

脓毒性心肌病的临床研究进展

王书鹏 李刚

脓毒性休克是脓毒症发展到严重阶段的临床表现,突出特征为血管麻痹、血压下降,但对液体复苏和血管活性药物的反应差,患者的心排血量(CO)往往可维持在正常甚至偏高的水平,故被认作是“高动力型休克”,但事实并非如此。有研究表明,脓毒性休克患者左室射血分数(LVEF)下降,由于心室容积增大使 CO 趋于正常,但相对于过低的外周血管阻力(SVR)而言,CO 仍然是降低的,提示心功能已经开始下降^[1]。这种心功能异常不同于冠状动脉(冠脉)阻塞性疾病,冠脉的血流并未受到影响^[2],因此并不表现为大面积心肌坏死,而是表现为由于心肌细胞的能量代谢障碍或直接损伤导致的心肌抑制,但具体机制仍未完全阐明。受损的心肌细胞往往处于“冬眠”状态,在病情得到控制后 7~10 d 绝大多数患者心功能逐渐恢复正常。从最初对脓毒性心肌病的报道至今已经 20 余年,随着对血流动力学监测手段的进步,特别是床旁超声心动图的广泛应用,使人们对其临床表现和治疗有了新的认识,现就近期有关脓毒性心肌病的临床研究结果综述如下。

1 脓毒性心肌病的临床特征

最初人们通过临床表现将脓毒性休克分为暖休克和冷休克。暖休克即所谓的高动力型休克,表现为 CO 增加,肢端温暖,脉搏洪大;冷休克表现为 CO 下降,肢端湿冷,脉搏细数。伴随着漂浮导管的诞生,人们认识到脓毒性休克是由于血容量相对不足,即分布性休克,通过液体复苏绝大多数患者 CO 可以恢复正常甚至超过正常,故认为血管麻痹是循环改变的主要特征^[3]。心室造影发现,脓毒性休克患者早期出现心室扩张和 LVEF 下降,意味着心功能不全作为多器官功能衰竭的一部分,在脓毒性休克的早期就已经发生,且与患者的预后密切相关。存活者 LVEF 更低,而死亡者 LVEF 始终保持正常,但 LVEF 的正常主要与持续的低 SVR 有关,因而持续的血管麻痹是影响预后的主要原因。随着早期液体复苏治疗及检查手段的改变,后续的研究大多证实,心室扩张并不显著,而 LVEF 下降与不良预后密切相关,合并心肌抑制的脓毒症患者病死率在 50% 以上^[4-7]。

除左室收缩功能外,脓毒症患者的左室舒张功能和右室同样受累。应用床旁超声心动图评估左室舒张期末压发现,左室舒张功能不全可单独存在,并早于收缩功能不全^[8-9]。由于机械通气或并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)时,右室的后负荷通常增加,右室代偿能力下降常会导致右心排血量

下降,右室扩张和 LVEF 下降,与病死率密切相关^[5]。

脓毒性休克患者的心肌病发病率在 20%~60%^[3]。有报道称,在脓毒性休克发病后 2~3 d,心肌病的发病率呈上升趋势,可能与后负荷下降被纠正而使心肌抑制的表现更加突出有关。脓毒性心肌病的易感因素仍未阐明,但急性生理学慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分与脓毒症左室功能不全的发生呈正相关^[10]。另有报道,大量儿茶酚胺类药物的应用会增加脓毒性心肌病的发病率^[11-12]。

2 脓毒性心肌病与应激性心肌病

应激性心肌病或 Takotsubo 心肌病最早在 1990 年由日本人提出,描述了绝经期之后的妇女在经受精神刺激后发生的的心脏功能暂时性改变,常表现为左室壁中部和心尖部的收缩功能不全,而基底部分代偿性收缩增强,呈现为“章鱼篓”样的改变。该病变同样与冠脉的急性阻塞事件无关,考虑与儿茶酚胺过度释放导致心肌损伤有关^[13-14]。

从发病机制上看,脓毒性心肌病与应激性心肌病有共同之处:① 脓毒症本身也可看作是一种应激,两者都与冠脉的血运障碍无关,病变范围超过单一冠脉所支配区域;② 儿茶酚胺在脓毒性心肌病中也起着重要的作用,可导致心肌耗氧增加和肌小节坏死;③ 两者都存在“自限性”,痊愈后心功能均可恢复正常。但脓毒性心肌病的病变范围似乎更加广泛,通常累及全部心肌,涉及的发病机制也更加复杂,脓毒性心肌病能否看作是应激性心肌病的特殊类型,还是独立的表现形式尚无定论,有关两者的研究常常有重叠,在诊断和治疗方面可以相互借鉴。

3 脓毒性心肌病的诊断

脓毒性心肌病尚无确切的诊断标准,大多数临床研究以脓症患者 CO 下降或 LVEF 下降(LVEF<0.50)作为诊断标准,但并不严谨。明确诊断至少要包含两个要点,一是存在心肌内在收缩力下降,二是除外冠脉阻塞的证据。很多心脏功能指标如 CO 和每搏量,包括 LVEF 都受前后负荷的影响,以准确反映心肌细胞本身的能力。为排除前负荷的影响,Ognibene 等^[15]通过观察左室每搏做功指数(LVSWI)发现,脓症患者左室功能明显受损,对液体反应性差。但脓毒症的特点是血管麻痹导致的后负荷持久而明显下降,在充分液体复苏的情况下,心脏功能受后负荷影响更大。为此,Werdan 等^[16]提出应用后负荷相关的心功能(ACP)指标来评估心功能,通过对比 187 例患者 CO 和 SVR 的关系建立预期 CO 的公式(预期 CO= $\beta_0 \times \text{SVR} \beta_1$,式中, $\beta_0=560.68$, $\beta_1=-0.64$),实测 CO 与预期 CO 的比值即为 ACP(%)。研究表明,ACP 较心排血指数(CI)、心脏做功指数更能反映病情的严重性和心肌损伤程度,并且与预后密切相关,75% 的

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.021

基金项目:首都临床特色应用研究项目(Z131107002213038)

作者单位:100029 北京,中日友好医院 SICU

通讯作者:李刚,Email:xdysw@163.com

存活者 ACP >60%, 而 63% 的死亡者 ACP <60%。Wilhelm 等^[17]的研究证实, 应用 ACP 可以更早发现脓毒性心肌病, 当 ACP 临界值为 80% 时, 其预测 30 d 内死亡的敏感度为 76.5%, 特异度为 73.4%, 阳性预测值为 27.7%, 阴性预测值为 95.7%。

在有创检查受限的情况下, 床旁超声心动图由于其便携性和无创性, 常用来评估脓毒症患者的**心肌抑制。Beraud 等^[18]评估了床旁超声心动图在危重患者中应用的可行性, 发现分别有 90% 和 74% 的患者可以通过超声心动图来评估 LVEF 及舒张功能, 并且不受体质指数、机械通气、心动过速以及高龄的影响, 严重的二尖瓣反流和主动脉瓣狭窄是进行舒张功能评价的主要障碍。新的超声技术如应变超声心动图应用二维斑点追踪技术, 多方位评估左室的应变能力, 克服了心室结构的复杂性带来的诊断误差, 可以更直观地了解心室病变的范围。De Geer 等^[19]研究发现, 脓毒症患者左室长轴的峰值应变 (GLPS) 往往下降, 其与 LVEF、二尖瓣环运动速率之间有很好的相关性, 但并不能用来判断预后。应变超声心动图有助于更好地理解脓毒性心肌病的机械特征, 结合小剂量多巴酚丁胺负荷试验, 观察给药后病变心肌应变和应变率的变化, 可以评估心肌是否存活^[20], 给药后 1 h 氧摄取率增加 >15% 提示预后良好^[5]。

多种原因可以导致重症加强治疗病房 (ICU) 患者出现心肌抑制, 合并冠脉粥样硬化伴狭窄的患者可能在脓毒症情况下出现心肌氧供需失衡, 导致心肌缺血事件的发生。由于脓毒症本身也可以导致心肌损伤, 所以单纯的心肌标志物如肌钙蛋白 I (TnI) 升高等, 并不能作为诊断依据, 但脓毒性心肌病患者的 TnI 升高幅度远远小于急性心肌梗死 (AMI) 患者, 并且恢复时间更短, 可以作为诊断的提示点。Landesberg 等^[10]应用三维超声心动图评估心室容积, 用心室应变和应变率及二尖瓣口舒张早期左室充盈速度与组织多普勒成像二尖瓣环舒张早期血流速度的比值 (E/e') 来评估左室舒张功能, 发现超敏肌钙蛋白 T (hs-cTnT) 升高与左室舒张功能不全和右室扩张密切相关, 并提示预后不良, 但预测预后的价值不如左室舒张功能不全和右室扩张。Nascimento 等^[21]将心功能不全患者的 TnI 峰值与 LVEF 的乘积用于应激性心肌病和急性冠脉综合征 (ACS) 的鉴别诊断, 受试者工作特征曲线 (ROC) 显示临界值为 ≥ 250 时, 敏感度为 95%, 特异度为 87%, 阴性预测值为 94%, 阳性预测值为 88%。

脓症患者 B 型脑钠肽 (BNP) 和 N 末端 B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP) 常升高。研究显示, 脓毒性休克患者 BNP 升高, 且与 LVEF 下降密切相关^[6,22], 并可作为预后预测指标。陈炜等^[23]研究也表明, NT-proBNP 水平与脓毒性休克患者的预后和严重程度相关, 但 BNP 的影响因素较多, 如慢性心力衰竭、肾损伤、肺动脉高压以及中枢神经系统疾病均可导致其升高; 且有研究表明, 危重患者 BNP 与 CI、肺动脉楔压 (PAWP) 及左室充盈压缺乏相关性, 脓症患者可以出现 BNP 水平很高, 但心功能异常并不明显的现象^[24], 单纯 BNP 升高不能作为脓毒性心肌病的诊断依据。

受限于脓毒性休克患者自身的条件, 很多检查手段如冠脉造影、心室造影及心脏磁共振成像 (CMRI) 等难以实现, 而脓毒性心肌病的心电图表现又缺乏特异性, 故难以和 ACS 的相区别。Sado 和 Greaves^[2]利用超声造影剂进行心肌灌注的评估, 在室壁运动异常区域未发现灌注异常, 可以除外 ACS 的诊断; 即使伴有微循环的灌注异常, 心肌抑制患者灌注的恢复也明显早于室壁运动异常的恢复^[25]。另外, 对比剂超声心动图, 超声造影可以改善床旁图像差的缺点, 更有利于鉴别诊断^[20]。

除了与 ACS 鉴别外, 脓症患者的心肌抑制还要考虑到其他引起冠脉阻塞的疾病, 如弥散性血管内凝血 (DIC)、左房黏液瘤等, 以及其他引起心肌抑制的原因, 包括心肌炎、心动过速相关的心肌抑制、高血压相关的心肌病、其他类型的应激性心肌病 (如脑出血) 等。

4 脓毒性心肌病的治疗

脓毒性心肌病理论上为自限性疾病, 治疗仍以控制原发疾病为主。但是在心功能不全的情况下, 左室和左房的压力已经明显升高, 过度的液体复苏可能导致肺水肿, 事实上, 有 10%~20% 的患者复苏失败是由于心脏功能不全造成的^[5], 因此应用血管内导管或床旁超声技术对患者容量状态、血管外肺水、心脏收缩和舒张功能进行评估及动态监测十分必要。

针对脓毒性心肌病的发病机制, 早期研究应用肿瘤坏死因子 (TNF) 抗体、白细胞介素 -1 (IL-1) 受体拮抗剂等针对炎性介质的治疗均未取得明显的临床效果^[26]。由于儿茶酚胺的大量释放在脓毒性心肌病的发生中发挥一定作用, 有文献报道了 β 肾上腺素能受体阻滞剂 (β 受体阻滞剂) 对于脓症患者血流动力学和预后的影响, 肯定了 β 受体阻滞剂在应用过程中的安全性, 并能降低患者的心室率, 提高心室的作功效率, 改善每搏量, 而且对平均动脉压和组织灌注无不良影响, 但应注意 β 受体阻滞剂作为负性肌力药物, 应用的时机和剂量必须严格把握, 否则可能加重低血压休克^[27-29]。 β 受体阻滞剂对脓毒性休克患者预后的影响仍不能肯定^[30]。

尽管脓毒性休克指南推荐多巴酚丁胺作为一线正性肌力药物, 但有研究表明, β 受体激动剂可以加重心肌损伤, 故在应激性心肌病应尽量避免应用 β 受体激动剂作为强心药物^[31-32]。新型的正性肌力药钙离子增敏剂左西孟旦也开始用于脓毒性心肌病的临床研究。Morelli 等^[33]研究发现, 左西孟旦较多巴酚丁胺在改善血流动力学的同时, 能增加胃黏膜血流、肌酐清除率、尿量, 降低血乳酸水平, 同时未发现对平均动脉压有不利影响。左西孟旦也能改善应用多巴酚丁胺无效的脓毒性休克患者的血流动力学^[34], 但其效果仍有待于进一步的临床研究。

冠脉阻塞事件与脓毒性心肌病鉴别有一定的难度, 而且室壁运动减弱本身也是血栓形成的危险因素之一, 但缺乏脓毒性心肌病患者抗凝、抗血小板或溶栓治疗的相关研究, 在应激性心肌病患者无禁忌的情况下可以考虑早期应用抗凝、

抗血小板治疗,尤其是伴有心电图改变和心肌标志物增高的患者;如果患者心电图改变和心肌酶谱异常在短时间内恢复,可考虑停用上述药物^[35]。另外一些中药制剂如黄芪可加速心肌抑制的恢复,可能具有心肌保护作用^[36]。

5 总结

脓毒性心肌病在脓毒性休克患者中普遍存在,其本质是心肌细胞内在功能下降,左右心室的收缩及舒张功能均可受累,并与不良预后密切相关。目前临床尚缺乏规范化的诊疗流程,床旁超声心动图对于疾病的诊断和评估具有重要的意义,脓毒性心肌病的治疗主要是支持性的,对于脓毒症患者心肌的保护和强心治疗仍有待于进一步的临床研究。

参考文献

- [1] Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (2): 441-447.
- [2] Sado D, Greaves K. Myocardial perfusion echocardiography: a novel use in the diagnosis of sepsis-induced left ventricular systolic impairment on the intensive care unit [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12 (1): 81-84.
- [3] Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy [J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1 (1): 6.
- [4] Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (3): R96.
- [5] Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2011, 7 (3): 163-183.
- [6] Post F, Weilemann LS, Messow CM, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (11): 3030-3037.
- [7] 汪宗昱,李宏亮,么改琦,等.脓毒症心肌抑制对脓毒性休克患者血流动力学和器官功能及预后的影响[J].*中华危重病急救医学*, 2015, 27 (3): 180-184.
- [8] Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104 (1): 3-11.
- [9] 林笑女,姜晓霞,程青虹,等.脓症患者左心室舒缩功能的变化及B型钠尿肽诊断价值的探讨[J].*中华医学杂志*, 2014, 94 (11): 816-820.
- [10] Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (4): 790-800.
- [11] Radermacher P, Huber-Lang M, Thiemermann C. Catecholamines and the septic heart: opening Pandora's box? [J]. *Shock*, 2013, 39 (4): 404-405.
- [12] Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (6): 1701-1706.
- [13] Richard C. Stress-related cardiomyopathies [J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1 (1): 39.
- [14] Pelliccia F, Greco C, Vitale C, et al. Takotsubo syndrome (stress cardiomyopathy): an intriguing clinical condition in search of its identity [J]. *Am J Med*, 2014, 127 (8): 699-704.
- [15] Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, et al. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock [J]. *Chest*, 1988, 93 (5): 903-910.
- [16] Werdan K, Oelke A, Hettwer S, et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100 (8): 661-668.
- [17] Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, et al. Severity of cardiac impairment in the early stage of community-acquired sepsis determines worse prognosis [J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102 (10): 735-744.
- [18] Beraud AS, Guillet CV, Hammes JL, et al. Efficacy of transthoracic echocardiography for diagnosing heart failure in septic shock [J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347 (4): 295-298.
- [19] De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock—a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 122.
- [20] Citro R, Lyon AR, Meimoun P, et al. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28 (1): 57-74.
- [21] Nascimento FO, Yang S, Larrauri-Reyes M, et al. Usefulness of the troponin-ejection fraction product to differentiate stress cardiomyopathy from ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113 (3): 429-433.
- [22] 刘丹,王波,康焰,等. B 型钠尿肽前体评估严重感染患者心功能的研究[J].*中华危重病急救医学*, 2013, 25 (10): 584-588.
- [23] 陈炜,赵磊,刘平,等.血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体对脓毒性休克心肌抑制患者严重程度及预后的预测价值[J].*中华危重病急救医学*, 2013, 25 (1): 40-44.
- [24] Maeder M, Fehr T, Rickli H, et al. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides [J]. *Chest*, 2006, 129 (5): 1349-1366.
- [25] Jain M, Upadaya S, Zarich SW. Serial evaluation of microcirculatory dysfunction in patients with Takotsubo cardiomyopathy by myocardial contrast echocardiography [J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36 (9): 531-534.
- [26] Celes MR, Prado CM, Rossi MA. Sepsis: going to the heart of the matter [J]. *Pathobiology*, 2013, 80 (2): 70-86.
- [27] Schmittinger CA, Dünsen MW, Haller M, et al. Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (4): R99.
- [28] 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.
- [29] 杨圣强,刘贞,杨文宝,等.β受体阻滞剂对脓毒性休克患者的心脏保护作用及对血流动力学影响的前瞻性研究[J].*中华危重病急救医学*, 2014, 26 (10): 714-717.
- [30] Hamzaoui O, Teboul JL. The role of beta-blockers in septic patients [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2015, 81 (3): 312-319.
- [31] Hessel EA, London MJ. Takotsubo (stress) cardiomyopathy and the anesthesiologist: enough case reports. Let's try to answer some specific questions! [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110 (3): 674-679.
- [32] Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53 (15): 1320-1325.
- [33] Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31 (5): 638-644.
- [34] Pierrakos C, Velissaris D, Franchi F, et al. Levosimendan in critical illness: a literature review [J]. *J Clin Med Res*, 2014, 6 (2): 75-85.
- [35] Buchholz S, Rudan G. Tako-tsubo syndrome on the rise: a review of the current literature [J]. *Postgrad Med J*, 2007, 83 (978): 261-264.
- [36] 胡雪珍,卢中秋,李志涛,等.黄芪注射液对脓症患者心肌损伤干预作用的观察[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (6): 346-348.

(收稿日期: 2015-09-20)

(本文编辑:李银平)