

脓毒症心功能障碍患者评估及治疗进展

余雷 孙荣青

郑州大学第一附属医院重症医学科,河南郑州 450052

通信作者:孙荣青, Email: rongqing.sun@126.com

【摘要】 脓毒症是宿主对感染反应失调所致危及生命的器官功能障碍。脓毒症心功能障碍(SMD)患者较心功能正常者早期病死率增加,远期预后差。因此,早期发现 SMD,并及时干预,能够降低病死率,改善预后。本文着重对 SMD 患者的评估及治疗进展进行综述,以期对 SMD 的诊治提供一些思路。

【关键词】 脓毒症; 心功能障碍; 评估; 治疗

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2011-873)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.025

Evaluation and treatment of sepsis-induced myocardial dysfunction: a systematic study

Yu Lei, Sun Rongqing

Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: Sun Rongqing, Email: rongqing.sun@126.com

【Abstract】 Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. The early mortality of patients with sepsis-induced myocardial dysfunction (SMD) is higher than those with normal cardiac function, and the long-term prognosis is worse. Therefore, early detection of SMD and timely intervention can reduce mortality and improve prognosis. This review focused on the progress in evaluation and treatment of SMD, with a view to provide some ideas for the diagnosis and treatment of SMD.

【Key words】 Sepsis; Myocardial dysfunction; Assessment; Treatment

Fund program: National Key Clinical Specialty Construction Project of China (2011-873)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.025

脓毒症 3.0(Sepsis-3)将脓毒症定义为宿主对感染反应失调所致危及生命的器官功能障碍^[1]。心脏是脓毒症较易受累器官,心肌受累提示早期病死率增加。脓毒症心功能障碍(SMD)是脓毒症引起的心肌固有收缩和舒张功能异常,一般认为是一种可逆性的“功能性”改变^[2]。因此,早期发现脓毒症患者心功能障碍,并及时给予心肌保护,能够降低 SMD 患者的病死率并且改善预后。现对近年来 SMD 的评估方法及治疗进展进行综述,旨在为临床治疗 SMD 提供新的思路。

1 SMD 的特点及发病机制

Parker 等^[3]早期研究显示,脓毒性休克幸存者存在左室射血分数(LVEF)下降、左室舒张期末容积(LVEDV)增加的现象,但一般在发病 7~10 d 可迅速恢复。提示 SMD 可能是脓毒症患者的一种心脏代偿状态。SMD 可能是“功能性”而非“结构性”改变,具有可逆性。一般认为, SMD 是 LVEF 可逆性下降,心室扩张,且对液体复苏和儿茶酚胺药物敏感性下降^[4]。

目前认为, SMD 的发病机制是涉及遗传、分子、代谢、结构、自主和血流动力学改变之间复杂相互作用的结果^[2]。还有研究表明, SMD 的可能机制涉及炎症因子、Toll 样受体(TLR)激活、心肌抑制因子生成、一氧化氮(NO)大量生成、钙离子超载、免疫功能紊乱、氧化应激、线粒体损伤和细胞凋亡等^[5-6]。

2 SMD 的评估

2.1 心电图: SMD 伴有心电图异常表现,如 ST 段压低或抬高、Q 波出现、左束支传导阻滞、尖型 T 波等^[7]。此外,脓毒性休克时心电图的变化还包括 QT 间期延长以及新发心房颤动(房颤),尤其是老年脓毒症患者^[8]。但心电图评估 SMD 的特异性比较差,常规用来评估心电活动。

2.2 脉搏指示连续心排量监测(PiCCO): PiCCO 作为新一代的有创血流动力学监测手段已经广泛应用于临床,其心功能评估指标有心排量(CO)、心排血指数(CI)、全心射血分数(GEF)、心功能指数(CFI)和心肌收缩指数(dmax/dt)。Combes 等^[9]证实,左室面积变化分数(LVFAC)与 CFI($n=30, r=0.87, P<0.0001$)或 GEF($n=30, r=0.82, P<0.0001$)显著相关。但是 PiCCO 不能评估心脏的舒张功能。

2.3 心脏磁共振成像(MRI): MRI 具有准确性高、重复性好、软组织分辨率及空间分辨率高等优势,被认为是评价心脏整体功能和局部功能的“金标准”^[10]。相对于超声, MRI 能够精确地测量心脏射血分数、CO、每搏量等参数。目前, MRI 网格标记是评价局部心肌功能的参照标准^[11]。MRI 通过对心肌进行网格标记,能够对局部心肌旋转、应变、移位和变形进行三维综合分析,对于检测局部心肌早期功能异常和评价心肌收缩储备具有重要临床意义^[12]。然而,由于 MRI 检查时间长、影响因素多,且需要患者配合,导致其很难用于危重患者。

2.4 超声心动图: SMD 的评估主要依靠超声心动图^[13]。超声心动图通过二维超声、三维超声、组织多普勒技术、速度向量成像技术(VVI)等多种方法对心脏收缩和舒张功能进行全面评估。

2.4.1 二维超声心动图: 通过二维超声心动图能够直视心脏结构,测量房室腔大小、室壁厚度、运动及基于血流多普勒的血流动力学改变,并获得心脏收缩功能指标(如射血分数、CO)。但这些指标受心脏前、后负荷的影响,而脓毒症患者的房室容积及血管阻力变化比较明显,因此常规超声心动图在对脓毒症患者心功能评价方面略受限,并且它不能评价心肌在纵向、径向及圆周方向的复杂运动,因此不能早期识别心肌运动的微小变化。

2.4.2 三维超声心动图: 临床常用三维超声心动图快速测定 LVEF,不受心脏形态影响即可测量心室容积,多方面评估心脏功能。研究证实,三维超声心动图对左室容积、LVEF 的评估与公认的“金指标”(核素心室造影及心脏 MRI)具有高度一致性且重复性较好^[14-15]。三维超声心动图还常用于评估右室功能,但受患者一般状况影响,分辨率有待提高。

2.4.3 组织多普勒技术: 组织多普勒技术能够直观、准确地反映室壁的收缩和舒张功能。相比收缩功能障碍,舒张功能障碍并未得到足够的重视。舒张功能障碍往往伴随着收缩功能障碍的发生。常用于评估舒张功能障碍的指标有二尖瓣环 e' 波速度、二尖瓣口舒张早期血流峰速度 E/e' 比值、左心房最大容积指数、三尖瓣反流峰值速度。该技术将多普勒原理应用于心肌组织,获得关于心肌组织的运动速度、方向、时间等信息,从而更直观地分析心肌机械运动能力,可以较准确地定量评价受损心肌形变能力及程度^[16]。研究表明,组织多普勒技术能够早期识别多种病因引起的心功能异常^[17],用于评估脓毒症患者心功能障碍和血流动力学检测。

2.4.4 VVI: 相对于组织多普勒技术,VVI 能够更直接地反映心脏固有收缩和舒张功能,能够测量心肌应变、应变率等参数,这些指标更接近心肌本身固有的功能。对这些指标的相关研究还有待进一步深入。

2.5 心肌损伤标志物: 心肌损伤标志物已广泛用于临床评估心肌细胞受损程度。常用的指标有肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、脑钠肽(BNP)和脑钠肽前体(proBNP)等,但是对于 SMD 的评估缺乏特异性。对于新型脓毒症心肌损伤标志物如心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、微小 RNA(miRNA)、可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)等的研究表明,多种标志物联合应用,多种方法综合评估,或许能够更准确地评估病情^[18]。

3 SMD 患者的治疗

虽然有关 SMD 的发病机制及评估研究一直在深入,但是 SMD 的治疗目前尚未达成共识,对于 SMD 的治疗主要还是将脓毒症原发病的治疗放在首位,辅以器官功能支持和正性肌力药物应用,其研究热点集中在以下几个方面。

3.1 曲美他嗪: 曲美他嗪最初用于治疗稳定型心绞痛,其主

要机制是抑制心肌 β 氧化途径的长链-3-酮酰-辅酶 A 硫解酶,使心肌能量代谢由游离脂肪酸氧化代谢供能转变为由葡萄糖氧化供能。曲美他嗪主要通过抑制脂肪酸氧化,使心肌细胞转而利用葡萄糖氧化代谢供能,维持缺血心肌细胞的能量代谢。陈静^[19]研究表明,曲美他嗪能显著缓解脂多糖(LPS)引起的心脏功能受损,包括提高 LVEF 和左室缩短分数,降低左室内径和左室舒张期末压,增加左心室压力上升速率;曲美他嗪还可明显缓解 LPS 引起的低血压,增加 LPS 诱导的 SMD 小鼠存活率。Chen 等^[20]研究证实,曲美他嗪通过沉默信息调节因子 1/核因子相关因子 2/血红素氧合酶-1(Sirt1/Nrf2/HO-1)和 Sirt1/过氧化物酶增殖物激活受体 α (PPAR α)信号通路抑制炎症反应,同时能够抑制氧化应激和细胞凋亡,从而改善 SMD。这为治疗脓毒症心功能损伤提供了新的治疗理论基础和方向。Sirt1 是曲美他嗪心肌保护作用的关键分子,可能成为 SMD 治疗的潜在靶点。

3.2 法舒地尔: 法舒地尔是 Rho 激酶(ROCK)抑制剂,主要用于治疗脑血管痉挛、改善脑组织微循环等,其可通过调节细胞内钙离子稳态,改善心肌细胞内球状肌动蛋白/纤维状肌动蛋白比例及肌动蛋白重构,发挥心肌保护作用。Preau 等^[21]研究显示,法舒地尔可通过抑制 ROCK 依赖性发动蛋白 1(Drp1)磷酸化而激活自噬作用,清除功能障碍线粒体,维持肌动蛋白细胞骨架,调节线粒体内环境稳态,从而改善脓毒症心功能。研究表明,ROCK 抑制剂可减少核转录因子- κ B(NF- κ B)活化,大大减少促炎细胞因子和趋化因子产生,从而使肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等细胞因子的表达减少^[22-23]。这为法舒地尔治疗 SMD 提供了药理依据。

3.3 β 受体阻滞剂: 艾司洛尔作为一种短效选择性 β_1 受体拮抗剂,在脓毒症早期心功能障碍中的作用是目前研究的热点。刘德红^[24]通过盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症大鼠模型发现,艾司洛尔能够有效抑制脓毒症早期发展过程中的心肌损伤及心肌细胞凋亡,并获得相对稳定的血流动力学,从而减轻脓毒症带来的心功能抑制。Wang 等^[25]研究显示,艾司洛尔通过抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)和促凋亡基因 Bax 表达,上调抗凋亡基因 Bcl-2 表达;同时抑制 LPS 诱导的 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)p38 信号通路激活,改善心功能。荟萃分析显示, β 受体阻滞剂能够降低脓毒性休克患者心衰率,对血流动力学影响小,可以降低病死率^[26]。

3.4 左西孟旦: 左西孟旦是一种新型钙离子增敏剂,可通过增加心肌肌钙蛋白 C(cTnC)与 Ca^{2+} 复合物的稳定性来增加心肌收缩力,而不增加心肌细胞内 Ca^{2+} 的浓度。其他方面药理还包括激活三磷酸腺苷(ATP)敏感的钾通道,从而扩张血管、降低心肌抑制因子(TNF- α 、IL-6)^[27]、抗氧化应激^[28]、抗凋亡等。Gordon 等^[29]试验结果表明,使用左西孟旦治疗 SMD 患者的病死率有所提高。然而有学者对上述结果提出质疑,认为该试验设计过于简单、没有用超声心动图评估心脏功能、低风险患者诊断相对较晚等,并认为实用的多中心

随机对照试验才是检验治疗方法的最佳设计^[30]。国内有研究表明,左西孟旦可以改善脓毒症左室舒张功能障碍,并可用超声心动图的一些参数评价^[31]。总体来说,左西孟旦有较好的应用前景,但是更深入的研究及高质量的荟萃分析也是必要的。

4 小 结

SMD 的评估主要依靠超声心动图,多指标综合应用能更加全面地评估心脏功能。目前关于 SMD 的发病机制尚未明确,通过对可能发病机制进行干预,取得了部分研究成果。对 SMD 的治疗主要集中在原发病治疗,β受体阻滞剂及左西孟旦等在 SMD 中的应用仍需高质量的荟萃分析来验证。因此对 SMD 的发病机制、评估及治疗应进一步深入研究。

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] Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, et al. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment [J]. J Crit Care, 2014, 29 (4): 500-511. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.028.

[3] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock [J]. Ann Intern Med, 1984, 100 (4): 483-490. DOI: 10.7326/0003-4819-100-4-483.

[4] Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management [J]. J Intensive Care, 2016, 4: 22. DOI: 10.1186/s40560-016-0148-1.

[5] 娄云鹏,林兆奋.脓毒症相关心肌功能障碍的发病机制[J].中华危重病急救医学, 2018, 30 (4): 374-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.018.

Lou YP, Lin ZF. Pathogenesis of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (4): 374-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.018.

[6] Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Mil Med Res, 2016, 3: 30. DOI: 10.1186/s40779-016-0099-9.

[7] Martinez JD, Babu RV, Sharma G. *Escherichia coli* septic shock masquerading as ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Postgrad Med, 2009, 121 (2): 102-105. DOI: 10.3810/pgm.2009.03.1981.

[8] Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (6): 1647-1653. DOI: 10.1097/01.CCM.0000218817.24208.2E.

[9] Combes A, Berneau JB, Luyt CE, et al. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution [J]. Intensive Care Med, 2004, 30 (7): 1377-1383. DOI: 10.1007/s00134-004-2289-2.

[10] Lima JA, Desai MY. Cardiovascular magnetic resonance imaging: current and emerging applications [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44 (6): 1164-1171. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.033.

[11] Shehata ML, Cheng S, Osman NF, et al. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2009, 11: 55. DOI: 10.1186/1532-429X-11-55.

[12] 张兆琪,徐磊.心脏 MRI 的应用现状与新技术进展 [J].磁共振成像, 2013, 4 (3): 218-225. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2013.03.012.

Zhang ZQ, Xu L. The current status and technical advances in cardiac MRI [J]. Chin J Magnetic Resonance Imaging, 2013, 4 (3): 218-225. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2013.03.012.

[13] Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1 (1): 6. DOI: 10.1186/2110-5820-1-6.

[14] Mor-Avi V, Lang RM. The use of real-time three-dimensional echocardiography for the quantification of left ventricular volumes and function [J]. Curr Opin Cardiol, 2009, 24 (5): 402-409. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32832cbb8a.

[15] Poulour AC, le Polain de Waroux JB, Pasquet A, et al. Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional

echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging [J]. Heart, 2008, 94 (8): 1050-1057. DOI: 10.1136/hrt.2007.123711.

[16] Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging [J]. Circulation, 2006, 113 (10): e396-398. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579268.

[17] Nikitin NP, Loh PH, Rd S, et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction [J]. Heart, 2006, 92 (6): 775-779. DOI: 10.1136/hrt.2005.067140.

[18] 甄军海,李莉,严静.脓毒症心肌损伤生物标志物的研究进展[J].中华危重病急救医学, 2018, 30 (7): 699-702. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.017.

Zhen JH, Li L, Yan J. Advances in biomarkers of myocardial injury in sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (7): 699-702. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.017.

[19] 陈静,曲美他嗪通过 Sirt1 缓解巨噬细胞介导的脓毒症心肌病及其机制研究[D].武汉:华中科技大学,2016.

Chen J. Trimetazidine prevents macrophage mediated septic myocardial dysfunction via Sirt1 [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2016.

[20] Chen J, Lai J, Yang L, et al. Trimetazidine prevents macrophage-mediated septic myocardial dysfunction via activation of the histone deacetylase sirtuin 1 [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173 (3): 545-561. DOI: 10.1111/bph.13386.

[21] Preau S, Delguste F, Yu Y, et al. Endotoxemia engages the RhoA kinase pathway to impair cardiac function by altering cytoskeleton, mitochondrial fission, and autophagy [J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 24 (10): 529-542. DOI: 10.1089/ars.2015.6421.

[22] 王海云,盛净,朱健.法舒地尔对脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠肺组织中核因子-κB 激活的影响 [J].中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27 (2): 155-158.

Wang HY, Sheng J, Zhu J. Effect of fasudil on activation of nuclear factor-κappa B in lung tissue of lipopolysaccharide-induced acute lung injury rats [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2013, 27 (2): 155-158.

[23] 肖雪飞,杨明施,孙圣华.姜黄素对脓毒症急性肺损伤的炎症反应及 NF-κB 信号通路的影响 [J].中国现代医学杂志, 2013, 23 (30): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2013.30.005.

Xiao XF, Yang MS, Sun SH. Effect of curcumin on inflammation and NF-κB signaling pathway in septic acute lung injury rats [J]. Chin J Mod Med, 2013, 23 (30): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2013.30.005.

[24] 刘德红.多参数评价艾司洛尔对脓毒症大鼠心肌细胞的影响[D].广州:南方医科大学,2015.

Liu DH. Evaluation of the effect of esmolol on myocardial cells in rats with sepsis by multi-parameter [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2015.

[25] Wang Z, Wu Q, Nie X, et al. Infusion of esmolol attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction [J]. J Surg Res, 2016, 200 (1): 283-289. DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.015.

[26] 余言午,孙同文,万有栋,等.β受体阻滞剂对脓毒性休克患者疗效的荟萃分析 [J].中华医学杂志, 2016, 96 (7): 570-574. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.07.017.

Yu YW, Sun TW, Wan YD, et al. Effects of β-blockers in patients with septic shock: a meta analysis [J]. Natl Med J China, 2016, 96 (7): 570-574. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.07.017.

[27] Wang Q, Yokoo H, Takashina M, et al. Anti-inflammatory profile of levosimendan in cecal ligation-induced septic mice and in lipopolysaccharide-stimulated macrophages [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (11): e508-520. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001269.

[28] Torracco A, Carrozzo R, Piemonte F, et al. Effects of levosimendan on mitochondrial function in patients with septic shock: a randomized trial [J]. Biochimie, 2014, 102: 166-173. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.03.006.

[29] Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (17): 1638-1648. DOI: 10.1056/NEJMoa1609409.

[30] Putzu A, Belletti A, Zangrillo A. Levosimendan in Sepsis [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (8): 798-799. DOI: 10.1056/NEJMc1616632.

[31] 田兆兴,沈林霞.超声心动图对左西孟旦治疗脓毒症左心室舒张功能障碍的临床疗效评估 [J].中国超声医学杂志, 2018, 34 (11): 1000-1003. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2018.11.014.

Tian ZX, Shen LX. Clinical evaluation of sepsis-associated left ventricular diastolic dysfunction by echocardiography [J]. Chinese J Ultrasound Med, 2018, 34 (11): 1000-1003. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2018.11.014.