

文章编号 1006-8147(2020)03-0230-04

论著

脓毒症患者急性心肌损伤的危险因素分析

郝迪, 陈兵

(天津医科大学第二医院 ICU, 天津 300211)

摘要 目的:探讨脓毒症患者急性心肌损伤的危险因素。方法:将 209 例脓毒症患者,根据入院时肌钙蛋白 I,分为心肌损伤组和非心肌损伤组。比较两组患者临床资料,并将单因素分析提示有显著性差异的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,寻找脓毒症患者急性心肌损伤的独立危险因素。结果:非心肌损伤组病死率显著低于心肌损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。白细胞、血清钠离子为脓毒症患者急性心肌损伤的独立危险因素。结论:临床上,脓毒症患者应该在积极控制感染的情况下,密切监测电解质,及早给予干预措施。

关键词 脓毒症;心肌损伤;肌钙蛋白;危险因素;电解质水平

中图分类号 R631

文献标志码 A

Risk factors of acute myocardial injury with sepsis

HAO Di, CHEN Bing

(Department of Critical Care Medicine, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract **Objective:** To investigate the risk factors of acute myocardial injury in patients with sepsis. **Methods:** 209 patients were divided into myocardial injury group and non-myocardial injury group according to whether the level of troponin I during admission. After compared the clinical data between two groups, the factors showing significant difference from single factor analysis were included in multivariate Logistic regression analysis to find independent risk factors of acute myocardial injury in patients with sepsis. **Results:** The mortality rate in the non-myocardial injury group was significantly lower than that in the myocardial injury group($P<0.05$). White blood cell counts and serum sodium ions were independent risk factors for acute myocardial injury in patients with sepsis. **Conclusion:** Early interventions should be provided and electrolyte levels should be monitored while actively controlling infections in clinic.

Key words sepsis; myocardial injury; cardiac troponin; risk factors; electrolyte level

脓毒症(sepsis)是急诊和重症监护医师常见的疾病,其发病率高,病死率高,造成经济负担重^[1]。而有超过 40%的脓毒症患者合并心功能障碍,其病死率升高到 70%~90%^[2]。肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)被认为是最特异的生物标志物,广泛用于检测心肌损伤。在脓毒症以及脓毒性休克时 cTnI 水平明显升高,且与心肌受损程度成正比^[3]。有研究表明,肌钙蛋白是脓毒症患者病死率的重要预测因子^[4],且院内病死率随 cTnI 的升高而升高^[5]。本研究对于发生急性心肌损伤的脓毒症患者进行回顾性研究,探讨发生心肌损伤的危险因素,为减少或减轻心肌损伤的发生提供一定依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月-2018 年 12 月于天津医科大学第二医院 ICU 住院治疗的 209 例脓毒症患者为研究对象。所有患者均符合中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南的诊断标准,即对于感染或者可疑感染患者,且其序贯器官衰竭(SOFA)评

分较基线上升 ≥ 2 分。脓毒性休克为在脓毒症的基础上,存在持续性低血压,在充分容量复苏后还需要血管活性药物维持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) ≥ 65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以及血乳酸浓度 >2 mmol/L^[6]。排除标准:(1)急性和慢性心力衰竭、急性心肌梗死、心肌炎、心肌病、心脏瓣膜病、心肺复苏、除颤及复律、心脏手术患者。(2)肺栓塞、主动脉夹层、慢性贫血、慢性肾脏病、烧伤、恶性肿瘤、创伤患者。(3)妊娠及哺乳期、精神病、HIV 患者。(4)ICU 住院时间 <24 h。

1.2 研究方法 所有患者入院后立即采血进行实验室检测,并记录患者的基本资料、生命体征以及生存结局等情况。主要观察指标为年龄、性别、入院时体温、心率、呼吸频率、MAP、外周静脉白细胞计数(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet, PLT)、血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、血清钠离子、钾离子、钙离子、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、血清肌酐(creatinine, Cr)、动脉血

作者简介 郝迪(1994-),女,住院医师,硕士在读,研究方向:脓毒症;通信作者:陈兵, E-mail: tisheng2008@163.com。

pH 值、氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、氧合指数、乳酸(lactate, Lac)、凝血酶原时间(prothrombin, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、D 二聚体、cTnI、28 d 生存结局。根据入院时化验是否出现 cTnI 升高($>0.02 \text{ ng/mL}$)将患者分成心肌梗死组(120 例)和无心肌梗死组(89 例)。此外,再将患者按照脓毒症严重程度分成脓毒症组(176 例)和脓毒性休克组(33 例)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数及四分位数表示,组间比较应用非参数秩和检验;计数资料以例数(构成比)表示,组间比较应用 χ^2 检验。组间比较有统计学差异的指标采用 Logistic 回归多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌梗死组与非心肌梗死组脓毒症患者病死率比较 209 例患者中,非心肌梗死组 89 例,心肌梗死组 120 例,心肌梗死发病率为 57.4%;非急性心肌梗死组 28 d 病死率为 20.2%(18/89),急性心肌梗死组 28 d 病死率为 35.8%(43/120),两组病死率差异有统计学意义($\chi^2=6.024, P=0.014$),见表 1。

表 1 2 组患者死亡率比较

Tab 1 The comparison of mortality rates between two groups

组别	存活人数/ n	死亡人数/ n	死亡率/%	P
非心肌梗死组	71	18	20.2	0.014
心肌梗死组	77	43	35.8	

表 3 2 组患者临床数据比较($\bar{x} \pm s, M(P_{25} \sim P_{75})$)

Tab 3 Comparison of clinical data between two groups($\bar{x} \pm s, M(P_{25} \sim P_{75})$)

项目	无心肌梗死组($n=89$)	心肌梗死组($n=120$)	P
入院体温/ $^{\circ}\text{C}$	36.857 \pm 0.931	37.219 \pm 1.196	0.019
入院 HR/(次/min)	95.15 \pm 22.164	103.33 \pm 21.477	0.008
入院 RR/(次/min)	23(18~27)	23(19.25~29.75)	0.151
入院收缩压/(mmHg)	131.18 \pm 22.843	124.82 \pm 31.018	0.104
入院舒张压/(mmHg)	73.8 \pm 14.249	70.81 \pm 18.407	0.204
入院 MAP/(mmHg)	92.93 \pm 15.45	88.81 \pm 20.7	0.116
WBC/($\times 10^9/\text{L}$)	11.015 \pm 5.4	14.4 \pm 7.1	0
Hb/(g/L)	117.44 \pm 26.034	112.82 \pm 23.394	0.187
PLT/($\times 10^9/\text{L}$)	177.65 \pm 90.336	176.23 \pm 110.071	0.921
PCT/(ng/mL)	2.375(0.347~6.470)	5.69(0.677~23.394)	0.002
Na/(mmol/L)	135(130.05~141.35)	138.2(133.6~142.1)	0.024
K/(mmol/L)	3.8(3.5~4.2)	3.8(3.4~4.3)	0.911
Ca/(mmol/L)	1.936 \pm 0.244	1.993 \pm 0.156	0.158
ALT/(U/L)	23(14.20~32.55)	31(15.8~49.4)	0.015
AST/(U/L)	25.9(18.3~42.3)	35(26~74)	0
Tbil/($\mu\text{mol/L}$)	18.3(11.7~28.7)	15.2(9.7~27.0)	0.282

2.2 两组脓毒症患者基本资料及临床数据比较 不同感染部位及基础疾病对两组患者造成心肌梗死的差异没有统计学意义(均 $P > 0.05$),心肌梗死组与非心肌梗死组患者疾病严重程度的差异有统计学意义($P=0.007$),见表 2。两组患者入院时体温、心率、WBC、PCT、血清钠离子、ALT、AST、Cr、Lac 等比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与非心肌梗死组相比,心肌梗死组上述指标均有明显升高,见表 3。209 例患者中有 69 例接受心脏彩超检查,两组患者心脏彩超结果与是否有心肌梗死的差异没有统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.3 脓毒症和脓毒性休克患者数据比较 按照脓毒症严重程度再次进行分组,其中 WBC、PCT、cTnI、pH、血乳酸、预后的差异有统计学差异(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 2 2 组患者基本资料比较

Tab 2 Comparison of basic data between two groups

因素	非心肌梗死组($n=89$)	心肌梗死组($n=120$)	P
年龄/岁	80(70~84)	77(67.25~83)	0.474
性别			0.43
男	66	84	
女	23	36	
感染部位			0.463
肺部	69	83	
泌尿	12	19	
腹腔	7	13	
其他	1	5	
基础疾病			0.159
糖尿病	21	41	
高血压	46	66	
高脂血症	3	6	
COPD	7	2	
陈旧性心肌梗死	9	17	
严重程度			0.007
脓毒症	82	94	
脓毒性休克	7	26	

续表 3

项目	无心肌损伤组(<i>n</i> =89)	心肌损伤组(<i>n</i> =120)	<i>P</i>
Cr/(μmol/L)	71.35(55.85~96.6)	116.9(69.75~218.27)	0
pH	7.433(7.387~7.462)	7.418(7.363~7.47)	0.685
PACO ₂ /(mmHg)	32(27.3~38.8)	29.6(25.2~36.4)	0.095
PAO ₂ /(mmHg)	89.65(72.75~111.75)	91.9(66.7~120.1)	0.983
氧合指数	218.66(170.49~276.09)	188.293(151.46~279.27)	0.200
Lac/(mmol/L)	1.5(0.8~2)	1.68(1.138~2.615)	0.020
PT/s	12.7(11.7~13.85)	13(11.7~14.8)	0.147
APTT/s	35.2(30~41.75)	36.7(28.2~43.3)	0.878
Fbg/(g/L)	4.965±4.498	4.169±1.344	0.071
TT/s	17.2(16.35~17.95)	17.5(16.6~18.7)	0.093
D-Dimer	2 967.62(1 245.99~4 441.31)	3 008.11(1 465.08~6 987.86)	0.496

表 4 2 组患者心脏彩超比较

Tab 4 Comparison of echocardiography results of two groups

因素	非心肌损伤组(<i>n</i> =32)	心肌损伤组(<i>n</i> =37)	<i>P</i>
射血分数	60±7	43±12	0.171

表 5 脓毒症和脓毒性休克患者数据比较

Tab 5 Comparison of clinical data between sepsis and septic shock

项目	脓毒症组(<i>n</i> =176)	脓毒性休克组(<i>n</i> =33)	<i>P</i>
年龄/岁	75.02±12.327	74.06±13.332	0.742
性别			0.537
男	124	25	
女	52	8	
WBC/(×10 ⁹ /L)	12.525±6.403	15.272±7.408	0.015
PCT/(ng/mL)	2.475(0.462~11.215)	17.85(4.20~35.37)	0
cTnI	0.024(0.01~0.11)	0.178(0.25~0.499)	0.001
pH	7.432(7.374~7.471)	7.407(7.293~7.435)	0.021
Lac/(mmol/L)	1.5(1.0~2.0)	2.8(2.0~4.4)	0
预后			0
存活	135	13	
死亡	41	20	

2.4 急性心肌损伤危险因素的 Logistic 回归分析 将心肌损伤组和无心肌损伤组组间比较有统计学差异的指标应用 Logistic 回归多因素分析,结果提示白细胞升高(*OR*=0.913,*P*=0.002)、血钠升高(*OR*=0.951,*P*=0.029)为心肌损伤的独立危险因素,见表 6。

表 6 心肌损伤危险因素的 Logistic 回归多因素分析

Tab 6 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for myocardial injury

因素	β	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
入院体温	0.20	0.564	0.27	1.23	0.856~1.755
入院 HR	0.01	1.033	0.42	1.01	0.990~1.026
WBC	0.09	10.874	0.00	1.09	1.034~1.159
PCT	0.00	0.577	0.56	1.00	0.981~1.011
Na	0.05	7.155	0.03	1.05	1.005~1.100
ALT	0.00	0.014	0.96	1.00	0.992~1.008
AST	0.00	0.483	0.47	1.00	0.997~1.006
Cr	0.00	9.555	0.53	1.00	0.996~1.007
Lac	-0.04	0.000	0.81	0.96	0.671~1.365
常量	-17.31	5.009	0.02	0.00	-

3 讨论

脓毒症患者常常合并有心功能障碍,积极处理原发病可能逆转心功能障碍。患者收住院后,积极采取经验性抗感染治疗,并在启动抗菌药物治疗前进行微生物培养,在药敏结果明确或者症状改善后进行降阶梯治疗。对于脓毒性休克患者尽早开始体液复苏,血管活性药物首选去甲肾上腺素。并且针对不同患者的病情加用呼吸机辅助呼吸,或者进行连续性肾脏替代疗法来控制及改善病情。

本研究 209 例患者入院发生心肌损伤人数为 120 例,发病率为 57.4%,与已有的研究结果一致^[7]。此外,两组患者的疾病严重程度有统计学差异,且脓毒性休克患者 cTnI 水平高于脓毒症患者。脓毒症的严重程度影响患者预后,患者脓毒症的严重程度与感染严重程度相关。本研究 Logistic 回归结果提示,WBC 升高以及血清钠离子水平升高是脓毒症急性心肌损伤的独立危险因素。这与脓毒症导致心功能障碍的机制是相符合的。

对于脓毒症导致心功能障碍机制的研究,在早期的假设中,是由于冠状动脉血流减少而引起心肌缺血造成的^[8]。但是后来的研究发现,脓毒症心功能障碍患者的冠状动脉血流未有减少,甚至略有升高^[9]。目前认为炎症反应失衡是脓毒症造成心肌损伤最主要的机制之一^[10]。外周循环以及心肌局部的大量炎症因子会直接或间接引起损伤心肌,造成心肌结构和功能异常,最终导致心功能障碍^[11]。脓毒症患者炎症反应失衡,大量炎症因子释放如肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-1β 等,通过不同的信号通路如 Toll 样受体(TLR)4/核因子(NF)-κB 等,对心肌细胞产生抑制作用^[12-13]。促炎因子还通过诱导产生过量一氧化氮(NO),降低肌原纤维对钙的反应敏感性、抑制 β-肾上腺素能信号转导、下调 β-肾上腺素能受体、线粒体功能障碍导致心肌功能障碍^[14]。

此外,炎症因子激活内皮细胞,促使血管内皮黏附蛋白脱落,导致内皮细胞肿胀,细胞膜通透性增加,造成组织损伤^[15]。有研究证实,抗炎因子 IL-22 表达可以保护心肌组织的完整性,揭示了 IL-22/IL-22 受体 1 轴在心肌修复中的免疫保护作用^[16]。本研究证实 WBC 升高是脓毒症急性心肌损伤的独立危险因素,提示脓毒症患者的炎症反应是导致脓毒症心肌损伤发生的重要原因。

此外,本研究提示,血清钠离子升高是脓毒症急性心肌损伤的独立危险因素。有研究表明,高钠血症与卒中和心血管疾病密切相关,可以作为死亡率和心血管疾病风险的指标^[17]。Fisher 等^[18]研究表明,急性蛛网膜下腔出血后高钠血症与不良的心脏结局相关,如左心室收缩功能障碍、心肌酶升高、肺水肿和死亡。高钠血症对心功能障碍的实际病理生理学机制尚不清楚,有假设提出细胞外钠升高导致心肌细胞内更多的钙离子通过细胞膜上的钠钙泵排出细胞^[19],导致细胞内可用于心肌细胞收缩的钙水平降低,导致负性肌力作用。除此之外,还有研究发现,脓毒症可造成 Na⁺内流障碍,影响心肌的收缩力,从而发生高钠血症^[20]。因此,虽然血钠水平对心肌损伤的具体病理机制需要进一步研究,在临床上可依据本项研究,对脓毒症心肌损伤患者的电解质水平进行干预,及早纠正电解质紊乱,减轻心肌损伤。

综上所述,WBC 升高以及血清钠离子升高是脓毒症急性心肌损伤的独立危险因素。虽然对于脓毒症心功能障碍的发病机制尚不清楚,且尚未有研究血清钠离子与其发病之间的关联,但是本研究有一定的指导意义,促使临床医生及早控制患者感染,及时纠正电解质紊乱。本研究尚有不足之处,如为单中心研究,样本量较小等,需要进一步多中心大样本研究来验证结果,以便更好的评估脓毒症患者心肌损伤的危险因素。

参考文献:

- [1] Fleischmann C, Thomas-Rueddel D O, Hartmann M, et al. Hospital incidence and mortality rates of sepsis[J]. *DtschArztebl Int*, 2016, 113(10):159
- [2] Liu Y Y, Chiang C H, Hung S C, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells ameliorate ischemia/reperfusion-induced lung injury[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0187637
- [3] Li X, Yuan Z, Chen J, et al. Microarray analysis reveals the changes of circular RNA expression and molecular mechanism in acute lung injury mouse model[J]. *Cell Biochem*, 2019, 120:16658
- [4] Yang Z, Qdaisat A, Hu Z H, et al. Cardiac troponin is a predictor of septic shock mortality in cancer patients in an emergency department: a retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):27077648
- [5] Abdulaleem A, Mohamad H, Hani T, et al. Association between troponin-I levels and outcome in critically ill patients admitted to non-cardiac intensive care unit with high prevalence of cardiovascular risk factors[J]. *BMC Anesthesiology*, 2018, 18(1):54
- [6] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801
- [7] Zheng Z, Ma H, Zhang X, et al. Enhanced glycolytic metabolism contributes to cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(9):1396
- [8] Bruni F D, Komwatana P, Soulsby M E, et al. Endotoxin and myocardial failure: role of the myofibril and venous return[J]. *Am J Physiol*, 1978, 235(2): H150
- [9] Cunnion R E, Schaer G L, Parker M M, et al. The coronary circulation in human septic shock[J]. *Circulation*, 1986, 73(4):637
- [10] Turillazzi E, Fineschi V, Palmieri C, et al. Cardiovascular involvement in sepsis[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:8584793
- [11] Kakahana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management[J]. *J Intensive Care*, 2016, 4:22
- [12] Ehrman R R, Sullivan A N, Favot M J, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature[J]. *Critical Care*, 2018, 22(1):29724231
- [13] Liu X, Wen M, Li X, et al. Beta1 receptor blocker decreases the myocardial inflammation in the sepsis adult rats through inhibition of TLR4/NF-KappaB signaling pathway[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2019, 31(2):193
- [14] Zaky A, Deem S, Bendjelid K, et al. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge[J]. *Shock*, 2014, 41(1):12
- [15] Yu W K, Mcneil J B, Wickersham N E, et al. Vascular endothelial cadherin shedding is more severe in sepsis patients with severe acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):30658667
- [16] Zheng Y, Feng K, Yang H, et al. IL-22/IL-22R1 axis is involved in myocardial injury of a mouse cecal ligation and puncture model[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2):998
- [17] Wannamethee S G, Shaper A G, Lennon L, et al. Mild hyponatremia, hypernatremia and incident cardiovascular disease and mortality in older men: A population-based cohort study [J]. *NMCD*, 2015, 26(1):12
- [18] Fisher L A, Ko N, Miss J, et al. Hypernatremia predicts adverse cardiovascular and neurological outcomes after SAH [J]. *Neurocrit Care*, 2006, 5(3):180
- [19] Arambewela M H, Somasundaram N P, Garusinghe C. Extreme hypernatremia as a probable cause of fatal arrhythmia: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2016, 10(1):272
- [20] Koesters A, Engisch K L, Rich M M. Decreased cardiac excitability secondary to reduction of sodium current may be a significant contributor to reduced contractility in a rat model of sepsis[J]. *Crit Care*, 2014, 18(2):R54

(2019-08-25 收稿)