

血清心肌素、和肽素水平与脓毒症心肌损伤密切相关*

成小军 郑学松* 胡善策

安康市中医医院重症医学科,陕西安康 725000

摘要 目的:研究血清心肌素、和肽素水平与脓毒症心肌损伤的相关性。方法:选取 76 例脓毒症患者,根据有无心肌损伤分为心肌损伤组(35 例)与非心肌损伤组(41 例)。另外选取 80 例健康体检者为对照组。比较 3 组血清心肌素、和肽素及常见心肌标志物肌钙蛋白 I(cTnI)、B 型尿钠肽(BNP)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平;采用 Pearson 分析心肌素、和肽素与左心室射血分数(LVEF)的相关性;采用多因素 Logistic 回归模型分析脓毒症患者并发心肌损伤的影响因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估心肌素、和肽素水平对脓毒症患者并发心肌损伤的诊断价值。结果:与对照组比较,心肌损伤组和非心肌损伤组 cTnI、BNP、CK、CK-MB、和肽素水平均较高(P 均 <0.05),且心肌损伤组高于非心肌损伤组(P 均 <0.05)。心肌损伤组心肌素水平较对照组和非心肌损伤组低(P 均 <0.05);Pearson 相关分析显示,心肌损伤组血清心肌素水平与 LVEF 呈正相关($P < 0.05$);和肽素与 LVEF 呈负相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,cTnI、BNP、CK、CK-MB、和肽素均是脓毒症患者合并心肌损伤的危险因素,心肌素是保护因素;血清心肌素、和肽素单独及两者联合诊断脓毒症患者并发心肌损伤的曲线下面积分别为 0.796、0.868、0.913,心肌素单独诊断的截断值为 101.98 ng/L,敏感度为 71.40%,特异性为 73.20%,和肽素单独诊断的截断值为 22.58 $\mu\text{g/L}$,敏感度为 68.60%,特异性为 92.70%,两者联合诊断的敏感度为 74.30%,特异性为 95.10%。结论:血清心肌素、和肽素水平与脓毒症患者并发心肌损伤密切相关,具有一定诊断价值,可能成为临床评估脓毒症患者心肌损伤的生物标志物。

关键词 心肌素;和肽素;脓毒症;心肌损伤;心肌标志物

中图分类号 R542.2;R631⁺.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220409

Correlations between the levels of serum myocardin, copeptin and myocardial injury in sepsis CHENG Xiao-jun, ZHENG Xue-song*, HU Shan-ce. Department of Critical Care Medicine, Ankang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanxi Ankang 725000, China

Corresponding author: ZHENG Xue-song, E-mail: a8sqslp@163.com

Abstract Objective: To study the correlations between the levels of serum myocardin, copeptin and myocardial injury in sepsis. Methods: A study was conducted on 76 patients with sepsis. According to whether there was myocardial injury or not, the patients were divided into myocardial injury group (35 cases) and non-myocardial injury group (41 cases). In addition, 80 healthy people were selected as the control group. The differences in serum myocardin, copeptin, and common cardiac markers cardiac troponin I (cTnI), B-type natriuretic peptide (BNP), creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) levels were compared among the three groups. The Pearson was used to analyze the correlations between myocardin, copeptin and left ventricular ejection fraction (LVEF). The multivariate logistic regression model was used to analyze the influencing factors of myocardial injury in sepsis patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic value of cardioxin and copeptin in patients with sepsis complicated with myocardial injury. Results: Compared with the control group, the levels of cTnI, BNP, CK, CK-MB and copeptin were significantly increased in non-myocardial injury group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the level of myocardin ($P > 0.05$), the levels of cTnI, BNP, CK, CK-MB, myocardin and copeptin were higher in myocardial injury group ($P < 0.05$); the above indexes in myocardial injury group were significantly higher than those in non-myocardial injury group ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum myocardin and LVEF ($P < 0.05$); there was a negative correlation between copeptin and LVEF ($P < 0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that cTnI, BNP, CK, CK-MB, and copeptin were risk factors of sepsis with myocardial injury, and myocardin was a protective factor. The area under the curve (AUC) of serum myocardin, copeptin alone or combined with them in the diagnosis of sepsis complicated with myocardial injury was 0.796, 0.868 and 0.913, respectively.

* 基金项目:陕西省中医管理局中医药科研课题(No:15-LC064)

* 通信作者:郑学松,E-mail:a8sqslp@163.com,安康市巴山东路 47 号

The cut-off value of myocardin alone was 101.98 ng/L, the sensitivity and specificity were 71.40% and 73.20%, respectively, and the cutoff value of copeptin alone was 22.58 μg/L, the sensitivity and specificity were 68.60% and 92.70% respectively. The sensitivity and specificity of combined diagnosis were 74.30% and 95.10% respectively. Conclusions: Serum myocardin and copeptin are closely related to myocardial injury in sepsis, which have certain diagnostic value and may be biomarkers for clinical evaluation of myocardial injury in sepsis patients.

Keywords Myocardin; Copeptin; Sepsis; Myocardial injury; Cardiac markers

心肌损伤是脓毒症常见并发症,脓毒症心肌损伤患者发生多器官功能衰竭及病死风险增加^[1]。心肌素是血清反应因子重要的协同转录因子,与目的基因顺式作用元件 CArG 形成转录复合物,调控心肌及平滑肌细胞的增殖、分化、凋亡,与心血管疾病关系密切^[2]。和肽素与心力衰竭、脑卒中、急性心肌梗死等心脑血管疾病的研究广泛^[3],与脓毒症患者并发心肌损伤的研究较少。本研究旨在探讨脓毒症患者血清心肌素、和肽素水平与心肌损伤的关系,为脓毒症心肌损伤的早期诊断及治疗提供参考依据。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 5 月-2018 年 11 月就诊于安康市中医医院的脓症患者 76 例(男 40,女 36)。诊断标准:2016 年美国重症医学会与欧洲重症医学会发布的脓毒症 3.0 定义及诊断标准^[4],脓毒症相关的序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA)急性改变≥2 分。排除标准:①严重心力衰竭者;②行心肺复苏、电除颤、直流电复律者;③合并恶性肿瘤者;④行开胸手术者;⑤慢性肾功能不全者;⑥既往心脏基础病变者。研究对象行彩色多普勒超声心动图检查(飞利浦 iEElite 型心脏彩色多普勒超声仪),根据是否发生心肌损伤分为 2 组,其中非心肌损伤组 41 例,心肌损伤组 35 例。心肌损伤入选标准^[5]:左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)≤50%。另外选取 80 例(男 49,女 31)同期健康体检者为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,研究对象或家属均签署知情同意书。

方法 研究对象于清晨 7 点抽取 5 mL 静脉血。

采用德国西门子 ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪检测肌钙蛋白 I(cTnI)、B 型尿钠肽(BNP);采用日立 7600 型全自动生化分析仪检测肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB);采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测心肌素、和肽素,试剂盒购于美国 Sigma 公司,严格按照试剂盒说明书操作。

统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例(*n*)表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 分析相关性;采用多因素 Logistic 回归模型分析脓症患者心肌损伤影响因素;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)评估心肌素、和肽素对脓症患者并发心肌损伤的诊断价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 3 组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05),见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

组别	例	男/女	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
对照组	80	49/31	46.51 ± 8.72	22.14 ± 1.81
非心肌损伤组	41	21/20	43.54 ± 9.42	22.11 ± 1.73
心肌损伤组	35	19/16	45.51 ± 11.73	22.58 ± 1.38
<i>F</i> 值		1.254	1.285	0.954
<i>P</i> 值		0.534	0.280	0.388

心肌损伤常见标志物 非心肌损伤组、心肌损伤组血 cTnI、BNP、CK、CK-MB 水平较对照组高(*P* 均 < 0.05);且心肌损伤组高于非心肌损伤组(*P* 均 < 0.05),见表 2。

表 2 3 组心肌损伤常见标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	cTnI (ng/L)	BNP (ng/mL)	CK (U/L)	CK-MB (U/L)
对照组	80	10.35 ± 2.84	0.35 ± 0.08	81.13 ± 15.84	19.16 ± 5.34
非心肌损伤组	41	18.13 ± 4.16 *	0.84 ± 0.21 *	93.04 ± 27.61 *	23.04 ± 6.18 *
心肌损伤组	35	35.16 ± 5.26 **	1.16 ± 0.28 **	112.04 ± 31.14 **	36.45 ± 11.25 **
<i>F</i> 值		505.098	275.394	21.542	69.429
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,**P* < 0.05;与非心肌损伤组比较,***P* < 0.05

心肌素、和肽素水平 非心肌损伤组和肽素水平较对照组高($P < 0.05$);心肌损伤组心肌素水平低于对照组和非心肌损伤组,和肽素水平高于对照组和非心肌损伤组(P 均 < 0.05),见表 3。

表 3 3 组心肌素、和肽素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	心肌素(ng/L)	和肽素($\mu\text{g/L}$)
对照组	80	116.05 $\pm$ 36.94	10.31 $\pm$ 2.41
非心肌损伤组	41	108.46 $\pm$ 31.18 *	17.16 $\pm$ 4.35 *
心肌损伤组	35	93.66 $\pm$ 17.17 **	25.83 $\pm$ 5.87 **
F 值		5.967	192.313
P 值		0.003	0.000

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与非心肌损伤组比较,** $P < 0.05$

心肌损伤组血清心肌素、和肽素水平与 LVEF 的相关性 Pearson 结果显示,心肌损伤组血清心肌素水平与 LVEF 呈正相关($r = 0.613, P = 0.000$),和肽素水平与 LVEF 呈负相关($r = -0.773, P = 0.000$)。

影响脓毒症患者是否合并心肌损伤的多因素 Logistic 回归分析 以脓毒症患者是否合并心肌损伤为因变量,以 cTnI、BNP、CK、CK-MB、心肌素、和肽素为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 cTnI、BNP、CK、CK-MB、和肽素均是脓毒症患者合并心肌损伤的危险因素(P 均 < 0.05),心肌素是保护因素($P < 0.05$),见表 4。

表 4 影响脓毒症患者是否合并心肌损伤的 Logistic 回归分析

变量	B 值	S. E. 值	Wald 值	OR 值	95% CI 值	P 值
cTnI	0.150	0.056	7.188	1.162	1.041 ~ 1.297	0.007
BNP	0.521	0.134	15.093	1.683	1.294 ~ 2.189	0.000
CK	0.308	0.115	7.183	1.361	1.086 ~ 1.705	0.007
CK-MB	0.786	0.351	5.011	2.194	1.103 ~ 4.365	0.025
心肌素	-0.456	0.167	7.446	0.006	0.457 ~ 0.880	0.006
和肽素	0.621	0.152	16.698	1.861	1.382 ~ 2.507	0.000

血清心肌素、和肽素水平对脓毒症患者并发心肌损伤的诊断价值 血清心肌素、和肽素单独及两者联合诊断脓毒症患者并发心肌损伤的曲线下面积(area under curve, AUC) 分别为 0.796 (95% CI: 0.699 ~ 0.893)、0.868 (95% CI: 0.785 ~ 0.951)、0.913 (95% CI: 0.852 ~ 0.974),心肌素单独诊断的截断值为 101.98 ng/L,敏感度、特异性分别为 71.40%、73.20%,和肽素单独诊断的截断值为 22.58 $\mu\text{g/L}$,敏感度、特异性分别为 68.60%、92.70%,两者联合诊断的敏感度为 74.30%,特异性为 95.10%,见图 1。

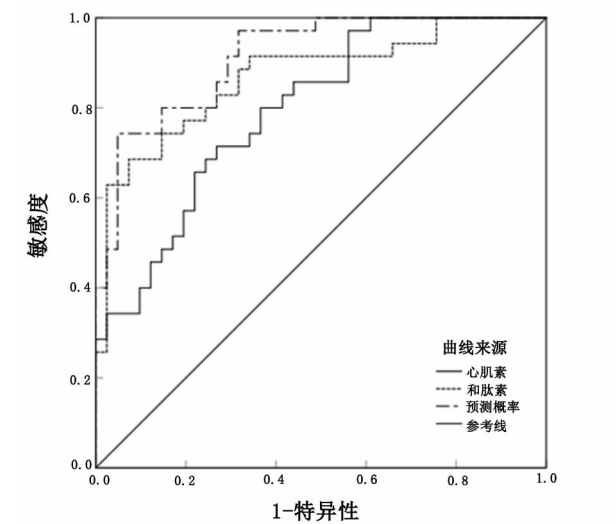


图 1 血清心肌素、和肽素诊断脓毒症患者并发心肌损伤的 ROC 曲线

讨 论

心肌素是心肌和平滑肌细胞分化的最关键转录因子,通过激活平滑肌细胞分化参与动脉粥样硬化、心肌肥大、高血压等心血管疾病^[6-8]。宁春艳等^[9]报道,狼疮性肾炎患儿血清心肌素水平随着肾血管损伤程度加重而降低,两者呈负相关,可用于临床评估病情发展。心肌素可以促进心肌细胞存活,对于心肌组织发挥正常功能起着重要作用^[10,11]。和肽素由下丘脑分泌,是精氨酸加压素原 C 末端部分,作为心肌损伤生物标志物已有诸多报道。陈学等^[12]发现,急性心肌梗死患者血清和肽素、BNP 水平较健康对照组高,两者呈明显正相关,均是预测发生急性心肌梗死的危险因素。李龙刚^[13]研究发现,脓毒症合并心肌损伤患者血清和肽素、cTnI、BNP 水平均比无心肌损伤患者高,相关分析显示,和肽素水平与 cTnI、BNP 均呈正相关,进一步研究发现,发生死亡的脓毒症患者血清和肽素水平升高最为显著。本研究显示心肌素、和肽素参与了脓毒症患者心肌损伤的发生。Pearson 相关分析显示,心肌损伤组血清心肌素水平与 LVEF 呈正相关,和肽素与 LVEF 呈负相关,提示心肌素、和肽素与心功能损伤密切相关,和肽素是脓毒症患者合并心肌损伤的危险因素,心肌素是保护因素。血清心肌素、和肽素对脓毒症

患者并发心肌损伤有一定诊断价值,联合诊断灵敏度、特异性较单独诊断均有所提升,可能用于脓毒症患者并发心肌损伤的早期诊断。

参考文献

1 Lu ZQ, Lu J X, Deng YJ. Glucocorticoids offer protection against myocardial injury in a murine model of sepsis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8):12211-12218.

2 Zhao J, Wu W, Zhang W, et al. Selective expression of TSPAN2 in vascular smooth muscle is independently regulated by TGF- β 1/SMAD and myocardin/serum response factor[J]. *FASEB J*, 2017, 31(6):2576-2591.

3 Kristyagita A, Siswanto BB. The role of copeptin as a novel cardiovascular biomarker[J]. *Med J Indones*, 2015, 24(1):59-66.

4 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):775-787.

5 朱保月, 齐洪娜, 张建军, 等. 早期心肌损伤标志物对老年脓毒症患者病情评估及预后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(19):4708-4711.

6 王会琴, 宋铁峰, 袁颖, 等. Myocardin 在血管平滑肌细胞表型转化中的作用[J]. *生命科学* 2016, 28(7):771-776.

7 Zhuang J, Luan P, Li H, et al. The Yin-Yang Dynamics of DNA meth-

ylation is the key regulator for smooth muscle cell phenotype switch and vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 37(1):84-97.

8 Chettimada S, Joshi SR, Dhagia V, et al. Vascular smooth muscle cell contractile protein expression is increased through PKG-dependent and -independent pathways by G6PD inhibition and deficiency[J]. *AJP Heart and Circ Physiol*, 2016, 311(4):904-912.

9 宁春艳, 党西强, 宋芳, 等. 狼疮性肾炎患儿血管损伤中心肌素与 miR-145 的表达情况及其临床意义研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(31):3831-3836.

10 Luo Y, Xu Y, Liang C, et al. The mechanism of myocardial hypertrophy regulated by the interaction between mhrt and myocardin[J]. *Cell Signal*, 2018, 43(1):11-20.

11 Mughal W, Martens M, Field J, et al. Myocardin regulates mitochondrial calcium homeostasis and prevents permeability transition[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(10):1732-1748.

12 陈学, 龙静, 韩朝辉, 等. 和肽素脑钠肽及高敏肌钙蛋白 T 在急性心肌梗死中的早期诊断价值[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(7):634-638.

13 李龙刚. 联合测定血浆和肽素与心肌损伤标记物评价脓毒症并发心肌损伤的临床意义[J]. *中国血液流变学杂志*, 2018, 28(2):158-161.

(2020-05-27 收稿 2022-03-16 修回)

(上接第 296 页)

等^[15]研究发现乌司他丁可明显减轻 AMI 患者溶栓治疗再灌注损伤,对心肌有明确保护作用。本研究显示观察组治疗后 30 d 内 MACE 发生率较对照组低,初步表明乌司他丁对老年 AMI 急诊溶栓患者的近期预后有益。

本研究对象来源较集中且随访时间较短,关于乌司他丁在老年 AMI 急诊溶栓患者中是否有推广应用优势还需进一步大样本量、多中心的前瞻性研究。

参考文献

1 Holger Thiele, Ibrahim Akin, Marcus Sandri, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(25):2419-2432.

2 崔英华, 胡顺玲, 王青雷, 等. 急性心肌梗死静脉溶栓致脊髓硬膜下血肿一例[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(5):398-399.

3 张连芹, 石梦竹, 顾天楚, 等. 心肌缺血-再灌注损伤处理策略的研究进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(9):921-923.

4 曹隽, 葛梓, 邵江炜, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊临床路径的实践分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(1):104-106.

5 Zhaoxia Yu, AisaRayile, Ying Li, et al. Ulinastatin alleviated lps-induced injury of cardiac micro vascular endothelial Cell via NF- κ B pathway[J]. *Pak J Pharm*, 2017, 30(3):983-988.

6 Chao Cao, Chengfen Yin, SongtaoShou, et al. Ulinastatin protects against LPS-induced acute lung injury by attenuating TLR4/NF- κ B pathway activation and reducing inflammatory mediators[J]. *Shock*,

2018, 50(5):595-605.

7 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5):380-393.

8 金晶, 鲍磊, 秦海东. 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 水平对急诊静脉溶栓治疗急性脑梗死预后的预测价值[J]. *临床神经病学杂志*, 2019, 16(3):224-227.

9 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 29(4):421-428.

10 孙立峰, 郭华, 孟剑锋, 等. 绞股蓝总黄酮通过抑制氧化应激反应抗心肌缺血保护作用的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(10):2513-2515.

11 周遊, 马长胜. 血清 cTnI、CK-MB 及超声心动图检测对老年急性心肌梗死患者诊断的临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(3):24-26.

12 黄乐, 林德智, 倪卫, 等. 冠心病患者血清 RBP4、hs-CRP、IL-6 水平检测的临床意义[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(6):691-693, 697.

13 张洁, 艾芬. 柴胡皂苷 D 对急性心肌梗死大鼠血流动力学和心肌氧化应激损伤的保护作用 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2019, 16(1):81-86.

14 葛水秀. 瑞舒伐他汀对急性心肌梗死大鼠心肌细胞保护作用及 RhoA/ROCK 活化机制[J]. *心脑血管病防治*, 2018, 17(2):98-101.

15 潘涛涛, 汤爱玲, 老成暖, 等. 乌司他丁对急性心肌梗死患者溶栓治疗后再灌注损伤的保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(15):2484-2486.

(2020-05-14 收稿 2022-06-14 修回)