

高敏肌钙蛋白水平与脓毒症心肌损伤严重程度及脓毒症预后的关系*

周淑清¹ 沈涛²

[摘要] 目的:探讨血清高敏肌钙蛋白(hs-cTnT)在评估脓症患者心肌损伤严重程度及预测脓毒症预后的价值。方法:采用前瞻性研究方法,选择2016-01—2017-03期间辽宁省人民医院急诊重症监护病房(EICU)的脓症患者112例,将患者分为脓毒症组30例、严重脓毒症组47例和脓毒性休克组35例,以入院第28天转归将每组再次分为死亡组和存活组共6个亚组,以同期健康人20例作为对照组。记录当日急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分。于住院第1、2、3、5、7天检测血清hs-cTnT水平。将各组间变量进行分析比较,使用受试者工作特征(ROC)曲线评价血hs-cTnT对脓毒症预后的预测价值。结果:患者血清hs-cTnT浓度与脓毒症密切相关,脓症患者较对照组hs-cTnT显著升高,随着脓毒症严重程度的增加hs-cTnT水平逐渐升高,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。病情程度相同情况下,死亡组hs-cTnT水平高于存活组,随着时间推移死亡组hs-cTnT水平逐渐上升,存活组血清hs-cTnT水平呈明显下降趋势,且两组间血清hs-cTnT动态水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在住院第1、2、3、5、7天,hs-cTnT预测预后的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.750、0.870、0.897、0.927、0.953($P < 0.05$),APACHEⅡ预测预后的AUC分别为0.859、0.962、0.971、0.974、0.974($P < 0.05$)。结论:血清hs-cTnT可以作为脓毒症心肌损伤预警指标,在一定程度上反应患者心肌损伤的严重程度;动态监测hs-cTnT水平的变化趋势更有助于评估脓毒症患者心肌损伤的程度和病情的进展;不建议单独使用hs-cTnT作为预测脓毒症预后的指标。

[关键词] 脓毒症;高敏肌钙蛋白;急诊重症监护病房;预测价值

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.005

[中图分类号] R631 [文献标识码] A

The level of highly sensitive cardiac troponin T was associated with the severity of myocardial injury in sepsis and the prognosis of sepsis

ZHOU Shuqing¹ SHEN Tao²

(¹Department of Emergency, the People's Hospital of Liaoning, Shenyang, 110016, China;

²Department of Auxiliary Diagnoses, The 463th Hospital of PLA)

Corresponding author: SHEN Tao, E-mail: zsqst@126.com

Abstract Objective: To evaluate the severity of myocardial injury in patients with sepsis and the prognostic value of sepsis in patients with sepsis. **Method:** A prospective study was conducted. From January 2016 to June 2017, 112 patients with sepsis in emergency intensive care unit (EICU) of the people's hospital of liaoning province were selected. Patients were divided into sepsis group ($n=30$), severe sepsis group ($n=47$) and septic shock group ($n=35$), then each group was divided into death group and survival group according to the 28-day prognosis. Hs-cTnT levels were measured on the 1st, 2nd, 3rd, 5th and 7th day after admission, and the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were monitored at admission to ICU. At the same time, 20 healthy people were enrolled as control group. The variables of each group were analyzed and compared. To evaluate the prognostic value of hs-cTnT in the prognosis of sepsis using the ROC curve. **Result:** Plasma hs-cTnT concentration were significantly related to sepsis in ICU, plasma hs-cTnT was obviously higher in sepsis group than control group. The level of hs-cTnT increased gradually with the severity of sepsis ($P < 0.05$). When the severity of sepsis is the same, the death group hs-cTnT level was higher than the survival group, the hs-cTnT level of the death group increased gradually over time, the hs-cTnT level showed a significant decrease in the survival group. The difference of hs-cTnT dynamic level between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The area (AUC) of the ROC curve was 0.750, 0.870, 0.897, 0.927 and 0.953 ($P < 0.05$), respectively, in the 1st, 2nd, 3rd,

* 基金项目:辽宁省科学技术基金(No:201602759)

¹ 辽宁省人民医院急诊科(沈阳,110016)

² 解放军第四六三医院特诊科

通信作者:沈涛, E-mail: zsqst@126.com

5th and 7th days of hs-cTnT prediction. The area(AUC) of the ROC curve was 0.859,0.962,0.971,0.974 and 0.974($P<0.05$), respectively, in the 1st,2nd,3rd,5th and 7th days of APACHE II prediction. **Conclusion:** Hs-cTnT can reflect the severity of myocardial injury to a certain extent, it can be used as a warning indicator for myocardial injury in sepsis. Dynamic monitoring of the changes in hs-cTnT levels is more helpful in assessing the extent and progression of myocardial injury in patients with sepsis. It is not recommended to use hs-cTnT alone as a prognostic indicator for patients with sepsis.

Key words sepsis; highly sensitive cardiac troponin T; emergency intensive care unit(EICU); predictive value

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应,脓毒症、脓毒性休克、多脏器功能不全是本病发展的连续过程。心功能障碍是严重脓毒症和脓毒性休克的常见并发症及死亡危险因素之一。据统计^[1]脓毒症患者中 40%~50%可发生心肌抑制,7%发生心力衰竭;伴有心脏损害患者病死率 70%,不伴有心脏损害者病死率 20%。近年来,脓毒症心脏损伤越来越受到了临床及研究者的重视。本研究旨在探讨 hs-cTnT 水平与脓毒症严重程度和脓毒症预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

采用前瞻性病例对照研究方法,选择我院 2016-01—2017-03 期间 EICU 的脓毒症患者 112 例,男 62 例(58.5%),女 50 例(41.5%);年龄 22~80 岁,平均 60.44 岁。感染源:肺部感染 59 例,腹部感染 39 例,其他部位感染 14 例。入选标准:进入 EICU 时即诊断为脓毒症的患者。排除标准:心肌梗死患者,在 ICU 时间小于 24 h 的患者;经过心肺复苏的患者;年龄<18 岁或>80 岁;既往有器质性心脏患者、急性脑血管患者、慢性肝肾衰竭的患者;急性肺栓塞患者;孕妇。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,治疗与监测均得到患者家属的知情同意。

1.2 研究方法

患者入 EICU 后,收集其性别、年龄、慢性疾病史、患者入 EICU 后 24 h 内基本生命体征(呼吸、心率、血压、体温)和进行各种相关临床化验指标(血常规、血气分析、肾功能、肝功能,血电解质等)检查,和生命支持情况(机械通气和血管活性药物的使用),记录急性生理学与慢性健康状况评分系

统 II (APACHE II)评分。于住院第 1、2、3、5、7 天检测血清 hs-cTnT 水平。根据 2012 年国际严重脓毒症及感染性休克治疗指南的定义^[2],按入住 EICU 时病情严重程度将患者分脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒性休克组,以入院第 28 天转归将每组分为死亡组和存活组,以同期健康人 20 例作为对照组。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行分析,计量资料符合正太分布,使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 T 检验,计数资料的比较使用 χ^2 检验,运用受试者工作特征曲线(ROC)评价 hs-cTnT 与脓毒症预后的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本特点

112 例入选患者中,脓毒症患者 30 例,死亡 7 例;严重脓毒症患者 47 例,死亡 18 例;脓毒性休克患者 35 例,死亡 26 例;各组病死率比较差异有统计学意义($P<0.01$),各组患者性别构成和年龄比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),各组间 APACHE II 评分差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

2.2 各组间血清 hs-cTnT 水平的比较

hs-cTnT 在脓毒症早期浓度就有变化,入 EICU 第 1 天其浓度水平显著高于对照组($P<0.05$),而且随着脓毒症严重程度的增加 hs-cTnT 水平逐渐升高(表 2),hs-cTnT 在严重脓毒症组和脓毒性休克组显著高于对照组和脓毒症组($P<0.05$),严重脓毒症和脓毒性休克组之间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 患者入 ICU 时资料比较

组别	例数	男性/例	死亡/例	年龄/岁	APACHE II 评分/分
对照组	20	10	0	59.75±16.02	11.40±1.14
脓毒症组	30	16	7	64.23±11.10	18.60±4.28
严重脓毒症	47	25	18	59.64±14.98	22.32±3.50
脓毒性休克	35	19	26	58.66±16.52	26.17±6.13
统计值		0.097	34.319	0.886	64.121
P		0.992	0.000	0.450	0.000

表 2 各组间血清 hs-cTnT 水平的比较

组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
对照组	4.40±2.91	4.40±2.91	4.40±2.91	4.40±2.91	4.40±2.91
脓毒症	42.53±9.16	36.83±11.63	33.37±17.22	29.43±20.20	25.10±23.32
严重脓毒症	85.04±7.26	88.09±17.04	91.00±29.17	87.95±39.93	88.02±53.99
脓毒性休克	90.17±11.08	102.29±17.36	117.37±2.06	131.29±41.5	144.60±60.19
F	558.42	150.85	87.28	62.07	42.08
P	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

2.3 病情程度相同的情况下

入住 EICU 第 1 天脓毒症组和严重脓毒症组中死亡者 hs-cTnT 水平明显高于存活者 ($P < 0.05$), 而脓毒性休克组中死亡者与存活者之间 hs-cTnT 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随着时间推移, 存活组入住 EICU 后血清 hs-cTnT 水平呈明显下降趋势, 表明心肌损伤不再加重, 而死亡组 hs-cTnT 水平逐渐上升, 且两组间血清 hs-cTnT 动态水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明心肌损伤程度越来越重。见表 3。

表 3 各组存活组与死亡组间 hs-cTnT 的比较

	存活组	死亡组	t	P
脓毒症				
第 1 天	39.91±8.0	52.14±5.46	3.85	0.00
第 2 天	32.09±6.40	52.43±11.57	6.04	0.00
第 3 天	24.96±6.13	61.00±11.59	10.93	0.00
第 5 天	19.04±5.38	63.57±9.62	15.80	0.00
第 7 天	13.82±4.88	68.33±10.61	5.56	0.00
严重脓毒症				
第 1 天	83.30±6.54	87.70±7.68	2.11	0.00
第 2 天	76.70±6.33	106.33±12.18	9.53	0.00
第 3 天	69.66±6.64	127.41±9.06	24.84	0.00
第 5 天	60.17±7.69	141.67±9.42	30.85	0.00
第 7 天	52.76±8.65	166.69±8.57	39.56	0.00
脓毒性休克				
第 1 天	85.67±6.52	91.73±11.98	1.44	0.16
第 2 天	81.67±3.46	109.42±14.13	9.423	0.00
第 3 天	76.11±4.83	132.83±9.73	16.62	0.00
第 5 天	70.00±4.85	156.36±11.37	21.82	0.00
第 7 天	61.11±16.51	184.16±16.71	27.93	0.00

2.4 hs-cTnT 与脓毒症预后的关系

在住院第 1、2、3、5、7 天 hs-cTnT 预测预后的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.750、0.870、0.897、0.927、0.953, 标准误差分别为 0.049、0.045、0.039、0.032、0.028, P 值均为 0.000。提示血清 hs-cTnT 水平对于预测脓毒症预后具有统计学意义。在住院第 1、2、3、5、7 天 APACHE II 评分预测预后的 AUC 为 0.89、0.962、0.971、0.974、

0.974, 标准误分别为 0.041、0.026、0.025、0.025、0.025, 标准误分别为 0.033 ($P < 0.01$)。表明 hs-cTnT 水平在预测脓毒症患者的病死率的相关性低于 APACHE II 评分。见图 1。

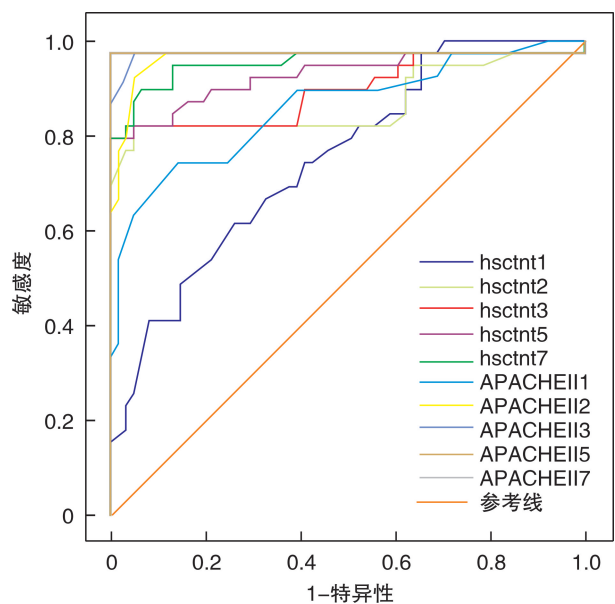


图 1 hs-cTnT 及 APACHE II 评分与脓毒症预后的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症可造成多器官和脏器功能损害, 心脏是其损害的重要靶器官之一, 导致心肌损伤, 心脏功能抑制。目前评价心脏功能仍以血流动力学和心脏超声检测为主, 前者主要通过压力指标评价心脏功能, 为有创操作, 容易发生并发症; 后者受操作者影响大, 且发现心脏结构发生病变时已非早期, 故目前缺乏广泛认可的、客观的、无创的监测脓毒症心脏损伤的指标。

肌钙蛋白 T, 是特异性的反映心肌细胞的损伤/坏死的指标^[3]。当心肌损伤 3~6 h 后, 开始在血液中升高, 升高的肌钙蛋白 T 能在血液中保持很长时间 5~14 d。hs-cTnT 是相对于肌钙蛋白 T 而言, 其检测的灵敏度可达 3 ng/L, hs-cTnT 在血中检出时间窗比肌钙蛋白 T 早 2~3 h, 其实现了对心肌轻微损伤的早期检测。近来研究发现, 脓毒

症患者也可出现肌钙蛋白水平升高^[4],且与住 ICU 时间及 ICU 病死率有关^[5],陈国峰等^[6]研究发现严重脓毒症患者肌钙蛋白 I 水平明显高于脓毒症患者和一般感染者,Markou 等^[7]研究表明肌钙蛋白在脓毒症引起的心脏功能障碍中是一个相对特异的指标。本次研究中我们发现脓毒血症患者 hs-cTnT 的水平明显高于健康对照组 ($P < 0.05$),说明脓毒血症患者存在一定程度的心肌损伤。脓毒症时 hs-cTnT 升高与多种因素导致的心肌损伤有关:①脓毒症时机体的高凝状态造成心肌局部供血障碍和微循环障碍使心肌局部损伤;②脓毒症时大量细菌内毒素释放入血,激活炎性细胞,分泌炎性介质,细胞因子,引发全身炎症反应,同时产生大量自由基。内毒素、细胞因子、氧自由基均可造成心肌细胞膜通透性增加,严重时可以导致心肌坏死;③脓毒症过程中往往存在高动力循环状态,造成室壁张力及心室充盈压增加从而损伤心肌细胞。若同时使用儿茶酚胺类正性肌力药物,过度或持续激活肾上腺素能受体,使心肌细胞内钙离子超载及心肌细胞坏死,则加重心肌细胞损伤;④脓毒症时,转录因子被激活,心肌细胞凋亡增加,使 hs-cTnT 释放增加;⑤脓毒症常合并低血容量和肾损伤,造成肾小球滤过率减低,hs-cTnT 清除减少。

我们在研究中发现,首先入住 EICU 脓毒症患者,hs-cTnT 水平升高,升高水平与脓毒症严重程度密切相关,随着脓毒症严重程度的增加 hs-cTnT 浓度逐渐升高。其次在病情进展过程中随着病情的变化 hs-cTnT 水平也随时发生变化,死亡组患者 hs-cTnT 水平居高不下甚至持续升高,存活组 hs-cTnT 水平随着病情逐渐好转而逐渐下降。脓毒症心肌损伤是一种可逆性的心肌病变,随着脓毒症的发生而出现,随着脓毒症的治愈而恢复,随着脓毒症病情加重而加重。而 hs-cTnT 浓度不仅反映了心肌损伤,而且在一定程度上反映了脓毒症的严重程度和病情变化。因此在临床实践中,对那些入住 EICU 时心功能正常而 hs-cTnT 水平较高脓毒症患者,予以减少或避免使用心脏毒性药物并且及早给予心肌保护药物治疗,这样在很大程度上阻

止了心肌进一步受损和心功能的进一步恶化,可能使受损的心脏得到早期治疗甚至恢复。另外本组患者住院期间病死率同 hs-cTnT 水平采用 ROC 曲线进行分析,研究结果显示,某一天的 hs-cTnT 不能很好预测预后,但动态监测则能较好的反映预后,因此不建议单独使用 hs-cTnT 作为预测脓毒症心肌损伤患者预后的指标。由于本研究是单中心研究,且样本量较小,还存在许多不足,需要更多的研究来验证和完善。

血清 hs-cTnT 的检测简单、快速、可重复性好,是评估脓毒症患者病情严重程度及心肌损伤程度的有效的生物学标志物,可能为选择脓毒症心肌损伤的治疗方法提供可靠的临床试验依据。

参考文献

- [1] Werdan K, Schmidt H, Ebelt H, et al. Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87(4): 266—274.
- [2] Deninger R P, Levy M M, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 580—637.
- [3] de Lemos J A. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review [J]. *JAMA*, 2013, 309(21): 2262—2269.
- [4] Hannibal G B. Interpretation of serum troponin elevation [J]. *AACN Adv Crit Care*, 2013, 24(2): 224—228.
- [5] Reynolds T, Cecconi M, Collinson P, et al. Raised serum cardiac troponin I concentrations predict hospital mortality in intensive care unit patients [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(2): 219—224.
- [6] 陈国峰, 李子龙, 徐杰峰, 等. 脓毒症患者血浆胺基末端脑利钠肽前体及肌钙蛋白 I 的测定价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(3): 253—254.
- [7] Markou N, Gregorakos L, Myrianthefs P. Increased blood troponin levels in ICU patients [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(5): 454—463.

(收稿日期: 2018-05-10)