

脓毒症心肌病诊断方法的研究新进展

潘志威, 杨连成, 杨立新*

新疆医科大学附属肿瘤医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月10日; 发布日期: 2023年8月17日

摘要

脓毒症的概念近年来有了新的进展, 脓毒症是由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 是重症监护病房中死亡的主要原因。脓毒症引起的心功能障碍, 通常被称为脓毒症所致的心肌病, 是一种常见的疾病, 长期以来一直是人们感兴趣的主题。但脓毒症心肌病的定义目前尚未明确, 故对于脓毒症心肌病的诊断有着很大的挑战。随着诊断技术的进步, 提高了检测心肌异常的敏感性。本文通过回顾既往文献, 总结了脓毒症心肌病诊断的方法, 为临床应用提供参考。

关键词

脓毒症, 脓毒症心肌病, 诊断

New Progress in Research on Diagnostic Methods for Sepsis Cardiomyopathy

Zhiwei Pan, Liancheng Yang, Lixin Yang*

Department of Intensive Care Medicine, Cancer Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jul. 18th, 2023; accepted: Aug. 10th, 2023; published: Aug. 17th, 2023

Abstract

The concept of sepsis has made new progress in recent years. Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the host's maladjusted response to infection, and is the main cause of death in ICU. The cardiac dysfunction caused by sepsis, usually referred to as cardiomyopathy caused by sepsis, is a common disease and has long been a subject of interest. However, the definition of sepsis cardiomyopathy has not yet been clarified, so there is a great challenge for the diagnosis of sepsis cardiomyopathy. With the development of diagnostic techniques, the sensitivity of detect-

*通讯作者。

ing myocardial abnormalities has been improved. This article reviewed the previous literature, summarized the diagnosis methods of sepsis cardiomyopathy, and provided reference for clinical application.

Keywords

Sepsis, Sepsis Cardiomyopathy, Diagnosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症是一种威胁生命的器官功能障碍，是由宿主对感染的反应失调所引起的。脓毒性休克属于脓毒症比较严重的一个阶段，其潜在的循环障碍、细胞功能障碍和代谢异常严重到足以显著增加死亡风险 [1]。有学者对 1979 至 2015 年 27 个发达国家的成人脓毒症发病率及病死率相关研究进行了荟萃分析，结果显示，脓毒症发病率为年 288/10 万，而近 10 年间脓毒症发病率为年 437/10 万，病死率为 17%；严重脓毒症发病率为年 270/10 万，病死率为 26% [2]。我国脓毒症发病率研究绝大多数来自重症监护病房(ICU)住院患者，2020 年，一项针对全国 44 家医院 ICU 的研究报告显示，ICU 脓毒症的发病率为 20.6% [3]。脓毒症心肌病通常是在脓毒症时心脏功能出现急性变化时诊断的[4]。目前，还没有脓毒症心肌病统一的定义。而脓毒症是重症医学科常见的危重症之一，常伴有心肌损伤的发生，可引起严重的心律失常、心功能不全、心源性休克等并发症。脓毒症心肌病主要表现为脓毒症患者出现心肌功能障碍：① 正常充盈压力或低充盈压力下的左心室扩张；② 左心室收缩能力降低；③ 左心室(收缩或舒张期)功能障碍伴液体刺激反应降低的右室功能障碍[5] [6]。心肌病意味着一个器官的衰竭，严重的器官衰竭与更高的发病率和死亡率相关[7]。尽管脓毒症心肌病的定义尚不确定，但脓毒症引起的心肌病是常见的，并可能对组织血流灌注产生有害影响[8]。因此，早发现早治疗可以更好地改善脓毒症心肌病患者的预后。本文就脓毒症心肌病的诊断方法予以综述。

2. 多普勒超声心动图

2.1. 左心室收缩功能

一些早期评估左心室收缩功能异常的研究使用放射性核素显像来评估左心室收缩功能，但现在常规使用超声心动图来评估这一参数[8]。随着时代的进步，超声在这一领域已经取得了进展。但是应用该项技术监测或诊断脓毒症心肌病目前依旧存在较大的挑战[9]。比如，超声心动图的参数反映了液体复苏、血管暴露(前负荷)和血管麻痹、对血管活性药物的反应(即后负荷)的程度[10]。对于传统上被认为是脓毒症心肌病标志的左心室射血分数尤其如此，并且在这些患者中，仅在脓毒症期间发现低 LVEF (<50%)并不具有预测价值[11]。一些综述和荟萃分析概述了被研究的人群和使用的测量方法，在这些研究中，定义异常 EF 的阈值一般在 40% 到 50% 之间[4] [12] [13]。虽然 LVEF 具有相当容易并且无创评估的优点，但 LVEF 在很大程度上取决于负荷条件，所以该参数可能不是 LV 性能的最佳指标。随着技术的发展和技术应用的认识，目前多普勒组织成像(Tissue Doppler Imaging, TDI)和斑点追踪超声心动图(Speckle Tracking Echocardiography, STE)作为部分后负荷非依赖性检测手段，具有较好的应用前景[9]。测定左心室收缩功

能异常，整体纵向应变(GLS)表现得要比二尖瓣环的收缩峰值速度要好得多。GLS 是一种半自动算法，在心动周期中跟踪选定的心肌区域(更确切地说，是收缩时心肌纵向长度变化最大与舒张期原始长度之比。GLS 已在许多情况下使用，虽然关于截断值仍然存在不确定性，但是 GLS 是比 EF 更敏感的 LV 性能指标。在严重脓毒症和脓毒性休克患者中，GLS 可以在 LVEF 下降之前检测到左心室收缩功能的损害，并且 GLS 值越差，死亡率越高[14]。展望未来，如果将后负荷和心功能结合起来可能会优化超声心动图的这种评估。一种与后负荷相关的心脏性能计算测量的心输出量与在给定后负荷下预期正常心输出量的基础上预测的心输出量之间的比率；它与脓毒症的严重程度相关，与后负荷相关的异常心脏功能与脓毒症患者较高的死亡率相关[13]。然而，由于后负荷(全身血管阻力)的计算包含了心输出量，这种测量可能容易出现数学耦合的测量误差[15]。

2.2. 左心室舒张功能

脓毒性心肌病的概念最初是基于左室功能异常，但合并舒张功能不全患者的风险比尚未确定。脓毒症患者可表现为左室舒张功能异常，预后较差的患者通常会出现更为严重的舒张期功能障碍。特别是，舒张期早期二尖瓣环 TDI 的速度(e')被认为相对独立于前负荷，以及与经二尖瓣流入速度峰值(e)的比值与死亡率密切相关。在一种复苏感染性休克的小鼠模型中，与未扩张的 EF 降低或未扩张的正常 EF 相比，对 EF 降低作出反应的脑室扩张与改善预后相关[16] [17]。因此，在左心室收缩功能障碍的情况下，心室扩张保留了每搏输出量，可能是出现了一种代偿性、适应性机制。相反，脓毒症引起的左心功能不全所致的这种扩张适应性机制，如果其失败可能导致每搏量减少，从而表现的重点则是在脓毒症时患者心肌的舒张期上[18]。目前，对脓毒症的舒张期表现的研究的解释一直是具有挑战性的，但是用于评估左室舒张功能的参数已经被开发出来，并在心力衰竭患者中得到验证，这些参数与临床充血和劳力性呼吸困难的症状相关[8]。而在脓毒症心肌病患者中的这些参数，还需要进一步研究予以证明。

2.3. 右心室功能障碍

影响左室收缩力的机制也可能影响右室收缩力。目前，在脓毒症患者中关于右心室功能障碍的报道越来越多，其可导致多种疾病的发病率和死亡率，包括心力衰竭和肺动脉高压[19]。它可以定义为：右室面积变化分数(FAC)小于 35% 或三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)小于 16 毫米[20] [21]。三尖瓣环形平面收缩偏移(TAPSE)是最简单、最可重复性的右心室功能测量方法[22]。右心室功能障碍常见于严重脓毒症或脓毒症休克。其患病率在入院时为 40%~60%，但在入组时间达到 72 小时后显著增加。右心室功能障碍与 ICU 住院时间延长有关，并与早期和长期死亡风险较高独立相关[21]。然而，相互矛盾的结果目前依然存在，心室紧密相互依赖的复杂几何结构引发了许多问题。与非脓毒症 ICU 对照组相比，脓毒症 ICU 患者的 TAPSE 降低与危重症死亡率增加相关[23]。导致右心室功能障碍的因素包括左室功能障碍、缺氧、高碳酸血症、呼气末正压高机械通气、肺不张和液体过负荷[24]。

3. 生物标记物

血浆肌钙蛋白水平目前来说是急性冠脉综合征所致心肌损伤的公认标志[25]，脓毒症患者血浆肌钙蛋白 I 和肌钙蛋白 T 水平升高，而且与脓毒症患者左心室收缩功能障碍和心肌损伤有关，与脓毒症的死亡率也相关[8]。但是，在脓毒症中，当考虑到疾病的严重程度时，这种相关性判断起来也存在较大的困难。发生脓毒症时，肌钙蛋白释放的机制目前尚未完全阐明，但可能与炎症、心肌壁应激、药物毒性和肾功能障碍有关[26]。因此，血浆肌钙蛋白水平的升高可能是疾病严重程度的生物标志物。然而，在危重患者中测量血浆肌钙蛋白值的有用性是有限的，因为缺乏特异性和合并症的存在，如肾衰竭，可以增加血浆

肌钙蛋白水平[9]。

B型利钠肽(BNP)和N-末端前体BNP(NT-proBNP)主要来源于心肌细胞，心房肌也可少量分泌。正常情况下，心室肌细胞储存着大量的B型利钠肽原前体，当心室肌细胞受到牵拉等张力时，B型利钠肽原前体随之被大量释放，最终分解为BNP和NT-proBNP。由于脓毒症患者血流动力学不稳定，血浆BNP和NT-proBNP水平被认为是液体负荷状态的替代标志物和心肌抑制的早期指标[27]。并且，可能与促炎细胞因子过度分泌[28][29]，心室收缩和/或舒张功能障碍[30]，肾功能衰竭导致的脑钠肽清除障碍，过度容量复苏[31]、高PEEP等情况相关。脓毒症期间BNP水平的升高也可能是由于不同的条件，包括肺部受累(如感染源、ARDS、机械通气)、预先存在的心功能障碍和肾损害。BNP也不能预测对液体挑战的反应，不能作为严重脓毒症/脓毒症休克时容量状态的可靠生物标志物[4]。即使是在死亡率方面，在荟萃分析中，BNP的增加也与较高的风险相关，但在各研究中存在很大的异质性。对于急性失代偿性心力衰竭，连续测量BNP可能会改善这些生物标志物的表现，并阐明预后价值是否与心功能障碍或败血症严重程度特异性相关[32]。

脓毒症引起的心肌功能障碍通常被定义为一种功能性现象，而不是一种生化现象。虽然为定义脓毒症心肌病而将生物标志物值添加到生理参数中，似乎这加强了病理生理联系，但观察到它们的释放，其实通常与疾病严重程度相关，这样子的相关性，便可能会引起混淆。加深了脓毒症诱导的心肌功能障碍本身是致病还是仅仅反映了潜在疾病过程的严重程度的不确定性[11]。

因此，上述心肌标志物与心功能相关程度较低，更多地与疾病严重程度相关[27]。

4. 心功能

与后负荷相关的心功能(ACP)是一个相对来说较老的概念，其首次引入是在2011年，将其定义为[33]： $ACP(\%) = \text{心输出量}/\text{心输出量预测值} \times 100\%$ 。根据这个定义，相反，心输出量预测值(CO)可以作为全身血管阻力(SVR)的函数来计算： $\text{心输出量} = \beta_0 \times SVR^{\beta_1}$ ($\beta_0 = 394.07$, $\beta_1 = -0.64$)。ACP在目前的初步研究中，被认为是脓毒症和脓毒性休克的有效的预后判指标，并且ACP值低于80%与脓毒症患者更高的死亡风险相关[9]。有研究表明，约50%的脓毒性休克患者至少患有脓毒性心肌病[34][35]。不过，上述研究的样本量有限，还需要在更大规模的研究中进行验证。但是，这种机械计算型的方法可能会给我们提升诊断的效率，值得进一步研究。

5. 结论

综上所述，随着世界医疗水平的进步，目前对脓毒症心肌病的诊断能力越来越强。自2001年以来，“早期目标导向治疗”仍然是目前的方法。对于脓毒症，感染控制和血流动力学参数优化也被认为是脓毒症心肌病的标准治疗方法。即使是脓毒症后长期完全恢复的假设也需要修正。长期结果需要添加到研究方案中，这需要足够的基础设施来监测严重脓毒症、脓毒性休克后的心血管健康状况。总的来说，这些尚未解决的问题迄今为止限制了任何治疗的意义和诊断的方法。所以说，脓毒症心肌病在重症医学科医生中的掌握情况仍需提高，其相关的知识培训仍需加强。并且，目前关于脓毒症心肌病仍然没有全球的统一诊断标准及定义，所以限制了对其的进一步研究。脓毒症心肌病的定义是否还可以继续延伸到单纯舒张功能不全的患者呢？舒张功能不全和收缩功能不全是疾病进展的不同阶段还是不同患者个体在脓毒症心肌病反应中的不同表现呢？故进一步完善脓毒症心肌病的病理生理机制相关的研究，并与临床表现联系起来，才能更好地对脓毒症心肌病的病程进行诠释，才能更为准确地诊断脓毒症心肌病，才能更加完善治疗措施和改善患者预后。

参考文献

- [1] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., et al. (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Manage-

