

急性非创伤性脑出血患者肌钙蛋白 I 升高的影响因素及临床意义*

胡正涛¹ 张勇¹ 王俊¹ 王德国¹ 宋骏² 徐阳³

[摘要] 目的:部分急性脑出血(ICH)患者心肌损伤标志物肌钙蛋白 I(cTnI)升高,本研究拟探讨急性非创伤性 ICH 患者 cTnI 升高的影响因素及其临床意义。方法:将 338 例确诊的急性非创伤性 ICH 住院患者根据 cTnI 是否 ≥ 0.04 ng/mL 分成 2 组(cTnI 升高组和正常组),比较 2 组间基本临床信息和脑出血部位及出血量,Logistic 回归分析探讨 cTnI 升高的影响因素,以及 cTnI 升高是否影响患者短期预后,ROC 曲线评价 cTnI 升高判断预后的价值。结果:共计 95 例 cTnI 升高(28.1%),相关性分析显示 cTnI 升高与合并肾功能不全、合并蛛网膜下腔出血、累及到岛叶相关区正相关(r 分别为 0.206,0.199,0.260, $P < 0.01$),其中年龄($OR = 1.050, 95\% CI: 1.012 \sim 1.089, P = 0.009$)、岛叶相关区($OR = 5.916, 95\% CI: 2.199 \sim 15.916, P < 0.001$)及肾功能不全($OR = 14.244, 95\% CI: 3.616 \sim 56.114, P < 0.001$)是 cTnI 升高的独立影响因素。cTnI 升高是 ICH 患者预后不良的独立影响因素($OR = 2.377, 95\% CI: 1.066 \sim 5.299, P = 0.034$)。cTnI 升高预测急性非创伤性 ICH 患者不良预后的敏感度为 0.554,特异度为 0.786($AUC = 0.727, 95\% CI: 0.666 \sim 0.789, P < 0.001$)。结论:急性脑出血患者年龄、合并肾功能不全和岛叶相关区出血是 cTnI 升高的独立影响因素,且 cTnI 升高是住院期预后不良的独立危险因素。

[关键词] 急性脑出血;肌钙蛋白;岛叶;肾功能不全

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.07.003

[中图分类号] R743.34,R542.2 **[文献标志码]** A

Clinical significance of high cardiac troponin in patients with non-traumatic acute intracerebral hemorrhage

HU Zhengtao¹ ZHANG Yong¹ WANG Jun¹ WANG Deguo¹ SONG Jun² XU Yang³

(¹Department of Gerontology, First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241001, China; ²Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Yijishan Hospital of Wannan Medical College; ³Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Yijishan Hospital of Wannan Medical College)

Corresponding author: WANG Deguo, E-mail: wangdeguo@medmail.com.cn

Abstract Objective: Some patients with acute intracerebral hemorrhage(ICH) show an increase of cardiac troponin(cTnI), one marker of cardiac injury. This study is to explore the relevant factors and clinical significance of cTnI in patients with non-traumatic ICH. **Methods:** A total 338 cases of ICH inpatients were divided into two groups based on plasma cTnI level(≥ 0.04 ng/mL, high cTnI group and normal group). The basic clinical information, hemorrhage volume and location and short-term prognosis inpatients were evaluated between the two groups. Logistics regression analysis the risk factors of high cTnI and poor outcome of ICH inpatients. Receiver-operating-characteristic(ROC) analysis evaluated judgment value of high cTnI on poor outcome. **Results:** 95 of 338 patients(28.1%) have high plasma cTnI. Correlation analysis showed that the high cTnI was positively associated with chronic renal insufficiency, subarachnoid hemorrhage, and insula involved areas(r was 0.206, 0.199, 0.260, $P < 0.01$). Age($OR = 1.050, 95\% CI: 1.012 \sim 1.089, P = 0.009$), insula involved areas($OR = 7.061, 95\% CI: 2.582 \sim 19.310, P < 0.01$) and chronic renal insufficiency($OR = 13.490, 95\% CI: 3.507 \sim 51.897, P < 0.01$) were independent risk factors of high cTnI. After adjusting for other factors, high cTnI was remained as an independent risk factor of poor outcome in patients with ICH($OR = 2.377, 95\% CI: 1.066 \sim 5.299, P = 0.034$). High cTnI showed significantly predict poor outcome of ICH with a sensitivity of 0.554 and a specificity of 0.786($AUC = 0.727, 95\% CI: 0.666 \sim 0.789, P < 0.001$). **Conclusion:** Age, chronic renal insufficiency and insula involved areas were independent factors of high cTnI in patients with ICH. High cTnI in plasma is an independent risk factor

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81670301);弋矶山医院高峰培育计划(No:KGF2019J10)

¹皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)老年医学科(安徽芜湖,241001)

²皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)临床检验科

³皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)神经内科

通信作者:王德国,E-mail:wangdeguo@medmail.com.cn

for poor outcome of ICH.

Key words acute cerebral hemorrhage; cardiac troponin; insula lobe; chronic renal insufficiency

急性非创伤性脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 发病率和死亡率高^[1], 部分 ICH 患者心电图出现典型的缺血样改变^[2-3], 常常在住院期间测定心肌损伤标志物^[4]。研究显示部分 ICH 患者急性期心脏肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 升高, 并与患者院内死亡及远期神经功能恢复相关^[5-6]。然而, 卒中时 cTnI 升高的影响因素并不完全清楚, 可能是源于心脏及心外因素^[7-8], 也可能是脑神经诱发的心肌损伤^[9]。cTnI 升高与 ICH 预后的相互关系尚也不完全清楚。本研究探讨急性非创伤性 ICH 患者 cTnI 升高的影响因素及其对 ICH 预后的判断作用。

1 研究方法

1.1 研究对象

从我院病例数据库中回顾筛选 2014 年 1 月—2018 年 12 月期间确诊的急性非创伤性 ICH 患者。对患者一般资料进行采集分析, 包括年龄、性别、合并疾病 (如冠心病、高血压、肾功能不全、糖尿病、房颤), 峰值 cTnI 浓度, 患者住院期间 Glasgow Coma Scale (GCS) 评分^[10], 其中出院时病情加重 (GCS < 8 分) 和院内死亡定义为预后不良。纳入标准: ① ICH 经病史诊断、头颅 CT/MRI 检查符合中华医学《中国脑出血诊治指南 2014》相关标准^[11]; ② 急性发病且在 1 d 内就诊我院; ③ 患者实验室检查中包含发病后 2 周内 cTnI 检测值; ④ 首次发生急性 ICH。排除标准: ① 患者接受手术或者介入血管再灌注治疗; ② 临床资料提示急性冠脉综合征和急性心肌炎; ③ 外伤导致的 ICH。

1.2 影像学检查

由神经内科医师根据头颅 CT/MRI 计算血肿体积: 血肿体积 = 0.5 × 血肿的最大长径 × 与长径相垂直的最大横径 × 血肿层面数 × 层厚, 根据出血部位及出血量定义出血严重程度^[11]。即定义大脑出血量 > 30 mL, 小脑出血量 > 10 mL, 脑干出血量 > 5 mL 为严重出血; 并影像学评估是否破入脑室、是否合并蛛网膜下腔出血、是否累及到岛叶区域 (包括岛叶出血或者毗邻岛叶的额叶、颞叶、顶叶出血水肿压迫岛叶)^[12]。

1.3 cTnI 检测及选择

cTnI 检测采用 Axsym 型全自动化学发光免疫分析仪进行分析, 试剂为雅培公司提供, 其正常值范围为 0~0.03 ng/mL。本研究中以 cTnI 值 ≥ 0.04 ng/mL 为异常升高。患者住院期前多次测定 cTnI 的, 选择峰值 cTnI 赋值。

1.4 统计学方法

以 SPSS 19.0 统计分析数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm$

s 表示或中位数 (四分位间距) 表示 (非正态分布), 计数资料以百分率表示。根据是否出现 cTnI 升高分组 (≥ 0.04 ng/mL), 比较一般临床资料、影像学资料及预后。以 *t* 检验比较两组间年龄差异, Mann-Whitney U 检验 cTnI 和出血量 (非正态分布), 分类变量以 Fisher 精确检验; 参数之间的相关性采用 Spearman 或 Pearson (连续变量) 相关性分析。使用二元 Logistics 回归分析筛选 cTnI 升高及预后不良的预测因素。受试者工作特征曲线 (ROC) 分析判断急性非创伤性 ICH 患者住院期预后效率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性非创伤性 ICH 患者一般临床资料分析

根据 cTnI 升高与否 (≥ 0.04 ng/mL) 将患者分为 2 组, 其中升高组 95 例 (28.1%), 243 例无显著升高。对 2 组间临床状况、出血情况、预后进行对比分析发现: cTnI 升高组年龄大、合并肾功能不全率、蛛网膜下腔出血率及严重出血率显著增加; 住院期间预后不良发生率显著增加。见表 1。

2.2 急性非创伤性 ICH 患者 cTnI 升高的相关因素分析

相关性分析显示, 与急性非创伤性 ICH 患者 cTnI 升高呈显著相关的因素有肾功能不全 ($r = 0.206, P < 0.001$)、岛叶相关区 ($r = 0.260, P < 0.001$)、并发蛛网膜下腔出血 ($r = 0.199, P = 0.001$) 以及严重出血有关 ($r = 0.181, P = 0.009$)。见表 2。

2.3 急性非创伤性 ICH 患者 cTnI 升高的危险因素分析

以 cTnI 升高为因变量, 以性别、年龄、合并疾病、出血部位是否累及岛叶、破入脑室、合并蛛网膜下腔出血、严重出血为协变量进行二元 Logistics 回归分析, 结果显示仅年龄 ($OR = 1.050, 95\%CI: 1.012 \sim 1.089, P = 0.009$)、合并肾功能不全 ($OR = 14.244, 95\%CI: 3.616 \sim 56.114, P < 0.001$) 及岛叶相关区 ($OR = 5.916, 95\%CI: 2.199 \sim 15.916, P < 0.001$) 是 cTnI 升高的独立危险因素。见表 3。

2.4 急性非创伤性 ICH 患者 cTnI 升高与住院期间预后的关系

以患者是否预后不良为因变量, 以性别、年龄、合并疾病、cTnI 升高、严重出血为协变量进行 Logistics 回归分析。结果显示 cTnI 升高 ($OR = 2.377, 95\%CI: 1.066 \sim 5.299, P = 0.034$)、肾功能不全 ($OR = 4.721, 95\%CI: 1.302 \sim 17.120, P = 0.018$) 及严重出血 ($OR = 8.159, 95\%CI: 3.865 \sim 17.221, P < 0.001$) 是 ICH 患者预后不良的独立危险因素。见表 4。

表1 急性非创伤性 ICH 患者临床资料

例(%)

项目	合计($n=338$)	cTnI 升高组($n=95$) (≥ 0.04 ng/mL)	cTnI 正常组($n=243$) (< 0.04 ng/mL)	P
年龄/岁	65.9±12.1	67.6±13.2	65.9±11.2	0.045
性别(男/女)	211/127	59/36	131/112	0.607
住院时长/d	13.7±5.4	14.3±5.9	13.3±4.7	0.528
GCS 评分/分	8.27±1.34	6.81±1.65	9.23±1.17	0.001
合并疾病				
冠心病	23(6.8)	11(11.6)	12(4.9)	0.064
高血压	301(89.1)	87(91.6)	214(88.1)	0.520
肾功能不全	26(7.7)	15(15.8)	11(4.5)	0.001
糖尿病	31(9.2)	10(10.5)	21(8.6)	0.678
房颤	20(5.9)	10(10.5)	10(4.1)	0.079
影像学检查				
破入脑室	125(37.0)	39(41.1)	86(35.4)	0.182
蛛网膜下腔	42(12.4)	18(18.9)	24(9.9)	0.011
出血量/mL	20.26±23.82	26.84±30.58	17.80±21.40	0.014
严重出血	70(23.7)	26(27.4)	44(18.1)	0.009
岛叶相关区	74(21.9)	34(35.8)	40(16.5)	0.001
cTnI/(ng·mL ⁻¹)	0.01(0,0.04)	0.04(0.01,0.1)	0.01(0,0.02)	0.001
预后				
好转	236(69.8)	44(46.3)	192(79.0)	0.001
未愈	80(20.7)	38(40.0)	42(17.3)	0.001
死亡	22(6.5)	13(13.7)	9(3.7)	0.001

表2 急性非创伤性 ICH 患者 cTnI 升高的相关因素分析

因子	r	P
年龄	0.068	0.239
性别	0.045	0.435
冠心病	0.106	0.068
高血压	0.044	0.451
肾功能不全	0.206	< 0.001
糖尿病	0.06	0.299
房颤	0.097	0.094
岛叶相关区	0.260	0.001
破入脑室	0.102	0.087
蛛网膜下腔出血	0.199	0.001
严重出血	0.181	0.009

2.5 ROC 曲线分析

应用 ROC 曲线评估 cTnI 能否判断急性非创伤性 ICH 患者住院期预后。当 cTnI ≥ 0.04 ng/mL 时,预测急性非创伤性 ICH 患者预后不良的敏感度为 0.554,特异度为 0.786(AUC=0.727,95% CI:0.666~0.789, $P<0.001$)。见图 1。

3 讨论

急性 ICH 是常见临床急诊疾病之一,其发病率和死亡率都很高。常规心电图检查提示 50%~90% 患者出现心电图异常,部分呈现典型的心肌缺血样改变,如 ST 段抬高或压低、T 波倒置等^[3],急

诊室化验结果显示患者 cTnI 升高^[3]。既往研究认为 cTnI 升高属于脑心综合征范畴^[4,13],可能与大脑心血管调节中枢紊乱、交感神经过度激活以及损伤应激引起的心脏损害有关^[14]。

本研究发现约有 30% 患者血浆 cTnI 增高,并且 cTnI 增高与患者是否合并肾功能不全、蛛网膜下腔出血、累及岛叶相关区以及脑出血量显著正相关。Logistics 回归分析显示年龄、合并肾功能不全、岛叶相关区出血是 cTnI 增高的独立影响因素,而出血量及并发蛛网膜下腔出血则不是独立预测因素。Jensen 等^[8]报道肾功能不全是急性缺血性卒中患者 cTnI 增高主要原因之一,这与临床中观察到随着肾功能减退而肌钙蛋白 T 升高相符合^[15]。有关蛛网膜下腔出血导致的心肌损伤报道较多,可能与交感神经过度激活有关^[16-17]。但本研究却发现 ICH 患者中并发蛛网膜下腔出血并非 cTnI 增高的独立因素,这可能与患者的选择有关。另外,由于大脑中岛叶是心血管调节中枢位置,岛叶卒中可能更容易引起心肌损伤和心电活动异常^[18-19]。由于临床单纯岛叶出血并不多见,但与其位置毗邻的区域如额叶、颞叶、顶叶出血水肿也压迫岛叶^[12],对岛叶功能产生潜在影响。我们的研究表明岛叶受累及与 cTnI 增高密切相关,提示这种升高与心血管脑中枢功能异常有关联。

表 3 急性非创伤性 ICH 患者 cTnI 升高的预测因素分析

因素	B	S. E.	Wals	Sig	Exp(B)	95%CI
性别	0.011	0.391	0.001	0.978	1.011	0.470~2.175
年龄	0.049	0.019	6.809	0.009	1.050	1.012~1.089
冠心病	0.671	0.730	0.844	0.358	1.956	0.467~8.186
高血压	1.265	0.834	2.301	0.129	3.544	0.691~18.182
肾功能不全	2.656	0.700	14.420	0.000	14.244	3.616~56.114
糖尿病	-0.393	0.620	0.402	0.526	0.675	0.200~2.277
房颤	0.760	0.648	1.374	0.241	2.138	0.600~7.622
岛叶相关区	1.778	0.505	12.397	0.000	5.916	2.199~15.916
侵入脑室	-0.278	0.395	0.497	0.481	0.757	0.349~1.641
蛛网膜	-0.798	0.677	1.391	0.238	0.450	0.119~1.696
严重出血	0.150	0.429	0.121	0.728	1.161	0.501~2.695

表 4 急性非创伤性 ICH 患者 cTnI 升高与住院期间预后的关系

因素	B	S. E.	Wals	Sig	Exp(B)	95%CI
cTnI 升高	0.866	0.409	4.481	0.034	2.377	1.066~5.299
肾功能不全	1.552	0.657	5.576	0.018	4.721	1.302~17.120
性别	0.380	0.398	0.908	0.341	1.462	0.669~3.192
年龄	0.027	0.018	2.229	0.135	1.027	0.992~1.064
冠心病	-0.086	0.813	0.011	0.916	0.918	0.187~4.515
高血压	-0.470	0.623	0.570	0.450	0.625	0.184~2.117
糖尿病	0.052	0.585	0.008	0.929	1.054	0.335~3.314
房颤	0.646	0.639	1.021	0.312	1.908	0.545~6.680
严重出血	2.099	0.381	30.330	0.000	8.159	3.865~17.221

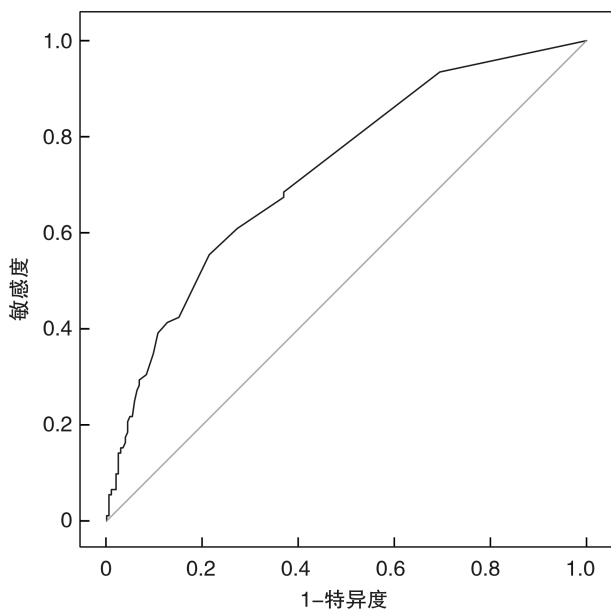


图 1 受试者工作特征曲线分析评价 cTnI 判断预后的效率

目前,cTnI 升高是否影响 ICH 患者预后尚未完全清楚。有研究显示 cTnT 升高患者住院期间死亡率更高^[6,20]。也有研究显示 cTnT 升高患者 3~12 个月死亡无显著增加,但却可以预测患者出院后远期脑功能恢复不良^[5]。本研究显示除严重

出血、慢性肾功能不全外,cTnI 升高是住院期内预后不良的独立危险因素。ROC 分析显示当 cTnI \geq 0.04 ng/mL 时,对急性非创伤性 ICH 患者预后不良有较好的预测价值。尽管这种急性 ICH 伴发的 cTnI 升高的机制不完全清楚,有研究认为很可能来自于心脏应激^[21]。因此,在临床工作中,ICH 伴发 cTnI 升高患者可能会启动心血管评估,包括心电图、心脏超声甚至心导管检查。从而鉴别是否合并急性心脏损伤,还是应激引起的心肌病,也需要考虑是否给予必要的心脏治疗。

由于本研究是临床病例的单中心小样本回顾性研究,有必要设计包括更多患者的研究来明确 cTnI 升高的影响因素及其对预后的影响。总之,本研究表明 ICH 患者岛叶相关区出血是 cTnI 升高的独立影响因素,而 cTnI 升高是住院期预后不良的独立危险因素。由于心脏调节的中枢位于岛叶,部分 ICH 患者 cTnI 升高可能因中枢受累及而引起心脏损害。在规范的 ICH 治疗的基础上,关注心脏损伤可能有助于改善部分 ICH 患者预后。

参考文献

[1] Naidech AM. Diagnosis and Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [J]. Continuum (Minneapolis), 2015, 21 (5 Neurocritical Care): 1288-1298.

- [2] Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 14(2): 67-76.
- [3] 韩玲, 张均. 老年急性脑出血患者心电图、心肌酶谱、肌钙蛋白-T变化的意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2010, 16(3): 152-153.
- [4] 董其谦. 急性脑出血致脑心综合症的动态心电图及心肌酶学的改变[J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27(8): 746-748.
- [5] Gerner ST, Auerbeck K, Sprügel MI, et al. Peak Troponin I Levels Are Associated with Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 46(1-2): 72-81.
- [6] Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(5): 632-634.
- [7] Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B. Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke[J]. *J Intern Med*, 2006, 259(6): 592-597.
- [8] Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, et al. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(1): 108-112.
- [9] Sander D, Winbeck K, Klingelhöfer J, et al. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke[J]. *Neurology*, 2001, 57(5): 833-838.
- [10] Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, et al. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages[J]. *Stroke*, 2007, 38(5): 1641-1644.
- [11] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(6): 435-444.
- [12] Faillenot I, Heckemann RA, Frot M, et al. Macroanatomy and 3D probabilistic atlas of the human insula[J]. *Neuroimage*, 2017, 150: 88-98.
- [13] 毛宇光, 沈青. 急性脑血管病合并脑心综合征患者的血清肌钙蛋白I与心肌酶学变化[J]. *徐州医学院学报*, 2011, 31(11): 748-749.
- [14] Sykora M, Steiner T, Poli S, et al. Autonomic effects of intraventricular extension in intracerebral hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 16(1): 102-108.
- [15] 丁红梅, 储楚, 杨瑞霞, 等. 高敏肌钙蛋白T和肌红蛋白在肾功能不全患者中的变化及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(14): 1708-1711.
- [16] van der Bilt I, Hasan D, van den Brink R, et al. Cardiac dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with outcome[J]. *Neurology*, 2014, 82(4): 351-358.
- [17] Naredi S, Lambert G, Edén E, et al. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2000, 31(4): 901-906.
- [18] Krause T, Werner K, Fiebach JB, et al. Stroke in right dorsal anterior insular cortex is related to myocardial injury[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(4): 502-511.
- [19] Ahn SH, Kim YH, Shin CH, et al. Cardiac Vulnerability to Cerebrogenic Stress as a Possible Cause of Troponin Elevation in Stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e004135.
- [20] Hays A, Diringer MN. Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2006, 66(9): 1330-1334.
- [21] Gopinath R, Ayya SS. Neurogenic stress cardiomyopathy: What do we need to know[J]. *Ann Card Anaesth*, 2018, 21(3): 228-234.

(收稿日期: 2021-03-24)