

脓毒症心肌病的研究进展

潘金鑫 夏嘉鼎 段立娟 滑立伟*

承德医学院附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11823

[摘要] 脓毒症心肌病(Septic cardiomyopathy, SCM)是指由感染引起的脓毒症患者发生的心肌损伤,在我国发病率和死亡率逐年升高,严重影响脓毒症患者的预后。由于其复杂的发病机制和缺乏明确的诊断标准,在临床中容易漏诊。鉴于此,本文概述目前了解到新型心肌损伤标志物,早期诊断和识别脓毒症心肌病,降低脓毒症患者的病死率。

[关键词] 脓毒症; 败血症心肌病; 心肌损伤; 心肌损伤标志物

中图分类号: R515.3 **文献标识码:** A

Research advances in sepsis cardiomyopathy

Jinxin Pan Jiading Xia Lijuan Duan Liwei Hua*

The Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] Sepsis cardiomyopathy (SCM) refers to myocardial injury in patients with sepsis caused by infection, and its morbidity and mortality are increasing year by year in China, which seriously affects the prognosis of patients with sepsis. Due to its complex pathogenesis and lack of clear diagnostic criteria, it is easy to miss the diagnosis in clinical practice. In view of this, this article provides an overview of the novel markers of myocardial injury that are currently known to enable early diagnosis and identification of septic cardiomyopathy and reduce mortality in patients with sepsis.

[Key words] Sepsis; Sepsis cardiomyopathy; Myocardial injury; Markers of myocardial injury

众所周知,脓毒症为机体对感染的异常反应失调而引起危及生命的器官功能障碍^[1]。最近一项流行病学调查显示,全球大概有超过1800万/年脓毒症患者^[2]。其中,脓毒症时心脏常常受累,其在脓毒症患者中的发病率达64%,而脓毒症心肌损伤患者的病死率高达70%~90%,是心脏无异常患者的4倍^[3]。由于SCM的发病机制复杂,缺乏明确的定义共识,极易漏诊,因此其死亡率居高不下。SCM主要表现为左室收缩力降低,最终伴有或不伴有右心衰竭的左室扩张。目前SCM的诊断主要依靠超声心动图、心肌损伤标志物及临床特征的结合^[4]。

检测心肌损伤的金标准是左心导管检查,但由于其有创性、费用高且可重复性差等特点,限制了应用。心肌标志物常用于评估心肌损伤情况,虽准确率较高,但部分指标出现异常的时间较晚,不可早期发现和早期治疗。肌钙蛋白和利钠肽作为判断心肌损伤常用的两个指标,二者升高提示心肌损伤,但传统生物学指标特异性差。近年来,床旁心脏超声广泛应用于评估脓毒症休克患者的状态,并实时观察危重患者的动态变化。床旁心脏超声虽操作简便且易获得,但对于血流动力学不稳定的危重患者,在治疗前进行超声心动图评估十分困难。因此,当务之急是积极探索敏感性、特异性均高的生物标志物。鉴于此,本文主要回顾了新

型生物标志物在SCM发展中的最新进展。

1 血清高敏肌钙蛋白T

肌钙蛋白是由肌钙蛋白I(TnI)、肌钙蛋白T(TnT)、肌钙蛋白C(TnC)组成的复合物,90%位于横纹肌肌丝上。心肌损伤后,细胞质中的游离cTnI和cTnT会释放入血,在发病4小时内可测得。cTn是反映心肌细胞的损伤、坏死的特异性指标。然而,由于cTn检测受多方面影响,此外灵敏度低,故难以检测较低水平的cTn。当缺血症状不典型时,可能导致漏诊甚至误诊,不利SCM的早期诊断。近年来,新的高灵敏度cTn的检测方法已应用于临床^[5]。由于血清高敏肌钙蛋白T(high-sensitivity troponin, hs-cTnT)的检测下限比传统检测方法低10-100倍,故hs-cTnT可检测出极低浓度的cTn。其中,NSTE-ACS指南推荐hs-cTnT为急性冠脉综合征诊断和风险分层的有效指标。高敏肌钙蛋白检测灵敏度高,且检测时间短,故对心肌轻微损伤更敏感。心脏作为脓毒症时受累的器官之一,早期监测心肌损伤或将受益。在一项临床研究中,通过观察心功能处于正常范围而hs-cTnT水平较高的脓毒症患者,在ICU病房期间的情况,采取合理治疗措施,减少疾病对心肌细胞的损伤,受损的心脏可在早期治疗中获益^[6]。同样,另外一项研究通过观察亚临床左心室收缩功

能障碍(Left ventricular systolic dysfunction, LVSD)的脓毒症患者, 研究结果表明: 86.2%的脓毒症患者出现 hs-cTnT水平升高, LVSD的脓毒症患者的hs-cTnT水平升高(>14ng/L)的比例明显高于无LVSD的患者。此外, hs-cTnT检测LVSD的ROC曲线下面积为0.73($P<0.001$)。以上均表明hs-cTnT可作为LVSD脓毒症患者的独立预测因子^[7]。因此, hs-cTnT或是早期诊断SCM的有效指标, 且可作为预测脓毒症预后的指标, 必要时可联合其他心肌损伤标志物来提高诊断效能。

2 心型脂肪酸结合蛋白

心型脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein 3, FABP3)为一种小分子量蛋白, 在心肌组织中具有高特异性。此外, 影响脂肪酸的合成与代谢。主要存在于心肌细胞中, 为心肌组织的收缩、舒张提供能量。心肌损伤后, 心肌动员脂肪酸, 使其产生级联反应, 而FABP3作为小分子量蛋白, 可快速通过细胞膜, 从而在血中被检测到。在心肌损伤2h内血中FABP3浓度开始上升, 2-4h达峰, 这有助于早期诊断心肌损伤^[8]。有研究结果显示^[9], FABP3水平与N段脑钠肽前体(NT-proBNP)、CK-MB、hs-cTnT水平均呈正相关性, 这表明FABP3可作为早期心肌损伤标志物。此外, Spearman分析显示, FABP3浓度水平与APACHE II评分高低呈正相关, 说明患者病情越危重心肌损伤的概率越大。此外, 多项临床试验^[10]显示, 血清FABP3水平在可预测SCM患者28d病死率, 是预测SCM患者预后的独立危险因素。因此, FABP3有望成为早期诊断SCM的重要标志物和潜在的治疗靶点, 这需要在未来研究中进一步探索。

3 糖原磷酸化酶脑型

糖原磷酸化酶为无氧代谢中糖酵解的关键酶, 包括3种主要的同工酶, 其中糖原磷酸化酶脑型(Glycogen Phosphorylase BB, GPBB)主要存在于脑和心肌中, 在无脑损伤的情况下, 血清中GPBB的升高可提示心肌损伤。机体缺血缺氧时, 糖原分解增加, GPBB迅速解离、转化为可溶性形式, 细胞膜通透性增加, 进入血管中。心肌细胞缺血、缺氧与坏死的典型病理表现为糖原的水解以及细胞膜的通透性增加。由于其对缺血缺氧敏感的特点, 或许可作为检测早期心肌损伤的特异性指标。胸痛发生后4h内, 传统的心肌标志物与GPBB相比, 后者对心肌梗死的敏感性、特异性更高。在对小儿脓毒症并发心肌损伤的研究中^[11], 联合组患者(脓毒症合并心肌损伤组)GPBB以及其他心肌标志物浓度均高于脓毒症组和对照组($P<0.05$), 且联合组左室射血分数显著低于其他两组($P<0.05$)。

4 血清基质蛋白酶-9

基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)是一种耗锌蛋白酶, MMPs通过降解细胞外基质, 以此来影响细胞间质^[12], 而基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)主要调节心肌梗死后心室重塑, 与炎症反应密切相关。作为心肌梗死损伤愈合反应的一部分, 炎症反应招募白细胞, 浸润的白细胞产生细胞因子和趋化因子, 刺激MMP-9的产生和释放。心肌细胞在炎症反应的作用下发生细胞损伤, 白细胞介素-1(programm

ed cell death 1, IL-1)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)会通过细胞外重组蛋白激酶(extra cellular regulated protein kinases, ERK)刺激心脏成纤维细胞。在IL-1和TNF- α 的刺激下, MMP-9的表达通过ERK和NF- κ B信号通路被激活, 导致心肌胶原蛋白成分的合成和降解异常, 因此认为MMP-9参与了心肌间质异常损伤过程的发展^[13]。MMP-9可能通过免疫炎症反应机制诱发脓毒症患者的心肌损伤, 加速心室重构。在一项脓毒症大鼠模型的基础研究中发现, MMPs和基质金属蛋白酶组织抑制因子(Tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)在大鼠心肌细胞中的异常表达, 导致两者间平衡失调, 影响心肌细胞间质成分, 进而影响心脏功能, 这被认为与心肌基质内炎症反应有关^[14]。脓毒症时, IL-1、TNF- α 等促炎因子在血液循环及心肌间质中异常表达, 而IL-10等抗炎因子表达不足, 导致脓毒症的发生, 促炎因子的增加促进了胶原蛋白的合成, 而新合成的胶原可继续破坏心肌细胞, 导致心脏继续被炎性细胞浸润破坏, 形成恶性循环, 加剧炎症介质的释放, 导致心肌基质中MMP-9表达上调, 不断降解和破坏心脏内毛细血管基底膜, 同时心肌胶原纤维大量降解, 心肌胶原纤维降解速度加快, 导致心肌细胞过度拉长, 引起心肌细胞损伤及坏死, 甚至出现心室腔扩大及发生心力衰竭^[15]。相关研究表明: 使用MMP-9抑制剂后, 可显著减轻心肌组织的炎症反应, 达到缓解心肌损伤的效果^[16]。因此, MMP-9损害心肌细胞间质, 当心肌损伤时, 浓度升高, 这或许提示其升高与疾病的发展相关。

5 胱抑素C

胱抑素C(cystatin C, Cys C)是由有核细胞产生, 通过抑制蛋白酶参与蛋白质水解, 调节组织蛋白酶活性, 抑制蛋白水解。肾功能异常时, Cys C浓度升高。方翔等人^[17]研究也表明脓毒症休克患者中Cys C浓度和SOFA评分越高, 28d死亡率越高, 这表明Cys C与脓毒症的病死率呈正相关性。此外, 有研究^[18]结合血清Cys C和NT-proBNP来预测对SCM的诊断价值, 结果显示: Cys C和NT-proBNP水平在脓毒症心肌病和非脓毒症心肌病之间存在差异($P<0.05$), 且SCM组明显高于非SCM, 提示Cys C联合NT-proBNP可作为SCM时评估心肌受损的生物学指标。因此, 动态监测Cys C评分水平有助于评估脓毒症心肌病患者的严重程度。总之, 脓毒症时监测Cys C有利于早期发现SCM并预测其严重程度, 但仍需扩大样本量并进一步监测指标的趋势, 同时需结合其他标志物综合评估SCM的严重程度, 进一步证实Cys C的准确性和可靠性。

6 MCP-1, MIP-1 β

单核细胞趋化因子蛋白-1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和巨噬细胞炎性蛋白-1 β (Macrophage inflammatory protein 1 β , MIP-1 β)在炎症疾病中异常表达, 并在其发生发展中发挥着作用。炎症细胞在炎症部位的迁移和浸润是导致许多疾病进展的主要机制。心肌细胞受损时, CK-MB释放入血, 这表明高水平的MCP-1表达会加剧心肌损伤。MIP-1 β 对多种细胞均有趋化作用, 已被发现参与心肌炎症(病毒性心肌炎)的发生发展^[19]。MIP-1 β 可促进炎性因子释放, 还促进淋巴细

胞、单核巨噬细胞等细胞到达炎症部位,加重脓毒症患者炎症反应而诱发或加重心肌损伤。万林^[20]等人的研究表明:血清MCP-1和MIP-1 β 表达单独及联合预测老年SCM患者的AUC均>0.850,提示有一定预测意义,且联合检测的价值更高,提示今后若在早期监测中发现脓毒症患者血清MCP-1与MIP-1 β 过表达,需重视患者伴有的心肌损伤风险,尽早干预。因此,MCP-1与MIP-1 β 可能成为SCM早期诊断的重要标志物,有待今后的研究进一步探讨。

总之,SCM的最佳诊断和管理策略仍存在疑问。近年来,随着个体化基因组(或RNA)测序和从患者来源的诱导多能干细胞获得的个体化心肌细胞的表型等新型检测手段的涌现,SCM的早期识别或将迎来对SCM特异性识别和精准治疗,降低病死率,改善患者预后。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[基金项目]

2025年河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(编号:ZF2025250);2022年度承德市科技计划项目(编号:202204A074)。

[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 Feb 23;315(8):801-10.

[2] 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等.脓毒症流行病学及预后的研究进展[J].中华危重病急救医学,2018,30(05):486-489.

[3] 王颖骅,何奔.脓毒症型心肌病的研究进展[J].心血管病学进展,2019,40(08):1150-1153.

[4] Wang J, Wang XT, Liu DW, et al. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories. Chin Med J (Engl)[J]. 2020 Sep 20;133(18):2205-2211.

[5] 中华心血管病杂志编辑委员会,中华医学会心血管病学分会.高敏心肌钙蛋白在急性冠状动脉综合征中的应用中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2012,40(10):809-812.

[6] 王维玖,郭徽.高敏肌钙蛋白水平与脓毒症心肌损伤严重程度及脓毒症预后的关系分析[J].中国医学工程,2021,29(07):92-94.

[7] 陈雨意,田鹏超,邹长虹,等.心型脂肪酸结合蛋白的相关影响因素及其对心力衰竭的预后价值[J].中华检验医学杂志,2022,45(9):968-976.

[8] 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(04):193-196.

[9] 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.

[10] He S, Leng W, Du X, et al. Diagnostic significance of heart-type fatty acid-binding protein as a potential biomarker to predict the mortality rate of patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Mol Diagn. 2022 Mar;22(3):379-386.

[11] 屈晓威,赵冬,冯莉莉.血清心脏型脂肪酸结合蛋白联合糖原磷酸化酶同工酶检测在小儿脓毒症心肌损伤诊断中的临床价值[J].临床和实验医学杂志,2021,20(19):2102-2105.

[12] Xuan S H, Park Y M, Ha J H, et al. The effect of dehydroglucosylated yaspurin C on UVB-mediated MMPs expression in human HaCaT cells[J]. Pharmacological reports: PR, 2017, 69(6):1224-1231.

[13] 闫炜炜,江莲,李梅,等.MMP-9、TIMP-1水平变化参与FIRS早产儿心肌损伤的机制研究[J].中国比较医学杂志,2022,32(06):55-61.

[14] Jeong S, Ledee D R, Gordon G M, et al. Interaction of Clusterin and Matrix Metalloproteinase-9 and Its Implication for Epithelial Homeostasis and Inflammation[J]. American Journal of Pathology, 2012, 180(5):2028-2039.

[15] Yang G, Wu C, Li L, et al. Neuregulin-1 protects cardiac electrical conduction through downregulating matrix metalloproteinase-9 and upregulating connexin 43 in a rat myocardial infarction model[J]. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019.

[16] 魏茂碧,张治琴,马洲,等.血清胱抑素C联合急性生理学及慢性健康状况评分II对脓毒症急性肾损伤的预测价值分析[J].临床内科杂志,2021,38(09):619-622.

[17] 方翔,王锦权,陶小根,等.感染性休克引起心肌损伤的临床研究[J].安徽医科大学学报,2019,54(05):771-775.

[18] 李凤林,苗永政,李敏,等.血清胱抑素C和NT-proBNP对脓毒症心肌病严重程度及预后的预测价值[J].系统医学,2022,7(16):45-50.

[19] 陈静,范晓晨.巨噬细胞炎性蛋白-1 α 与病毒性心肌炎[J].广东医学,2013,34(06):970-972.

[20] 万林,樊媛,张瑞.血清MCP-1和MIP-1 β 水平与老年脓毒症患者心肌损伤的相关性[J].心脏杂志,2024,(04):412-416.

作者简介:

潘金鑫(1997--),女,汉族,甘肃武威人,硕士研究生,研究方向:脓毒症。

*通讯作者:

滑立伟(1966--),男,汉族,硕士,副教授,主任医师,研究方向:呼吸力学、脓毒症。