

肌鈣蛋白升高之急性肺動脈栓塞：一病例報告暨文獻回顧

劉銘恩 侯嘉殷* 周友三* 蔡正河*

馬偕紀念醫院新竹分院 心臟內科

*台北馬偕紀念醫院 心臟內科

摘 要

肌鈣蛋白 (cardiac troponin, cTn), 包括 troponin I (cTnI) 及 troponin T (cTnT), 是對心肌受傷具極高敏感性及特異性之血清標記, 目前已廣被用於急性胸痛或呼吸困難之病人以診斷為急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS), 且可用於評估其預後。然而, 臨床上尚有其他以急性胸痛及呼吸困難為表現之急症, 如急性心肌炎, 急性肺動脈栓塞, 亦有可能造成肌鈣蛋白之升高而易造成誤診。我們報導一位次嚴重 (submassive) 急性肺動脈栓塞 (pulmonary embolism) 之病人, 其臨床症狀, 心電圖, 及升高之肌鈣蛋白均極易令臨床醫師誤判為急性冠心症, 藉以提醒鑑別診斷之重要性, 並討論肌鈣蛋白升高在急性肺動脈栓塞診斷及預後評估之角色。

關鍵詞：肌鈣蛋白 (Cardiac troponin, troponin I, troponin T)

次嚴重急性肺動脈栓塞 (Submassive acute pulmonary embolism)

胸痛 (Chest pain)

急性冠心症 (Acute coronary syndrome)

前言

肌鈣蛋白 (cardiac troponin, cTn), 包括 troponin I (cTnI) 及 troponin T (cTnT), 因其對心肌受傷具高度敏感性及特異性, 已廣為用於急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS) 之診斷及預後評估¹。然而, 臨床上若有其他情形, 如急性心肌炎 (acute myocarditis), 急性肺動脈栓塞 (acute pulmonary embolism), 浸潤型心肌病變 (infiltrative cardiomyopathy) 或是嚴重之鬱血性心衰竭造成不可逆之心肌受損, cTn 亦會有意義之升高, 此時極易誤診為急性冠心症而造成病情之延誤。

急性肺動脈栓塞因其臨床症狀及徵候不具特異性, 每年在美國仍造成 60,000 至 200,000 人之死亡, 其中有許多病例在病患死亡前仍未獲得正確診斷²。這些造成死亡之個案往往是屬於嚴重 (massive) 或次嚴重 (submassive) 之肺動脈栓塞, 約有 40% 至 55% 可以在心臟超音波下發現有右心室擴大 (right ventricular dilation) 之現象, 進而造成右心室勞損及心肌受損, 進而造成部份個案之 cTn

升高 3。我們報導一胸痛及呼吸困難之病人併 troponin I 之升高，因及時正確診斷為次嚴重之肺動脈栓塞而成功治療之經驗，提醒大家慎用此血清標記，並探討其用於肺動脈栓塞預後評估之地位。

病例報告

病人是一男性，62 歲之農夫，除了有輕度高血壓以藥物控制及良性前列腺肥大曾於半年前接受手術以外，其他健康情形良好。病患有多年吸煙之習慣，因近一年來有運動時氣促及胸悶之現象，曾於半年前於某醫學中心接受心導管檢查，告知並無有意義之冠狀動脈狹窄。住院前十日曾發生陣發之左小腿酸痛，但未特別加以注意。住院當日中午病人於田裡工作時突然發生前胸悶痛，伴隨呼吸困難及冒冷汗，而送往住家附近之醫院急診。經過初步之抽血及心電圖檢查，病患被告知 troponin I 有升高，乃罹患急性冠心症，建議接受心導管檢查，但因該院加護病房已滿床，遂轉診至本院急診。

病患抵達本院時，心跳速度為每分鐘 98 次，呼吸每分鐘 20 次，血壓 159/87 毫米汞柱，體溫為 37.5°C。病人仍呈現持續之胸悶及呼吸困難，心電圖呈現左心室肥大及導程 V1 至 V3 疑似 ST 節段上升（圖一上），cTnI 為 1.2 ng/ml，CK/CKMB 222/24.0 U/L，SaO₂ 為 91%。病患在給予阿斯匹靈 300 mg，硝化甘油針劑注射，及皮下低分子量肝素 Enoxaparin 1 mg/kg 後轉入加護病房治療。病患入院後之心電圖並無 ST 節段及 T 波之演變（evolutional change）（圖一下），六小時後之 cTnI 升高為 1.4 ng/ml，CK/CKMB 為 171/17 U/L，但病患之心跳有逐漸加快（每分鐘 114 次）及血壓有逐漸降低（117/87 毫米汞柱）之趨勢。因病患之胸悶及氣促仍未改善，追蹤動脈氧氣檢查發現在使用鼻管氧氣 4 L/min 下呈現明顯之低血氧症（PH 7.511，PaCO₂ 27.9 毫米汞柱，PaO₂ 49.4 毫米汞柱，HCO₃ 21.8 mEq/L，SaO₂ 87%）；此時理學檢查發現肺部並無囉音，但心音有 P2 之增強及左下胸骨緣第三度之收縮期雜音。

在懷疑肺動脈栓塞之情形下，抽血發現 D-dimer (ELISA) > 2.0 ng/ml，心臟超音波發現有心室中隔之收縮功能減退（hyokinesis）及三尖瓣返流之流速（jet velocity）明顯增加為 3.93 m/s（圖二）。胸部電腦斷層攝影發現病患之左右肺動脈均有數處之栓子（圖三）；至此乃確定診斷為急性肺動脈栓塞。病患一度血壓下降至 96/60 毫米汞柱，但在持續使用肝素治療下，至住院第三日其低血氧之情形逐步改善，血壓也逐步回升，故未施予血栓溶解劑（thrombolytics）治療。住院第二天之肺通氣灌流核醫掃描（ventilation-perfusion scan）顯示右上肺葉、右中肺葉、右下肺葉及左上舌葉有明顯且廣泛之灌流減少但通氣正常（V/Q mismatch），屬於高可能性（high probability）之肺動脈栓塞。在併用口服之 warfarin 治療四日後，我們停止肝素之治療，並持續使用 warfarin 使 PT INR 維持在 2-3 之間後順利出院。病患出院前心臟超音波追蹤檢查發現三尖瓣返流之流速已下降至 2.74 m/s，而發病第六日之 cTnI 已偵測不到（< 0.10 ng/ml）。病患出院後持續使用 warfarin 治療，追蹤並無肺動脈栓塞復發現象。三個月後病患接受運動心電圖檢查，並無心肌缺氧之異常。

討論

急性肺動脈栓塞是一足以致命之急症，即使在適當之治療下，其急性期之死亡率仍有百分之十到二十，若病患為重度之肺動脈栓塞合併休克，其急性期之死亡率更可高達百分之三十至六十³。值得注意的是，在過去二十年當中，即使抗凝血劑已廣被用於治療急性肺動脈栓塞，其死亡率並未明顯之下降，其主要原因有二：其一為急性肺動脈栓塞之臨床表徵相當多樣化，如急性胸痛、呼吸困難、咳血、發燒、心悸等不一而足，但多半缺乏專一性⁴。而早期診斷此疾病至今仍為一大挑戰，有文獻依據死後大體解剖發現病患在死亡前之正確診斷率低於三分之一²。儘管螺旋電腦斷層（spiral computed tomography angiography）近年來診斷急性肺動脈栓塞之敏感度及專一性已大幅提高⁵，但診斷流程仍是百家爭鳴。另一方面，臨床有部分病人之病程進展極為迅速，如何能在右心室衰竭導致休克死亡前，及時使用血栓溶解劑（thrombolytics）或以導管或外科手術方式實施栓塞切除術（embolectomy）以改善預後，文獻中已提出數個具獨立性可預測預後的危險因子³，但是除了「收縮壓低於九十毫米汞柱」此一危險因子外，針對其他高危險因子（如：年齡大於七十歲、鬱血性心衰竭、呼吸速度大於每分鐘二十次等）實施之積極療法並不一定可以改善病人之預後⁵，因此學者便積極尋找其他可以評估預後之因子，作為臨床治療之依循。

胸前心臟超音波並不是用來診斷急性肺動脈栓塞之主要工具，因其敏感度及特異性均不高，但是在急性胸痛之病人，卻可以用來鑑別診斷其他緊急之情形，如：心包膜填塞，主動脈剝離，急性心肌梗塞等⁶。此外，胸前心臟超音波已在急性肺動脈栓塞之預後評估扮演一重要角色，可以將急性肺動脈栓塞區分成三等級：低危險性（無右心室功能異常；住院死亡率小於4%），次嚴重性（submassive）（右心室功能異常，但血壓正常；住院死亡率5%到10%），嚴重性（massive）（右心室功能異常且伴隨心因性休克；住院死亡率約達30%以上）⁷。「右心室功能異常」（right ventricular dysfunction）已被證實為一獨立且強而有力之指標用以預估急性肺動脈栓塞之早期死亡³，其診斷條件是具備以下四項之任一項：一、心室中隔之異常運動（abnormal motion），二、右心室擴大（舒張期內徑 ≥ 30 毫米），三、右心室之收縮功能減退（hypokinesis），四、三尖瓣返流之流速（jet velocity）大於2.5 m/s⁸。本病例即根據上述之條件而判斷為「次嚴重性」急性肺動脈栓塞。

使用胸前心臟超音波作為預後評估仍有其缺點，包括：在大多數醫院並非可以全天廿四小時進行此檢查，價格之考量，以及在肥胖或是慢性肺疾病之病人其右心室之影像品質可能不理想。臨床上是否有更簡便之血清標記可以作為急性肺動脈栓塞之預後評估呢？

目前D-dimer以500 ng/ml為界，用來診斷急性肺動脈栓塞之敏感度可達百分之九十五以上，但因其專一性只有百分之三十，故臨床之定位為急診初步排除急性肺動脈栓塞之工具⁵，並非用於對急性肺動脈栓塞之預後評估。近年來由急性冠心症使用肌鈣蛋白（cTn）作為預後評估之經驗，學者發現在急性肺動脈栓塞，

因血栓造成肺動脈阻力增加而引起右心室之壓力升高，進而造成右心室之微小梗塞（microinfarction），心肌纖維受損（myofibril degradation）便釋出 cTnI。

Giannitsis 等人發現，急性肺動脈栓塞後有百分之三十二之病人為 cTnI 陽性（大於 0.1 ng/ml），其中絕大多數為次嚴重或嚴重之肺動脈栓塞。cTnI 陽性之病患有較高之住院死亡率，其發生休克、使用呼吸器及需要心肺復甦術之比例亦較高。他們也證實 cTnI 陽性可以發生在冠狀動脈攝影完全正常之病人¹⁰。Mehta 等人亦發現，急性肺動脈栓塞後有百分之四十七之病人為 cTnI 陽性（大於 0.4 ng/ml）。cTnI 陽性之病患與右心室功能異常有極佳之關聯性，且住院中產生心因性休克之比例較 cTnI 陰性之病患明顯偏高（百分之三十三對比於百分之五）¹¹。其他學者亦發現 cTnI 陽性在接受肺通氣灌流核醫掃描檢查時有較多之部位發生灌流缺損¹²。由此可知，cTn 並不像 D-dimer 適用於急性肺動脈栓塞之診斷（因其敏感度不高），但卻可用於預後之評估。

Kucher 等人在最近便依此建議一急性肺動脈栓塞之治療流程：一、若病患之血壓正常且 cTn 正常，臨床上使用抗凝血劑（anticoagulation）即可。二、若病患之血壓正常但 cTn 升高，則需立即接受胸前超音波評估，如無右心室功能異常，使用抗凝血劑即可；如有右心室功能異常，則需密切觀察病人之臨床變化，考慮使用血栓溶解劑（thrombolytics）或栓塞切除術（embolectomy）。三、如病患已呈現休克，需儘早使用血栓切除術或栓塞切除術⁹。cTn 加上胸前超音波之角色，可以幫助臨床醫師找出血壓正常但預後不佳之危險族群；另一方面，在 cTn 正常之病人，因其預後較佳，胸前超音波可能不需要作，如此可以降低醫療成本。本病例即屬於血壓正常但預後較差之危險族群，因此血栓溶解劑曾一度考慮使用，但因病患之病況及時改善而未使用。

從另一方面來看，對於急性胸痛或呼吸困難且 cTn 升高之病人，臨床醫師除了急性冠心症（acute coronary syndrome）之外，一定要將其他造成心肌受損之疾病列入鑑別診斷，尤其是在心電圖無明顯 ST-T 波異常時，應考慮加測 D-dimer 以排除急性肺動脈栓塞。急性肺動脈栓塞雖會造成 cTn 之升高，但較急性冠心症 cTn 升高程度較輕微，且維持升高之期間（duration）較短^{10,12}。本病人在發病第六日之 cTnI 已正常，而急性冠心症 cTn 之升高往往可以持續十天以上。至於二者之間是否有一界限值（cut-off level），曾有報告將一病人之 cTnI 大於 2.3 mg/ml 視為急性冠心症¹²，此仍待大規模研究探討。另外值得一提的是，有些急性肺動脈栓塞之病人起初為陰性之 cTn，但六至十二小時後卻呈現陽性之 cTn⁵，故 cTn 起初正常之胸痛病人，六小時後再重複測試 cTn 一次是必要的考慮。

總之，本病例提醒我們，對於急性胸痛或呼吸困難之病人，cTn 之升高可以成為臨床診斷之助力，但稍一疏忽於鑑別診斷，反而可能誤導臨床醫師之判斷。另一方面，cTn 加入急性肺動脈栓塞之預後評估流程，可以成為臨床醫師選擇治療方式之依據，對於病患可能之危險可以儘早掌握，故日後 cTn 在急性肺動脈栓塞之診斷及處置指引所扮演之角色值得期待。

參考文獻

1. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I level to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
2. Anderson Jr, FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
3. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
4. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
5. ACEP. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 257-70.
6. Goldhaber SZ, Gregory EC. Acute pulmonary embolism: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2834-8.
7. Rubboli A, Euler DE. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
8. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-71.
9. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191-4.
10. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
11. Mehta NJ, Jani K, Khan IA, et al. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145: 821-5.
12. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632-6.

圖一：(上圖) 胸前 12 導程心電圖顯示左心室肥大及疑似 ST 節段之上升
(下圖) 4 小時後心電圖並無 ST 節段及 T 波之演變(evolutional change)

圖二：胸前心臟超音波三尖瓣返流之流速(jet velocity)大於 2.5 m/s

圖三：胸部電腦斷層攝影發現病患之肺動脈有數處明顯之血栓 (箭頭)

Elevated Cardiac Troponin Levels in Acute Pulmonary Embolism : A Case Report and Review of the Literature

Ming-En Liu, Charles Jia-Yin Hou*, Yu-San Chou*, and Cheng-Ho Tsai*

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Mackay Memorial Hospital, Hsin-Chu and *Taipei, Taiwan

Cardiac troponins(cTn), which include cardiac troponin I(cTnI) and cardiac troponin T(cTnT), are highly sensitive and specific markers of myocardial injury that are being used widely in the assessment of patients presenting with acute chest pain or dyspnea to diagnose an acute coronary syndrome(ACS). They also have superior prognostic potential in predicting the outcome of ACS. However, elevated levels of cardiac troponin also occur in patients presenting chest pain or dyspnea finally diagnosed as nonischemic cardiac conditions, such as acute myocarditis and acute pulmonary embolism. This report describes a case of submassive acute pulmonary embolism who was difficultly differentiated from acute coronary syndrome by clinical manifestations, electrocardiography and elevated levels of cardiac troponin. We emphasize the importance of the differential diagnosis of acute chest pain and discuss the role of cardiac troponins in the diagnosis and risk stratification of acute pulmonary embolism. (J Intern Med Taiwan 2004; 15: 125-129)