

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.024

## 超敏肌钙蛋白 I 联合 GRACE2.0 评分对 ACS 患者近期死亡风险的预测价值

麦超<sup>1</sup>, 简华刚<sup>2△</sup>

(1. 川北医学院附属医院急诊科, 四川南充 637000; 2. 重庆医科大学附属第二医院急救部 400010)

**[摘要]** **目的** 评估入院时超敏肌钙蛋白 I(hs-TnI) 联合全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)2.0 评分在急性冠状动脉综合征(ACS)患者近期死亡风险预测中的价值。**方法** 回顾性地分析川北医学院附属医院 2015 年 12 月至 2016 年 12 月收治的 347 例 ACS 患者入院时的 hs-TnI 水平和 GRACE2.0 评分, 随访观察 hs-TnI 和 GRACE2.0 评分高低对 ACS 患者近期(30 d) 心血管病病死率的影响, 并应用 Kapiian-Meier 生存曲线分析 hs-TnI 和 GRACE2.0 评分对 ACS 患者近期心血管病病死率的影响。**结果** 死亡组 hs-TnI 平均值 $[7.5 \pm 5.6] \mu\text{g/L}$  明显高于存活组 $[1.2 \pm 2.9] \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ , ACS 患者近期心血管病死亡率与 hs-TnI 呈明显正相关( $P < 0.01$ )。Kapiian-Meier 生存曲线分析 hs-TnI 对 ACS 患者近期心血管病死亡率影响, hs-TnI  $> 0.014 \mu\text{g/L}$  者近期预后明显较差(Log rank 62.81,  $P < 0.01$ ); GRACE2.0 评分积分与 ACS 患者 30 d 心血管病死亡率呈明显的正相关( $P < 0.01$ ), 随着 CRACE 危险评分的增加, 极高危 ACS 患者近期生存率明显降低(Log rank 116.56,  $P < 0.01$ )。而 hs-TnI 的生存曲线下面积(AUC)为 0.079(95%CI: 0.75~0.83,  $P < 0.01$ ), GRACE2.0 评分 AUC 为 0.81(95%CI: 0.79~0.84,  $P < 0.01$ )。二者比较, GRACE2.0 风险评分预测价值较 hs-TnI 稍高。hs-TnI 与 GRACE 风险评分联合可以提高预测 ACS 患者近期心血管病死亡率的价值[AUC=0.84(0.81~0.91)]。**结论** hs-TnI 联合 GRACE2.0 评分在 ACS 患者近期心血管死亡风险具有重要预测价值。

**[关键词]** 肌钙蛋白 I; 全球急性冠状动脉事件注册 2.0; 急性冠状动脉综合征; 死亡率**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)36-5112-03

### Value of hs-TnI combined with GRACE2.0 score in predicting short term death risk in patients with ACS

Mai Chao<sup>1</sup>, Jian Huagang<sup>1△</sup>

(1. Department of Emergency, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Emergency, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the value of high sensitive troponin I (hs-TnI) combined with the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) 2.0 score in the prediction of death risk in the patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** The hs-TnI levels and GRACE2.0 scores at admission in 347 ACS patients treated in the hospital from December 2015 to December 2016 were retrospectively analyzed. The follow up was performed for observing the effect of hs-TnI level and GRACE2.0 score on the short term(30 d) mortality rate of cardiovascular diseases. And the Kapiian-Meier survival curve analysis was also used to analyze the effects of hs-TnI level and GRACE2.0 score on the short term mortality rate of cardiovascular diseases. **Results** In this study, the average value of hs-TnI level in the death group was  $(7.5 \pm 5.6) \mu\text{g/L}$ , which was significantly higher than  $(1.2 \pm 2.9) \mu\text{g/L}$  in the survival group ( $P < 0.01$ ). The short term cardiovascular mortality rate in ACS patients was positively correlated with the hs-TnI level ( $P < 0.01$ ). The effect of hs-TnI level on short term cardiovascular mortality rate in ACS patients was analyzed by the Kapiian-Meier survival curve, the patients with hs-TnI  $> 0.014 \mu\text{g/L}$  had significantly poor short term prognosis (Log rank 62.81,  $P < 0.01$ ); the GRACE2.0 score showed positive correlation with the 30 d cardiovascular mortality in ACS patients( $P < 0.01$ ), the short term survival rate in the patients with extremely high risk ACS was significantly decreased(Log rank 116.56,  $P < 0.001$ ). But the area under the survival curve(AUC) of hs-TnI was 0.079(95%CI: 0.75-0.83,  $P < 0.01$ ), and AUC of GRACE2.0 score was 0.81(95%CI: 0.79-0.84,  $P < 0.01$ ). In the comparison between them, the predictive value of GRACE2.0 risk score was slightly higher than that of hs-TnI. Therefore, the combination of hs-TnI and GRACE risk score could increase the value for predicting recent cardiovascular mortality in ACS patients[AUC=0.84(0.81-0.91)]. **Conclusion** hs-TnI combined with GRACE2.0 score has an important prediction value in short term cardiovascular death risk in ACS patients.

**[Key words]** troponin I; GRACE risk score 2.0; acute coronary syndrome; mortality

及时、准确地对急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者进行风险评估, 对提高医疗质量, 减低死亡风险, 具有重要参考价值<sup>[1-3]</sup>。全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)、心肌梗死溶栓(TIMI)评分是最有价值, 临床最常用的评估工具, 被国内外权威指南推荐使用<sup>[3-5]</sup>。但是既往的 GRACE 和 TIMI 评估系统有一定缺点, 因此, 有最新版的 GRACE2.0 应用于临床。目前的研究认为超敏肌钙蛋白 I(hs-

TnI)是诊断心肌损伤敏感性和特异性最好的指标, 在 ACS 早期诊断和风险评估中较普通肌钙蛋白 T 及肌红蛋白、肌酸激酶(CK)等生化指标具有显著优势<sup>[6-9]</sup>。hs-TnI 联合 GRACE2.0 评分是否能提高 ACS 患者近期死亡风险预测价值, 目前尚不明确。本研究的目的拟通过回顾性临床研究来评估 hs-TnI 联合 GRACE2.0 评分在 ACS 死亡风险预测中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 12 月至 2016 年 12 月川北医学院附属医院急诊收治入院的 ACS 患者,主要包括不稳定型心绞痛(UA)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)3 类患者。诊断标准符合我国《2015 版急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》<sup>[10]</sup>和《2015 ESC 非持续性 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征管理指南》<sup>[11]</sup>。排除合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、重症感染、主动脉夹层、急性肺栓塞、严重机械性并发症、心肌炎、慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者等。本研究共纳入 ACS 患者 356 例,失访者 9 例,失访率约为 2.5%。最终本研究共纳入 ACS 患者 347 例,其中男 189 例,女 158 例,年龄 36~89 岁,平均(66±9)岁。UA 89 例,占 25.6%;NSTEMI 138 例,占 39.8%;STEMI 120 例,占 34.6%。平均随访(28±6)d,患者近期由心血管疾病导致死亡 33 例,心血管疾病病死率为 9.5%。采用再灌注治疗 45 例(PCI 39 例,溶栓 6 例),总再灌注治疗率为 13.0%;既往有心肌梗死 21 例(6.1%),高血压 139 例(40.1%),糖尿病 93 例(26.8%),吸烟史 76 例(21.9%)。

1.2 方法 应用 EpiData 临床研究软件记录患者的原始病例资料,包括姓名、性别、年龄、电话等一般情况、既往病史(高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、肾病等)及相关个人史、入院时基本生命体征、入院检查结果(12 导联心电图、hs-TnI)等。将 GRACE2.0 评分 APP 软件安装于手机中,计算每例患者的院内评分,评分 0.7%~91%,主要包括年龄、心率、收缩压、肌酐、ST 段变化、肌钙蛋白升高、入院时心脏骤停等项目,随访时间是从患者入院至住院第 30 天。主要观察终点为患者 30 d 心血管疾病病死率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以百分率表示。Kaplan-Meier 生存曲线计算所有患者 30 d 生存率,并行 Log-rank 检验。影响死亡的年龄、高血压、糖尿病、吸烟史等相关多因素因素用 Cox 模型行多因素分析。受试工作者特征线(ROC)评估 hs-TnI 联合 GRACE2.0 评分对患者 30 d 心血管病死亡率的影响,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院时 hs-TnI 对 ACS 患者近期心血管疾病病死率的影响 本研究纳入的所有患者入院即刻检测 hs-TnI 平均值为(1.80±3.7) $\mu\text{g/L}$ ,死亡组 hs-TnI 平均值[(7.5±5.6) $\mu\text{g/L}$ ]明显高于存活组[(1.2±2.9) $\mu\text{g/L}$ ],差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。本研究死亡的 33 例患者中,ACS 患者近期心血管疾病病死率与 hs-TnI 呈明显正相关( $P < 0.01$ )。进一步应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 hs-TnI 对 ACS 患者近期心血管疾病病死率影响,hs-TnI  $> 0.014 \mu\text{g/L}$  者近期预后明显较差(Log rank 62.81,  $P < 0.01$ ),见图 1。

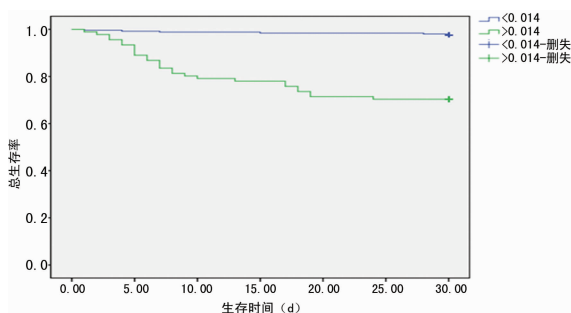


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析 hs-TnI 与 ACS 患者近期病死率的关系

2.2 GRACE2.0 评分对 ACS 患者 30 d 心血管病死亡率的影响

利用 Kaplan Meier 生存曲线对 GRACE2.0 评分进行分析评估。将 GRACE 分为 4 级:近期病死率小于 10% 为 1 级,10%~20% 为 2 级, $>20\% \sim 40\%$  为 3 级, $>40\%$  为 4 级,如图 2 所示,GRACE2.0 评分与 ACS 患者 30 d 心血管病死亡率呈明显正相关,极高危 ACS 患者近期生存率明显降低(Log rank 116.56,  $P < 0.01$ )。而 hs-TnI 的生存曲线下面积(AUC)为 0.079(95%CI:0.75~0.83,  $P < 0.01$ ),GRACE2.0 危险积分 AUC 为 0.81(95%CI:0.79~0.84,  $P < 0.01$ )。二者比较,GRACE2.0 危险积分较 hs-TnI 预测价值稍高。hs-TnI 与 GRACE2.0 危险评分联合可以提高预测 ACS 患者近期心血管病死亡率的价值[AUC=0.84(0.81~0.91)]。

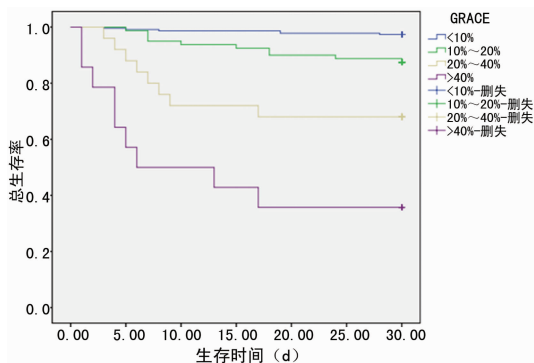


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线分析 GRACE2.0 危险积分与 ACS 患者近期病死率的关系

2.3 Cox 回归多因素分析 hs-TnI 及 GRACE2.0 评分在 ACS 患者近期心血管疾病死亡风险评估中的价值 经过年龄、hs-TnI、病史、左室射血分数(LVEF)等多因素校正后,30 d 心血管病死亡率多变量 Cox 回归模型表明,GRACE2.0 评分是 ACS 患者近期心血管疾病病死率的独立危险因素,见表 2。Cox 回归模型多因素分析表明:hs-TnI 及 GRACE2.0 评分对 ACS 患者近期心血管疾病死亡风险具有重要预测价值。

表 2 ACS 患者 30 d 心血管病死亡率 Cox 回归模型

项目	HR(95%CI)	P
年龄	1.063(1.022~1.105)	0.002
hs-TnI	1.149(1.083~1.220)	0.006
GRACE2.0 积分	2.738(1.917~3.910)	0.000
糖尿病	1.056(0.719~2.012)	0.224
高血压	1.623(0.468~5.633)	0.446
LVEF	0.957(0.919~0.997)	0.037

3 讨论

ACS 是冠状动脉内不稳定的粥样斑块破裂引起急性血栓形成所致的急性缺血综合征,发病急,病情变化快,临床表现复杂,病情严重程度相差很大,病死率高,是急诊常见的急危重症。对 ACS 患者进行危险分层对于急诊医师意义重大,可以帮助急诊医师辨别患者是否需要冠状动脉造影等特殊检查,是否需要专科医师(心内医师和介入医师)立即协助,有利于更准确了解病情和预后,有助于早期正确选择治疗策略,制订个体化的治疗方案等。GRACE 评分是基于全球 ACS 事件注册研究的基础上发展而来,被认为是最有效的预测和评估 ACS 患者病情危险程度和预后的评分体系,它的变量通过常规的临床评估和实验室检查就可以得到,用手机在网上下载 GRACE 评分的 APP 就可以方便地在床旁使用,相对于其他的 ACS 危险评分系统,它的主要缺陷是太复杂,因此,简化版的 GRACE2.0 应运而生。有研究验证了 GRACE2.0 评分可以很好地区分高危和低危患者,预测住院期间病死率和心血管

事件,对于远期病死率也有很好的预测能力,但是它也有一些缺陷,如没有考虑种族的差别,没有纳入对 ACS 患者有明显影响的很多指标如肌钙蛋白、反映斑块稳定的炎症标志物、冠状动脉造影结果等,导致其结果有一定的偏差<sup>[12]</sup>。血清 hs-TnI 是反映心肌损伤的一个敏感、可靠且实用的生化指标,被认为是目前临床敏感性和特异性最好的心肌损伤标志物,可以作为心肌梗死疾病的独立性诊断指标,hs-TnI 的敏感性是传统肌钙蛋白检测的 100 倍,高敏感性能够探测更低浓度的血清肌钙蛋白水平,可以比通常的肌钙蛋白检测试剂更早地诊断出 AMI,并可以对轻微心肌损伤作出诊断,hs-TnI 水平的高低还可反映 AMI 患者缺血的严重程度,有助于对 ACS 患者进行危险因素分层,有利于对 ACS 患者进行早期诊断和及时救治<sup>[13-15]</sup>,但是在合并心肌炎、肌炎、急性肺栓塞、慢性肾功能不全等疾病时对诊断的特异性有影响。

ACS 的发生发展是一个复杂的病理生理过程,单一指标并不能完全准确地评估 ACS 的近期预后,国内外的许多研究发现多个指标联合使用可以明显提高 ACS 患者的预后评估<sup>[16-18]</sup>。本研究发现 ACS 患者近期心血管疾病病死率与 hs-TnI 呈明显正相关( $P < 0.01$ ),应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 hs-TnI 对 ACS 患者近期心血管疾病病死率影响,hs-TnI  $> 0.014 \mu\text{g/L}$  者近期预后明显较差(Log rank 62.81,  $P < 0.01$ )。GRACE2.0 评分与 ACS 患者 30 d 心血管病死率呈明显的正相关,极高危 ACS 患者近期生存率明显降低(Log rank 116.56,  $P < 0.01$ )。而 hs-TnI 的 AUC 为 0.079 (95% CI: 0.75~0.83,  $P < 0.01$ ),GRACE2.0 评分 AUC 为 0.81 (95% CI: 0.79~0.84,  $P < 0.01$ )。二者比较,GRACE2.0 积分较 hs-TnI 预测价值稍高。hs-TnI 与 GRACE2.0 风险评分联合可以提高预测 ACS 患者近期心血管病死率的价值[AUC=0.84 (0.81~0.91)]。

综上所述,hs-TnI 及 GRACE2.0 评分在 ACS 患者近期心血管死亡风险具有重要预测价值,在急诊临床工作中联合使用 hs-TnI 及 GRACE2.0 评分可以更好地评估 ACS 患者的病情与预后,有助于指导急诊医师的临床决策。但是本研究为回顾性研究,样本量较小,随访时间短,二者的联合应用是否能形成一个新的评分系统尚需更大规模的、多中心的研究论证。

## 参考文献

- [1] Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making[J]. JAMA, 2000, 284(7): 835.
- [2] Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9 461 patients. The PURSUIT Investigators[J]. Circulation, 2000, 101(22): 2557-2567.
- [3] Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events[J]. Arch Intern Med, 2004, 13(2): 2345-2353.
- [4] Tang EW, Wong CK, Herbison P, et al. Global Registry of acute coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome[J]. AM Heart J, 2007, 153(1): 29-35.
- [5] Hochholzer W, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Incremental value of high-sensitivity cardiac troponin T for risk prediction in patients with suspected acute myocardial infarction [J]. Clin Chem, 2011, 57(9): 1318-1326.
- [6] Haaf P, Drexler B, Reichlin T, et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute cardiac noncoronary artery disease [J]. Circulation, 2012, 126(1): 31-40.
- [7] Khan DA, Sharif MS, Khan FA. Diagnostic performance of high-sensitivity troponin T, myeloperoxidase, and pregnancy-associated plasma protein A assays for triage of patients with acute myocardial infarction [J]. Korean J Lab Med, 2011, 31(3): 172-178.
- [8] Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2011, 124(2): 136-145.
- [9] Hochholzer W, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Incremental value of high-sensitivity cardiac troponin T for risk prediction in patients with suspected acute myocardial infarction [J]. Clinchem, 2011, 57(9): 1318-1326.
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8): 675-690.
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [12] Huang W, Fitzgerald G, Goldberg RJ, et al. Performance of the GRACE risk score 2.0 simplified algorithm for predicting 1-year death after hospitalization for an acute coronary syndrome in a contemporary multiracial cohort [J]. Am J Cardiol, 2016, 118(8): 1105-1110.
- [13] Kavsak PA, Newman AM, Lustig V, et al. Long-term health outcomes associated with detectable troponin I concentrations [J]. Clin Chem, 2007, 53(2): 220-227.
- [14] Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128(2): 282-286.
- [15] Apple FS, Smith SW, Pearce LA, et al. Use of the centaur TnI-ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome [J]. Clin Chem, 2008, 54(4): 723-728.
- [16] Klingenberg R, Aghmandi S, Rber L, et al. Improved risk stratification of patients with acute coronary syndromes using a combination of hsTnT, NT-proBNP and hsCRP with the GRACE score [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2016; 2048872616684678.
- [17] Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. Clin Chem, 2013, 59(10): 1497.
- [18] Gravning J, Smedsrud MK, Omland T, et al. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis [J]. AM Heart J, 2013, 165(5): 716-724.