

综述

高敏心肌肌钙蛋白 T 在新生儿疾病中的临床应用进展

李铁耕 综述

(首都儿科研究所附属儿童医院新生儿内科, 北京 200010)

[摘要] 目的 高敏心肌肌钙蛋白 T (hs-cTnT) 近些年已成为在成人中公认有效的心肌损伤标记物, 可以诊断急性心肌损伤, 并对心血管不良事件有良好的预测作用; 是诊断成人急性心肌梗死的金标准。新生儿是一个特殊群体, 其在围生期各种生理过程变化, 导致很多实验室检测指标并不能像成人那样, 有较好的临床应用价值。例如迄今为止还没有一个比较合适的心脏血清生物标记物能够反映新生儿心肌损伤的真实情况。近些年国内外对于 hs-cTnT 在新生儿领域中的应用价值的探讨有了新的突破。为了能够全面了解 hs-cTnT 在新生儿疾病中的作用, 该文对 hs-cTnT 的生物学、生理学特性及其在新生儿领域中的应用进展等进行综述。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(9): 936-941]

[关键词] 高敏心肌肌钙蛋白 T; 心肌损伤; 新生儿

A review on the clinical application of high-sensitivity cardiac troponin T in neonatal diseases

LI Tie-Geng. Department of Neonatal Medicine, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 200010, China (Email: litiegeng71@163.com)

Abstract: In recent years, high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) has been recognized as an effective marker for myocardial injury in adults and can be used to diagnose acute myocardial injury and predict major adverse cardiovascular events. It is the gold standard for the diagnosis of acute myocardial infarction in adults. Neonates are a special group, and due to the changes of various physiological processes during the perinatal period, many laboratory markers used in adults may have a low clinical value in neonates. So far, for example, there is still no suitable cardiac serum biomarker that can reflect the true condition of neonatal myocardial injury. In recent years, new breakthroughs have been made in the application of hs-cTnT in the field of neonates. In order to fully understand the role of hs-cTnT in neonatal diseases, this article reviews the research advances in the biological and physiological features of hs-cTnT and its application in neonates.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(9): 936-941]

Key words: High-sensitivity cardiac troponin T; Myocardial injury; Neonate

近十年来, 心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 作为心肌损伤标记物被认为是诊断急性心肌梗死 (AMI) 的金标准。随着检测技术的不断提高, 高敏心肌肌钙蛋白 T (high-sensitivity cardiac troponin T, hs-cTnT) 检测在成人心肌损伤的诊断中占主导地位, 美国于 2017 年首次批准了 hs-cTnT 检测的使用。学者们发现血清 hs-cTnT 水平升高不仅见于明确的心肌坏死, 而且还可见于无坏死或

者可逆性心肌损伤, 对心肌损伤类疾病的发生和预后有一定的评估和预测作用^[1-3]。新生儿是一个特殊群体, 在围生期各种生理过程变化导致很多检验指标并不能像成人那样被较好地利用。为了进一步探索 hs-cTnT 在新生儿疾病中的应用价值, 本文对肌钙蛋白的生物学特性、生理学机制、作为心肌损伤生物标志物在新生儿疾病中的临床应用进行综述。

[收稿日期] 2019-04-03; [接受日期] 2019-07-24

[作者简介] 李铁耕, 女, 硕士, 主任医师。Email: litiegeng71@163.com。

1 cTn 及其生物学特性

1.1 概述

随着对横纹肌收缩机制的深入研究,1965年学者 Ebashi 和 Kodama 发现了 cTn^[4]。1973年 Greaser 等^[5]对肌钙蛋白不同亚基的生理作用进行阐述,继而带来 cTn 分析技术并在临床上广泛应用。2007年以来 cTn 检测成为诊断 AMI 的金标准,而不再推荐使用肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) 进行诊断。基于 cTn 的释放动力学,在一定时间、动态监测 cTn 水平变化在诊断 AMI 中至关重要^[6-7]。

1.2 cTn 生物学特性

Greaser 等^[5]于1973年里程碑式的研究介绍了肌钙蛋白亚基的命名并沿用至今。他们发现兔子的肌钙蛋白有4个主要片段。通过重组实验发现正常肌钙蛋白活性部分为2、3、4片段:片段2(24 kDa)是当 Ca²⁺ 缺乏时,抑制 Mg²⁺ 依赖的肌动蛋白 ATP 酶的活性,因此命名为 TnI;片段3(37 kDa)与原肌球蛋白结合,因此命名为 TnT, TnT 是原肌球蛋白(位于细肌丝上)和肌钙蛋白复合物之间的连接装置;片段4(20 kDa)是 Ca²⁺ 结合单元,因此被命名为 TnC, TnC 调节细丝的活化。

1.3 cTn 的特殊性

任何用于检测心脏病理损伤的生物标志物都需具有高特异性和敏感性。TnI 和 TnT 作为肌钙蛋白的亚单位分别有心脏(cTnI/cTnT)和骨骼肌(sTnI/sTnT)亚型;但是没有发现 TnC 的心脏亚型,而慢收缩骨骼肌 TnC 亚型(slow-twitch skeletal muscle TnC, ssTnC)同时存在于心肌和骨骼肌中。为了避免混淆,文献中经常将心肌中的 ssTnC 称为 cTnC,其实两者无本质区别。在健康、发育完全的心脏中,cTnI、cTnT 与 c/ssTnC 联合表达。某些 TnI 和 TnT 亚型的表达受发育调控,他们的表达水平在生后被下调,通常称其为“胎儿型亚型”。这些胎儿型亚型在某些病理条件下可在出生后重新表达^[4,8]。

在胚胎和胎儿发育过程中,慢收缩骨骼肌 TnI 亚型(slow-twitch skeletal muscle TnI, ssTnI)替代 cTnI 只在心脏中表达。随着胎儿型亚型表达下调,在出生后8~9个月转化为 cTnI。而 cTnT 的情况更为复杂。cTnT 的独特之处在于其4种不同亚型是通过选择性剪接产生的(cTnT 1~4),其中 cTnT3

是正常成人心脏的主要亚型,衰竭心脏中 cTnT2 表达明显高于 cTnT3。cTnT 检测的是所有 cTnT 亚型,并不能反映对于心衰结果的判断。另外,患病骨骼肌已被证明在极少数情况下可重新表达胎儿型 TnT,从而导致假阳性^[4,8]。

正常的心功能依赖于3个肌钙蛋白亚单位的表达。这是由活体小鼠基因敲除模型的例子来证明的^[4]。敲除小鼠胚胎中的 cTnT 基因可导致肌节解体和早期胚胎死亡;敲除小鼠胚胎中的 cTnI 基因在产后15d内对健康没有影响,归因于 ssTnI 补偿了 cTnI 的缺失。随着 ssTnI 表达的下调,小鼠在第18天死于 TnI 缺乏性急性心力衰竭。没有关于 cTnC 基因敲除的文献报道(推测它的敲除将是致命性的)。

2 血清 cTn 检测

cTn 检测氨基酸序列的差异使得 cTnI/cTnT 的定量检测成为可能。大多数是基于夹层原理的非竞争性酶联免疫吸附法(ELISA),利用抗体的高特异性和亲和力进行检测。心肌细胞缺血在15 min内死亡,组织学证据显示在46 h内出现坏死。cTn 在缺血后数小时即可在血中被检测到。随着肌纤维的不断溶解,cTn 可以持续升高长达2周,有很长的诊断窗口期。AMI 后 cTnT 主要以自由形式和 T:I:C 三元复合物形式出现在血液中,而 cTnI 主要以 I:C 二元复合物的形式出现;所有形式的肌钙蛋白都可以进行氧化还原修饰,以氧化或还原的形式存在,且不影响检测的准确性^[4,9]。

有关 cTn 释放动力学的研究显示:一般来说,任何蛋白质的释放速度取决于其在细胞内的位置、分子量及局部的血液和淋巴液流动。有学者发现 cTnT 释放谱是双相的^[4,9]。研究者认为 AMI 血清 cTn 的浓度分布可由胞浆池释放导致初始峰值,结构池释放(降解的收缩结构)可使其水平持续升高。而 cTnI 缺乏初期峰值,被认为是单相释放的。有文献指出当心肌细胞损伤而不是坏死时释放的 cTnT 是从胞浆池中释放的^[4,9-10]。

3 cTn 释放的病理生理机制

cTn 是器官特异性的,不是疾病特异性的。

cTnI/cTnT 对心肌损伤的高心肌特异性和临床敏感性是公认的。从广义上讲, cTn 升高有 6 种主要生理机制: 心肌细胞坏死、细胞凋亡、正常心肌细胞周期、蛋白水解降解产物的细胞释放、细胞壁通透性增加、膜泡的形成和释放。

然而, 无论是 cTnI 还是 cTnT 都不仅由于心肌梗死而释放, 它们可以因为缺血、非缺血和心外疾病继发引起心肌损伤而释放。cTn 升高的潜在病理机制包括^[4,9,11-15]: 容量和/或压力超负荷(如急性和慢性心力衰竭、肺栓塞、肺动脉高压)导致左或右心室心肌应变增加, 左或右心室肥厚(如动脉或肺动脉高压、主动脉狭窄), 供需氧量增加而引起的心肌坏死(如房室性快速心律失常、败血症), 冠状动脉灌注减少(高危肺栓塞、脓毒性休克或出血性休克、心动过速和心动过缓), 弥漫性血管内凝血(如败血症), 炎症性浸润引起的心肌坏死(如心肌炎、心包炎), 肾素血管紧张素醛固酮系统激活引起的心肌细胞凋亡增加, 交感神经过度刺激、炎症激活, 以及其他可能的触发因素(如慢性心力衰竭)、cTn 的肾清除减少(如慢性肾病)^[16-17]和胸廓创伤(如心挫伤)等等。国外文献显示急慢性疾病均可引起肌钙蛋白升高^[4,18-22]。cTn 浓度与心血管疾病风险和全因病死率之间关系密切, 循环 cTn 水平越高, 病死率越高^[23-24]。

4 新生儿 hs-cTnT 的参考范围

hs-cTnT 的出现使得一些临床疾病早期发生和预后评估成为可能。hs-cTnT 是预测不良心脏事件预后的有力指标^[13,15,25-28]。美国心脏病学会和欧洲心脏病学会推荐成人测量 cTnT 水平(>99th 解释为心肌局部缺血)来诊断急性冠脉综合征和急性心肌梗死。随着技术的进步, 肌钙蛋白检测的新时代已经开始^[29]。在心肌损伤 2 h 内血中 hs-cTnT 水平即有升高且具有更高敏感性(比常规 cTn 检测敏感 4~10 倍)^[30-31]。然而, 新生儿这一特殊群体即便在心血管状态正常时, 常规的 cTnT/cTnI 浓度也可能处于较高水平^[32]。目前在新生儿疾病领域, 很多数据资料都来源于对 cTnI/cTnT 的研究, 而 hs-cTnT 检测使用甚少。故下边引用资料部分是对 cTnT 的研究。

由于各种原因导致心肌细胞的直接损伤、应力的改变、缺氧损伤及耗氧增加均可使 hs-cTnT 升高。这些同样可以成为解释新生儿时期 cTn 升高的一系列病理生理原因。应该如何正确解释血清 hs-cTnT 水平升高是一个热门话题^[33-34]。到目前为止对于新生儿和婴儿 hs-cTnT 生理浓度和阈值数据的研究较少, 近期国外有报道^[32]: 对 241 例健康新生儿采集脐带血或静脉血标本, 采用电化学发光免疫分析法检测 hs-cTnT 浓度以确定健康新生儿中 hs-cTnT 分布。结果显示: hs-cTnT 的中位浓度为 38.2 ng/L (四分位间距为 31.3~48.0 ng/L); hs-cTnT 参考范围的下限和上限分别为 20.1 ng/L (95%CI: 15.3~21.8 ng/L) 和 83.0 ng/L (95%CI: 74.1~106.9 ng/L); 后者是 97.5th 所达到的水平; hs-cTnT 血浆浓度在 6 个月以内降至成人水平; 该研究证实新生儿和婴幼儿的 hs-cTnT 参考水平高于成人。溶血、年龄等多种心外因素均可影响 hs-cTnT 水平。新生儿经剖腹产与阴道分娩相比 [35.0 (28.5~43.4) ng/L vs. 38.9 (32.6~48.4) ng/L], hs-cTnT 水平差异有统计学意义 ($P=0.0084$), 考虑阴道分娩过程中存在生理压力和短暂缺氧的影响^[32]。有研究健康成人在剧烈运动后 cTnT 水平升高可间接说明阴道分娩婴儿 hs-cTnT 水平偏高的原因^[35]。该研究提出另一个导致健康新生儿 hs-cTnT 浓度升高的原因: 开始自发呼吸使肺动脉阻力降低导致右心室后负荷减少, 在出生后 1 个月内优势由右心室转移到左心室这一生理过程可能导致心肌结构细微变化, 从而可释放少量肌钙蛋白进入循环。另外, 溶血会对 hs-cTnT 测定有负性干扰。据报道 hs-cTnT 浓度显著下降, 可能由于溶血导致诊断试剂盒中使用的 TnT 表位被破坏, 从而影响 hs-cTnT 检测水平。作者提醒在使用这一正常值时应考虑多种心外影响因素。

5 新生儿 hs-cTnT 临床应用

5.1 hs-cTnT 与心肌损伤

新生儿期心肌损伤多见于宫内/外重症感染、心力衰竭、缺血缺氧^[11,36-37]、药物毒性等, hs-cTnT 可以结合临床判断新生儿心肌损伤程度。由于以往没有 hs-cTnT 正常值, 所以一直不能独立作为评价心肌损伤的标志物^[32]。

有文献指出^[20,37]：当围产期窒息缺氧时，hs-cTnT检测优于CK-MB，前者升高见于由于各种原因引起的心肌损伤，而后者并不特异，其升高可以发生在心肌损伤及肾损伤时。Correale等^[38]发现严重窒息婴儿在出生后2~4 h内cTnT水平显著高于I级和II级窒息的健康新生儿。低射血分数<60%的窒息婴儿血清cTnT在12 h、24 h显著高于正常射血分数者。充血性心力衰竭窒息患儿在出生后48 h内血清cTnT浓度明显高于非充血性心力衰竭患儿。死亡的窒息婴儿在出生后48 h内血清cTnT浓度明显高于存活婴儿^[38]。

极低出生体重(ELBW)儿心肌损伤是常见的，而这种损伤是这一弱势群体低血压的主要原因。Cruz等^[20]对27名体重在500~999 g之间的ELBW儿进行研究，发现ELBW儿cTnT水平明显高于健康新生儿和成人^[20,38]；推测胎龄越小，细胞凋亡和cTnT释放率越高，但研究没有数据支持早产儿和血清cTnT浓度之间的直接关系。在ELBW儿心肌细胞膜受损，细胞内蛋白渗漏被认为是导致cTnT浓度升高的唯一机制。

5.2 hs-cTnT与动脉导管未闭

近些年hs-cTnT诊断和评估早产儿动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)领域的研究逐渐增多。有证据表明，具有血流动力学意义的PDA(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)尤其是在舒张压极低的情况下，对冠状动脉血流有负面影响，可能导致心肌缺血，导致hs-cTnT水平升高并高于非hsPDA患儿，且与多项超声心动图参数呈正相关^[39]。虽然hs-cTnT作为hsPDA早期诊断的唯一生物标志物的预测作用有限。但其可能是对hsPDA综合评估的最佳组成部分，该评估包括超声心动图和其他生物标志物如氨基末端B型脑钠肽前体(N terminal-proB-type natriuretic peptide, NT-proBNP)等。Asrani等^[29]研究胎龄<34周或者体重<1500 g新生儿，诊断hsPDA时，hs-cTnT的AUC值为0.718(cutoff值为170 pg/mL)，敏感度和特异度分别为70%和55%；NT-proBNP的AUC值为0.905(cutoff值为3460 pg/mL)，敏感度和特异度分别为88%和72%，显示NT-proBNP对于诊断hsPDA优于hs-cTnT。证实hs-cTnT可以作为hsPDA的辅助诊断指标(图1)。有文献提示：PDA患儿接受布洛芬

或手术结扎治疗48 h，PDA组cTnT水平明显高于自发关闭组；治疗成功后，cTnT水平显著降低；cTnT水平与导管直径、左房-主动脉直径比、降主动脉舒张末期速度显著相关；cTnT水平升高可能反映PDA对心肌的潜在损害^[38]。

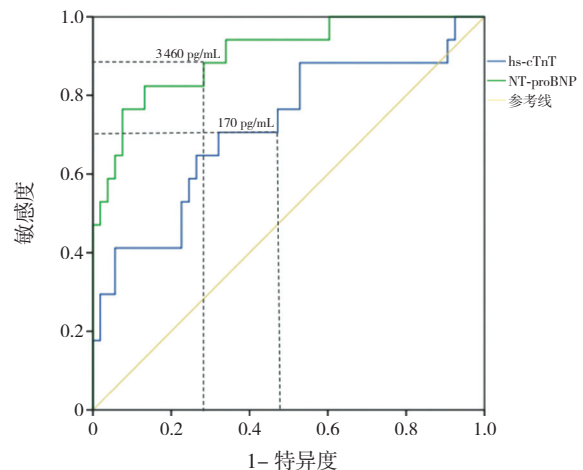


图1 hs-cTnT和NT-proBNP诊断hsPDA的ROC曲线^[29]

5.3 hs-cTnT与新生儿呼吸窘迫综合征

目前hs-cTnT与新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)关系的研究不多，对cTnT研究显示^[38]：新生儿心功能受呼吸窘迫的严重程度及其通气处理的影响。病例组和健康婴儿之间cTnT浓度有显著差异。病例组中合并低血压、或需呼吸支持、或死亡的婴儿，其cTnT水平均高于该组其他婴儿。cTnT水平与新生儿呼吸支持时间呈正相关。故cTnT可以是新生儿心脏和呼吸功能障碍的早期标志物。有证据证明^[20] NRDS早产儿心内膜下缺血是心功能障碍的主要原因，缺血即会导致心肌损伤，这就可以解释NRDS患儿cTnT水平始终较高。

5.4 脐血中的cTn检测

在出生时脐血TnT浓度经常很高，而TnI在出生时大多检测不到。这些心脏调节蛋白来源于新生儿，不受母体水平的影响。脐带cTnI显著升高是缺氧缺血性脑病严重程度和足月婴儿病死率的良好早期预测指标，Türker等^[40]研究cTnI预测缺氧缺血性脑病病死率的ROC值为0.956(标准误为0.028；95%CI：0.9~1.011；P<0.0001)；CK-MB的ROC值为0.847(标准误为0.047；

95%CI: 0.756~0.939; $P=0.001$) ; CK 的 ROC 值为 0.835 (标准误为 0.069; 95%CI: 0.701~0.969; $P=0.001$)。脐血中的 cTnT 水平不受胎龄、出生体重、性别或分娩方式的影响。呼吸窘迫患儿脐血 cTnT 水平明显升高,提示 cTnT 可能是新生儿心肌损伤的有用标志物^[38]。

综上所述,hs-cTnT 在成人预测和评估不良心血管事件中具有较好的临床应用价值。由于新生儿群体的特殊性,hs-cTnT 在新生儿疾病中的应用较局限,临床资料甚少。近期有研究提出新生儿和小婴儿 hs-cTnT 正常值^[32],这是临床工作者的福音,可以作为临床参考。该研究作者也提出应该注意其他影响检测 hs-cTnT 的因素,小心使用其正常值。有研究显示 NT-proBNP 是心衰指标,其水平与 hs-cTnT 并无相关性^[41]。笔者也曾有 368 例新生儿临床数据显示:早期新生儿 hs-cTnT 与 NT-proBNP 无相关性 ($r=-0.04547$, $P=0.4879$),而晚期新生儿两者则有明显的相关性 ($r=0.43617$, $P<0.0001$),说明 hs-cTnT 和 NT-proBNP 在新生儿早期均受到更多围产因素的影响,出生 1 周后它们之间良好的相关性可以为临床提供更多的诊疗依据。hs-cTnT 具有较高的心肌损伤特异性,如果进行动态监测、结合其他生化指标如 NT-proBNP,以及超声心动图结果,相信一定能够更全面了解新生儿心脏功能及受损情况。

[参 考 文 献]

- [1] Julie S, John M, Federica B, et al. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations—a systematic review and meta-analysis[J]. Heart Lung Circ, 2016, 25(3): 217-228.
- [2] Moritz B, Evangelos G, Manuel K, et al. Prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin T compared to riskscores in stable cardiovascular disease[J]. Am J Med, 2017, 130(5): 572-582.
- [3] Beata M, Stephane F, Maxime T, et al. Performance of highly sensitive cardiac troponin T assay to detect ischaemia at PET-CT in low-risk patients with acute coronary syndrome: a prospective observational study[J]. BMJ Open, 2017, 7(7): e014655.
- [4] Park KC, Gaze DC, Collinson PO, et al. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(14): 1708-1718.
- [5] Greaser ML, Gergely J. Purification and properties of the components from troponin[J]. J Biol Chem, 1973, 248(6): 2125-2133.
- [6] Francesco B, Leonarda G, Davide M, et al. Comparison of diagnostic accuracy between three different rules of interpreting high sensitivity troponin T results[J]. Intern Emerg Med, 2012, 7(4): 365-370.
- [7] Li X, Luo R, Jiang R, et al. The prognostic use of serum concentrations of cardiac troponin-I, CK-MB and myoglobin in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Heart Lung, 2014, 43(3): 219-224.
- [8] Fred S, Yader S, Allan S, et al. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care[J]. Clin Chem, 2017, 63(1): 73-81.
- [9] Kozinski M, Krintus M, Kubica J, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays: from improved analytical performance to enhanced risk stratification[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017, 54(3): 143-172.
- [10] Sayadnik M, Shafiee A, Jenab Y, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T elevation in patients with acute paroxysmal supraventricular tachycardia and ischemic heart disease[J]. Tex Heart Inst J, 2017, 44(5): 306-311.
- [11] Bergenzaun L, Ohlin H, Gudmundsson P, et al. High-sensitive cardiac troponin T is superior to echocardiography in predicting 1-year mortality in patients with SIRS and shock in intensive care[J]. BMC Anesthesiol, 2012, 12: 25.
- [12] Völkers M, Rohde D, Zelniker T, et al. High-sensitive troponin T increase after exercise in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. BMC Pulm Med, 2013, 13: 28.
- [13] McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and risk of hypertension[J]. Circulation, 2015, 132(9): 825-833.
- [14] Sun L, Ji Y, Wang Y, et al. High-sensitive cardiac troponin T: a biomarker of left-ventricular diastolic dysfunction in hemodialysis patients[J]. J Nephrol, 2018, 31(6): 967-973.
- [15] Iqbal N, Wentworth B, Choudhary R, et al. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2012, 2(2): 147-164.
- [16] Buiten MS, de Bie MK, Rotmans JJ, et al. Serum cardiac troponin-I is superior to troponin-T as a marker for left ventricular dysfunction in clinically stable patients with end-stage renal disease[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0134245.
- [17] Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, et al. High-sensitivity troponin T, NT-proBNP and glomerular filtration rate: a multimarker strategy for risk stratification in chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2019, 277: 166-172.
- [18] Neukamm AM, Høise AD, Hagve TA, et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD[J]. Heart, 2013, 99(6): 382-387.
- [19] Turkmen S, Askin L, Uzel KE, et al. Association of high-sensitivity troponin T with left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis[J]. J Clin Rheumatol, 2018. doi: 10.1097/RHU.0000000000000951. [Epub ahead of print]
- [20] Cruz MA, Bremmer YA, Porter BO, et al. Cardiac troponin T and cardiac dysfunction in extremely low-birth-weight infants[J]. Pediatr Cardiol, 2006, 27(4): 396-401.
- [21] Valo M, Wons A, Moeller A, et al. Markers of myocardial ischemia in patients with obstructive sleep apnea and coronary artery disease[J]. Pulm Med, 2015, 2015: 621450.
- [22] Sandoval Y, Jaffe AS. Using high-sensitivity cardiac troponin T

- for acute cardiac care[J]. *Am J Med*, 2017, 130(12): 1358-1365. e1.
- [23] van der Linden N, Klinkenberg LJ, Bekers O, et al. Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(52): e5703.
- [24] Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: an individual patient data meta-analysis[J]. *Circulation*, 2018, 137(3): 286-297.
- [25] Hoff J, Wehner W, Nambi V. Troponin in cardiovascular disease prevention: updates and future direction[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(3): 12.
- [26] Kopec M, Duma A, Helwani MA, et al. Improving prediction of postoperative myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T and NT-proBNP[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(2): 398-405.
- [27] 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.
- [28] Alquézar-Arbé A, Sionis A, Ordoñez-Llanos J, et al. Cardiac troponins: 25 years on the stage and still improving their clinical value[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54(7-8): 551-571.
- [29] Asrani P, Aly AM, Jiwani AK, et al. High-sensitivity troponin T in preterm infants with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus[J]. *J Perinatol*, 2018, 38(11): 1483-1489.
- [30] Sherwood MW, Kristin Newby L. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(1): e000403.
- [31] Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz É, Charpentier S, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays: answers to frequently asked questions[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108(2): 132-149.
- [32] Jehlicka P, Huml M, Rajdl D, et al. How to interpret elevated plasmatic level of high-sensitive troponin T in newborns and infants?[J]. *Physiol Res*, 2018, 67(2): 191-195.
- [33] Neves AL, Henriques-Coelho T, Leite-Moreira A, et al. Cardiac injury biomarkers in paediatric age: are we there yet?[J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(6): 771-781.
- [34] Sandoval Y, Smith SW, Apple FS, et al. Present and future of cardiac troponin in clinical practice: a paradigm shift to high-sensitivity assays[J]. *Am J Med*, 2016, 129(4): 354-365.
- [35] Keselman B, Vergara M, Nyberg S, et al. A randomized cross-over study of the acute effects of running 5 km on glucose, insulin, metabolic rate, cortisol and troponin T[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179401.
- [36] Wang J, Ji W, Xu Z, et al. Clinical significance of plasma levels of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with sepsis[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1): 154-156.
- [37] Sadoh WE, Eregie CO, Nwaneri DU, et al. The diagnostic value of both troponin T and creatinine kinase isoenzyme (CK-MB) in detecting combined renal and myocardial injuries in asphyxiated infants[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91338.
- [38] Correale M, Nunno L, Ieva R, et al. Troponin in newborns and pediatric patients[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2009, 7(4): 270-278.
- [39] Kluckow M, Lemmers P. Hemodynamic assessment of the patent ductus arteriosus: beyond ultrasound[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(4): 239-244.
- [40] Türker G, Babaoğlu K, Gökalep AS, et al. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia[J]. *Biol Neonate*, 2004, 86(2): 131-137.
- [41] Neukamm A, Einvik G, Didrik Høiseith A, et al. The prognostic value of measurement of high-sensitive cardiac troponin T for mortality in a cohort of stable chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1): 164.

(本文编辑: 万静)