

2012 年美国心脏病学院基金会关于肌钙蛋白检验分析和统计的专家共识

梁 峰 胡大一 沈珠军

由美国心脏病学院带领的 7 个专业团体发布了一项共识性声明,帮助医生们理解何时进行肌钙蛋白检验及怎样解释肌钙蛋白检查结果。选择专家共识发表是由于该共识文档牵涉的肌钙蛋白检验以循证证据为基础、技术成熟、和(或)未充分考虑临床应用,但该文档的评价过程完全通过美国心脏病学院基金会/美国心脏协会(ACCF/AHA)正规的实践指南程序确立。本文阐述肌钙蛋白检验分析和统计问题的专家共识。

一、概念

自从 20 世纪 90 年代肌钙蛋白检验引入临床后,肌钙蛋白升高作为心肌坏死标志物的生理学后果和其临床意义的关系,以及相关术语命名存在诸多疑问。早期临床实践明确显示,无论临床诊断为不稳定型心绞痛(UAP)、心肌梗死(MI)、或非冠脉疾病,肌钙蛋白水平升高可预示临床不良事件的风险增加。其临床实践提示诸多问题,即心脏标志物的分析灵敏度和特异性、以及临床敏感度和特异性,尤其缺乏一种公认的操作标准(临床、影响或实验室),否则 UAP 和 MI 临床疾病可确诊。由于肌钙蛋白检验变得越来越敏感,所以困扰临床医生的问题变得更多更复杂。虽然有关其检验性能(如敏感度、准确性以及参考界限值),人群风险的判定和预测的区别,以及假阳性和假阴性的结局等有充分的论述解释,但通常的焦点主要集中于改善患者的治疗和临床预后。

现已完全明确,检验结果的分析解释必须考虑当时的临床背景。如缺血性胸痛患者肌钙蛋白阳性的解释与呼吸困难发作或发作过程中、发热和低血压或肾衰竭的患者会不同。而且,越来越多地评价非缺血

与缺血性疾病肌钙蛋白升高的病因学,对缺血性疾病,分析鉴别急性冠脉综合征(ACS)与非急性冠脉综合征病因学的细微差别。最重要的一点,肌钙蛋白升高只是一个检验结果,表示可能发生心肌坏死,检验本身或检验结果并不提示任何病因。

图 1 显示肌钙蛋白升高相关临床疾病分布的概念模型。理解该概念的关键是,并非所有肌钙蛋白结果升高均代表心肌梗死,以及并非所有心肌坏死均起源于急性冠脉综合征事件,即使病因为心肌缺血也如此。虽然在多种临床情况肌钙蛋白升高增加不良临床预后的风险,但单纯依据肌钙蛋白升高给予不适当的治疗甚至可能导致更高的风险。

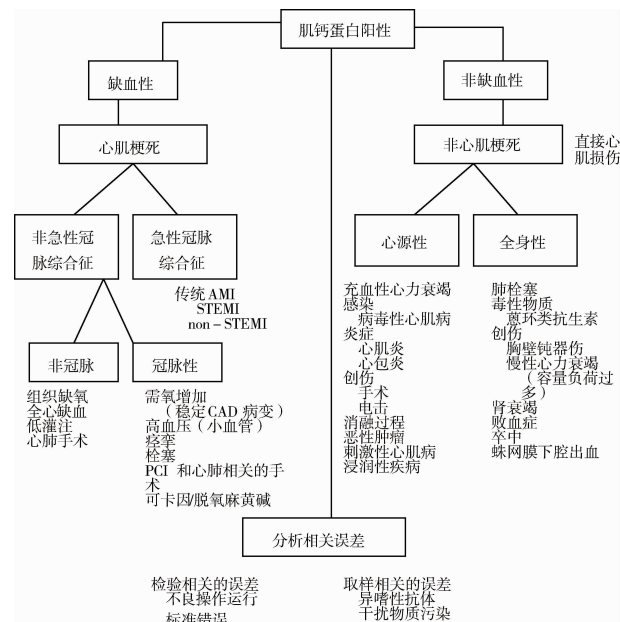


图 1 肌钙蛋白升高相关临床疾病分布的概念模型

AMI. 急性心肌梗死; CAD. 冠心病; STEMI. ST 段抬高心肌梗死; NonSTEMI. 非 ST 段抬高心肌梗死

二、检验结果的分析解释

30 多年前,国际心脏病学院联合会和世界卫生组织的联合报告,定义了缺血性心脏病的诊断标

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目资助(2009-3-68);首都医学发展科研基金资助项目(2009-3261)

作者单位:102600 首都医科大学大兴医院心内科(梁峰);100044 北京大学人民医院心脏中心(胡大一);100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院心内科(沈珠军)

通讯作者:沈珠军,电子信箱:zhujun66shen@gmail.com

准^[1]。此报告中,急性心肌梗死的诊断共识符合如下 3 项中两项:①临床病史;②心电图改变;③血清酶学的动态变化。由于就诊时临床症状复杂多样,反复心电图检查结果模棱两可,及时可进行的血清酶生物标志物对心肌损伤并非特异,所以需要基于共识的诊断。但 20 世纪 90 年代早期,随着肌钙蛋白 T 和肌钙蛋白 I 检验的开发,临床情况发生变化。最初的研究显示,除非罕见的分析假阳性,血内心肌肌钙蛋白出现就表示发生心肌损伤^[2]。所以,临床医生很快认为生物标志物肌钙蛋白对心肌梗死的预测准确性几乎达 100%。

虽然早期心肌肌钙蛋白检验被认为可替代肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)的检查,但未揭示两种标志物的等价性。12%~39% 的患者 CK-MB 阴性,心肌肌钙蛋白阳性^[3]。这些资料结果产生了疑问,肌钙蛋白和 CK-MB 的不一致性是假阳性呢,还是提示更敏感的检验可更准确地对患者分类定义。随后的荟萃分析回答了这个问题,显示肌钙蛋白阳性的患者确实不良预后的风险更高,既使无复发性缺血损伤发生^[4,5]。

随后问题变为,心肌肌钙蛋白用于诊断和预后评估的界限值应该如何选择? 诸多研究显示既使心肌肌钙蛋白轻微的升高,患者 ACS 事件发作的风险增加^[6-9]。缺血导致的任何量的心肌坏死均应定义为 MI 的概念,以及敏感和特异技术的开发包括肌钙蛋白检查,需要对现行的 MI 定义重新修改评估^[10]。随后美国国家临床生化研究院(NACB)发表声明,关于需要结合肌钙蛋白诊断 MI^[11]。1999 年欧洲心脏病学会(ESC)和美国心脏病学院基金会(ACCF)组成联合委员会,对 MI 的定义进行重新修订。共识结果强调检查心肌坏死首选的生化指标是心肌肌钙蛋白,临床缺血事件后的第 1 个 24h 内,至少 1 次肌钙蛋白 T 或 I 的最高值超过执行阈值则预示 MI^[12]。执行阈值定义为正常参照值的 99 百分位数,基于此共识则可接受的假阳性率接近 1%。肌钙蛋白作为 MI 的诊断和风险分层的有效手段,其导致了各专业组织发表指南声明。从检验医学角度,NACB 推荐心肌肌钙蛋白作为 ACS 疑似患者危险分层和 MI 确定诊断的首选标志物^[11]。NACB 指南支持其最低界限值为参照人群的 99 百分位数,同意 ACC/ESC/AHA 心肌梗死再定义的早期声明^[10]。

2007 年,由 ESC、ACCF、AHA 和 WHF 专家联合组成的第 2 次全球工作组更新了 2000 年 MI 再定义

的共识文件^[12]。工作组总结声明,有心肌缺血临床表现和下列 MI 诊断标准的心肌坏死证据时,应该定义为 MI:①生物标志物的升高和(或)降低(肌钙蛋白更好);②心源性猝死;③介入前肌钙蛋白水平正常的患者,行经皮冠状动脉内介入治疗(PCI)后生物标志物升高;④基线肌钙蛋白正常的患者而冠状动脉旁路移植术(CABG)后生物标志物升高;⑤急性心肌梗死的病理学结果。这个共识文件按照 5 分型定义 MI, I 型为自发性 MI,是由于原发性冠脉事件导致的相关缺血,如斑块的破裂,糜烂/裂缝或夹层;II 型为需氧增加或供养降低导致的相关缺血;III 型是关于突然无法预料的心源性死亡;IV a 型 PCI 相关的梗死,IV b 型支架血栓相关的梗死;V 型与 CABG 有关。2007 文件的主要更新点是明确规定必须心脏生物标志物(肌钙蛋白更好)的升高和(或)降低。首次的工作组文件内并未包含此规定,但与 NACB 一致,这种规定升高和(或)降低可使所有疑似急性自发性 MI 的患者进行一系列取样。虽然未特别强调诊断 I 型 MI 应该升高或降低的程度,但早期 NACB 共识文件建议间隔 3~6h 两次取样差值为 20%。两个共识均建议基线取样,基线后约 6~9h 取样,以及 12~24h 间再次取样。认为肌钙蛋白两次结果存在差异,则需其检验值的差值达 >3 倍标准差的误差。对多数准确的检验,误差约 5%~7%。因此,虽然支持此种误差程度的经验性资料有限,但连续检验值之间 20% 的变化应该具有统计学差异,同样也大于 99 百分位数。但随着更精确化验检查的运用,其他因素,包括个体之间的变异性,可能影响检验结果并变得更重要。作为筛选的手段,床旁检验可能有用,但大多数床旁检验仅仅是半定量。最初检验阳性结果,随后证实其升高和(或)降低,需要系列定量检验,总之首选高质量的定量检验。

最近,心肌梗死第 3 次统一定义文件在 2012 年发表^[13]。虽然肌钙蛋白的界限值以及 PCI 和 CABG 领域使用的肌钙蛋白定义 MI 的补充材料进行了更新;但 2007 年共识文件的整体分型框架仍然延续。对所有临床实践工作者,必须充分分析了解每一位患者肌钙蛋白升高的意义,以便给予合适的治疗并使预后最佳。其不仅对区分 I 型和 II 型心肌梗死,同样对鉴别缺血与非缺血病因,以及对非 MI 患者人群的理解均具有重要意义。

1. 检验分析问题:临床医师必须注意并非所有肌钙蛋白检查结果提示同样意义,其必须了解临床实践

中使用的特定检验的性质和潜在局限性。由于各种肌钙蛋白检验对干扰物质的敏感度可能差异大,如异嗜性抗体和类风湿因子。心肌肌钙蛋白是一个复杂的分析物,这些免疫检查的抗体识别的肌钙蛋白分子区域对化验检查的性能是一个重要的考虑因素。而且,为了改善检验的准确性,检验逐渐变得越来越敏感。其导致临床实践中检测质量的差异范围变大。最终,这种检验质量的差异性导致临床实践和文献资料的混乱,由于采用不同的界限值和分析判定界限范围不同。对一个特定的检验项目或同一检验不同使用者,这些判定界限范围并非总是相同;同一检验的早期和新一代方法之间发生某些变化。因此,一项研究与相似人群的下一个研究不能进行比较,一个医院的一份检验在另一个医院不能代表相同的临床意义。用肌钙蛋白值的 99 百分位数范围定界,不同检验方法的准确性和可靠性错综复杂(如 95% 的可信区间对某些检验方法可能范围较窄,但对另一些检验方法则较宽)^[14]。确立肌钙蛋白正常值 99 百分位数的一组参照人群的不同解释,可使分析解释更加复杂化。最后,肌钙蛋白的检查并未标准化。因此,不像血糖、总胆固醇、和许多其他常规化验,肌钙蛋白值不同检验方法间差异较大,不同检验方法有多种不同的正常 99 百分位数值。NACB 对肌钙蛋白开发了多种分析建议,而一部出版物,推荐检验“质量等级”一种系统^[15,16]。通过集中维护,不断更新这些检验的数据库以及这些参数的功能特性和整体质量等级,通过竞争便于选择该检验并进一步促进检验质量提高。重要的是,对现有的多种肌钙蛋白 I 检验方法,通过制定规则,确保检验标准符合美国国家标准与技术研究所的参考材料(NIST #2921),使临床医生对不同化验室和不同医院以及不同检验方法和不同时代检验出的结果能够具有可比性。尤其对从一个医院转往另一医院的患者可能更重要。基于正常、无心脏病史的健康个体人群,对每种心脏生物标志物建议制定参照解释临界值。建立一个健康人群库,可使所有检验产品厂家能够确立其各自检验的 99 百分位数,而不是健康个体数量和临床特性均一的通常标准人群,这样可消除人群选择相关的变异性,并避免每个医院或诊所单独完成这项工作。NACB 分析文档同样建议心脏生物标志物使用一个最好的界限值,肌钙蛋白 T 和肌钙蛋白 I。重要的是,心脏生物标志物的检验方法应不断改进,以达到 99 百分位数界限值的总体不精密密度(变异系数%) < 10%。即使现在,“高敏”的肌

钙蛋白检验仍在开发并在世界的某些区域使用。这些检验方法具有极低的可检出值(在 pg/ml 范围而现在第 4 代检验方法在 ng/ml 范围),以及检验的准确性明显提高。临床医生、化验员、临床病理学家,其他相关医务工作者必须互相沟通,确保肌钙蛋白的检验严格遵守这些推荐,以使各领域医务工作者了解每一特定医疗机构临床使用的肌钙蛋白检验特性。

2. 统计问题:确定一种肌钙蛋白升高是否代表 I 型 MI,取决于检验前由于动脉粥样硬化血栓形成(如动脉粥样硬化斑块破裂、裂缝、以及糜烂)导致的 ACS 的可能性。检验前临床冠心病可能性的概念几十年来已有了充分的了解。检验前的可能性则依据冠状动脉造影结果,依据患者临床特性如年龄、性别、危险因素,以及症状发作的性质^[17]。同样,检验前 ACS 高度可能的因素包括典型症状(静息或加剧的心绞痛),缺血性心电图改变(ST 段压低 > 1.0 mm 或 T 波倒置)或超声心动图室壁运动异常(或其他影像检查),以及冠心病危险因素或既往冠心病史^[18]。由于肌钙蛋白的升高可能是由于非动脉粥样硬化血栓原因导致的心肌坏死,其并非象冠状动脉造影诊断冠心病那样可靠准确,没有特有的公认标准定义诊断或排出 MI。而且,许多情况提示 ACS 较高可能性的基线人口因素同样也存在于非 ACS 原因肌钙蛋白升高患者中,包括心力衰竭,其常同时合并。因此,对诊断 MI 的肌钙蛋白结果解释,必须结合检验前 ACS 可能性大小考虑定夺;比起检验前冠心病的可能性来说,则肌钙蛋白检验定量不太正规即可。

尽管此局限性,即使检验不太准确,贝叶斯概率定理同样有效。因此,假设检验前动脉粥样硬化血栓性 ACS 高度可能的患者,此检验的敏感度为 100%;在 90% 可能范围(典型胸痛合并临床和心电图缺血证据),肌钙蛋白阳性检验后的可能性(预测精度)超过 95%,即使假阳性率达 40%(图 2 中 B 点)。反之,如果检验前可能性低,仅仅 10% 的范围(如不典型症状和非特异性心电图改变),检验后的可能性约 50%,即使假阳性率仅 10%(图 2 中 A 点)。检验前可能性低的患者则检验后可能性差异变得更大,突显检验前 ACS 可能性低的患者肌钙蛋白特异性的影响^[19]。因此,虽然出现心肌坏死,如果检验前 ACS 可能性低的患者即使肌钙蛋白定量很高,也不能确立 ACS 诊断。相反,检验前 ACS 可能性高的患者,肌钙蛋白定量低也不能准确排除 ACS 的诊断。

因此,从贝叶斯观点,肌钙蛋白与其他不完美的

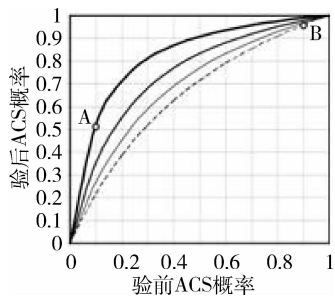


图 2 依据贝叶斯概率定理敏感度 100% 的肌钙蛋白检验前后 ACS 可能性关系
曲线显示特异性 60% (最低) ~ 90% (最高)

诊断性检验无差别,即使公认的“高敏”肌钙蛋白检验也必须遵循数学法则的可能性。就像一种工具,其用处取决于使用者,一种诊断性检验用处可能仅取决于其解释者。期望肌钙蛋白提供所有答案而不结合适当的临床背景,可能导致错误的诊断^[19]。

表 1 各种临床情况时肌钙蛋白阴性和阳性预测准确性的半定量总结

典型心绞痛 症状	缺血性心电图或 超声心动图发现	有冠心病 风险因素史	检验前可能 急性心肌梗死	心脏肌 钙蛋白	急性心肌梗死的 预测价值	非血栓病因的 诊断评估	预后信息
是	是	是	高(>80%)	阳性	高 PPV	否	是
				阴性	高 NPV	否	是
否	否	否	低(10%)	阳性	低 PPV	是	是
				阴性	高 NPV	否	是

虽然某些学者提倡不同临床情况使用浮动界限值(降低界限值可以降低特异性而提高敏感度,提高界限值可以降低敏感度而提高特异性),最佳的策略是,结合具体患者检验前动脉粥样硬化疾病概率估测的情况和具体患者的肌钙蛋白水平,确定检验后具体患者心肌梗死的可能性^[20]。检验前动脉粥样硬化疾病可能性可依据临床表现和心电图变化、年龄、肾功能,以及选取肌钙蛋白 T 一种高的界限值而使 ACS 的诊断更准确^[20]。但是,检验前动脉粥样硬化疾病临床预测可能性和高肌钙蛋白水平的规范结合运算法则有待于前瞻性临床研究的进一步证实。

有助于鉴别缺血诱导的心肌损伤和非特异性心肌损害的另一个特性是,心脏生物标志物的动态变化。肌钙蛋白的升高水平在适当的取样间隔内相对恒定(如 6 ~ 9h 的基线和 12 ~ 24h 再次抽血检验,一种所谓的“文火焖烧”方式),更可能由慢性疾病导致,如肾衰竭、心力衰竭、心肌炎、淀粉样变性疾病。但是,发作性和低水平的变化,即使低于参考界限值,可能提示缺血诱导的心肌损伤。相比之下,虽然临床

肌钙蛋白检验阴性和阳性预测价值(NPV 和 PPV)的半定量总结如表 1,认识到这些检验参数同样受到研究人群患病情况影响。如果肌钙蛋白(或任何其他实验室检验项目)不加区分地运用于检验前动脉粥样硬化疾病可能性低的所有人群,由于其这些患者 ACS 的高敏感度但低特异性,对非 ST 抬高心肌梗死的阳性预测价值大大削弱。因此,从诊断的角度观察,即使肌钙蛋白阳性,尤其阳性结果持续,对检验前动脉粥样硬化血栓性 ACS 的可能性低的患者,检验后 ACS 的可能性仍低(如,一位不典型胸痛的年轻女性或以肺炎住院而症状非特异的老年患者)。虽然观察肌钙蛋白的特征性动态升高和(或)降低对诊断 MI 是必要的,如 NACB 和心肌梗死全球统一定义的建议,但忽视了检验前动脉粥样硬化疾病可能性,常常导致高的误诊率,尤其临床症状不太典型。

实践中资料有限,但自基线值的动态变化可能更加提示急性心肌梗死。主要根据检验特性(其是波动性的)和统计学的考虑,NACB 建议与基线值相比,3 ~ 6h 20% 的变化提示心肌梗死,升高(一种肌钙蛋白的升高)或降低(一种肌钙蛋白的降低)^[11]。可是,虽然使用这种变化鉴别急性心肌损伤,但不能鉴别急性心肌损伤是由 ACS 导致还是其他原因导致(如肺栓塞或心肌炎)。而且,参考界限值以上升高的程度可能提供线索关于梗死的病因学^[21];并需要进一步的研究明确,当基线肌钙蛋白高、低水平不同时,同样程度的变化意义是否相关。

由于心肌肌钙蛋白检测分析和临床特异性的提高,以及便于早期治疗策略的程序化需要,临床医生通常根据单次肌钙蛋白值异常诊断急性心肌梗死,尤其高敏肌钙蛋白检验结果。虽然在特定临床情况(如,患者最后胸痛发作 > 24h 以前或患者检验前中高度心肌梗死的可能性),单次肌钙蛋白检验可能满足。但患者症状发作时间不明确或检验前 ACS 可能性低的临床情况,应该避免依赖单次肌钙蛋白测值诊

断,2012 年建议以系列检验取代单次测定。

ESC/ACCF/AHA/WHF 共识文档^[13]指出,基于临床和心电图标准诊断明确的 ST 段抬高心肌梗死,不能因等待肌钙蛋白检验结果而延误治疗。

总之,就像任何其他实验室检查,临床实践中肌钙蛋白检验的主要挑战,常常是检验的不合理性和结果的不正确解释,并非检验标志物本身。肌钙蛋白的诊断价值只有临床适应时才有意义,肌钙蛋白升高必须结合临床表现解释。只有这样,肌钙蛋白检验评估才能得到最佳的解释、诊断、危险分层、以及有利于患者的治疗。

参考文献

- 1 Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature[J]. Circulation, 1979, 59(3):607-609
- 2 Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury[J]. CMAJ, 2005, 173(10):1191-1202
- 3 Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, *et al.* Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute[J]. Circulation, 2003, 108(20):2543-2549
- 4 Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, *et al.* The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(2):478-485
- 5 Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, *et al.* Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes[J]. Am Heart J, 2000, 140(6):917-927
- 6 Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, *et al.* Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 1996, 335(18):1342-1349
- 7 Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, *et al.* Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B Substudy[J]. Clin Chem, 2000, 46(4):453-460
- 8 Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, *et al.* Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab antiplatelet therapy in unstable refractory angina (CAPTURE)[J]. N Engl J Med, 1999, 340(21):1623-1629
- 9 Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, *et al.* Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia[J]. N Engl J Med, 1996, 335(18):1333-1341
- 10 Alpert JS, Thygesen K, Antman E, *et al.* Myocardial infarction re-

defined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3):959-969

- 11 Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. Clin Chem, 2007, 53(4):552-574
- 12 Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction, universal definition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(22):2173-2195
- 13 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, *et al.* Third universal definition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(16):1581-1598
- 14 Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, *et al.* Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations[J]. Clin Chem, 2004, 50(2):327-332
- 15 Apple FS, Jesse RL, Newby LK, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes[J]. Clin Chem, 2007, 53(4):547-551
- 16 Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard[J]. Clin Chem, 2009, 55(7):1303-1306
- 17 Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease[J]. N Engl J Med, 1979, 300(24):1350-1358
- 18 Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction)[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7):e1-e157
- 19 Diamond GA, Kaul S. How would the Reverend Bayes interpret high-sensitivity troponin[J]. Circulation, 2010, 121(10):1172-1175
- 20 Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, *et al.* Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(3):276-281
- 21 Morrow DA, Wiviott SD, White HD, *et al.* Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction[J]. Circulation, 2009, 119(21):2758-2764

(收稿日期:2013-05-17)

(修回日期:2013-05-27)