

心肌肌钙蛋白 T 在慢性肾脏病心血管并发症中的研究进展

杨 静 任星峰

摘 要 心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 是调节心脏肌肉收缩的蛋白之一, 当心肌发生损伤时, 从心肌胞质释放入血液, 是检测心肌损伤最敏感的指标。慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是多种病因导致的肾脏结构和功能的慢性病变, 累及全身各个系统, 发病隐匿。近年来, 研究发现 cTnT 可在 CKD 中升高, 且与心血管并发症及 CKD 进展密切相关, 本文将从 cTnT 的生物学特性、在 CKD 中升高的机制及其与慢性肾脏病心血管并发症的关系等方面进行综述, 并对慢性肾脏病中 cTnT 升高的价值及预后进行分析。

关键词 慢性肾脏病 肌钙蛋白 T 心血管并发症 价值

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.10.005

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 已经成为继高血压、糖尿病等疾病之后又一危及人类健康的慢性病。在过去的十年中, CKD 的发生率稳步增长, 已经与糖尿病人口的快速增长同步^[1]。同时, 肾功能恶化程度与心血管病死率的显著增加有关^[2]。一项针对 100 万余人的随访研究表明, 与肾功能正常者比较, 肾功能轻中度下降者病死率增加 20%, 心血管事件增加 40%。CKD 患者中心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 升高已经普遍存在, cTnT 是心肌损伤的重要标志物, 终末期慢性肾脏病病死率是正常人群的 10 ~ 30 倍, 主要的死因就是心血管并发症。因此了解 cTnT 的生物学特性及其在 CKD 中升高的机制, 探讨其与心血管并发症的相互关系、预后价值及意义, 对转变临床诊疗手段、提高慢性肾脏病患者生存率十分重要。

一、cTnT 的生物学特性

肌钙蛋白由 3 种不同的蛋白质组成, 包括 cTnT、肌钙蛋白 I (cTnI) 及肌钙蛋白 C (cTnC), 在心肌和骨骼肌中表达, 由不同的基因编码。心肌肌钙蛋白是调节横纹肌收缩且对钙离子敏感的分子开关^[3]。这些蛋白可以形成复合体, 复合体蛋白的发育异构体改

变、选择性剪接和各种翻译后修饰可以调节心脏的微小收缩。心肌肌钙蛋白 T 基因 (TNNT2) 位于第 1 染色体 (1q32.3), 全长 17kb, 由 17 个外显子和 16 个内含子组成。cTnT 的相对分子质量为 37kDa, 其从细胞释放是以 T-I-C 复合体和免疫活性片段的形式, 但是 cTnI 是以 I-C 和 T-I-C 复合体的形式释放, 与 cTnT 比较, cTnI 一经释放就被不同的化学反应修饰, 最终 cTnI 的检测受到影响, 而 cTnT 在血浆中存留时间更长, 更加容易检测。在心肌细胞完整的情况下, cTnT 不能入血循环, 当心肌细胞缺血、损伤、坏死时 cTnT 入血, 首先释放入血的是游离型, 此后结合型与肌原纤维分离并持续释放入血, 在发病后 3 ~ 4h 内即可测得, 24h 达高峰, 升高持续时间长达 2 周, 其释放量与心肌损伤的程度呈正比。

二、cTnT 在 CKD 中升高的机制

CKD 患者中 cTnT 的慢性、低水平的释放可能存在多种机制, 如左心室肥厚 (left ventricular hypertrophy, LVH)、肾清除减少、心肌微小梗死、内皮功能障碍介导的心肌损伤、微血管病变、维生素 D (vitamin D) 水平缺乏及尿毒症性心肌病等因素。

1. 左心室肥厚: 肾功能不全患者常有左心室肥厚, 无急性心肌缺血的终末期慢性肾脏病 (end-stage renal disease, ESRD) 左心室肥厚与 cTnT 的升高存在正相关性^[4]。在 CKD 患者循环中, cTnT 的水平是病理性左心室肥大的预测指标。肌钙蛋白升高可能与病理性左心室肥大及贫血有关。首先, LVH 可以改变心肌细胞通透性, 导致 cTnT 的释放增加。其次, 左

基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会联合基金资助项目 (WJ2018H0087)

作者单位: 430065 武汉科技大学医学院 (杨静); 430070 武汉, 中国人民解放军中部战区总医院肾脏病科 (杨静、任星峰)

通讯作者: 任星峰, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: renxf63@163.com

心室肥厚可以引起心肌耗氧量增加,加之冠状动脉储备减少,导致亚临床心肌缺血或者损伤,致使 cTnT 的升高^[5]。几项相关横断面研究亦证实,cTnT 的升高与 eGFR 降低、左心室重量增加、左心室肥厚之间存在相关性^[6]。

2. 肾清除受损:在慢性肾脏病中,血清 cTnT 升高的另一原因可能是肾清除受损。cTnT 被分割成足够小的分子($< 18\text{kDa}$),足以被健康人群的肾脏清除^[7]。但在 CKD 患者中肾脏受损导致清除功能降低,使 cTnT 片段积聚,所以在慢性肾脏病患者的体内会存在低水平的 cTnT。Muslimovic 等^[8]研究发现,肾脏确实对血浆 cTn 具有清除作用。Fridén 等^[9]的报道研究结果亦表明,在低水平的 cTnT 情况下,cTnT 可被肾脏清除,且肾小球滤过率与 cTnT 低水平升高之间具有相关性。在健康人群中,由于心肌细胞氧化应激的存在,血浆微量 cTnT 是正常微丢失的结果^[10]。肾功能受损、肾清除率降低使 cTnT 的浓度积累,从而导致 cTnT 的可检测浓度增加。肾移植术后 cTnT 的水平降低及血液透析可能降低 cTnT 的水平也证实了这一点^[11]。然而,此观点尚存在少数争议,有研究者并不完全认同^[12]。

3. 心肌微小梗死:ESRD 患者冠状动脉硬化的发生率较高,微小梗死更加容易发生,血清 cTnT 的升高可能是因为发生临床上无症状的微小梗死导致心肌细胞损伤^[13]。cTnT 升高的患者的确存在这种病理性微梗死,CKD 患者 cTnT 指标对心肌微小梗死具有预示意义^[14]。van der Linden 等^[15]研究指出,除肾脏清除以外的因素,很可能存在这种亚临床心肌损伤导致肌钙蛋白的释放增加,从而导致 cTnT 水平的升高。

4. 骨骼肌分泌:关于 CKD 患者体内的 cTnT 升高,不能排除尿毒症诱导骨骼肌分泌的可能性。研究显示,骨骼肌病会导致 cTnT 水平升高^[16]。但骨骼肌损伤患者的临床变化与血清 cTnT 升高之间没有确切的联系,因此对于 CKD 患者体内 cTnT 的升高源于骨骼肌的说法尚存在争议^[17]。

5. 成纤维细胞生长因子-23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23):Reindl 等^[18]研究显示,cTnT 水平与 FGF-23 之间存在相关性,而 LVH 介导了这一关系。FGF-23 水平升高与 CKD 的进展独立相关,与 ESRD 心血管事件高风险、高病死率相关。FGF-23 是一种最近发现的磷酸盐代谢激素调节剂,主要由骨骼中骨细胞合成分泌,少数由成骨细胞和软骨细胞分泌。FGF-23 水平升高被认为是心血管疾病的

一种危险因素,其通过刺激肾脏分泌磷酸盐以及减少维生素 D 的水平,进而维持正常的磷酸盐稳态。FGF-23 水平的升高同时激活心肌钙调神经磷酸酶、活化 T 细胞核因子导致心肌肥厚^[19]。表明 FGF-23 不止是一种心脏生物学标志物,更是导致心肌损伤、cTnT 升高的一种介质。

6. 维生素 D 缺乏:有研究指出,维生素 D 缺乏可能与 cTnT 水平升高有关,维生素 D 缺乏可导致左心室肥厚和心血管疾病^[20]。在一项小型的临床试验中,补充维生素 D 可以使血压、左心室肥厚和炎症细胞因子水平降低。维生素 D 缺乏和 cTnT 水平升高之间的机制可以从以下两个方面进行解释,首先,维生素 D 可以抑制心肌细胞的肥大,维生素 D 是一种脂溶性的开环固醇类物质,包括维生素 $D_1 \sim D_5$,骨化三醇是维生素 D 的活性形式,即 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。据既往研究显示,内皮素能刺激新生大鼠的心肌细胞肥大,而骨化三醇可拮抗心肌细胞的肥大,骨化三醇通过增加 AMP 活化蛋白激酶的磷酸化水平和抑制哺乳动物雷帕霉素复合物靶蛋白的磷酸化水平而促进细胞的正常自噬功能,可显著减轻心肌重构和心肌细胞凋亡,改善心功能^[21]。研究表明,骨化三醇有消除心肌肥厚的作用^[22]。但对于其具体机制目前尚不清楚,维生素 D 是通过维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)还是通过减少全段甲状旁腺激素来减轻心肌肥厚还未证实。在心血管系统中许多发挥重要作用的细胞都具有细胞特异性和基因调控的功能,其表达 VDR,对维生素 D 的活性产物做出反应,这些细胞包括心肌细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、吞噬细胞和分泌肾素的球旁细胞。其次,维生素 D 对动脉血管有一定的作用影响。一项来自国外的研究结果指出,维生素 D 具有改善内皮功能障碍,防止血管和心肌重塑,改善血压参数,降低左心室肥厚的风险,减缓肝纤维化,减少动脉粥样硬化的风险,减少胰岛素抵抗,影响炎症和免疫等作用^[23]。因此,在维生素 D 缺乏的情况下,可能诱导心肌损伤,导致 cTnT 水平的升高。

7. 血管内皮细胞功能障碍:L-精氨酸是人体一种非必须氨基酸,具有保护内皮细胞的功能,可与非对称性二甲基精氨酸竞争性的结合一氧化氮合酶活性部分。研究表明^[24],内皮功能障碍与较高的不对称二甲基精氨酸水平和一氧化氮生物利用度的降低有关,这将导致局部血管收缩和肾内血流受损。在 CKD 患者中,非对称性二甲基精氨酸水平升高,竞争

性地拮抗 L-精氨酸与一氧化氮合酶活性部分结合,同时抑制该酶的活性,减少一氧化氮的合成,导致内皮细胞功能障碍,进而导致心肌微小损伤。

8. 尿毒症性心肌病所致的微血管病变:在尿毒症性心肌病患者中,心肌细胞肥厚,心肌毛细血管的生长与心肌细胞的肥大不同步,致使心肌细胞与毛细血管不一致,氧浓度扩散距离增加,心肌缺血、缺氧耐受性降低,进一步增加了心肌组织的缺血、缺氧,从而使心肌细胞质膜上的心肌肌钙蛋白释放。同时,心肌缺氧导致机械应力增加,改变了细胞膜的通透性,使肌钙蛋白的渗漏增加。尿毒症性心肌病所致的 cTnT 升高反映了这种蛋白从肥大的心肌细胞中渗漏,同时表明了尿毒症患者存在这种微血管病变的可能。

9. 左心室舒张功能不全:CKD 患者当出现左心室舒张功能不全时,容量负荷增加,弹性肌联蛋白降解、胶原沉积上调,心肌细胞纤维化进而导致心肌结构及功能障碍,引起心肌损伤,使 cTnT 水平上调。一项针对 ESRD 血液透析患者的研究报告表明,血清 hs-cTnT 可以作为血液透析患者左心室舒张功能障碍的一个生物学标志物^[25]。

三、cTnT 与 CKD 患者心血管并发症相互关系

cTnT 与 CKD 患者心血管并发症相互作用,密不可分。Hayashi 等^[26]研究显示,cTnT 的浓度与 CKD 患者的全因死亡独立相关。一项针对 3218 例患者的队列研究发现,cTnT 与 CKD 患者心血管事件和全因病死亡率密切相关。对于 ESRD 血液透析患者,肌钙蛋白 T 升高同样提示预后不良^[27]。Martens 等^[28]研究显示,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、蛋白尿与心肌亚临床损伤有关。在对 CKD 3~5 期的门诊患者的研究中,具有较高的左心室重量指数和左心室射血分数的患者发生心血管事件的概率增加,包括死亡、急性心肌梗死、持续性室性心律失常、不稳定型心绞痛、充血性心力衰竭、短暂性脑缺血发作及中风等。CKD 患者心血管并发症是限制晚期肾病患者生存的根本因素,而 cTnT 是 CKD 患者心血管事件的有力标志物,并且是一个有效且独立的预测因子。有研究表明,在 CKD 患者中,cTnT 浓度的变化与肾功能的变化有关,当肾功能下降、肌酐明显升高时,cTnT 水平出现升高,升高的幅度受肾功能的影响而变化。来自较大队列的报告显示,在矫正分析后,慢性肾脏病患者中 hs-cTnT 和心血管死亡之间存在独立关联^[29]。因此,cTnT 可以帮助识别在慢性肾脏病患者中心血管疾病风险较高的患者,从而在早期时采

取治疗手段使患者从中受益。

四、cTnT 升高的临床意义

1. 诊断价值:心肌 cTnT 水平的升高具有临床诊断价值,可用来预测肾功能不全与急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)事件。目前临床上,在 CKD 患者中诊断急性 ACS 是比较困难,单纯依赖 ACS 临床症状、体征及心电图对于判别 CKD 是否合并 ACS 帮助有限。因此,有研究提出建议设立 cTnT 的基线水平来区分急性和慢性心肌损伤。美国《国家临床生化实验室医学学会实践指南》中提到,在 ESRD 中,用 cTn $\geq 20\%$ 的动态变化来定义 CKD 合并 ACS 的基线水平,以确定心血管风险及病死率。国外有学者亦建议使用 $0.5\mu\text{g/L}$ 的 cTnT 阈值来预测慢性肾功能不全和 ACS 的不良事件。cTnT 基线水平的确立对于鉴别疾病类别,及时采取诊疗手段具有重要意义,血清 cTnT 高于或者低于阈值都十分重要。

2. 预后判决:cTnT 是一种敏感而特异性的心肌损伤标志物,并被广泛作为心血管事件的预测指标。研究指出,肌钙蛋白升高对 CKD 患者疾病变化有很强的预测意义,它预示着死亡和心血管事件风险的增加。无症状终末期慢性肾脏病患者 cTnT 水平的升高提示亚临床心肌坏死或损伤。cTnT 任何程度的升高,都代表着临床亚心肌损伤的存在及心血管危险度的增加,cTnT 水平越高,表明心肌损伤越严重,心血管事件的发生率及病死率就越高^[30]。CKD 患者中这种肌钙蛋白释放的潜在机制尚未得到充分解释,但任何可检测的肌钙蛋白都与预后有不利影响。在 CKD 患者中,cTnT 对 CKD 心血管并发症的严重程度具有预示意义,及早地识别 CKD 中心血管风险较高的患者有助于进行积极且有针对性的治疗。

五、展望

综上所述,cTnT 对 CKD 心血管并发症的发生、发展具有预测价值,临床上通过探讨 CKD 患者 cTnT 水平的变化,可以辨别 CKD 是否并发急性 ACS,同时可预测疾病的严重程度,因此,cTnT 可作为心血管事件的敏感标志物。但目前对 CKD 患者中 cTnT 水平升高的研究结论尚不一致。首先,对于 cTnT 水平升高源于骨骼肌及肾清除减少的说法仍尚存争议,有研究者并不认同。其次,cTnT 在 CKD 中升高的具体生理机制仍然不明朗。此外,CKD 患者常需接受各种透析治疗,可能不利于直接探讨 cTnT 与心血管系统的作用。因此,仍需开展更大规模基础和临床研究,来进一步探讨 cTnT 在 CKD 中升高的作用机制本质

及与慢性肾脏病心血管并发症的相互作用关系。cTnT 在 CKD 中升高的具体生理及病理机制应该是未来研究领域的重点,多病因联合治疗应成为重要的治疗前景,减少 cTnT 升高,减少 CKD 患者心血管事件的发生与进展,降低 CKD 患者心血管风险,从而提高患者的生存率,改善生存质量。

参考文献

- 1 Ng JK, Li PK. Chronic kidney disease epidemic: how do we deal with it? [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(Suppl 4): 116 – 120
- 2 Wang XR, Zhang JJ, Xu XX. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta – analysis[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 244 – 256
- 3 Kachoei E, Cordina NM, Potluri PR, *et al.* Phosphorylation of Troponin I finely controls the positioning of Troponin for the optimal regulation of cardiac muscle contraction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 150: 44 – 53
- 4 Kang E, Ryu H, Kim J, *et al.* Association between high – sensitivity cardiac troponin t and echocardiographic parameters in chronic kidney disease: results from the KNOW – CKD cohort study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(18): e013357
- 5 Gerdtz E, Saeed S, Midtbø H, *et al.* Higher left ventricular mass – wall stress – heart rate product and outcome in aortic valve stenosis [J]. *Heart*, 2019, 105(21): 1629 – 1633
- 6 Lyngbakken MN, Aagaard EN, Kvisvik B, *et al.* Cardiac troponin I and T are associated with left ventricular function and structure: data from the Akershus Cardiac Examination 1950 Study[J]. *Clin Chem*, 2020, 66(4): 567 – 578
- 7 Mingels AM, Cardinaels EP, Broers NJ, *et al.* Cardiac troponin T: smaller molecules in patients with end – stage renal disease than after onset of acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(3): 683 – 690
- 8 Muslimovic A, Fridén V, Tenstad O, *et al.* The liver and kidneys mediate clearance of cardiac troponin in the rat[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6791
- 9 Fridén 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 Magadum A, Singh N, Kurian AA, *et al.* Pkm2 regulates cardiomyocyte cell cycle and promotes cardiac regeneration [J]. *Circulation*, 2020, 141(15): 1249 – 1265
- 11 Chen M, Gerson H, Eintracht S, *et al.* Effect of hemodialysis on levels of high – sensitivity cardiac troponin T[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(11): 2061 – 2064
- 12 Capone D, Vinciguerra M, Ragosta A, *et al.* Troponin levels relate to CRP concentrations in patients with NAFLD on maintenance haemodialysis: a retrospective study[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(7): 3337 – 3347
- 13 Jin H, Yun H, Ma J, *et al.* Coronary microembolization with normal epicardial coronary arteries and no visible infarcts on nitrobluetetrazolium chloride – stained specimens: evaluation with cardiac magnetic resonance imaging in a swine model[J]. *Korean J Radiol*, 2016, 17(1): 83 – 92
- 14 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
- 15 van der Linden N, Cornelis T, Kimenai DM, *et al.* Origin of cardiac troponin T elevations in chronic kidney disease [J]. *Circulation*, 2017, 136(11): 1073 – 1075
- 16 Schmid J, Liesinger L, Birner – gruenberger R, *et al.* Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(14): 1540 – 1549
- 17 Paana T, Jaakkola S, Bamberg K, *et al.* Cardiac troponin elevations in marathon runners. Role of coronary atherosclerosis and skeletal muscle injury. The MaraCat Study[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 295: 25 – 28
- 18 Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritz HJ, *et al.* Fibroblast growth factor 23 as novel biomarker for early risk stratification after ST – elevation myocardial infarction[J]. *Heart*, 2017, 103(11): 856 – 862
- 19 Czaya B, Seeherunvong W, Singh S, *et al.* Cardioprotective effects of paricalcitol alone and in combination with fgf23 receptor inhibition in chronic renal failure: experimental and clinical studies[J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(1): 34 – 44
- 20 Inoue K, Matsui I, Hamano T, *et al.* Maxacalcitol (22 – Oxacalcitriol (OCT)) retards progression of left ventricular hypertrophy with renal dysfunction through inhibition of calcineurin – NFAT activity [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(2): 381 – 397
- 21 Gao L, Cao JT, Liang Y, *et al.* Calcitriol attenuates cardiac remodeling and dysfunction in a murine model of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrine*, 2016, 52(2): 363 – 73
- 22 Jahanifar F, Astani A, Shekarforoosh S, *et al.* 1. 25 Dihydroxyvitamin D3 attenuates hypertrophy markers in cardiomyoblast H9c2 cells: evaluation of sirtuin3 mRNA and protein level[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2019, 89(3 – 4): 144 – 151
- 23 Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Panasenko OI. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology[J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(9): 144 – 150
- 24 Theodorakopoulou M, Raptis V, Loutradis C, *et al.* Hypoxia and endothelial dysfunction in autosomal – dominant polycystic kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39(6): 599 – 612
- 25 Sun L, Ji Y, Wang Y, *et al.* High – sensitive cardiac troponin T: a biomarker of left – ventricular diastolic dysfunction in hemodialysis patients[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(6): 967 – 973
- 26 Hayashi T, Kimura T, Yasuda K, *et al.* Cardiac troponin T elevation at dialysis initiation is associated with all – cause and cardiovascular mortality on dialysis in patients without diabetic nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(2): 333 – 341
- 27 Long B, Belcher CN, Koyfman A, *et al.* Interpreting troponin in renal disease: a narrative review for emergency clinicians[J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(5): 990 – 997
- 28 Martens RJ, Kimenai DM, Kooman JP, *et al.* Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are associated with biomarkers of cardiac injury in a population – based cohort study: the maastricht study [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(4): 887 – 897
- 29 Wang K, Zelnick LR, Anderson A, *et al.* Cardiac biomarkers and risk of mortality in CKD (the CRIC Study) [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(11): 2002 – 2012
- 30 Firth C, Kaur T, Chakkeria H, *et al.* Cardiac troponin T and right ventricular systolic pressure predict cardiovascular and mortality risk in kidney transplant candidates [J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(6): 434 – 443

(收稿日期: 2021 – 04 – 20)

(修回日期: 2021 – 04 – 26)