

心功能障碍与脓毒症治疗及预后的相关性研究进展

谢飘¹,唐文芳²,董波¹

1.湖南省人民医院心内四科,湖南师范大学附属第一医院心内四科,湖南 长沙 410000;

2.长沙市第一医院呼吸内科,湖南 长沙 410000

【摘要】 脓毒症是一种极严重的可导致全身器官功能受损的急症,其治疗难度大且预后差。心功能障碍是导致病情恶化的重要一环,但临床工作中往往容易忽视预防心脏损伤。本文主要从脓毒症与心功能障碍的相关性、可能的影响机制及心功能障碍对脓毒症治疗及预后的相关性展开综述,希望为脓毒症的治疗及预后具有启示意义。

【关键词】 脓毒症;心功能障碍;相关性;机制;治疗;预后

【中图分类号】 R631 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)07—0909—04

Progress in research on the relationship between cardiac dysfunction and sepsis treatment and prognosis. XIE Piao¹, TANG Wen-fang², DONG Bo¹. 1. Fourth Department of Cardiology, Hunan People's Hospital, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410000, Hunan, CHINA; 2. Department of Respiration, Changsha First Hospital, Changsha 410000, Hunan, CHINA

【Abstract】 Sepsis is a very serious emergency that can lead to systemic organ dysfunction, and its treatment is difficult, and prognosis is poor. Cardiac dysfunction is an important part of the deterioration of the disease, but the prevention of cardiac injury is often neglected in heavy clinical work. This article mainly reviews the correlation between sepsis and cardiac dysfunction, possible mechanism of influence, correlation between cardiac dysfunction and the prognosis of sepsis, hoping to have the enlightenment significance to the treatment and prognosis of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Cardiac dysfunction; Correlation; Mechanism; Treatment; Prognosis

脓毒症是指机体受到感染导致宿主免疫炎症反应失调引起多个器官功能障碍。脓毒症的治疗及预后不尽人意。尽管对脓毒症患者采取了抗菌、维持水电解质平衡、血管活性药物治疗、液体复苏和机械通气等积极的治疗措施,仍有超过四分之一的脓毒症患者因治疗无效或预后差死亡。究其原因,脓毒症所致的器官功能损害是其高病死率的主要原因。2016年关于脓毒症的共识Sepsis 3.0的出现与发展,加强了临床医生对脓毒症以及脓毒症对器官功能损害的认识。对脓毒症导致的器官功能损害早发现、早预防、早治疗、预防器官功能损伤已成为改善脓毒症预后的标准。

心脏是人体的核心器官,是脓毒症期间最易受影响的器官之一,约50%的脓毒症患者出现心功能损害,病死率高达70%^[1-2]。因此,对脓毒症心脏损伤的研究是治疗脓毒症改善脓毒症预后的重点。

1 脓毒症与心功能障碍相关性研究

1951年WAISHREN^[3]第一个研究了由革兰氏阴性杆菌所致脓毒症患者心血管功能改变,并提出脓毒症对心功能的不利影响。1981年有人提出,脓毒症患者存在可逆性的左室收缩指数下降和舒张末指数增高^[4]。1984年有人分别应用放射性核素血管造影技术以及心脏超声技术证实了脓毒症影响心肌细胞^[5]。

GUARRACINO等^[6]提出脓毒症患者存在明显的左室-动脉偶联异常或失偶联,导致心脏左室收缩及舒张功能均受损。近年脓毒症所致心脏右室功能障碍亦受到重视,有人认为脓毒症右室功能下降与病死率有关^[7]。除了人体研究外,从细胞水平^[8]到心脏组织研究^[9],再到体内动物模型^[10]的实验研究均证实,收缩力下降和心肌顺应性降低是脓毒症心肌功能障碍的主要因素。更有学者提出了“脓毒症性心肌病”这一概念,认为脓毒症引起的炎症介质增加、缺氧、心肌水肿、线粒体功能障碍、受体功能下调、供氧与需氧失衡、酸中毒等均会导致左心收缩功能或右心舒张功能异常^[11]。脓毒症相关性心肌病在不同的文献报道导致病死率增加,从30%~70%甚至90%,左右心室的心肌功能损伤可在感染性休克发生后24 h内检测到,幸运者可在7~10 d内完全可逆转。

脓毒症患者出现心肌功能抑制是一种保护机制,其通过降低心肌细胞的功能,减少细胞自身能源需求,平衡心肌能量需求和消耗的供需关系,防止进一步的心肌损伤。脓毒症性心肌病患者心肌细胞受炎症的影响会出现浸润、水肿、线粒体受损,但不会出现心肌细胞的坏死,会表现出在儿茶酚胺升高的情况下心脏搏出量降低,进行液体复苏时血压反应下降,射

血分数降低,以及双室扩大等结果^[7],这是一种可逆性的损害。脓毒症可逆性的左室收缩功能障碍在严重脓毒症患者中普遍存在^[9],若这种情况能尽早干预,将明显改善脓毒症患者的治疗及预后。了解脓毒症影响心功能的机制,能更好的协助脓毒症的诊治,帮助脓毒症患者恢复,但目前脓毒症导致心功能障碍发生机制尚不十分明确,可能是炎症因子释放、氧交换障碍和氧气输送异常、微循环障碍、线粒体功能异常、交感神经失代偿、内皮细胞激活、高浓度一氧化氮、冠脉血流异常分布等多种因素共同作用的结果。

幸运的是,心肌损伤标志物、BNP 检测等指标及床旁心脏超声的应用可以帮助临床医生对脓毒症对早期心功能损害有准确的判断。

2 脓毒症影响心功能的机制

2.1 炎症免疫损伤 从病理生理的角度分析,脓毒症实际上是指机体感染失控,炎症介质增加及炎症因子的异常分布,从而引起全身炎症反应^[12-13]。过度的炎症反应导致促炎细胞因子、趋化因子和其他炎症介质的产生,如白介素-1 β 、白介素-6 等炎症因子增加与肿瘤坏死因子- α 高水平表达可抑制心肌功能^[14],而白介素是脓毒症中引起炎症反应的最主要介质。脓毒症发生与机体炎症免疫功能紊乱密切相关,机体免疫细胞功能障碍是脓毒症发生与发展的重要基础,大量免疫细胞特别是淋巴细胞凋亡进而诱发免疫功能失调^[15]。一名因败血症死亡的 33 岁男子尸检发现其心肌广泛钙化,尤其是左心室,但是心脏传导系统未受影响,其他组织也没有明显的钙化,学者认为这类广泛的心肌钙化可能是严重的长期败血症内毒素相关心肌炎所致^[16]。心肌功能障碍可能是由心肌抑制因子所致。心肌抑制因子的介质包括一氧化氮(NO)以及一系列其他因子(如内毒素、细胞因子、血小板活化因子、活性氧分子等),而这些心脏抑制因子均与炎症免疫因子密切相关。脓毒症状态下,大量炎症因子被释放,这些炎症因子通过激活血小板表面受体和损伤血管内皮促进血小板的活化。活化的血小板会释放大量的细胞因子,调节中性粒细胞向炎症部位聚集。活化的血小板还会同时释放大量的炎症因子和促凝因子,通过各种途径促进凝血因子的活化,激活凝血系统。因此脓毒症时活化的血小板会导致机体出现凝血功能障碍和弥散性血管内凝血(DIC),还会进一步加剧炎症反应损伤器官组织^[17]。近期研究显示,大麻素 2 型(Cannabinoid Type 2, CB2)受体普遍存在于免疫细胞和许多其他组织中,对免疫反应的调节具有一定的作用^[18]。CB2 受体激动剂 JWH-133 可减轻脓毒症诱导的炎症反应,减轻脑、肺、肝、心损伤。

2.2 氧交换障碍和氧气输送异常 氧气被人体吸入后在肺内经过肺泡气体交换,大部分被血红蛋白

摄取,少量溶于血浆,随血流输送至全身,随后被外周组织细胞摄取,参与细胞的需氧代谢。这一过程分为氧合作用、氧输送和氧利用。脓毒症多因血流氧分布不均匀,影响氧输送和氧利用障碍^[18-19]。脓毒症患者处于高代谢状态,需氧会增加,由于微循环障碍、血管内皮功能障碍及线粒体功能障碍导致组织细胞氧摄取降低,这些变化进一步引起组织氧利用率障碍,导致心肌缺氧,无氧代谢增加,导致心肌高负荷,从而导致心脏功能异常。脓毒症状态下,供养和需氧以及氧利用率之间的失衡,导致氧化应激反应和心肌损伤。氧交换障碍和氧气输送异常亦会导致线粒体缺氧性损伤,线粒体在缺氧、炎症因子条件下,发生功能障碍,线粒体酶异常,最终导致机体无法生成足够的 ATP^[20],致使心肌活动能量不够,加重心功能损害。

2.3 氧自由基清除障碍 在正常条件下,活性氧(ROS)在许多细胞信号传导途径中起中介作用,相反过量 ROS 则会通过氧化重要的细胞成分引起的脂质过氧化和线粒体膜肌膜的不稳定,致使心肌出现缺血和再灌注损伤,对心肌组织功能产生重要影响。ROS 诱导的损伤也与内源性的抗氧化酶的失活有关,如谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等,这对于评估氧自由基清除活性和检测超氧化物毒性非常重要^[21]。丙二醛(MDA)是膜脂过氧化最重要的产物之一,也是反映氧自由基产生的指标。心肌由于炎症反应大量氧自由基无法被有效清除,过量氧自由基产生的氧化应激反应加重心肌的损伤,此外氧自由基还会与炎症细胞因子相互作用,促进脓毒症的发展。脓毒症时,大量氧自由基的产生入侵线粒体内膜,导致内膜完整性遭到破坏,线粒体膜上的钙转运系统遭到破坏,细胞内钙超载,最终致使心肌线粒体出现不可逆性损害^[22-23]。

2.4 线粒体功能异常 微循环障碍和线粒体功能障碍合称微循环和线粒体功能障碍综合征(microcirculation and mitochondrial dysfunction syndrome, MMDS)是缺氧、炎症损伤等危重症的结果,被认为是多器官功能障碍(MODS)的机制之一。脓毒症患者存在严重的 MMDS,往往是疾病的终末期,逆转困难^[24]。目前主要研究在于线粒体功能异常导致病理性氧债以及心肌细胞三磷酸腺苷耗竭。脓毒症所致的线粒体发生功能障碍,使得心脏处于无氧酵解、高乳酸血症等高代谢状态。心肌线粒体作为心肌能量代谢的主要场所,是心肌能量产生和物质代谢的枢纽,对于心脏意义重大。脓毒症会导致心肌线粒体结构和功能受到影响,导致线粒体的融合障碍、线粒体生物合成减少、线粒体自噬增多,从而导致心肌能量代谢障碍,这也可能是心功能障碍或心肌损伤的主要原因。因此脓毒症时保护心肌线粒体功能,提高心肌能量代

谢可以改善心肌损伤。LC3 蛋白在一氧化碳通过增加线粒体活性氧发挥的细胞保护作用中占据重要角色。研究证明,自噬相关蛋白如 LC3 在参与信号网络,维持内环境平衡、调控应激状态下的心肌细胞中发挥重要作用^[25]。有学者提出,或许可以将线粒体自噬相关蛋白作为潜在的靶向治疗分子调控脓毒症心肌损伤。

2.5 交感神经代偿失调 在脓毒症状态下,宿主为维持机体的平衡,满足感染后机体代谢增加,除了激活代谢和免疫系统,还会激活交感神经系统,通过促进儿茶酚胺的释放,激活心脏 β 受体,导致肾上腺能激素过度释放,促使心率加快和心输出量增加,心率增快和超负荷的心输出量导致心脏功能逐渐减退,长时间如此甚至能导致心室重构、心肌纤维化。脓毒症时宿主的应激反应中存在蓝斑-交感-肾上腺皮质轴为主导的应激反应之一。有证据表明,在积极控制感染的同时,使用 β 受体阻滞剂既可以对抗应激反应时交感神经过度兴奋,拮抗肾上腺素的作用,又可以降低心率,增加心脏舒张期、改善灌注,还可以一定程度上下调炎症介质表达及调节免疫的作用,因而被写入2014年《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》,其改善脓毒症心功能预后结果显著^[26]。

3 心功能障碍影响脓毒症的预后

脓毒症具有高发病率、高病死率、高住院费的“三高”特点,是重症监护病房主要死因之一。脓毒症常伴随器官功能障碍,心功能障碍是脓症患者常见的器官功能障碍之一。N-端脑钠肽前(BNP)是反映心功能的重要指标,NT-proBNP 为无活性的BNP前体,是一种神经内分泌激素与天然生物学的多肽,主要由心室细胞合成和分泌,储存于心房细胞,脓症患者导致的心腔充盈或心肌炎症损伤均可导致NT-proBNP的合成增多。在脓毒症左心收缩功能障碍的研究中发现,NT-proBNP水平的升高可用于脓毒血症病死率的预测^[27]。BNP、NT-proBNP的高低与脓毒血症的严重程度成正比,对脓毒血症病死率有相当高的预测价值^[27-29]。PRABHU等^[30]的研究亦发现,脓毒症左心室收缩功能障碍即左室射血分数(LVEF)小于50%,与脓毒性休克患者病死率相关。严重脓症患者病死率约为28%~52%,而脓毒症左室收缩功能障碍患者病死率高达47%^[31]。在JAWAD等^[32]的研究中发现,二尖瓣环收缩期峰值流速预测脓毒性患者病死率的ROC曲线下面积为0.83。脓毒症左室收缩功能障碍对预后的影响尚存在争议,如WENG等^[33]和WILLIAMS等^[34]则认为NT-proBNP与脓毒症休克左室收缩功能障碍无明显相关性。SEVILLA等一项Meta分析显示,成人左室收缩功能障碍与严重脓毒症或脓毒性休克无明显相关性^[35]。但大部分学者仍坚持心脏功能障碍影响脓毒

血症预后的观点,他们认为WENG等^[33]和WILLIAMS等^[34]的结果与LEVF降低与脓症患者病死率间关系的研究结果互相矛盾。

心脏是脓毒症最脆弱的靶器官,已有报道称硫化氢(H₂S)可抑制脂多糖(LPS)引起的血管内皮细胞炎症、减轻炎症反应,对脓毒症引起的心功能障碍具有保护作用^[36]。LIU等^[37]研究亦表明外源性H₂S可激活PI3K/Akt信号通路,减轻脓症患者心肌损伤。

4 结论

虽然对脓毒症已经有诸多的治疗手段,但其治疗效果并不理想,因此,寻求一种可有效改善脓毒症预后的手段和方法十分必要。在脓毒症早期,常伴随着可逆转的心功能障碍,除了控制感染外,亦应维持心脏的功能,防止心功能进一步恶化成为不可逆转的心肌损伤。如JWH-133是一种CB2激动剂,能够以剂量依赖的方式预防脓毒症中的脑、心、肺和肝损伤^[15]。在脓毒症的治疗中,仔细分析患者当时的心功能状态,有助于更加正确地认识、诊断和治疗脓毒症及脓毒症的并发症,从而改善脓毒症的预后。

参考文献

- [1] RUI A, LEI Z, CONG X, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction via a PI3K/Akt-dependent mechanism [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(1): 8.
- [2] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 486-552.
- [3] WAISBREN BA. Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the salmonella [J]. *AMA Arch Intern Med*, 1951, 88(4): 467-488.
- [4] 陆国平,蔡小狄. 儿童脓毒症的血流动力学[J]. *实用休克杂志*, 2018, 2(3): 129-131, 136.
- [5] OZIER Y, GUÉRET P, JARDIN F, et al. Two-dimensional echocardiographic demonstration of acute myocardial depression in septic shock [J]. *Crit Care Med*, 1984, 12(7): 596-599.
- [6] GUARRACINO F, FERRO B, MORELLI A, et al. Ventriculoarterial decoupling in human septic shock [J]. *Crit Care*, 2014, 18(2): R80.
- [7] HARMANKAYA A, AKILLI H, GUL M, et al. Assessment of right ventricular functions in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock and its prognostic importance: A tissue Doppler study [J]. *J Crit Care*, 2013, 28(6): 1111.e7-1111.e11.
- [8] REN J, REN BH, SHARMA AC. Sepsis-induced depressed contractile function of isolated ventricular myocytes is due to altered calcium transient properties [J]. *Shock*, 2002, 18(3): 285-288.
- [9] MERX MW, LIEHN EA, JANSSENS U, et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis [J]. *Circulation*, 2004, 109(21): 2560-2565.
- [10] MERX MW, LIEHN EA, GRAF J, et al. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival [J]. *Circulation*, 2005, 112(1): 117-124.
- [11] HOCHSTADT A, MEROZ Y, LANDESBURG G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(3): 526-535.
- [12] 陈嵩,宋熙,诸海军,等. 脓毒血症患者全身免疫的特点及连续性血液滤过补充Gln对改善其免疫功能的影响[J]. *海南医学*, 2020, 31

- (2): 146-148.
- [13] ÇAKIR M, TEKIN S, OKAN A, et al. The ameliorating effect of cannabinoid type 2 receptor activation on brain, lung, liver and heart damage in cecal ligation and puncture-induced sepsis model in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 105978.
- [14] CHOUSTERMANN BG, SWIRSKI FK, WEBER GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis Semin [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 517-528.
- [15] GIRARDOT T, RIMMELE T, VENET F, et al. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(2): 295-305.
- [16] SINICINA I, MATEVOSSIAN E, FISCHER F, et al. The petrified heart in sepsis [J]. *Virchows Archiv*, 2005, 447(5): 875-878.
- [17] HIND HC, PAULINE D, ADRIEN C, et al. Platelets and infection-complex interactions with bacteria [J]. *Frontiers in Immunology*, 2015, (6): 82.
- [18] MENDELSON J. Emergency Department management of pediatric shock [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2018, 36(2): 427-440.
- [19] TRZECIAK S, RIVERS EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis [J]. *Critical Care*, 2005, 9(4 Supplement): S20-S26.
- [20] 刘科, 刘晓丽. 脓毒症与氧化应激损伤研究进展[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(9): 1970-1973.
- [21] XU X, LI F, ZHANG X, et al. In vitro synergistic antioxidant activity and identification of antioxidant components from *Astragalus membranaceus* and *Paeonia lactiflora* [J]. *Plos One*, 2014, 9(5): e96780.
- [22] SMEDING L, PLÖTZ FB, GROENEVELD AB, et al. Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock [J]. *Shock*, 2012, 37(5): 449.
- [23] ZANG QS, WOLF SE, MINEI JP. Sepsis-induced cardiac mitochondrial damage and potential therapeutic interventions in the elderly [J]. *Aging Dis*, 2014, 5(2): 137.
- [24] INCE C, MIK EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2016, 120(2): 226-235.
- [25] NIKOLETOPOULOU V, MARKAKI M, PALIKARAS K, et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 3448-3459.
- [26] 王亮, 马晓春. 旧瓶装新酒: β 受体阻滞剂在全身性感染治疗中的地位[J/OL]. *中华重症医学电子杂志*, 2016, 2(2): 86-88.
- [27] KLOUCHE K, POMMET S, AMIGUES L, et al. Plasma brain natriuretic peptide and troponin levels in severe sepsis and septic shock: relationships with systolic myocardial dysfunction and intensive care u-nit mortality [J]. *J Intensive Care Med*, 2014, 29(4): 229-237.
- [28] 邢静, 卢艳辉, 王艳飞, 等. 小儿脓毒血症血清 NT-proBNP、CRP、IL-10 及 TNF- α 水平变化及其与预后的关系[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(5): 519-523.
- [29] 钟雪飞. B 型尿钠肽水平在脓毒症患者预后判断中的价值研究[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(33): 117-119, 135.
- [30] PRABHU MM, YALAKALA SK, SHETTY R, et al. Prognosis of left ventricular systolic dysfunction in septic shock patients [J]. *JC-DR*. 2015, 9(3): 5-8.
- [31] CHARPENTIER J, LUYT CE, 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.
- [32] JAWAD I, LUKSIC I, RAFNSSON SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality [J]. *J Glob Health*, 2012, 2(1): 010404.
- [33] WENG L, LIU YT, DU B, et al. The Prognostic value of left ventricular systolic function as measured by tissue Doppler imaging in septic shock [J]. *Crit Care*, 2012, 16(3): R71.
- [34] WILLIAMS FZ, SACHDEVA R, TRAVERS CD, et al. Characterization of myocardial dysfunction in fluid- and catecholamine-refractory pediatric septic shock and its clinical significance [J]. *J Intensive Care Med*, 2016, 88(5): 661-668.
- [37] SEVILLA BERRIOS RA, O'HORO JC, VELAGAPUDI V, et al. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Crit Care*, 2014, 29(4): 495-499.
- [38] 陈阳, 张志坚, 董瑶瑶, 等. 脓毒症患者内源性硫化氢水平变化及其与凝血功能的关系[J]. *海南医学*, 2019, 30(24): 2993-2995.
- [39] LIU J, LI J, TIAN P, et al. H2S attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction via a PI3K/Akt-dependent mechanism [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 4064-4072.

(收稿日期: 2020-06-10)