

# 冠状动脉旁路移植术后高敏心肌肌钙蛋白水平与预后危险因素评估价值的临床研究进展

赵沐华<sup>1</sup> 周帆<sup>2</sup> 穆军升<sup>3,4</sup>

(1. 首都医科大学, 北京 100069; 2. 解放军总医院第三医学中心超声科, 北京 100039; 3. 首都医科大学附属北京安贞医院 北京市心肺血管疾病研究所心脏外科, 北京 100029; 4. 新乡医学院第三附属医院心脏外科, 河南新乡 453000)

【摘要】冠状动脉旁路移植术(CABG)是治疗冠心病的有效手段,但手术风险及术后并发症的存在使得预后评估显得尤为重要。高敏心肌肌钙蛋白作为心肌损伤的重要生物标志物,在 CABG 后患者预后评估中发挥重要作用。现综述近年来关于 CABG 后高敏心肌肌钙蛋白水平与预后危险因素评估价值的研究进展,旨在为临床实践和预后评估提供科学依据。

【关键词】冠状动脉旁路移植术;高敏心肌肌钙蛋白;预后评估;危险因素

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.11.007

## Evaluation Value of High-Sensitivity Cardiac Troponin Levels and Prognostic Risk Factors After Coronary Artery Bypass Grafting

ZHAO Muhua<sup>1</sup>, ZHOU Fan<sup>2</sup>, MU Junsheng<sup>3,4</sup>

(1. Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Ultrasound, The Third Medical Center of People's Liberation Army of China General Hospital, Beijing 100039, China; 3. Department of Cardiac Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China; 4. Department of Cardiac Surgery, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan, China)

【Abstract】Coronary artery bypass grafting (CABG) is an effective method for treating coronary heart disease, but the presence of surgical risks and postoperative complications make prognostic evaluation particularly important. High-sensitivity cardiac troponin, as an important biomarker of myocardial injury, plays an important role in the prognostic evaluation of patients after CABG. This article reviews the research progress in recent years on the evaluation value of high-sensitivity cardiac troponin levels and prognostic risk factors after CABG, aiming to provide scientific basis for clinical practice and prognostic evaluation.

【Keywords】Coronary artery bypass grafting; High-sensitivity cardiac troponin; Prognostic evaluation; Risk factor

冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)是治疗冠心病的重要方法之一,通过重建冠状动脉血流灌注改善心肌供血状况,缓解心绞痛症状,提高患者生活质量。然而,CABG 手术本身作为一项复杂高风险治疗方式,不可避免地存在一定风险,如心肌缺血、再灌注损伤等。这些因素均可能导致心肌细胞损伤,进而增高术后不良事件发生率。因此准确地评估 CABG 后患者的预后情况,对于制定有效的治疗方案、降低并发症发生率具有重要意义。

### 1 心肌肌钙蛋白

#### 1.1 心肌肌钙蛋白概念及分类

心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)作为心肌损伤的重要生物标志物,由 cTnT、cTnI 和 cTnC 三种亚单位组成的络合物构成。在 CABG 后患者的预后评估中发挥重要作用,具有较高的灵敏度和特异性。为早期准确地检测心肌损伤、确定临床诊断和检测术后恢复情况提供了准确依据。

#### 1.2 CABG 后肌钙蛋白测定的应用历史

1987 年, Cummins 等<sup>[1]</sup>首次提出 cTn 特异性检测

心肌细胞损伤。1989 年, Katus 等<sup>[2]</sup>对酶联免疫法检测 cTnT 进行了研究。1999 年, 美国国家临床生物化学学会<sup>[3]</sup>发表了一份临床使用肌钙蛋白 (troponin, Tn) 的共识指南以规范其临床应用。2007 年, 《心肌梗死通用定义》<sup>[4]</sup>开始采用 Tn 而非肌酸激酶同工酶作为心肌梗死的诊断标准, 然而其预测效应和临界值仍存在争议。2010 年, 一篇纳入了 17 项研究的荟萃文章<sup>[5]</sup>分析成人心脏手术后 Tn 水平升高与死亡率的关联。该文章指出, 由于人群、Tn 检测时间、Tn 亚基和 Tn 测定的差异, 未能得出关于效应大小和临界值的明确结论。

作为 CABG 后最常见的并发症之一, 《第 4 版心肌梗死通用定义 (2018)》<sup>[6]</sup>指出, 第 5 型心肌梗死的诊断标准为: 对于基线 cTn 浓度正常的患者, 在 CABG 后 48 h 内, cTn 浓度超过正常值第 99 百分位数, 即参考范围上限值 (upper reference limit, URL) 的 10 倍且存在新发心肌缺血的证据。值得注意的是, 这一标准由人为制定, 临床意义仍存在争议。

在临床决策中, 欧洲心脏病学会 (ESC) 联合工作组<sup>[7]</sup>、心血管造影与介入学会<sup>[8]</sup>以及学术研究联盟-2<sup>[9]</sup>等权威组织提出了多种科学算法。这些算法基于现有最佳证据, 深入探讨了 cTn 水平与死亡率及心肌缺血之间的关系。它们通过结合不同的 cTn 危险分层截断值与第 5 型心肌梗死定义中的其他标准, 为临床决策提供了有力支持。具体而言, 算法指出术后 48 h 内, 若 cTn 水平孤立性升高至 70 倍 URL 及以上, 或 cTn 水平从 10 倍 URL 上升至 35 倍 URL 及以上, 并伴随至少一项其他异常: (1) 心电图上新的病理性 Q 波; (2) 血流受限的血管造影并发症, 和/或成像上新的存活心肌丧失<sup>[6]</sup>。则提示需进一步检查, 多数情况下推荐行侵入性冠状动脉造影。

传统的标准 cTn 检测方法灵敏度较低。心肌损伤后, 血液中 cTn 水平升高需要一定时间, 故需进行 6 ~ 12 h 的持续监测和多次血液采样才能确诊。该做法不仅造成与急性心肌梗死相关的并发症风险, 还将造成急诊效率的下降和医疗资源的浪费<sup>[10]</sup>。

2006 年, Wu 等<sup>[11]</sup>首次报道了单分子流式荧光分析法检测 cTn, 即高敏心肌肌钙蛋白 (high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTn) 检测技术。比传统的检测方法具有更高的敏感性和更低的最低检出限。在性能要求上, hs-cTn 技术要求在不少于 50% (传统方法为 20% ~ 50%) 的健康男性和女性人群中均能稳定可靠地检测到 cTn, 并且 cTn 水平  $\geq$  最低检出限; 在性别特异性第 99 百分位参考值上限水平下的总交叉验证  $\leq$  10% (传统方法为总交叉验证  $\leq$  20% 临床可接受)。

近年来, hs-cTn 的测定正在世界范围内推广, 越来越多的地区和中心已将其作为识别心肌梗死的主要生物标志物, 然而在各大大洲之间的使用率仍有差异。鉴于当前普遍采取的 10 倍 URL 是人为制定的, 诊断阈值和对预后的评估价值存在争议<sup>[12]</sup>。

### 1.3 cTn 预测心肌细胞损伤的机制研究

Tn 释放的机制存在几种假说, 早期人们认为 cTn 主要与肌原纤维结合, 较少存在于未结合的细胞质中。这一理论较好地解释了 cTn 的释放曲线, 即细胞受损早期从胞质中快速释放, 在细胞坏死或结构变性后缓慢稳定释放<sup>[13]</sup>。

然而, 这一假说受到了当代研究结果的质疑。Starnberg 等<sup>[14]</sup>发现不同的血清提取体积, cTn 提取率有显著差异。而肌红蛋白和肌酸激酶同工酶等血清中心肌生物标志物则无此现象。他们提出心肌梗死后循环 cTn 水平的持续升高是其与肌原纤维中的原肌球蛋白可逆性结合受冲洗的结果<sup>[14]</sup>。

cTn 的释放也并非完全与心肌细胞坏死划等号, White 在 2011 年提出, 包括坏死、凋亡、生理性心肌细胞更新、蛋白水解、细胞膜通透性增加以及囊泡的形成等, 它们之间互相影响以及存在的病理生理机制, 说明 cTn 的释放并不等同于心肌细胞坏死<sup>[15]</sup>。

由于 CABG 中机械操作、体外循环和心脏停搏等因素, cTn 的释放不可避免。不过在手术顺利的情况下, 术后 cTn 水平将迅速下降。而 cTn 释放时间过长的患者, 往往存在移植血管不通畅、靶血管狭窄、缺血再灌注损伤或围手术期血流动力学不稳定。这些因素会导致更广泛的心肌损伤, 引起 cTn 持续释放<sup>[16]</sup>。

### 2 hs-cTnT 的相关临床研究

CABG 后 hs-cTnT 水平与预后危险因素评估已有国内外学者的大量研究和初步意见。一项发表在《美国心脏病学会杂志》上的研究<sup>[17]</sup>指出: 围手术期 hs-cTnT 释放反映的围手术期心肌梗死与预期 30 d 死亡率相关, 孤立性 CABG 后死亡风险随对数峰 hs-cTnT 值的单位增加而增加 ( $HR = 4.79, 95\% CI 2.898 \sim 10.210$ ), 用于评估 CABG 后心肌损伤阈值的预后 hs-cTnT 浓度为 2 385 ng/L ( $70 \times URL$ ), 但其与 5 年死亡率无关, 术后 hs-cTnT 识别生存相关围手术期心肌梗死的危险分层截断值亦高于目前的定义。

另一项单机构回顾性队列研究<sup>[18]</sup>指出, hs-cTnT 水平升高与非体外循环 CABG 后早期低氧血症风险增加和住院时间延长显著相关, 有早期低氧血症和无早期低氧血症患者, 行非体外循环 CABG 后 hs-cTnT 浓度差异有统计学意义 ( $39.62 \text{ ng/L}, 95\% CI 26.11 \sim 83.40 \text{ ng/L}$  vs  $16.16 \text{ ng/L}, 95\% CI 13.85 \sim 18.59 \text{ ng/L}$ ,

$P < 0.001$ ), 而与体重指数、吸烟状况、血清肌酐、冠状动脉疾病严重程度和心脏功能无关。

一项包含 15 篇原始研究的荟萃分析<sup>[19]</sup>得出结论, CABG 后 cTn 的释放曲线与原发性自发性心肌梗死相似, 经历了一个早期快速释放和随后的稳定期。hs-cTnT 在术后 6 ~ 8 h 达到峰值 (628 ng/L, 95% CI 400 ~ 856 ng/L; 45 × URL)。

总之, hs-cTnT 对 CABG 后患者的预后评估价值已得到较为广泛的认可, 然而其医学临床判断水平依然高于指南规定的临界值。

### 3 hs-cTnI 的临床价值和阈值

相较于 hs-cTnT, 针对 hs-cTnI 的研究尚处于初级阶段。

一项纳入 13 862 例受试者的研究<sup>[20]</sup>发现, 在接受孤立 CABG 的患者中, 手术后 1 d 内测量的 Tn 阈值 [5 670 ng/L (218 × URL)] 与 30 d 内死亡呈正相关。

对于 CABG 后的血管再狭窄或闭塞, 一项纳入 4 684 例患者的研究<sup>[16]</sup>发现, 峰值 hs-cTnI 为 13 000 ng/L (500 × URL) 与术后 48 h 内需重复血运重建显著相关, 同样的界值还可预测 30 d 主要不良心血管事件和随访 3.1 年的全因死亡率。该研究发现术后早期 hs-cTnI 水平升高对临床决策的影响较低, 只有后期 (术后 12 ~ 16 h) 升高与重复血运重建术显著相关。

对于心肌梗死, 一项纳入 374 例患者的研究显示, 术前 hs-cTnI 正常患者, 术后平均 6 h hs-cTnI 为 9 193 ng/L (270 × URL)。11 例 (7.3%) 发生术后心肌梗死的患者, 平均 6 h hs-cTnI 为 50 218 ng/L (1 477 × URL)。而术前 hs-cTnI 升高的患者术后平均 6 h hs-cTnI 为 9 449 ng/L (292 × URL)。其中, 出现术后心肌梗死的 11 例 (4.9%) 患者平均 6 h hs-cTnI 为 26 823 ng/L (789 × URL)<sup>[21]</sup>。

然而, 一项纳入 300 例患者的研究<sup>[22]</sup>提出了不同观点, 尽管绝大多数患者接受 CABG 后其 hs-cTnI 非常敏感, 术后 48 h 内 hs-cTnI 超过了最新第 5 型心肌梗死诊断指南要求的限值 (10 × URL), 但其与术后围手术期心肌梗死的发生无关, 仅与左室射血分数下降  $\geq 10\%$  显著相关。该研究显示, 在术后 9 ~ 12 h, hs-cTnI 临界值为 5 556 ng/L, 是 URL 的 281 倍 (男性) 和 479 倍 (女性) ( $P = 0.046$ ); 同时, 未发现 hs-cTnI 绝对值与死亡率之间存在显著关联, 尽管在院内死亡的患者中, hs-cTnI 的平均值增加了 1 倍以上。

这种截然不同的结论可能是由于 hs-cTnI 检测的高灵敏度削弱了其在行 CABG 的患者临床环境中的特异性和阳性预测价值。此外, 当受试者规模较小和不良事件数量较少时, 统计结果也可能存在偶然性。

### 4 问题和展望

综上所述, hs-cTnI 的确显现出对行 CABG 后可能发生的几种主要不良事件的一定预测价值。尽管不同文献对于术后心肌梗死、血管再狭窄、术后低氧血症和死亡率等方面的结论不尽相同, 但一致认为目前医学界所广泛采用的推荐值过于保守, 在一定程度上制约了其在临床工作中的实际应用。事实上, hs-cTnI 的阈值并非固定不变, 它可能会受多种因素影响, 包括但不限于检测方式的选择、检测的具体时间点、研究的规模和范围, 以及人种<sup>[23-25]</sup>、年龄<sup>[26-27]</sup>、性别<sup>[25, 28-29]</sup>和昼夜节律<sup>[30]</sup>的差异。因此, 或许未来仍需开展更大规模、更深层次的前瞻性研究, 以确定更为准确和实用的临界值。

hs-cTn 应用于 CABG 预后预测的相关报道仍较少, 但作为一种高灵敏度的心肌损伤生物标志物, hs-cTn 对于急诊疑似急性冠脉综合征患者的分流已有一定的应用经验。早期临床上通常使用 0/3 h 诊断流程, 2015 ESC-NSTEMI 指南<sup>[31]</sup>首次提出了 hs-cTn 0/1 h 诊断流程。2018 年, 一篇以欧洲人群为研究对象的文献<sup>[32]</sup>证实了其安全性和有效性。然而, 2022 年发表的一篇以美国人群为研究对象的文献<sup>[33]</sup>指出, 在既往行 CABG 的患者中, hs-cTnI 的诊断准确性和 ESC 0/1 h hs-cTnI 算法的有效性较低, 但敏感性/特异性仍很高。2023 年美国另一篇文献<sup>[34]</sup>指出在已知冠状动脉疾病患者中, ESC 0/1 h hs-cTnT 算法无法安全地排除 30 d 心源性死亡或心肌梗死。

值得注意的是, 当前多数研究文献推荐的 hs-cTnI 测量时间窗通常是在 CABG 后的 9 ~ 24 h 内。这一推荐基于临床证据, 表明在该时间段内进行的检测结果能更有效地预测术后不良事件。相较之下, 术后更早期的检测结果与患者的预后情况关联性较为薄弱, 这可能意味着过早的检测并不能提供足够准确的不良事件风险预测<sup>[15]</sup>。因此, 合理选择检测时间, 不仅可提高预测的准确性, 还有助于避免不必要的早期检测, 从而节省医疗资源, 减轻患者负担, 也对优化医疗资源配置、提高医疗服务效率具有重要的意义。

### 参考文献

- [1] Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 1987, 113(6): 1333-1344.
- [2] Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1989, 21(12): 1349-1353.
- [3] Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases[J]. *Clin Chem*, 1999, 45(7): 1104-1121.

- [4] Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(22):2173-2195.
- [5] Lurati Buse GA, Koller MT, Grapow M, et al. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery—A meta-analysis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(2):399-406.
- [6] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18):2231-2264.
- [7] Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(31):2392-2407.
- [8] Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(17):1563-1570.
- [9] Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(23):2192-2207.
- [10] Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin [J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(2):147-155.
- [11] Wu AH, Fukushima N, Puskas R, et al. Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector [J]. *Clin Chem*, 2006, 52(11):2157-2159.
- [12] Anand A, Shah ASV, Beshiri A, et al. Global adoption of high-sensitivity cardiac troponins and the universal definition of myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2019, 65(3):484-489.
- [13] Katus HA, Remppis A, Scheffold T, et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 1991, 67(16):1360-1367.
- [14] Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, et al. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium [J]. *Clin Chem*, 2014, 60(8):1098-1104.
- [15] Heuts S, Gollmann-Tepeköylü C, Denessen EJS, et al. Cardiac troponin release following coronary artery bypass grafting: mechanisms and clinical implications [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(2):100-112.
- [16] Omran H, Deutsch MA, Groezinger E, et al. High-sensitivity cardiac troponin I after coronary artery bypass grafting for post-operative decision-making [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(25):2388-2403.
- [17] Pölzl L, Engler C, Sterzinger P, et al. Association of high-sensitivity cardiac troponin T with 30-day and 5-year mortality after cardiac surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(13):1301-1312.
- [18] Lu P, Lu X, Li B, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of early postoperative hypoxemia after off-pump coronary artery bypass grafting [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(12):416.
- [19] Heuts S, Denessen EJS, Daemen JHT, et al. Meta-analysis evaluating high-sensitivity cardiac troponin T kinetics after coronary artery bypass grafting in relation to the current definitions of myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2022, 163:25-31.
- [20] Devereaux PJ, Lamy A, Chan MTV, et al. High-sensitivity troponin I after cardiac surgery and 30-day mortality [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(9):827-836.
- [21] Friedman T, Leviner DB, Chan V, et al. High sensitivity troponin-I threshold to predict perioperative myocardial infarction [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2023, 18(1):234.
- [22] Nanni S, Garofalo M, Schinzari M, et al. Prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I early after coronary artery bypass graft surgery [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2022, 17(1):280.
- [23] Kalaria TR, Harris N, Sensi H, et al. High-sensitivity cardiac troponin I: is ethnicity relevant? [J]. *J Clin Pathol*, 2021, 74(11):709-711.
- [24] Saha A, Patel KV, Ayers C, et al. Longitudinal changes in cardiac troponin and risk of heart failure among black adults [J]. *J Card Fail*, 2023, 29(1):6-15.
- [25] Liu C, Deng Z, Wu W, et al. Ethnicity and sex-specific 99th percentile upper reference limits of high-sensitivity cardiac troponin I among adults in Xinjiang, China [J]. *Clin Biochem*, 2023, 116:94-99.
- [26] Hickman PE, Abhayaratna WP, Potter JM, et al. Age-related differences in hs-cTnI concentration in healthy adults [J]. *Clin Biochem*, 2019, 69:26-29.
- [27] Clerico A, Aimo A, Cantinotti M. High-sensitivity cardiac troponins in pediatric population [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 60(1):18-32.
- [28] Kimenai DM, Janssen EBNJ, Eggers KM, et al. Sex-specific versus overall clinical decision limits for cardiac troponin I and T for the diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review [J]. *Clin Chem*, 2018, 64(7):1034-1043.
- [29] Kimenai DM, Shah ASV, McAllister DA, et al. Sex differences in cardiac troponin I and T and the prediction of cardiovascular events in the general population [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(10):1351-1360.
- [30] Zaninotto M, Padoan A, Mion MM, et al. Short-term biological variation and diurnal rhythm of cardiac troponin I (Access hs-TnI) in healthy subjects [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 504:163-167.
- [31] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3):267-315.
- [32] Twerenbold R, Neumann JT, Sörensen NA, et al. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(6):620-632.
- [33] Koechlin L, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Lower diagnostic accuracy of hs-cTnI in patients with prior coronary artery bypass grafting [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 354:1-6.
- [34] Ashburn NP, Snaveley AC, O'Neill JC, et al. Performance of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm with high-sensitivity cardiac troponin T among patients with known coronary artery disease [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(4):347-356.

收稿日期:2024-06-21