

# 急诊成人脓毒症心肌损伤的临床特征及预测脓毒症休克和预后的效能分析

夏义琴,胡雯思,偶罗雪芳,周亚雄<sup>△</sup>

(四川大学华西医院急诊科,成都 610041)

**[摘要]** **目的** 分析脓毒症患者发生心肌损伤的主要临床特征,并探究影响脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率的独立危险因素及其预测 28 d 病死率和 28 d 脓毒症休克发生率的效能。**方法** 本研究采用回顾性队列研究,按照 Sepsis 3.0 诊断标准,连续纳入 2015 年 7 月至 2017 年 7 月该院急诊科收治的 548 例确诊脓毒症成人患者,并根据肌钙蛋白 T(cTnT)水平将患者分为心肌损伤组(cTnT>14 ng/mL)和非心肌损伤组(cTnT≤14 ng/mL),采用单因素分析及多因素二分类 logistic 回归分析明确脓毒症心肌损伤患者的主要临床特征。另根据患者 28 d 生存情况将脓毒症心肌损伤患者分为 28 d 生存组和死亡组两个亚组,采用单因素分析及多因素二分类 logistic 回归分析明确脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率的影响因素,并通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估各独立危险因素预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率及 28 d 脓毒症休克发生率的效能。**结果** 心肌损伤组纳入 351 例,28 d 内死亡 119 例,病死率为 33.9%;非心肌损伤组纳入 197 例,28 d 内死亡 30 例,病死率为 15.2%。多因素二分类 logistic 回归分析显示:年龄、肌红蛋白、D-二聚体、B 型尿钠肽水平升高是脓毒症心肌损伤的主要临床特征( $P<0.05$ )。脓毒症心肌损伤 28 d 生存组纳入 232 例,28 d 死亡组纳入 119 例。多因素二分类 logistic 回归分析显示:血清乳酸水平升高、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分增加、血清清蛋白水平降低均是脓毒症心肌损伤 28 d 病死率的独立危险因素,其预测 28 d 病死率的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.678、0.750、0.641,其中 SOFA 评分最佳临床截断值为 7.5 分,灵敏度为 68.9%,特异度为 71.6%,阳性预测值为 68.9%,阴性预测值为 71.6%,阳性似然比为 2.42,阴性似然比为 0.43。应用血清乳酸水平、SOFA 评分、血清清蛋白水平预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 脓毒症休克发生的 AUC 分别为 0.690、0.890、0.634,其中仍以 SOFA 评分的 AUC 较好,以 8.5 分为最佳临床截断值,灵敏度为 81.0%,特异度为 80.1%,阳性预测值为 81.0%,阴性预测值为 80.1%,阳性似然比为 4.10,阴性似然比为 0.24。**结论** 脓毒症心肌损伤患者病死率高于非心肌损伤患者,预测脓毒症心肌损伤 28 d 病死率的独立危险因素可用于预测脓毒症心肌损伤患者的脓毒症休克发生率。临床应早期识别这些临床特征并评估病情严重程度,积极干预,改善患者预后。

**[关键词]** 脓毒症;心肌损伤;休克;危险因素;预后评估**[中图分类号]** R459.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)20-3445-08

## Clinical features of myocardial injury in adults with sepsis in emergency department and their efficacy in predicting septic shock and prognosis

XIA Yiqin, HU Wensi, OULUO Xuefang, ZHOU Yaxiong<sup>△</sup>

(Department of Emergency, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the main clinical features of myocardial injury occurrence in the patients with sepsis, and to explore the independent risk factors affecting the 28 d mortality rate in the patients with septic myocardial injury, and its effectiveness in predicting the 28 d mortality rate and 28 d septic shock incidence rate. **Methods** This study adopted the retrospective cohort study. According to the sepsis diagnostic criteria 3.0, a total of 548 consecutive adult patients with sepsis admitted to the emergency department of this hospital from July 2015 to July 2017 were included and divided into the myocardial injury group [troponin T (cTnT)>14 ng/mL] and non-myocardial injury group (cTnT ≤ 14 ng/mL). The univariate analysis and multivariate binary logistic regression analysis were used to identify the main clinical features of myocardial injury

occurrence in sepsis. In addition, the patients with septic myocardial injury were divided into the survival group and death group according to their 28 d survival situation. The univariate analysis and multivariate binary logistic regression analysis were used to determine the influencing factors of 28 d mortality rate in the patients with septic myocardial injury. The efficiency of each independent risk factor in predicting the 28 d mortality rate and 28 d septic shock occurrence rate for the patients with septic myocardial injury was evaluated by drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** In the myocardial injury group, 351 cases were included, 119 cases died within 28 d, with a mortality rate of 33.9%; 197 cases were included in the non-myocardial injury group, 30 cases died within 28 d, with a mortality rate of 15.2%. The multivariate binary logistic regression analysis showed that the increase of age, myoglobin, D-dimer and B type brain natriuretic peptide levels were the main clinical features of myocardial injury in sepsis ( $P < 0.05$ ). There were 232 cases in the 28 d survival group and 119 cases in the 28 d death group. The multivariate binary logistic regression analysis showed that the increase of serum lactic acid level, sequential organ failure assessment (SOFA) score, and serum albumin level decrease were the independent risk factors for the 28 d mortality rate of septic myocardial injury. The areas under the ROC curve (AUCs) of the above indicators for predicting 28 d mortality rate were 0.678, 0.750 and 0.641, respectively, in which the best clinical cut-off value of SOFA score was 7.5 points, the sensitivity was 68.9%, the specificity was 71.6%, the positive predictive value was 68.9%, the negative predictive value was 71.6%, the positive likelihood ratio was 2.42, and the negative likelihood ratio was 0.43. AUC of serum lactic acid level, SOFA score and serum albumin level for predicting septic shock occurrence on 28 d in the patients with septic myocardial injury were 0.690, 0.890 and 0.634, respectively. Among them, the AUC value of SOFA score was still better, with 8.5 points as the best clinical cut-off value, the sensitivity was 81.0%, the specificity was 80.1%, the positive predictive value was 81.0%, the negative predictive value was 80.1%, the positive likelihood ratio was 4.10, and the negative likelihood ratio was 0.24. **Conclusion** The mortality rate of the patients with septic myocardial injury is significantly higher than that in the patients with non-myocardial injury. The independent risk factors for predicting the 28 d mortality rate of septic myocardial injury can be used to predict the incidence rate of septic shock in the patients with septic myocardial injury. These clinical features should be identified early, and the severity of disease should be evaluated to actively intervene for improving the prognosis of patients.

**[Key words]** sepsis; myocardial injury; shock; risk factor; prognostic evaluation

脓毒症是一种由机体对感染反应失调引起的威胁生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>,其发病率和病死率呈逐年上升趋势,脓毒症导致的住院患者其病死率高达30%~60%。Sepsis 3.0 抛开传统的全身性炎症反应综合征(SIRS)诊断标准,改以器官功能障碍为核心,以序贯器官衰竭评估(SOFA)定义器官功能障碍<sup>[2]</sup>。而心脏是脓毒症常见的损伤器官之一,研究显示约50%的脓毒症患者会出现不同程度的心肌损伤,严重者导致心功能障碍,进展至脓毒症心肌病,其死亡率高达80%<sup>[3]</sup>。目前,脓毒症心肌病尚无统一的诊断标准,临床中常采用传统的生物标志物如肌钙蛋白 T (cTnT)来识别心肌损伤。本研究通过收集脓毒症患者的一般资料及血液生化指标,分析脓毒症心肌损伤患者的主要临床特征,探索影响脓毒症 28 d 病死率的独立危险因素,以期为临床医师提供早期识别工具,及时干预,改善患者预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究采用回顾性队列研究,连续纳入 2015 年 7 月至 2017 年 7 月急诊科收治的 548 例确诊脓毒症的成人患者。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$  周岁;(2)符合 Sepsis 3.0 诊断标准,即感染或疑似感染+SOFA 评分 $\geq 2$  分。排除标准:(1)年龄 $< 18$  岁患者;(2)妊娠期妇女;(3)来院时心跳呼吸骤停需立即进行心肺复苏,或入院前发生过心搏骤停目前处于心搏骤停后综合征(PCAS)阶段的患者;(4)血液系统肿瘤、恶性肿瘤终末期患者;(5)本次入院不排除急性冠状动脉综合征患者;(6)入院前即存在慢性心、肺、肝、肾衰竭的患者(慢性心力衰竭:心脏器质性疾病且美国纽约心脏病协会心功能分级为 IV 级;慢性呼吸衰竭:长期使用家庭鼻导管/面罩氧疗、无创正压通气;肝功能 Child 分级为 C 级;确诊慢性肾衰竭);(7)多发伤合并脓毒血症患者;(8)既往 24 h 内存在未控制的出血,需输血支持的患者。本研究涉及伦理部分已申请免除患者知情同意,但需严格保守患者个人信息,并通过四川大学华西医院伦理委员会审核。

### 1.2 方法

采集患者的一般资料(性别、年龄等)及入院时门诊测量的首次生命体征,记录入院 24 h 内的 cTnT、血常规、肝肾功能、凝血常规等相关指标,并计算入院时的快速序贯器官衰竭评估(qSOFA)评分,24 h 内的最差 SOFA 评分。由于肌钙蛋白是心肌的结构蛋白,诊断心肌损伤或坏死具有非常高的灵敏度和特异度<sup>[4-7]</sup>,通过查阅文献,本研究根据 cTnT 水平将脓毒症患者分为心肌损伤组(cTnT>14 ng/mL)和非心肌损伤组(cTnT≤14 ng/mL);根据患者 28 d 生存与否将心肌损伤组患者分为 28 d 生存组和 28 d 死亡组两个亚组。分析脓毒症发生心肌损伤的主要临床特征及脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率的独立危险因素,并评估其预测 28 d 病死率及 28 d 脓毒症休克发生率的效能。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料采用中位数及其四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,两组间比较采用秩和检验。计数资料采用频数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素二分类 logistic 回归分析筛选脓毒症发生心肌损伤和脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率的独立危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC),以约登

指数最大值寻找最佳临床分界点,计算灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)、阳性似然比(+LR)和阴性似然比(-LR)。本研究报告采用双侧 *P* 值,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 心肌损伤组和非心肌损伤组一般资料比较

本研究共纳入 548 例脓毒症患者,男 354 例(64.6%),女 194 例(35.4%)。根据 cTnT 水平将脓毒症患者分为两组:心肌损伤组纳入 351 例,平均年龄(63.45±16.55)岁,28 d 内死亡 119 例,病死率为 33.9%;非心肌损伤组纳入 197 例;平均年龄(54.40±17.14)岁,28 d 内死亡 30 例,病死率为 15.2%。两组患者年龄、血清乳酸、血小板计数、血清清蛋白、尿素氮、血肌酐、D-二聚体、降钙素原、肌红蛋白、B 型尿钠肽水平及 qSOFA 评分比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 脓毒症患者心肌损伤的多因素 logistic 回归分析

根据单因素分析结果,将反映脓毒症心肌损伤的 11 个指标:年龄、血清乳酸、血小板计数、血清清蛋白、尿素氮、血肌酐、D-二聚体、降钙素原、肌红蛋白、B 型尿钠肽、qSOFA 评分纳入多因素二分类 logistic 回归分析,结果显示:年龄、肌红蛋白、B 型尿钠肽、D-二聚体水平升高是脓毒症心肌损伤的主要临床特征,见表 2。

表 1 心肌损伤组和非心肌损伤组患者一般资料比较

项目	心肌损伤组( <i>n</i> =351)	非心肌损伤组( <i>n</i> =197)	<i>t</i> / <i>Z</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
人口学特征				
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i> )	229/122	125/72	-0.420	0.675
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	63.45±16.55	54.40±17.14	6.065	<0.001
生命体征				
体温( $\bar{x} \pm s$ , °C)	37.10±1.49	37.34±1.07	-1.991	0.057
心率( $\bar{x} \pm s$ , 次/分钟)	111.77±21.45	108.80±21.24	1.563	0.119
呼吸( $\bar{x} \pm s$ , 次/分钟)	24.32±5.15	24.62±6.84	-0.586	0.558
收缩压( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	121.85±28.20	121.18±23.74	0.281	0.778
外周氧饱和度( $\bar{x} \pm s$ , %)	92.12±9.28	93.30±6.68	-1.724	0.085
实验室结果				
血清乳酸( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.38±2.20	1.84±1.43	3.426	0.001
白细胞计数( $\bar{x} \pm s$ , ×10 <sup>9</sup> /L)	13.21±8.94	12.54±8.88	0.842	0.400
血小板计数( $\bar{x} \pm s$ , ×10 <sup>9</sup> /L)	161.10±113.94	187.17±112.17	-2.584	0.010
总胆红素 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , μmol/L]	13.6(8.2, 24.0)	12.1(8.1, 19.6)	1.729	0.084
血清清蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	31.33±6.94	33.14±6.55	-2.988	0.003
尿素氮( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	12.99±10.55	6.78±5.30	9.156	<0.001
血肌酐 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , μmol/L]	109(71, 208)	68(55, 83)	7.899	<0.001
D-二聚体 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mg/L]	4.21(1.68, 11.00)	2.39(0.98, 6.78)	4.266	<0.001

续表 1 心肌损伤组和非心肌损伤组患者一般资料比较

项目	心肌损伤组( $n=351$ )	非心肌损伤组( $n=197$ )	$t/Z/\chi^2$	$P$
降钙素原 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$	1.85(0.50, 12.24)	8.00(5.30, 10.70)	4.813	<0.001
肌红蛋白 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$	115.10(54.58, 385.88)	30.95(21.00, 67.24)	8.887	<0.001
肌酸激酶同工酶 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$	4.70(2.11, 33.00)	1.74(1.00, 13.00)	1.511	0.131
B 型尿钠肽 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/dL}]$	2 222.0(544.5, 7 067.0)	332.0(79.0, 937.0)	10.396	<0.001
评分系统				
qSOFA 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	1.19 $\pm$ 0.82	1.04 $\pm$ 0.75	2.204	0.028

表 2 脓毒症心肌损伤的多因素二分类 logistic 回归分析

项目	$\beta$	SE	Wals	$P$	OR(95%CI)
年龄	0.033	0.007	22.668	<0.001	1.033(1.020, 1.048)
血小板计数	-0.001	0.001	2.133	0.144	0.999(0.997, 1.000)
肌红蛋白	0.004	0.001	11.976	0.001	1.004(1.002, 1.006)
B 型尿钠肽	0.000	0.000	27.237	<0.001	1.002(1.001, 1.003)
降钙素原	0.000	0.007	0.001	0.973	1.000(0.987, 1.014)
血清乳酸	0.081	0.078	1.082	0.298	1.084(0.931, 1.262)
血清清蛋白	-0.003	0.018	0.035	0.851	0.997(0.961, 1.033)
尿素氮	0.017	0.029	0.346	0.556	1.017(0.961, 1.078)
血肌酐	0.001	0.002	0.528	0.468	1.001(0.998, 1.005)
D-二聚体	0.035	0.017	4.542	0.033	1.036(1.003, 1.070)
qSOFA 评分	-0.024	0.157	0.023	0.878	0.976(0.718, 1.328)

### 2.3 脓毒症心肌损伤患者 28 d 生存组与死亡组的一般资料比较

根据脓毒症心肌损伤患者 28 d 生存情况,将 351 例脓毒症心肌损伤患者分为两个亚组,28 d 生存组纳入 232 例,28 d 死亡组纳入 119 例。两组患者的呼吸频率、血清乳酸、血清清蛋白、肌红蛋白水平、qSOFA 评分、MEDS 评分、SOFA 评分、急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率多因素 logistic 回归分析

根据单因素分析结果,将影响脓毒症心肌损伤 28 天病死率的 8 个指标:呼吸频率、血清乳酸、血清清蛋白、肌红蛋白、qSOFA 评分、MEDS 评分、SOFA 评分、APACHE II 评分纳入多因素二分类 logistic 回归分析,结果显示:血清清蛋白水平降低、血清乳酸水平升高、SOFA 评分增加均是脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率的独立危险因素,见表 4。

表 3 脓毒症心肌损伤患者 28 d 生存组与死亡组的一般资料比较

项目	28 d 生存组( $n=232$ )	28 d 死亡组( $n=119$ )	$t/Z/\chi^2$	$P$
人口学特征				
性别(男/女, $n/n$ )	150/82	79/40	-0.322	0.748
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	63.62 $\pm$ 16.96	63.12 $\pm$ 15.79	-0.267	0.790
生命体征				
体温( $\bar{x} \pm s$ , $^{\circ}\text{C}$ )	37.19 $\pm$ 1.00	36.92 $\pm$ 2.13	-1.606	0.109
心率( $\bar{x} \pm s$ , 次/分钟)	111.08 $\pm$ 21.85	113.13 $\pm$ 20.67	0.850	0.396
呼吸频率( $\bar{x} \pm s$ , 次/分钟)	23.82 $\pm$ 4.98	25.28 $\pm$ 5.35	2.467	0.014
收缩压( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	122.92 $\pm$ 27.94	119.75 $\pm$ 28.69	-0.998	0.319
外周氧饱和度( $\bar{x} \pm s$ , %)	92.64 $\pm$ 9.04	91.10 $\pm$ 9.69	-1.475	0.141
实验室结果				
血清乳酸( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.95 $\pm$ 1.71	3.20 $\pm$ 2.76	4.536	<0.001

续表 3 脓毒症心肌损伤患者 28 d 生存组与死亡组的一般资料比较

项目	28 d 生存组(n=232)	28 d 死亡组(n=119)	t/Z/ $\chi^2$	P
白细胞计数( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	13.24 ± 8.26	13.14 ± 10.18	-0.094	0.925
血小板计数( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	167.99 ± 117.93	147.67 ± 104.93	-1.585	0.114
总胆红素[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $\mu\text{mol/L}$ ]	13.65(8.20, 23.92)	13.50(8.050, 25.80)	0.420	0.675
血清清蛋白( $\bar{x} \pm s, \text{g/L}$ )	32.42 ± 7.14	29.22 ± 6.03	-4.166	<0.001
尿素氮( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	12.24 ± 9.86	14.44 ± 11.70	1.847	0.066
血肌酐[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $\mu\text{mol/L}$ ]	101.50(68.75, 175.50)	132.00(79.00, 225.00)	0.064	0.949
D-二聚体[M( $P_{25}, P_{75}$ ), mg/L]	4.32(1.51, 9.85)	4.16(1.92, 13.02)	1.457	0.147
降钙素原[M( $P_{25}, P_{75}$ ), ng/mL]	1.34(0.29, 9.64)	2.58(1.19, 12.35)	1.546	0.124
肌红蛋白[M( $P_{25}, P_{75}$ ), ng/mL]	89.79(46.43, 246.25)	295.10(92.70, 867.05)	4.786	<0.001
肌酸激酶同工酶[M( $P_{25}, P_{75}$ ), ng/mL]	4.40(2.01, 34.82)	5.43(2.40, 28.07)	1.352	0.179
B 型尿钠肽[M( $P_{25}, P_{75}$ ), ng/dL]	2 006.5(482.8, 7 324.3)	2 538.0(725.0, 6 354.5)	0.779	0.436
评分系统				
qSOFA 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	1.04 ± 0.77	1.47 ± 0.84	4.630	<0.001
MEDS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	8.31 ± 3.43	9.86 ± 3.63	3.911	<0.001
SOFA 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	6.31 ± 3.61	10.24 ± 4.85	7.789	<0.001
APACHE II 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	18.13 ± 6.15	21.66 ± 7.39	4.483	<0.001

表 4 脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率多因素二分类 logistic 回归分析

项目	$\beta$	SE	Wals	P	OR(95%CI)
呼吸频率	0.028	0.026	1.216	0.270	1.029(0.978, 1.082)
血清清蛋白	-0.051	0.022	5.514	0.019	0.951(0.911, 0.992)
肌红蛋白	0.000	0.000	2.351	0.125	1.000(1.000, 1.001)
血清乳酸	0.150	0.064	5.473	0.019	1.162(1.025, 1.317)
qSOFA 评分	-0.031	0.197	0.024	0.626	1.020(0.943, 1.102)
MEDS 评分	0.019	0.040	0.237	0.626	1.020(0.943, 1.102)
SOFA 评分	0.142	0.039	12.934	<0.001	1.152(1.067, 1.245)
APACHE II 评分	0.017	0.023	0.588	0.443	1.017(0.974, 1.063)

2.5 各独立危险因素预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率的 ROC 曲线分析

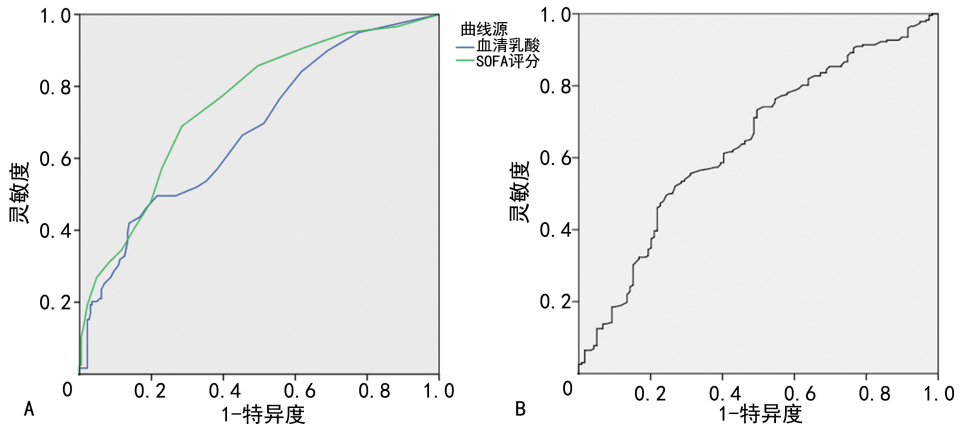
通过绘制 ROC 曲线,分别得出血清乳酸、SOFA 评分、血清清蛋白预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率的 AUC 分别为 0.678、0.750、0.641。其中以 SOFA 评分的 AUC 较好,以 7.5 分为最佳临床截断值,其预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率的灵敏度为 68.9%,特异度为 71.6%,PPV 为 68.9%,NPV 为 71.6%,+LR 为 2.42,-LR 为 0.43,见表 5、图 1。

2.6 各独立危险因素预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 脓毒症休克发生率的 ROC 曲线分析

通过绘制 ROC 曲线,分别得出血清乳酸、SOFA 评分、血清清蛋白预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 脓毒症休克发生率的 AUC 分别为 0.690、0.890、0.634。其中以 SOFA 的 AUC 较高,以 8.5 分为最佳临床截断值,评估脓毒症心肌损伤患者 28 d 脓毒症休克发生率的灵敏度为 81.0%,特异度为 80.1%,PPV 为 81.0%,NPV 为 80.1%,+LR 为 4.10,-LR 为 0.24,见表 6、图 2。

表 5 各独立危险因素预测脓毒症心肌损伤 28 d 病死率的 ROC 曲线分析

变量	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	+LR	-LR
血清乳酸	0.678	2.55 mmol/L	42.0	86.2	42.0	86.0	2.98	0.67
SOFA 评分	0.750	7.5 分	68.9	71.6	68.9	71.6	2.42	0.43
血清清蛋白	0.641	32.15 g/L	52.2	73.1	58.2	77.6	2.60	0.54

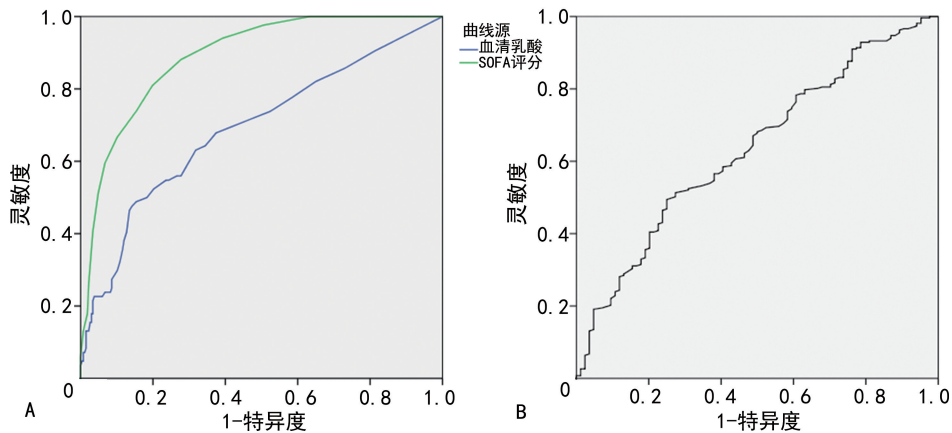


A:血清乳酸、SOFA 评分; B:血清清蛋白。

图 1 各独立危险因素预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率的 ROC 曲线比较

表 6 各独立危险因素预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 脓毒症休克发生率的 ROC 曲线分析

变量	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	+LR	-LR
血清乳酸	0.690	2.55 mmol/L	48.8	84.6	48.8	84.6	3.18	0.60
SOFA 评分	0.890	8.5 分	81.0	80.1	81.0	80.1	4.10	0.24
血清清蛋白	0.634	32.15 g/L	49.4	75.0	67.7	86.5	5.03	0.37



A:血清乳酸、SOFA 评分; B:血清清蛋白。

图 2 各独立危险因素预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 脓毒症休克发生率的 ROC 曲线比较

### 3 讨 论

脓毒症是指机体对感染反应失调导致的器官功能障碍。当机体感染微生物时,感染刺激物通常会诱导单核-巨噬细胞和其他细胞释放局部或全身炎症介质,通过炎症的“级联瀑布”效应,体内炎症反应强烈,导致多器官功能损伤甚至衰竭。其心脏的损伤最为致命,本研究显示,脓毒症心肌损伤患者的 28 d 病死率(33.9%)高于脓毒症非心肌损伤患者(15.2%),与 CHARPENTIER 等<sup>[8]</sup>的研究结论一致。由于心脏富含线粒体,是心肌细胞能量及活性氧产生的主要场所,在脂多糖(LPS)诱导的脓毒症心肌病模型中,研究表明 LPS 介导的动力相关蛋白 1(Drp1)相关线粒体裂变通过 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/大肿瘤抑制激酶 2(LATS2)途径激活参与线粒体的损伤,线粒体过度应激导致心肌细胞凋亡,从而影响心肌细胞收

缩,降低心脏功能<sup>[9-10]</sup>。另有研究表明,患有脓毒症的动物,其心脏中线粒体呼吸链复合物 I 和 II 的活性降低<sup>[11-12]</sup>,影响心肌细胞功能。线粒体功能障碍的程度与脓毒症引起的心脏功能障碍及预后密切相关<sup>[13-15]</sup>。此外,诸多心肌抑制因素已被确定,如病原体相关分子模式、内源性损伤相关分子模式、细胞内钙离子运动异常、心肌细胞凋亡和自主神经失调等与脓毒症心肌损伤的发生密切相关<sup>[16-17]</sup>。

肌红蛋白只存在于心肌和骨骼肌内,是心肌损伤较为可靠的指标,但其特异性较差。脑钠肽(BNP)主要由心室肌细胞合成和分泌,心室负荷和室壁张力改变是刺激 BNP 分泌的主要条件。BNP 在脓毒症中也具有预后价值<sup>[8,18]</sup>,且与脓毒症休克的发生及病死率高度相关<sup>[16]</sup>。本研究显示,D-二聚体升高为脓毒症心肌损伤的主要特征之一。由于促炎状态和高凝状态

相互作用,会发生脓毒症相关的器官功能障碍。有研究显示,脓症患者巨噬细胞、内皮细胞和单核细胞持续升高,这些细胞均可释放高迁移率族蛋白-1(HMGB-1)到机体循环中引起全身炎症,并导致血栓形成<sup>[19]</sup>。此外,由于高龄患者心脏储备功能下降,更容易出现脓毒症心肌损伤,需高度关注此类患者。

本研究发现,血清乳酸、血清清蛋白、SOFA 评分为脓毒症心肌损伤 28 d 病死率的独立危险因素。微循环障碍在脓毒症中起关键作用<sup>[20]</sup>,组织缺血缺氧,无氧代谢产生的代谢物为乳酸,临床上常将乳酸作为微循环障碍的标志物。大量研究发现,脓症患者入院时高乳酸血症与较高的死亡率相关<sup>[21-24]</sup>。有研究者等采用<sup>125</sup>I 标记人体清蛋白发现,感染组标记的清蛋白从血管内转运至血管外的分布速率明显加快,其分解速率也显著增加<sup>[25]</sup>;此外,大量研究表明,低蛋白血症可增加脓毒症患者的死亡风险<sup>[26-28]</sup>。SOFA 评分可以客观、动态评价 1 个或多个器官功能障碍的发生、发展,目前已广泛用于脓毒症预后评价。在本研究中,SOFA 评分预测脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率及脓毒症休克发生率仍显示出较好的预测效能,推荐在重症监护室中常规使用 SOFA 评分来评估脓毒症心肌损伤患者的病情变化。

本研究尚存在不足之处,目前对于脓毒症心肌损伤尚无统一诊断标准,对其预后判断也无特异性指标,需要进一步的研究来统一诊断标准;其次,部分研究通过超声心动图提供诊断和预后判断的参考依据,本研究仅采用 cTnT 识别心肌损伤,尚缺乏多维度的诊断和评价资料。

综上所述,脓毒症心肌损伤患者较非心肌损伤患者具有更高的病死率,高龄、肌红蛋白、B 型尿钠肽、D-二聚体水平升高是脓毒症心肌损伤患者的主要临床特征。血清乳酸水平升高、血清清蛋白水平降低、SOFA 评分增加是脓毒症心肌损伤患者 28 d 病死率的独立危险因素,且能预测脓毒症休克的发生率。其中 SOFA 评分具有较好的预测效能,针对此类患者,临床应常规计算 SOFA 评分动态评估病情的严重程度及预后。

## 参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [2] VINCENT J L, MORENO R, TAKALA J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7):707-710.
- [3] FLIERL M A, RITTIRSCH D, HUBER-LANG M S, et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis[J]. *Mol Med*, 2008, 14(5/6):327-336.
- [4] MARTIN L, DERWALL M, AL Z S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Chest*, 2019, 155(2):427-437.
- [5] ROMERO-BERMEJO F J, RUIZ-BAILEN M, GUERRERO-DE-MIER M, et al. Echocardiographic hemodynamic monitoring in the critically ill patient[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2011, 7(3):146-156.
- [6] MASSON S, CAIRONI P, FANIZZA C, et al. Sequential N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high sensitivity cardiac troponin measurements during albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2015, 44(4):707-716.
- [7] BESSIÈRE F, KHENIFER S, DUBOURG J, et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(7):1181-1189.
- [8] CHARPENTIER J, LUYT C E, FULLA Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(3):660-665.
- [9] TAN Y, OUYANG H, XIAO X, et al. Irisin ameliorates septic cardiomyopathy via inhibiting DRP1-related mitochondrial fission and normalizing the JNK-LATS2 signaling pathway[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2019, 24(3):595-608.
- [10] SHANG X, LI J, YU R G, et al. Sepsis-related myocardial injury is associated with Mst1 up-regulation, mitochondrial dysfunction and the Drp1/F-actin signaling pathway[J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(2):91-103.
- [11] TRUMBECKAITE S, OPALKA J R, NEUHOF C, et al. Different sensitivity of rabbit heart and skeletal muscle to endotoxin-induced impairment of mitochondrial function[J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268(5):1422-1429.
- [12] GELLERICH F N, TRUMBECKAITE S, HER-

- TEL K, et al. Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons; diminished activities of Complex I and Complex II of the mitochondrial respiratory chain[J]. *Shock*, 1999, 11(5):336-341.
- [13] BREALEY D, BRAND M, HARGREAVES I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock[J]. *Lancet*, 2002, 360(9328):219-223.
- [14] SULIMAN H B, WELTY-WOLF K E, CARRAWAY M, et al. Lipopolysaccharide induces oxidative cardiac mitochondrial damage and biogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64(2):279-288.
- [15] LEVY R J, VIJAYASARATHY C, RAJ N R, et al. Competitive and noncompetitive inhibition of myocardial cytochrome C oxidase in sepsis[J]. *Shock*, 2004, 21(2):110-114.
- [16] EHRMAN R R, SULLIVAN A N, FAVOT M J, 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.
- [17] LV X, WANG H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Mil Med Res*, 2016, 3:30.
- [18] ORDE S R, PULIDO J N, MASAKI M, et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function[J]. *Crit Care*, 2014, 18(4):R149.
- [19] SUNDEN-CULLBERG J, NORRBY-TEGLUND A, TREUTIGER C J. The role of high mobility group box-1 protein in severe sepsis [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, 19(3):231-236.
- [20] GONZALEZ-GAY M A, GONZALEZ-JUANAT EY C, LOPEZ-DIAZ M J, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 57(1):125-132.
- [21] BAL L, THIERRY S, BROCAS E, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro BNP for heart failure diagnosis in shock or acute respiratory distress[J]. *Acute Anaesthesiol Scand*, 2006, 50:334-340.
- [22] DHAR S, PRESSMAN G S, SUBRAMANIAN S, et al. Natriuretic peptides and heart failure in the patient with chronic kidney disease: a review of current evidence[J]. *Postgrad Med J*, 2009, 85(14):299-302.
- [23] PARKER M M, MCCARTHY K E, OGNIBENE F P, 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.
- [24] TOMARU K K, ARAI M, YOKOYAMA T, et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(6):649-659.
- [25] ZHANG X H, DONG Y, CHEN Y D, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide level is a significant prognostic factor in patients with severe sepsis among Southwest Chinese population [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(4):517-521.
- [26] JU M J, ZHU D M, TU G W, et al. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in combination with the sequential organ failure assessment score in sepsis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(11):1893-1898.
- [27] SEMERARO N, AMMOLLO C T, SEMERARO F, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2010, 2(3):e2010024.
- [28] FAUST S N, LEVIN M, HARRISON O B, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(6):408-416.