

# N 末端脑钠肽前体对脓毒症休克患者左心室舒张功能障碍的预测价值

沈林霞 郑亚安 田兆兴

**【摘要】目的** 探讨血清 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 对脓毒症休克患者发生左心室舒张功能障碍的预测价值。**方法** 回顾性分析北京大学第三医院急诊科入院 24 h 内出现脓毒症休克的患者 96 例, 根据是否出现左心室舒张功能障碍 (left ventricular diastolic dysfunction, LVDD), 分为 LVDD 组 (51 例) 和非 LVDD (45 例) 组, 记录患者一般临床资料以及入院 24 h 内急性生理与慢性健康评分 (APACHE II 评分)、NT-proBNP、肌钙蛋白 I (troponin I, TNI)、血肌酐、降钙素原、D-二聚体及乳酸值, 比较两组间的临床资料; 用多因素 Logistic 回归法分析脓毒症休克并发左心室舒张功能障碍的独立危险因素, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评价 NT-proBNP 的预测价值。**结果** 与非 LVDD 组比较, LVDD 组 NT-proBNP [lgNT-proBNP (3.66 ± 0.38) 与 (3.03 ± 0.59),  $P < 0.01$ ]、TNI [lgTNI (-1.45 ± 0.86) 与 (-2.36 ± 0.82),  $P < 0.01$ ] 和肌酐 [(186.12 ± 124.24) 与 (101.16 ± 57.01),  $P = 0.001$ ] 水平升高, 差异均有统计学意义; NT-proBNP、TNI、肌酐与二尖瓣口舒张早期血流速度峰值与二尖瓣环舒张早期运动速度之比成正相关 ( $P < 0.05$ ); 多因素 logistic 回归分析显示, NT-proBNP [优势比 (OR) = 8.731, 95% 可信区间 (95%CI) 1.541 ~ 49.466,  $P = 0.014$ ] 是脓毒症休克患者发生左心室舒张功能障碍的独立危险因素; ROC 曲线显示, NT-proBNP 值为 1 725 pg/uL 时预测脓毒性休克致左心室舒张功能障碍发生的曲线下面积为 0.813, 敏感度为 88.6%, 特异度为 62.1%。**结论** NT-proBNP 对脓毒症休克患者并发左心室舒张功能障碍有较好的预测价值。

**【关键词】** 脓毒症; 脓毒症休克; 左心室舒张功能障碍; N 末端脑钠肽前体; 肌钙蛋白 I; 肌酐; 二尖瓣口舒张早期血流速度峰值; 二尖瓣环舒张早期运动速度

**The value of serum N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting left ventricular diastolic dysfunction in septic shock patients** Shen Linxia, Zheng Ya'an, Tian Zhaoxing

Emergency Medicine Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zheng Ya-an, Email: z.y.a@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive value of serum N-terminal pro brain natriuretic peptide NT-proBNP in left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) in septic shock patients. **Methods** According to retrospective analysis of clinical data 96 patients with septic shock were divided into LVDD group and non-LVDD group. General clinical data, APACHE scores, NT-proBNP, Troponin I (TNI), creatinine, procalcitonin, D-dimer and lactic acid within the first 24 hours after admission were recorded, and multi-factors logistic regression analysis was conducted to find independent risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in septic shock patients Receiver operating characteristic curve ROC was constructed to indicate the predictive value. **Results** There were no significant differences in general clinical data, procalcitonin, D-dimer and lactic acid between two groups. Compared with non-LVDD group the levels of NT-proBNP [lgNT-proBNP (3.66±0.38) vs.(3.03±0.59),  $P = 0.000$ ], TNI [lgTNI (-1.45±0.86) vs.(-2.36±0.82),  $P < 0.01$ ] and creatinine [(186.12±124.24)vs.(101.16±57.01),  $P < 0.01$ ] in LVDD group were significantly higher. It was shown by multi-factors logistic regression

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.02.010

基金项目: 国家自然科学基金 (81172745)

作者单位: 100191 北京, 北京大学第三医院急诊科

通信作者: 郑亚安, Email: z.y.a@medmail.com.cn

analysis that NT-proBNP ( $OR=8.731$ ,  $95\%CI$ :  $1.541-49.466$ ,  $P=0.014$ ) was an independent risk factor for left ventricular diastolic dysfunction in septic shock patients. The area under the curve AUC of NT-proBNP was 0.813 with the cut-off value of  $1\ 725\ \text{pg}/\mu\text{L}$ , sensibility = 88.6%, specificity = 62.1%. **Conclusion** NT-proBNP was a valuable indicator in predicting left ventricular diastolic dysfunction in septic shock patients.

**【Key words】** Sepsis; Septic shock; Left ventricular diastolic dysfunction; N-terminal pro brain natriuretic peptide; Troponin I; Creatinine; Early diastolic transmitral velocity; Early mitral annulus diastolic velocity

脓毒症是因感染引起宿主反应失调而导致危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>,脓毒性休克为脓毒症的一个子集,是指极其严重的循环,细胞和代谢异常。心脏是脓毒症重要的受累器官之一,出现心功能障碍是脓毒症发展为脓毒性休克的一个重要环节,也是脓毒症休克患者死亡的重要原因<sup>[2]</sup>。随着血流动力学监测和心脏超声技术的发展,研究者发现脓毒症心功能障碍可表现为不同类型,如左心室舒张功能障碍、左心室收缩功能障碍和右心室功能障碍<sup>[3]</sup>。严重脓毒症/脓毒性休克患者舒张功能障碍发生率极高,约为 20%~67%,其在脓毒性休克初期即可发生,早于收缩功能受损,于起病 72 h 左右升至最高水平,且恢复缓慢<sup>[4]</sup>。相比较收缩功能障碍患者,脓毒症心脏舒张功能障碍患者对液体治疗反应性差,其病死率增加。因此,早期识别脓毒症休克患者的心脏舒张功能障碍,并采取相应的救治措施,对降低脓毒症休克患者的病死率具有重要意义。本研究旨在探讨脓毒症休克患者心脏舒张功能障碍的早期独立危险因素及预测值,为脓毒症休克患者心脏舒张功能障碍早期诊断提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用回顾性分析方法选择 2015 年 1 月至 2017 年 7 月北京大学第三医院急诊科入院 24 h 内出现脓毒症休克的患者作为研究对象,均符合 2012 拯救脓毒症运动:严重脓毒症和脓毒症休克治疗指南中脓毒症休克的诊断标准,即严重脓毒症导致、充分的液体复苏后仍存在低血压或者需要应用血管活性药物维持血压,伴有组织低灌注和脏器功能障碍。排除标准:①心脏收缩功能障碍(LVEF<50%)②急性冠脉综合征、恶性心律失常;③急性肺栓塞;④急/慢性肺心病;⑤急/慢性肾衰竭。

### 1.2 分组

根据是否存在左心室舒张功能障碍(Left

ventricular diastolic dysfunction, LVDD)分为左心室功能障碍组(LVDD组)和非左心室舒张功能障碍组(非LVDD组)。左心室舒张功能障碍参照 2007 年欧洲心脏病学会有关舒张性心衰的诊断标准:①左室收缩功能正常或接近正常(LVEF>50%);②有左室舒张功能不全证据: $E/E' >15$ ;当  $E/E'$  为 8~15 时, $E/A$  比率 <1。

### 1.3 方法

指标:入选患者性别、年龄、呼吸、心率、血压、入院 24 h 内 APACHE II 评分等临床资料;患者入院 24 h 内测定 NT-proBNP、TnI、血肌酐、降钙素原、D-二聚体及乳酸值,使用仪器为 AQT90 FLEX 快速免疫分析仪(丹麦雷度);入院 72 h 内完成超声心动图检查,测定左室射血分数(LVEF)、二尖瓣口舒张早期血流速度峰值(E)、二尖瓣口舒张晚期血流峰速度(A)、二尖瓣环舒张早期运动速度( $E'$ ),计算  $E/A$  值和  $E/E'$  值,使用仪器为彩色多普勒超声诊断仪 Vivid E99(美国通用)。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS24.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验或  $t'$  检验;非正态分布的计量资料经自然对数转化为正态分布后进行分析。计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析;多因素 Logistic 回归分析左心室舒张功能障碍的危险因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算曲线下面积(AUC),分析变量的灵敏度和特异度。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 LVDD 组与非 LVDD 组患者一般临床资料

纳入患者 96 例,其中左心室功能障碍组 51 例(53.1%),非左心室功能障碍组 45 例(46.9%)。两组间性别、年龄、心率、平均动脉压、APACHE II

比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

## 2.2 LVDD 组与非 LVDD 组患者观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

LVDD 组 NT-proBNP、TNI、肌酐均显著高于非 LVDD 组 ( $P < 0.05$ ), 两组乳酸、降钙素原、D-二聚体的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

## 2.3 NT-proBNP、TNI、肌酐相关性分析

经 Pearson 相关分析, NT-proBNP 与 TNI 成正相关 ( $r = 0.576, P < 0.01$ ), NT-proBNP 与肌酐成正相关 ( $r = 0.473, P < 0.01$ ), TNI 与肌酐成正相关 ( $r = 0.396, P = 0.001$ )。

## 2.4 脓毒症休克左心室舒张功能障碍的独立危险因素

根据 LVDD 组与非 LVDD 组患者观察指标的比较结果, 将有显著差异的因素 NT-proBNP、TNI、肌酐引入多因素 logistic 回归分析模型, 结果显示, NT-proBNP 是预测发生左心室舒张功能障碍的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

## 2.5 ROC 曲线结果

绘制 ROC 曲线, 得到曲线下面积 (AUC) 为 0.813 (95%CI 0.708 ~ 0.918), 测截点值为 1 725 pg/U, 灵敏度为 88.6%, 特异度为 62.1%, 见图 1。

表 1 LVDD 组与非 LVDD 组患者一般临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of general clinical data in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	心率 (次/min)	平均动脉压 (mmHg)	呼吸 (次/min)	APACHE II
LVDD 组 (n=51)	32/19	72.2 ± 13.3	116.2 ± 17.8	53.5 ± 11.9	29.1 ± 1.6	15.9 ± 1.6
非 LVDD 组 (n=45)	31/14	65.7 ± 14.2	113.1 ± 30.9	60.0 ± 6.4	27.7 ± 14.2	14.6 ± 4.1
t/t' /χ² 值	0.400	1.056	0.275	1.521	0.761	0.931
P 值	0.527	0.305	0.787	0.146	0.457	0.371

表 2 LVDD 组与非 LVDD 组患者观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of clinical indexes in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	lgNT-proBNP	lgTNI	肌酐 (μmol/L)	乳酸 (mmol/L)	降钙素原 (μg/L)	D-二聚体 (mg/L)
LVDD 组 (n=51)	3.66 ± 0.38	-1.45 ± 0.86	186.12 ± 124.24	5.44 ± 3.59	40.49 ± 59.73	4.66 ± 8.23
非 LVDD 组 (n=45)	3.03 ± 0.59	-2.36 ± 0.82	101.16 ± 57.01	4.95 ± 3.93	31.60 ± 53.63	5.92 ± 8.36
t/t'	5.044	2.304	3.606	0.526	0.633	0.597
P 值	0.000	0.000	0.001	0.601	0.529	0.554

表 3 左脓毒症心室舒张功能障碍危险因素的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Logistic analysis of facts of left ventricular diastolic function of patients with sepsis

指标	B 值	OR 值	95% CI	P 值
lgNT-proBNP	2.167	8.731	1.541 ~ 49.466	0.014
lgTNI	0.772	2.163	0.926 ~ 5.052	0.075
肌酐	0.006	1.006	0.998 ~ 1.015	0.151

注: OR 为优势比, 95% CI 为 95% 可信区间

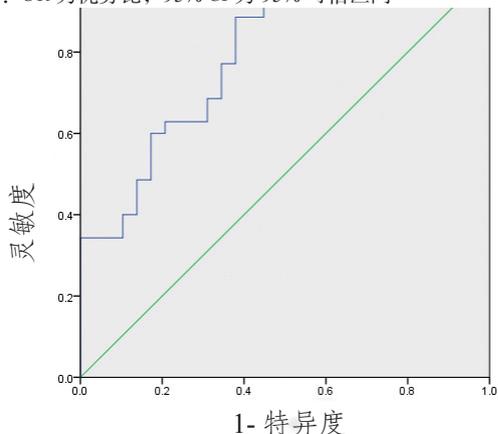


图 1 NT-proBNP 预测脓毒症左心室舒张功能障碍的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of NT-proBNP on prediction of left ventricular diastolic function of patients with sepsis

## 3 讨论

脓毒性休克起病早期即可发生心肌损伤, 迅速进展为心肌抑制和心功能不全, 并导致临床结局恶化, 是危重症患者死亡的重要原因。脓毒症心功能障碍是脓毒症引起的心肌固有收缩和(或)舒张功能异常, 是一种可逆的“功能性”改变, 表现为心室扩张, 心肌顺应性减低, 对液体复苏和儿茶酚胺刺激的反应性下降等<sup>[5]</sup>。Pulido 等<sup>[6]</sup>在 106 例严重脓毒症/脓毒性休克患者中, 采用经胸壁心脏超声评价不同心功能障碍对病死率影响, 结果发现 68 例 (64%) 患者存在心功能障碍, 其中, 存在左室舒张功能障碍的患者为 39 例 (37%), 所占比例最高。与收缩功能相比, 心肌舒张功能作用机制更为复杂, 涉及的因素和环节多。心肌的舒张能力主要依赖于心室主动的松弛和被动的充盈, 其主动松弛能力主要由心肌细胞的内部机制 (钙循环的改变) 引起。已有等研究显示, 这种功能障碍是一种急性期改变, 可以逆转, 其本质不是心肌缺血<sup>[7-8]</sup>。

本研究显示, 脓毒症休克左心室舒张功能障碍的患者 NT-proBNP 水平明显高于左心室功能正常的

患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。这是因为 NT-proBNP 主要由心室肌细胞合成和分泌, 其分泌释放受心室壁张力、心室容量负荷及压力负荷的调节, 是心力衰竭及心功能预测敏感而有效的指标。血浆 NT-proBNP 的水平反映了心室充盈压或舒张期左室壁张力的变化<sup>[9]</sup>。脓毒症休克时可以通过以下环节影响心肌舒张功能: 循环中心肌抑制物、心肌细胞内  $Ca^{2+}$  稳态失调、心肌能量代谢异常、线粒体功能障碍以及心肌细胞凋亡<sup>[10-11]</sup>。其中,  $Ca^{2+}$  稳态失调是导致心肌细胞舒张功能异常的最直接原因, 包括  $Ca^{2+}$  释放异常、肌浆网钙泵对  $Ca^{2+}$  的主动摄取能力下降以及一些修饰肌浆网钙泵 ATP 酶的蛋白磷酸化状态和水平的改变。NT-proBNP 升高反映了脓毒症休克在早期对左心室舒张功能的影响<sup>[4]</sup>。Landesberg 等认为脓毒症患者常存在舒张功能不全, 可作为该类患者早期死亡的独立预测因子, NT-proBNP 不仅在 LVEF 下降的患者升高, 而且在单纯舒张功能障碍的患者亦升高。

NT-proBNP 是预测脓毒症休克发生左心室舒张功能障碍的独立危险因素; ROC 曲线分析了 NT-proBNP 预测脓毒症休克左室舒张功能障碍发生的情况, 发现脓毒症休克患者 NT-proBNP 达到 1 725 pg/U 时, 更易发生左心室舒张功能障碍 (敏感度为 88.6%, 特异度为 62.1%)。因此当 NT-proBNP 大于 1 725 pg/U 应注意观察左心室舒张功能的变化。脓毒症患者左室舒张功能障碍具有可逆性, 脓毒症休克患者病因去除后或进行有效液体复苏后均可改善左室舒张功能。通过 NT-proBNP 早期识别脓毒症休克患者左室心功能障碍可以更好地指导临床医师及早应用血管活性药物, 改善心功能, 提高治疗效果。

本研究中脓毒症休克左心室舒张功能障碍患者的 TNI、肌酐均显著升高, 与左心室功能正常的患者比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Pearson 相关分析, NT-proBNP 与 TNI、肌酐成正相关。肌钙蛋白是诊断心肌损伤的标志物之一, 脓毒症休克时, 炎症因子过度表达、氧化应激作用及微循环障碍还可以直接损伤心肌细胞膜, 在导致左心室舒张功能障碍的同时, 大量肌钙蛋白释放入血。左心室舒张功能可能是脓毒症患者肌钙蛋白升高的潜在机制之一,  $E/E'$  与 hs-TnT 轻度升高 ( $>14$  ng/L) 明显相关, 且  $E'$  与 hs-TnT 中度升高 ( $>43$  ng/L) 亦明显相关, 提示左室充盈压升高与 hs-TnT 轻度升高相关, 左室舒张功能障碍与 hs-TnT 明显升高相关。NT-proBNP 作为左心舒张功能的预测指标, 与肌钙蛋白的升高密切相关。急性肾损伤是脓毒症休克的常见并发症<sup>[12]</sup>, 表现为血肌酐升高、尿量减少, 液体潴留导致心脏后负荷增加, 最终导致左室室壁压力增加,

加重左心室舒张功能障碍, 支持本研究脓毒症休克左心室舒张功能障碍组肌酐升高的结果。急性肾损伤时除了心脏后负荷增加造成 NT-proBNP 水平升高外, 肾脏清除 NT-proBNP 也减少, 这两方面原因使 NT-proBNP 的升高与肌酐的升高密切相关<sup>[16]</sup>。

#### 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, 315(8): 801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Zaky A, Deem S, Bendjelid K, et al. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge [J]. Shock, 2014, 41(1): 12-24. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000065.
- [3] 王宇佳, 呼邦传, 孙仁华. 脓毒症心肌舒张功能障碍研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(4): 486-488. DOI:10.3969/j.issn.16721349.2014.04.051.
- [4] 林笑女, 姜晓霞, 程青虹, 等. 脓毒症患者左心室舒缩功能的变化及 B 型钠尿肽诊断价值的探讨 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(11): 816820. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.11.005.
- [5] 李玉玲, 康健, 冯卓. 脓毒症心功能障碍的研究进展 [J]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2017, 10(2): 200-206. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.03.013.
- [6] Pulido JN, Afessa B, Masaki M, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock [J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(7): 620-628. DOI:10.1016/j.mayocp.2012.01.018.
- [7] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Annals of Internal Medicine, 1984, 100(4): 483-490. DOI: 10.7326/0003-4819-100-4-483.
- [8] 李振华, 董磊, 王兴国, 等. 脑利钠肽、肌钙蛋白 T 和 I 监测对重症脓毒症和脓毒症休克预后的意义 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 1016-1021. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.09.023.
- [9] Grewal J, McKelvie R, Lonn E, et al. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(3): 252-259. DOI:10.1016/j.ejheart.2008.01.017.
- [10] Flynn A1, Chokkalingam Mani B, Mather PJ. Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms [J]. Heart Fail Rev. 2010, 15(6): 605-611. DOI:10.1007/s10741-010-9176-4.
- [11] 张达, 吴彩军, 姜维, 等. 左心室 Tei 指数对脓毒性心脏病患者心功能和预后的评估价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(5): 577-580. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.05.018.
- [12] 程涛, 张晓霞, 玉素甫江, 等. 下腔静脉扩张指数在脓毒症休克性急性肾损伤中的作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(5): 638-643. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.05.019.

(收稿日期: 2017-09-08)

(本文编辑: 何小军)