

## • 综述 •

## 脓毒性心肌病生物标志物的研究进展

李鸿宾<sup>1</sup> 胡北<sup>1,2</sup><sup>1</sup> 广东省心血管病研究所, 广东省人民医院, 广东省医学科学院, 广州 510080; <sup>2</sup> 南方医科大学  
附属广东省人民医院急诊科, 广州 510080

通信作者: 胡北, Email: hubei@gdph.org.cn

**【摘要】** 脓毒症是世界范围内死亡的主要原因之一, 并发脓毒性心肌病(SIC)的患者病死率增加 50% 以上。早期识别脓毒症特别是 SIC 患者并进行临床干预是降低其病死率的重要举措。近年来针对 SIC 诊断及预后的生物标志物层出不穷。在经典的心肌损伤标志物中, 心肌肌钙蛋白(cTn)、脑钠肽(BNP)和可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)均对 SIC 患者预后具有预测价值, 而心型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)在诊断方面具有较高的价值。此外, 血浆代谢物、微小 RNA(miRNA)及近期发现的关于脓毒症或心血管疾病的标志物对 SIC 的诊断和预后也展示出优越的预测价值。例如, 外泌体 miR-150-5p、血 miR-155、血 miR-378a-3p、血 miR-21-3p、血 miR-233、血 miR-23b、血 miR-135、脂钙蛋白(LCN)、血红素加氧酶-1(HO-1)、成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)和生长分化因子-15(GDF-15)在诊断 SIC 时展示出不同程度的预测价值; S100A8/A9 蛋白、三酰甘油-葡萄糖(TyG)指数、血管紧张素原 II(Ang II)和乳铁蛋白与 SIC 的预后具有相关性。同时发现, 联合多个指标比单一生物标志物更优。个别生物标志物及其组合表现出优越的诊断性能。然而这些研究多采用单中心临床数据, 存在一定的局限性, 仍需更多高质量证据支持。因此, 寻找高质量证据支持、具备床旁应用潜力以及兼具高敏感度与高特异度的生物标志物组合对临床 SIC 的预防、诊断和治疗至关重要。本文针对目前报道的具备预测价值的生物标志物和联合多种生物标志物诊断或预测的论文进行综述, 以期不断优化特异性识别早期 SIC 的诊断方略。

**【关键词】** 脓毒性心肌病; 生物标志物; 预后; 早期诊断**基金项目:** 国家重点研发计划项目(2023YFE0114300); 国家自然科学基金(82072139); 广东省科技计划项目(2023B110009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241112-00924

**Research progress on the biomarkers of sepsis-induced cardiomyopathy**Li Hongbin<sup>1</sup>, Hu Bei<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China; <sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: Hu Bei, Email: hubei@gdph.org.cn

**【Abstract】** Sepsis constitutes one of the principal causes of death globally, and the mortality rate of patients complicated with sepsis-induced cardiomyopathy (SIC) surges by over 50%. Early identification of patients with sepsis, particularly SIC, and implementing clinical intervention are vital measures to reduce the mortality. In recent years, biomarkers for the diagnosis and prognosis of SIC have emerged rapidly. Among classical myocardial injury biomarkers, cardiac troponin (cTn), brain natriuretic peptide (BNP), and soluble growth stimulation gene 2 protein (sST2) have predictive value for the prognosis of SIC. Meanwhile, heart-type fatty acid-binding protein (h-FABP) possess relatively high value in diagnosis. Moreover, plasma metabolites, microRNA (miRNA), as well as recently identified markers related to sepsis or cardiovascular diseases also demonstrate outstanding predictive value in both the diagnosis and prognosis of SIC. For instance, exosomal miR-150-5p, blood miR-155, blood miR-378a-3p, blood miR-21-3p, blood miR-233, blood miR-23b, blood miR-135, lipocalin (LCN), heme oxygenase-1 (HO-1), fibroblast growth factor-21 (FGF-21), and growth differentiation factor-15 (GDF-15) show varying degrees of predictive value when it comes to diagnosing SIC. S100A8/A9 protein, triglyceride-glucose (TyG) index, angiotensinogen II (Ang II) and lactoferrin are correlated with the prognosis of SIC. Meanwhile, it has been discovered that the combination of multiple biomarkers outperforms a single biomarker, and certain combinations exhibit superior diagnostic performance. However, most of these studies use single-center clinical data, which has certain limitations and still calls for more high-quality evidence support. Therefore, identifying biomarker combinations that are supported by high-quality evidence, have bedside application potential, and possess high sensitivity and specificity is of crucial importance for the prevention, diagnosis, and treatment of SIC. This review is carried out on the current articles that report biomarkers with predictive value and the diagnosis and prediction of multiple biomarkers in combination, in the hope of continuously optimizing the diagnostic strategy for the specific identification of early SIC.

**【Key words】** Sepsis-induced cardiomyopathy; Biomarker; Prognosis; Early diagnosis**Fund program:** National Key Research and Development Program (2023YFE0114300); National Natural Science Foundation of China (82072139); Guangdong Provincial Science and Technology Program (2023B110009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241112-00924

脓毒症是宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>,是全世界死亡的主要原因之一,病死率高达 30%<sup>[2]</sup>。脓毒症因全身炎症反应而导致器官功能不全是其高病死率的重要原因。脓毒性心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)是脓毒症患者出现心肌损伤进而心功能受损的病理状态。研究报道,并发心功能不全的脓毒症患者病死率明显升高<sup>[3-6]</sup>。因此,寻找早期预测、早期诊断、早期治疗的方法策略是亟待解决的问题。

已有许多学者使用单一生物标志物检测早期诊断脓毒症的研究,但效果不甚理想;而有学者通过联合多种生物标志物识别脓毒症的研究收获颇丰<sup>[7]</sup>。作为以脓毒症为基础的病理状态,或许也可以通过寻求高特异性生物标志物并联合多种生物标志物辅助识别 SIC。

本文主要回顾和梳理了 2014 年以来在 PubMed、万方、维普和中国知网数据库上发表的关于 SIC 生物标志物的大部分文献(表 1),重点综述联合多种生物标志物进行识别和具备预测价值的生物标志物的文章,旨在展示联合多种生物标志物对未临床预测脓毒症以及 SIC 的价值,以期早日探寻到特异性识别早期 SIC 的诊断方略。

## 1 SIC

1967 年, Parker 等<sup>[8]</sup>首次观察到 SIC,直到 20 世纪 80 年代才首次定义 SIC。随着对 SIC 特殊病理生理过程的认

识不断加深及临床检测技术的提高,我们对 SIC 已有一定了解,但学者们对 SIC 的定义尚未完全统一。目前普遍认可的 SIC 诊断标准为<sup>[9-10]</sup>:① 明确的脓毒症病史;② 射血分数降低,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 0.55;③ 伴随左心室扩张;④ 具有可逆性,即脓毒症病情控制后,心排血量、LVEF 等心功能指标可恢复正常。SIC 的主要特点为可逆性急性心室功能不全,通常在 7~10 d 后恢复。研究报道,SIC 发病率为 10%~70%<sup>[11]</sup>;Vieillard-Baron 等<sup>[12]</sup>发现,脓毒性休克发病 6 h 内, SIC 发病率约为 20%,但若原发病未能得到控制, SIC 的发生率会随着病情的加重而上升至 50%~65%。因此认为, SIC 可作为预测脓毒症患者预后的风险因子。

针对 SIC 的治疗尚无特效方法,临床上以对症支持治疗为主。目前对 SIC 的认识仍在不断深化,充分了解 SIC 将有利于寻得更具针对性的预测、诊断及治疗的策略,以降低该疾病对人群生命健康的威胁。

## 2 经典生物标志物

心血管损伤标志物是其发生损伤时的经典生物标志物,它们在多种心血管疾病及病理状态中都会升高,具有较高的敏感度,但其对特定疾病的特异度不高,在识别 SIC 时发挥的作用有限。但是,近 10 年来关于常见心血管损伤标志物与 SIC 之间的研究有了新进展,即心血管损伤标志物水平与

表 1 综述涉及的生物标志物及组合研究结果汇总

| 作者                     | 生物标志物                                     | AUC   | 95%CI       | 最佳截距值  | 敏感度(%) | 特异度(%) | P 值    |
|------------------------|-------------------------------------------|-------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| 诊断                     |                                           |       |             |        |        |        |        |
| Chen 等 <sup>[16]</sup> | 血 h-FABP                                  | 0.754 |             | 10.16  | 68.60  | 77.90  | <0.010 |
|                        | h-FABP+MPO+cTnI                           | 0.765 |             |        |        |        | <0.010 |
| 王滨等 <sup>[17]</sup>    | 血 HO-1                                    | 0.837 |             |        |        |        |        |
|                        | HO-1+NT-proBNP                            | 0.966 |             |        |        |        |        |
| 王婵等 <sup>[20]</sup>    | 血 h-FABP                                  | 0.926 | 0.872~0.979 | 26.81  | 100.00 | 76.90  | <0.001 |
| Ye 等 <sup>[36]</sup>   | 外泌体 miR-150-5p                            | 0.855 |             |        |        |        |        |
|                        | 外泌体 miR-150-5p+<br>NT-proBNP+LVEF+SOFA 评分 | 0.941 |             |        |        |        |        |
| Wang 等 <sup>[37]</sup> | 血 miR-155                                 | 0.863 | 0.760~0.965 |        |        |        | <0.001 |
| 陶金松等 <sup>[38]</sup>   | 血 miR-155                                 | 0.905 |             |        |        |        |        |
| Wang 等 <sup>[40]</sup> | 血 miR-378a-3p                             | 0.907 |             |        | 82.50  | 81.90  |        |
| Wang 等 <sup>[41]</sup> | 血 miR-21-3p                               | 0.949 |             |        |        |        | <0.050 |
| Liu 等 <sup>[48]</sup>  | 血 LCN-2                                   | 0.807 |             | 75.57  |        |        | 0.004  |
| Wang 等 <sup>[49]</sup> | 血 LCN-10                                  | 0.797 | 0.696~0.897 | 2.66   | 65.70  | 82.50  | <0.001 |
| 王琳等 <sup>[56]</sup>    | 血 GDF-15                                  | 0.971 | 0.928~1.000 | 141.35 | 90.30  | 100.00 |        |
| 28 d 病死率               |                                           |       |             |        |        |        |        |
| Chen 等 <sup>[16]</sup> | 血 h-FABP                                  | 0.631 |             | 8.01   | 77.90  | 49.10  | <0.010 |
|                        | h-FABP+MPO+PAPP-A                         | 0.811 |             |        |        |        | <0.010 |
| Wang <sup>[23]</sup>   | 血 sST2                                    | 0.797 | 0.740~0.853 | 168.90 | 86.21  | 65.00  | <0.001 |
|                        | sST2+ 睾酮                                  | 0.805 | 0.750~0.859 |        |        |        |        |
| Wang 等 <sup>[49]</sup> | 血 LCN10                                   | 0.753 | 0.624~0.882 | 2.29   | 65.70  | 82.50  | 0.003  |
| 90 d 病死率               |                                           |       |             |        |        |        |        |
| Wang 等 <sup>[23]</sup> | 血 sST2                                    | 0.813 | 0.761~0.865 |        |        |        |        |
|                        | sST2+ 睾酮                                  | 0.833 | 0.785~0.882 |        |        |        |        |

注:AUC 为曲线下面积,95%CI 为 95% 可信区间,h-FABP 为心型脂肪酸结合蛋白,MPO 为髓过氧化物酶,cTnI 为心肌肌钙蛋白 I,HO-1 为血红素加氧酶-1,NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体,miR 为微小 RNA,LVEF 为左室射血分数,SOFA 为序贯器官衰竭评分,LCN 为脂钙蛋白,GDF-15 为生长分化因子-15,PAPP-A 为妊娠相关血浆蛋白-A,sST2 为可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白;空白代表无此项

SIC 的病情程度存在相关性,联合其他指标具有识别 SIC 的价值。

**2.1 心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn):**cTn 是在心肌收缩过程中发挥调节作用的蛋白质,共有 3 种亚型。其中 cTnT 和 cTnI 是临床上重要的心肌损伤指标,对于心肌损伤具有极高的敏感度,目前临床主要用于急性心肌梗死的诊断及危险分层<sup>[13]</sup>。单独使用 cTnI 诊断 SIC 的敏感度高但特异度稍差<sup>[14]</sup>。有学者发现, cTnI 与 SIC 患者的疾病严重程度以及病死率相关<sup>[11, 15]</sup>。Chen 等<sup>[16]</sup>研究该单位重症监护病房(intensive care unit, ICU)中 147 例脓毒症患者发现, cTnI 对 SIC 具有预测价值,联合 cTnI、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein, h-FABP)进行受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析,结果显示,该组合表现出较好的诊断潜能,其曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.765。

**2.2 脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)及 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP):**BNP 主要是心力衰竭和急性冠脉综合征患者的心室细胞应对心室扩张及心室压力超负荷时释放的物质。其前体 NT-proBNP 是目前临床常用的诊断及预测心力衰竭的指标。有研究指出, 98% 的脓毒症患者出现 NT-proBNP 水平升高,且与高敏肌钙蛋白 T 相比,NT-proBNP 更能预测脓毒症 90 d 病死率<sup>[15]</sup>。暂无证据表明 BNP 具有高的 SIC 的诊断价值,但其联合其他指标具有诊断及预测预后的价值<sup>[17]</sup>。BNP 和 NT-proBNP 的水平受多方面影响<sup>[18]</sup>,但其对心室压力应激反应的敏感性是肯定的<sup>[7]</sup>,单独用于脓毒症或 SIC 的预测价值可能有限,未来或许可以将其加入其他预测指标组合以提高组合的识别性能。

**2.3 h-FABP:**h-FABP 是一种小分子胞质蛋白,现有多项研究报道,在心肌损伤时 h-FABP 会快速入血,冠心病患者血浆中 h-FABP 水平升高,对冠心病的临床诊断有指导意义<sup>[19]</sup>。h-FABP 在同样存在心肌受损的 SIC 中也具有很高的预测价值。Chen 等<sup>[16]</sup>发现,在 MPO 和妊娠相关血浆蛋白-A(pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)组合中加入 h-FABP 指标,可以提高对 SIC 的诊断和预后预测价值。无独有偶,王婵等<sup>[20]</sup>进行了一项关于该单位 ICU 的 258 例脓毒症及脓毒性休克患者的单中心临床数据回顾性分析,将患者分为 SIC 组与非 SIC 组进行比较,发现 SIC 组 h-FABP 水平显著升高,ROC 曲线分析显示 h-FABP 具有很高的 SIC 预测价值(AUC=0.926),敏感度极高,未来或许可以将其与其他指标结合以提高早期临床 SIC 的检出率。

**2.4 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble growth stimulated expressed gene 2 protein, sST2):**sST2 是心肌细胞与纤维化细胞在机械应力下分泌的蛋白,是心脏重构和炎症的生物标志物,已有研究认为 sST2 是评估心血管疾病的重要指标,目前正陆续应用于临床评估心力衰竭、急性心肌梗死等心脏疾病<sup>[21-22]</sup>。Wang 等<sup>[23]</sup>进行的一项单中心数据前瞻性临床

研究发现,在脓毒症人群中, SIC 患者的 sST2 水平越高、sST2 水平越低, 28 d 和 90 d 存活率越高,提示高 sST2 水平和低 sST2 水平具有较好的 SIC 预后预测价值(AUC=0.813)。但该研究为单中心数据研究,具有一定局限性,这两者的相关性及其因果关系亟待未来更多的研究去探索。

### 3 新型生物标志物

随着生物信息学、机器学习、基因测序和代谢组学等学科的发展,我们发现了许多 SIC 的新型生物标志物,下文主要综述了近 10 年来在生物标志物上的大部分发现,包括了血浆代谢物、微小 RNA(microRNA, miRNA)和蛋白质类物质等。

**3.1 胶原蛋白代谢产物:**由于脓毒症患者的特殊性,其代谢特征与正常人群存在差异<sup>[24]</sup>,对脓毒症人群的代谢特征进行研究,或许可以找到相关的生物标志物<sup>[25]</sup>,为脓毒症的诊治、预防和预后提供更多策略。Bollen Pinto 等<sup>[26]</sup>在研究猪 SIC 模型血浆代谢物中发现,随着 cTnT 水平的升高,血浆中脯氨酸、甘氨酸、反式 4-羟脯氨酸、肌酐、鞘磷脂等物质呈正比例升高,而胶原蛋白中具有丰富的脯氨酸、反式 4-羟脯氨酸和甘氨酸,说明实验中 SIC 模型在疾病发生发展过程中可能发生了胶原蛋白代谢的改变。提示我们在 SIC 的认识过程中,研究 SIC 患者的代谢组学或许可以寻得识别脓毒症患者是否伴有 SIC 的生物标志物。

**3.2 三酰甘油-葡萄糖(triglyceride-glucose, TyG)指数:**自 2008 年 Simental-Mendia 等<sup>[27]</sup>首次发现 TyG 指数是胰岛素敏感且特异的指标开始, TyG 指数逐渐成为胰岛素抵抗的预测指标<sup>[27]</sup>,其计算公式为: TyG 指数=ln〔空腹三酰甘油×空腹血糖/2〕<sup>[28]</sup>。近年来有文章报道 TyG 指数与心血管疾病的发生和预后相关<sup>[29]</sup>。Zheng 等<sup>[30]</sup>发现 TyG 与 ICU 脓毒症患者的住院病死率存在相关性,该团队通过分析美国重症监护医学信息数据库-IV(Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV)发现, TyG 指数越高的患者,住院期间死亡风险越高。迄今有许多研究报道 TyG 指数与心肌病存在相关性<sup>[29, 31]</sup>,但鲜见 TyG 指数与 SIC 相关性的报道,有待未来进一步深入研究。

**3.3 外泌体:**外泌体是一种通过细胞胞吐释放最终被靶细胞摄取,并在局部或远处细胞之间传递生物信号的物质,常见的类型是膜结合纳米囊泡,其中含有脂质、蛋白质和核酸等不同的生物分子,其生成、转运、调控等方面目前尚不完全清晰,但随着分子生物学技术的发展,外泌体在调节细胞内信号转导的机制逐渐被阐明<sup>[32]</sup>。先前众多关于心血管疾病的研究显示,在心血管疾病的发生发展过程中常发现循环外泌体的存在<sup>[33]</sup>。此外,外泌体在脓毒症及其并发症的发生发展中也发挥了重要作用<sup>[34]</sup>。Azevedo 等<sup>[35]</sup>通过临床数据分析及分子生物学实验研究发现,脓毒症患者的循环外泌体可通过产生过氧亚硝酸根(OONO<sup>-</sup>)激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3),进而诱导内皮细胞凋亡;研究同时报道,脓毒症来源的外泌体影响心肌细胞和神经细胞的正常功能。提示我们外泌体与 SIC 的形成可能存在相关



性。目前关于外泌体与 SIC 的研究更多是外泌体包含的核酸与 SIC 的关系,其余方面研究较少。

**3.4 miRNA:** miRNA 是机体内源性小非编码 RNA,转录后在增殖、凋亡、分化、迁移和衰老等过程中发挥重要作用。miRNA 在脓毒症领域中的研究热度越来越高,其种类多样,分布广泛。根据其来源分类包括外泌体 miRNA、血液 miRNA 和心肌 miRNA 等,都是本领域的研究热点(图 1)。

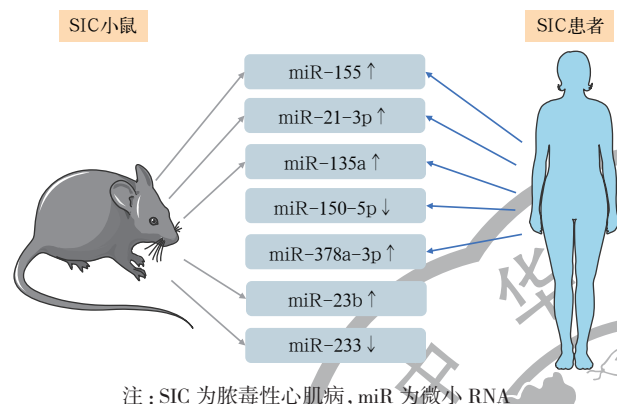


图 1 SIC 小鼠及 SIC 患者中有诊断价值的 miRNA 及其变化趋势

**3.4.1 外泌体 miRNA:** 随着对外泌体研究的深入,其包含的不同成分可能是其发挥不同作用的主要物质。Ye 等<sup>[36]</sup>通过多因素分析 SIC 与非 SIC 脓毒症患者数据发现,联合外泌体 miR-150-5p、NT-proBNP、LVEF 和 SOFA 评分(AUC=0.941)可作为 SIC 的独立预测因子。

**3.4.2 心肌 miRNA:** 在心肌组织中的 miRNA 同样是研究 SIC 的方向之一,但其床旁应用潜能较小,其在发生机制和治疗靶点方面的研究可能具有更大的价值。Wang 等<sup>[37]</sup>使用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导 SIC 小鼠模型发现,miR-155 显著增加;随后研究单中心临床数据发现,相比于非 SIC 脓毒症患者,miR-155 在 SIC 患者血浆中表达上调,表明血浆 miR-155 具有预测价值。不仅如此,陶金松等<sup>[38]</sup>对比研究 SIC 患者与健康人群发现, SIC 患者血浆 miR-155 水平显著高于对照组,对诊断 SIC 具有较高的敏感度和特异度(AUC=0.905),提示其有望成为 SIC 的早期识别标志物。

**3.4.3 血液 miRNA:** 血液检测是目前临床常用的检验指标,已有许多文章报道在血液中发现多种具备 SIC 诊断价值的 miRNA<sup>[39]</sup>。Wang 等<sup>[40]</sup>在单中心临床数据研究中发现,miR-378a-3p 与 SIC 的发展存在关联。文章报道,脓毒症患者血清 miR-378a-3p 水平较健康人群升高(AUC=0.907),说明 miR-378a-3p 可能有识别脓毒症的价值;随后动物实验显示,miR-378a-3p 拮抗剂可以降低大鼠模型血清 miR-378a-3p 水平,改善脓毒症引起的心脏功能障碍和炎症反应; Logistic 回归分析显示,miR-378a-3p 是发生 SIC 的独立影响因素<sup>[40]</sup>。此外,有研究显示, LPS 诱导的脓毒症模型小鼠体内 miR-21-3p 表达明显增加,进一步研究表明, miR-21-3p 通过调节含有 SH3 结构域的蛋白 2(Sorbin and SH3 domain-containing protein 2,

SORBS2)控制脓毒症导致的心脏功能障碍; SIC 人群与健康人群之间的血浆 miR-21-3p 也存在差异(AUC=0.949),甚至 SIC 与非 SIC 脓毒症人群的血浆 miR-21-3p 亦存在显著差异<sup>[41-42]</sup>。说明 miR-21-3p 具有极高的 SIC 预测价值,有待未来进一步研究。

除此之外,其他学者也在临床数据研究或动物实验中发现,健康组、非 SIC 脓毒症组与 SIC 组之间的血浆或心肌组织 miRNA 水平存在差异,如 miR-233<sup>[43]</sup>、miR-23b<sup>[44]</sup>、miR-135a<sup>[45]</sup>等。综上研究提示,在人体血液中存在的各类 miRNA 可能成为未来特异性诊断 SIC 的标志物,甚至更进一步揭露 SIC 的发病机制及治疗靶点,有待未来更进一步的研究。

**3.5 脂钙蛋白(lipocalin, LCN)家族:** LCN 家族是一类由 160~180 个氨基酸构成的小细胞外蛋白质。虽然其氨基酸序列相似性低,但其三级结构特征为具有八股反向平行的杯状配体结合袋——β 桶,这一结构具有高度保守性。该类蛋白广泛参与生物体的物质转运和信息传递,从细菌到人类都能发现其踪影<sup>[46]</sup>。LCN 家族蛋白参与不同心血管疾病的发生发展<sup>[47]</sup>,其中包括与 SIC 之间的关系。Liu 等<sup>[48]</sup>通过研究该单位 ICU 连续收治的严重脓毒症患者发现,严重脓毒症患者的血浆 LCN2 水平与正常人群存在差异(AUC=0.8067),且其升高程度与心肌标志物水平升高和 LVEF 降低呈正相关。Liu 等<sup>[48]</sup>的动物实验进一步发现, SIC 小鼠血浆 LCN2 增加,且心肌中 LCN2 转录水平升高,提示 LCN2 有可能成为 SIC 的早期预测指标。此外, Wang 等<sup>[49]</sup>研究其单位收治的 75 例脓毒症患者发现,相对于非 SIC 患者, SIC 患者血中 LCN10 含量更高(AUC=0.797),且脓毒症患者入院时的血清 LCN10 水平升高与 28 d 病死率呈正相关。

**3.6 S100A8/A9 蛋白:** S100A8/A9 蛋白是一种具有促进炎症和免疫抑制特性的致病性的钙结合异二聚体,主要存在于中性粒细胞和单核细胞中,在多种炎症性疾病中发挥重要作用。近年来有研究表明, S100A8/A9 蛋白与脓毒症及 SIC 的发生发展相关<sup>[50-53]</sup>。Wu 等<sup>[50]</sup>对 S100A9 基因敲除小鼠进行盲肠结扎穿孔术(cecum ligation and puncture, CLP)处理发现,与野生型小鼠相比,基因敲除小鼠对脓毒症的损伤反应减轻; S100A9 基因敲除小鼠避免了 CLP 诱导的死亡、心功能障碍、肌细胞凋亡、Mac-2<sup>+</sup>巨噬细胞的募集、超氧化物的产生和炎症因子基因表达的现象,显著抑制了 CLP 诱导的细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2)-线粒体动力相关蛋白 1(dynamin-related protein-1, Drp1) S616 通路激活、线粒体过度裂变和线粒体呼吸功能障碍。无独有偶, Jakobsson 等<sup>[51]</sup>在同年也发现 S100A8/A9 蛋白抑制剂对 SIC 脓毒症小鼠有改善作用。此外,生物信息学分析领域的研究也显示, S100A9 蛋白可能在 SIC 的病理过程中发挥重要作用<sup>[52-53]</sup>。S100A8/A9 蛋白在临床能否成为 SIC 预测指标及治疗靶点,有待更多前瞻性研究。

**3.7 血管紧张素原 II(angiotensin II, Ang II):** Ang II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone

system, RAAS)的重要组成部分,该系统一直是心血管领域的研究热点。SIC 是以脓毒症为基础的心肌损伤,最近有学者发现 Ang II 可能是 SIC 发生发展的作用因素之一。Chen 等<sup>[54]</sup>通过研究脓毒症患者发现,血浆 Ang II 水平和血浆单核细胞上血管紧张素受体 1 型(angiotensin type 1 receptor, AT1R)的表达是 SIC 的重要生物标志物,SIC 患者血浆 Ang II 水平和单核细胞 AT1R 表达显著高于非 SIC 患者和健康人群,且与心肌损伤程度相关;进一步向小鼠模型注射缬沙坦发现,小鼠的中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞向心脏和脾脏的浸润减少,注射缬沙坦的小鼠通过核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路调节巨噬细胞极化,进而减轻氧化应激和心肌细胞损伤。

**3.8 其他:**除上述物质外,大量研究显示,与脓毒症及 SIC 发生发展相关的物质,包括乳铁蛋白<sup>[55]</sup>、生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15)<sup>[56]</sup>、成纤维细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21)<sup>[11]</sup>及血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)<sup>[17]</sup>等,都具有对 SIC 的预测及诊断价值。

#### 4 总结

随着对 SIC 认识的不断深入,相关研究日益增多。近年来,学者们采取与机器学习、生物信息学等多学科结合的方法进行研究,取得不少成果。目前已有众多具有 SIC 诊断价值的生物标志物被发现,包括血浆代谢物、miRNA 和蛋白类物质等。首先,在代谢组学的研究中暂未找到可以识别 SIC 的物质,但有研究显示脓毒症的代谢物有独特性,未来或许可以在此方面发现特异度和敏感度高的指标。其次,随着 miRNA 与脓毒症之间研究的深入,许多文章报道 miRNA 可以单独或联合其他心肌损伤指标预测 SIC。此外,不仅血液中的 miRNA 存在差异,心肌中的 miRNA 丰度也有差别。但大多数研究使用小样本单中心临床数据,具有一定局限性,未来也许可以进行多数据库分析找到具有高敏感度及高特异度的 miRNA 或诊断模型,以期早日应用于临床。最后,在蛋白质类生物标志物的研究上也有很多进展,许多与脓毒症或 SIC 发生机制相关和具有诊断价值的指标陆续被发现,其中包括 cTn、NT-proBNP、h-FABP、外泌体、S100A8/A9 蛋白、LCN 蛋白家族、Ang II、h-FABP、乳铁蛋白、MPO、PAPP-A、GDF-15、FGF-21、HO-1 和 sST2 等。

综上,随着生物信息学、机器学习和人工智能大数据等技术的发展,我们对 SIC 的研究更加深入。期待未来通过新兴科技和多学科合作挖掘具有 SIC 高预测价值的指标组合,亟待更深层次的研究探索。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lyu X, Wang HD. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Mil Med Res, 2016, 3: 30. DOI: 10.1186/s40779-016-0099-9.
- [2] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis [J]. Intensive Care Med, 2010, 36 (2): 222-231. DOI: 10.1007/s00134-009-1738-3.
- [3] Lima MR, Silva D. Septic cardiomyopathy: a narrative review [J]. Rev Port Cardiol, 2023, 42 (5): 471-481. DOI: 10.1016/j.repc.2021.05.020.
- [4] L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: a comprehensive review [J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22 (5): 35. DOI: 10.1007/s11886-020-01277-2.
- [5] Pruszczyk A, Zawadka M, Andruszkiewicz P, et al. Mortality in patients with septic cardiomyopathy identified by longitudinal strain by speckle tracking echocardiography: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis [J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2024, 43 (2): 101339. DOI: 10.1016/j.accpm.2023.101339.
- [6] Beesley SJ, Weber G, Sarge T, et al. Septic cardiomyopathy [J]. Crit Care Med, 2018, 46 (4): 625-634. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002851.
- [7] He RR, Yue GL, Dong ML, et al. Sepsis biomarkers: advancements and clinical applications: a narrative review [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (16): 9010. DOI: 10.3390/ijms25169010.
- [8] 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.
- [9] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18 (6): 424-434. DOI: 10.1038/s41569-020-00492-2.
- [10] Song JY, Fang XL, Zhou KX, et al. Sepsis-induced cardiac dysfunction and pathogenetic mechanisms (review) [J]. Mol Med Rep, 2023, 28 (6): 227. DOI: 10.3892/mmr.2023.13114.
- [11] Lukić I, Milić D, Varžić SC, et al. Septic cardiomyopathy [J]. Rev Cardiovasc Med, 2024, 25 (1): 23. DOI: 10.31083/j.rcm2501023.
- [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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318174db05.
- [13] 中国医师协会检验医师分会心血管专业委员会. 心肌肌钙蛋白实验室检测与临床应用中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (37): 2947-2961. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210519-01166.
- [14] Kim JS, Kim M, Kim YJ, et al. Troponin testing for assessing sepsis-induced myocardial dysfunction in patients with septic shock [J]. J Clin Med, 2019, 8 (2): 239. DOI: 10.3390/jcm8020239.
- [15] Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature [J]. Crit Care, 2018, 22 (1): 112. DOI: 10.1186/s13054-018-2043-8.
- [16] Chen FC, Xu YC, Zhang ZC. Multi-biomarker strategy for prediction of myocardial dysfunction and mortality in sepsis [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21 (7): 537-548. DOI: 10.1631/jzus.B2000049.
- [17] 王滨, 张建洁, 路桂杰, 等. 血红素加氧酶-1 与脓毒症心肌病发病的相关性分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49 (11): 1322-1324. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.11.019.
- [18] 王得顺, 王静, 杨凯. 脑钠肽检测在临床诊断中应用的影响因素 [J]. 实用检验医师杂志, 2012, 4 (3): 177-179, 188. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2012.03.013.
- [19] 马芳芳, 谢华斌. 髓过氧化物酶和心型脂肪酸结合蛋白在冠心病诊断中的应用 [J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (4): 193-196. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.04.001.
- [20] 王婵, 董道然, 荆程桥, 等. 心型脂肪酸结合蛋白对脓毒性心肌病的早期诊断价值 [J]. 中国急救医学, 2023, 43 (3): 169-174. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2023.03.001.
- [21] 李超. 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白与急性心肌梗死的研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32 (2): 200-202. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.021.
- [22] 杨九月, 常淑敏, 孙溢晗, 等. 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白联合 N 末端 B 型利钠肽原对急诊经皮冠状动脉介入治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的预测价值 [J]. 中国循环杂志, 2024, 39 (6): 568-573. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.



- 06.006.
- [23] Wang L, Dai W, Zhu RY, et al. Testosterone and soluble ST2 as mortality predictive biomarkers in male patients with sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 10: 1278879. DOI: 10.3389/fmed.2023.1278879.
- [24] Zhang RLZ, Di C, Gao HL, et al. Identification of iron metabolism-related genes in the circulation and myocardium of patients with sepsis via applied bioinformatics analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1018422. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1018422.
- [25] Kretzschmar T, Westphal J, Neugebauer S, et al. Metabolic profiling identifies 1-MetHis and 3-IPA as potential diagnostic biomarkers for patients with acute and chronic heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2024, 17 (1): e010813. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010813.
- [26] Bollen Pinto B, Ferrario M, Herpain A, et al. Metabolites concentration in plasma and heart tissue in relation to high sensitive cardiac troponin T level in septic shock pigs [J]. *Metabolites*, 2022, 12 (4): 319. DOI: 10.3390/metabo12040319.
- [27] Simental-Mendia LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008, 6 (4): 299–304. DOI: 10.1089/met.2008.0034.
- [28] Tao LC, Xu JN, Wang TT, et al. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21 (1): 68. DOI: 10.1186/s12933-022-01511-x.
- [29] 张瑞星, 刘冬冬, 尹鸿涛, 等. 甘油三酯葡萄糖指数与心血管疾病风险相关性的研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2024, 32 (9): 706–709. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2024.09.014.
- [30] Zheng R, Qian SZ, Shi YY, et al. Association between triglyceride-glucose index and in-hospital mortality in critically ill patients with sepsis: analysis of the MIMIC-IV database [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22 (1): 307. DOI: 10.1186/s12933-023-02041-w.
- [31] Liang SC, Wang C, Zhang J, et al. Triglyceride-glucose index and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of risk, severity, and prognosis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22 (1): 170. DOI: 10.1186/s12933-023-01906-4.
- [32] 段海真, 甘露, 曹钰. 外泌体生成调控机制的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (4): 429–433. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210818-01209.
- [33] 吴嘉, 汪俊军. 循环外泌体微小 RNA: 动脉粥样硬化性心血管疾病新型标志物 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44 (7): 558–562. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20210401-00205.
- [34] 王梓含, 翟科蓉, 唐玉彬, 等. 外泌体在脓毒症及相关器官损伤中的作用研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2024, 31 (2): 251–256. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.02.025.
- [35] Azevedo LC, Janiszewski M, Pontieri V, et al. Platelet-derived exosomes from septic shock patients induce myocardial dysfunction [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (6): R120. DOI: 10.1186/cc6176.
- [36] Ye RZ, Lin QY, Xiao WK, et al. miR-150-5p in neutrophil-derived extracellular vesicles associated with sepsis-induced cardiomyopathy in septic patients [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9 (1): 19. DOI: 10.1038/s41420-023-01328-x.
- [37] Wang H, Bei YH, Huang PP, et al. Inhibition of miR-155 protects against LPS-induced cardiac dysfunction and apoptosis in mice [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016, 5 (10): e374. DOI: 10.1038/mtna.2016.80.
- [38] 陶金松, 郑若龙, 李健, 等. 脓毒症心肌病患者循环 miR-155 诊断价值的研究 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2018, 38 (11): 1545–1547. DOI: 10.7655/NYDXBNS20181112.
- [39] 王彪, 田丹丹, 董文星, 等. 基于外周血 miRNA 表达水平的脓毒症心肌病诊断模型价值分析 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42 (12): 1066–1070. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.12.009.
- [40] Wang Q, Liu K, Jin CM. Clinical value of microRNA-378a-3p in sepsis and its role in sepsis-induced inflammation and cardiac dysfunction [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1): 8496–8504. DOI: 10.1080/21655979.2021.1985339.
- [41] Wang H, Bei YH, Shen ST, et al. miR-21-3p controls sepsis-associated cardiac dysfunction via regulating SORBS2 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 94: 43–53. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.014.
- [42] 刘慧, 王惠, 史惊, 等. 循环血 miR-21-3p 作为脓毒症心肌病的标记物 [J]. *上海大学学报 (自然科学版)*, 2016, 22 (3): 366–370. DOI: 10.3969/j.issn.1007-2861.2016.03.019.
- [43] Wang XH, Huang W, Yang Y, et al. Loss of duplexmiR-223 (5p and 3p) aggravates myocardial depression and mortality in polymicrobial sepsis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842 (5): 701–711. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.01.012.
- [44] Zhang HJ, Caudle Y, Shaikh A, et al. Inhibition of microRNA-23b prevents polymicrobial sepsis-induced cardiac dysfunction by modulating TGIF1 and PTEN [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 869–878. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.092.
- [45] Zheng G, Pan ML, Jin WM, et al. MicroRNA-135a is up-regulated and aggravates myocardial depression in sepsis via regulating p38 MAPK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 6–12. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.01.029.
- [46] Charkofaki G, Wang YW, McAndrews M, et al. Update on the human and mouse lipocalin (LCN) gene family, including evidence the mouse Mup cluster is result of an "evolutionary bloom" [J]. *Hum Genomics*, 2019, 13 (1): 11. DOI: 10.1186/s40246-019-0191-9.
- [47] Yang HH, Wang XH, Li SR, et al. Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 244: 108385. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108385.
- [48] Liu WZ, Guo XY, Jin L, et al. Lipocalin-2 participates in sepsis-induced myocardial injury by mediating lipid accumulation and mitochondrial dysfunction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1009726. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1009726.
- [49] Wang L, Xie WJ, Li G, et al. Lipocalin 10 as a new prognostic biomarker in sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality: a pilot study [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 6616270. DOI: 10.1155/2021/6616270.
- [50] Wu F, Zhang YT, Teng F, et al. S100a8/a9 contributes to sepsis-induced cardiomyopathy by activating ERK1/2-Drp1-mediated mitochondrial fission and respiratory dysfunction [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109716. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109716.
- [51] Jakobsson G, Papareddy P, Andersson H, et al. Therapeutic S100A8/A9 blockade inhibits myocardial and systemic inflammation and mitigates sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Crit Care*, 2023, 27 (1): 374. DOI: 10.1186/s13054-023-04652-x.
- [52] Lu F, Hu F, Qiu BQ, et al. Identification of novel biomarkers in septic cardiomyopathy via integrated bioinformatics analysis and experimental validation [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 929293. DOI: 10.3389/fgene.2022.929293.
- [53] Jiang LH, Chen SY, Li SC, et al. Exploring biomarkers for diagnosing and predicting organ dysfunction in patients with perioperative sepsis: a preliminary investigation [J]. *Perioper Med (Lond)*, 2024, 13 (1): 81. DOI: 10.1186/s13741-024-00438-z.
- [54] Chen XS, Wang SH, Liu CY, et al. Losartan attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by regulating macrophage polarization via TLR4-mediated NF- $\kappa$ B and MAPK signaling [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 185: 106473. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106473.
- [55] 向仕钊, 李金, 杨梁. 脓毒症心肌病研究进展 [J]. *中华心力衰竭和心脏病杂志 (中英文)*, 2019, 3 (1): 59–61. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2019.01.016.
- [56] 王琳, 李筱妍, 张丽中, 等. 脓毒症心肌病患者生长分化因子 15 的表达及其对疾病的诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (2): 137–141. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230529-00404.

(收稿日期: 2024-11-12)

(责任编辑: 张耘菲)