

高血浆组蛋白是脓毒症心肌病发生的独立危险因素

卢年芳^{1,2} 朱波³ 杨德刚⁴ 郑瑞强² 邵俊² 席修明³

¹ 国家电网公司北京电力医院重症医学科 100073; ² 扬州大学附属江苏省苏北人民医院重症医学科 225001; ³ 首都医科大学附属北京复兴医院重症医学科 100038; ⁴ 中国康复研究中心脊柱脊髓神经功能重建科, 首都医科大学康复医学院, 北京 100068

通信作者: 席修明, Email: xxm2937@sina.com

【摘要】 目的 探讨脓毒症心肌病的流行病学及其独立危险因素。**方法** 采用前瞻性研究, 选择 2016 年 5 月到 2019 年 8 月扬州大学附属江苏省苏北人民医院、首都医科大学附属北京复兴医院和国家电网公司北京电力医院重症医学科(ICU)收治的诊断脓毒症的患者。入选患者均按照“拯救脓毒症运动”(SSC)指南给予规范化治疗。入院 24 h 内收集患者血液标本, 用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆组蛋白 H4、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平; 并行经胸超声心动图检查, 记录超声相关参数; 记录序贯器官衰竭评分(SOFA)、血管活性药物使用、ICU 预后等指标。根据是否发生心肌病将患者分为两组, 比较组间各指标的差异; 分析血浆组蛋白 H4 与 SOFA 评分、cTnI 和 NT-proBNP 的相关性; 采用多因素二元 Logistic 回归分析脓毒症心肌病的独立危险因素; 用受试者工作特征曲线(ROC)分析组蛋白 H4 对脓毒症心肌病的预测价值。**结果** 共纳入脓毒症患者 121 例, 其中 60 例(49.6%)发生脓毒症心肌病; ICU 死亡 36 例, ICU 病死率为 29.8%。①相关性分析显示, 脓毒症心肌病患者血浆组蛋白 H4 与 cTnI、SOFA 评分、NT-proBNP 均呈正相关(r 值分别为 0.512、0.403、0.274, 均 $P < 0.01$)。②与非心肌病组比较, 心肌病患者血浆组蛋白 H4、cTnI、血管活性药物使用率、SOFA 评分、ICU 病死率均明显升高[组蛋白 H4(mg/L): 0.26(0.23, 0.30)比 0.22(0.17, 0.27), cTnI(μ g/L): 0.21(0.17, 0.30)比 0.18(0.14, 0.22), 血管活性药物使用率: 83.3%(50/60)比 65.6%(40/61), SOFA(分): 11(9, 12)比 9(8, 10), ICU 病死率: 40.0%(24/60)比 19.7%(12/61), 均 $P < 0.05$]。多因素二元 Logistic 回归分析显示, 高组蛋白 H4 水平[优势比(OR)=6.502, 95% 可信区间(95%CI)为 1.203 ~ 78.231, $P=0.044$]和血管活性药物使用(OR=2.622, 95%CI 为 1.034 ~ 6.849, $P=0.042$)是脓毒症心肌病发生的独立危险因素。④组蛋白 H4 预测脓毒症心肌病的最佳阈值为 0.24 mg/L, ROC 曲线下面积为 0.684 ($P < 0.01$), 敏感度为 65.2%, 特异度为 68.9%。**结论** 脓毒症心肌病发生率高, 高血浆水平组蛋白 H4 和血管活性药物使用是脓毒症心肌病发生的独立危险因素。

【关键词】 组蛋白; 心肌肌钙蛋白; 脓毒症; 脓毒症心肌病; 独立危险因素

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2012BAI11B05)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.005

Elevated plasma histone is an independent risk factor for the development of septic cardiomyopathy

Lu Nianfang^{1,2}, Zhu Bo³, Yang Degang⁴, Zheng Ruiqiang², Shao Jun², Xi Xiuming³

¹Department of Critical Care Medicine, Beijing Electric Power Hospital, Beijing 100073, China; ²Department of Critical Care Medicine, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China;

³Department of Critical Care Medicine, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; ⁴Department of Spinal and Neural Functional Reconstruction, China Rehabilitation Research Center, School of Rehabilitation Medicine, Capital Medical University, Beijing 100068, China

Corresponding author: Xi Xiuming, Email: xxm2937@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the epidemiology and independent risk factors of septic cardiomyopathy. **Methods** A prospective study was conducted. Patients with sepsis in intensive care unit (ICU) of Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou University, Fuxing Hospital, Capital Medical University and Beijing Electric Power Hospital from May 2016 to August 2019 were enrolled. All patients received standardized treatments according to the Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines. Blood were collected within 24 hours of admission to ICU, and plasma histone H4, cardiac troponin I (cTnI) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Transthoracic echocardiography was performed to record the ultrasonic parameters within 24 hours after admission. Sequential organ failure assessment (SOFA) score, usage of vasopressor drugs, and the prognosis of ICU were recorded. Patients were divided into two groups according to whether cardiomyopathy occurred or not, and the differences of each index between the two groups were compared. The correlation between plasma histone H4 and SOFA score, cTnI, NT-proBNP were investigated. Multivariate binary

Logistic regression was used to determine the risk factors for septic cardiomyopathy. The predictive value of histone H4 in septic cardiomyopathy was shown by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** 121 patients were included in this study, and there were 60 patients (49.6%) with septic cardiomyopathy. Thirty-six patients died, with an ICU mortality of 29.8%. ① Correlation analysis showed that plasma histone H4 in patients with septic cardiomyopathy was positively correlated with cTnI, SOFA score and NT-proBNP (r value was 0.512, 0.403 and 0.274, respectively, all $P < 0.01$). ② Compared with the non-cardiomyopathy group, the plasma histone H4, cTnI, usage of vasopressor drugs, SOFA score and ICU mortality in the cardiomyopathy group were significantly increased [histone H4 (mg/L): 0.26 (0.23, 0.30) vs. 0.22 (0.17, 0.27), cTnI ($\mu\text{g/L}$): 0.21 (0.17, 0.30) vs. 0.18 (0.14, 0.22), usage of vasopressor drugs: 83.3% (50/60) vs. 65.6% (40/61), SOFA score: 11 (9, 12) vs. 9 (8, 10), ICU mortality: 40.0% (24/60) vs. 19.7% (12/61), all $P < 0.05$]. Multivariate binary Logistic regression analysis showed that high histone H4 level [odds ratio (OR) = 6.502, 95% confidence interval (95%CI) was 1.203–78.231, $P = 0.044$] and usage of vasopressor drugs (OR = 2.622, 95%CI was 1.034–6.849, $P = 0.042$) were independent risk factors for septic cardiomyopathy. ④ ROC curve analysis showed the cut-off of histones H4 for predicting septic cardiomyopathy was 0.24 mg/L, the area under the curve was 0.684 ($P < 0.01$), with the sensitivity of 65.2%, and specificity of 68.9%. **Conclusions** Septic cardiomyopathy had a high incidence. Higher plasma histone H4 and the usage of vasopressor drugs were independent risk factors for septic cardiomyopathy.

【Key words】 Histone; Cardiac troponin; Sepsis; Septic cardiomyopathy; Independent risk factor

Fund program: Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (2012BAI11B05)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.005

脓毒症是感染引起的炎症反应失控而导致的危及生命的器官功能障碍。感染性休克是在脓毒症的基础上,经过充足的液体治疗仍无法纠正的低血压,同时伴有血乳酸(Lac)水平升高($>2 \text{ mmol/L}$)^[1]。有研究表明,约 50% 脓毒症患者会出现不同程度的脓毒症心肌病,一旦出现脓毒症心肌病,其病死率高达 70%~90%^[2]。因此,早期准确评估与诊断对于挽救脓毒症心肌病患者生命尤为重要。

组蛋白是细胞内与 DNA 结合的碱性蛋白质,对染色体的结构起主要作用。有研究表明,组蛋白在脓毒症心肌病的发生中具有重要作用^[3-4],提示血浆组蛋白可能是脓毒症心肌病病情评估的潜在生物标志物,但是关于其在脓毒症心肌病中作用的研究鲜有报道。本研究旨在分析脓毒症心肌病患者流行病学资料,并探讨组蛋白 H4 与心肌损伤标志物的相关性,同时寻找发生脓毒症心肌病的独立危险因素,从而为脓毒症心肌病的早期发现并及时治疗提供更多的理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象: 本研究参与国家科技支撑计划项目,采用前瞻性多中心研究方法,选择 2016 年 5 月至 2019 年 8 月扬州大学附属江苏省苏北人民医院、首都医科大学附属北京复兴医院和国家电网公司北京电力医院重症医学科(ICU)收治的脓毒症患者为研究对象。

1.1.1 入选标准: 符合 Sepsis-3 脓毒症诊断标准者^[1]。

1.1.2 排除标准: ① 有慢性心功能不全、扩张型心肌肥厚、梗阻性心肌病或瓣膜性心脏病病史;② 存在局限性心室壁运动异常;③ 心房颤动者(干扰心

超测量);④ 年龄 <18 岁或 >80 岁;⑤ 妊娠;⑥ 住院时间 $<24 \text{ h}$;⑦ 入院 24 h 内未行超声心动图检查;⑧ 超声图像不清者。

1.1.3 伦理学: 本研究所有程序均符合医学伦理学标准,经医院医学伦理委员会审核批准(审批号:2016-3-2),严格履行知情同意程序。

1.2 研究方法: 采集患者的年龄、性别、体重指数(BMI)、既往疾病、感染部位、疾病诊断等临床数据。按照指南给予抗菌药物、液体复苏,必要时使用血管活性药物和呼吸机治疗。入 ICU 24 h 内行超声心动图检查,并检测血浆组蛋白 H4 等实验室指标。

1.2.1 经胸超声心动图检查: 分组设盲,由超声室高级技师操作,用美国 GEVivid 彩色超声诊断仪(s3 Rs 探头,频率 1.7~3.4 MHz),获取舒张早期二尖瓣口的血流峰流速(E)和二尖瓣侧壁瓣环处的峰速度(e')、舒张晚期二尖瓣口的血流峰流速(A)、左室射血分数(LVEF)、左室收缩期二尖瓣环的运动速度(LV-Sm)和右室收缩期三尖瓣环的运动速度(RV-Sm)。

采用组织多普勒模式得到 LV-Sm、RV-Sm 以及 e' 值, LV-Sm $<8 \text{ cm/s}$ 或 LVEF <0.50 表示左室收缩功能障碍; RV-Sm $<12 \text{ cm/s}$ 提示右室收缩功能异常; $E/e'>15$ 或 $e'<8 \text{ cm/s}$ 表示左室舒张功能障碍。

1.2.2 实验室指标检测: 入 ICU 24 h 内抽取患者血液,离心 10 min 取上清液置于 -80°C 超低温冰箱内保存,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆组蛋白 H4、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。并测定血降钙素原(PCT)、Lac 水平,计算序贯器官衰竭评分(SOFA),记录血管活性药物使用情况、ICU 住院时间及病情转归等信息。

1.3 分组：根据是否发生心肌病将患者分为两组，进行组间各指标比较。

1.4 统计学方法：所有数据使用 SPSS 22.0 软件处理。计数资料以构成比或频数表示，组间比较采用 χ^2 检验；所有计量资料均不符合正态分布，以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示，组间比较用秩和检验。用 Spearman 秩相关分析血浆组蛋白 H4 与其他指标的相关性。用多因素二元 Logistic 回归分析脓毒症心肌病患者预后危险因素。用受试者工作特征曲线(ROC)分析组蛋白 H4 对脓毒症心肌病的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况：共筛选 208 例脓毒症患者，排除存在扩张型或梗阻性肥厚型心肌病史 4 例、慢性心功能不全病史 8 例、局限性室壁运动异常 6 例、瓣膜性心脏病 8 例、年龄 < 18 岁或 > 80 岁 17 例、心房颤动 31 例、住院时间 < 24 h 1 例、24 h 内未行经胸超声心动图 6 例、超声心动图图像不清晰 6 例，最终入选 121 例患者。121 例患者中脓毒症 28 例，感染性休克 93 例；发生脓毒症心肌病 60 例，发生率为 49.6%；ICU 死亡 36 例，病死率为 29.8%。

2.2 不同类型脓毒症心肌病的流行病学资料(图 1)：121 例脓毒症患者中有 60 例发生脓毒症心肌病，其中左室舒张功能障碍 49 例(40.5%)，左室收缩功能障碍 30 例(24.8%)，右室收缩功能障碍 13 例(10.7%)。单纯左室舒张功能障碍 24 例，单纯左室收缩功能障碍 5 例，单纯右室收缩功能障碍 5 例，左室收缩 + 左室舒张 + 右室收缩功能障碍 4 例，左室舒张 + 左室收缩功能障碍 19 例，左室收缩 + 右室收缩功能障碍 2 例，左室舒张 + 右室收缩功能障碍 2 例。

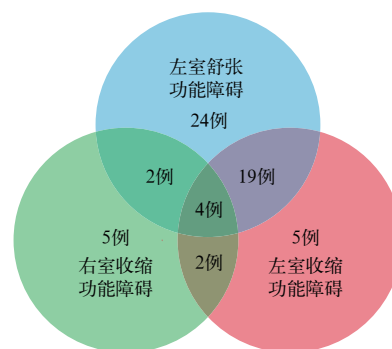


图 1 60 例脓毒症心肌病患者类型分布

2.3 脓毒症心肌病患者血浆组蛋白 H4 与 cTnI、SOFA 评分、NT-proBNP 的相关性：组蛋白 H4 与 cTnI、SOFA 评分、NT-proBNP 均呈显著正相关(r 值分别为 0.512、0.403、0.274, 均 $P < 0.01$)，其中与 cTnI、SOFA 评分的相关度为中等，与 NT-proBNP 为弱相关。

2.4 有无心肌病两组患者各项指标比较(表 1)：心肌病组患者 SOFA 评分、血管活性药物使用率、组蛋白 H4、cTnI 及 ICU 病死率均较非心肌病组明显升高(均 $P < 0.05$)，其他指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.5 脓毒症心肌病危险因素(表 2)：将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素二元 Logistic 回归分析，结果显示，脓毒症心肌病发生的独立危险因素为血管活性药物使用和高组蛋白 H4 水平(均 $P < 0.05$)。

2.6 组蛋白 H4 预测脓毒症心肌病的 ROC 曲线分析(表 3；图 2)：组蛋白 H4 预测脓毒症心肌病的最佳阈值为 0.24 mg/L，ROC 曲线下面积(AUC)为 0.684 ($P < 0.01$)，敏感度为 65.2%，特异度为 68.9%；而 cTnI 和 SOFA 评分预测脓毒症心肌病的作用不大(均 $P > 0.05$)。

表 1 有无心肌病两组脓毒症患者各项指标比较

组别	例数 (例)	年龄 〔岁, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	性别(例)		BMI [kg/m ² , $M(Q_L, Q_U)$]	高血压 〔例(%)〕	糖尿病 〔例(%)〕	冠心病 〔例(%)〕	SOFA [分, $M(Q_L, Q_U)$]	血管活性药物 使用〔例(%)〕
			男性	女性						
非心肌病组	61	69.0(57.0, 73.5)	34	27	22.0(21.0, 23.0)	22(36.1)	20(32.8)	23(37.7)	9(8, 10)	65.6(40)
心肌病组	60	67.6(60.5, 75.0)	40	20	22.0(21.1, 23.5)	30(50.0)	29(48.3)	31(51.7)	11(9, 12)	83.3(50)
Z/χ^2 值		-1.215	1.521		-0.498	2.397	3.034	2.386	-3.566	5.006
P 值		0.224	0.217		0.618	0.122	0.082	0.122	<0.001	0.025

组别	例数 (例)	组蛋白 H4 [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	cTnI [μg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	NT-proBNP [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	PCT [μg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	ICU 病死率 〔%(例)〕
非心肌病组	61	0.22(0.17, 0.27)	0.18(0.14, 0.22)	2 510.0(1 400.0, 3 622.0)	1.60(1.30, 2.40)	1.95(1.35, 2.95)	19.7(12)
心肌病组	60	0.26(0.23, 0.30)	0.21(0.17, 0.30)	3 100.0(2 512.5, 4 545.0)	1.75(1.33, 2.74)	1.98(1.40, 2.70)	40.0(24)
Z/χ^2 值		-3.489	-2.896	-1.970	-1.646	-0.187	5.980
P 值		<0.001	0.004	0.051	0.100	0.852	0.014

注：BMI 为体重指数，SOFA 为序贯器官衰竭评分，cTnI 为心肌肌钙蛋白 I，NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体，PCT 为降钙素原，Lac 为乳酸，ICU 为重症医学科

表 2 脓毒症患者发生心肌病的多因素 Logistic 回归分析

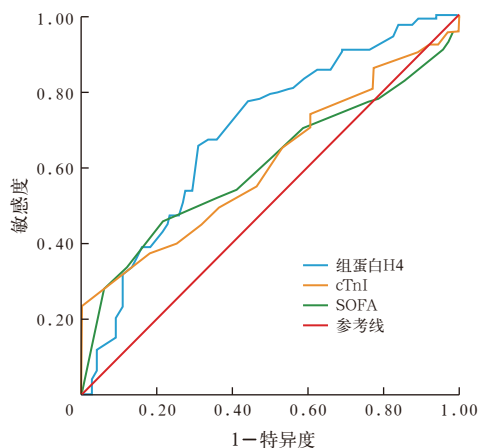
指标	β 值	P 值	OR 值	95%CI
SOFA	0.191	0.073	1.210	0.983 ~ 1.490
血管活性药物使用	0.979	0.042	2.622	1.034 ~ 6.849
组蛋白 H4	2.012	0.044	6.502	1.203 ~ 78.231
cTnI	0.848	0.064	2.715	0.965 ~ 5.401
常数	-5.198	0.001	0.006	

注:SOFA 为序贯器官衰竭评分, cTnI 为心肌肌钙蛋白 I, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项

表 3 各指标对脓毒症心肌病的预测价值

项目	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	阈值	P 值
组蛋白 H4	0.684	65.2	68.9	0.24	<0.001
cTnI	0.599	75.1	60.0	0.30	0.060
SOFA	0.598	45.5	78.0	10.5	0.064

注: cTnI 为心肌肌钙蛋白 I, SOFA 为序贯器官衰竭评分, AUC 为受试者工作特征曲线下面积



注: cTnI 为心肌肌钙蛋白 I, SOFA 为序贯器官衰竭评分, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 2 各指标预测脓毒症心肌病的 ROC 曲线

3 讨论

本研究显示,高血浆水平组蛋白 H4 和血管活性药物的使用是脓毒症心肌病发生的独立危险因素。

3.1 脓毒症心肌病的流行病学: 多年以来,脓毒症心肌病主要通过血流动力学装置如肺动脉漂浮导管(PAC)、脉搏指示连续心排量监测(PiCCO)技术等来评估,因其不能监测心脏的舒张功能和右心功能而低估病死率^[5]。超声心动图是脓毒症心肌病评估的“金标准”^[6],尤其组织多普勒技术受心脏前后负荷影响小,能更准确、客观、定量地评价心脏的收缩功能及协调性。本研究中脓毒症心肌病的发生率为 49.6%, ICU 病死率为 29.8%,表明脓毒症患者一旦出现心肌抑制,其病死率将明显升高,与文献报道一致^[7-8]。

脓毒症性心功能障碍不仅局限于左心,右心也

常受累^[9-10],本研究中右室收缩功能障碍性心肌病的发病率为 10.7%。

3.2 血浆组蛋白 H4 水平在脓毒症以及脓毒症心肌病患者中明显增高: 本课题组前期研究显示,脓毒症患者血浆组蛋白水平升高^[11]。核小体由组蛋白和 DNA 组装后形成,通常在循环中表达非常低^[12],在细胞凋亡的最后阶段从细胞释放^[13-14],导致循环组蛋白水平升高。脓毒症患者,当机体受到感染刺激后,内皮细胞功能失调、微血管内血栓形成和炎症反应最终导致全身靶器官损伤、细胞核内组蛋白释放,可见循环组蛋白在脓毒症的发生发展中发挥重要作用^[15-16]。Kalbitz 等^[3]发现,小鼠血清组蛋白水平与心肌损伤程度呈正相关; Alhamdi 等^[4]发现,脓毒症患者组蛋白水平与去甲肾上腺素用量、心律失常事件发生率呈正相关,与 LVEF 呈负相关,而组蛋白抗体可以逆转组蛋白导致的心肌损伤。

本研究显示,与脓毒症非心肌病患者相比,脓毒症心肌病患者存在更高的组蛋白 H4 水平。分析原因可能为:脓毒症发生后组蛋白释放增加,而高浓度的组蛋白会导致心肌细胞受损,并引起心功能抑制。

3.3 脓毒症心肌病患者血浆组蛋白 H4 水平与 cTnI、NT-proBNP 呈正相关: cTnI 和 NT-proBNP 是临床上常用的心肌损伤生物学标志物。cTnI 对心肌损伤具有高度的敏感度和特异度,只能通过已损伤的心肌细胞膜进入血液循环中,其水平增高在感染性休克患者中较为常见,与超声心动图检查出的心功能障碍密切相关,且与心脏病患者病死率呈正相关^[17-18]。Favory 和 Nevier^[19]提出,脓毒症引起的血清肌钙蛋白水平增加可能与心肌微创损伤有关,而脓毒症可通过高水平组蛋白这一介质损伤心肌细胞,导致更多肌钙蛋白释放入血^[20]。故血浆组蛋白与肌钙蛋白升高呈正相关,这与 Alhamdi 等^[4]的研究结论一致。

NT-proBNP 主要由心脏直接合成和分泌,与脓毒症患者预后相关^[21]。Parker 等^[22]发现,脓毒症患者常出现急性左心室扩张,而心室容量负荷和压力负荷过重可能是 NT-proBNP 释放的主要机制。除此之外,脓毒症时脂多糖和炎症因子都可导致 NT-proBNP 水平升高^[23]。本研究中血浆组蛋白与 NT-proBNP 水平呈弱正相关,可能与两者升高机制的不同有关。

3.4 脓毒症心肌病的独立危险因素: 关于脓毒症心肌病独立危险因素的研究至今国内外鲜见相关报

道。本研究表明,高血浆水平组蛋白 H4 和血管活性药物使用是脓毒症心肌病发生的独立危险因素。Kalbitz 等^[3]发现,血浆组蛋白会引起小鼠心肌细胞内钙离子水平和氧化还原反应失衡,引起心肌细胞受损,最终导致心功能障碍;组蛋白抗体可部分逆转小鼠心肌损伤,改善其心功能。Fattahi 等^[24]亦发现,高组蛋白是导致脓毒症心肌病的重要因素。本研究显示,血浆组蛋白 H4 与 cTnI、SOFA 评分均呈正相关。SOFA 评分已在临床上广泛使用^[25-26],对脓毒症的短期死亡预测也有作用^[27]。

感染性休克时,微循环障碍、血流分布异常和氧供需矛盾导致的心肌细胞缺氧,可能是脓毒症心肌抑制的另一个重要原因,故血管活性药物使用也是脓毒症心肌病发生的独立危险因素。

本研究也存在一些局限性:①无长期随访结果;②纳入样本量较少,限制了数据的说服力;③超声测量有主观性,检测者间差异,可能引起偏倚。

综上,本研究显示,高血浆组蛋白 H4 水平和血管活性药物使用是脓毒症心肌病的独立危险因素,这为脓毒症心肌病作用机制的深入研究及其早期诊治提供了新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] 李真玉, 陈兵, 李广平. 脓毒症心肌抑制的诊治进展 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30 (7): 705-707. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.07.021.
- [3] Li ZY, Chen B, Li GP. Advances in diagnosis and treatment of myocardial inhibition in sepsis [J]. Chin Circ J, 2015, 30 (7): 705-707. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.07.021.
- [4] Kalbitz M, Grailer JJ, Fattahi F, et al. Role of extracellular histones in the cardiomyopathy of sepsis [J]. FASEB J, 2015, 29 (5): 2185-2193. DOI: 10.1096/fj.14-268730.
- [5] Alhamdi Y, Abrams ST, Cheng Z, et al. Circulating histones are major mediators of cardiac injury in patients with sepsis [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (10): 2094-2103. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001162.
- [6] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (2): 165-228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
- [7] Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1 (1): 6. DOI: 10.1186/2110-5820-1-6.
- [8] 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. DOI: 10.1378/chest.129.5.1349.
- [9] Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock [J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15 (5): 392-397. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283307a4e.
- [10] Furian T, Aguiar C, Prado K, et al. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality [J]. J Crit Care, 2012, 27 (3): 319. e9-15. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.06.017.
- [11] Bloch A, Berger D, Takala J. Understanding circulatory failure in sepsis [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (12): 2077-2079. DOI: 10.1007/s00134-016-4514-1.
- [12] 姜利, 朱波, 杨德刚, 等. 血浆组蛋白预测脓毒症患者的预后价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (6): 674-679. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.003.
- [13] Jiang L, Zhu B, Yang DG, et al. Prediction value of plasma histone in prognosis of sepsis patients [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (6): 674-679. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.003.
- [14] Holdenrieder S, Stieber P, Bodenmüller H, et al. Nucleosomes in serum as a marker for cell death [J]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39 (7): 596-605. DOI: 10.1515/CCLM.2001.095.
- [15] van Nieuwenhuijze AE, van Lopik T, Smeenk RJ, et al. Time between onset of apoptosis and release of nucleosomes from apoptotic cells: putative implications for systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62 (1): 10-14. DOI: 10.1136/ard.62.1.10.
- [16] Holdenrieder S, Stieber P. Clinical use of circulating nucleosomes [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2009, 46 (1): 1-24. DOI: 10.1080/10408360802485875.
- [17] Xu J, Zhang X, Pelayo R, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis [J]. Nat Med, 2009, 15 (11): 1318-1321. DOI: 10.1038/nm.2053.
- [18] Fuchs TA, Bhandari AA, Wagner DD. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice [J]. Blood, 2011, 118 (13): 3708-3714. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332676.
- [19] Andersson P, Frigyesi A. High-sensitivity troponin T is an important independent predictor in addition to the simplified acute physiology score for short-term ICU mortality, particularly in patients with sepsis [J]. J Crit Care, 2019, 53: 218-222. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.06.018.
- [20] 王婷婷, 姜利. 高敏肌钙蛋白 T 与重症患者脓毒症及预后的关系 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (10): 738-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.006.
- [21] Wang TT, Jiang L. Relationship between highly sensitive cardiac troponin T and sepsis and outcome in critically ill patients [J]. Chin J Intern Med, 2017, 56 (10): 738-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.006.
- [22] Favory R, Neviere R. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients [J]. Crit Care, 2006, 10 (4): 224. DOI: 10.1186/cc4991.
- [23] Alhamdi Y, Zi M, Abrams ST, et al. Circulating histone concentrations differentially affect the predominance of left or right ventricular dysfunction in critical illness [J]. Crit Care Med, 2016, 44 (5): e278-288. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001413.
- [24] García VE, Bernal ME, Egea MP, et al. The N-terminal pro brain natriuretic peptide is the best predictor of mortality during hospitalization in patients with low risk of sepsis-related organ failure [J]. Med Clin (Barc), 2017, 149 (5): 189-195. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.02.036.
- [25] Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans [J]. Chest, 1990, 97 (1): 126-131. DOI: 10.1378/chest.97.1.126.
- [26] Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase [J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 36 (4): 505-513. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.01.001.
- [27] Fattahi F, Frydrych LM, Bian G, et al. Role of complement C5a and histones in septic cardiomyopathy [J]. Mol Immunol, 2018, 102: 32-41. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.06.006.
- [28] Naqvi IH, Mahmood K, Ziaullah S, et al. Better prognostic marker in ICU: APACHE II, SOFA or SAP II ! [J]. Pak J Med Sci, 2016, 32 (5): 1146-1151. DOI: 10.12669/pjms.325.10080.
- [29] Aperstein Y, Cohen L, Bendavid I, et al. Improved ICU mortality prediction based on SOFA scores and gastrointestinal parameters [J]. PLoS One, 2019, 14 (9): e0222599. DOI: 10.1371/journal.pone.0222599.
- [30] Innocenti F, Palmieri V, Guzzo A, et al. SOFA score and left ventricular systolic function as predictors of short-term outcome in patients with sepsis [J]. Intern Emerg Med, 2018, 13 (1): 51-58. DOI: 10.1007/s11739-016-1579-3.

(收稿日期: 2019-08-08)