验科);刘敏(中山大学附属第一医院医学检验科);关坤萍(山西医科大学第二医院检验科);许波实(阜外华中心血管病医院检验科);许建成(吉林大学第一医院检验科);许俊堂(北京大学人民医院心内科);李珣(厦门大学附属第一医院检验科);杨军(武汉亚洲心脏病医院检验中心);张大庆(中国医科大学附属盛京医院心内科);张宇辉(中国医学科学院阜外医院心力衰竭中心);陈牧雷(首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心);陈葳(西安交通大学第一附属医院检验科);范列英(上海市东方医院/同济大学附属东方医院检验科);欧红玲(中国人民解放军火箭军总医院医学检验科);周厚清(中国医学科学院阜外医院深圳医院检验科);赵鸿梅(辽宁省人民医院医学检验科);胡炎伟(广州市妇女儿童医疗中心临床检验部);胡敏(中南大学湘雅二医院检验医学科);侯铁英(广东省人民医院检验科);袁慧(首都医科大学附属北京安贞医院检验科);贾克刚(泰达国际心血管病医院检验科);曹永彤(中日友好医院检验科);梁岩(中国医学科学院阜外医院急诊科);韩薇(同济大学附属东方医院心衰科);程黎明(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科);谢林森(郑州大学附属郑州中

心医院检验科);廖璞(中国科学院大学重庆医院检验科/重庆市临床检验中心);魏毅东(同济大学附属第十人民医院心内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(11): 623-634. DOI: 10.1038/nrcardio.2013.129.
- [2] Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018, 7(6):553-560. DOI: 10.1177/2048872617748553.
- [3] Conrad MJ, Jarolim P. Cardiac troponins and high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. *Clin Lab Med*, 2014, 34(1):59-73. DOI: 10.1016/j.cll.2013.11.008.
- [4] Januzzi JL, Mahler SA, Christenson RH, et al. Recommendations for institutions transitioning to high-sensitivity troponin testing: JACC scientific expert panel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(9):1059-1077. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.046.
- [5] Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation[J]. *Clin Biochem Rev*, 2008, 29 Suppl 1:S49-S52.
- [6] Wu A, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the academy of the American association for clinical chemistry and the task force on clinical applications of cardiac bio-markers of the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine [J]. *Clin Chem*, 2018, 64(4): 645-655. DOI: 10.1373/clinchem.2017.277186.
- [7] 国家卫生健康委临床检验中心. 2020 年心肌标志物室间质量评价能力验证报告[S]. 2020.
- [8] Anand A, Shah A, Beshiri A, et al. Global adoption of high-sensitivity cardiac troponins and the universal definition of myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(3):484-489. DOI: 10.1373/clinchem.2018.298059.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 冠状动脉疾病和心力衰竭时心脏标志物检测与临床应用[S]. 2015.
- [10] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *Circulation*, 2018, 138(20): e618-e651. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617.
- [11] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2021, 74(6):544. DOI: 10.1016/j.rec.2021.05.002.
- [12] Kavsak PA, Caruso N, Beattie J, et al. Centrifugation--an important pre-analytical factor for the Abbott Architect high-sensitivity cardiac troponin I assay[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 436:273-275. DOI: 10.1016/j.cca.2014.06.014.
- [13] Bais R. The effect of sample hemolysis on cardiac troponin I and T assays[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(8): 1357-1359. DOI: 10.1373/clinchem.2010.144139.
- [14] Savukoski T, Engström E, Engblom J, et al. Troponin-specific autoantibody interference in different cardiac troponin I assay configurations[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(6):1040-1048. DOI: 10.1373/clinchem.2011.179226.
- [15] Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(6):817-825. DOI: 10.1515/cclm-2016-1183.
- [16] Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, et al. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):73-81. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255109.
- [17] Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(8): 996-1012. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.718.
- [18] Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World health organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(1): 139-146. DOI: 10.1093/ije/dyq165.
- [19] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20):2551-2567. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184.
- [20] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs154.
- [21] Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(9): 552-556. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs530.
- [22] Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, et al. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays[J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(4-5): 201-203. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021.
- [23] Shah AS, McAllister DA, Mills R, et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction[J]. *Am J Med*, 2015, 128(5): 493-501. e3. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.056.
- [24] Gupta S, Vaidya SR, Arora S, et al. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(4):348-358. DOI: 10.21037/cdt.2017.03.21.
- [25] Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 101-107. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255521.
- [26] Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(10):715-724. DOI: 10.7326/M16-2562.
- [27] Papendick C, Blyth A, Seshadri A, et al. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: design of the rapid assessment of possible ACS in the emergency department with high sensitivity troponin T (RAPID-TnT) study[J]. *Am Heart J*, 2017, 190:25-33. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.05.004.
- [28] Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, et al. Direct comparison of 2 rule-out strategies for acute myocardial infarction:

- 2-h accelerated diagnostic protocol vs 2-h algorithm[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(7): 1227-1236. DOI: 10.1373/clinchem.2016.268359.
- [29] Lambrakis K, Papendick C, French JK, et al. Late outcomes of the RAPID-TnT randomized controlled trial: 0/1-hour high-sensitivity troponin T protocol in suspected ACS[J]. *Circulation*, 2021, 144(2): 113-125. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055009.
- [30] Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(42):3780-3794. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy514.
- [31] Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger 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. DOI: 10.1373/clinchem.2018.286906.
- [32] Neumann JT, Sørensen NA, Schwemer T, et al. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(4): 397-404. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0695.
- [33] Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction[J]. *Circulation*, 2018, 137(5):436-451. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028901.
- [34] Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome[J]. *Heart*, 2019, 105(8):616-622. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314093.
- [35] Neumann JT, Twerenbold R, Blankenberg S. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. Reply[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2483. DOI: 10.1056/NEJMc1913971.
- [36] Stoyanov KM, Hund H, Biener M, et al. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2020, 9(1): 39-51. DOI: 10.1177/2048872619861911.
- [37] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Kardiol Pol*, 2015, 73(12): 1207-1294. DOI: 10.5603/KP.2015.0243.
- [38] Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(14): 1540-1549. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.070.
- [39] White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(24):2406-2408. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.029.
- [40] Vestergaard KR, Jespersen CB, Arnadottir A, et al. Prevalence and significance of troponin elevations in patients without acute coronary disease[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222:819-825. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.166.
- [41] McCarthy CP, Raber I, Chapman AR, et al. Myocardial injury in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays: a practical approach for clinicians[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(10): 1034-1042. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2724.
- [42] Park KC, Gaze DC, Collinson PO, et al. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(14):1708-1718. DOI: 10.1093/cvr/cvx183.
- [43] Kociol RD, Pang PS, Gheorghiadu M, et al. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14): 1071-1078. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.016.
- [44] Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, et al. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third universal definition of myocardial infarction global task force: heart failure section[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(18):2265-2271. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs191.
- [45] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10): 929-938. DOI: 10.1056/NEJMoa1406761.
- [46] deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, et al. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(9): 1342-1351. DOI: 10.1373/clinchem.2012.185322.
- [47] Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays[J]. *Ann Clin Biochem*, 2009, 46(Pt 4): 283-290. DOI: 10.1258/acb.2009.008197.
- [48] Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction[J]. *Circulation*, 2015, 131(23): 2041-2050. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014245.
- [49] Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(3):338-344.
- [50] Chen M, Gerson L, Eintracht S, et al. Effect of hemodialysis on levels of high-sensitivity cardiac troponin T[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(11): 2061-2064. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.026.
- [51] Elmas F, Lauber F, Linder T, et al. Hypothyroidism after Hemithyroidectomy-surprisingly frequent complication in aftercare[J]. *Laryngorhinootologie*, 2018, 97(1): 24-29. DOI: 10.1055/s-0043-110856.
- [52] Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short-and long-term mortality in medical intensive care unit patients[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3): 759-765. DOI: 10.1097/CCM.0B013E318164E2E4.
- [53] Imazio M, Klingel K, Kindermann I, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? [J]. *Heart*, 2020, 106(15): 1127-1131. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317186.
- [54] Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(10):1666-1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.
- [55] Rahimi K, Banning AP, Cheng AS, et al. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study[J]. *Heart*,



- 2009, 95(23):1937-1943. DOI: 10.1136/hrt.2009.173302.
- [56] Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, et al. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation[J]. *EuroIntervention*, 2016, 11(13): 1522-1529. DOI: 10.4244/EIJY15M02_02.
- [57] Wang TKM, Ramanathan T, Choi D, et al. Diagnosis of myocardial infarction and prognostic utility of high-sensitivity troponin T after isolated aortic valve replacement[J]. *Clin Trials Regul Sci Cardiol*, 2016, 16:1-5. DOI:10.1016/j.ctrsc.2016.01.003.
- [58] Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(8): 523-528. DOI: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003.
- [59] Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery[J]. *JAMA*, 2012, 307(21): 2295-2304. DOI: 10.1001/jama.2012.5502.
- [60] Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(31):2409-2417. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx313.
- [61] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(10):939. DOI: 10.1016/j.rec.2016.09.009.
- [62] Willeit P, Welsh P, Evans J, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154 052 participants[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(5): 558-568. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.062.
- [63] Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(30): 2428-2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw172.
- [64] Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, et al. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the nord-trøndelag health [HUNT] study) [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(8):949-955. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.01.004.
- [65] Ford I, Shah AS, Zhang R, et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25): 2719-2728. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.020.
- [66] Welsh P, Preiss D, Hayward C, et al. Cardiac troponin T and troponin I in the general population[J]. *Circulation*, 2019, 139(24): 2754-2764. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529.
- [67] Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, et al. High-sensitivity troponin I and incident coronary events, stroke, heart failure hospitalization, and mortality in the ARIC study[J]. *Circulation*, 2019, 139(23): 2642-2653. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772.
- [68] Panteghini M. Standardization of cardiac troponin I measurements: the way forward? [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(9):1594-1597. DOI: 10.1373/clinchem.2005.054551.
- [69] Tate JR, Bunk DM, Christenson RH, et al. Standardisation of cardiac troponin I measurement: past and present[J]. *Pathology*, 2010, 42(5): 402-408. DOI: 10.3109/00313025.2010.495246.
- [70] Christenson RH, Duh SH, Apple FS, et al. Toward standardization of cardiac troponin I measurements part II : assessing commutability of candidate reference materials and harmonization of cardiac troponin I assays [J]. *Clin Chem*, 2006, 52(9): 1685-1692. DOI: 10.1373/clinchem.2006.068437.

中华医学会