

脓毒症心肌病的危险因素分析^{*}

新疆医科大学第三临床医学院附属肿瘤医院 贾依娜尔 董岩 杨立新^{*}, 乌鲁木齐 830011

摘要 目的:分析脓毒症心肌病(SICM)的危险因素。方法:选择 210 例脓毒症患者进行前瞻性分析,根据是否发生 SICM 分为 SICM 组(45 例)和非 SICM 组(165 例)。比较 2 组患者的一般资料、急性生理与慢性健康评估(APACHE II)评分、序贯脓毒症相关性器官功能衰竭(SOFA)评分、血液学指标以及治疗的差异。应用多因素 Logistic 回归模型分析脓毒症患者发生 SICM 的独立危险因素,并比较 2 组患者预后的差异。结果:SICM 组患者的平均年龄、糖尿病、高血压、心力衰竭和冠心病比例明显高于非 SICM 组(均 $P < 0.05$),2 组性别比例、体重指数(BMI)、感染部位以及慢性阻塞性肺疾病、慢性肾脏病比例比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。SICM 组的 APACHE II 评分、SOFA 评分、血清降钙素原(PCT)、白介素 6(IL-6)、心肌肌钙蛋白(cTnI)、N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平及大量升压药应用比例明显高于非 SICM 组(均 $P < 0.05$)。2 组患者血肌酐(Scr)、血小板(PLT)、白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、乳酸水平以及连续肾脏替代治疗(CRRT)和输血比例比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、冠心病以及血清 IL-6、cTnI、NT-proBNP 水平是脓毒症患者发生 SICM 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。SICM 组和非 SICM 组患者 28 d 病死率分别为 42.22% (19/45) 和 27.27% (45/165),SICM 组患者的死亡风险明显高于非 SICM 组患者[$HR = 1.834, 95\% CI(1.022, 3.437), P = 0.023$]。结论:年龄、冠心病以及血清 IL-6、cTnI、NT-proBNP 水平是脓毒症患者发生 SICM 的独立危险因素,SICM 患者的死亡风险明显高于非 SICM 患者。

关键词 脓毒症心肌病; 危险因素; 预后; 肌钙蛋白; 白介素-6

中图分类号 R542.2;R631⁺.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200209

Analysis of risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy JIA Yi-na-er, DONG Yan, YANG Li-xin^{*}. The Third Clinical Medical College of Xinjiang Medical University Affiliated Cancer Hospital, Urumqi 830011, China

Abstract Objective: To analyze the risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy (SICM). Methods: 210 patients with sepsis who came to hospital for diagnosis were prospectively analyzed, and they were divided into SICM group (45 cases) and non-SICM group (165 cases) according to whether SICM occurred. The general data, acute physiology and chronic health assessment (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA), hematological indices and treatment differences were compared between the two groups. Multivariate logistic regression model was used to analyze the independent risk factors for SICM in sepsis patients and to compare the difference in prognosis between SICM patients and non-SICM patients. Results: The average age, and the proportions of diabetes mellitus, hypertension, heart failure and coronary heart disease in SICM group were significantly increased as compared with those in non-SICM group (all $P < 0.05$). There were no significant differences in sex ratio, body mass index (BMI), infection site, proportions of chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease between the two groups (all $P > 0.05$). APACHE II score, SOFA score, serum PCT, IL-6, cTnI, NT-proBNP levels and the proportion of large amount of pressor drugs use in SICM group were significantly higher than those in non-SICM group (all $P < 0.05$). There were no significant differences in Scr, PLT, WBC, CRP, lactic acid level, CRRT and blood transfusion ratio between the two groups (all $P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age, coronary heart disease and serum levels of IL-6, cTnI, NT-proBNP were independent risk factors for SICM in sepsis patients (all $P < 0.05$). The 28-day mortality rate of SICM group and non-SICM group patients was respectively 42.22% (19/45) and 27.27% (45/165). The risk of death in SICM group patients was significantly greater than that in non-SICM group patients [$HR = 1.834, 95\% CI(1.022, 3.437), P = 0.023$]. Conclusion: Age, coronary heart disease and serum IL-6, cTnI, NT-proBNP levels were independent risk factors for SICM in sepsis patients, and the risk of death in SICM patients was significantly greater than that in non-SICM patients.

Key words Sepsis cardiomyopathy; Risk factors; Prognosis; Troponin; Interleukin-6

^{*}基金项目:新疆医科大学科研创新基金项目(No:XYDCX201675)

^{*}通信作者:杨立新,E-mail:km2001xj@163.com

脓毒症是严重的全身炎症反应综合征,通常表现为一个或多个器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),心脏是脓毒症最常累及的器官^[1],并出现不同程度的心功能障碍,导致血液动力学紊乱。脓毒症心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SICM)是脓毒症相关心脏损伤的主要类型,主要表现为心肌收缩力下降及心肌受损^[2],但影响其发生的危险因素尚不十分明确。本文分析 210 例脓毒症患者 SICM 发生的相关危险因素。

资料与方法

一般资料 选择 2017 年 1 月~2018 年 7 月新疆医科大学第三临床医学院附属肿瘤医院的脓毒症患者 210 例(男 110,女 100),年龄 45~86 岁,平均(65.51 ± 7.83)岁,根据是否发生 SICM 分为 SICM 组(45 例)和非 SICM 组(165 例)。纳入标准:①符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014 版)》中脓毒症的诊断标准^[3];②经超声心动图确诊存在心肌收缩力下降;③新发的 18~80 岁患者,一般资料齐全。排除标准:①合并急性肾衰竭、急性冠脉综合征;②存在严重心肌病史;③确诊前已应用免疫抑制药物。

方法 均给予抗感染、液体复苏、纠正酸中毒、营养支持,必要时机械通气、应用血管活性药物和持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)等。比较 2 组患者的一般资料、急性生理与慢性健康评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分、序贯脓毒症相关性器官功能衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分。APACHE II 评分、SOFA 评分分值越高,病情越严重。在患者确诊为脓毒症并开始抗生素治疗前抽取静脉血样,采用 DxH800 血细胞分析仪及配套试剂(美国 Beckman-coulter)测定血白细胞计数(WBC)和血小板计数(PLT);采用 AU5800 全自动生化分析仪及其相应试剂(美国 Beckman-coulter)测定血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、N 末端 B 型脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)和心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、乳酸水平。采用酶联免疫吸附法检测试剂盒(美国 Thermo Fisher Scientific)和 AMR-100 全自动酶标分析仪(杭州奥盛)检测人白介素 6(interleukin, IL-6)水平。应用多因素 Logistic 回归模型分析

脓毒症患者发生 SICM 的独立危险因素,并比较 2 组患者预后的差异。

统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用配对样本 t 检验;计数资料采用百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;应用多因素 Logistic 回归模型分析危险因素, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验计算风险比(hazardratio, HR)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般资料 SICM 组患者的平均年龄、糖尿病、高血压、心力衰竭和冠心病比例明显高于非 SICM 组(均 $P < 0.05$), 2 组性别比例、体重指数(body mass index, BMI)、感染部位以及慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、慢性肾病比例比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

临床资料 SICM 组 APACHE II 评分、SOFA 评分,血清 PCT、IL-6、cTnI、NT-proBNP 水平以及大量升压药应用比例明显高于非 SICM 组(均 $P < 0.05$), 2 组患者的血 SCr、PLT、WBC、CRP、乳酸水平以及 CRRT 和输血比例比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

脓毒症患者发生 SICM 的多因素分析 Logistic 回归分析显示,年龄、冠心病以及血清 IL-6、cTnI、NT-proBNP 水平是脓毒症患者发生 SICM 的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表 3。

近期预后 纳入研究的 210 例脓毒症患者 28d 内死亡 64 例,其中, SICM 组和非 SICM 组患者 28d 病死率分别为 42.22%(19/45)和 27.27%(45/165), SICM 组患者的死亡风险明显高于非 SICM 组患者[$HR = 1.834, 95\% CI(1.022, 3.437), P = 0.023$],见图 1;非 SICM 组患者心血管相关死亡 25 例、非心血管相关死亡 20 例, SICM 组患者心血管相关死亡 5 例、非心血管相关死亡 14 例,非 SICM 组患者死因主要以心血管相关为主, SICM 组患者死因则以非心血管相关为主,见表 4。

讨论

病原体导致的一系列严重炎症反应,如细胞因子和补体的合成与释放,嗜中性粒细胞的趋化和活化以及凝血系统的异常,造成心肌损伤以及冠脉灌注不良,是引发脓毒症患者心功能降低的重要机

表 1 2 组患者的一般资料

组别	例	平均年龄 (岁)	性别[例(%)]		BMI(kg/m ²)
			男	女	
非 SICM 组	165	64.35 ± 7.17	86(52.12)	79(47.88)	23.83 ± 2.81
SICM 组	45	67.64 ± 8.31 *	24(53.33)	21(46.67)	24.69 ± 3.12

组别	例	感染部位[例(%)]					
		呼吸道	泌尿道	消化道	腹腔	中枢神经系统	血液
非 SICM 组	165	66(40.00)	35(21.21)	18(10.91)	13(7.88)	12(7.27)	21(12.73)
SICM 组	45	17(37.78)	8(17.78)	6(13.33)	5(11.11)	6(13.33)	3(6.67)

组别	例	基础疾病[例(%)]						
		糖尿病	COPD	慢性肾病	脑梗死	高血压	心力衰竭	冠心病
非 SICM 组	165	12(7.27)	9(5.45)	8(4.85)	11(6.67)	14(8.48)	14(8.48)	22(13.33)
SICM 组	45	6(13.33) *	4(8.89)	2(4.44)	4(8.89)	6(13.33) *	15(33.33) *	21(46.67) *

注:与非 SICM 组比较, * $P < 0.05$

表 2 2 组患者临床资料比较

组别	例	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)	大量升压药应用 [例(%)]	CRRT [例(%)]	输血 [例(%)]
非 SICM 组	165	24.95 ± 2.79	12.03 ± 3.05	25(15.15)	33(20.00)	12(7.27)
SICM 组	45	27.01 ± 3.16 *	13.92 ± 3.29 *	16(35.56) *	9(20.00)	4(8.89)

组别	例	SCr (mmol/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)
非 SICM 组	165	125.06 ± 40.17	155.19 ± 45.31	13.56 ± 3.18	192.33 ± 90.81	10.39 ± 4.69
SICM 组	45	131.31 ± 43.09	162.33 ± 57.53	14.12 ± 4.29	210.07 ± 99.31	12.96 ± 5.31 *

组别	例	IL-6 (pg/mL)	cTnI ($\mu g/L$)	NT-proBNP (pg/mL)	乳酸 (mg/dL)
非 SICM 组	165	146.35 ± 36.17	0.13 ± 0.08	381.32 ± 136.81	2.98 ± 1.54
SICM 组	45	211.19 ± 41.06 *	0.31 ± 0.11 *	501.22 ± 145.29 *	3.53 ± 2.38

注:与非 SICM 组比较, * $P < 0.05$

表 3 脓毒症患者发生 SICM 的多因素分析

指标	B	标准误	Wald	P	OR	95% 置信区间	
						下限	上限
年龄	0.117	0.053	4.910	0.027	1.124	1.014	1.247
冠心病	3.176	1.055	9.061	0.003	23.958	3.029	89.510
IL-6	0.041	0.013	9.504	0.002	1.041	1.015	1.069
cTnI	32.762	8.361	15.353	0.000	169.210	12.927	1225.347
NT-proBNP	0.015	0.005	8.067	0.005	1.015	1.005	1.025

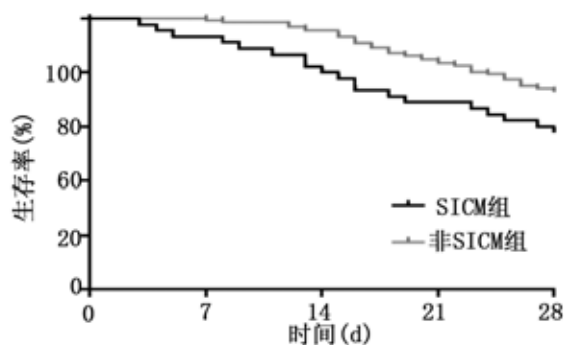


图 1 2 组患者的生存情况

制^[4,5]。SICM 患者的常用感染性指标(PCT)以及外周血免疫因子(IL-6)水平明显升高,显示出显著的感染特征和免疫状态异常。其中,PCT 是激素降钙素的肽前体,可以反映全身炎症反应的活跃程度,通常作为急性期反应物^[6];PCT 的表达量在脓毒症早期出现急剧增加,且其对于心肌的炎症反应及早期损伤的敏感度和特异性优于 CRP 等其他常规感染指标^[7]。IL-6 具有刺激 T 和 B 淋巴细胞以及参与细胞增殖和分化,并增强其功能的作用^[8],研究显示,IL-6 的表达水平与脓毒症患者的严重程度密切相关^[9~11]。cTnI 是常用的、较为敏感和特异性的心

表 4 2 组患者的死因分析

[例(%)]

组别	例	心血管相关死亡			非心血管相关死亡			
		心力衰竭	室颤	心肌梗死	感染	出血	肾衰竭	栓塞
非 SICM 组	45	12(26.67)	8(17.78)	5(11.11)	16(35.56)	2(4.44)	2(4.44)	0(0.00)
SICM 组	19	3(15.79)	2(10.53)	0(0.00)	11(57.89)	1(5.26)	1(5.26)	1(5.26)

肌损伤标志物,在急性心肌梗死及其他心肌疾病的诊断和治疗监测中具有广泛的应用^[12];NT-proBNP 是评估患者心力衰竭程度以及预后的重要指标,cTnI 和 NT-proBNP 作为心脏结构和功能损伤的评价手段,也被认为在预测和评估 SICM 中具有重要意义^[13,14]。血管活性物质是脓毒症治疗中的常用药物,其中,升压药物作为提高灌注压、维持循环稳定的主要措施,其用量也可以反应患者的病情。对于升压药物需求较大的患者,应高度怀疑 SICM 的可能,避免过度应用造成心脏负荷过重;而过量应用升压药物也被认为能够减少冠脉血流,加重心肌缺血、缺氧程度,进而诱发 SICM^[15]。

本研究结果显示,SICM 组患者的平均年龄,以及糖尿病、高血压、心力衰竭和冠心病比例,A-PACHE II 评分、SOFA 评分,血清 PCT、IL-6、cTnI、NT-proBNP 水平以及大量升压药应用比例明显高于非 SICM 组(均 $P < 0.05$),提示 SICM 患者在基础疾病、病情严重程度以及血清学指标和治疗中与非 SICM 患者存在较为明显的差异。多因素 Logistic 回归模型显示年龄、冠心病以及血清 IL-6、cTnI、NT-proBNP 水平是脓症患者发生 SICM 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。因此,对于存在高龄、冠心病史等高危因素以及血清 IL-6、cTnI、NT-proBNP 水平较高的患者,应重视发生 SICM 的风险,早期采取针对性的治疗,以降低 SICM 发生率,进而减轻患者的心脏结构和功能损伤^[4],改善患者的预后。

参考文献

- 刘瑞金,严静,于凯江.《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》的产生及新旧指南比较[J].中华危重病急救医学,2015,54(9):705-708.
- 王凤新,张博,白秀萍.脓毒症心肌损伤机制研究进展[J].内科急危重症杂志,2018,24(5):87-90.
- 中华医学会重症医学分会.中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J].中华危重病急救医学,2015,54(6):401-426.

- Chen H, Wang X, Yan X, et al. LncRNA MALAT1 regulates sepsis-induced cardiac inflammation and dysfunction via interaction with miR-125b and p38 MAPK/NFκB[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 55:69-76.
- 中国医药教育协会感染疾病专业委员会.感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(4):243-257.
- Vitorio D, Nassar AP, Caruso P. Procalcitonin Clearance and Prognosis in Sepsis: Are There Really an Optimal Cutoff and Time Interval[J]? Crit Care Med, 2017, 45(10):e1097-e1098.
- 黄丹.可溶性髓系细胞触发受体-1、降钙素原及超敏 C 反应蛋白在脓毒血症诊断中的价值[J].内科急危重症杂志,2017,23(1):32-34,69.
- Feng B, Mao ZR, Pang K, et al. Association of tumor necrosis factor α-308G/A and interleukin-6 -174G/C gene polymorphism with pneumonia-induced sepsis[J]. J Crit Care, 2015, 30(5):920-923.
- Klag T, Cantara G, Sechtem U, et al. Interleukin-6 Kinetics can be Useful for Early Treatment Monitoring of Severe Bacterial Sepsis and Septic Shock[J]. Infect Dis Rep, 2016, 8(1):6213.
- Ros-Toro JJ, Mrquez-Coello M, Garcálvarez JM, et al. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock[J]. PLoS One, 2017, 12(4):e0175254.
- Apple FS, Saenger AK. The state of cardiac troponin assays: looking bright and moving in the right direction[J]. Clin Chem, 2013, 59(7):1014-1016.
- Klouché K, Pommet S, Amigues L, et al. Plasma brain natriuretic peptide and troponin levels in severe sepsis and septic shock: relationships with systolic myocardial dysfunction and intensive care unit mortality[J]. J Intensive Care Med, 2014, 29(4):229-237.
- Cheng H, Fan WZ, Wang SC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: A retrospective study[J]. J Crit Care, 2015, 30(3):654. e9-e14.
- Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management[J]. J Intensive Care, 2016, 4(3):22.
- Walley KR. New Approaches to Modifying Inotropy in Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction[J]. Crit Care Med, 2017, 45(4):754-756.

(2018-11-02 收稿 2019-03-21 修回)