

·临床研究·

磷酸肌酸钠对脓毒症患者心肌损伤的保护作用

陈琳 陈霞 张胜武

[摘要] **目的** 探讨磷酸肌酸钠对脓毒症患者心肌损伤的保护作用。**方法** 选取脓症患者60例分为观察组和对照组,每组30例患者。对照组给予脓毒症的集束化治疗,观察组在脓毒症的集束化治疗基础上用磷酸肌酸钠。观察两组患者治疗前、治疗5 d的心肌钙蛋白(cTnI)、B-型钠尿肽(BNP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、乳酸(Lac)的变化,监测急性生理和慢性健康状况评分(APACHE II)评分的变化及心功能的变化。**结果** 两组患者在治疗第5天的TNF- α 、IL-6、CRP和Lac含量及APACHE II评分均明显低于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=8.36、9.03、8.97、8.98、8.64、8.34、8.04、9.33、8.92、8.43, P 均 <0.05),观察组治疗后TNF- α 、IL-6、CRP和Lac含量及APACHE II评分均低于对照组治疗后,差异均有统计学意义(t 分别=8.98、8.55、8.21、8.50、8.97, P 均 <0.05)。两组患者治疗第5天左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、cTnI和BNP五项心功能指标较治疗前均有明显改善,差异均有统计学意义(t 分别=9.88、10.84、9.85、9.90、10.54、8.65、9.56、7.69、8.54、9.12, P 均 <0.05),且观察组治疗后均明显优于对照组治疗后,差异均有统计学意义(t 分别=9.56、8.96、10.37、8.70、8.14, P 均 <0.05)。**结论** 磷酸肌酸钠能够保护脓毒症患者的心肌并改善其心功能。

[关键词] 磷酸肌酸钠; 脓毒症; 心肌损伤

Protective effect of creatine phosphate sodium on myocardial damage of patients with sepsis CHEN Lin, CHEN Xia, ZHANG Shengwu. Department of Intensive Medicine, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of creatine phosphate sodium on myocardial damage of patients with sepsis. **Methods** A total of 60 patients with sepsis were collected and divided into the observation group and the control group with 30 patients in each. The control group was given conventional ICU anti-sepsis cluster, while the observation group was added creatine phosphate sodium. The change of cardiac troponin I(cTnI), B-type natriuretic peptide (BNP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), lactic acid (Lac), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and heart function before treatment and 5 days after treatment between two groups were observed. **Results** After 5-day treatment, the levels of TNF- α , IL-6, CRP, Lac and the APACHE II score of two groups were significantly lower ($t=8.36, 9.03, 8.97, 8.98, 8.64, 8.34, 8.04, 9.33, 8.92, 8.43, P<0.05$), and the observation group were lower than these of the control group, the differences were statistically significant ($t=8.98, 8.55, 8.21, 8.50, 8.97, P<0.05$). Also, the levels of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic dimension (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), cTnI and BNP were significantly improved ($t=9.88, 10.84, 9.85, 9.90, 10.54, 8.65, 9.56, 7.69, 8.54, 9.12, P<0.05$), and the observation group were better than these of the control group, the differences were statistically significant ($t=9.56, 8.96, 10.37, 8.70, 8.14, P<0.05$). **Conclusion** The creatine phosphate sodium can effectively protect myocardial sepsis patients and to improve the heart function.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.05.010

[Key words] creatine phosphate sodium; sepsis; myocardial damage

作者单位: 323000 浙江丽水, 丽水市人民医院重症

医学科(陈琳、陈霞), 神经内科(张胜武)

脓毒症作为一种综合征,能够引起全身炎症反应,这主要由感染引起,常常出现在在患者严重创伤、烧伤、休克、或者外科大手术后,严重的可导致脓毒性休克或者多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction,MODS)。统计结果表明在重症监护室内,由创伤导致的脓毒症和 MODS 导致的病死率高达 60%^[1]。脓毒症不仅会可造成患者的多器官功能损害,常常还会伴随心肌损伤。40%严重脓毒症患者会伴有不同程度的心肌抑制,导致心肌损伤的具体机制尚未明确,但已有研究表明可能与基因多态性、免疫功能障碍等多种因素有关^[2,3]。脓毒症一旦出现心肌损伤,其死亡率明显升高,因此,在治疗脓毒症的过程中有效的预防、治疗心肌损伤是十分必要的。本次研究探讨磷酸肌酸钠对脓毒症患者心肌损伤的保护作用。现报道如下。

表1 两组患者一般资料的比较

组别	n	性别(男/女)	平均年龄/岁	合并疾病/例			
				高血压	呼吸衰竭	慢性肾脏疾病	肺部感染
观察组	30	17/13	54.51 ± 0.82	5	6	5	3
对照组	30	6/14	59.80 ± 0.92	4	5	6	3

1.2 方法 观察组在脓毒症的集束化治疗^[4]基础上进行磷酸肌酸钠静脉滴注,每日二次,连用 5 d;对照组则只给予脓毒症的集束化治疗。分别抽取两组患者治疗前和治疗第 5 天的静脉血,采用 AccessII 全自动微粒子化学发光免疫分析仪(由 BECKMAN 公司生产)测定心肌钙蛋白(cardiac troponin I,cTnI)、B-型钠尿肽(B-type natriuretic peptide,BNP);采用酶联免疫吸附剂测定法测定肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白介素-6(interleukin-6,IL-6);采用 Synchion 生化仪(由 BECKMAN 公司生产)测定 C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP);采用血气分析仪测定乳酸(lac-

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 3 月丽水市人民医院收治的 60 例脓毒症同时合并心肌损伤患者作为研究对象,其中男性 33 例、女性 27 例;年龄 25~68 岁,平均年龄为(56.98 ± 8.58)岁。所有患者均符合本次研究的纳入标准:①慢性健康状况评分 II(acute physiology and chronic health evaluation II,APACHE II) ≥ 25 分;②患者及其家属同意并且积极配合完成本次研究;③经医院伦理委员会同意并备案,患者对本次研究均知情,并签订知情同意书。60 例脓毒症合并心肌损伤患者按照随机数字法则分成观察组和对照组,每组 30 例。两组患者年龄、性别、合并疾病等情况比较见表 1。两组患者一般资料的比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

tic acid,Lac);同时记录患者 APACHE II 评分。治疗前及治疗后的第 5 天使用超声心动图测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension,LVEDD)、左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter,LVESD)并观察心功能。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计分析软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用 *t* 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 TNF-α、IL-6、CRP 及 Lac 的变化见表 2

表2 两组患者治疗前后TNF-a、IL-6、CRP及Lac的变化比较

组别		TNF-α/pg/ml	IL-6/pg/ml	CRP/mg/ml	Lac/mg/ml	APACHE II/分
观察组	治疗前	2.55 ± 0.39	60.88 ± 10.78	82.65 ± 12.61	11.20 ± 3.91	32.57 ± 9.56
	治疗第 5 天	1.98 ± 0.36**	30.45 ± 10.65**	26.03 ± 8.56**	1.94 ± 0.52**	18.97 ± 4.01**
对照组	治疗前	2.53 ± 0.48	61.58 ± 11.52	80.98 ± 13.87	12.84 ± 2.92	33.21 ± 10.36
	治疗第 5 天	2.29 ± 0.35*	45.65 ± 10.87*	61.78 ± 12.21*	5.41 ± 1.20*	5.49 ± 5.64*

注: *:与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #:与对照组治疗第 5 天比较, $P < 0.05$ 。

由表 2 可见,两组患者治疗前 TNF-α、IL-6、CRP、Lac 含量及 APACHE II 评分比较,差异均无

统计意义(t 分别 = 0.95、0.82、0.95、0.98、0.87, P 均 > 0.05)。两组患者在治疗第 5 天的 TNF-a、IL-6、CRP、

Lac 含量及 APACHE II 评分均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义 (t 分别 =8.36、9.03、8.97、8.98、8.64、8.34、8.04、9.33、8.92、8.43, P 均 <0.05), 观察组治疗后 TNF- α 、IL-6、CRP、Lac 含量及 APACHE II

评分均低于对照组治疗后, 差异均有统计学意义 (t 分别 =8.98、8.55、8.21、8.50、8.97, P 均 <0.05)。

2.2 两组患者治疗前后的各项心功能指标变化比较见表 3

表3 两组患者治疗前后5种心功能指标的变化

组别		LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm	cTnI/ng/ml	BNP/ng/ml
观察组	治疗前	49.86 ± 9.95	61.98 ± 11.36	53.87 ± 9.63	5.28 ± 0.86	4.76 ± 0.65
	治疗第 5 天	65.11 ± 10.03*#	40.69 ± 8.51*#	40.96 ± 8.39*#	2.81 ± 0.39*#	1.80 ± 0.31*#
对照组	治疗前	45.03 ± 10.31	62.49 ± 13.66	53.43 ± 10.78	5.21 ± 0.98	4.86 ± 0.56
	治疗第 5 天	58.22 ± 11.65*	50.36 ± 11.81*	44.51 ± 9.50*	3.76 ± 0.46*	3.20 ± 0.41*

注: *: 与同组治疗前比较, P < 0.05; #: 与对照组治疗第 5 天比较, P < 0.05。

由表 3 可见, 两组患者治疗前的 LVEF、LVEDD、LVESD、cTnI、BNP、指标比较, 差异均无统计学意义 (t 分别 =0.87、0.99、0.75、0.66、0.746, P 均 > 0.05)。两组患者治疗第 5 天 LVEF 明显高于治疗前, cTnI、BNP、LVEDD、LVESD 均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义 (t 分别 =9.88、10.84、9.85、9.90、10.54、8.65、9.56、7.69、8.54、9.12, P 均 < 0.05)。观察组治疗第 5 天 LVEF 高于对照组治疗后, cTnI、BNP、LVEDD、LVESD 均明显低于对照组治疗后, 差异均有统计学意义 (t 分别 =9.56、8.96、10.37、8.70、8.14, P 均 < 0.05)。

3 讨论

脓毒症患者中有 60% 容易进展至严重脓毒症, 严重脓毒症患者死亡率高, 其中一个重要的致死原因是心肌细胞受损所导致的一系列心功能障碍^[5], 包括心肌梗死、心律失常、心脏衰竭等。其发病特点是突发、急性, 严重的可导致突发心脏骤停等^[6]。所以在脓毒症患者尤其是严重脓毒症患者治疗过程中, 保护其心肌功能是十分重要的。现有研究提示, 脓毒症导致心肌损伤的主要机制与短暂心肌缺血—再灌注、过度炎症反应、高动力循环造成室壁张力及心室充盈压力升高有关^[7,8]。

有多种机制导致脓毒症的心肌损伤, 如心肌抑制因子 TNF- α 、IL-6 等能够直接抑制心脏的收缩^[9]。还有线粒体功能不全、心肌细胞凋亡、心肌能量代谢异常等均能造成心肌损伤。此外, 脓毒症患者体内会生成大量细菌内毒素, 细菌内毒素能够刺激 TNF- α 、IL-6 等多种炎症因子在单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞中产生^[10], 从而对心肌造成直接或间接的损伤。通过心电图无法判断脓毒症患者是否并发心肌损伤, 而 cTnI 的含量与心肌损伤关系密切

且敏感^[11], 微小的心肌结构损害便可导致为 cTnI 升高, 并且具有良好的心脏特异性, 因此本次研究采用 cTnI 的含量变化来反映患者心肌是否收到损伤^[12,13]。只有心室肌细胞能够分泌 BNP, 因此常选择对 BNP 的检测作为预测脓毒症患者心肌是否损伤的指标^[14]。同时, 已有研究表明, 重症监护室患者 APACHE II 评分高则血乳酸水平也高, 两者呈正相关^[15]。心功能不全时, 组织灌注不足, 造成乳酸堆积, 导致高乳酸血症的出现, 乳酸下降则表明患者病情预后良好。

磷酸肌酸钠主要存在于心肌、脑等高耗能器官的细胞内, 是人体内源性活性物质, 用于合成三磷酸腺苷的底物之一。本次研究直接向患者提供外源性磷酸肌酸钠, 使患者心肌细胞内的高能磷酸盐含量得到提高, 使心肌的耗氧量降低, 从而改善心肌能量代谢, 缓解心肌能量代谢障碍, 进而起到保护心肌的作用。本次研究结果显示, 观察组治疗后 TNF- α 、IL-6、CRP 和 Lac 含量及 APACHE II 评分均低于对照组治疗后, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。观察组治疗第 5 天 LVEF 高于对照组治疗前, cTnI、BNP、LVEDD、LVESD 均明显低于对照组治疗后 (P 均 < 0.05)。证实了磷酸肌酸钠对减轻心肌损伤损害, 降低乳酸, 提升患者心功能有显著疗效。

综上所述, 磷酸肌酸钠能够对心肌起到有效的保护作用, 同时使心功能得到改善, 从而使脓毒症发展为多器官功能不全的机率降低, 改善患者预后。本次研究的不足之处在于样本量小, 由于脓毒症患者样本量低且死亡病例较多, 无法获得较多的样本进行研究, 尚需大量的样本进一步证实。此外, 大多数脓毒症患者在进行此研究治疗前经过了大量的药物治疗, 尚需更加严格的控制患者入选条件。

参考文献

- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(3): 260-268.
- 史辉, 马骏, 孙杰, 等. 急性呼吸窘迫综合征合并脓毒性休克心肌抑制抢救成功1例[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 1(3):233-233.
- 汪宗昱, 李宏亮, 么改琦, 等. 脓毒症心肌抑制对脓毒性休克患者血流动力学和器官功能及预后的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 1(3):180-184.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008[J]. *Crit Care Med*, 2008, 5(36): 1394-1396.
- Truitt JD, Bernard GR, Steingrub J, et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome[J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(23):2191-2200.
- Yao GK, Emergency DO. Clinical effect of rosuvastatin calcium for sepsis-related myocardial damage patients[J]. *Chin J of Modern Drug Appl*, 2015, 30(3):311-317.
- Zhou G, Ye L, Zhang L, et al. Association of myeloid cells of triggering receptor-1 with left ventricular systolic dysfunction in BALB/c mice with sepsis[J]. *Med Inf*, 2013, 14(3):61-78.
- Hussain N. Elevated cardiac troponins in setting of systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock[J]. *Isrn Cardiology*, 2013, 30(3):311-317.
- Baghel K, Srivastava RN, Chandra A, et al. TNF- α , IL-6 and IL-8 cytokines and their association with TNF- α -308 G/A polymorphism and postoperative sepsis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(8):1486-1494.
- Cao YZ, Tu YY, Chen X, et al. Protective effect of Ulinastatin against murine models of sepsis: Inhibition of TNF- α and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13[J]. *J Theor Biol*, 2012, 64(6):543-547.
- Luo Y, Tan Z, Xinjun L I, et al. Effect discussion of serum cTnI, CK-MB, NT-proBNP joint test in children with sepsis[J]. *Chin Modern Doc*, 2016, 30(2):25-33.
- Paparella D, Guida P, Caparrotti S, et al. Myocardial damage influences short- and mid-term survival after valve surgery: A prospective multicenter study[J]. *J Soc Leather Technol Chem*, 2014, 148(5):2373-2379.
- Vekens ND, Decloedt A, Ven S, et al. Cardiac troponin as compared to troponin for the detection of myocardial damage in horses[J]. *J Virol Methods*, 2015, 29(1):348-354.
- Hasić S, Hadžović-Džuvo A, Jadrić R, et al. B-type natriuretic peptide and adiponectin releases in rat model of myocardial damage induced by isoproterenol administration[J]. *Biomed Biochim Acta*, 2013, 13(4):225-229.
- 韩宏光, 王辉山, 李晓密, 等. APACHE II评分和血乳酸测定与心脏外科ICU患者预后的相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2015, 13(3):271-274.

(收稿日期 2016-06-25)

(本文编辑 蔡华波)

欢迎投稿

欢迎征订