

High-Sensitivity Cardiac Troponin assay在 Acute Coronary Syndromes (ACS)之臨床應用 與結果判讀

振興醫療財團法人 振興醫院

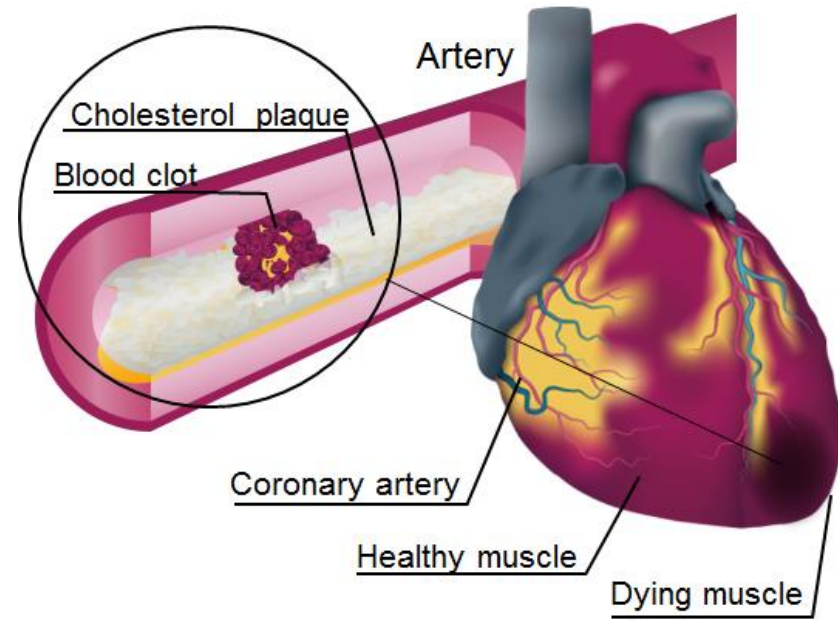
廖年捷



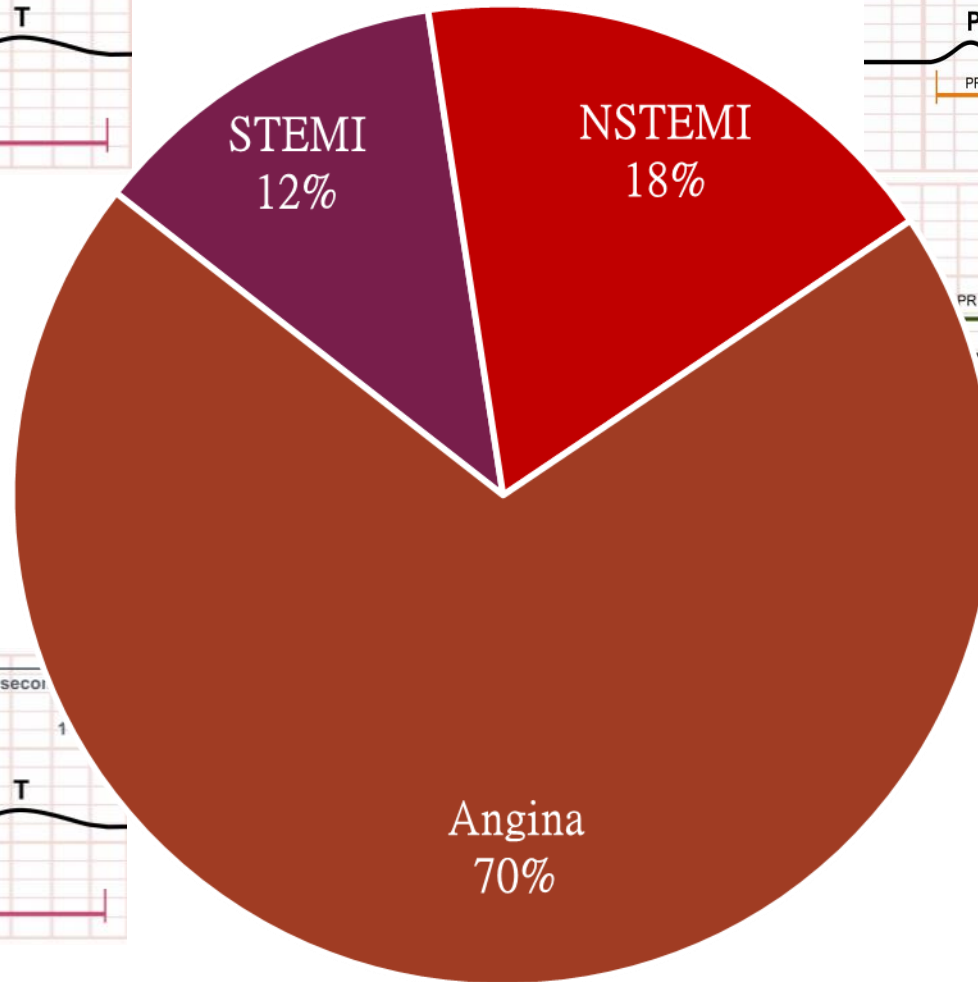
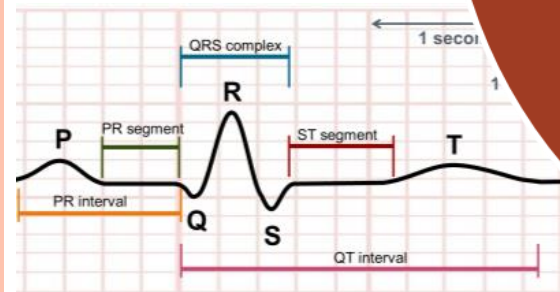
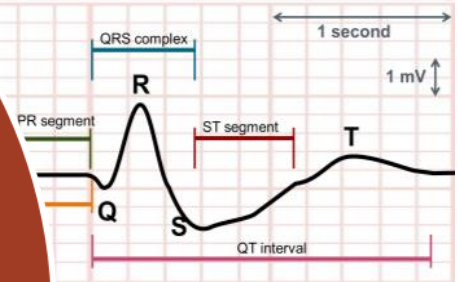
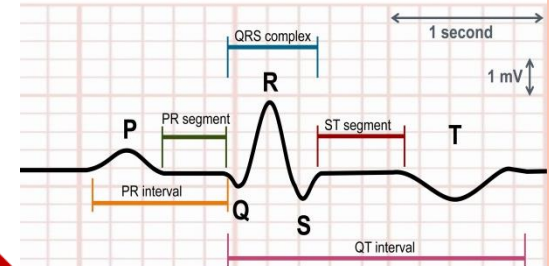
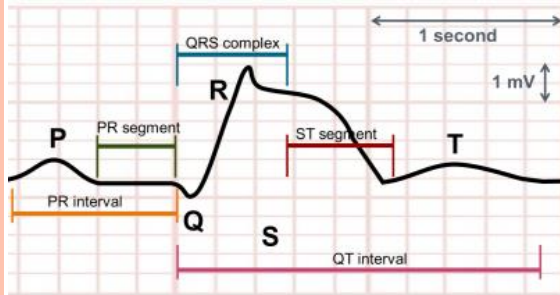
Acute Coronary Syndromes (ACS)早期徵兆

- ACS的發生是由於冠狀動脈血管內的粥狀硬化斑塊破裂，導致冠狀動脈內血栓的形成，引起急性心肌缺血。

- 症狀：**胸痛**或不適、呼吸急促、出汗、暈眩、噁心嘔吐、焦躁不安、咳嗽。胸部的疼痛有時還會在肩胛骨與背部間轉移，或轉移至腹部。



ACUTE CORONARY SYNDROMES



以心肌生化標記為判斷依據



Creatine Kinase
CK-MB

Cardiac troponin (cTn)

Two types:
cTnI and cTnT

Myoglobin

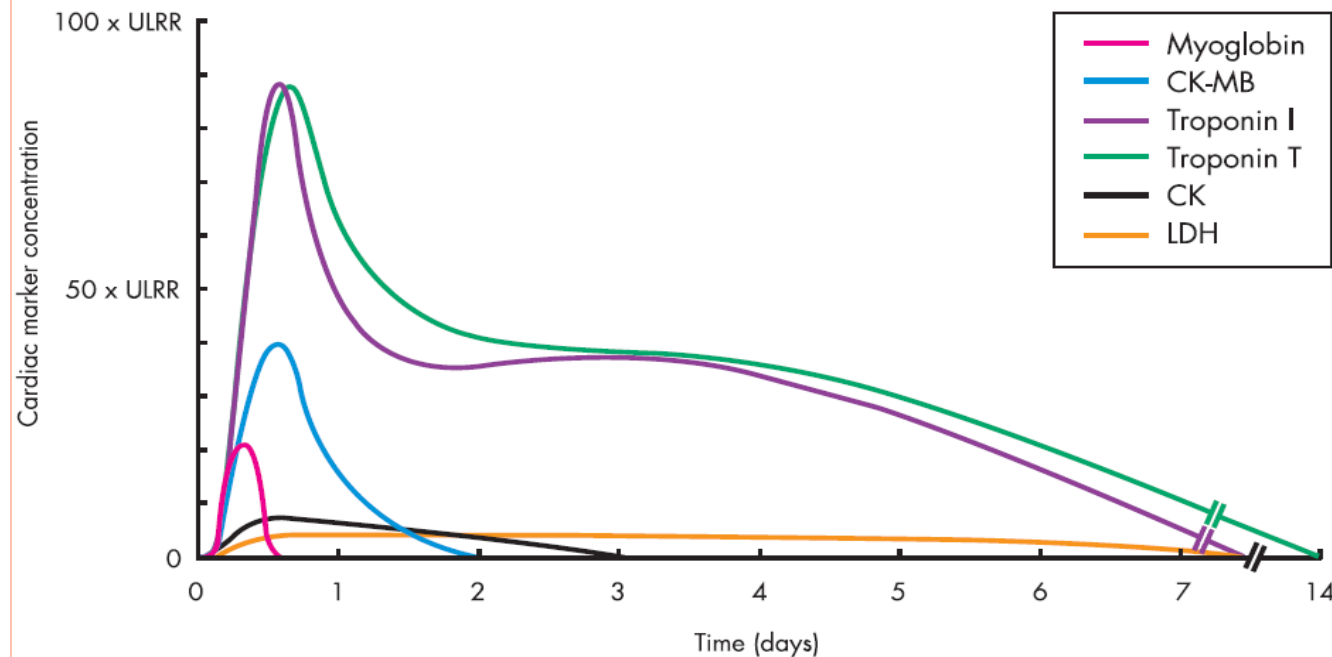


Figure 1 Kinetic profiles of cardiac markers following ST elevation myocardial infarction. These profiles are schematic and do not differentiate between patients with early reperfusion and those with persistent occlusion of the infarct related artery. When there is early reperfusion, cardiac marker concentrations rise more rapidly, peak earlier and at a higher value, and return to the reference range more rapidly.

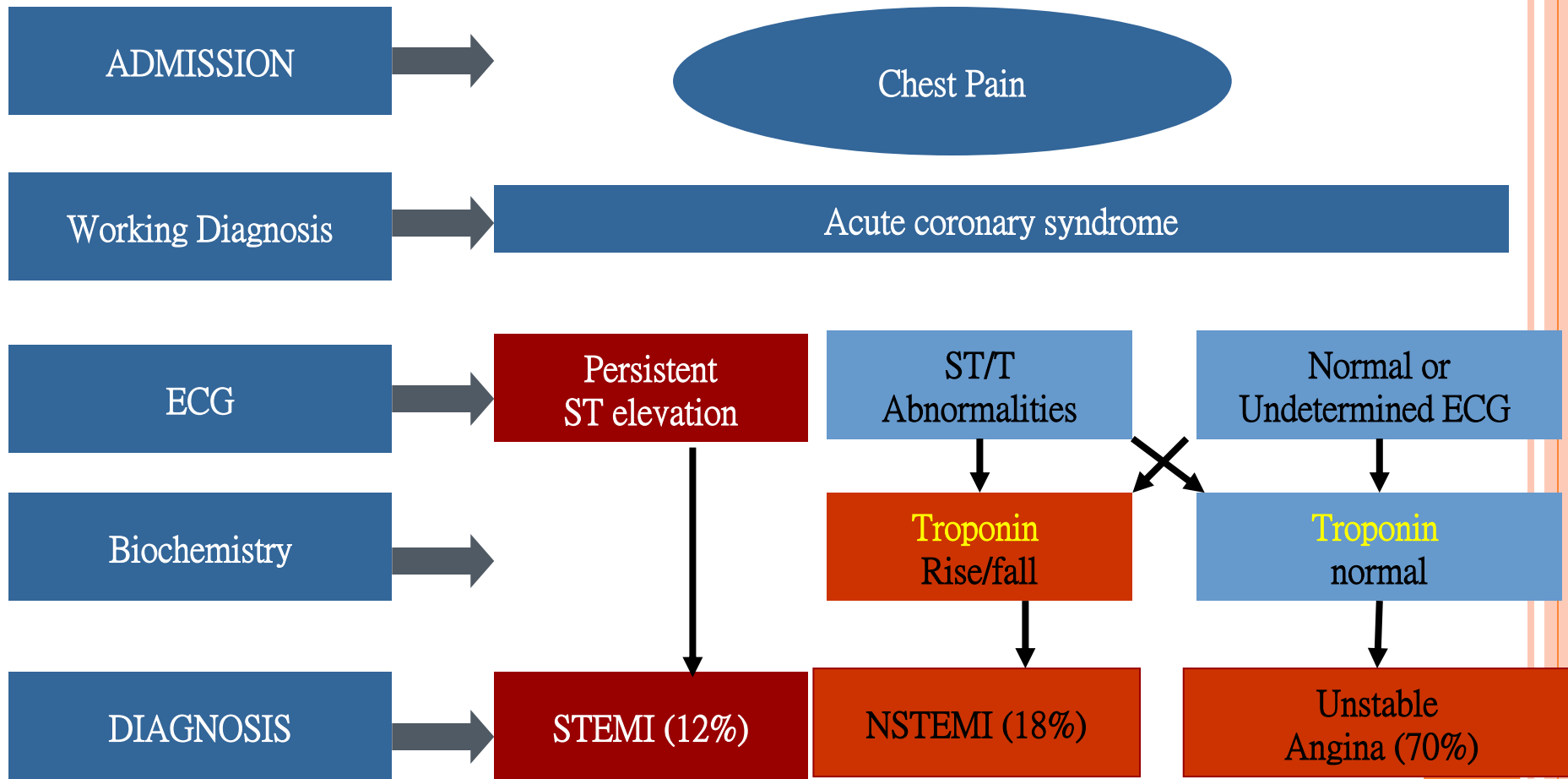
ULRR: upper limit of the reference range

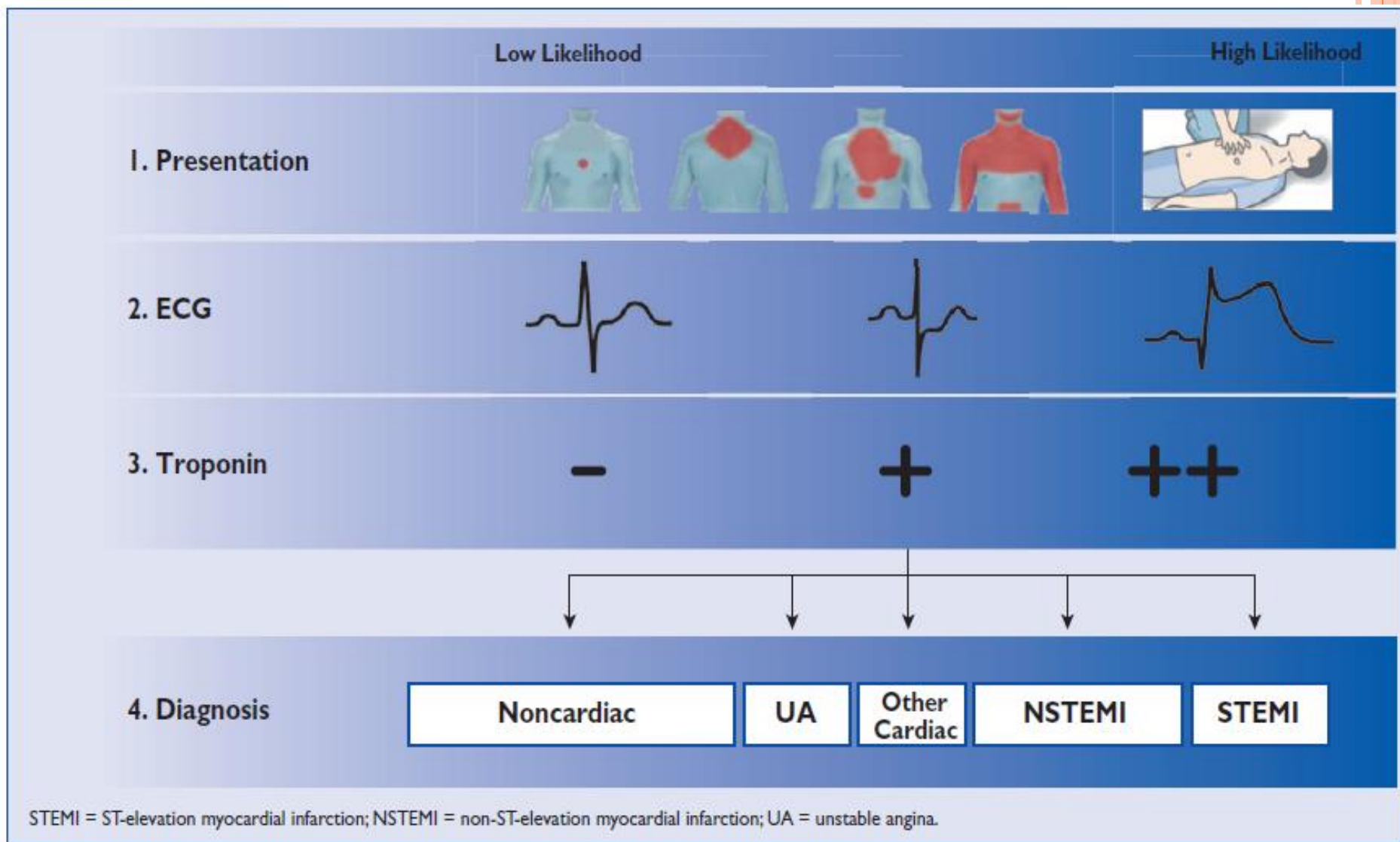
Table 2 Properties of cardiac marker proteins

Protein	Molecular mass (kD)	First detection*	Duration of detection	Sensitivity	Specificity
Fatty acid binding protein	12	1.5–2 hours	8–12 hours	+++	++
Myoglobin	16	1.5–2 hours	8–12 hours	+++	+
CK-MB	83	2–3 hours	1–2 days	+++	+++
*Troponin I	33	3–4 hours	7–10 days	++++	++++
Troponin T	38	3–4 hours	7–14 days	++++	++++
CK	96	4–6 hours	2–3 days	++	++
Aspartate transaminase	~103	6–10 hours	3–5 days	++	+
LDH	135	6–10 hours	5–7 days	++	+

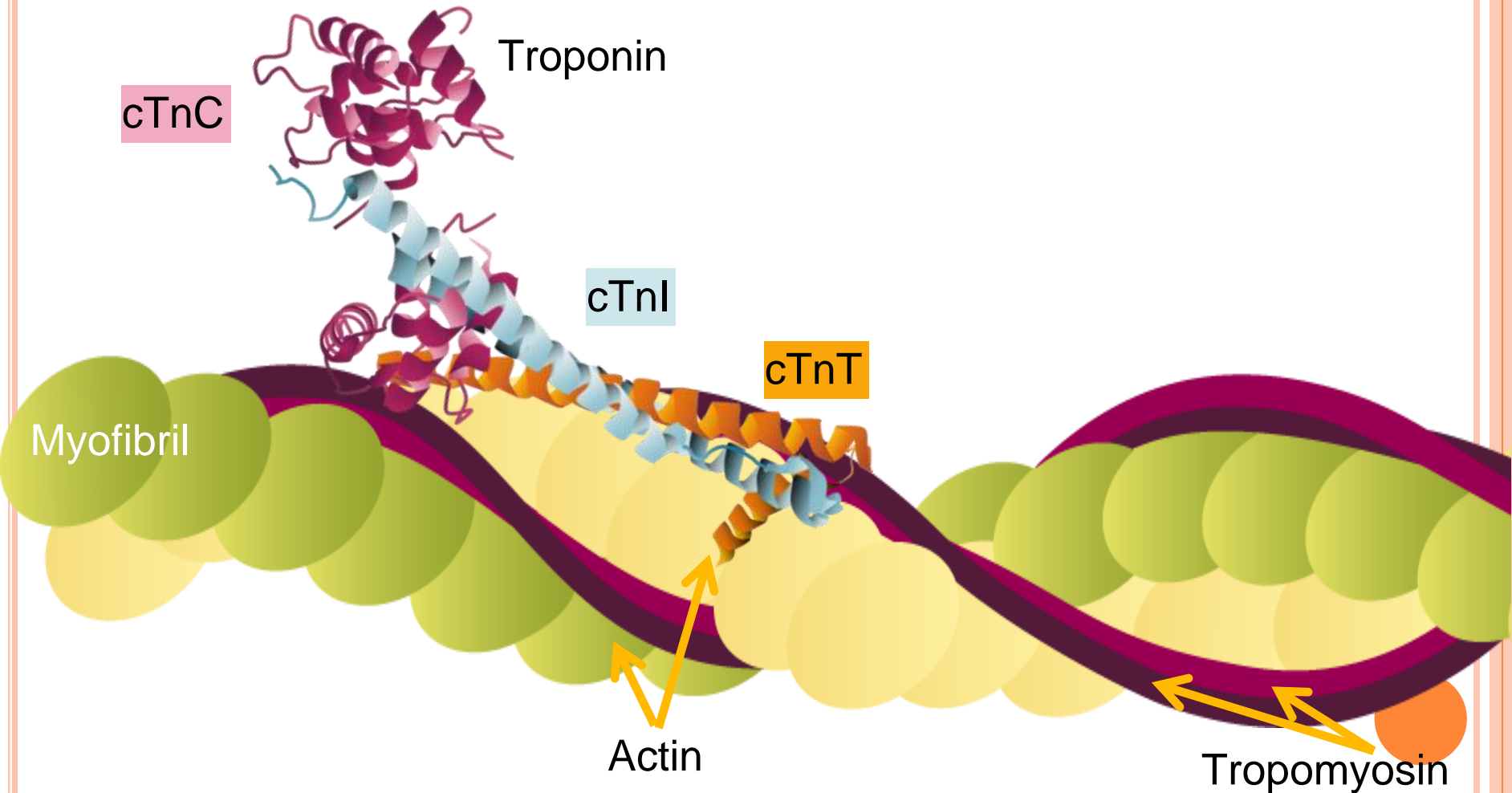
*Hours after symptom onset. CK, creatine kinase; LDH, lactate dehydrogenase.

2011 ESC診斷非ST段上升指引





Troponin：控制肌原纖維收縮

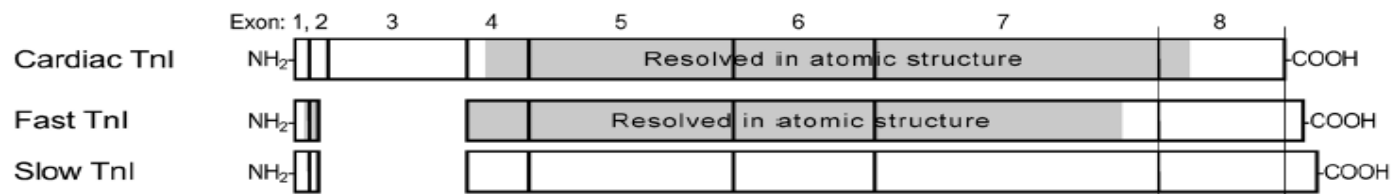


Troponin

- Troponins由三個不同次單元蛋白質組成的複合物，分別為**Trop-I**、**Trop-T**及Trop-C。
- Troponin主要的功能是調節actin (肌動蛋白)與myosin (肌凝蛋白)之間的交互作用。
- 它在**骨骼肌**和**心肌**細胞都會表現。

Table 1: The Troponins

	Troponin I	Troponin T	Troponin C
Molecular nature	<ul style="list-style-type: none"> • 21 kDA • 181-211 amino acid residues 	<ul style="list-style-type: none"> • 37 kDA • 185-205 amino acid residues 	<ul style="list-style-type: none"> • 18 kDA • 161 amino acid residues
Isoforms and specificity	3 isoforms : 2 unique for skeletal muscle, 1 for cardiac muscle <small>(note: cardiac troponin I isoform is larger due to the presence of an additional ~ 30-membered N-terminal peptide)</small>	Multiple isoforms: skeletal and cardiac muscle express their own unique isoforms <small>(note: Human cardiac muscle contains 4 troponin T isoforms, 3 that are expressed in the fetus, and 1 that is characteristic for adult heart)</small>	Non-specific isoforms (ie the same isoform exists in both skeletal and cardiac muscle) <small>(cardiac and slow-twitch skeletal muscle troponin C are presumably identical)</small>
Function	Inhibits the ATPase activity of actomyosin	Interacts with tropomyosin causing it to shift aside to enable myosin to bind to actin	Binds calcium ions reversibly



- Troponin I和Troponin T在心肌及骨骼肌的胺基酸序列並不同。

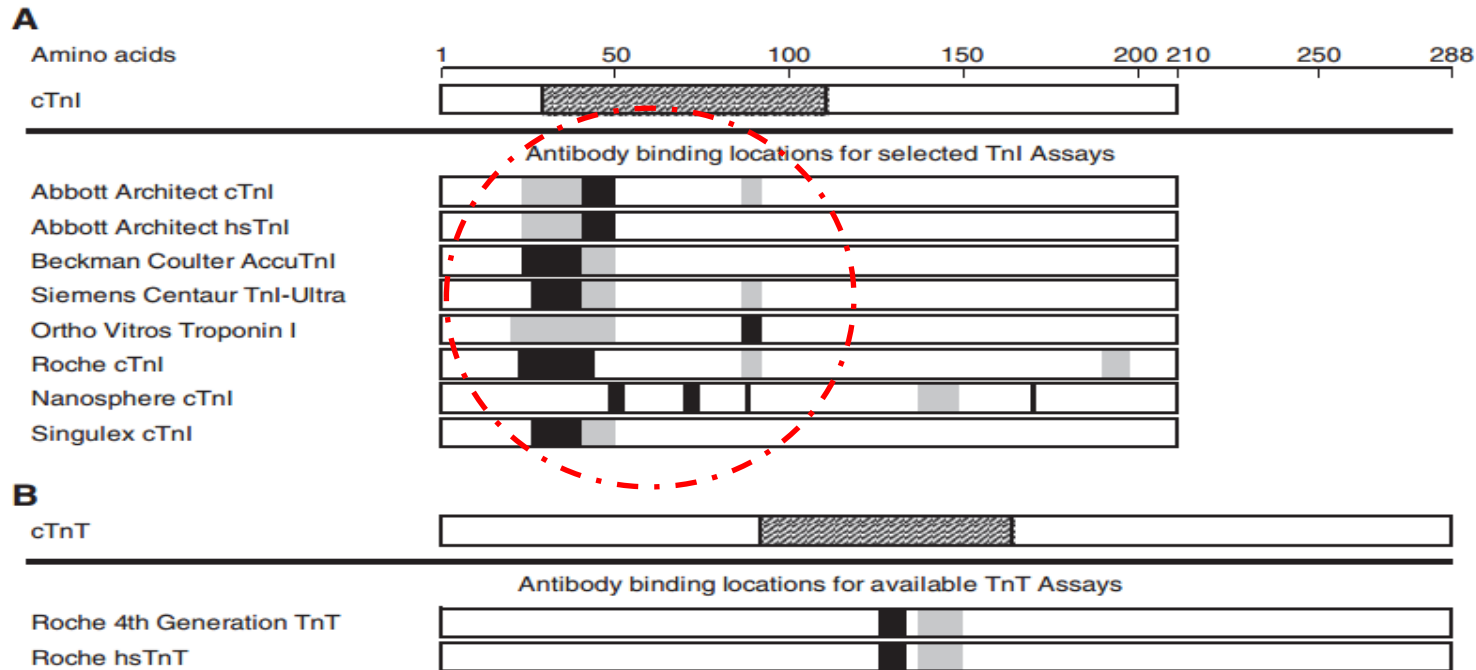
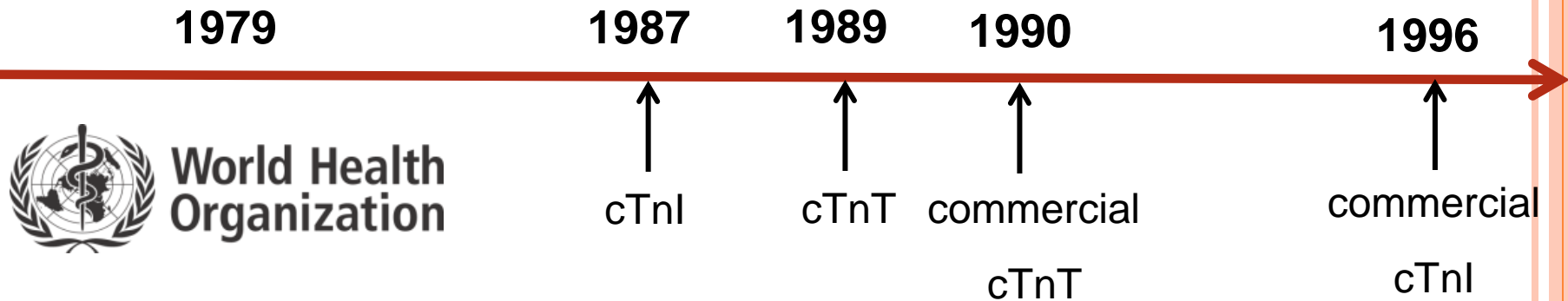


Figure 1 Location of epitopes of capture and detection antibodies for selected cardiac troponin immunoassays. (A) Cardiac troponin I (cTnI, amino acids 1-210) and (B) cardiac troponin T (cTnT, amino acids 1-288) molecules with stable central regions hatched. Binding sites of antibodies used in selected assays are shown (capture antibody epitopes in gray, detection antibody epitopes in black).

歷次MI重新定義與Cardiac Troponin之應用



- Chest discomfort for > 20 minutes
- ECG changes with ST-segment elevation
- Elevated cardiac biomarkers (such as LDH and CK)

cTn 的Cut off值太高，導致很多患者被誤診。



歷次MI重新定義與Cardiac Troponin之應用

2000

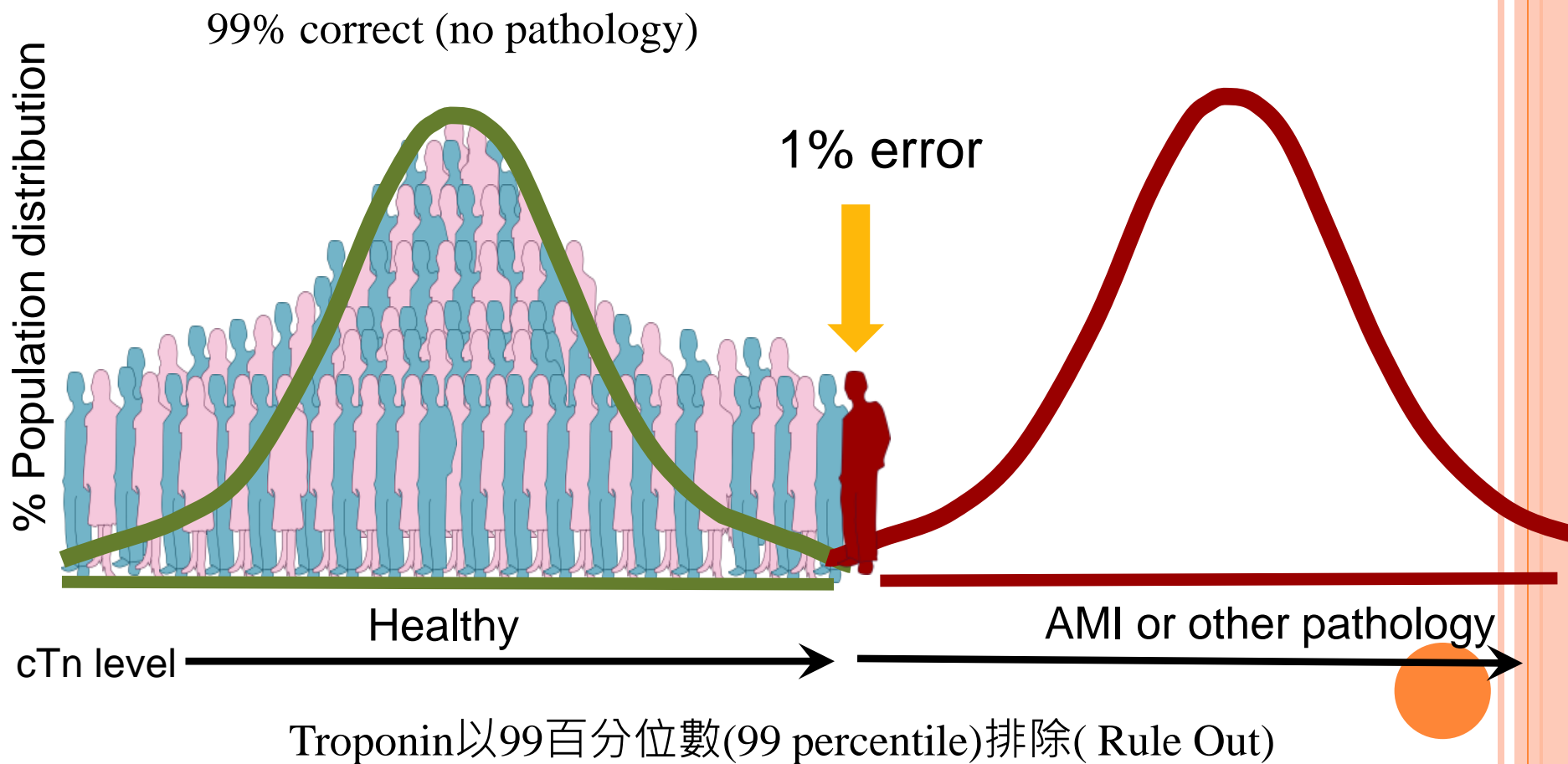


- 使用Troponin診斷
- 重心轉移到早期檢測
- 以健康組群參考值之第99百分位數為診斷切點

MI定義：

- 急性或發展中MI定義：
 - (1) 心肌壞死的生化指標典型的上升和逐漸下降(**Troponin**)或更快速的上升和下降(**CK-MB**)與下列中的至少一個：
 - (a) 缺血症狀;
 - (b) 心電圖病理性Q波的發展;
 - (c) 心電圖改變 (ST段抬高或壓低);或
 - (d) 冠狀動脈干預 (例如, 冠狀動脈血管成形術)。
 - (2) 急性MI病理的改變。

以健康族群第 99 百分位數作為診斷心肌梗塞和心臟受損的建議值(Upper Limit of Normal)



歷次MI重新定義與Cardiac Troponin之應用

2000

2007



- 支持ESC/ ACC2000指南
- 提交cTn上升/下降為必要的診斷
- 以健康參考族群 cTn 第 99 百分位數作為診斷心肌梗塞和心臟受損的建議值(Upper Limit of Normal)，此數值之變異係數(CV 值)應小於 10%。

MI定義：

● 急性MI定義：

- (1) 至少偵測到一次的心臟生物標誌物（**優選cTn**）上升和/或下降**高於參考上限（URL）**（第99百分位）與下列至少一個心肌缺血證據一起：
 - (a) 缺血症狀；
 - (b) 心電圖改變指示有新的心肌缺血；
 - (c) 心電圖病理性Q波的發展；
 - (d) 影像證據有新心肌受損或新室壁運動異常
 - (e) 血管攝影或解剖發現冠狀動脈內血栓
- (2)
- (3)

歷次MI重新定義與Cardiac Troponin之應用

2000



2007



2012



- 整合新知識
- 將MI區分5種類型，定義每種類型cTn切點。
- 以高敏感檢測評估cTn上升或下降的變化。

表一：心肌梗塞的定義



1. 心肌生化標記的升高及(或)降低，最好以cTn值作為依據。

* cTn值至少有一次高於URL的99百分位值，而且下列五項要件中，至少合乎一項：

- (1) 心肌缺氧的症狀；
- (2) 心電圖出現顯著的ST-T波段之變化，或新出現的LBBB；
- (3) 心電圖出現病理性的Q波(pathological Q waves)；
- (4) 影像檢查證實：新損失的活性心肌，或新出現的局部心室壁活動異常；
- (5) 經由血管攝影或解剖確認有冠狀動脈內血栓。

2. 心臟死亡：

同時合併出現心肌缺氧的症狀，或心電圖出現新的缺氧變化，或新的LBBB。但在尚未抽血檢驗心肌生化標記，或心肌生化標記還未上升之前，就已發生死亡。

3. 與PCI有關的心肌梗塞：

如果病人原先cTn值正常，術後48小時內，*cTn值大於5倍的URL之99百分位值；如果病人原先cTn值已經升高且穩定，或正下降中，術後值上升超過原先的20%。此外，還包括以下四項之一：

- 心肌缺氧的症狀；
- 心電圖出現新的缺氧變化；
- 血管攝影顯示與實施PCI過程中的併發症相關；
- 影像檢查證實：新損失的活性心肌，或新出現的局部心室壁活動異常。

4. 與支架血栓(Stent thrombosis)有關的心肌梗塞：

出現心肌缺氧的症狀，及*心肌生化標記升高或降低，且至少一值大於URL之99百分位值，後經由冠狀動脈攝影或解剖證實。

5. 與冠狀動脈繞道手術(CABG)有關的心肌梗塞：

如果病人原先cTn值正常，術後48小時內，*cTn值大於10倍的URL之99百分位值。此外，還包括以下三項之一：

- (1) 心電圖出現病理性的Q波或新的LBBB；
- (2) 血管攝影證實新移植的血管或原先血管發生新的血栓；
- (3) 影像檢查證實：新損失的活性心肌，或新出現的局部心室壁活動異常。

• 先前的心肌梗塞(prior myocardial infarction)：合乎以下三要件之一：

- (1) 心電圖出現病理性的Q波：在沒有非缺氧原因之下，無論有無症狀與否；
- (2) 影像檢查證實，在沒有非缺氧原因之下，損失活性心肌的部位變薄，而且無法活動收縮；

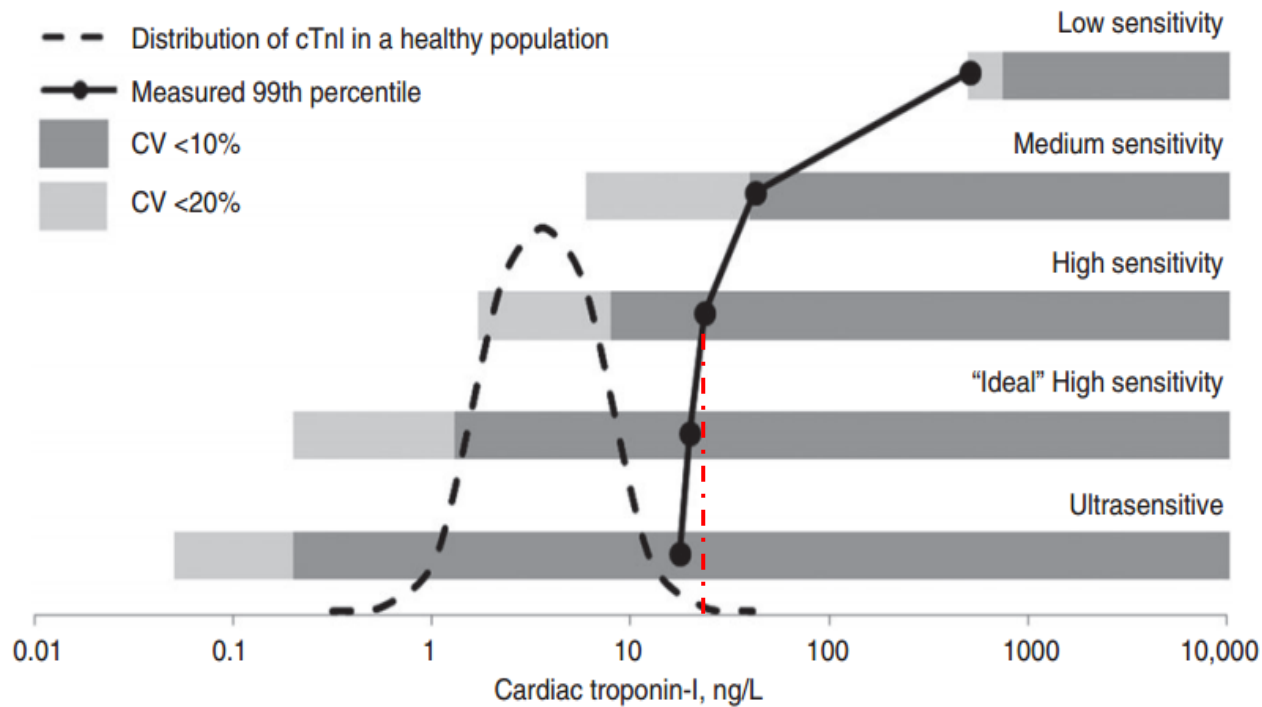


Figure 2 Sensitivity of cardiac troponin assays.

Schematic representation of the effect of increasing cTnI assay sensitivity relative to a healthy population and the measured 99th percentile for each assay along with 10% and 20% CV limits [Modified from [49)].

Table 1 Analytical characteristics of cTn assays.

Company/platform(s)/assay	LOD, ng/L	99th percentile, ng/L	%CV at 99th percentile	Epitopes recognized by antibodies used in the assay
Abbott Architect TnI	9	28	14.0	C 87–91, 24–40; D: 41–49
Abbott Architect hs-cTnI	1.1–1.9	19.3	4.0–6.0	C: 24–40; D: 41–49
Abbott AxSYM ADV TnI	20	40	14.0	C 87–91, 41–49; D 24–40
Abbott i-STAT TnI	20	80	16.5	C: 41–49, 88–91; D: 28–39, 62–78
Alere Triage Cardio 3 TnI	2	22	17.0	C: 27–39; D: 83–93, 190–196
Alere Triage SOB TnI	50	NAD	NA	C: NA; D: 27–40
Beckman Coulter Access Accu-TnI	10	40	14.0	C: 41–49; D: 24–40
Beckman Coulter Access hs-cTnI	2.0	8.6	10.0	C: 41–49; D: 24–40
bioMerieux Vidas Ultra TnI	10	10	27.7	C: 41–49, 22–29; D: 87–91, 7B9
Mitsubishi PATHFAST TnI	8	29	5.0	C: 41–49; D: 71–116, 163–209
Nanosphere VeriSens hs-cTnI	0.2	2.8	9.5	C: 136–147; D: 49–52, 70–73, 88, 169
Ortho VITROS Troponin I ES	12	34	10.0	C: 24–40, 41–49; D: 87–91
Quanterix SiMoA TnI	0.01	NA	NA	C: 24–40; D: 86–90
Radiometer AQT90 FLEX TnI	9	23	17.7	C: 41–49, 190–196; D: 137–149
Radiometer AQT90 FLEX TnT	8	17	15.2	C: 125–131; D: 136–147
Response Biomedical RAMP TnI	30	NAD	18.5 at 50	C: 85–92; D: 26–38
Roche Cardiac Reader cTnT	30	NAD	NA	C: 125–131; D: 136–147
Roche Cobas h 232 TnT	50	NAD	NA	C: 125–131; D: 136–147
Roche Elecsys TnT 4th generation	10	NAD	NA	C: 125–131; D: 136–147
Roche Elecsys hsTnT	5	14	8.0	C: 125–131; D: 136–147
Roche Elecsys TnI	160	160	10.0	C: 87–91, 190–196; D: 23–29, 27–43
Siemens ADVIA Centaur TnI-Ultra	6	40	8.8	C: 41–49, 87–91; D: 27–40
Siemens Dimension VISTA CTNI	15	45	10.0	C: 27–32; D: 41–56
Siemens Dimension® EXL™ TNI	10	56	10.0	C: 27–32; D: 41–56
Siemens Dimension® RxL CTNI	40	70	20	C: 27–32; D: 41–56
Siemens IMMULITE® 1000 TnI	100	190	11	C: 87–91; D: 27–40
Siemens IMMULITE® 1000 Turbo TnI	150	300	14	C: 87–91; D: 27–40
Siemens IMMULITE® 2000 XPI TnI	200	290	10.3	C: 87–91; D: 27–40
Siemens IMMULITE® 2500 STAT TnI	100	200	NA	C: 87–91; D: 27–40
Siemens IMMULITE®1000 Turbo TnI	150	NA	NA	C: 87–91; D: 27–40
Siemens Stratus® CS cTnI	30	70	10.0	C: 27–32; D: 41–56
Singulex Erenna hs-cTnI	0.09	10.1	9.0	C: 41–49; D: 27–41
Tosoh ST AIA-PACK TnI	60	60	8.5	C: 41–49; D: 87–91

low-level elevations

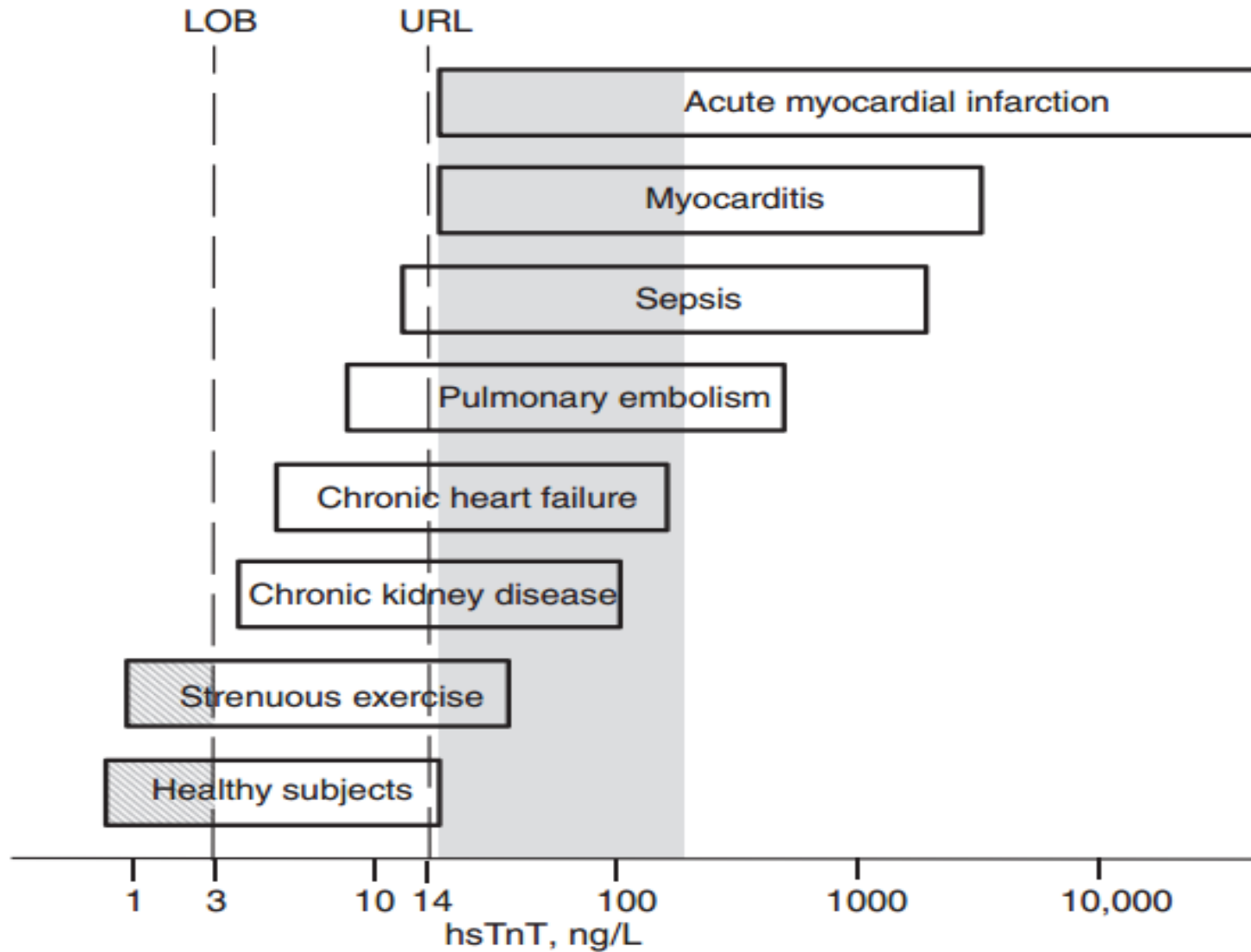


Figure 3 Typical cTnT concentrations for selected cardiac and non-cardiac conditions.

心肌受傷引起cTn升高的原因

原發性的心肌缺氧

斑塊破裂

冠狀動脈內的血栓

血流供需失衡引起的心肌缺氧

心搏過速/ 過慢之心律不整

主動脈剝離或嚴重之主動脈瓣疾病

肥厚性心肌症

休克：心因性、敗血性、低容積

嚴重呼吸衰竭

嚴重貧血

高血壓(或合併LVH)

冠狀動脈痙攣

冠狀動脈栓塞或血管炎

無顯著CAD之冠狀動脈內皮功能異常

非心肌缺氧引起之受傷

心臟挫傷，或外傷，包括手術、電燒、

心律激搏，去顫電擊

多重因素引起之心肌缺氧

心衰竭

壓力性心肌症

MI定義：

● 急性MI定義：

- (1) 至少偵測到一次的心臟生物標誌物（**優選cTn**）上升和/或下降**高於參考上限（URL）（第99百分位）**與下列至少一個心肌缺血證據一起：
- (a) 缺血症狀；
 - (b) 心電圖改變指示有新的心肌缺血；
 - (c) 心電圖病理性Q波的發展；
 - (d) 影像證據有新心肌受損或新室壁運動異常
 - (e) 血管攝影或解剖發現冠狀動脈內血栓

歐洲心臟學會頒布了最新NSTEMI處置指引(2011年)

急性胸痛病人到院後處置的規則，其中針對**Biomarkers**檢測重點：

1. 使用**HS-Troponin**，並以**99百分位數**排除(Rule Out)非心因性急性胸痛。
2. 藉由**連續測試**HS-Troponin結果來診斷病人是否為NSTEMI，第二次檢測時間縮短成**3小時**。以兩次測試結果之變化差距(**Δ Change**)來做為診斷之依據。

檢體號碼：	R01201	申請日期：	2015-02-11 12:08	SP DT :	2015-02-11 12:08	STAT/Urgent	
病例編號：	11 0	性 別：	女	生日：	1929-	年齡：	85Y
病患姓名：	黃	病 房：		病例編號-2：	F2 821		
來 源：	急診	醫 師：	徐 勇				

Cumulative Result

檢驗項目	參考值	單位	15-02-11 12:08	15-02-11 06:18	15-02-11 03:00	15-02-11 00:39
<input checked="" type="checkbox"/> PTROPI						
<input type="checkbox"/> TROPI	< 0.056	ng/mL	0.383	0.270	0.201	0.132
<input type="checkbox"/> TROPII	< 0.07	ng/mL	TNM	TNM	TNM	TNM
<input type="checkbox"/> CKMB	< 3.6	ng/mL	6.2	6.4	4.9	

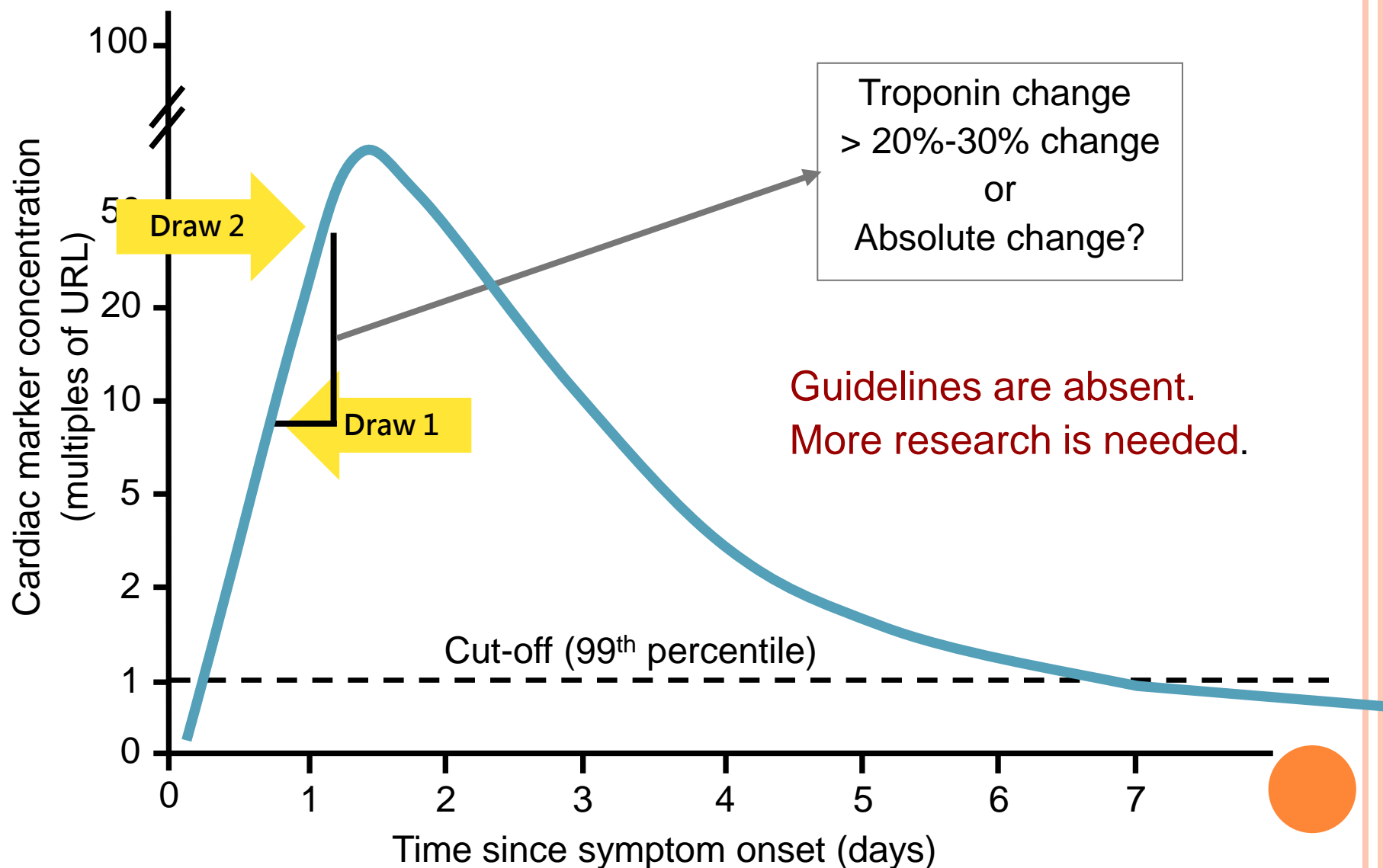
CARDIAC TROPONIN 測試的時機



- 以往建議，通常包括0小時，6-9及12-24小時。
- 以高敏感cTn檢測，目前的指導方針建議抽血時機為0小時，3小時，6 - 9小時。



於指定時間內觀察cTn濃度動態變化(delta)有利於區分心肌損傷原因。



Lead Author Year (Ref. #)	Assay	Delta Criteria	Performance	Proportion (%) MIs Missed Using Δ Criterion*	Notes
Apple 2009 (9), n = 381	cTnI (VITROS ES, from 81% Ortho-Clinical diagnostics) decline from	Baseline and 6 h: Relative $\Delta >30\%$	Sensitivity 75.0% Specificity 90.6% PPV 55.7% NPV 95.8%	25%	Δ criterion improved specificity to 91% with in sensitivity 94% to 75%.
Keller 2011 (5), n = 1,818 (1,260 serial)	hsTnI (Abbott Diagnostics)	Baseline and 3 h: Relative $\Delta \geq 250\%$, and relative $\Delta \geq 20\%$, (Various other relative Δ criteria were also examined)	Δ Criterion (250%): Sensitivity 32.6% Specificity 99.6% PPV 95.8% NPV 83.7% Δ Criterion (20%): Sensitivity 60.3% Specificity 96.8% PPV 84.6% NPV 89.4%	Δ Criterion (250%): 67% Δ Criterion (20%): 40%	A high relative Δ criterion improved PPV from 75.1% to 95.8% at expense of sensitivity.
Reichlin 2011 (3), 836 (590 serial)	hsTnT (Roche) and cTnI (TnI-Ultra, Siemens)	Baseline and 2 h: Absolute Δ hs-cTnT: 7 ng/l cTnI: 20 ng/l	hs-cTnT Sensitivity 89% Specificity 93% PPV 64% NPV 98% TnI-Ultra Sensitivity 93% Specificity 91% PPV 58% NPV 99%	hs-cTnT: 10% TnI-Ultra: 7%	Absolute Δ had higher n = diagnostic accuracy compared to relative Δ .
Eggers 2011 (7), n = 454	cTnI (Stratus CS, Siemens)	Baseline with ≤ 24 h: Relative $\Delta 20\%$	Sensitivity 95% Specificity 92% PPV 85% NPV 98%	5%	
Mueller 2012 (4), n = 784	hsTnT (Roche)	Baseline and ≤ 6 h: Absolute $\Delta 9.2$ ng/l Relative $\Delta 20\%$	Absolute Δ Sensitivity 89.7% Specificity 74.8% PPV 48.7% NPV 96.5% Relative Δ (20%) Sensitivity 75.2% Specificity 58.1% PPV 32.4% NPV 89.8%	Absolute Δ : 10% Relative Δ : 25%	Optimized absolute Δ appeared superior to optimized relative Δ . Optimized relative criterion was 40% Δ .
Cullen 2013 (6), n = 874	cTnI (AccuTnI, Beckman)	Baseline and 2 h: Absolute $\Delta 30$ ng/l	Sensitivity 77.1% Specificity 95.8% PPV 61.4% NPV 98.0%	23%	Absolute Δ had higher diagnostic accuracy compared to relative Δ .
Bjurman 2013 (8), n = 1,178	hsTnT (Roche)	Baseline and 6 h: Relative $\Delta 20\%$ Absolute $\Delta 9$ ng/l	NA	Relative Δ : 26% Absolute Δ : 12%	



~重要~

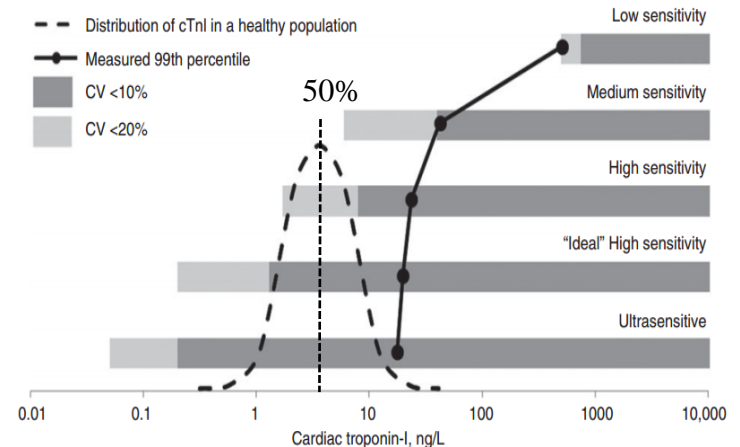
報告的時效



Summary

■ 臨床單位對於使用cTn檢測之要求

- 以健康組群參考值之第99百分位數為診斷切點(URL)
- 於URL值範圍變異係數(CV %)應小於 10% , 且LOD最好能涵蓋到50%正常範圍。
- 以高敏感檢測評估cTn上升或下降的變化。
- 縮短報告時效。



■ 重要的臨床概念

- 臨床醫生必須了解本身實驗室所使用的cTn分析能力及極限。
(如不要使用URL值CV > 20% , 會有誤判的風險)
- 檢體不良及干擾可能會導致假陽性和假陰性結果。
- 臨床必須了解不同的cTnI分析方法之間目前缺乏標準化及一致性。(無法比較)

Assay interferences

- False positive and negative test results are rare but may occur in all immunoassays .

- Heterophilic antibodies

1. 模仿cTn與detection antibodies結合

- Human auto-antibodies

2. 阻礙detection antibodies與cTn結合

- Icteric samples

- Lipaemic samples

- Haemolysed samples



Summary

□ 關於連續觀察cTn濃度動態變化(delta)

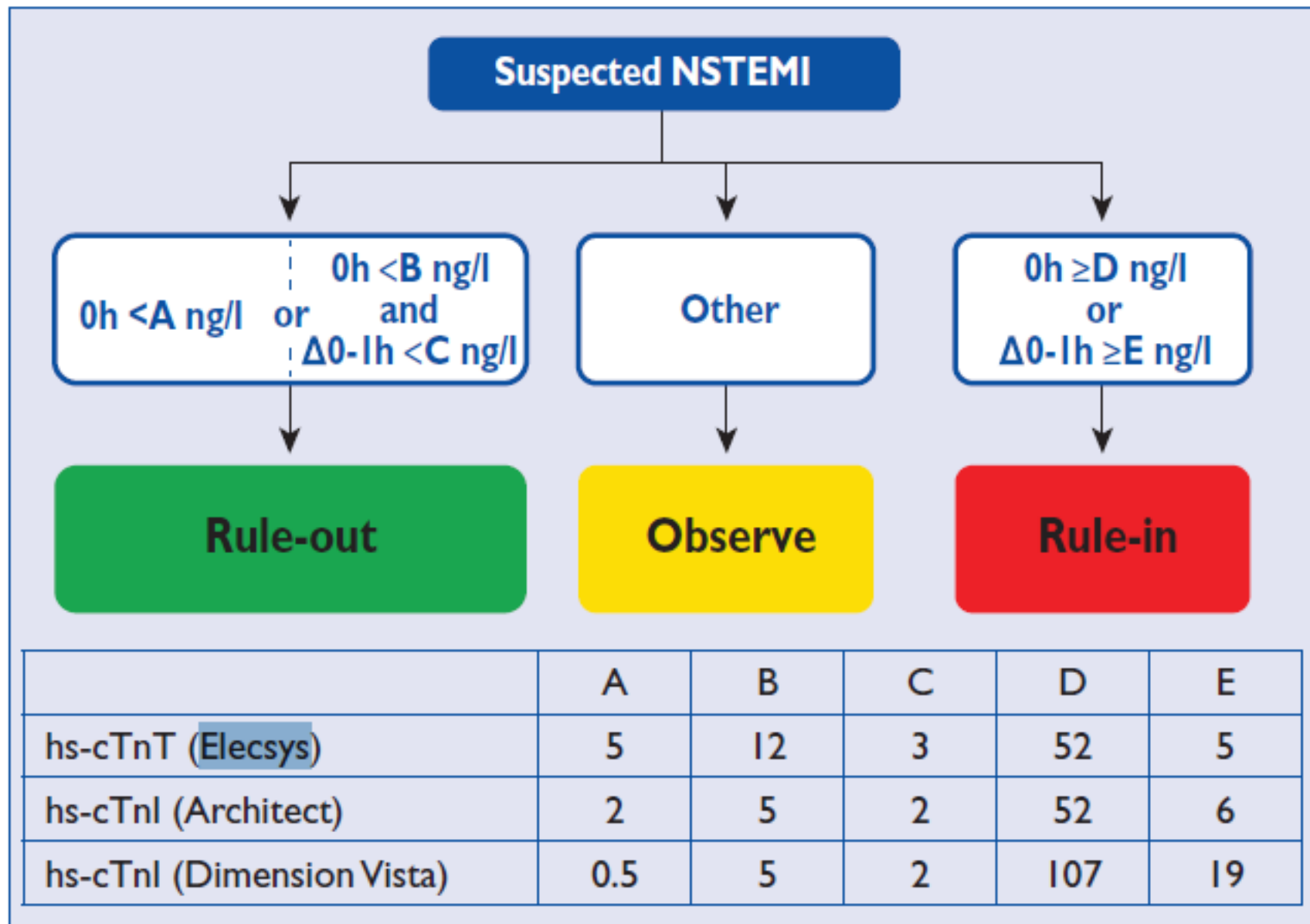
因為:

1. 不同單獨(廠牌) 檢測；
2. 每次不同測量時間之間格；
3. 和cTn濃度升高的範圍(大或小的MI)

無法訂定(推薦)出具體Delta threshold，需再進行更多的研究。

□ 雖然較大的cTn 的絕對值變化及相關性變化(%)可提供更高更好的陽性預測值，但最低以**20%**的變化是一個合理的標準($\Delta 20\%$)。





~ 謝謝聆聽 ~

