

美托洛尔对感染性休克合并心肌损伤患者 临床预后的影响^{*}

池锐彬¹ 邹启明¹ 李超锋¹ 叶铨秋¹ 梁美华¹ 周卉芬¹

[摘要] 目的:分析感染性休克早期合并心肌损伤患者的临床预后情况,初步探讨美托洛尔对其临床预后的影响。方法:回顾分析 2014-03—2017-07 期间在我院 ICU 住院的 42 例感染性休克合并心肌损伤患者的临床资料及预后情况,根据治疗初期是否使用美托洛尔治疗分为美托洛尔组和非美托洛尔组,比较两组患者的一般资料、感染来源、临床预后、心脏标志物、住院病死率及 28 d 病死率。根据临床预后情况分为 28 d 死亡组和 28 d 存活组,比较两组间患者救治初期的临床危重度、心脏标志物以及美托洛尔使用情况等。结果:①整个研究人群住院病死率为 28.5%,28 d 病死率为 35.7%。美托洛尔组的住院病死率和 28 d 病死率(分别为 22.7%和 35.0%)低于非美托洛尔组(分别为 27.3%和 45.0%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。② 28 d 死亡组的 APACHE II 评分、N 端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)及高敏肌钙蛋白 T(cTNT)均明显高于 28 d 存活组[分别为(28±5)vs.(21±3)分,(1760±370)vs.(1250±230) pg/ml 和(323±75)vs.(228±56) pg/ml],差异有统计学意义($P<0.05$)。③与 28 d 死亡组比较,28 d 存活组在初始治疗中采用美托洛尔方案的患者数更多,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:感染性休克合并心肌损伤患者病情危重,NT-proBNP、cTNT 水平明显升高者预后更差,美托洛尔可能降低其住院病死率和 28 d 病死率。

[关键词] 感染性休克;心肌损伤;美托洛尔;心脏标志物;预后

doi:10.13201/j.issn.1009-5981.2019.07.016

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A

Influence of metoprolol on clinical prognosis in septic shock patients with myocardial injury

CHI Ruibin ZHOU Qiming LI Chaofeng YE Quanqiu LIANG Meihua ZHOU Huifen
(Department of Critical Care Medicine, Xiaolan Hospital of Southern Medical University,
Zhongshan, Guangdong, 528415, China)

Corresponding author: CHI Ruibin, E-mail: CRB77970922@163.com

Abstract Objective: To analyze the clinical prognosis of septic shock patients with myocardial injury, and to explore the effect of metoprolol on its clinical prognosis. **Method:** In this study, we retrospectively analysed the clinical data of 42 septic shock patients with myocardial injury, who had been admitted to the adult mixed ICU of Xiaolan Hospital of Southern Medical University during March 2014 to July 2017. The patients were divided into metoprolol group and non-metoprolol group according to the therapeutic schemes, meanwhile divided into 28 d death group and 28 d survival group according to the clinical outcomes. Clinical severity, the therapy of metoprolol, heart biomarkers and other index were collected to establish database and compared in different groups. **Result:** In this cohort, in-hospital mortality was 28.5% and 28 d mortality was 35.7%, which were lower in metoprolol group than non-metoprolol group ($P>0.05$). The levels of NT-pro-BNP, cTNT and APACHE II score were significantly higher in 28 d death group than 28 d survival group [(28±5)&(21±3) score, (1760±370)&(1250±230), (323±75)&(228±56) pg/ml, all $P<0.05$]. Compared with the 28 d death group, more patients in the 28 d survival group adopted the therapy of metoprolol in the early stage of septic shock ($P<0.05$). **Conclusion:** Septic shock with myocardial injury is a severe disease, in which significant elevation in NT-proBNP and cTNT levels indicates a worse prognosis. Metoprolol may reduce the in-hospital mortality and 28-day mortality in these patients, and improve their clinical outcomes.

Key words septic shock; myocardial injury; metoprolol; biomarker; prognosis

^{*}基金项目:中山市医学科研项目(No:2014A020182)

¹南方医科大学附属小榄医院重症医学科(广东中山,528415)

通信作者:池锐彬, E-mail: CRB77970922@163.com

心肌损伤是感染性休克最常见并发症之一,其发生率达40%~50%,导致病死率明显增加^[1-3],积极、有效地防治心肌损伤已成为感染性休克治疗的重要组成部分。国外研究结果表明: β 受体阻滞剂(艾司洛尔)有助于改善感染性休克心肌损伤,稳定循环功能^[4],并可能改善临床预后^[5]。本研究对我院ICU病房内感染性休克合并心肌损伤患者的临床预后进行分析,探讨 β 受体阻滞剂常用药物(美托洛尔)对其临床预后的影响,进一步验证 β 受体阻滞剂在感染性休克的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾收集2014-03—2017-07期间入住我院ICU、诊断为感染性休克合并心肌损伤的危重症患者的临床资料及28 d随访资料。42例患者入选,其中男28例,女14例;平均年龄(48±12)岁。其中重症肺炎23例,泌尿系感染6例,败血症6例,胸腔感染7例(包括3例重症急性胰腺炎)。

入选标准:①感染性休克诊断采用2012年国际脓毒症指南^[6]和我国中华医学会的诊断标准,感染性休克发生后48 h内定义为早期。②心肌损伤诊断主要根据肺动脉导管及心脏彩超数据进行界定,并参考心脏标志物结果^[7-8],本研究中根据心脏标志物[包括N端脑钠肽前体(NT-proBNP)及高敏肌钙蛋白T(cTnT)]超过参考值/基线值两倍,考虑心肌损伤。③所有患者均按照2012年国际脓毒症指南进行了规范化治疗。排除标准:①存在房室传导阻滞;②严重哮喘病史;③重度慢性阻塞性肺疾病;④慢性心功能不全及严重心力衰竭;⑤休克终末期,血压难以维持。本研究经医院伦理委员会批准,征得患者及家属同意并签署知情同意书。

1.2 研究分组

根据治疗早期是否应用美托洛尔治疗分为美托洛尔组(22例)和非美托洛尔组(20例);根据患者随访28 d死亡情况分为28 d存活组和28 d死亡组。

1.3 治疗及监测^[9]

美托洛尔组在按照2012年国际脓毒症指南进行了规范化治疗的基础上,在严密监测血流动力学及心脏功能情况下,通过中心静脉导管静脉注射负荷量美托洛尔2~5 mg,随后静脉泵入美托洛尔2~5 mg/h维持。根据心率调整剂量,1 h内使心率达到目标心率(心率降低20%),持续维持6 h。如果出现血压下降,根据血流动力学参数调整去甲肾上腺素用量或适当增加补液。非美托洛尔组按照2012年国际脓毒症指南进行了规范化治疗,未

使用美托洛尔治疗。两组根据原发疾病采取相应的治疗措施,所有患者均进行了机械通气治疗和血管活性药物维持血压。

1.4 资料收集

收集入选患者的性别、年龄、主要感染部位等基本资料,记录入选后的急性生理与慢性健康评分II(APACHE II评分)、心脏标志物(包括NT-proBNP及cTnT)及本次住院转归情况。通过电话回访及查询住院病历系统,追踪28 d预后情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

美托洛尔组(22例)和非美托洛尔组(20例)在年龄、性别、APACHE II评分等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。整个人群住院病死率为28.5%,随访28 d存活患者27例,死亡患者15例,28 d病死率为35.7%。美托洛尔组的住院病死率和28 d病死率(分别为22.7%和35.0%)低于非美托洛尔组(分别为27.3%和45.0%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1、2。

28 d死亡组的APACHE II评分、NT-proBNP及cTnT均明显高于28 d存活组[分别为(28±5) vs. (21±3)分, (1760±370) vs. (1250±230) pg/ml和(323±75) vs. (228±56) pg/ml],差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

28 d存活组患者中,有更多的患者18例(66.7%)采用美托洛尔方案,明显高于28 d死亡组(4例,26.7%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

3 讨论

感染性休克是全身性感染导致以脏器功能损害为特征的临床综合征,病程早期大多已经合并心肌损伤,可引起低血压、心力衰竭和心律失常^[10-11],造成血流动力学恶化、组织灌注不良,加速机体脏器功能衰竭和病情恶化。因此,早期风险识别和预警,尽早采取有效的防治措施,是改善感染性休克合并心肌损伤患者预后的重要环节。

心脏标志物(如NT-proBNP和cTnT)是临床上常用的反映心脏损伤的敏感指标,其水平的上升往往提示病情加重及预后不良。近年来,心脏标志物在感染性休克心肌损伤领域的研究中备受关注。McLean等^[12]研究发现:与心功能正常的感染性休克患者相比,心功能受损患者的BNP水平较高,死

表 1 美托洛尔组与非美托洛尔组一般资料及临床结局比较

参数	美托洛尔组($n=22$)	非美托洛尔组($n=20$)	t/χ^2	P
年龄/岁	48±12	49±13	0.259	>0.05
男性/例(%)	15(68.2)	13(65)	0.048	>0.05
主要感染来源/例(%)			0.091	>0.05
呼吸系统	12(54.5)	11(55)		
泌尿系统	3(13.6)	3(15)		
血液系统	3(13.6)	3(15)		
胸腹腔	4(18.2)	3(15)		
心脏标志物/(pg·ml ⁻¹)				
NT-proBNP	1350±280	1320±295	0.338	>0.05
cTnT	256±45	245±56	0.705	>0.05
APACHE II 评分	23±3	24±3.5	0.997	>0.05
临床结局/例(%)				
住院病死率	5(22.7)	7(35)	0.774	>0.05
28 d 病死率	6(27.3)	9(45)	1.433	>0.05

表 2 28 d 存活组与死亡组的临床参数比较

参数	28 d 存活组($n=27$)	28 d 死亡组($n=15$)	t/χ^2	P
APACHE II 评分	21±3	28±5	5.689	<0.05
心脏标志物/(pg·ml ⁻¹)				
NT-proBNP	1250±230	1760±370	5.520	<0.05
cTnT	228±56	323±75	4.660	<0.05
美托洛尔治疗/例(%)	18(66.7)	4(26.7)	6.185	<0.05

亡组 BNP 水平高于生存组;ROC 分析提示,BNP >190 ng/L 预测死亡的敏感度为 70%,特异度为 67%。李振华等^[1]的研究提示:感染性休克心功能异常组的 BNP 和 TNT 水平明显高于心功能正常组,并且具有一定预测住院死亡的能力。Favory 等^[13]的研究提出:败血症的各种毒性因素引起心肌微细损伤从而导致血清肌钙蛋白水平的增加。我们的研究结果提示:28 d 死亡组患者的 NT-proBNP 和 cTnT 水平明显高于生存组,这与国内外研究结果基本一致^[1,12]。对于感染性休克患者,动态监测 NT-proBNP 和 cTnT 等心脏标志物,将有助于对心肌损伤的风险识别和早期诊断,提醒临床医师尽早采取防治措施;此外,心脏标志物在一定程度上有助于临床医师对此类患者进行心肌损伤程度的评估及临床预后预测。

尽管近年来对感染性休克心肌损伤的相关研究取得一定的进展,但目前临床上仍缺乏针对性的治疗手段,病死率也未见明显降低,根本原因在于

其发病机制相当复杂并且尚未完全明确。基础和临床研究提示^[4-5,14]: β 受体阻滞剂对炎症反应、心肌保护、免疫障碍等存在良性效应,可能成为感染性休克救治的一个新方向。我们的研究结果显示:美托洛尔组的住院病死率和 28 d 病死率均低于非美托洛尔组,尽管差异无统计学意义,这可能与样本量较小有关。此外,与 28 d 死亡组比较,28 d 存活组有更多的患者采用了美托洛尔治疗方案。该结果提示美托洛尔可能改善感染性休克合并心肌损伤患者的临床预后,这与国外 Morelli 等^[5]研究结果基本一致。Parker 等^[15]研究也证实:心率和心排血量的降低是感染性休克心肌损伤预后的预测因素。我们考虑美托洛尔降低病死率的主要原因在于:其通过拮抗神经递质和儿茶酚胺对 β 肾上腺素能受体的激动作用,从而有效控制心率并降低心肌氧耗和减少恶性心律失常,同时提高对儿茶酚胺的敏感性,使心肌功能得以恢复。此外, β 受体阻滞剂对感染性休克的代谢调节、免疫调理等方面

的影响,也可能是改善预后的原因之一,这有待于未来研究的进一步探讨和分析。传统观点认为 β 受体阻滞剂存在心血管系统抑制,可能导致循环崩溃。我们前期的研究^[9,16]和杨圣强等(2014)的研究结果显示: β 受体阻滞剂在治疗感染性休克并心肌损伤患者中,能有效降低心率和心排血量,对血流动力学功能和全身组织灌注无明显负性影响, β 受体阻滞剂在感染性休克患者中应用具有一定的安全性。本研究中心选用 β 受体阻滞剂短效制剂(美托洛尔),是因为该药在临床应用时间长、药物特性详细,安全性较高,各级医院均广泛应用。

感染性休克合并心肌损伤患者病情危重,动态监测心脏标志物水平有助于早期风险预警和预后评估,早期使用美托洛尔可能有助于降低住院病死率和28 d病死率,改善临床预后。但是,本研究为单中心、回顾性研究,样本量较小,有待多中心、大样本随机对照试验来进一步验证。

参考文献

- [1] 李振华,董磊,王国兴,等.脑利钠肽、肌钙蛋白T和I监测对重症脓毒症和脓毒症休克预后的意义[J].中华急诊医学杂志,2012,21(9):1016—1021.
- [2] 庄海舟,沈璐华.脓毒症时心肌损伤发生机制研究进展[J].实用医学杂志,2008,24(24):4313—4315.
- [3] Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction[J]. Crit Care, 2009, 13(1): 120.
- [4] Aboab J, Sebillé V, Jourdain M, et al. Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock[J]. Int Care Med, 2011, 37(8): 1344—1351.
- [5] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 310(16): 1683—1691.
- [6] Dellinger RP, Levy MM, 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.
- [7] 严静,李莉.脓毒症心肌损伤与血流动力学[J].医学新知杂志,2012,22(1):1—3,8.
- [8] Jozwiak M, Persichini R, Monnet X, et al. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(2): 206—214.
- [9] 池锐彬,林婷,周卉芬,等.感染性休克早期心肌损伤患者应用 β 受体阻滞剂的安全性探讨[J].内科急危重症杂志,2016,22(1):48—50.
- [10] Guest TM, Ramanathan JH, Tuteur PG, et al. Myocardial injury in critically ill patients[J]. JAMA, 1995, 273(24): 1945.
- [11] Turner A, Tsamitros M, Bellomo R, et al. Myocardial cell injury in septic shock[J]. Crit Care Med, 1999, 27(9): 2035—2036.
- [12] McLean AS, Huang SJ, Nalos M, et al. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2003, 31(11): 2611—2618.
- [13] Favory R, Neviere R. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients[J]. Crit Care, 2006, 10(4): 224.
- [14] Novotny NM, Lahm T, Markel TA, et al. Beta blockers in sepsis: reexamining the evidence[J]. Shock, 2009, 31: 113—119.
- [15] Parker MM, Shelhamer JH, Natansen C, et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate an early predictor of prognosis[J]. Crit Care Med, 1987, 15(10): 923—929.
- [16] 池锐彬,雷玲,简志刚,等.美托洛尔对感染性休克早期心肌损伤患者血流动力学的影响[J].中国呼吸与危重监护杂志,2016,15(1):53—56.

(收稿日期:2018-12-19)