

一例儿童肌钙蛋白 I 假性增高的分析及处理

赵飞 梁珍

成都中医药大学附属医院德阳医院（德阳市中西医结合医院） 四川德阳 618000

摘要：儿童心肌炎较为常见，病毒感染是导致儿童心肌炎的常见因素，在新冠病毒疫情后，由呼吸道感染诱发的儿童病毒性心肌炎越来越普遍，及时发现及预防心肌炎的发生，在临床诊疗过程十分重要。目前肌钙蛋白 I (cTnI) 是反应心肌损伤非常重要的指标，其值对临床医生诊断心肌炎尤为关键。本文通过回顾性分析我院发生的一例儿童肌钙蛋白 I 假性增高的案例，从而增加临床医生对儿童心肌炎的认识，同是也提高临床医生对临床检验指标的辩证性的分析。

关键词：急性呼吸道感染；心肌炎；肌钙蛋白 I；自身抗体

在新冠病毒疫情后，由呼吸道感染诱发的儿童病毒性心肌炎越来越普遍，在临床儿童呼吸道感染治疗中，预防及尽早发现心肌炎，对患儿临床治疗尤为重要。肌钙蛋白 I (cTnI) 是一种特异性较高的心肌细胞损伤标志物，它的升高通常意味着心肌细胞受损，临床常将其用于诊断和监测心肌损伤的程度和恢复情况 [1, 2]。检测 cTnI 的方法有多种，其中化学发光免疫分析法因其高特异度、高灵敏度、高准确性、高稳定性而被广泛使用 [3]。然而由于该法检测特性的约束，一些干扰因素可影响检测结果 [4-6]。本文就微粒子化学发光法检测 cTnI 结果因受自身抗体干扰出现假性增高的情况结合相关文献进行回顾性分析，以提高临床工作者对此种情况的认识及解决水平。

1 病历摘要

1.1 一般资料

患者，女，5岁，低热，伴阵性咳嗽，喉间有痰，无明显乏力及思睡，无气促，无畏寒、寒战等表现。相关检查：
(1) 体格检查：体温 36.6℃，脉搏 138 次/分，呼吸 24 次/分，神志清楚，口唇无紫绀，咽部充血，扁桃体 I° 肿大。颈软，颈静脉不显露，甲状腺无肿大。双肺呼吸音粗，双肺闻及散在痰鸣音。心脏各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平软无压痛、无反跳痛、无肌紧张、肝脏肋下未触及，剑突下未触及，脾脏肋下未触及，Murphy 征阴性，麦氏点无压痛，腹部移动性浊音阴性，双肾区无叩痛。双下肢无水肿。
(2) 实验室检查：C 反应蛋白 <5mg/L，血常规：白细胞数目 $2.21 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 16.9%，淋巴细胞百分比 75.5%，嗜酸性粒细胞百分比 0.3%，中性粒细胞数

目 $0.37 \times 10^9/L$ ，嗜酸性粒细胞数目 $0.01 \times 10^9/L$ ，血小板数目： $93 \times 10^9/L$ ，血小板压积 0.088%；肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 结果为 1.29ng/mL (参考范围 <4.97 ng/mL)，肌红蛋白 (MYO) 结果为 6.95 ng/mL (参考范围 <65.00 ng/mL)，肌钙蛋白 I (cTnI) 结果为 1336.01 ng/L (参考范围 <40 ng/L)，cTnI 结果已超过本院制定的危急值 (≥ 500 ng/L)；(3) 心电图检查：未见明显异常。入院诊断：急性支气管炎。

1.2 病例分析

患者因急性支气管炎就诊，心率正常，心电图正常，心肌损伤标志物 CK-MB 及 MYO 均正常，不符合心肌炎、早期心肌损伤的诊断，但其 cTnI 大幅度升高，并且达到我院制定的危急值。对这异常现象进行分析，怀疑 cTnI 检测结果出现了假阳性。

1.3 cTnI 检测异常结果的分析

cTnI 检验结果复检，确认样本无溶血、脂血、黄疸血，自检迈瑞全自动化学发光免疫分析仪 CL-6000i 状态和室内质控，确认无误后对该样本再次离心，进行复测，复测结果为 1372.29 ng/L，与原结果基本一致。为了验证是否为检测系统的因素，实验室另使用万孚检测系统及相关配套试剂以及罗氏 (免疫金标记法) 对样本的 cTnI 水平进行复测，检测结果均为阴性。鉴于 3 种不同 cTnI 检测系统对于此患者血清样本的 cTnI 检测结果不一致，考虑是否有一种内源性干扰物干扰了 cTnI 的免疫学检测，造成 cTnI 的检测结果异常。

1.4 cTnI 检测干扰分析

对该患者样本使用 HBT 孵育，HBT 为异嗜性抗体阻断剂，可与异嗜性抗体特异性或非特异性结合，从而排除 HA

的干扰。孵育后在迈瑞检测系统中检测 cTnI，结果测值未见明显变化，因此初步排除存在异嗜性抗体干扰；进一步对该样本使用 PEG 沉淀处理，聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）沉淀蛋白是一种沉淀分离方法，是利用盐类或有机溶剂能够破坏蛋白质分子表面的水化层而发生沉淀的原理，PEG 沉淀法是实验室快速、可靠分离单体和大环芳烃的一种有效方法，采用此法可有效去除 IgG 类抗体。处理结束后，再次通过迈瑞系统进行检测，结果发现 cTnI 测值明显降低，表明样本中疑似存在 IgG 类抗体，进而影响检测结果。

表 1 cTnI 回收率

样本预处理	浓度 (ng/mL)	回算浓度	回收率
原倍	1.437	1.44	-
HBT 孵育	1.448	1.45	101%
PEG 沉淀	0.016	0.03	2%

2 讨论

急性呼吸道感染是当前儿童常见疾病，具有进展快、发病迅速等特点，儿童因发育尚未成熟，免疫力和抵抗力较低，为该病的好发人群。病毒是造成呼吸道感染最常见的病原微生物，并且病毒感染容易诱发心肌炎等并发症，及时发现及预防心肌炎的发生十分重要。心肌细胞损伤标志物是临床实验室反应心肌损伤的检测指标，它的值对临床诊断心肌炎十分关键，因此保证检测指标的准确性是临床实验室的首要任务，然而在我院近期的诊疗过程中，发生了一例心肌钙蛋白 I 的假性增高案例。该案例的发生警醒临床医生和检验工作人员，为了更进一步了解心肌炎和心肌细胞损伤标志物，提高医务工作者对其的认识，对其进行如下讨论。

2.1 呼吸道感染

呼吸道感染是儿童最常见的疾病之一，主要由病毒和细菌感染鼻、咽、喉、气管、支气管及肺部引起^[7]。常见的病原包括病毒（如呼吸道合胞病毒、流感病毒、腺病毒等）和细菌（如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等）。此外，肺炎支原体等病原体也不容忽视。其临床表现通常为咳嗽、流涕等，若不及时治疗，可能诱发心肌炎^[8]。

2.2 病毒性心肌炎

儿童病毒性心肌炎（viral myocarditis, VMC）是儿科常见及多发疾病，具有较高发病率及致死率^[9]。该病症的发生主要是因为遭受特定病毒侵袭，如柯萨奇病毒、流感病毒、腺病毒、巨细胞病毒等侵染心肌细胞，进而引发细胞损伤与毁

灭，造成心肌细胞变性、坏死以及间质的炎症反应^[10]。在儿童群体中，病毒性心肌炎的临床表现复杂多变，轻微病例可能仅出现类似流感的症状和轻微胸部不适，但严重病例可能会发生心源性休克或危及生命的心律不齐，乃至突然死亡^[10]。因此，在儿童急性呼吸道感染的临床诊疗过程中，检测心肌标志物，监测心肌细胞情况，对患儿的临床治疗十分重要。

2.3 肌钙蛋白 I

心肌细胞内含有三种肌钙蛋白亚单位：肌钙蛋白 T、肌钙蛋白 I 及肌钙蛋白 C，肌钙蛋白 I 与 T 主要在心脏内专一地合成。多数肌钙蛋白分布于心肌细胞的横纹肌纤维上，而少量则存在于细胞质中，这部分肌钙蛋白的具体功能尚需深入研究^[11]。若心肌细胞因各种因素遭受损害，细胞质内的肌钙蛋白会迅速释放至血液中，作为心肌损害初期诊断的指标^[11]。特别是心肌钙蛋白 I，作为一种高特异性的心肌损伤生物标志，其水平的上升往往指示心肌细胞损伤，是临床上广泛使用的心肌损伤监测指标^[12,13]。

2.4 肌钙蛋白 I 的检测

近年来，随着检验技术的快速发展，cTnI 的测定逐渐由 ELISA 法向 cTnI 的定量分析发展，目前已有多种测定方法，但各方法的测定结果不尽相同，常用的 cTnI 测定法有 ELISA、化学发光、酶联荧光法等；免疫比浊法（胶体金）、免疫比浊法（ELISA）、飞行质谱（TOF/MS）以及生物传感（Biosensor-sensing）方法^[13]。我们所使用的微流控芯片技术^[14]，是一种以 cTnI 和 cTnI 为基础的双位点化学发光免疫测定方法，其基本思想是：将 cTnI 与 cTnI 捕捉的抗体包裹在超顺磁颗粒上，实现 cTnI-cTnI 的特异性识别和吸附，当反应结束时，通过磁场将磁球吸附到磁球上，从而去除游离的杂质。本项目拟以 cTnI 为研究对象，在超顺磁颗粒表面引入含化学发光族标签的 cTnI 测定抗体（待测抗体需与捕捉的抗体有差异），经漂洗后生成 cTnI 捕捉抗体-cTnI-cTnI 测定抗体的结合物，测定发光族引起的化学发光，由标准曲线求出 cTnI 含量^[14]。根据 cTnI 抗体三明治技术的基本理论，cTnI 蛋白在 cTnI 多肽段上的识别与捕捉是必须的，所以 cTnI 与 cTnI 蛋白的亲合力很关键，而且两种抗体之间的相容性也会极大地影响 cTnI 测定结果的准确性^[14]。然而，因人血 cTnI 具有异质性，且各厂家生产的抗体具有一定的特异性，造成了多种 cTnI 测定方法的测定结果差别很大，

且受内源干扰因素的影响^[5]。

目前发现的干扰物主要包括: cTnI 自身抗体、异嗜性抗体、类风湿因子。cTnIAAb (cTnI) 由 BONHER^[16] 等人首先发现, 能与 cTnI 特异的抗体竞争识别 cTnI 的抗原决定基, 造成 cTnI 测定值扭曲, 出现与心脏损害指标不一致的情况。抗原特异性抗原 (HA)(HA)(HA) 是一种多特异性的多肽, 能与多种抗原特异性的抗原特异性结合, 从而影响机体的免疫检测^[16]。其发病率为 0.1%–3%, 与家禽及野生动物暴露、输血、自身免疫性疾病及血透密切相关^[16]。其中人抗鼠抗体, 人抗兔抗体, 人抗羊抗体, 人抗羊抗体, 是一种具有代表性的抗体^[19]。类风湿性关节炎、自身免疫性疾病、慢性炎症等患者的血液和关节滑膜内都会发现类风湿因子 (RF)^[19]。目前已有文献报导 RF 对免疫测定有影响, 其实质是一种以退变 IgG 为目标抗原的自身抗体, 可与已知的抗体 (可被酶标记的) 发生非特异性结合, 从而导致出现的 cTnI 假阳性^[19]。文中所用的干扰物质是一种 IgG 型的抗体, 它可能会与被测的抗体发生特异或不特异的作用, 造成了结果的假阳性^[19]。

2.5 内源性干扰因素的鉴别诊断及解决方案

cTnIAAb、HA 及 RF 等内在因素会对 cTnI 的检测精度产生明显影响, 这给检验工作者和临床医师带来了极大的挑战^[20]。在常规检验过程中, 如果 cTnI 的检测数据与心肌损害的其他血清指标, 例如肌红蛋白、肌酸激酶、肌酸激酶 MB 型和乳酸脱氢酶的检测数据相比出现显著差异, 我们就应高度怀疑内源性自身抗体可能对 cTnI 检测造成了干扰^[20]。此时, 应主动与临床医师沟通, 了解患者的具体临床表现和心脏影像学检查结果, 与 cTnI 的检测数据对照, 共同深入探究造成 cTnI 检测异常的根本原因^[20]。

当怀疑 cTnI 检测过程中出现异常检测结果时, 可通过以下方法进行处理: ①首先应排除分析前因素: 避免样本因溶血、脂血、黄疸等因素对检验结果的影响。保证样本离心的质量, 防止纤维蛋白凝块、凝胶颗粒造成吸样问题, 同时应避免携带污染的发生。②聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 沉淀: PEG 沉淀蛋白是一种沉淀分离方法, 是利用盐类或有机溶剂能够破坏蛋白质分子表面的水化层而发生沉淀的原理。PEG 沉淀法是实验室快速、可靠分离单体和大环芳烃的一种有效方法, 采用此法可去除 IgG 类 RF 的干扰。③β-巯基乙醇 (β-ME): β-ME 通常用于二硫键的还原, 可以作为生物学实验中的抗氧化剂。β-ME 对 IgM 五聚体

有解聚作用, 因而可使用 β-ME 预处理标本, 来排除 IgM 类 RF 对免疫检测的干扰。④HA 阻断剂 (HBT): HBT 利用非特异性和特异性阻断剂与 HA 结合从而达到减少干扰的目的。当患者样本与 HBT 孵育导致结果发生显著变化时, 很可能存在干扰物。⑤不同 cTnI 检测系统的检测抗体和捕获抗体抗原识别位点不同, 自身抗体可以干扰一种或几种 cTnI 检测系统, 但不一定会干扰所有的 cTnI 检测系统, 我们可以采用不同的 cTnI 检测试剂进行复检。⑥补充特殊项目检查: 可以查阅或追加测试 RF、血清蛋白电泳 (SPE)、免疫球蛋白、自身抗体、甲状腺功能等检测项目, 将有助于排查 RF、自身抗体所带来的干扰。⑦加强沟通: 通过与临床、患者密切沟通, 进一步了解患者的既往病史, 家族史, 服用药物、食物和保健品的情况, 动物或疫区接触史, 动物叮咬史等, 对于明确干扰因素来源、寻找去除干扰的方法有极其重要的作用。

3 结语

目前, 由于各种原因导致 cTnI 假性增高的案例常有报道^[20,21], 但对于儿童报道的案例较少, 儿童作为一个特殊的群体, 其心肌损伤的因素较成人更为复杂, 因此在临床诊断和检验过程中, 需更加谨慎对待。当在临床工作中发现异常结果时, 检验科医生应与临床医生及时沟通, 保证结果的准确性, 避免给患者带来不必要的麻烦。

参考文献:

- [1] 吴美玲. 动态心电图及 cTnI、NT-proBNP 对小儿病毒性心肌炎的诊断及预后分析 [J]. 医学理论与实践, 2024,37(07):1184–1187.
- [2] 陈雅娜, 陈名武. 儿童心肌炎标志物研究进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2024,39(03):198–203.
- [3] 刘春燕, 邓朝晖, 宋颖博, 等. 心肌肌钙蛋白 I 检测方法的性能评价 [J]. 临床检验杂志, 2022,40(07):490–494.
- [4] 刘路遥, 袁文涛, 江波, 等. 心肌肌钙蛋白 I 检测结果假阴性病例报道并文献复习 [J]. 检验医学与临床, 2024,21(05):711–714.
- [5] 何成山, 刘洋, 徐正, 等. 内源性因素对抗体夹心免疫法检测血清心肌肌钙蛋白 I 的干扰及解决方案研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2024,39(01):186–191.
- [6] 谷雪妹, 刘路遥, 任书文, 等. 心肌肌钙蛋白 I 自身抗体对心肌肌钙蛋白 I 检测的影响及临床意义 [J]. 标记免疫

分析与临床, 2023,30(04):573-577.

[7] 彭献华, 李冰冰, 李晓琳, 等. 378例儿童呼吸道感染流行病学调查及耐药性分析[J]. 热带医学杂志, 2024,24(07):973-976.

[8] 马琳, 秦睿, 李会丽. 菏泽市儿童呼吸道病毒流行特征及其与心肌损伤的相关性研究[J]. 中外医学研究, 2022,20(21):59-62.

[9] 吴蓉洲. 儿童病毒性心肌炎发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2021,36(05):355-359.

[10] 孙淑娜. 儿童心肌炎病因学及发病机制进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2024,39(03):183-192.

[11] Duque-Ossa L C, Garcia-Ferrera B, Reyes-Retana J A. Troponin I as a Biomarker for Early Detection of Acute Myocardial Infarction[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023,48(5):101067.

[12] 王童, 明秀芬. 高敏心肌肌钙蛋白升高的临床意义[J]. 中国实用医药, 2024,19(04):173-176.

[13] Clerico A, Aimo A, Cantinotti M. High-sensitivity cardiac troponins in pediatric population[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022,60(1):18-32.

[14] 时小淋, 吴美慧. 全自动化学发光微粒子免疫分析法在梅毒螺旋体特异性抗体检测中的应用[J]. 实用检验医师杂志, 2024,16(01):51-53.

[15] 罗立梅, 张彬, 陈刚. 化学发光微粒子免疫分析法检测性激素6项的性能验证[J]. 国际检验医学杂志, 2017,38(09):1214-1216.

[16] Bohner J, von Pape K W, Hannes W, et al. False-negative immunoassay results for cardiac troponin I probably

due to circulating troponin I autoantibodies[J]. *Clin Chem*, 1996,42(12):2046.

[17] Eriksson S, Halenius H, Pulkki K, et al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies[J]. *Clin Chem*, 2005,51(5):839-847.

[18] Graca S L, Ribeiro C R, Montenegro S F, et al. Circulating Heterophile Antibodies Causing Cardiac Troponin Elevation: An Unusual Differential Diagnosis of Myocardial Disease[J]. *JACC Case Rep*, 2020,2(3):456-460.

[19] Gehin J E, Klaasen R A, Norli E S, et al. Rheumatoid factor and falsely elevated results in commercial immunoassays: data from an early arthritis cohort[J]. *Rheumatol Int*, 2021,41(9):1657-1665.

[20] 吴勇东, 王元彬, 曾慧. 1例肌钙蛋白I测定假性增高的分析及处理[J]. 检验医学与临床, 2021,18(13):1981-1982.

[21] 李阳, 莫合塔伯尔·莫敏, 龚艳君, 等. 嗜异性抗体所致化学发光法检测心肌肌钙蛋白I假阳性1例[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019,27(12):718-720.

作者简介:

赵飞(1976—), 男, 汉族, 四川绵阳, 本科, 成都中医药大学附属医院德阳医院, 主管检验技师, 临床医学检验。

基金项目:

2023年, 成都中医药大学附属医院德阳医院, 桑白皮汤治疗肺胀痰热壅肺证的临床疗效观察及其作用机制的初步研究, 2023SZZ033。