

高敏肌钙蛋白 T 在慢性心力衰竭患者中的表达及对近期预后的影响

罗立 黄怡 翦林昊

【摘要】 目的 探讨慢性心力衰竭患者高敏肌钙蛋白 T (hs-cTnT) 的表达水平与心力衰竭严重程度、炎症反应的关系, 评价其对心力衰竭近期预后的预测价值。方法 选取慢性心力衰竭患者共 110 例, 按 NYHA 心功能分级分为心功能 II 级组 37 例, III 级组 40 例, IV 级组 33 例, 检测 hs-cTnT、血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、氨基末端脑钠肽前体水平 (NT-proBNP) 及超声心动图。出院患者 90 d 随访, 记录主要心脏不良事件 (MACE) 包括因心力衰竭加重再入院或死亡。结果 (1) hs-cTnT 表达水平随心功能分级增加而增高 ($P < 0.05$); (2) hs-cTnT 与 hs-CRP 呈正相关 ($r = 0.822$, $P < 0.05$); (3) hs-cTnT 阳性组 MACE 的发生率高于 hs-cTnT 阴性组 (33.8% vs. 10.7%, $P < 0.05$)。结论 (1) hs-cTnT 的表达水平与心力衰竭严重程度相关, 且与炎症反应存在相关性; (2) hs-cTnT 阳性患者近期预后差。

【关键词】 心力衰竭; 肌钙蛋白 T; C 反应蛋白质

Hypersensitive cardiac troponin T level and its prognostic value in patients with chronic heart failure Luo Li, Huang Yi, Jian Linhao. Department of Cardiology, The First People's Hospital of Changde City, Changde 415003, China

Corresponding author: Luo Li, Email: ilouldh@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate hypersensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) level in patients with chronic heart failure (CHF) and its prognostic value. **Methods** 110 patients with CHF were selected and divided in to class II ($n=37$), Class III ($n=40$) and Class IV ($n=33$), according to New York Heart Association (NYHA) cardiac function classification. hs-cTnT, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), NT-proBNP and echocardiography were detected. Through the 90 days' follow-up for the discharged patients, major adverse cardiac events (MACE) including readmissions due to the worsening of heart failure or the death were recorded. **Results** (1) hs-cTnT increased with heart function grade increased ($P < 0.05$). (2) hs-cTnT was positively correlated with hs-CRP ($r = 0.822$, $P < 0.05$). (3) The incidence of MACE in hs-cTnT positive group was higher than the negative group (33.8% vs. 10.7%, $P < 0.05$). **Conclusion** (1) Expression of hs-cTnT was correlated with the severity of heart failure, and was associated with inflammation. (2) hs-cTnT positive patients have poor prognosis.

【Key words】 Heart failure; Troponin T; C-reactive protein

慢性心力衰竭 (CHF) 是各种心脏疾病进行性发展的终末阶段, 具有发病率高, 死亡率高, 预后差的特点。高敏肌钙蛋白 T (hs-cTnT) 是一种高灵敏度和高精密度的心肌损伤标记物, 近年来, hs-cTnT 对慢性心力衰竭的相关研究, 已成为国内外研究的热点^[1]。血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 是炎症细胞因子的代表, 被认为与慢性心力衰竭患者

病情的严重程度以及预后均有密切的关系^[2]。本研究通过对 110 例慢性心力衰竭患者同时行血清 hs-cTnT、hs-CRP 检测, 探讨心肌损伤与心力衰竭严重程度及炎症反应的关系, 评价其对心力衰竭近期预后的预测价值。

对象与方法

一、研究对象

于 2012 年 6~12 月在常德市第一人民医院心内科住院, 依据 Framingham 诊断标准^[3]及 NYHA 心功能分级标准^[4]诊断慢性心力衰竭患者共计 110

例。排除标准：风湿性心脏病风湿活动，心肌炎，急性冠脉综合征，肝、肾功能不全者；各种感染、外伤、自身免疫性疾病患者。心力衰竭患者基本临床特征比较见表1。

二、研究方法

所有患者入院后均在用药前采血，送我院核医学科采用罗氏公司的电化学发光免疫法测定血hs-cTnT、NT-proBNP，送我院中心实验室采用酶联免疫法检测hs-CRP水平，入院3d内采用PHILIPS彩色多普勒血流仪测量左心室舒张末期内径(LVEDD)及左心室射血分数(LVEF)等心脏参数。采用心电图、心电监测记录及动态心电图检测记录恶性心律失常。恶性心律失常标准：伴有严重血液动力学障碍的室速、室颤，或易恶化为室速、室颤的具有潜在危险的室性心律失常。通过电话对慢性心力衰竭出院患者进行90d随访，并记录主要心脏不良事件。主要心脏不良事件(MACE)定义为：因心力衰竭加重再入院或全因死亡。再入院：住院次数在两次或两次以上。

三、统计学分析

采用统计软件SPSS 20.0版行统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用*t*检验，多组间比较采用方差分析，有统计学意义再两两比较做SNK-*q*检验；计数资料采用卡方检验，相关分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

结果

一、心力衰竭患者不同NYHA心功能分级血清LnNT-proBNP、hs-cTnT、hs-CRP水平及超声心动图LVEDD、EF的比较

血清LnNT-proBNP、hs-cTnT、hs-CRP水平及超声心动图LVEDD随着心功能分级增高而增高，III级、IV级组高于II级组($P < 0.05$)，IV级组亦高于III级组($P < 0.05$)。超声心动图EF随着心功能分级增高而降低，心功能IV级组EF低于心功能II、III级组($P < 0.05$)，心功能III级组亦低于心功能II级组($P < 0.05$)。见表2。

不同病因心力衰竭患者hs-cTnT、hs-CRP水平比较：缺血性心肌病、风湿性心脏病患者血清hs-cTnT、hs-CRP水平高于高血压性心脏病患者，扩张型心肌病患者血清hs-cTnT、hs-CRP水平高于缺血性心肌病和风湿性心脏病患者，但各组间比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表3。

二、hs-cTnT与hs-CRP、LnNT-proBNP、LVEDD、EF的相关性分析

hs-cTnT与hs-CRP呈正相关($r = 0.822$, $P < 0.05$)，hs-cTnT与LnNT-proBNP呈正相关($r = 0.734$, $P < 0.05$)，hs-cTnT与LVEDD呈正相关($r = 0.632$, $P < 0.05$)，与EF呈负相关($r = -0.41$, $P < 0.05$)。

表1 心力衰竭患者基本临床特征比较

组别	例数	男[例,(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病[例,(%)]			
				缺血性心肌病	高血压性心脏病	风湿性心脏病	扩张型心肌病
II	37	22(59.5)	71.2±9.5	12(32.4)	15(40.5)	7(18.9)	3(8.2)
III	40	20(50.0)	68.1±10.6	14(35.0)	11(27.5)	10(25.0)	5(12.5)
IV	33	19(57.6)	67±10.9	16(48.5)	3(9.1) ^{ab}	5(15.2)	9(28.2)
χ^2/F 值		0.782	1.871	2.174	8.929	5.237	5.323
<i>P</i> 值		0.676	0.159	0.476	0.031	0.051	0.090

注：与NYHA II级相比，^a $P < 0.05$ ；与NYHA III级相比，^b $P < 0.05$

表2 不同NYHA心功能分级LnNT-proBNP、hs-cTnT、hs-CRP、LVEDD、EF比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LnNT-proBNP	LVEDD(mm)	EF(%)	hs-CRP(mg/L)	hs-cTnT(ng/ml)
II	37	6.81±0.36	48.5±7.5	55.0±8.5	1.40±0.47	0.011±0.004
III	40	7.69±0.44 ^a	52.4±7.6 ^a	48.6±8.7 ^a	3.02±0.53 ^a	0.024±0.009 ^a
IV	33	8.75±0.65 ^{ab}	62.0±7.8 ^{ab}	36.8±8.7 ^{ab}	4.27±0.61 ^{ab}	0.039±0.010 ^{ab}
χ^2/F 值		136.4	28.55	39.36	253.8	64.31
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注：LnNT-proBNP：氨基末端脑钠肽前体自然对数；与NYHA II级相比，^a $P < 0.05$ ；与NYHA III级相比，^b $P < 0.05$

表4 心脏不良事件与 hs-CRP、hs-cTnT 水平及恶性心律失常的关系

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 [例, (%)]	hs-CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	hs-cTnT (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	lnNT-proBNP ($\bar{x} \pm s$)	恶性心律失常 [例, (%)]
未发生 MACE 组	76	69.5±9.46	40(52.6)	2.55±1.09	0.023±0.012	7.54±0.85	9(11.8)
发生 MACE 组	29	69.5±8.33	17(58.6)	3.38±1.47	0.031±0.016	8.12±0.99	11(37.9)
χ^2/t 值		103	0.303	-2.778	-2.417	-2.974	9.265
P 值		0.996	0.582	0.008	0.018	0.004	0.002

表3 不同病因心力衰竭患者 hs-cTnT、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-cTnT(ng/ml)	hs-CRP(mg/L)
缺血性心脏病	42	0.027±0.143	2.97±1.33
高血压性心脏病	29	0.019±0.009	2.54±1.13
风湿性心脏病	22	0.027±0.136	2.68±1.21
扩张型心肌病	17	0.030±0.163	3.27±1.38
F 值		2.289	1.506
P 值		0.08	0.22

三、心力衰竭患者血清 hs-cTnT 水平与近期预后关系

出院后进行了 90 d 电话随访, 6 例死亡; 因心力衰竭加重再入院 25 例, 其中 2 例住院 5 次, 1 例住院 3 次, 其余 22 例住院均为 2 次; 失访 5 例, 电话联系不到患者及家属。发生心脏不良事件组血清 hs-cTnT、hs-CRP、lnNT-proBNP 水平及住院期间恶性心律失常发生率较未发生心脏不良事件组水平高 ($P < 0.05$), 见表 4。

hs-cTnT 阳性组与 hs-cTnT 阴性组比较, 前者住院期间恶性心律失常及出院 90 d 内 MACE 发生率增高 ($P < 0.05$), 见表 5。

表5 hs-cTnT 阳性与阴性组间恶性心律失常及 MACE 发生情况比较[例, (%)]

组别	例数	恶性心律失常	MACE
hs-cTnT 阴性	28	1(3.6)	3(10.7)
hs-cTnT 阳性	77	19(24.7)	26(33.8)
χ^2 值		5.931	5.458
P 值		0.015	0.019

讨 论

心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 是心脏特异性结构蛋白, 参与肌肉收缩过程中钙的激活和调节, 在心肌中以游离型 (约 5%) 和结合形式 (约 95%) 存在。正常情况下, cTnT 不能通过完整的心肌细胞膜释放入血, 当心肌受损后, cTnT 进入血液循环而被检出,

随着检测技术的不断提高, 新一代 hs-cTnT 的检测逐渐应用于临床, 因其灵敏度增高, 可更早期诊断急性心肌损伤, 对急性冠状动脉综合征患者的早期诊断、治疗具有重要意义^[5]。但国内外最新研究发现, 慢性心力衰竭患者血清 hs-cTnT 水平也是升高的。本研究中以 NT-proBNP、超声心动图 LVEDD 及 EF 反应慢性心力衰竭患者心力衰竭严重程度, 结果显示, 心功能 IV 级组 hs-cTnT、NT-proBNP、左心室舒张末期内径大于 II、III 级组 ($P < 0.05$), 心功能 III 级组亦高于 II 级组 ($P < 0.05$); 慢性心力衰竭患者 hs-cTnT 水平与 NT-proBNP、左心室舒张末期内径均呈正相关, 与 EF 呈负相关 (皆 $P < 0.05$), 提示慢性心力衰竭患者血清 hs-cTnT 水平随着心功能分级增高、心力衰竭程度的加重而升高, 与国内外研究一致^[6-7]。慢性心力衰竭患者心肌损伤的机制尚未完全明确, 可能随着心功能的下降, 心肌重构, 心腔扩大, 心室肌受到机械牵拉, 心肌细胞膜通透性和完整性受到破坏, 肌钙蛋白自胞质漏出, 导致血清 hs-cTnT 升高。本研究中发现, 慢性心力衰竭患者 hs-cTnT 的异常, 有别于急性心肌梗死时 hs-cTnT 大幅度的升高, 其特点是增高的幅度较小、维持的时间较长。考虑可能与慢性心力衰竭时心肌细胞低水平缓慢的损伤有关, 与国内郭慧佳等^[8]的研究结果一致。本研究还对不同病因心力衰竭患者血清 hs-cTnT 水平作了比较, 其中缺血性心肌病、风湿性心脏病患者血清 hs-cTnT 水平高于高血压性心脏病患者, 扩张型心肌病患者血清 hs-cTnT 水平高于缺血性心肌病和风湿性心脏病患者, 但这种差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且本研究中高血压性心脏病患者心功能 IV 级比例小于其他病因心力衰竭患者, 考虑慢性心力衰竭患者的心肌损伤程度主要与心力衰竭严重程度相关, 而与心力衰竭病因无明显相关性。

目前有越来越多的研究发现, 慢性心力衰竭是一种全身性的系统性炎症疾病, 不管病因如何, 持续的炎症反应可能是慢性心力衰竭共同的病理生

理学机制之一。慢性心力衰竭时心输出量减低, 体循环淤血, 全身组织器官缺血缺氧, 体内促炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 等刺激肝脏合成 CRP, 使得血液中 CRP 含量升高。大量的 CRP 可引起冠状动脉血管内皮损伤, 导致心肌缺血、缺氧, 使心功能进一步恶化, CRP 水平的升高与心血管危险性呈正相关^[9]。Alonso-Martinez 等^[2]和尹芝兰等^[10]均发现心力衰竭患者血清 CRP 水平与心力衰竭的严重程度呈正相关, 并随着心功能恶化程度的加重逐渐升高。本研究同时检测了患者的血清 hs-cTnT 和 hs-CRP 水平, 证实二者呈正相关 ($r=0.822$, $P<0.05$), 从而证实: 心力衰竭时心肌损伤与炎症有关联, 但炎症与损伤的因果关系尚不能明确, 炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子的防御性反应, 所以损伤应该是炎症反应产生的前提, 炎症在心力衰竭病理生理机制中不应该是始动因素。它在心力衰竭中可能有两方面的作用: 一是充当参与者, 炎症被过度的激活可引起机体自身损伤; 二是作为旁观者出现, 它可能仅仅反映心力衰竭的损伤程度。炎症不会自发产生, 它继发于损伤, 且依赖于损伤而持续存在, 但炎症被过度的激活又可引起机体自身损伤, 因此我们推测: 慢性心力衰竭时血流动力学的改变以及神经内分泌系统的激活, 甚至微生物的感染, 均可导致心肌或其他组织器官的损伤, 损伤使炎症反应激活、心力衰竭恶化。心力衰竭恶化又使损伤进一步加重, 导致炎症反应被过度激活并且持续存在, 形成恶性循环。

本研究中出院患者 90 d 电话随访: 死亡 6 例, 再入院 25 例, 失访 5 例, 心力衰竭患者心脏不良事件发生组 hs-cTnT 明显增高, 且 hs-cTnT 阳性组恶性心律失常及 MACE 发生率较 hs-cTnT 阴性组明显增高, 分别为 24.7% vs. 3.6%, 33.8% vs. 10.7%, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。与国内外其他研究结论一致^[11-12], 进一步说明 hs-cTnT 与慢性心力衰竭的预后有着密切的关系, 对判断、评估慢性心力

衰竭患者的预后有着较好的预测价值, 对于预后不良的高危患者, 及早诊断并实施治疗和干预, 能大大降低再次发生心血管疾病的风险, 节省总体医疗费用, 有效提高生存率。

参 考 文 献

- [1] de Antonio M, Lupon J, Galan A, et al. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal proB type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure[J]. Am Heart J, 2012, 163(5): 821-828.
- [2] Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2002, 4(3): 331-336.
- [3] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1333-1348, 1467-1492.
- [4] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 170.
- [5] Kavsak PA, MacRae AR, Yerna MJ, et al. Analytic and clinical utility of a next-generation, highly sensitive cardiac troponin I assay for early detection of myocardial injury[J]. Clin Chem, 2009, 55(10): 573-577.
- [6] DeFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults[J]. JAMA, 2010, 304(2): 2494-2502.
- [7] 谷颖, 王爱红, 鹿克风. 老年慢性心力衰竭患者高敏肌钙蛋白 T 与心功能的关系[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(21): 5235-5237.
- [8] 郭慧佳, 张建设, 胡亚军, 等. 高敏肌钙蛋白 T 与慢性心力衰竭的相关性及对急性心肌梗死的鉴别意义[J]. 中国全科医学, 2014, 17(8): 871-874.
- [9] Hoffmeister HM, Ehlers R, Büttcher E, et al. Relationship between minor myocardial damage and inflammatory acute-phase reaction in acute coronary syndromes[J]. J Thromb Thrombolysis, 2003, 15(1): 33-39.
- [10] 尹芝兰, 赵水平. 充血性心力衰竭患者血清 C-反应蛋白的变化及辛伐他汀的干预作用[J]. 中国医师杂志, 2003, 5(9): 1225-1226.
- [11] 刘颖. 肌钙蛋白 T 测定与心力衰竭严重程度和预后的临床研究[J]. 中国医药导报, 2008, 5(11): 54-55.
- [12] Horwich TB. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure[J]. Circulation, 2003, 108(7): 833-838.

(收稿日期: 2014-05-09)

(本文编辑: 张岚)