

# 肌钙蛋白对于免疫介导的坏死性肌病合并心脏损伤患者的意义

季苏琼, 李悦, 徐丽, 操亚云, 卜碧涛

**摘要 目的:**研究肌钙蛋白对于免疫介导的坏死性肌病(IMNM)合并心脏损伤患者的意义。**方法:**收集2015年9月至2019年12月我科收治的确诊为IMNM患者,收集入院首次血清学结果:心肌肌钙蛋白T(cTnT)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶(CK),完善肌病临床疾病活动度相关评分:HAQ、MMT-8及MYO-ACT;完善心电图、心脏彩超、心脏核磁共振并根据检查结果将患者分为心脏正常组和心脏异常组。比较2组的临床资料,并分析cTnT、cTnI与心脏受损、疾病活动度的关联。**结果:**总共入组患者39例,纳入心脏正常组25例,心脏异常组11例;心脏异常组血清cTnI值高于心脏正常组( $P=0.043$ ),其他指标间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。cTnI与心脏影像学异常显著相关( $P<0.001$ );cTnT与CK、MMT-8、HAQ显著相关( $P<0.001$ ,  $P=0.010$ ,  $P=0.036$ );CK与MMT-8评分、HAQ评分有相关性( $P=0.042$ ,  $P=0.053$ )。**结论:**心肌肌钙蛋白是检测IMNM患者心脏受累的潜在筛选工具,cTnI对于评估心脏受损具有价值,而cTnT在评估坏死性肌病的疾病活动度方面具有价值。

**关键词** 免疫介导的坏死性肌病;心脏损害;肌钙蛋白T;肌钙蛋白I

**中图分类号** R741;R741.02;R746 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.04.005

季苏琼, 李悦, 徐丽, 等. 肌钙蛋白对于免疫介导的坏死性肌病合并心脏损伤患者的意义[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(4): 201-203, 206.

**作者单位**

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科  
武汉 430030

**基金项目**

国家自然科学基金  
(No. 81873758)

**收稿日期**

2020-03-30

**通讯作者**

卜碧涛  
13871130964@163.com

**Using Serum Troponins to Screen for Cardiac Involvement in Immune-Mediated Necrotizing Myopathy** Ji Su-qiong, LI Yue, XU Li, CHAO Ya-yun, BU Bi-tao. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**Abstract Objective:** This study is to investigate the significance of serum cardiac troponin for cardiac involvement in patients with immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM). **Methods:** From September 2015 to December 2019, confirmed patients with IMNM admitted to Tongji Hospital were collected. The first serological results of the patients upon admission were obtained, including: cardiac troponin T (cTnT), cTnI, creatine kinase (CK), and the scores related to the activity of clinical myopathy, including Health Assessment Questionnaire (HAQ), manual muscle testing-8 (MMT-8), and myositis release activity assessment visual analog scale (MYOCT) scores. ECG, echocardiography, and cardiac magnetic resonance were used to distinguish patients with cardiac abnormalities from those without. The clinical data of the abnormal cardiac function group and normal cardiac function group were compared, and the relationship between cTnT and cTnI and cardiac involvement and disease severity was analyzed. **Results:** A total of 39 patients were enrolled into the study, with 25 patients in the normal group and 11 in the abnormal group. Serum cTnI in the abnormal group was significantly higher than that in the normal group ( $P=0.043$ ). There was no significant difference in other serological indices ( $P>0.05$ ). cTnI was significantly correlated with abnormal cardiac imaging ( $P<0.001$ ); cTnT was significantly correlated with serum CK, MMT-8, and HAQ scores ( $P<0.001$ ,  $P=0.010$ ,  $P=0.036$ ); serum CK was correlated with MMT-8 and HAQ scores ( $P=0.042$ ,  $P=0.053$ ). **Conclusion:** Serum cardiac troponins may have a role in screening for cardiac involvement in IMNM. cTnI may be valuable in assessing the severity of cardiac damage, while cTnT may be useful in determining the activity of immune-mediated necrotizing myopathy.

**Key words** immune-mediated necrotizing myopathy; cardiac involvement; troponin T; troponin I

自身免疫性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIMs)主要包括多发性肌炎、皮肌炎、包涵体肌炎及近几年被新认识的免疫介导的坏死性肌病(immune-mediated necrotising myopathy, IMNM),其特征是进行性近端肌无力伴发肌外表现<sup>[1]</sup>。其病理学

特征是显著的肌肉坏死、再生,可伴少量的炎性细胞浸润<sup>[2]</sup>。IMNM相关的心脏损害多为亚临床的表现,严重影响预后<sup>[3]</sup>。

目前用于诊断心脏损害的方法主要包括:心肌酶谱、心电图、心脏彩超、心脏磁共振等<sup>[4]</sup>。心肌酶谱包括心肌肌钙蛋白T

(cardiac troponin, cTnT)和心肌肌钙蛋白I(cTnI),是心脏损伤标志物<sup>[5]</sup>。研究认为在IIMs伴发的心脏损害中,cTnI对心肌损伤诊断具有特异性,而由于cTnT也表达于骨骼肌中,对心脏损伤的诊断缺乏特异性<sup>[6]</sup>。IMNM的发病机制和病理特征明显不同于其他类型的肌病,是一种自身免疫性肌病,其心脏受损的表现和预后的研究都相对较少。IMNM的临床症状相对较重,预后相对较差<sup>[1]</sup>,临床筛查和预测IMNM可能伴发的心脏损害有重要的临床意义。本研究评估了血清cTnT和cTnI水平在评价IMNM心脏损伤的价值,并分别评估了cTnT和cTnI与疾病活动度之间的关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年9月至2019年12月我科收治的首次确诊并首次入院的IMNM患者,全部均已行肌肉活检,根据ENMC国际研讨会的标准诊断明确<sup>[7]</sup>,既往未使用免疫相关治疗。入选患者排除重叠综合征、先天性心脏病、无法完成心脏核磁/心电图/心脏彩超,以及孕妇哺乳期妇女等。患者或授权家属签署书面知情同意书。本研究得到华中科技大学附属同济医院医学研究伦理委员会的同意。

1.2 方法

收集入组IMNM患者的基本资料,入院首次血清学结果,包括cTnT、cTnI、肌酸激酶(creatine kinase, CK);完善肌病临床疾病活动度相关评分<sup>[7]</sup>,包括HAQ(Health Assessment Questionnaire)、MMT-8(Manual Muscle Testing -8)及MYOACT(Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales)评分。量表由2位专业的神经科医生分别在入院当天独立完成,取2位医生评分结果的平均值。

心脏损伤的诊断主要采取以下检查方式:①心电图:采用12导联常规心电图。如有以下1项则被认为异常<sup>[4]</sup>:心律失常,病理性Q波,ST-T段异常等。②心脏彩超:采用GE公司的彩色多普勒超声诊断仪,探头频率5.0 HZ。观察各房室内径,室间隔和左右室外侧壁的厚度及运动情况,评估左心室体积和射血分数。分别由2个超声科医师评估相同患者的左心室体积及射血分数。有以下1项则被认为异常<sup>[4]</sup>:射血分数异常,心腔结构异常,室壁运动异常等,瓣膜结构功能的异常。③心脏磁共振:采用德国西门子3.0T磁共振扫描仪(MAGNETOM Skyra)。有以下1项被认为异常<sup>[8]</sup>:左心室射血分数<58%,原因不明的心腔肥大,灌

注异常的出现。

以上3种检查方式中任意一个出现异常,则认为患者存在心脏异常。根据心脏是否存在异常将患者分为心脏正常组和心脏异常组,比较2组的临床资料。并分析cTnT、cTnI与CK、HAQ、MMT-8、MYOACT及心脏磁共振异常的关联。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件处理数据。采用二分类的logistic回归分析,比较2组临床资料之间差异;采用Spearman检验对各因素作相关性分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入IMNM患者39例,其中男11例,女28例;年龄14~73岁;病程6 d~8年。结合辅助检查结果,纳入心脏正常组25例,心脏异常组11例,另外3例后期没有完善检查不纳入。心电图异常3例,其中1例为心律失常,2例为ST段异常;心脏彩超异常2例,均为射血分数异常;心脏磁共振异常者10例,2例为射血分数异常伴灌注异常,8例为单纯灌注异常。

2.2 IMNM心脏异常组与心脏正常组各因素对比结果

2组年龄、性别、病程差异无统计学差异( $P>0.05$ )。心脏异常组血清cTnI值高于心脏正常组( $P=0.043$ );2组间血清cTnT( $P=0.057$ )、CK( $P=0.072$ )、MMT-8( $P=0.99$ )、HAQ( $P=0.88$ )和MYOACT( $P=0.07$ )评分差异无统计学意义,见表1。

2.3 IMNM患者血清cTnT、cTnI与CK、HAQ、MMT-8、MYOACT评分及心脏影像学的相关性分析

Spearman秩相关检验结果显示,cTnI与心脏影像学异常( $r=0.68, P<0.001$ )显著相关;cTnT与CK、MMT-8、HAQ显著相关( $r=0.57, P<0.001$ ;  $r=0.42, P=0.010$ ;  $r=0.35, P=0.036$ );CK与MMT-8评分、HAQ评分有相关性( $r=0.34, P=0.042$ ;  $r=0.32, P=0.053$ ),见表2。

3 讨论

肌钙蛋白损害可以作为炎性肌病患者心肌受损的血清标记物<sup>[9]</sup>。在本研究中,心脏异常组血清cTnI值高于心脏正常组,说明cTnI在评价坏死性肌病心脏损害方面可能具有提示意义。cTnI与心脏影像学异常具有相关性,而与其他(HAQ、MMT-8、MYOACT、CK)没有相关性,说明cTnI与疾病的活动度无明显相关性。既往研究<sup>[6]</sup>发现心脏异常和正常IIMs患者的cTnI值有

表1 IMNM心脏异常组与心脏正常组各因素比较

| 组别    | 例数 | 年龄/[岁, 均值(最小值-最大值)] | 女性/[例(%)]         | 病程/[岁, 均值(最小值-最大值)] |
|-------|----|---------------------|-------------------|---------------------|
| 心脏正常组 | 25 | 39(14-73)           | 19(76)            | 12(0.2-48)          |
| 心脏异常组 | 11 | 41(16-60)           | 7(64)             | 16(0.5-96)          |
| OR值   |    | 1.00(0.90-1.11)     | 3.34(0.05-221.38) | 1.09(0.98-1.21)     |
| P值    |    | 0.97                | 0.56              | 0.13                |

| 组别    | 病情评估量表/[分,均值(最小值-最大值)] |                 |                    | 血清肌肉损伤指标/[均值(最小值-最大值)] |                 |                 |
|-------|------------------------|-----------------|--------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
|       | MMT-8                  | HAQ             | MYOACT             | CK/(IU/L)              | cTnI(ng/L)      | cTnT/(ng/L)     |
| 心脏正常组 | 200.8(137-248)         | 4.5(0-19)       | 6.1(5-10)          | 1966.0(40-8065)        | 1.2(0-22.2)     | 30.5(6.2-132.8) |
| 心脏异常组 | 199.8(156-248)         | 7.2(0-14)       | 6.6(5-8)           | 3392.6(42-7652)        | 6.3(0-23.6)     | 41.7(8.4-129.2) |
| OR值   | 1.00(0.92-1.09)        | 0.88(0.67-1.16) | 15.89(0.80-315.41) | 1.00(1.00-1.00)        | 3.05(1.04-8.98) | 0.82(0.67-1.01) |
| P值    | 0.99                   | 0.88            | 0.07               | 0.072                  | 0.043           | 0.057           |

表2 IMNM患者血清CK、cTnT、cTnI与相关因素的相关性分析

|        | CK           | cTnI         | cTnT         |
|--------|--------------|--------------|--------------|
| cTnI   | 0.31(0.070)  | —            | —            |
| cTnT   | 0.57(<0.001) | —            | —            |
| 心脏影像学  | 0.24(0.160)  | 0.68(<0.001) | 0.07(0.670)  |
| MMT-8  | 0.34(0.042)  | 0.10(0.550)  | 0.42(0.010)  |
| HAQ    | 0.32(0.053)  | 0.31(0.068)  | 0.35(0.036)  |
| MYOACT | −0.28(0.100) | 0.03(0.850)  | −0.07(0.680) |

显著性差异;进一步根据心脏受累类型分层分析,发现仅心肌疾病与cTnI水平升高相关。本研究中有10例心脏磁共振异常者,其中灌注异常的患者8例;灌注异常可以评估患者心肌的缺血和纤维化,所以本研究的患者多有心肌异常。但是由于病例数较少,并没有继续分层进行分析,有待进一步的研究验证。

在本研究中,心脏受损组的cTnT值与心脏正常的值对比没有统计学差异,可能的原因为cTnT不止表达于心肌细胞,也同时表达于异常和再生的骨骼肌细胞中。既往研究显示,cTnT在成人再生骨骼肌组织中重新表达,并且这一表达被肌炎患者的肌肉活检所证实<sup>[10]</sup>。在一部分肌病不伴有心脏损伤的患者中,可以检测到cTnT的增高,而cTnI并不增高<sup>[11]</sup>。在一项39例无心脏异常临床表现的IIMs的患者研究中,19例cTnT增高,但只有1例cTnI增加<sup>[12]</sup>。另一项研究发现IIMs的患者心脏正常组与异常组的血清cTnT的值具有统计学差异<sup>[10]</sup>,而本研究中2组患者对比没有明显统计学意义,其差异考虑为本研究入组患者为IMNM,而其研究入组的为肌炎患者,IMNM的肌肉破坏程度往往严重于其他类型肌炎患者<sup>[1]</sup>,肌肉的破坏和再生可能导致血清中cTnT的升高影响了实验结果。

部分研究认为肌炎的疾病活动程度与CK相关,与cTnT也有相关性,同时cTnT对于肌炎的疾病活动

度的评估与CK具有相同的意义<sup>[13]</sup>。本研究发现cTnT分别与CK、HAQ,MMT-8评分具有相关性,CK分别也与HAQ,MMT-8评分具有相关性。我们分析认为cTnT和CK分别都与IMNM的疾病活动度相关。在另外一些研究中同样可以检测到cTnT与CK具有相关性<sup>[11]</sup>。cTnT、CK分别与疾病的活动度相关,但是无法判断cTnT是否是比CK更敏感的评估骨骼肌疾病活动度的标记物。

在现阶段的临床工作中,大多数患者存在临床症状时才会完善相关的检查,结合既往的研究<sup>[10]</sup>和本研究,建议在临床工作中,针对无症状的患者,常规完善cTnI和cTnT检查,可以识别潜在的亚临床心脏病患者,以便早期干预。cTnT可用于筛查亚临床心脏受累或骨骼肌疾病活动,如果cTnT轻度增高但在正常范围时,在没有心脏症状或体征的情况下,则可能是骨骼肌(而不是心脏)引起的。然而,在cTnT异常增高但是增高不多时,应评估心脏症状的可能并安排相关检查。如果检查为阴性,则应将患者视为骨骼肌的原因导致的增高。如果cTnI在正常范围,则患者出现心脏受累的可能性偏低。但是如果cTnT异常大量升高时(在没有心脏症状/体征的情况下),多为骨骼肌的损伤原因导致的增高,但同时可能出现心脏受累的可能,容易掩盖心脏受累的可能,建议同时完善cTnI<sup>[10]</sup>。

综上所述,cTnI对于评估IMNM心脏受损具有价值,而cTnT与CK在评估疾病活动度方面可能具有相同的价值。有以下几个问题仍须进一步的研究与完善,如肌钙蛋白阴性的患者中是否认为伴发心脏异常发生的概率低,是否需要进一步排查心脏检查;以及肌钙蛋白是否与心脏受损的严重程度相关,应该如何进行危险分层,早期评估可能的预后和风险。是否存在cTnT的阈值来区分心脏和肌肉损伤?而且需要通过

提上睑运动部分依赖于额肌的作用,而不是单纯提上睑肌收缩,患者的动眼神经麻痹导致眼睑下垂与面神经的额支损害导致眼睑不全下垂易于混淆。此外,仅有1例合并瞳孔异常,这与眼内肌支配纤维的解剖层次有关。当患者的眼肌麻痹具有上述6种临床特征时,应高度的怀疑MFS或MFS不完全型。

综上所述,IEA治疗可加快MFS眼肌麻痹症状恢复,MFS眼肌麻痹的临床特点可提示临床诊断。

参考文献

[1] Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia)[J]. N Engl J Med, 1956, 255.

[2] Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome[J]. Neurology, 2001, 56: 1104-1106.

[3] Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome[J]. Neurology, 2007, 68: 1144-1146.

[4] Zhou LY, Su C, Li XM, et al. Intraorbital Electroacupuncture Therapy for Thyroid-associated Ophthalmopathy[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130: 1884-1885.

[5] Zhou LY, Li XM, Liu TJ, et al. Rehabilitation of Abducens Nerve Palsy after Cholesteatoma Resection at Cerebellopontine Angle by Intraorbital Electroacupuncture[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130: 1625-1626.

[6] Zhou LY, Li XM, Liu TJ, et al. Efficacy of intraorbital electroacupuncture for diabetic abducens nerve palsy: study protocol for a prospective single-center randomized controlled trial[J]. Neural Regen Res, 2017, 12: 826-830.

[7] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, et al. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes-new diagnostic classification[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10: 537-544.

[8] Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome[J]. Brain, 2018, 141: 2866-2877.

[9] Pellegrini F, Prosdocimo G, Barton JJ. The pescatorial sixth[J]. Surv Ophthalmol, 2016, 61: 248-254.

[10] Zhou LY, Liu TJ, Li XM. Adult reference values of the computerized diplopia test[J]. Int J Ophthalmol, 2016, 9: 1646-1650.

[11] Tamhankar MA, Bioussé V, Ying GS, et al. Isolated Third, Fourth, and Sixth Cranial Nerve Palsies from Presumed Microvascular versus Other Causes[J]. Ophthalmology, 2013, 120: 2264-2269.

[12] Jung JS, Kim DH. Risk Factors and Prognosis of Isolated Ischemic Third, Fourth, or Sixth Cranial Nerve Palsies in the Korean Population[J]. J Neuroophthalmol, 2015, 35: 37-40.

[13] Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70: 50-55.

[14] de Bruyn A, Poesen K, Bossuyt X, et al. Clinical spectrum of the anti-GQ1b antibody syndrome: a case series of eight patients[J]. Acta Neurol Belg, 2019, 119: 29-36.

[15] 马莲, 张其梅. 4例Miller Fisher综合征临床分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 46-47.

[16] Mori M, Kuwabara S, Yuki N. Fisher syndrome: clinical features, immunopathogenesis and management[J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12: 39-51.

[17] Tan CY, Yuki N, Shahrizaila N. Delayed facial palsy in Miller Fisher syndrome[J]. J Neurol Sci, 2015, 358: 409-412.

[18] Wijdicks EFM, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2017, 92: 467-479.

[19] Kim JK, Kim BJ, Shin HY, et al. Does delayed facial involvement implicate a pattern of “descending reversible paralysis” in Fisher syndrome [J]? Clin Neurol Neurosurg, 2015, 135: 1-5.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第203页)

更大样本的研究来进一步评估cTnT是否是比CK更敏感的评估骨骼肌疾病活动度的标记物。

参考文献

[1] Day JA, V Limaye. Immune-mediated necrotising myopathy: A critical review of current concepts[J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 49: 420-429.

[2] 季苏琼, 李悦, 孟丽娟, 等. 免疫介导性坏死性肌病的肌肉损害特点[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 5-7, 14.

[3] Zuo C, Wei XD, Ye YL, et al. Risk factors associated with cardiac involvement in patients with dermatomyositis/ polymyositis[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2013, 44: 801-809.

[4] Kitas GD, Kolovou G, Dimitroulas T, et al. Cardiac and Muscular Involvement in Idiopathic Inflammatory Myopathies: Noninvasive Diagnostic Assessment and the Role of Cardiovascular and Skeletal Magnetic Resonance Imaging[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2014, 13: 206-216.

[5] Giannitsis E, Mueller C, Katus HA. Skeletal myopathies as a non-cardiac cause of elevations of cardiac troponin concentrations[J]. Diagnosis, 2019, 6: 189-201.

[6] Lilleker JB, Diederichsen ACP, Jacobsen S, et al. Using serum troponins to screen for cardiac involvement and assess disease activity in the idiopathic inflammatory myopathies[J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57: 1041-1046.

[7] Benveniste O, Rider LG. 213th ENMC International workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in idiopathic inflammatory myopathies 18-20 September 2015, Heemskerk, The Netherlands[J]. Neuromuscul Disord, 2016, 26: 523-524.

[8] Florian A, Ludwig A, Stubbe-Dräger B, et al. Characteristic cardiac phenotypes are detected by cardiovascular magnetic resonance in patients with different clinical phenotypes and genotypes of mitochondrial myopathy[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2015, 17: 40.

[9] Torres C, Belmonte R, Carmona L, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies[J]. Autoimmunity, 2006, 39: 205-215.

[10] Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL, et al. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74: 795-798.

[11] Schwarzmeier JD, Hamwi A, Preisel M, et al. Positive troponin T without cardiac involvement in inclusion body myositis[J]. Hum Pathol, 2005, 36: 917-921.

[12] Erlacher P, Lercher A, Falkensammer J, et al. Cardiac troponin and  $\beta$ -type myosin heavy chain concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis[J]. Clin Chim Acta, 2001, 306: 27-33.

[13] Aggarwal R, Lebiecz-Odrobina D, Sinha A, et al. Serum cardiac troponin T, but not troponin I, is elevated in idiopathic inflammatory myopathies[J]. J Rheumatol Suppl, 2009, 36: 2711-2714.

(本文编辑:唐颖馨)