doi:10.16118/j.1008-0392.2019.03.014

·临床研究·

心肌标记物在脓毒症患者预后评估中的意义

李 嘉,宋艳丽,吴先正,陈子阳,戴国兴,张海霞
(同济大学附属同济医院急诊医学科,上海 200065)

【摘要】目的 探讨心肌标记物脂联素(adiponectin,APN)、脑利钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)和肌钙蛋白-I(troponin-I,cTn-I)在脓毒症患者预后评估中的意义。**方法** 采用前瞻性队列研究,纳入 2016—2018 年 4 月入住同济大学附属同济医院 EICU 且符合入组标准的脓毒症患者 125 例。收集患者详细病史资料,监测患者入院当天 APN、BNP、cTn-I、Lac、IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平及入院后第 1、3、7 天心肌标记物动态监测,以住院期间死亡作为观察终点。**结果** 125 例脓毒症患者中存活 94 例,死亡 31 例。生存组与死亡组在呼吸频率、心率、平均动脉压、氧合指数、ICU 住院天数之间差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组入院时危重评分(APACHE Ⅱ、SOFA、qSOFA)、BNP(第 3、7 天)、cTn-I(第 7 天)、IL-6 及 TNF-α 水平明显高于存活组($P<0.05$),而 APN 水平则明显低于存活组($P=0.012$)。APN 水平与 IL-6、TNF-α、BNP、cTn-I 之间均存在显著负相关性($P<0.05$)。生存预后曲线显示,入院时 BNP>1 200 pg/mL、cTn-I>0.11 ng/mL、APN<1 016.05 pg/mL,其住院期间死亡风险明显增加。**结论** 心肌标记物及其动态监测对脓毒症患者预后评估有一定的临床价值。APN 水平升高对脓毒症患者是保护因素,监测血 APN 水平对脓毒症严重程度及预后判断有一定的指导意义。

【关键词】脓毒症;脂联素;脑利钠肽;肌钙蛋白-I;预后评估
【中图分类号】R446.61 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2019)03-0338-05

Myocardialmarkers for evaluation of prognosis in patients with sepsis

LI Jia, SONG Yan-li, WU Xian-zheng, CHEN Zi-yang, DAI Guo-xing, ZHANG Hai-xia
(Dept. of Emergency Medicine, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

【Abstract】Objective Objective To investigate the application of myocardial injury markers in evaluation of prognosis in patients with sepsis. **Methods** In this prospective cohort study, 125 patients with sepsis admitted in EICU of Tongji University Affiliated Tongji University from January 2016 to April 2018 were recruited. Plasma adiponectin (APN), IL-6, IL-8, and TNF-α levels were detected on d1 of admission; while plasma brain natriuretic peptide (BNP), troponin-I (cTn-I), and Lac were detected on d1, d3 and d7 of admission in all patients. Death during hospitalization was the endpoint of observation. **Results** Among 125 septic patients, 94 survived and 31 died. There were significant differences between the survival group and the death group in respiratory rate, heart rate, mean arterial pressure, oxygenation index, and length of ICU stay ($P<0.05$). In the death group, the d1 critical scores (APACHE Ⅱ, SOFA, qSOFA), BNP (d3, d7), cTn-I (d7), IL-6, and TNF-α levels were significantly higher ($P<0.05$); while plasma APN levels were significantly lower in death group ($P=0.012$). There was a negative correlation between APN levels and inflammatory factors, BNP, and

收稿日期:2019-01-11
基金项目:上海市卫生健康委员会急诊与危重症重要薄弱学科项目(2016ZB0204)
作者简介:李 嘉(1991—),男,住院医师,硕士研究生.E-mail:1498061145@qq.com
通信作者:宋艳丽.E-mail:drlily@163.com

cTn-I（P<0.05）. The survival curve showed that when BNP>1 200 pg/mL, cTn-I>0.11 ng/mL and APN < 1 016.05 pg/mL at d1, the risk of death increased significantly during hospitalization. **Conclusion** The dynamic changes of plasma BNP and cTn-I levels have certain clinical value in the evaluation of prognosis of patients with sepsis. The increase of APN level is a protective factor in patients with sepsis, which can be used for monitoring disease severity and prognosis of septic patients.

【**Key words**】 sepsis; adiponectin; brain natriuretic peptide; troponin-I; prognostic evaluation

脓毒症(sepsis)是机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍。流行病学调查显示,脓毒症发病率呈逐年增加的趋势,每年全球有超过 180 万脓毒症的病例,发病率大约为 0.3%,临床病死率约 25%,若合并脓毒症休克,病死率可高达 80%[1-3]。心肌损伤是脓毒症严重并发症之一,40%~50%的脓毒症患者可发生心肌抑制,7%的脓毒症患者合并心力衰竭[4]。脓毒症合并心肌损伤是预后不良的重要原因之一,早期准确评估病情并及时干预,可明显降低死亡率及改善预后[5-6]。本研究探讨心肌损伤标记物 BNP、cTn-I 以及 APN 在脓毒症预后评估中的价值。

1　资料与方法

1.1　研究对象

采用前瞻性队列研究,收集 2016 年 1 月至 2018 年 6 月同济大学附属同济医院 EICU 符合入选标准的脓毒症患者 125 例。入选标准：符合 Sepsis 3.0 诊断标准[7],对感染或可疑感染患者,SOFA≥2 分或 qSOFA≥2 分即收缩压≤100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),呼吸频率≥22 次/min,意识改变,可诊断为脓毒症。脓毒性休克诊断标准：经积极液体复苏仍无法纠正的低血压(平均动脉压≤65 mmHg),需使用血管活性药物及血乳酸升高>2 mmol/L。

排除标准：(1) 慢性心力衰竭终末期、急性冠脉综合征及急性心肌梗死;(2) 恶性肿瘤;(3) 孕妇;(4) 慢性肾功能不全或慢性肾功能衰竭;(5) 妊娠;(6) HIV 感染者;(7) 糖尿病;(8) 重度肥胖,体质量指数(body mass index, BMI)>35 kg/m^2;(9) 入院前 6 个月内使用免疫抑制剂或细胞毒药物;(10) 24 h 内死亡或转出 ICU 以及自动出院要求终止治疗。

本研究获得同济大学附属同济医院伦理委员会同意,患者或家属签署知情同意书。

1.2　研究方法

收集所有入组患者详细临床资料,包括一般病史资料、既往病史、感染部位、ICU 住院时间等。记录所有患者入 EICU 时氧合指数(PaO_2/FiO_2)、平均动脉压(MAP)、体温、心率及呼吸频率等生理参数,记录患者入 EICU 时 APACHE Ⅱ、SOFA 及 qSOFA 评分。同时于入 EICU 24 h 内留取血标本用于 APN、IL-6、IL-8、TNF-α、BNP、cTn-I 及 Lac 检测。入 EICU 第 1、3、7 天动态监测血 BNP、cTn-I 及 Lac 水平。所有患者均按照 Sepsis3.0 指南进行规范化治疗,以住院期间死亡为观察终点。

1.3　实验室检测方法

APN 检测采用酶联免疫(ELISA)试剂盒(上海博普生物技术有限公司提供)定量检测。BNP、cTn-I 检测采用 Beckman DXI 800 化学发光仪进行定量检测(试剂盒由美国贝克曼公司提供);IL-6、IL-8、TNF-α 检测采 Immulite/Immulite 1000 化学发光分析仪与配套试剂盒进行定量检测(试剂盒由德国西门子公司提供)。

1.4　统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。所有计量资料采用非参数 K-S 法进行正态性检验,其中符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(P_{25}~P_{75})表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验;正态分布资料与非正态分布资料之间的比较采用秩和检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性检验采用 Spearman 相关性分析;采用生存曲线分析脓毒症患者死亡影响因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　一般资料

研究共收集脓毒症患者 125 例,其中男性 53

例,女性41例,年龄24~97岁,平均72.61±14.10岁。生存组94例(75.2%),死亡组31例(24.8%),合并脓毒症休克35例(28.0%)。

生存组与死亡组之间的年龄、性别、发病时间、体温、基础疾病及感染部位间均无显著差异($P>0.05$);死亡组ICU住院天数、入院时呼吸频率及心率明显高于存活组($P=0.000$、0.027、0.021)而平均动脉压及氧合指数($P=0.026$、0.001)则显著低于存活组,见表1。

2.2 脓毒症患者生存组及死亡组危重评分及炎症因子水平的比较

死亡组患者入院时qSOFA、SOFA及APACHEⅡ评分均明显高于存活组($P=0.000$、0.000、0.004),死亡组患者入院时IL-6、TNF-α水平均明显高于存活组($P=0.001$、0.042、0.000),两组间IL-8水平差异无统计学意义($P=0.191$),见表2。

表1　脓毒症患者生存组与死亡组之间基线资料比较

Tab. 1　Comparison of baseline data between survival and death groups of sepsis patients

项目	生存组($n=94$)	死亡组($n=31$)	P
年龄/岁	72.61±14.10	76.39±13.65	0.194
女性/[n(%)]	41(43.6)	14(45.2)	1.000
发病时间/h	45.5(24.00,72.00)	24(12.00,48.00)	0.082
ICU住院时间/d	7.5(0.75,12.00)	15(11.00,17.00)	0.000
住院时间/d	10.81±7.00	11.03±11.65	0.920
既往病史/[n(%)]			
吸烟史	12(12.9)	4(12.9)	1.000
高血压	54(57.4)	17(54.8)	0.836
冠心病	26(27.7)	8(26.7)	1.000
脑梗死	24(25.5)	10(32.3)	0.490
慢性阻塞性肺疾病	4(4.3)	4(12.9)	0.104
感染源/[n(%)]			
肺部感染	33(35.11)	12(38.71)	0.830
泌尿系统感染	35(37.23)	11(35.48)	1.000
肠道感染	15(15.96)	3(9.68)	0.558
胆道感染	6(6.38)	1(3.23)	0.680
肝脓肿	5(5.32)	0(0.00)	0.331
其他感染	4(4.26)	3(9.68)	0.363
入院时			
体温/℃	37.88±2.35	37.57±1.23	0.492
呼吸次数/(次·min^{-1})	19.18±2.87	21.42±5.15	0.027
心率/(次·min^{-1})	94.17±18.26	102.77±16.35	0.021
氧合指数/mmHg	289.40±85.44	211.10±116.83	0.001
平均动脉压/mmHg	84.20±17.00	72.57±26.17	0.026

1 mmHg=0.133 kPa

表2　脓毒症患者生存组与死亡组间危重评分及炎症因子水平比较

Tab. 2　Comparison of critical scores and inflammatory factor levels in survival and death group

项目	生存组($n=94$)	死亡组($n=31$)	P值
SOFA	5.03±3.23	10.16±4.61	0.000
qSOFA	0.5(0,1.00)	2.0(1.50,2.50)	0.000
APACHEⅡ	13.78±4.68	17.52±5.9	0.004
IL-6/(pg·mL^{-1})	22.95(11.02,65.05)	58.5(28.85,127.00)	0.001
IL-8/(pg·mL^{-1})	37.01±3.86	164.15±95.22	0.191
TNF-α/(pg·mL^{-1})	26.27±2.0	44.03±8.70	0.042

2.3　生存组与死亡组间 BNP、cTn-I 及 Lac 动态水平比较

与生存组相比，死亡组患者血浆 BNP 水平在入院第 1 天差异无统计学意义（$P=0.069$），但是在第 3、7 天则明显高于生存组（$P=0.038$、0.043）；两组间 cTn-I 在入院第 1、3 天水平差异无统计学意义（$P=0.201$、0.174），但第 7 天死亡组 cTn-I 水平明显高于存活组（$P=0.007$）；死亡组患者血 Lac 水平在入院第 1、3、7 天均明显高于存活组（$P=0.000$、0.013、0.011）。见表 3～5。

表 3　生存组与死亡组间 BNP 动态水平比较

Tab. 3　Comparison of dynamic levels of BNP between survival and death groups in patients with sepsis

（pg · mL^{-1}）

组别	第 1 天	第 3 天	第 7 天
生存组	600. 24±71. 02	498. 17±77. 15	389. 66±88. 96
死亡组	1 000. 88±201. 64	1 116. 50±270. 80	1 123. 8±343. 64
P	0. 069	0. 038	0. 043

表 4　生存组与死亡组间 cTn-I 动态水平比较

Tab. 4　Comparison of dynamic levels of cTn-I between survival and death groups in patients with sepsis

（pg · mL^{-1}）

组别	第 1 天	第 3 天	第 7 天
生存组	1. 840±0. 343	1. 107±0. 221	1. 499±0. 324
死亡组	4. 015±1. 631	4. 174±2. 168	4. 135±1. 37
P	0. 201	0. 174	0. 007

表 5　生存组、死亡组脓毒症患者的 Lac 动态水平比较

Tab. 5　Comparison of dynamic levels of Lac between survival and death groups in patients with sepsis

（mmol · L^{-1}）

组别	第 1 天	第 3 天	第 7 天
生存组	2. 89±1. 53	1. 86±0. 845	1. 621±0. 516
死亡组	4. 67±3. 49	3. 45±0. 581	2. 247±0. 885
P	0. 000	0. 013	0. 011

2.4　生存组与死亡组间 APN 水平比较

生存组患者入院时血浆 APN 水平[（1 132. 48±56. 37）pg/mL]明显高于死亡组[（843. 34±40. 49）pg/mL]，差异有统计学意义（$P=0.012$）。

2.5　脓毒症患者 APN 与 BNP、cTn-I 水平的相关性

脓毒症患者入院当天血浆 APN 水平与 BNP、cTn-I、IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平均有显著负相关性（OR = −0. 395、−0. 432、−0. 397、−0. 346、−0. 425，$P=0.021$、0.011、0.020、-0.045、-0.012）。

2.6　入院时 BNP、cTn-I、APN 对脓毒症患者住院期间生存预后评估

利用生存曲线评估患者住院期间死亡影响因素，发现脓毒症患者入院第 1 天 BNP>1 200 pg/mL 时，其住院期间死亡风险明显增加（$P=0.027$）；当 cTn-I>0. 11 ng/mL 时，其住院期间死亡风险明显增加（$P=0.011$）；当 APN<1 016. 05 pg/mL 时，住院期间死亡风险明显增加（$P=0.021$）。见图 1～3。

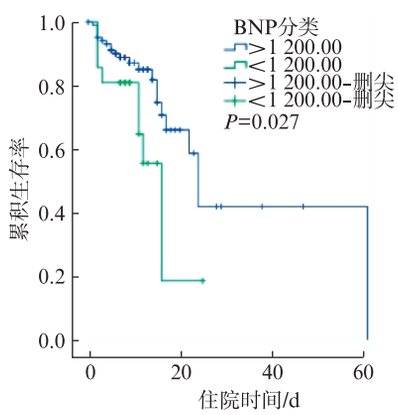


图 1　第 1 天 BNP 水平对脓毒症患者住院期间预后评估的生存曲线

Fig. 1　Survival curve ofhospitalized septic patients with different BNP levels at D1

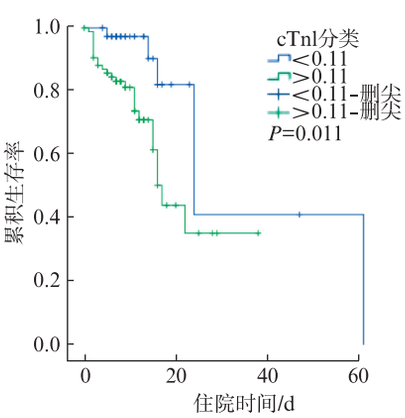


图 2　第 1 天 cTn-I 水平对脓毒症患者住院期间预后评估的生存曲线

Fig. 2　Survival curve of hospitalized septic patients with different cTn-I levels at D1

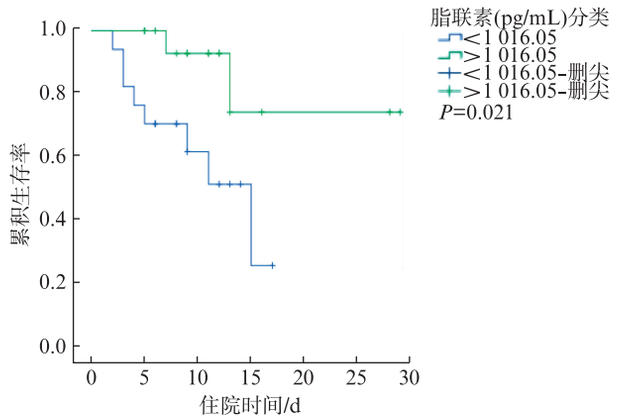


图 3　APN 对脓毒症患者住院期间预后评估的生存曲线
Fig. 3　Survival curve of hospitalized septic patients with different APN levels

3　讨　论

本研究通过对脓毒症患者心肌标记物的动态监测,表明血 APN、BNP、cTn-I 及 Lac 水平对脓毒症患者预后评估有一定的临床价值。脓毒症患者入院时 BNP>1 200 pg/mL、cTn-I>0. 11 ng/mL 及 APN<1 016. 05 pg/mL,其住院期间死亡率明显增加。脓毒症患者 APN 水平降低,其死亡风险增加,且 APN 水平与 BNP、cTn-I 及炎症因子水平呈明显负相关。

脓毒症患者常合并心肌损伤,可能与心肌能量代谢障碍、炎症及细胞因子释放等有关,心肌损伤标记物的出现提示患者预后不佳。由于心肌 cTn-I 的生物特性,在脓毒症所致心肌损伤中具有一定的诊断价值,cTn-I 升高的脓毒症患者死亡风险增加 91%,可作为识别具有高死亡风险脓毒症患者的临床指标之一[8]。血浆 BNP 水平与心功能衰竭严重程度相关,随着脓毒症患者血浆 BNP 水平的升高,其死亡率增加,血浆 BNP 水平是预测脓毒症患者严重程度和死亡的独立危险因子[9-10]。本研究结果表明脓毒症患者死亡组在入院第 3、7 天 BNP 水平及第 7 天 cTn-I 明显高于存活组,当 BNP>1 200 pg/mL、cTn-I>0. 11 ng/mL 时,其住院期间死亡风险明显增加(P=0. 027),动态监测 BNP 及 cTn-I 水平对脓毒症预后评估有一定价值。

APN 作为保护性因子,在糖尿病及其它代谢疾病过程中,可调节胰岛素抵抗、代谢及炎症反应等。动物实验及临床研究均发现 APN 在脓毒症代谢及炎症反应中也起着重要作用[11]。研究表明,APN 可通过抑制 LPS 诱导的脓毒症大鼠早、晚期炎症介质的表达,显著提高脓毒症大鼠的生存率[12]。脓毒症预后良好的患者其 APN 水平有上升趋势,与炎性因子(IL-1、IL-6、TNF-α)间存在负相关,随 APN 水平的升高,炎性因子水平呈下降趋势,提示 APN 在脓毒症患者体内发挥着一定的负性调控作用[13]。脓毒症患者血浆 APN 水平与疾病危重评分呈显著负相关,认为 APN 是机体康复的重要指标,其水平越高,越有利于机体恢复[14]。本研究显示,脓毒症患者血浆 APN 水平与 IL-6、TNF-α 之间存在显著负相关,血浆 APN 水平越高,其炎症因子水平越低,血浆 APN 水平与 BNP、cTn-I 之间存在显著负相关,APN 可能通过抑制脓毒症患者炎症反应来减轻心肌损害,从而起到保护心肌的作用。APN 水平可能作为脓毒症患者的预后评估的重要指标,当脓毒症患者血浆 APN 水平低于 1 016. 05 pg/mL 时,其死亡风险明显增加。

总之,单一指标评估脓毒症患者预后均存在一定的局限性,联合多种生物学标记物及动态监测在一定程度上可弥补不足。动态监测心肌损伤标记物在脓毒症患者预后评估中有重要意义,APN 作为保护性因子在脓毒症心肌损伤及其预后评估中有一定价值。本研究样本量相对较小,且由于一些原因未能获得血浆 APN 及炎症因子入院后动态监测的数据,是为本研究的不足之处,有待进一步大样本前瞻性队列研究的结果。

【参考文献】

[1] GALLEY H F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis[J]. Br J Anaesth, 2011,107(1): 57-64.

[2] 王春梅,唐伦先,徐慧晖,等.老年脓毒症患者血浆降钙素原和乳酸浓度动态变化特征及其预后意义[J].同济大学学报(医学版),2018,39(1): 89-93.

[3] MARTIN G S, MANNINO D M, EATON S, et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. N Engl J Med, 2003, 348(16): 1546-1554.

(下转第 348 页)

US women[J]. Obstet Gynecol, 2014,123(1): 141-148.
[7] 朱兰,郎景和,任常,等.改良全盆底重建术[J].中华妇产科杂志,2007,42(9): 634-635.
[8] GANATRA A M, ROZET F, SANCHEZ-SALAS R, et al. The current status of laparoscopic sacrocolpopexy: a review[J]. Eur Urol, 2009,55(5): 1089-1105.
[9] BILER A, ERTAS I E, TOSUN G, et al. Perioperative complications and short-term outcomes of abdominal sacrocolpopexy, laparoscopic sacrocolpopexy, and laparoscopic pectopexy for apical prolapse[J]. Int Braz J Urol, 2018,44(5): 996-1004.
[10] 朱兰.改良腹腔镜阴道骶前固定术治疗重度盆腔器官膨出及其并发症的处理和预防[J].中华腔镜外科杂志(电子版),2011,4(3): 160-162.
[11] FILMAR G A, FISHER H W, ARANDA E, et al. Laparoscopic uterosacral ligament suspension and sacral colpopexy: results and complications[J]. Int Urogynecol J, 2014,25(12): 1645-1653.
[12] SUNG H H, KO K J, SUH Y S, et al. Surgical outcomes and safety of robotic sacrocolpopexy in women with apical pelvic organ prolapse[J]. Int Neurourol J, 2017,21(1): 68-74.
[13] 戴志远,舒慧敏,汪希鹏,等.子宫-腹股沟韧带及筋膜固定术治疗子宫脱垂的手术体会[J].现代妇产科进展,2015,24(1): 63-64, 68.
[14] DAI Z Y, LI C B, WANG X P, et al. A new laparoscopic technique of inguinal ligament suspension for vaginal vault prolapse[J]. Int J Surg, 2017,43: 131-136.
[15] WEI J T, NYGAARD I, RICHTER H E, et al. A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair[J]. N Engl J Med, 2012,366(25): 2358-2367.

(上接第342页)

[4] ESPER A M, MARTIN G S. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction [J]. Crit Care, 2009,13(1): 120.
[5] XUAN W, ZHOU Q J, YAO S L, et al. Mechanical ventilation induces an inflammatory response in preinjured lungs in late phase of sepsis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015,2015: 364020.
[6] YOO J W, LEE J R, JUNG Y K, et al. A combination of early warning score and lactate to predict intensive care unit transfer of inpatients with severe sepsis/septic shock[J]. Korean J Intern Med, 2015,30(4): 471-477.
[7] 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): 801-810.
[8] WANG X F, BUECHLER N L, YOZA B K, et al. Adiponectin treatment attenuates inflammatory response during early sepsis in obese mice[J]. J Inflamm Res, 2016,9: 167-174.
[9] 陈德珠,刘长智,卢剑海,等.肌钙蛋白I、B型脑钠肽对脓毒症性心肌功能障碍发生的预测与预后评估价值[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(12): 2286-2289.
[10] Zhang X H, Dong Y, Chen Y D, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide level is a significant prognostic factor in patients with severe sepsis among Southwest Chinese population[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013,17(4): 517-521.
[11] WATANABE Y, SHIBATA R, OUCHI N, et al. Adiponectin ameliorates endotoxin-induced acute cardiac injury[J]. Biomed Res Int, 2014,2014: 382035.
[12] 陈建南,丁毅鹏.脓毒症大鼠APN的表达变化及与TNF-α的关系[J].中国老年学杂志,2014,34: 2561-2562.
[13] Salman B, Yılmaz TU, Tezcaner T, et al. Exogenous recombinant adiponectin improves survival in experimental abdominal sepsis[J]. Balkan Med J, 2014,31(3): 244-248.
[14] WATANABE Y, SHIBATA R, OUCHI N, et al. Adiponectin ameliorates endotoxin-induced acute cardiac injury[J]. Biomed Res Int, 2014,2014: 382035.