

肌钙蛋白在非心脏疾病中升高的机制和价值

孙一博¹ 杨晴¹ 蔡瑶瑶¹ 梁岩¹

[摘要] 心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)是一种存在于心肌细胞内的特异性标志物。当心肌出现可逆或不可逆性损伤时, cTn被释放入循环。除造成心肌损伤的常见心脏疾病外, 临床中也能观察到非心脏疾病患者cTn升高。为能正确理解这种升高的意义, 本文在介绍cTn来源、释放方式和清除途径的基础上, 着重探讨非心脏疾病中cTn升高的机制及其临床价值。

[关键词] 肌钙蛋白; 非心脏疾病; 心肌损伤; 预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.09.004

[中图分类号] R34 **[文献标志码]** A

The release mechanisms and clinical significance of elevated cardiac troponin in non-cardiac diseases

SUN Yibo YANG Qing CAI Yaoyao LIANG Yan

(Department of Medical Intensive Care Unit, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100037, China)

Corresponding author: LIANG Yan, E-mail: fwyy2803@163.com

Abstract Cardiac troponin (cTn) is a specific biomarker present within myocardial cells. When the myocardium undergoes reversible or irreversible damage, cTn is released into circulation. While elevated levels of cTn are commonly associated with cardiac diseases, they can also be observed in patients with non-cardiac conditions. To accurately comprehend the significance of cTn elevation, our review explores the mechanisms and clinical implications of elevated cTn in non-cardiac diseases, building upon the introduction of the origin, release mechanisms, and clearance pathways.

Key words cardiac troponin; non-cardiac diseases; myocardial injury; prognosis

心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)作为目前诊断急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)最常用的特异性心肌标志物, 其水平及变化程度能帮助临床医生对患者进行危险分层及预后评价^[1-2]。然而循环中cTn升高的原因并不局限于心肌细胞的缺血性坏死, 来源疾病也并非仅限于心脏疾病, 其他因素同样能引起cTn的升高。除了纤维蛋白凝块、嗜异性抗体和骨骼肌肌钙蛋白亚型交叉反应等可引起假阳性结果外, 非心脏疾病也存在造成心肌细胞可逆或不可逆性损伤的途径, 因而同样表现出cTn水平的升高^[3-4]。本文总结了cTn的来源、释放机制及清除途径, 并在此基础上分析cTn在急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)、脓毒血症、剧烈运动、抗癌治疗等多种非心脏疾病中的升高机制及临床价值。

1 cTn的来源、释放和清除

cTn作为一种由肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)、肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)和肌钙蛋白C(cardiac troponin C, cTnC)组成的多亚基复合物, 在心肌细胞中主要以结构蛋白的形式固定在肌原纤维上, 另外, 有2%~4%的cTnI和6%~8%的cTnT游离于胞质中或松散结合于肌原纤维上^[5]。由于cTnI和cTnT是由特定基因所编码, 相较于骨骼肌中同型的肌钙蛋白有着不同的氨基酸序列, 使其具有心肌特异性并能被针对特定表位的抗体所识别, 从而评估心肌细胞的损伤情况^[6]。

尽管循环中的cTnI和cTnT的实际半衰期为2h, 但当细胞坏死cTn持续释放时, 其临床半衰期可超过24h^[7]。目前关于循环中cTn释放模式最常见的解释是早期胞质中游离cTn的快速释放和后期细胞坏死和结构蛋白降解产生的cTn缓慢而稳定的释放。但也有研究质疑游离的cTn是否存在, 并认为早期的释放是来源于可逆性结合的cTn^[8]。

¹中国医学科学院北京协和医学院阜外医院内科重症病区ICU(北京, 100037)
通信作者: 梁岩, E-mail: fwyy2803@163.com

缺血、非缺血以及其他因素都可能引起 cTn 的释放。当心肌细胞发生正常更新、凋亡或坏死时,细胞内 cTn 释放入循环会导致升高。而心肌缺血期间的细胞膜膜泡的形成和释放、cTn 进一步水解为可穿透正常细胞膜的片段以及细胞膜的通透性增加,也是导致 cTn 升高的原因(图 1)^[9-10]。

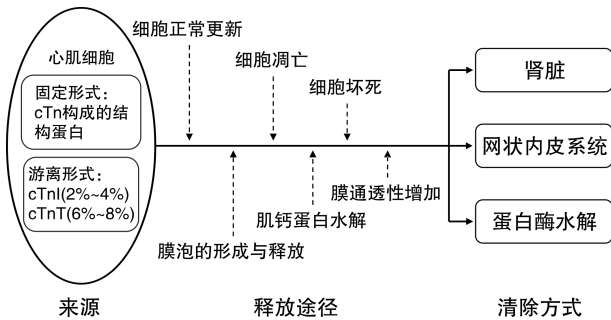


图 1 cTn 的来源、释放和清除流程

Figure 1 Source, release, and clearance pathway of cTn

所以 cTn 的升高并非仅限于心脏疾病。其他如化疗药物应用中的心肌毒性、肺动脉高压及肺栓塞引起的负荷增加和右室扩张、脓毒血症的心肌氧供耗失衡、剧烈运动中的细胞牵拉以及 CKD 和脑卒中的神经和内分泌系统异常,这些病理或生理现象都与 cTn 释放有着直接或间接的联系^[5,9]。

升高的 cTn 最终通过肾脏滤过、血清中特定蛋白酶的水解或受体介导的网状内皮系统的内吞作用等方式被清除。研究还发现,AMI 后的高浓度 cTnT 更多依靠肾外途径被清除,而慢性疾病导致的低浓度 cTnT 则以肾脏清除为主要途径^[4,11-12]。

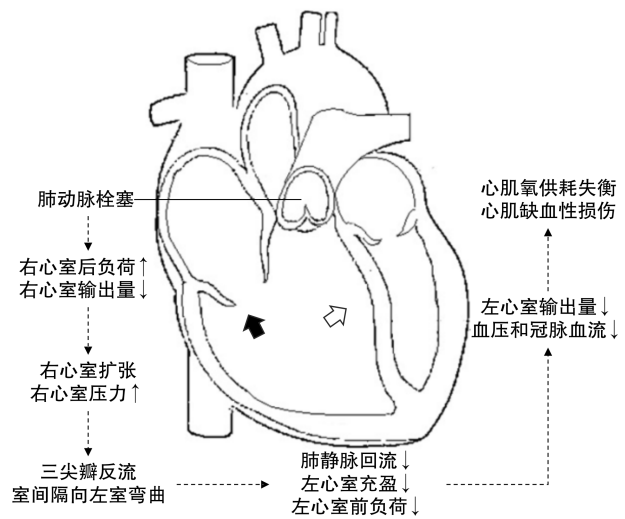
2 非心脏疾病中的 cTn 升高

2.1 APE

APE 是导致 cTn 升高的主要原因之一,因患者同时可伴有胸痛症状,所以在未完善检查前容易与 AMI 相混淆。通过对严重 APE 合并 cTnT 升高患者的连续观察发现,这些患者的 cTnT 水平在 10 h 后达到峰值,随后逐渐下降并在 40 h 后不再被检出,而相同指标在中重度心肌梗死患者中则可保持 10~14 d 的升高水平^[13]。有研究指出,利用 D-二聚体与 cTnI 的比值能帮助鉴别非 ST 段抬高型心肌梗死和 cTn 升高的 APE^[14]。

APE 发生时,一方面可因通气血流比例失衡导致低氧血症,另一方面肺血管阻力的升高使得右心室后负荷增加,导致右心室扩张、肌壁张力升高和氧耗的增加。若右心室压力严重升高造成室间隔向左心室偏移,将会导致左心室功能障碍并出现低血压、心肌灌注不足甚至休克的发生(图 2),这些又会影响到右心室并最终形成恶性循环^[15]。所以 APE 患者的 cTn 升高主要源于心肌缺血坏死,而

缺血程度更多取决于 APE 的严重程度,这也就解释了为什么中危或高危 APE 患者的 cTn 升高更明显,而低危患者可没有此表现^[16-17]。



实心箭头:三尖瓣反流;空心箭头:室间隔弯曲。

图 2 APE 造成心肌损伤的机制

Figure 2 Mechanism of myocardial injury caused by APE

流行病学调查发现,高危患者的死亡率可超过 20%,中危患者则为 5%~25%,而低危患者的症状不明显,死亡率小于 1%,因此有效识别中高危患者能更好地给予治疗^[18]。荟萃分析指出,cTn 可作为 APE 患者快速危险分层的工具,其升高与短期死亡和不良结局事件相关^[19]。而在实际划分过程中,以健康人群参考值上限第 99 百分位值 (99_{th} URL) 作为界值,部分 cTn 阴性的低风险患者因高敏肌钙蛋白 (high-sensitive cardiac troponin, hs-cTn) 阳性而被归为非低风险,尽管这些患者最终未发生不良事件,却因被排除低风险而接受了额外的检测和治疗^[20]。所以临床应用中应根据不同检测手段选择更合适的界值。

2.2 CKD

临床工作中经常发现没有心血管疾病证据的 CKD 患者出现 cTn 升高。在一项 2 464 例患者的慢性肾功能不全的队列研究中,cTn 升高的比例占 81%^[21]。考虑到肾脏在 cTn 清除中的作用,不排除升高与清除能力受损有关。然而研究发现一些低肾小球滤过率的患者有着正常的 cTn 水平,cTn 水平未因清除能力受损而积累升高,这表明清除能力受损并非 CKD 患者 cTn 升高的主要因素^[21]。

目前更多证据将 cTn 升高的原因指向 CKD 引起的心肌受损。由于神经激素(肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统和盐皮质激素受体激活)失调、血流动力学改变(血容量增加、前后负荷升高)、炎症反应和氧化应激、电解质(钙、磷)代

毒素及尿毒症毒素(硫酸吡啶酚、对甲酚硫酸盐)积累最终导致了心肌细胞损伤、心脏重构(纤维化、肥大)以及内皮和血管功能障碍的发生^[22-24]。在无心血管症状的CKD患者中,cTn的升高与不良预后有关,其中cTnT升高(≥ 0.01 ng/mL)时死亡风险增加2~4倍,而cTnI(≥ 0.1 ng/mL)则为2倍^[25-27]。

另外,血液透析作为终末期肾病患者的常见治疗方案,会影响循环中的cTn水平。不同透析操作可能出现cTn通过透析清除而减少,或因血液浓缩而升高的情况^[28-29]。分析相对变化程度能帮助评估全因死亡风险,在接受血液透析的CKD患者中,hs-cTnI和hs-cTnT在3个月升高超过参考值(37%和25%)或降低超过参考值(30%和20%)的患者全因死亡率为25.2%和23.8%,相较于相对变化小于该参考值的患者有着更高的全因死亡风险^[30]。

2.3 AIS

30%~60%的AIS患者可出现cTn升高的表现,除患者本身存在包括肾功能不全、结构性心脏病和冠心病等升高因素外,卒中-心脏综合征导致的心肌损伤更是造成cTn升高的重要原因^[31-32]。

AIS引起的中枢自主神经网络改变可能造成自主神经功能失衡。交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活使得儿茶酚胺激增,会造成肌节过度收缩和氧化应激增加,出现收缩带坏死,另外引起的冠状动脉痉挛及快速性心律失常也会导致心肌缺血的发生。而副交感神经兴奋及迷走神经张力增强可能造成缓慢性心律失常和心脏停搏(图3)^[33]。若患者本身有潜在的心血管危险因素如不稳定斑块等,在上述刺激下将加重心肌损伤,所以AIS及其影响也被视作是对心脏的压力测试。其他急性神经系统疾病如脑出血、癫痫持续状态或头部创伤也可能通过上述类似途径造成心肌损伤^[34]。

研究发现,cTn升高与患者短期不良预后包括神经功能损伤和死亡有关,其中cTnT相对变化超过50%的患者有着更高的住院死亡率^[35-36]。长期随访发现,hs-cTnT水平高于99_{th}URL的患者有着更高的不良心血管事件风险^[37-38]。

2.4 脓毒症

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,可累及包括心血管系统在内的多系统和器官。心肌细胞在缺血和细胞毒性物质影响下发生可逆或不可逆损伤,造成cTn水平升高。一方面感染过程中发热、低血压、心动过速、水电解质和酸碱平衡紊乱、呼吸衰竭和微循环障碍可导致心肌灌注减少而耗氧增加,缺氧条件下心肌细胞的无氧酵解及酸中毒会干扰细胞能量代谢,引起进一步损伤。另一

方面细菌毒素(内毒素和外毒素)和炎性细胞因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)]也会造成cTn的释放^[39-40]。

循环中cTn水平能帮助评估患者的预后,在严重脓毒症患者中,hs-cTnT与疾病的严重程度及生存率相关,可对患者的休克风险进行分层^[41]。另外,cTn升高与左室功能障碍也存在联系,升高的患者面临着更高的住院及长期死亡风险^[42-45]。

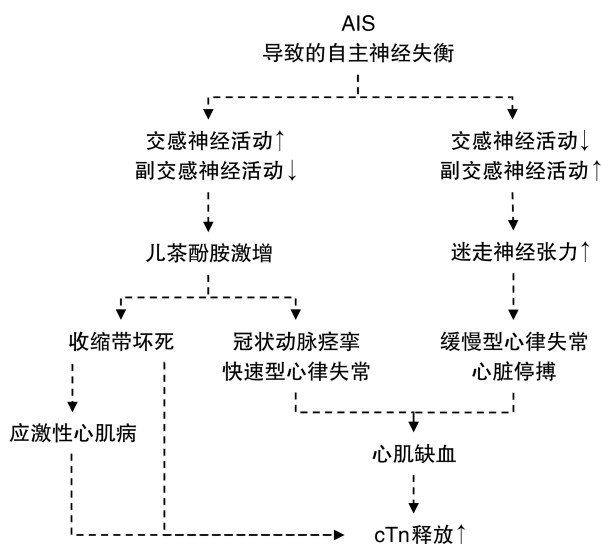


图3 AIS引起cTn升高的机制

Figure 3 Mechanism of elevated cTn in AIS

2.5 高强度运动

在健康人群中,常能在诸如马拉松、长距离竞走和铁人3项等高强度耐力运动后观察到cTn的上升,这种变化目前更多地被认为是一种生理反应。高强度运动所带来的机械应力、氧自由基的产生或由前负荷升高引起的感知拉伸的整合素增加等变化导致细胞膜通透性增加^[46-47]。运动后的心脏磁共振检查提示细胞外容积和平均扩散系数增加,也说明了心肌细胞的渗漏^[48-49]。另外运动还会加快心肌细胞的更新,造成释放入循环的cTn水平升高。

由于运动导致的cTn增加可在24h内恢复正常,这种释放模式能帮助排除严重心肌坏死的发生^[50]。但考虑到长期进行高耐力运动的人群相较于一般人群更容易出现心房颤动、心肌纤维化和心室功能降低等心脏结构、功能或电生理的改变,所以不能排除存在潜在的累积损伤。一项对平均年龄为60岁的老年运动员的研究发现,运动后cTn浓度超过99_{th}URL的运动员有着更高的死亡率和心血管事件发生率,且运动诱导的cTnI浓度变化越大,发生事件的风险越高^[51]。所以日常进行活动时要选择适当的运动强度,避免长期、剧烈运动产生的心脏疲劳^[47]。

2.6 抗癌治疗

癌症治疗中使用的化疗、免疫治疗或分子靶向治疗等手段存在心脏毒性,不仅会增加患者治疗期间的死亡风险,还会提高癌症幸存者未来的心血管事件风险^[52]。这些心肌损伤可能源于氧化应激及线粒体功能障碍造成的细胞凋亡或坏死的直接毒性作用,或者通过影响灌注、炎性细胞浸润、增大心脏负荷、交感神经张力增加等途径间接影响心脏功能^[53-55]。

对接受大剂量药物化疗的患者进行短期和长期随访发现,cTnI升高的患者出现左心室功能障碍及其他心血管事件的风险增加,而未明显升高的患者则表现为左心室射血分数(left ventricular ejection fractions,LVEF)短暂而小幅度的下降,同时心血管事件也较少发生^[56-57]。另外,cTnI在早期和晚期测量均升高的患者中,心血管事件的阳性预测值为84%,而在两次测量均为正常水平患者中的阴性预测值为99%^[57]。在使用曲妥珠单抗治疗时,基线cTnT和cTnI的水平高于99_{th}URL将会增加4倍以上的心功能不全风险^[58]。而在免疫检查点抑制剂相关心肌炎的患者中,cTnT水平 ≥ 1.5 ng/mL有着更高的主要不良心血管事件风险^[59]。一项研究放化疗患者心脏毒性的随机对照研究指出,若基线hs-cTnT水平 >10 ng/L或治疗期间变化值 >5 ng/L,将增加3~4倍的严重心血管事件风险^[60]。另外有荟萃分析指出,他汀、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂和 β 受体阻滞剂可以帮助减轻化疗诱导的心脏毒性^[61]。

尽管cTn升高能作为心肌损伤和心血管风险增加的标志,但不应该作为停止抗癌治疗的依据。对于此类患者应加强cTn监测频率,以便及时进行心脏保护治疗。

3 总结

cTn作为一种心肌特异性的心脏标志物,其升高常与心肌细胞受到生理或病理因素影响有关。本文介绍了包括APE、CKD、AIS、脓毒血症、剧烈运动和抗癌治疗等多种会导致cTn升高的情形,相关升高原因最终可归结于心肌细胞受到的可逆或不可逆性损伤。一方面非心脏疾病产生的心肌毒性物质或牵拉心肌细胞能对心脏造成直接影响,另一方面还可通过影响呼吸系统、循环系统、神经或内分泌系统等方式间接导致心肌损伤,并最终造成不良的预后结局。

在实际临床工作中,CKD或AIS等患者更多接受的是针对原发疾病的诊治,cTn水平不被关注甚至未被检测。然而考虑到cTn在目前多项研究中的表现,应该重视其作为危险分层和预后评价工具的可能性,进一步研究有助于指导此类患者的治疗。而对于长期接受高强度训练或抗癌治疗的患

者,cTn的定期监测及保护性药物的应用也有着相当的研究价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2024, 13(1):55-161.
- [2] 杨昕宇,吴倩芸,吴奕霖,等.暴发性心肌炎短期死亡的危险因素及其列线图预测模型的建立及验证:回顾性分析[J].临床心血管病杂志,2023,39(3):225-230.
- [3] Chaulin AM. Some common causes of false positive increases in serum levels of cardiac troponins[J]. Curr Cardiol Rev, 2022, 18(6):e130422203527.
- [4] Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2018, 7(6): 553-560.
- [5] Park KC, Gaze DC, Collinson PO, et al. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease [J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(14):1708-1718.
- [6] Stark M, Kerndt CC, Sharma S. Troponin [M]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright© 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
- [7] Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis [J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(5-6):318-323.
- [8] Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, et al. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium [J]. Clin Chem, 2014, 60(8):1098-1104.
- [9] Eggers KM, Lindahl B. Application of cardiac troponin in cardiovascular diseases other than acute coronary syndrome [J]. Clin Chem, 2017, 63(1):223-235.
- [10] Amgalan D, Pekson R, Kitsis RN. Troponin release following brief myocardial ischemia; apoptosis versus necrosis [J]. JACC Basic Transl Sci, 2017, 2(2):118-121.
- [11] Dunn ME, Coluccio D, Hirkaler G, et al. The complete pharmacokinetic profile of serum cardiac troponin I in the rat and the dog [J]. Toxicol Sci, 2011, 123(2): 368-373.
- [12] 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.
- [13] Müller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, et al. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism [J]. Clin Chem, 2002, 48(4):673-675.
- [14] Kim JY, Kim KH, Cho JY, et al. D-dimer/troponin ratio in the differential diagnosis of acute pulmonary embolism from non-ST elevation myocardial infarction [J]. Korean J Intern Med, 2019, 34(6):1263-

- 1271.
- [15] Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, et al. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension; a pictorial essay for the interventional radiologist[J]. *Insights Imaging*, 2019, 10(1):18.
- [16] Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism[J]. *Circulation*, 2000, 102(2):211-217.
- [17] Ross C, Kumar R, Pelland-Marcotte MC, et al. Acute management of high-risk and intermediate-risk pulmonary embolism in children: a review [J]. *Chest*, 2022, 161(3):791-802.
- [18] Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2013, 18(2):129-138.
- [19] Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis[J]. *Circulation*, 2007, 116(4):427-433.
- [20] Bikdeli B, Muriel A, Rodríguez C, et al. High-sensitivity vs conventional troponin cutoffs for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism[J]. *JAMA Cardiol*, 2024, 9(1):64-70.
- [21] Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14:229.
- [22] 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.
- [23] Junho CVC, Frisch J, Soppert J, et al. Cardiomyopathy in chronic kidney disease: clinical features, biomarkers and the contribution of murine models in understanding pathophysiology[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(11):1786-1803.
- [24] Cozzolino M, Galassi A, Pivari F, et al. The cardiovascular burden in end-stage renal disease [J]. *Contrib Nephrol*, 2017, 191:44-57.
- [25] Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis [J]. *Circulation*, 2005, 112(20):3088-3096.
- [26] Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(7):491-501.
- [27] Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease[J]. *Circulation*, 2002, 106(23):2941-2945.
- [28] Laveborn E, Lindmark K, Skagerlind M, et al. NT-proBNP and troponin T levels differ after haemodialysis with a low versus high flux membrane[J]. *Int J Artif Organs*, 2015, 38(2):69-75.
- [29] Sommerer C, Hecke S, Schwenger V, et al. Cardiac biomarkers are influenced by dialysis characteristics [J]. *Clin Nephrol*, 2007, 68(6):392-400.
- [30] Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, et al. Prognostic value of serial changes in high-sensitivity cardiac troponin I and T over 3 months using reference change values in hemodialysis patients[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(4):631-638.
- [31] Scheitz JF, Nolte CH, Doehner W, et al. Stroke-heart syndrome: clinical presentation and underlying mechanisms[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(12):1109-1120.
- [32] Scheitz JF, Stengl H, Nolte CH, et al. Neurological update: use of cardiac troponin in patients with stroke [J]. *J Neurol*, 2021, 268(6):2284-2292.
- [33] Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U, et al. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2015, 46(4):1132-1140.
- [34] Osteraas ND, Lee VH. Neurocardiology [J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 140:49-65.
- [35] Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H, et al. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: analyses from the TRELAS cohort[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3):886-893.
- [36] Esteak T, Hasan M, Atiqur Rahman M, et al. Elevated troponin I as a marker for unfavorable outcomes in acute ischemic stroke [J]. *Cureus*, 2023, 15(11):e49568.
- [37] Hellwig S, Ihl T, Ganeshan R, et al. Cardiac troponin and recurrent major vascular events after minor stroke or transient ischemic attack [J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(6):901-912.
- [38] Scheitz JF, Pare G, Pearce LA, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for risk stratification in patients with embolic stroke of undetermined source [J]. *Stroke*, 2020, 51(8):2386-2394.
- [39] Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? [J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(6):959-961.
- [40] Fernandes CJ Jr, Akamine N, Knobel E. Myocardial depression in sepsis [J]. *Shock*, 2008, 30(Suppl 1):14-17.
- [41] Røsjø H, Varpula M, Hagve TA, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(1):77-85.

- [42] Zheng PQ, Wang X, Guo T, et al. Cardiac troponin as a prognosticator of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(9): e1014.
- [43] Sheyin O, Davies O, Duan WL, et al. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis[J]. *Heart Lung*, 2015, 44(1): 75-81.
- [44] Xia JD, Hua LW, Kang DW, et al. The association between higher cardiac troponin levels and the development of left ventricular diastolic dysfunction in septic patients with diabetes mellitus[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2024, 40(1): 27-34.
- [45] ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, et al. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(5): 650-657.
- [46] Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, et al. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation[J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2008, 455(6): 979-986.
- [47] Eijsvogels TM, Fernandez AB, Thompson PD. Are there deleterious cardiac effects of acute and chronic endurance exercise? [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 99-125.
- [48] Aengevaeren VL, Froeling M, Hooijmans MT, et al. Myocardial injury and compromised cardiomyocyte integrity following a marathon Run[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(6): 1445-1447.
- [49] Ghekiere O, Herbots L, Peters B, et al. Exercise-induced myocardial T1 increase and right ventricular dysfunction in recreational cyclists: a CMR study[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2023, 123(10): 2107-2117.
- [50] Aakre KM, Omland T. Physical activity, exercise and cardiac troponins: Clinical implications[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(2): 108-115.
- [51] Aengevaeren VL, Hopman MTE, Thompson PD, et al. Exercise-induced cardiac troponin I increase and incident mortality and cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2019, 140(10): 804-814.
- [52] Gong FF, Cascino GJ, Murtagh G, et al. Circulating biomarkers for cardiotoxicity risk prediction[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(6): 46.
- [53] McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1): 63-75.
- [54] Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2018, 2: 13.
- [55] 刘德敏, 路旭阳, 谷国强. 免疫检查点抑制剂致心脏毒性的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(6): 481-486.
- [56] Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(2): 517-522.
- [57] Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy [J]. *Circulation*, 2004, 109(22): 2749-2754.
- [58] Zardavas D, Suter TM, van Veldhuisen DJ, et al. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a herceptin adjuvant study cardiac marker substudy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8): 878-884.
- [59] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764.
- [60] Xu T, Meng QH, Gilchrist SC, et al. Assessment of prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of chemoradiation therapy-induced cardiotoxicity in patients with non-small cell lung cancer: a secondary analysis of a prospective randomized trial[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2021, 111(4): 907-916.
- [61] Mir A, Badi Y, Bugazia S, et al. Efficacy and safety of cardioprotective drugs in chemotherapy-induced cardiotoxicity: an updated systematic review & network meta-analysis[J]. *Cardiooncology*, 2023, 9(1): 10.

(收稿日期: 2024-01-04)