

·论著·

液体复苏对创伤致严重脓毒症和脓毒性休克患者心肌损伤的影响

张新亮 秦延军 卞晓华 董士民

【摘要】目的 观察液体复苏对创伤致严重脓毒症和脓毒性休克患者心肌损伤的影响,以及心肌损伤标志物对液体复苏的指导作用。**方法** 78 例复合伤致严重脓毒症和脓毒性休克患者,急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 18~35 分;记录治疗前及治疗 3 d、5 d 血清心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、N 末端-心室利钠肽前体 (NT-proBNP) 及血流动力学参数,并进行相关性分析。**结果** 62.8% (49/78) 的严重脓毒症和脓毒性休克患者出现血清 cTnI 升高,73.5% (36/49) 升高值大于界限值的 2 倍以上,30.6% (15/49) 超过界限值的 4 倍以上。入院时血清 NT-proBNP 升高者占 46.2% (36/78),经液体复苏后继续升高者达 74.4% (58/78)。存活组 (55 例) 治疗后血清 cTnI、NT-proBNP、肺动脉楔压 (PAWP) 及心排血指数 (CI) 均明显改善;死亡组 (23 例) 各指标无明显变化,且死亡组血清 cTnI ($\mu\text{g/L}$) 和 NT-proBNP (ng/L) 水平显著高于存活组 (cTnI 3 d: 2.09 ± 1.00 比 1.57 ± 0.93 , 5 d: 1.78 ± 0.67 比 0.72 ± 0.51 ; NT-proBNP 3 d: 3.52 ± 0.73 比 3.16 ± 0.65 , 5 d: 3.21 ± 0.66 比 2.66 ± 0.58), CI ($\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) 明显低于存活组 (3 d: 57.6 ± 6.2 比 68.3 ± 5.6 , 5 d: 40.5 ± 4.7 比 80.7 ± 6.8 , 均 $P < 0.05$)。46 例液体复苏达目标值的患者 cTnI 水平 ($\mu\text{g/L}$) 低于 32 例未达标者 (1.16 ± 0.62 比 1.97 ± 0.76 , $P < 0.05$), 且 CI ($\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) 明显增加 (61.2 ± 6.4 比 49.3 ± 6.1 , $P < 0.05$), 液体复苏是否达到目标值与血清 NT-proBNP、PAWP 无关。血清 cTnI 与 NT-proBNP 呈正相关 ($r = 0.865$, $Y = 2.069 + 0.695X$, $P < 0.01$), NT-proBNP 与 PAWP 呈正相关 ($r = 0.762$, $Y = 1.125 + 4.929X$, $P < 0.01$), cTnI 与 CI 呈负相关 ($r = -0.891$, $Y = 50.623 - 6.114X$, $P < 0.01$)。**结论** 创伤致严重脓毒症和脓毒性休克患者有明显的心肌损伤,液体复苏可改善心肌损伤;血清 cTnI 和 NT-proBNP 与患者预后有关,NT-proBNP 用于指导液体复苏的意义尚不能确定。

【关键词】 脓毒症; 严重; 脓毒性休克; 液体复苏; 心肌损伤; 心室利钠肽; 心肌肌钙蛋白

Effects of fluid resuscitation on myocardial injury in patients with severe sepsis and septic shock ZHANG Xin-liang, QIN Yan-jun, BIAN Xiao-hua, DONG Shi-min. Emergency Department, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

Corresponding author: DONG Shi-min, Email: dsm_123@163.com

【Abstract】 Objective To observe the influence of fluid resuscitation on patients suffered from myocardial injury with severe sepsis and septic shock, and to evaluate the markers of myocardial injury during fluid resuscitation. **Methods** Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score of 78 patients with severe sepsis and septic shock induced by combined injuries was 18-35. Serum cardiac troponin I (cTnI), N-terminal-ventricular natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) and the hemodynamic parameters were recorded before, 3 days, and 5 days after treatment, and correlative analysis was conducted. **Results** Serum cTnI was increased in 62.8% (49/78) patients with severe sepsis and septic shock, and in 73.5% of patients (36/49) the increase was greater than 2-fold of the borderline value, and in 30.6% of patients (15/49) was greater than 4-fold of the borderline value. The patients with elevated serum NT-proBNP at admission accounted for 46.2% (36/78), and after fluid resuscitation treatment, patients with continuously rising value accounted for 74.4% (58/78). The serum cTnI, NT-proBNP, pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) and cardiac index (CI) after treatment in survival group (55 cases) were obviously improved, and changes in them in non-survival group (23 cases) was not obvious. The serum cTnI ($\mu\text{g/L}$) and NT-proBNP (ng/L) levels in the non-survival group were distinctly higher than those of the survival group (cTnI 3 days: 2.09 ± 1.00 vs. 1.57 ± 0.93 , 5 days: 1.78 ± 0.67 vs. 0.72 ± 0.51 ; NT-proBNP 3 days: 3.52 ± 0.73 vs. 3.16 ± 0.65 , 5 days: 3.21 ± 0.66 vs. 2.66 ± 0.58), and CI ($\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) was obviously lower than that of the survival group (3 days: 57.6 ± 6.2 vs. 68.3 ± 5.6 , 5 days: 40.5 ± 4.7 vs. 80.7 ± 6.8 , all $P < 0.05$). The cTnI level ($\mu\text{g/L}$) of 46 patients whose fluid resuscitation achieved the target was lower than that of the 32 cases without achieving the target (1.16 ± 0.62 vs. 1.97 ± 0.76 , $P < 0.05$), and the CI ($\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) was obviously increased (61.2 ± 6.4 vs. 49.3 ± 6.1 , $P < 0.05$). The results suggested that whether the fluid resuscitation achieved the target or not was not related to changes in serum NT-proBNP and PAWP. A positive correlation was found between serum cTnI and NT-proBNP ($r = 0.865$, $Y = 2.069 + 0.695X$, $P < 0.01$), also between NT-proBNP and PAWP ($r = 0.762$, $Y = 1.125 + 4.929X$, $P < 0.01$), and a negative correlation was found between cTnI and CI ($r = -0.891$, $Y = 50.623 - 6.114X$, $P < 0.01$). **Conclusions** There is an obvious myocardial injury in the patient with severe sepsis and septic shock, and fluid resuscitation can improve the myocardial injury; the serum levels of cTnI and NT-proBNP are related to the prognosis of patients, but the significance

of NT-proBNP guiding the fluid resuscitation can not be ascertained.

【Key words】 Severe sepsis; Septic shock; Fluid resuscitation; Myocardial injury; Ventricular natriuretic peptide; Cardiac troponin

严重脓毒症和脓毒性休克是临床上常见的急危重症, 可导致多器官功能障碍和多器官功能衰竭, 大约 50% 严重脓毒症患者可出现不同程度的心肌抑制, 而且病死率很高^[1]。本课题组前期研究显示, 早期目标导向治疗(EGDT)、严格血糖控制能改善严重脓毒症患者心肌抑制和心功能^[2]。本研究中回顾性分析严重脓毒症和脓毒性休克患者的临床资料, 探讨液体复苏对上述患者心功能的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择: 选择 2008 年 3 月至 2010 年 11 月本院急诊重症监护病房(ICU)收治的复合伤致严重脓毒症和脓毒性休克患者 78 例。

纳入标准: 符合 2003 年 12 月美国胸科医师协会 / 危重病医学会(ACCP/SCCM)制定的严重脓毒症和脓毒性休克指南^[3]中的诊断标准。

排除标准: 年龄 > 70 岁或 < 12 岁者; 恶性肿瘤者; 合并各种急慢性传染病者; 急性冠脉综合征者; 入选前 7 d 接受过胸外心脏按压、除颤、直流电复律、胸部创伤或疑似者、完全左束支传导阻滞者; 入选时有急性心肌梗死(AMI)的症状和(或)典型心电图(ECG)表现者。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗获得患者或家属知情同意。

1.2 治疗方法: 参照 2008 年国际脓毒症指南^[4], 采取以治疗原发病为主, 以及早期目标指导的液体复苏, 同时辅以抗感染、保护器官功能、营养支持及对症治疗。

1.3 分组与指标检测

1.3.1 分组: ①按不同预后分为存活组和死亡组。②按 EGDT 原则的复苏目标^[4]治疗 3 d 的结果分为未达标组和达标组。

1.3.2 检测指标及方法: 于患者治疗前(0 h)及治疗 3 d、5 d 取静脉血, 采用化学发光法测定心肌肌钙蛋白 I(cTnI), 免疫荧光快速测定法检测血清 N 末端-心室利钠肽前体(NT-proBNP); 进行右心漂浮导管术的患者在相应时间点测定血流动力学参数。

1.4 统计学处理: 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数

据分析。NT-proBNP 浓度数据呈偏态分布, 经对数(log10)转换后呈正态分布。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较用 *t* 检验; 计数资料以率表示; 用直线相关分析法进行相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况: 78 例入选患者均为严重复合伤(包括四肢骨折、骨盆骨折、肌肉挤压伤、腹部器官损伤、胸部损伤等)致严重脓毒症和脓毒性休克, 其中男性 56 例, 女性 22 例; 平均年龄(53 ± 17)岁; 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 18 ~ 35 分; 既往均无糖尿病、心脏病和肾脏疾病史。

2.2 心肌损伤标志物和血流动力学参数测定结果: 62.8%(49/78)的患者血清 cTnI 升高, 其中有 73.5%(36/49)的患者升高值大于正常参考值的 2 倍以上, 30.6%(15/49)的患者超过正常参考值的 4 倍以上。入院时血清 NT-proBNP 升高者(经年龄校正后值)占 46.2%(36/78), 经液体复苏后 NT-proBNP 继续升高者达 74.4%(58/78)。

表 1 结果显示, 存活组患者治疗后血清 cTnI 和 NT-proBNP 水平较治疗前明显降低, 心排血指数(CI)较治疗前明显升高(均 P < 0.05); 死亡组治疗后血清 cTnI 和 NT-proBNP 水平均显著高于存活组, CI 则明显低于存活组(均 P < 0.05); 存活组和死亡组治疗后肺动脉楔压(PAWP)均明显高于治疗前(均 P < 0.05), 而两组间无明显差异。说明 cTnI 和 NT-proBNP 水平与患者预后有关。

表 1 不同预后严重脓毒症和脓毒性休克患者治疗前后 cTnI、NT-proBNP、PAWP、CI 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	cTnI (μg/L)	NT-proBNP (ng/L)	PAWP (mm Hg)	CI (ml·s ⁻¹ ·m ⁻²)
存活组	0 h	55	2.03 ± 1.12	3.50 ± 0.72	11.2 ± 2.5	42.7 ± 5.1
	3 d	55	1.57 ± 0.93 ^a	3.16 ± 0.65 ^a	16.7 ± 3.4 ^a	68.3 ± 5.6 ^a
	5 d	55	0.72 ± 0.51 ^a	2.66 ± 0.58 ^a	16.5 ± 3.3 ^a	80.7 ± 6.8 ^a
死亡组	0 h	23	2.75 ± 1.63 ^b	3.99 ± 0.76 ^b	10.7 ± 2.2	50.0 ± 5.7 ^b
	3 d	20	2.09 ± 1.00 ^{ab}	3.52 ± 0.73 ^b	17.5 ± 3.7 ^a	57.6 ± 6.2 ^b
	5 d	13	1.78 ± 0.67 ^{ab}	3.21 ± 0.66 ^b	17.4 ± 3.5 ^a	40.5 ± 4.7 ^b

注: cTnI: 心肌肌钙蛋白 I, NT-proBNP: N 末端-心室利钠肽前体, PAWP: 肺动脉楔压, CI: 心排血指数; 与本组 0 h 比较, ^aP < 0.05; 与存活组同期比较, ^bP < 0.05; 1 mm Hg = 0.133 kPa

表 2 结果显示, 液体复苏是否达到目标要求与

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.04.010

基金项目: 河北省医药卫生计划课题(07078)

作者单位: 050051 石家庄, 河北医科大学第三医院急诊科

通信作者: 董士民, Email: dsm_123@163.com

血清 NT-proBNP 和 PAWP 无关;液体复苏达到目标值的患者 cTnI 水平低于未达标者,CI 水平高于未达标者(均 $P < 0.05$)。

表 2 严重脓毒症和脓毒性休克液体复苏 3 d 达标与未达标组患者 cTnI、NT-proBNP、PAWP、CI 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	cTnI ($\mu\text{g/L}$)	NT-proBNP (ng/L)	PAWP (mm Hg)	CI ($\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)
未达标组	32	1.97 ± 0.76	3.15 ± 0.61	17.3 ± 3.6	49.3 ± 6.1
达标组	46	1.16 ± 0.62^a	3.09 ± 0.59	16.8 ± 3.5	61.2 ± 6.4^a

注:cTnI: 心肌肌钙蛋白 I,NT-proBNP:N 末端 - 心室利钠肽前体,PAWP:肺动脉楔压,CI:心排血指数;与未达标组比较,

$^aP < 0.05$;1 mm Hg=0.133 kPa

2.3 相关性分析: 血清 cTnI 与 NT-proBNP 呈显著正相关 ($r = 0.865, Y = 2.069 + 0.695X, P < 0.01$), NT-proBNP 与 PAWP 呈显著正相关($r = 0.762, Y = 1.125 + 4.929X, P < 0.01$),cTnI 与 CI 呈显著负相关($r = -0.891, Y = 50.623 - 6.114X, P < 0.01$)。

3 讨论

严重脓毒症和脓毒性休克一直是 ICU 患者死亡的常见原因。心肌抑制是严重脓毒症和脓毒性休克的常见并发症,其特征为心肌的收缩和舒张功能障碍,射血分数、心排血量(CO)下降,恶化性低血压或休克状态^[5]。炎症细胞因子、心肌细胞凋亡和心肌顿抑是造成心肌抑制的重要原因^[6-7]。临床上 ECG 在诊断危重病患者心肌损伤中敏感性较低,价值有限。而心脏损害可导致心肌标志物水平的升高,因此,近年来临床上多采用心肌标志物来反映心脏损害程度。其中 cTnI 和 NT-proBNP 是最常用于预测危重患者心功能及预后的心肌标志物^[8-9]。

cTnI 在缺血性心肌中被认为是最敏感和最特异的心肌损害标志物,亦可以用来评价脓毒症患者的 心肌损伤程度和左室功能,是脓毒症不良预后的预测因子^[10-11]。脑钠肽(BNP)是一种主要由心室细胞分泌的多肽,具有利钠、利尿、扩张血管及抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统和交感神经系统的作用^[8,12]。当心室容量负荷或压力负荷增加时,心肌合成和释放 BNP 就会增多。NT-proBNP 是心脏激素原 proBNP 剪切生成有活性 BNP 后的另一个产物,是左心衰竭患者有价值的预后生物标志物^[9,13-14]。

本研究中观察了严重脓毒症和脓毒性休克患者心肌损伤标志物和血流动力学变化,结果显示,60%以上的严重脓毒症和脓毒性休克患者 cTnI、NT-proBNP 明显升高,说明 cTnI 和 NT-proBNP 能

帮助判断患者的病情和预后。相关性分析结果显示,NT-proBNP 与 PAWP 呈显著正相关,因而监测 NT-proBNP 有可能反映脓症患者液体复苏中 PAWP 的动态变化,在未进行有创血流动力学监测的患者中,提示可通过观察 NT-proBNP 值的变化来指导液体复苏治疗。另外,积极的液体复苏治疗虽然明显降低了 cTnI 水平、增加了 CI,但在液体复苏达标组和未达标组 NT-proBNP 水平未见明显差异,因而 NT-proBNP 用于指导液体复苏的意义尚不能确定。

参考文献

- [1] Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. *Mol Med*, 2008, 14: 327-336.
- [2] 张震,董士民,刘涛. 胰岛素强化治疗对严重脓症患者心功能的影响. *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 104-105.
- [3] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004, 32: 858-873.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008, 36: 296-327.
- [5] Fernandes CJ Jr, Akamine N, Knobel E. Myocardial depression in sepsis. *Shock*, 2008, 30 Suppl 1: 14-17.
- [6] Levy RJ, Piel DA, Acton PD, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med*, 2005, 33: 2752-2756.
- [7] 翟诚顺,唐皓,梁艳冰,等. Bcl-2 和 p53 蛋白表达在脓毒症大鼠心肌细胞凋亡中的作用研究. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 733-736.
- [8] 赵慧颖,安友仲,刘方. B 型利钠肽对严重感染及感染性休克患者预后的预测作用. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 293-295.
- [9] 孙红. N- 末端脑钠肽前体及心肌肌钙蛋白 I 与慢性心力衰竭的关系. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18: 235-236.
- [10] Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 2004-2009.
- [11] ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, et al. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem*, 2000, 46: 650-657.
- [12] 李召辉,肖军,李金泽. 血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体对重症患者预后的预测价值研究. *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 179-182.
- [13] Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Fabregat J, et al. Serial NT-proBNP monitoring and outcomes in outpatients with decompensation of heart failure. *Int J Cardiol*, 2007, 120: 338-343.
- [14] 任众环,王金良. B 型钠尿肽在诊治充血性心力衰竭中的价值. *中国中西医结合急救杂志*, 2003, 10: 319-321.

(收稿日期:2011-12-19)

(本文编辑:李银平)