

肌钙蛋白I与新冠肺炎患者死亡率的关系：荟萃分析研究

Hesthi Krisnawati^{1*}, Yulia Lanti Retno Dewi², Bhisma Murti¹

1. Sebelas Maret大学公共卫生硕士课程 印度尼西亚 中爪哇 苏拉卡尔塔 57126; 邮箱: hesthikrisna86@gmail.com

2. Sebelas Maret大学医学院 印度尼西亚 中爪哇 苏拉卡尔塔 57126

摘要：背景：新冠肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2型（新型冠状病毒）引起的一种新疾病。新冠肺炎成为一种疫情，在将近两年的时间里导致400万人死亡。患有合并症和危险因素的新肺炎患者预后更差，其中之一是心脏病。心脏病可通过肌钙蛋白I值检查。本研究旨在确定新冠肺炎患者肌钙蛋白I水平与死亡率之间的关系。**受试者和方法：**这是一项系统性综述和荟萃分析，通过使用关键词：肌钙蛋白I、队列、死亡、心脏生物标志物、死亡、冠状病毒、新冠肺炎死亡率和新冠肺炎，从Science Direct、Springer、谷歌学术和PubMed等数据库中搜索文章。2019–2021年间发表的10篇认证文章被纳入荟萃分析。这项研究的对象是10,499名新冠肺炎患者。这项研究中的干预是高肌钙蛋白I水平，而对照是正常的肌钙蛋白I水平。这项研究的结果是COVID-19患者的死亡率。使用Review Manager软件5.3版对新冠肺炎患者肌钙蛋白I水平和死亡率之间的关系进行数据处理。**结果：**对中国、西班牙、纽约（美国）、法国、土耳其和费城（美国）的10篇主要研究文章的荟萃分析显示，高肌钙蛋白I水平与新冠肺炎患者死亡风险增加相关（aOR=3.07; 95%CI=1.68–5.61; p<0.003）。**结论：**高肌钙蛋白I水平增加新冠肺炎患者的死亡风险。**关键词：**肌钙蛋白I; 心脏病; 死亡率; 新冠肺炎

Association between Troponin I and Mortality in COVID-19 Patients: Meta-Analysis Study

Hesthi Krisnawati^{1*}, Yulia Lanti Retno Dewi², Bhisma Murti¹

1. Masters Program in Public Health, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Central Java, Indonesia 57126; E-mail: hesthikrisna86@gmail.com

2. Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Central Java, Indonesia 57126

Abstract: Background: COVID-19 is a new disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 became a pandemic disease that killed 4 million people for almost 2 years. COVID-19 patients with comorbidities or risk factors are more prone to have a worse prognosis, one of which is heart disease which can be checked through troponin I values. This study aimed to determine the relationship between troponin I levels and mortality in patients with COVID-19. **Subjects and Method:** This was a systematic review and meta-analysis by searching for articles from databases such as Science Direct, Springer, Google Scholar, and PubMed using the keywords: troponin I, cohort, fatality, cardiac biomarker, death, coronavirus, COVID-19 mortality, and COVID-19. Ten accredited articles published between 2019–2021 were included for meta-analysis. The subjects of this study were 10,499 COVID-19 patients. The intervention in this study was high troponin I levels, while the comparison was normal troponin I levels. The outcome of this study is mortality in COVID-19 patients. Data processing using Review Manager software version 5.3 for the relationship between troponin I levels and mortality in COVID-19 patients. **Results:** From a meta-analysis of 10 primary research articles in China, Spain, New York (United States), France, Turkey, and Philadelphia (United States) showed an association between high troponin I levels and an increased risk of mortality in COVID-19 patients (aOR= 3.07; 95% CI= 1.68 to 5.61; p<0.003). **Conclusion:** High troponin I levels increase the risk of mortality in COVID-19 patients.

Keywords: troponin I; heart disease; mortality; COVID-19

1. 背景

新冠肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2型（新型冠状病毒）引起的一种新疾病，也称为冠状病毒（Pane, 2021a）。这种冠状病毒感染于2019年12月在中国武汉首次发现。此外，2020年1月30日，世卫组织拉响了公共卫生紧急警报，引起了全世界关注，即国际关注的公共卫生紧急事件（PHEIC）。这种病毒传染性很快；几个月时间里，它已经蔓延到几乎所有国家，包括印度尼西亚（Pane, 2021b）。

截至2021年9月24日，全球已有多达2.19亿人确诊新冠肺炎，其中超过400万人死于这种新型疫情。与此同时，仅在印度尼西亚，就有400万人检测为新冠肺炎阳性，其中14万人死亡（Levani等人，2021；世卫组织，2021年）。

患有合并症或危险因素新冠肺炎患者预后更差。Satria的研究结果发现，新冠肺炎患者的死亡有基于合并症的危险因素，在12名患者中观察到有7人（58.33%）死于心脏病合并症（OR=4.32, p=0.009）（Satria, 2020）。

通过将肌钙蛋白I检查视为初始诊断的指标，导致高死亡率的心脏病之一是冠心病。肌钙蛋白I显示了抗心肌组织损伤的高度特异性结果。因此，新冠肺炎患者的高肌钙蛋白水平与患有心脏病合并症的新冠肺炎患者的死亡密切相关。

研究人员将分析十篇实证文献的荟萃分析，以了解肌钙蛋白I水平与新冠肺炎患者死亡风险之间的关系。

2. 受试者和方法

2.1 研究设计

这项研究通过在互联网上搜索期刊文章，利用谷歌学术、Springer Link、Science Direct和PubMed等公认的期刊设施，收集原始数据。研究人员使用了以下关键词：“troponin I”和“mortality COVID-19”，“troponin I”和“mortality Coronavirus”，“troponin I”和“COVID-19”，“troponin I”和“COVID-19”和“cohort”，“troponin I”和“fatality COVID-19”，“troponin I”和“fatality Coronavirus”，“troponin I”和“death COVID-19”，“troponin I”和“death Coronavirus”，“cardiac biomarker”和“mortality COVID-19”，“cardiac biomarker”和“mortality Coronavirus”，“cardiac biomarker”和“fatality COVID-19”，“cardiac biomarker”和“fatality Coronavirus”，“cardiac biomarker”和“death COVID-19”，“cardiac biomarker”和“death Coronavirus”。

2.2 纳入标准

可以回顾的文章的纳入标准是采用队列研究方法的整篇文章，包括前瞻性和回顾性研究。

选定的文章介绍了最终校正OR（aOR）结果，分析多变量形式数据的文章，讨论新冠肺炎患者肌钙蛋白I水平和死亡率的文章。

2.3 排除标准

排除采用粗OR、均数差异的双变量分析、描述性研究、荟萃分析或系统综述的文章。

2.4 变量的操作定义

通过考虑PICO模型的合格标准来搜索文章。本研究中的群体是被诊断患有新冠肺炎的患者（Murti, 2018）。

肌钙蛋白I是一种对心肌损伤敏感且特异的心肌酶。这里，调查对象确定肌钙蛋白I值是正常的还是高的。

新冠肺炎患者死亡率由被诊断为新冠肺炎患者的死亡状态决定。

2.5 工具

本研究的各个阶段遵循PRISMA流程图（图1）。对研究文章的质量评估采用Joanna Briggs Institute（JBI）的《队列研究关键评估清单》。

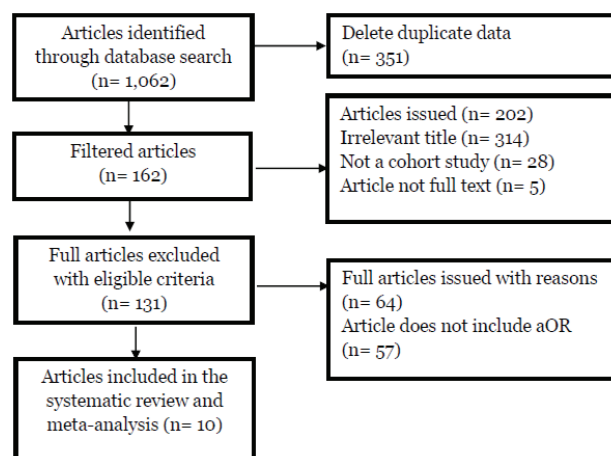


图1 PRISMA流程图

2.6 数据分析

满足这些标准后，研究人员使用Review Manager软件5.3版处理数据，以确定肌钙蛋白I水平变量与新冠肺炎患者死亡率之间的相关性。此外，研究人员还限制了2019-2021年之间或自新冠肺炎被发现以来发表的期刊文章。

3. 结果

表1描述了这一荟萃分析研究的特点。

3.1 森林图

肌钙蛋白I水平与COVID-19患者死亡率之间关系的荟萃分析研究结果的解释可参见图2森林图。基于图中

表1 肌钙蛋白I水平与新冠肺炎患者死亡率关系的来源描述

作者 (年份)	标题	国家	研究设计	样本量	人群 (P)	干预 (I)	对比 (C)	结果 (O)
Nie 等人 (2020)	Cardiac troponin I is an independent predictor for mortality in hospitalized patients with COVID-19	中国	回顾性队列研究	311	新冠肺炎患者	高肌钙蛋白I	正常肌钙蛋白I	死亡率
Romualdo 等 (2021)	Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCOVID study	西班牙	回顾性队列研究	1280	新冠肺炎患者	高肌钙蛋白I	正常肌钙蛋白I	死亡率
Manocha 等人 (2020)	Troponin and other biomarker levels and outcomes among patients hospitalized with COVID-19: Derivation and validation of the HA2T2 COVID-19 mortality risk score	美国纽约	前瞻性队列研究	180	新冠肺炎患者	高肌钙蛋白I	正常肌钙蛋白I	死亡率
Cordeanu 等人 (2020)	Prognostic value of troponin elevation in COVID-19 hospitalized patients	法国	回顾性队列研究	375	新冠肺炎患者	高肌钙蛋白I	正常肌钙蛋白I	死亡率
Ozyilmaz 等人 (2020)	Assessment of the relationship between mortality and troponin I levels in hospitalized patients with the novel coronavirus (COVID-19)	土耳其	回顾性队列研究	105	新冠肺炎患者	高肌钙蛋白I	正常肌钙蛋白I	死亡率
Chen 等人 (2020)	Reduced cardiac function is associated with cardiac injury and mortality risk in hospitalized COVID-19 patients	美国纽约	回顾性队列研究	143	新冠肺炎患者	高肌钙蛋白I	正常肌钙蛋白I	死亡率
Majure 等人 (2020)	Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury	美国纽约	回顾性队列研究	6247	新冠肺炎患者	高肌钙蛋白I	正常肌钙蛋白I	死亡率
Chen 等人 (2021)	Cardiac troponin I association with critical illness and death risk in 726 seriously ill COVID-19 patients: A retrospective cohort study	中国	回顾性队列研究	726	新冠肺炎患者	高肌钙蛋白I	正常肌钙蛋白I	死亡率
Cetinkal 等人 (2020)	Assessment of the modified CHA2DS2VASc risk score in predicting mortality in patients hospitalized with COVID-19	土耳其	回顾性队列研究	717	新冠肺炎患者	高肌钙蛋白I	正常肌钙蛋白I	死亡率
Woo 等人 (2021)	Development and validation of a web-based severe COVID-19 risk prediction model	美国费城	回顾性队列研究	415	新冠肺炎患者	高肌钙蛋白I	正常肌钙蛋白I	死亡率

的分析结果，可以看出10篇文章中有9篇报道了新冠肺炎患者的高肌钙蛋白I水平可能影响死亡率。主要研究之间存在高度异质性 ($I^2=97\%$; $p<0.001$)，因此本研究采用随机效应模型。在森林图的数据分析中可以看出，高肌钙蛋白I水平可以增加新冠肺炎患者的死亡率，是肌钙蛋白I水平正常的新冠肺炎患者的3.07倍 (aOR=3.07; 95% CI=1.68–5.61; $P<0.003$)。

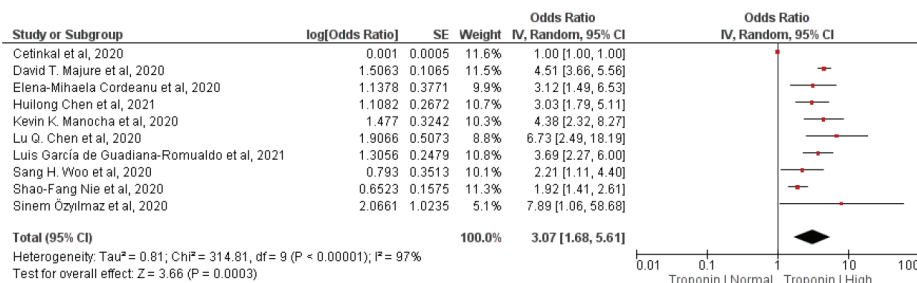


图2 新冠肺炎患者肌钙蛋白I水平与死亡率关系的森林图

3.2 漏斗图

图3显示，图中左右两边的图谱分布不对称，左右两边的图谱数量不一样，即左边有3个图谱，右边有5个图谱，中间线有2个图谱，这就存在着出版偏差。

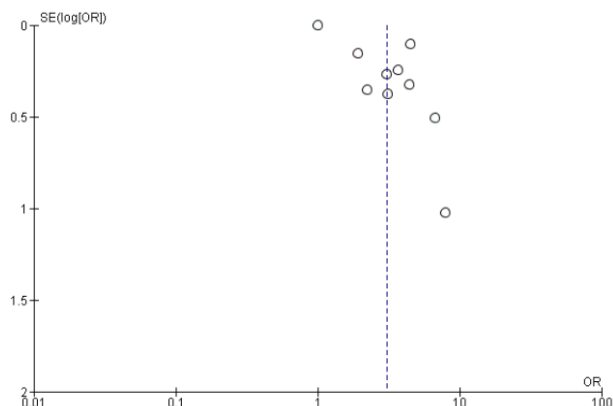


图3 新冠肺炎患者肌钙蛋白I水平与死亡率关系的漏斗图

4. 讨论

这项研究表明，肌钙蛋白I水平可以增加新冠肺炎患者的死亡风险（aOR=3.07），即肌钙蛋白I高的新冠肺炎患者的死亡风险是肌钙蛋白I正常的新冠肺炎患者的3.07倍。

这些结果与Muhammad等人（2020）的研究一致，他们研究了在美国霍华德大学住院的200名成年患者。这项研究发现，肌钙蛋白I高的新冠肺炎患者的死亡风险是肌钙蛋白I正常的新冠肺炎患者的1.92倍。他们还发现了人口统计学和基线合并症的其他独立因素，如年龄65岁，炎症性疾病保守生物标志物（CRP、铁蛋白、白细胞介素-6、PCT）、共凝固标志物（D-二聚体）、急性器官损伤、血尿素氮（BUN）、肌酐、乳酸脱氢酶（LDH）。希望这种生物标志物检查可以帮助医生识别临床恶化的高风险患者。

Du等人（2020）也进行了一项类似的研究，发现肌钙蛋白I水平与新冠肺炎患者的死亡率之间有相当高的关系。他们发现，肌钙蛋白I水平高的新冠肺炎患者比肌钙蛋白I水平正常的新冠肺炎患者死亡率高4.07倍。这个结果高于本研究的发现，本研究的结果是3.07倍。

Harmouch等人（2021）发现肌钙蛋白I水平高的新冠肺炎患者的死亡率是肌钙蛋白I水平正常的患者的1.48倍。这项研究于2020年3月1日至2020年4月15日在美国宾夕法尼亚州圣卢克医院进行，研究对象为在该医院住院的563名患者。

一个地区应对新冠肺炎疫情的准备程度也影响着该地区新冠肺炎的发展。Harmouch等人（2021）在宾夕法

尼亚州进行了一项研究。该州对不提供主要或基本需求的商业区的活动进行了封锁和限制。据知，这项研究的结果显示，肌钙蛋白I对新冠肺炎患者死亡率的影响低于纽约地区。纽约地区受新冠肺炎的影响早于美国其他任何一个州。

作者贡献

Hesthi Krisnawati是负责选题、搜索和数据收集的首席研究员。Yulia Lanti Retno Dewi和Bhisma Murti分析了数据并审查了研究文件。

利益冲突

本研究中没有利益冲突。

资金和赞助

这项研究是自费的。

致谢

感谢谷歌学术、Springer Link、Science Direct和PubMed数据库。

参考文献：

- [1]Cetinkal G, Kocas BB, Ser OS, Kilci H, Keskin K, Ozcan SN, Verdi Y, et al. (2020). Assessment of the modified cha2ds2vasc risk score in predicting mortality in patients hospitalized with COVID-19. *Am. J. Cardiol.* 1-7.
- [2]Chen H, Li X, Marmar T, Xu Q, Tu J, Li T, Han J, et al. (2021). Cardiac troponin i association with critical illness and death risk in 726 seriously ill COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Int. j. med. sci. res.* 18(6): 1474 - 1483.
- [3]Chen LQ, Burdowski J, Marfatia R, Weber J, Gliganic K, Diaz N, Ramjattan N, et al. (2020). Reduced cardiac function is asso-ciated with cardiac injury and mortality risk in hospitalized COVID-19 Patients. *Clin. Cardiol.* 43(12): 1547 - 1554.
- [4]Cordeanu EM, Duthil N, Severac F, Lambach H, Tousch J, Jambert L, Mirea C, et al. (2020). Prognostic value of troponin elevation in COVID-19 hospitalized patients. *J Clin Med.* 9(12): 4078.
- [5]Du R, Liang L, Yang C, Wang W, Cao T, Li M, Guo G, et al. (2020). Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur. Respir. J.* 55:1-8.
- [6]Guadiana LG, Morell RD, Rodr í guez GO, Indiano CM, Mar í a A, Padilla L, Miquel J, et al. (2021). Cardiac troponin and COVID-19 severity: results from biocovid study.

Eur J Clin Invest. 1 – 12.

[7]Harmouch F, Shah K, Hippen JT, Kumar A, Goel H (2021). Is it all in the heart? Myocardial injury as major predictor of mortality among hospitalized COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 93: 973–982.

[8]Levani Y, Prastya AD, Mawaddatunnadila S, Wuhan K, Huebei P (2019). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): patogenesis, manifestasi klinis dan pilihan terapi. *jurnal kedokteran dan kesehatan.* 17(1): 44–57.

[9]Majure DT, Gruberg L, Saba SG, Kvasnovsky C, Hirsch JS, Jauhar R (2021). Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury. *Am J Cardiovasc.* 138: 100 – 106.

[10]Manocha KK, Kirzner J, Ying X, Yeo I, Peltzer B, Ang B, Li HA, et al. (2020). Troponin and other biomarker levels and outcomes among patients hospitalized with COVID-19: derivation and validation of the ha2t2 COVID-19 mortality risk score. *J. Am. Heart Assoc.* 1–12.

[11]Muhammad R, Ogunti R, Ahmed B, Munawar M, Donaldson S, Sumon M, Kibreab A, et al. (2020). Clinical characteristics and predictors of mortality in minority patients hospitalized with COVID-19 infection. *J. Racial and Ethn Health Disparities.*

[12]Murti B (2018). *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi.* Karanganyar: Bintang Fajar Offset.

[13]Nie SF, Yu M, Xie T, Yang F, Wang HB, Wang ZH, Li M, et al. (2020). Cardiac troponin i is an independent predictor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Circ.* 142(6): 608 – 610.

[14]Ozyilmaz S, Alis EE, Ermis E, Allahverdiyev S, Ucar H. (2020). Assessment of the re-lationship between mortality and troponin I levels in hospitalized patients with the novel coronavirus (COVID-19). *Medicina.* 56(693):1–12.

[15]Pane MDC (2021a). COVID-19. Retrieved from: <https://www.alodokter.com/COVID-19>.

[16]Pane MDC (2021b). Virus Corona. Retrieved from: <https://www.alodokter.com-/virus-coro-na>.

[17]Satria RMA, Tutupoho RP, Chalidyanto D. (2020). Analisis faktor risiko kematian dengan penyakit komorbid COVID-19. *Jurnal Keperawatan Silampari.* 4: 48 – 55.

[18]The Joanna Briggs Institute (2017). Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies. <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>.

[19]WHO (2021). WHO: Coronavirus (COVID-19) Disease Dashboard. Retrieved from: <https://covid19.who.int/>.

[20]Woo SH, Rios-Diaz AJ, Kubey AA, Cheney-Peters DR, Ackermann LL, Chalikon-da DM, Venkataraman CM, et al. (2021). Development and validation of a web-based severe COVID-19 risk prediction model. *Am. J. Med. Sci.,* 1–28.