



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.020

· 继续教育园地 ·

心肌肌钙蛋白对慢性肾脏病患者冠心病的应用研究进展

张倩 杨毅

【摘要】 心肌肌钙蛋白(cTn)是诊断急性心肌梗死(AMI)的首选生物标志物。随着cTn检测技术发展,越来越多研究证明高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)对稳定性冠心病患者冠状动脉(简称冠脉)狭窄有预测价值。慢性肾脏病(CKD)合并的冠心病具有发病率高、诊断难、预后差的特点。CKD患者体内cTn基线水平高于普通人群,肾源性和心源性因素是影响cTn水平的两个独立因素,cTn对冠心病的应用受到肾源性因素干扰。针对CKD患者,校正肾功能指标后可优化cTn对冠脉狭窄程度的预测能力;诊断AMI时采用高于正常人群的cTn阈值可提高诊断特异性;发生AMI后,cTn水平升高往往提示预后不良。建立针对CKD人群的cTn应用体系有望通过预防、诊断及预后判断3个环节减少急性心血管事件发生,显著改善预后,降低死亡率。

【关键词】 慢性肾脏病,并发症; 冠心病,预防; 急性心肌梗死/诊断; 肌钙蛋白

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

慢性肾脏病(CKD)发病率逐年上升,截至2017年,CKD累及全球6.975亿人口,其中中国1.323亿^[1]。目前糖尿病肾病和高血压肾病逐渐取代肾小球肾炎成为中国CKD的首要病因^[2],由于糖尿病和高血压疾病周期较长,在未来的10~20年里,CKD人群会不断壮大。心血管疾病是CKD患者的首要并发症和死亡原因。2017年有140万例归因于肾功能损伤的心血管疾病死亡病例,占心血管疾病死亡人数的7.6%^[1]。冠心病是冠脉粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞导致心肌缺血缺氧或坏死的心脏病。粥样斑块的形成过程隐匿,患者长期处于无症状的稳定性冠心病。随冠状动脉(简称冠脉)疾病进展,冠脉粥样斑块发生破裂,斑块碎片和体内因素共同作用使冠脉栓塞,发生急性心肌梗死(AMI)等急性心血管事件。高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)突破传统方法的局限,对稳定性冠心病患者冠脉狭窄程度有预测价值,能早期识别AMI,对冠心病患者的结局有预后价值^[3]。Hs-cTn可以通过预测冠脉狭窄程度、诊断AMI、判断预后价值3个方面显著改善CKD合并冠心病患者的预后,减少急性心血管事件的发生率。

一、冠心病在CKD患者中的特点

冠心病合并CKD患者除经典冠心病危险因素外,还有CKD相关因素促进冠心病进展,如尿毒症毒素蓄积、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、贫血等,其死亡风险随CKD严重程度递增^[4]。临床上CKD患者出现胸痛等不适时常归因于共病或药物不良反应。大多数CKD患者心电图存在T波或ST段改变,缺乏特异性。冠脉造影是诊断冠心病的金标准,但由于造影剂

的肾毒性往往不能及时进行^[5]。因此,合并CKD的冠心病患者有发病率高、诊断难、预后差的特点,在临床上十分棘手。

二、CKD患者体内cTn的特点

相关研究表明,CKD患者体内cTn水平普遍高于非CKD患者^[6],并且cTn水平随肾功能损害程度加重逐渐升高^[7]。对于该现象的发生机制至今仍有争议,结论基本可以分为以下两类:(1)肾脏对cTn的清除能力下降;cTn释放后12小时即不再以完整形式存在于血液中,而是通过蛋白酶降解成小片段,在机体内主要由肝脏和肾脏清除^[8]。Vincent等^[9]通过动物实验证明,cTn急性升高(如AMI)时由肾外清除途径占主导,但在cTn持续高于正常水平的情况下(如CKD),则由肾脏清除占主要地位。(2)cTn产生增多:CKD患者体内毒素蓄积、炎症反应、氧化应激状态使cTn升高,几乎所有CKD患者均存在心脏的结构和功能异常,最常见的是左心室肥厚(LVH),并且LVH程度与体内cTn水平相关^[10]。

三、cTn对冠心病的预测价值

1. 普通人群中cTn的预测价值:hs-cTn对评估稳定性冠心病患者冠脉粥样斑块、预测冠脉狭窄程度具有显著优越性。Oemrawsingh等^[11]的研究结果显示,hs-cTn水平升高与斑块纤维帽变薄受损相关,在稳定性冠心病患者中,hs-cTn可作为易损斑块标志物。Omeland等^[12]发现稳定性冠心病患者体内hs-cTnT水平与未来出现不良心血管事件独立相关。Ayman等^[13]分析了3087例稳定性冠心病患者的冠脉造影结果,发现hs-cTnI与Gensini评分呈正相关。

2. CKD人群中cTn的预测价值:CKD人群中cTn水平非特异性升高使hs-cTn对冠心病的预测价值颇受争议。最近一项研究表明,CKD患者调整肾功能后,hs-cTn仍具有对稳定性冠心病患者冠脉狭窄程度的预测能力^[14]。与之相反,一项横断面

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81670621);浙江省自然科学基金资助项目(LY16H050001)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心

通讯作者:杨毅,E-mail:yangyixk@zju.edu.cn

研究结果显示估算的肾小球滤过率(eGFR)作为 hs-cTnT 升高的独立相关因素削弱了 Framingham 冠心病预测评分和 hs-cTnT 水平的相关性,降低了 hs-cTnT 对冠心病的预测效力^[15]。Daniel 等^[16]认为 CKD 患者中 Framingham 冠心病预测模型的准确性显著下降,需要在模型中加入肾脏特异性变量来改善其辨别能力。在稳定性冠心病患者中,合并 CKD 的患者 cTn 水平与冠脉造影结果无相关性,但在普通患者中相关性显著^[17]。进一步探究 eGFR 与 hs-cTn 的关系,Nicholas 等^[18]研究发现 eGFR 与 hs-cTnT 水平呈正相关,eGFR 每降低 $15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,hs-cTnT 的基线水平升高 23%,调整人口学因素、心血管疾病危险因素、心血管病史后相关性依然存在。肾功能不全和心肌梗死是引起 hs-cTn 升高的两个独立因素,肾脏因素会降低 hs-cTn 对冠心病的预测效能。

四、cTn 对 AMI 的诊断价值

1. 普通人群中 cTn 的诊断价值:1950 年,世界卫生组织将心肌损伤标志物升高作为诊断 AMI 的必备标准^[19]。cTn 毋庸置疑是临床上首选的心损伤肌标志物。2000 年,欧洲心脏病学会和美国心脏病学会制定诊断 AMI 的必要条件是至少一次 cTn 检测值高于正常人群第 99 百分位数且存在 cTn 水平动态改变^[20]。cTn 诊断 AMI 的敏感性和特异性均高于其他酶学指标,检测方式快速简便,在临床上广泛应用。

2. CKD 患者中 cTn 的诊断价值:CKD 患者中 cTn 对 AMI 的诊断准确性受到影响。2012 年由改善全球肾脏病预后组织(KIDGO)发布的指南^[21]指出在 CKD 患者拟诊 AMI 时需慎重参考血清 cTn 水平,但目前尚无研究提出基于 eGFR 或蛋白尿水平的诊断 AMI 的确切参考值。采用正常人群参考范围,cTn 对 CKD 患者 AMI 的诊断敏感性升高,特异性显著降低^[22-23],这意味着 CKD 患者诊断 AMI 的 cTn 阈值高于普通人群。最早 Van Lante 等^[24]提出肾功能不全者诊断 AMI 时,cTnT 的阈值应比正常水平高 $0.5 \mu\text{g/L}$ 。Huang 等^[25]采用受试者工作特征曲线,对 CKD 3 期的患者诊断 AMI 的 hs-cTnT 阈值为 54.1 ng/L ;CKD 4~5 期的患者 hs-cTnT 阈值为 143.6 ng/L 。后续研究中,Raphael 等^[6]发现采用正常参考值,cTn 诊断 AMI 的准确性在 CKD 患者中低于非 CKD 患者,并推荐 CKD 患者诊断 AMI 的 cTn 阈值比正常人高 $1.9 \sim 3.4$ 倍。

五、cTn 对冠心病预后的诊断价值

1. 普通人群中 cTn 对预后的影响:急性心血管事件发生后,患者 cTn 水平升高也预示未来更高的再发风险和死亡风险。Eggers 等^[26]在研究中发现,hs-cTnI 升高与急性冠脉综合征(ACS)患者 6 周和 6 个月内发生 AMI 或死亡事件密切相关。Giannitsis 等^[27]在对 1384 例接受早期侵入治疗的 ACS 患者 6 个月随访中发现,hs-cTnT 升高者有更高的死亡风险,AMI 或死亡的复合终点发生率也更高。

2. CKD 人群中 cTn 对预后的影响:Ronniere 等^[28]研究肾功能不全是否会影响 cTn 对预后的预测价值,按照肌酐清除率将 7 033 例 ACS 患者分为 4 组,分析 30 天死亡率发现 cTn 水平可预测 ACS 患者的短期预后而无论其肌酐清除率水平如何。Acharji

等^[29]收集 2 179 例 CKD 合并 ACS 患者的 cTn 水平,其中 1 291 例患者(59.2%)cTn 水平高于基线水平,并且其在未来 30 天和 1 年中 AMI、计划外的血运重建治疗以及死亡事件发生率显著高于 cTn 水平较低组。cTn 水平升高是未来 30 天和 1 年中发生 AMI 或死亡的独立危险因素。Ian 等^[17]对 1 555 例肾功能不全合并 AMI 患者的 180 天死亡率进行分析,按 hs-cTnI 水平分 3 组,发现随 hs-cTnI 水平升高死亡率显著增加(分别为 1.3%、6.0% 和 10.4%, P 均 < 0.01),且任何肾功能水平下 hs-cTnI 水平较高均预示死亡风险增加。

六、总结与展望

综上所述,CKD 患者作为冠心病高危人群,cTn 的临床价值应得到重视,从预防、诊断,判断预后 3 个环节入手,建立针对 CKD 患者的 cTn 应用体系,在无症状时期预估稳定性冠心病患者的冠脉狭窄程度,及时干预从而减少急性心血管事件发生,对 AMI 准确诊断,对预后不良患者密切随访,对改善 CKD 预后和节约医疗资源有重要临床意义。但受肾功能影响,cTn 在 CKD 人群中的应用体系尚有争议,需要进一步研究验证。目前 CKD 患者体内 cTn 水平非特异性升高的机制尚未阐明。对 CKD 患者诊断 AMI 的 cTn 阈值尚未达成共识,由于诊断 AMI 的关键是 cTn 的动态演变过程,各项研究获得 cTn 检测值的时间节点不同是 cTn 阈值难以达成共识的原因。另外,肾功能作为 hs-cTn 的独立相关因素可降低其对冠心病的预测能力,但该领域的研究甚少,尤其是在相应肾功能水平下诊断 hs-cTn 的截断值、肾功能相关的 hs-cTn 校正公式或将肾功能指标纳入冠脉狭窄预测模型等方面缺少大样本量的临床研究。

参 考 文 献

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. The Lancet, 2020,395(10225):709-733.
- [2] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016,375(9):905-906.
- [3] 邢宝宝,曹银芳,田丽丽. 急性心肌梗死患者心型脂肪酸结合蛋白和高敏心肌肌钙蛋白 T 水平的变化及意义[J]. 中国医药,2020,15(7):1008-1011.
- [4] Vidal-Petiot E, Greenlaw N, Kalra PR, et al. Chronic Kidney Disease Has a Graded Association with Death and Cardiovascular Outcomes in Stable Coronary Artery Disease: An Analysis of 21,911 Patients from the CLARIFY Registry[J]. J Clin Med, 2019,9(1):4.
- [5] Kraus D, Von Jeinsen B, Tzikas S, et al. Cardiac troponins for the diagnosis of acute myocardial infarction in chronic kidney disease[J]. J Am Heart Assoc, 2018,7(19):e008032.
- [6] Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction[J]. Circulation, 2015,131(23):2041-2050.
- [7] 薛嵘,周昱,黄军悦,等. 心肌钙蛋白 T 在慢性肾脏病中的诊断价值[J]. 临床内科杂志,2017,34(1):61.
- [8] Aida M, Vincent F, Olav T, et al. The Liver and Kidneys mediate clearance of cardiac troponin in the rat[J]. Sci Rep, 2020,10(1):1-11.
- [9] Friden V, Starnberg K, Muslimovic A, et al. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function[J]. Clin Biochem, 2017,50(9):468-474.
- [10] DeFilippi CR, Thorn EM, Aggarwal M, et al. Frequency and cause of cardiac troponin T elevation in chronic hemodialysis patients from study of cardiovascular magnetic resonance[J]. Am J Cardiol, 2007,100(5):885-889.
- [11] Oemrawsingh RM, Cheng JM, Garcia HM, et al. High-sensitivity troponin T in relation to coronary plaque characteristics in patients with stable coronary artery disease; results of the ATHEROREMOIVUS study[J]. Atherosclerosis, 2016,247(2016):135-141.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.021

· 标准与共识 ·

脑卒中后跌倒风险评估及综合干预专家共识

脑卒中后跌倒风险评估及综合干预共识专家组

【关键词】 脑卒中； 跌倒； 步态异常； 康复

【中图分类号】 R493 【文献标识码】 A

随着社会老龄化加剧,脑卒中严重威胁着老年人的健康。根据 2019 年《全球疾病负担研究》和《中国脑卒中防治报告》显示,我国脑卒中负担呈爆发式增长趋势,防治工作面临巨大挑战。跌倒是脑卒中常见的并发症之一,在脑卒中后急性期,14%~65% 的患者经历过跌倒,在出院后的 6 个月内该比例上升至 73%^[1]。脑卒中后跌倒会导致老年人恐惧行走^[2]、骨折^[3]、住院时间延长^[4]、残疾、死亡等,严重影响老年人脑卒中后的生活独立性和生活质量,给社会和家庭带来了沉重的医疗负担。中国疾控中心发布的《全国死因监测数据集》中显示跌倒是我国 65 岁以上老年人的首位伤害致死原因,占有伤害致死的 40.88%,死亡率达 67.74/10 万人。根据全国第七次人口普查数据,我国 65 岁以上老年人为 19 063.5 万,根据既往文献报道^[5]约有 30% 的 65 岁以上老年人每年至少发生 1 次跌倒

计算,估计我国每年约有 5 719 万老年人至少发生 1 次跌倒。为了对脑卒中后跌倒更具科学认识,本专家组进一步总结近年来脑卒中后跌倒的国内外研究进展,以此作为本次共识的临床参考,旨在更好促进脑卒中后跌倒的防治及规范管理。

一、脑卒中后跌倒的机制和危险因素

1. 脑卒中后神经功能障碍

根据文献报道结果显示,脑卒中后患者跌倒率是非脑卒中者的 1.5~2.1 倍^[2,6-8]。也有少量短期研究(平均随访 6 个月)报道神经功能损害较重的脑卒中后患者跌倒率不一定低于非脑卒中老年人,可能是严重的神经功能损害导致脑卒中后患者的活动能力下降,从而掩盖了跌倒风险的增加^[9]。

脑卒中后患者跌倒通常是多重因素作用的结果。脑卒中后肌肉无力或痉挛、感觉缺失、忽视、视野缺损、平衡功能障碍、注意力下降、视空间障碍均可能增加跌倒的风险^[10-12]。前循环脑卒中后患者跌倒大多是因锥体束损害导致的肌肉无力,而后

基金项目:科技部重大慢病项目(2018YFC1312900)

通讯作者:汪昕,E-mail:wang.xin@zs-hospital.sh.cn

- [12] Omland T, De Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2009, 361(26):2538-47.
- [13] Samman TA, Sandesara P, Hayek SS, et al. High-Sensitivity Troponin I Levels and Coronary Artery Disease Severity, Progression, and Long-Term Outcomes[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(5):e007914.
- [14] Brunner FJ, Kröger F, Blaum C, et al. Association of high-sensitivity troponin T and I with the severity of stable coronary artery disease in patients with chronic kidney disease[J]. Atherosclerosis, 313(2010):81-87.
- [15] Wang F, Ye P, Luo L, et al. Association of glomerular filtration rate with high-sensitivity cardiac troponin T in a community-based population study in Beijing[J]. PLoS One, 2012, 7(5):e38218.
- [16] Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(3):217-224.
- [17] Obialo CI, Sharda S, Goyal S, et al. Ability of troponin T to predict angiographic coronary artery disease in patients with chronic kidney disease[J]. Am J Cardiol, 2004, 94(6):834-836.
- [18] Chesnaye NC, Szummer K, Barany P, et al. Association between renal function and troponin T over time in stable chronic kidney disease patients[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(21):e013091.
- [19] 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.
- [20] Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined—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.

- [21] Levin A, Stevens PE, Bouslog RW, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney International, 2013, 3(1):1-150.
- [22] Gonsolus I, Sandoval Y, Smith SW, et al. Renal dysfunction influences the diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity cardiac troponin I[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(2):636-643.
- [23] Pfortmueller CA, Funk GC, Marti G, et al. Diagnostic performance of high-sensitive troponin T in patients with renal insufficiency[J]. Am J Cardiol, 2013, 112(12):1968-1972.
- [24] Van Lente F, Meerland ES, Deluca SA, et al. Ability of troponins to predict adverse outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes: a case-matched study[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 33(2):471-478.
- [25] Huang HL, Zhu S, Wang WQ, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction in patients with renal insufficiency using high-sensitivity troponin T[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(5):723-730.
- [26] Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, et al. Prognostic Value of Biomarkers During and After Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(4):357-364.
- [27] Giannitsis E, Katus HA. Troponins and High-Sensitivity Troponins as Markers of Necrosis in CAD and Heart Failure[J]. Herz, 2009, 34(2009):600-606.
- [28] Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction[J]. N Engl J Med, 2002, 346(26):2047-2052.
- [29] Acharji S, Baber U, Mehran R, et al. Prognostic significance of elevated baseline troponin in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease treated with different antithrombotic regimens[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(2):157-165.

(收稿日期:2020-08-13)

(本文编辑:余晓曼)