

· 论 著 ·

# 肌钙蛋白对髋部骨折患者短期和长期病死率的预测作用

王兴元, 曹洪兵, 范丽娟, 杨善进, 周红霞, 刘方刚, 陈步俊

**[摘要]** **目的** 探讨骨折患者围术期肌钙蛋白升高对短期(30 d)和长期(3 年)病死率的预测意义。**方法** 2005 年 1 月–2010 年 1 月, 65 岁或以上因髋部骨折的患者在入院时均进行登记, 在入院时、术前和术后第 1、3 天完成心电图、肌钙蛋白检测并随访 3 年。**结果** 285 例患者完成研究, 其中 101 例(35.4%)出现肌钙蛋白升高: 入院时肌钙蛋白已经升高者 31 例(30.7%)、术前升高者 17 例(16.8%)、术后肌钙蛋白升高者 53 例(52.5%); 153 例(53.7%)出现心电图改变, 包括 65 例(22.8%)ST 段压低、11 例(3.9%)ST 段抬高及 77 例(27.0%)T 波倒置。肌钙蛋白升高者其短期和长期病死率均高于正常者(18.8% 比 3.3%,  $P < 0.01$ , 61.4% 比 40.8%,  $P < 0.01$ ), 肌钙蛋白明显升高(肌钙蛋白  $> 0.15 \mu\text{g/L}$ )者 30 d 的病死率较轻度升高(肌钙蛋白在  $0.03 \sim 0.15 \mu\text{g/L}$ )者病死率高(21.9% 比 13.5%,  $P < 0.01$ )。肌钙蛋白升高是短期和长期病死率的独立预测因子。除 ST 段抬高外, 缺血性心电图改变对病死率无影响。**结论** 围术期肌钙蛋白升高是短期和长期病死率的强烈预测因子, 常规肌钙蛋白检测和及时诊断, 有效治疗对这类易损患者有重要临床意义。

**[关键词]** 肌钙蛋白; 围术期; 髋部骨折; 病死率

**[中图分类号]** R446.1; R683 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.04.010

## Perioperative troponin I to predict short-term and long-term mortality in patients after hip fracture

WANG Xing-yuan, CAO Hong-bing, FAN Li-juan, YANG Shan-jin, ZHOU Hong-xia, LIU Fang-gang, CHEN Bu-jun. Department of Cardiovascular Diseases, 359 Hospital of PLA, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the short-term and long-term prognostic value of perioperative troponin I (TnI) monitoring in hip fracture patients. **Methods** All patients with hip fracture were enrolled on admission from January 2005 to January 2010. Of 285 patients, older than 65 years, serum Troponin I and electrocardiogram (ECG) was evaluated on admission, before operation, and on first and second postoperative days. Median follow-up time was 3 years (1000 days). **Results** TnI elevation was detected in 101 patients (35.4%); already elevated on admission in 31 patients (30.7%), before operation in 17 patients (16.8%) and only operated in 53 patients (52.5%). Ischemic ECG changes were detected in 153 patients (53.7%), consisting of ST depression ( $n = 65$ , 22.8%), ST elevation ( $n = 11$ , 3.9%), or T-wave inversion ( $n = 77$ , 27.0%). Patients with TnI elevation had higher short-term and long-term mortality (18.8% vs 3.3%,  $P < 0.01$ , 61.4% vs 40.8%,  $P < 0.01$ ), mortality of 30 days being higher in patients with major (TnI  $\geq 0.15 \mu\text{g/L}$ ) compare with mild (TnI =  $0.03 \sim 0.15 \mu\text{g/L}$ ) TnI elevation (21.9% vs 13.5%,  $P < 0.01$ ). TnI elevation was the independent predictor of short-term mortality. ECG changes other than ST elevation did not affect mortality. **Conclusion** Perioperative TnI elevation is a strong predictor of short-term and long-term mortality. Routine TnI detection and earlier diagnosis together with effective treatment may improve survival of this fragile patient group.

**[Key words]** troponin I; perioperative; hip fracture; mortality

随着人口老龄化的发展, 心血管疾病成为高发疾病, 同时, 因为老年人神经系统功能的退化甚至疾病、平衡能力下降等原因导致发生骨折的概率越来越高, 因此高龄骨折患者围术期可能发生心肌缺血甚至梗死在所难免<sup>[1]</sup>, 而 75% 的围术期老年患者为无症状心肌梗死<sup>[2]</sup>。肌钙蛋白作为心肌坏死的敏感指标因其检查快速性和特异性而发挥重要作用, 对非心脏手术患者的预后具有预测价值<sup>[3]</sup>。有人认为是手术本身导致的肌钙蛋白升高, 而也有研究认

为在术前就已经出现肌钙蛋白升高<sup>[4]</sup>, 但不管怎样, 围术期的确发生了肌钙蛋白升高。本文就髋部骨折患者围术期肌钙蛋白升高的短期和长期临床意义做一调查。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 2005 年 1 月–2010 年 1 月, 创伤性髋部骨折在伤后 3 d 内入院患者 285 例, 男 98 例, 女 187 例, 年龄 65~95 ( $79.7 \pm 12.0$ ) 岁,

**1.2 方法** 临床和放射学诊断为髋部骨折, 术前麻醉师给出麻醉师协会体能状态 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 评分, 患者平时所服用药物

改院内给药并继续服用;根据临床需要,常规完成胸部 X 线片和生化检测,入院时、术前和术后第 1、3 天盲法完成心电图和肌钙蛋白检测,心电图评判由同一个技师完成。根据欧洲心脏病学协会(European Society of Cardiology)标准判断心电为 ST 段抬高,ST 段压低和 T 波倒置<sup>[5]</sup>。肌钙蛋白正常值定为 <0.03 μg/L,肌钙蛋白在 0.03 ~ 0.15 μg/L 定为轻度升高,>0.15 μg/L 定为明显升高<sup>[4]</sup>,多次升高者取最高值为统计值。患者其他资料,包括过去史、用药情况和心脏危险指数通过“军卫一号”电子记录完成采集,根据 Less 心脏危险指数记分法完成计分<sup>[6]</sup>。所有患者电话随访 3 年。

1.3 统计学处理 所有数据使用统计软件 STATA 13.0 完成,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,组间计数资料[*n*(%)]比较采用  $\chi^2$  检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基本特征比较 两组患者的基本特征见表 1。肌钙蛋白升高者在年龄、冠心病史、经皮冠状动脉介入术(PCI)史、心衰、肾衰、ASA 计分项目上均较正常者高(*P* < 0.05)。是否使用他汀类药物在两组间存在差异(*P* < 0.05),除他汀类药物外,两组患者的基础用药差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

表 1 285 例创伤性髌部骨折患者的基本特征

参数	所有患者 ( <i>n</i> = 285)	肌钙蛋白升高 者( <i>n</i> = 101)	肌钙蛋白正常 者( <i>n</i> = 184)
性别[ <i>n</i> (%)]			
男	98(34.4)	39(38.6)	59(32.1)
女	187(65.6)	62(61.4)	125(67.9)
年龄(岁)	79.7 ± 12.0	82.3 ± 9.0 *	78.6 ± 10.0
冠心病史[ <i>n</i> (%)]	99(34.7)	44(43.6) *	55(29.9)
心肌梗死史[ <i>n</i> (%)]	38(13.3)	19(18.8)	19(10.3)
PCI 史[ <i>n</i> (%)]	23(8.1)	14(13.9) *	9(4.9)
高血压[ <i>n</i> (%)]	148(51.9)	55(54.5)	93(50.5)
房颤[ <i>n</i> (%)]	60(21.1)	25(24.8)	35(19.0)
糖尿病[ <i>n</i> (%)]	49(17.2)	20(19.8)	29(15.8)
心衰[ <i>n</i> (%)]	24(8.4)	18(17.8) *	16(8.7)
肾衰[ <i>n</i> (%)]	12(4.2)	8(7.9) *	4(2.2)
术前 ASA 记分	2.3 ± 0.8	2.4 ± 0.7 *	2.1 ± 0.8
心脏危险记分	0.8 ± 0.9	1.1 ± 0.9 *	0.8 ± 0.9
TIA 或脑卒中史[ <i>n</i> (%)]	52(18.2)	21(20.8)	31(16.8)
老年痴呆[ <i>n</i> (%)]	24(8.4)	9(8.9)	15(8.2)

注:PCI:经皮冠状动脉介入术;TIA:短暂脑缺血发作;与肌钙蛋白正常者比较,\**P* < 0.05

表 2 肌钙蛋白升高与正常者心血管用药比较[*n*(%)]

参数	肌钙蛋白升高者 ( <i>n</i> = 101)	肌钙蛋白正常者 ( <i>n</i> = 184)
阿司匹林	31(30.7)	48(26.1)
B 阻滞剂	45(44.6)	68(37.0)
ACEI 或 ARB	26(25.7)	55(29.9)
钙通道阻滞剂	12(11.9)	31(16.8)
利伐沙班	97(96.0)	178(96.7)
利尿剂	10(9.9)	10(5.4)
华法令	2(2.0)	1(0.5)
地高辛	5(5.0)	7(3.8)
他汀类	30(29.7) *	82(44.6)

注:ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂;与肌钙蛋白正常者比较,\**P* < 0.05

2.2 肌钙蛋白升高及 30 d 病死率 共 301 例患者纳入登记,其中 16 例失去联系,285 例完成随访。其中 101 例(35.4%)检测到肌钙蛋白升高,31 例肌钙蛋白在入院时即检测到升高,17 例肌钙蛋白升高出现在术前,53 例肌钙蛋白升高出现在术后,手术前肌钙蛋白即升高的 48 例在术后肌钙蛋白仍呈升高状态。所有患者均完成心电图检查,其中 153 例(53.7%)出现心电图改变,包括 ST 段压低(65 例,22.8%)、ST 段抬高(11 例,3.9%)、T 波倒置(77 例,27.0%)。出现心电图改变者中 75 例(49.0%)肌钙蛋白升高,11 例 ST 段升高者肌钙蛋白全部升高,其中 6 例的 ST 段升高出现在术前,但只有 3 例符合经典的心肌梗死诊断。无一例患者出现胸痛,平均住院天数 13 d。在随访的最初 30 d 内,死亡 25 例,总的病死率为 8.8%(25/285)。肌钙蛋白升高者的 30 d 病死率[18.8%(19/101)]高于肌钙蛋白正常者[3.3%(6/184)],差异有统计学意义(*P* < 0.01)。64 例肌钙蛋白明显升高者 30 d 病死率[21.9%(14/64)]高于 37 例肌钙蛋白轻度升高者病死率[13.5%(5/37)],差异有统计学意义(*P* < 0.05)。心电图改变者同心电图无改变者之间病死率差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.3 3 年随访结果 在完成 3 年随访后,围术期肌钙蛋白升高者的病死率(62 例,61.4%)仍比正常者(75 例,40.8%)高(*P* < 0.01);肌钙蛋白升高者的非 ST 段抬高的缺血改变(ST 段压低和 T 波倒置)对病死率无影响。此前是否被诊为冠心病和既往心肌梗死史对本次 30 d 及 3 年随访的病死率无影响。经统计学处理,肌钙蛋白升高是 30 d 及 3 年死亡的独立危险因素。3 年生存率比较见图 1。

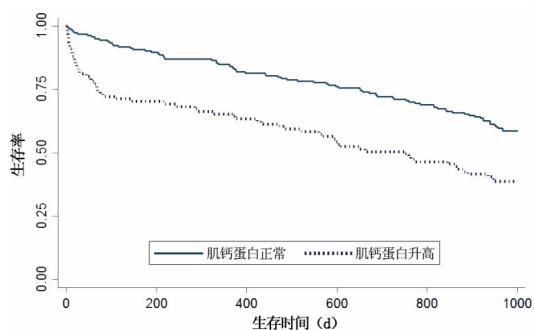


图 1 两组创伤性髁部骨折患者的生存曲线

### 3 讨论

#### 3.1 髁部骨折患者肌钙蛋白升高与多因素相关

高龄不是手术的绝对禁忌理由,但高龄自然会合并许多基础疾病,增加手术危险<sup>[7]</sup>。本研究发现肌钙蛋白升高组同正常组在年龄、冠心病史、PCI 史、ASA 记分、心衰、肾衰、心脏危险指数指标上存在显著差异,而以上指标均是已患冠心病的标志或是冠心病的危险因素,因此,髁部骨折围术期肌钙蛋白升高与否实质上反映了患者冠状动脉硬化相关疾病的严重程度,骨折本身或手术应激只是一个诱因,甚至在骨折前就已经发生心肌梗死。本研究中近 1/2 的患者肌钙蛋白升高发生在术前,可能的原因是骨折本身的应激,还有一个可能就是心梗是患者跌倒的原因,也就是说,骨折前已有心梗。曾有报道显示<sup>[8]</sup>,1/3 的髁部骨折患者因心肌损伤出现肌钙蛋白升高,肌钙蛋白升高伴随房颤、高龄和痴呆是短期和长期死亡的强烈预测因子,肌钙蛋白代表的是高龄患者的冠脉系统的易损性。肌钙蛋白升高者 3 年的病死率仍然比正常者高说明骨折或手术应激因素消除后,冠心病相关疾病才是病死率的主要决定因素。

**3.2 肌钙蛋白升高程度同预后密切相关** 骨折或手术创伤并发心肌损伤范围越大预后越差,肌钙蛋白明显升高者病死率是正常者的 5 倍<sup>[9]</sup>。其机制在于围术期心肌损伤的主要形式多为经典的斑块破裂和冠脉血栓(I 型心梗),而肌钙蛋白轻微升高则多为冠状动脉氧的供需失衡,如冠脉痉挛、贫血、心律失常、低血压或肺栓塞等造成<sup>[10]</sup>,前者的损伤范围大,预后自然差。本研究也证实肌钙蛋白明显升高者其病死率较正常者或轻度升高者明显增高。

**3.3 肌钙蛋白是围术期高龄患者监测实用而重要的指标** 肌钙蛋白是心肌损伤的敏感标记物,目前,国际上多个组织已将肌钙蛋白升高定义为心肌梗死<sup>[11]</sup>,无需心电图改变的支持。髁部骨折在围术期

发生心肌梗死虽常见但多数未被识别<sup>[4]</sup>,骨折后发生的心肌梗死可以表现为非典型症状或根本无症状,特别是骨折患者在使用强烈镇痛药之后,在此情形下,肌钙蛋白联合心电图是唯一的诊断方法。一般认为手术是围术期心肌损伤的主要因素,但本文的观察发现术前和术后均可发生肌钙蛋白升高,术前后肌钙蛋白升高具有相同的临床预测意义。因此,鉴于高龄髁部骨折患者围术期肌钙蛋白升高者比例较高,髁部骨折患者围术期监测肌钙蛋白具有重要临床意义。过去,心电图作为唯一使用的常规方法其临床价值不大,可以通过监测肌钙蛋白及时发现并判别该患者的心脏危险性并及时干预,减少医疗风险。有研究提示围术期使用他汀类药物能减少病死率<sup>[12]</sup>,本文结果也提示肌钙蛋白升高与未升高组使用他汀的比例存在显著差异,但由于该研究并未使用包括介入手段在内的积极治疗方法,因此,更积极的介入治疗措施对这些患者预后作用尚不明确。

#### 【参考文献】

- [1] Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(8): 523-528.
- [2] Gupta BP, Huddleston JM, Kirkland LL, et al. Clinical presentation and outcome of perioperative myocardial infarction in the very elderly following hip fracture surgery [J]. *J Hosp Med*, 2012, 7(9): 713-716.
- [3] Jaffe AS. Peri-operative myocardial infarction and high sensitive cardiac troponin: a start but by no means a finish [J]. *Heart*, 2012, 98(19): 1402-1403.
- [4] Hietala P, Strandberg M, Strandberg N, et al. Perioperative myocardial infarctions are common and often unrecognized in patients undergoing hip fracture surgery [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(4): 1087-1091.
- [5] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(20): 2525-2538.
- [6] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery [J]. *Circulation*, 1999, 100(10): 1043-1049.
- [7] 储达宁, 王丹宁, 廖德宁, 等. 高龄冠心病患者经皮冠状动脉成形术后并发症的危险因素分析 [J]. *东南国防医药*, 2014, 16(3): 287-290.
- [8] Spurrier E, Wordsworth D, Martin S, et al. Troponin T in hip fracture patients: prognostic significance for mortality at one year [J]. *Hip Int*, 2011, 21(6): 757-761.
- [9] Priebe HJ. Perioperative myocardial infarction--aetiology and prevention [J]. *Br J Anaesth*, 2005, 95(1): 3-19.
- [10] Sandoval Y, Smith SW, Schulz KM, et al. Diagnosis of type 1 and

type 2 myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay with sex-specific 99th percentiles based on the third universal definition of myocardial infarction classification system [J]. Clin Chem, 2015, 61(4): 657-663.

[11] Jneid H, Alam M, Virani SS, et al. Redefining myocardial infarction: what is new in the ESC/ACCF/AHA/WHF third universal definition of myocardial infarction? [J] Methodist Debaque Cardio-

vasc J, 2013, 9(3): 169-172.

[12] de Waal BA, Buise MP, van Zundert AA. Perioperative statin therapy in patients at high risk for cardiovascular morbidity undergoing surgery: a review [J]. Br J Anaesth, 2015, 114(1): 44-52.

(收稿日期: 2015-05-07; 修回日期: 2015-06-13)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)

(上接第 348 页)

处理前状态, 这与 Kozue 等<sup>[19]</sup>认为 100 mg/kg 丙泊酚腹腔注射可提供 MPTP 诱导 PD 小鼠中等麻醉深度结果一致。

本研究还观察了模型建立后 2 h 和 24 h 给予丙泊酚对黑质神经元凋亡的影响, 发现 24 h 后给予丙泊酚显示出更好的抗凋亡作用, 这可能与 MPTP 诱导的黑质神经元凋亡的时程相关, 即模型建立后 24 h 时神经元的凋亡较 2 h 时更显著, 此时给予丙泊酚显示更明显的抗凋亡效果, 其机制需要进一步研究。此外, 相关研究认为通过连续 5 次腹腔注射 MPTP 可以构建稳定的小鼠亚急性 PD 模型<sup>[20]</sup>, 故本研究中小鼠 PD 模型制备后未施行为学检测。

综上所述, 丙泊酚可减轻 MPTP 诱导的小鼠黑质神经元的凋亡, 该效应可能与其抑制 Caspase-3 活性、促进 Bcl-2 作用有关。

# 【参考文献】

[1] 郭玉霞, 杨波, 石磊, 等. 姜黄素对中脑定位注射脂多糖引起帕金森样病变小鼠抗炎机制研究 [J]. 医学研究生学报, 2012, 25(6): 582-587.

[2] 胡晓, 王省, 闫福岭, 等. 帕金森病患者便秘发生情况的临床观察 [J]. 东南国防医药, 2013, 15(4): 332-334.

[3] Korah PK, Nandhu MS, Jes P. Oxidative stress mediated neuronal damage in the corpus striatum of 6-hydroxydopamine lesioned Parkinson's rats; neuroprotection by serotonin, GABA and bone marrow cells supplementation [J]. J Neurosci, 2013, 331(2): 31-37.

[4] Yoshinori K, Yoshimi N, Tatsuya H, et al. Propofol exerts greater neuroprotection with disodium edentate than without it [J]. J Cerebral Blood Flow Metabolism, 2008, 28(1): 354-366.

[5] Cui DR, Wang L, Jiang W, et al. Propofol prevents cerebral ischemia-triggered autophagy activation and cell death in the rat hippocampus through the NF- $\kappa$ B/p53 signaling pathway [J]. Neurosci, 2013, 246(2): 117-132.

[6] 沈琮, 张兰, 李林. 以  $\alpha$ -synuclein 为靶点的抗帕金森病药物研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2014, 830(2): 149-153.

[7] Michael T, Lin M, Flint B. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. Nature, 2006, 443(19): 787-795.

[8] Mermill JE, Koyanagi Y, Zack J. Rapamycin protects against neuron death in in vitro and in vivo models of Parkinson's disease

[J]. Neurosci, 2010, 30(1): 1166-1175.

[9] Zhai A, Zhu X, Wang X, et al. Secalonic acid A protects dopaminergic neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP<sup>+</sup>)-induced cell death via the mitochondrial apoptotic pathway [J]. Eur J Pharm, 2013, 713(1-3): 58-67.

[10] Song JX, Shaw PC, Wong NS, et al. Chrysotoxine, a novel bibenzyl compound selectively antagonizes MPP<sup>+</sup>, but not rotenone, neurotoxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells [J]. Neurosci Lett, 2012, 521(1): 76-81.

[11] 刘红军, 朱红梅, 程祝强, 等. 吗啡和曲马多对 MADB-106 乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 东南国防医药, 2014, 16(5): 449-452.

[12] Thierry R, Reynald O, Laurent M, et al. Bcl-2 prolongs cell survival after Bax-induced release of cytochrome C [J]. Nature, 1998, 391(29): 496-499.

[13] Anthony HS. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(1): 97-108.

[14] Perier C, Tieu K, Guegan C, et al. Complex I deficiency primes Bax-dependent neuronal apoptosis through mitochondrial oxidative damage [J]. Proc Nall Acad Sci USA, 2005, 102(1): 19126-19131.

[15] Burguillos MA, Deierborg T, Kavanagh E, et al. Caspase signaling controls microglia activation and neurotoxicity [J]. Nature, 2011, 472(7343): 319-324.

[16] Xi HJ, Zhang TH, Tao T, et al. Propofol improved neurobehavioral outcome of cerebral ischemia-reperfusion rats by regulating Bcl-2 and Bax expression [J]. Brain Res, 2011, 1410(1): 24-32.

[17] Wang HY, Wang GL, Yu YH, et al. The role of phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway in propofol-induced postconditioning against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Brain Res, 2009, 1297(4): 177-184.

[18] Gelb AW, Bayona NA, Wilson JX, et al. Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats [J]. Anesthesiology, 2002, 96(2): 1183-1190.

[19] Kozue K, Takefumi I, Koh S. Possible role of propofol's cyclooxygenase-inhibiting property in alleviating dopaminergic neuronal loss in the substantia nigra in an MPTP-induced murine model of Parkinson's disease [J]. Brain Res, 2011, 1387(1): 125-133.

[20] Petroske E, Meredith GE, Callen S, et al. Mouse model of Parkinsonism: a comparison between subacute MPTP and chronic MPTP/probenecid treatment [J]. Neuroscience, 2001, 106(1): 589-601.

(收稿日期: 2015-03-09; 修回日期: 2015-03-19)

(本文编辑: 齐名; 英文编辑: 王建东)