·全军老年医学会议专栏·

肌钙蛋白和脑钠肽对高龄重症肺炎患者预后的影响

许丹,徐冬,田海军*
(解放军第161医院干部病房,武汉 430010)

【摘 要】 **目的** 探讨高龄重症肺炎患者血浆肌钙蛋白(cTnI)和脑钠肽(BNP)水平对预后的临床价值。**方法** 选择2013年1月至2017年1月在解放军第161医院干部病房住院的高龄(≥80岁)肺炎患者93例。按病情严重程度,分为两组:重症肺炎组($n=40$)和普通肺炎组($n=53$)。重症肺炎组根据患者住院期间的预后情况又分为两个亚组:死亡组($n=19$)和好转组($n=21$)。对重症肺炎组(入院第1、3、5和7天)和普通肺炎组(入院第1天)患者的血浆cTnI和BNP水平进行检测,比较各组患者血浆cTnI和BNP水平。采用SPSS 23.0软件进行数据处理。依据数据类型,组间比较分别采用t检验、方差分析或χ^2检验。**结果** 重症肺炎组的血浆cTnI[99.35(39.95,159.30) *vs* 7.00(4.40,11.65)pg/ml]和BNP[566.10(326.53,935.13) *vs* 49.10(24.50,88.30)pg/ml]水平均显著高于普通肺炎组($P<0.05$)。与第1天比较,好转组患者第3、5和7天的血浆cTnI和BNP水平均显著降低($P<0.05$),死亡组第3、5和7天的血浆cTnI和BNP水平均显著增高($P<0.05$)。好转组患者第1、3、5和7天的血浆cTnI和BNP水平均显著低于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** cTnI和BNP水平可作为高龄重症肺炎合并心肌损伤患者早期评估及判断预后的辅助指标。

【关键词】 老年人,80以上;肺炎;预后;肌钙蛋白;脑钠肽
【中图分类号】 R592; R563.1 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.009

Effects of plasma cardiac troponin I and brain natriuretic peptide levels on prognosis of very old patients with severe pneumonia

XU Dan, XU Dong, TIAN Hai-Jun*
(Department of Cadre's Ward, Chinses PLA Hospital No.161, Wuhan 430010, China)

【**Abstract**】 **Objective** To determine the effects of cardiac troponin I (cTnI) and brain natriuretic peptide (BNP) on the prognosis of the very old patients with severe pneumonia (SP). **Methods** A total of 93 very old patients (≥80 years old) with severe pneumonia admitted to our department from January 2013 to January 2017 were recruited in this study. According to the severity of the disease, they were divided into the SP group ($n=40$) and ordinary pneumonia group ($n=53$). The former group was further assigned into death subgroup ($n=19$) and improvement subgroup ($n=21$). The plasma cTnI and BNP levels were measured for all the SP patients on days 1, 3, 5 and 7 after admission, and in the ordinary pneumonia group on day 1 after admission. SPSS statistics 23.0 was adopted for data processing. Student's t test or Chi-square test was employed for different data types. **Results** The plasma levels of cTnI [99.35 (39.95, 159.3) *vs* 7.00 (4.40, 11.65) pg/ml] and BNP [566.10 (326.53, 935.13) *vs* 49.10 (24.50, 88.30) pg/ml] were significantly higher in SP group than in the ordinary pneumonia group ($P<0.05$). Compared with the values on day 1, the plasma levels of cTnI and BNP were decreased in the improvement group on days 3, 5 and 7 ($P<0.05$), while those in the death group were increased on days 3, 5 and 7 ($P<0.05$). The levels were obviously lower in the improvement group on days 1,3, 5 and 7 when compared with the death group ($P<0.05$). **Conclusion** The plasma levels of cTnI and BNP could be used as adjuvant indicators for assessment of myocardial damage and prognosis in very old patients with SP.

【**Key words**】 aged, 80 and over; pneumonia; prognosis; cardiac troponin; brain natriuretic peptide
Corresponding author: *TIAN Hai-Jun*, *E-mail*: *haijunt161@163.com*

肺炎是老年人最常见的感染性疾病,重症肺炎是指合并有严重中毒症状或有并发症的肺炎,经常是细菌和真菌等多种病原体混合感染的结果,具有发病率高、起病隐匿、临床表现不典型、病情进展快、病死率高等特点[1]。近年来,我国老年重症肺炎患者有逐渐增多的趋势[2],其诊治难度大、治疗要求

收稿日期: 2017-09-12; **修回日期**: 2017-10-16
通信作者: 田海军, E-mail: haijunt161@163.com

高、易并发呼吸衰竭、休克和多器官功能衰竭等[3]，严重危害了老年、特别是高龄人群的健康。因此，如何尽早发现可反映病情及预后的危险因素，准确评估病情严重程度，积极寻求早期干预措施，仍是摆在临床医师面前的巨大挑战。心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I，cTnI)和脑钠肽(brain natriuretic peptide，BNP)是目前被公认的在心血管疾病危险分层及预后评估方面均具有重要意义的参考指标[4,5]，但两者在成人重症肺炎心肌损伤，特别是在高龄重症肺炎患者中的情况却少见文献报道。本研究主要探讨高龄重症肺炎患者血浆中cTnI及BNP的水平与患者病情严重程度及近期预后的关系，以期为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2013年1月至2017年1月在解放军第161医院干部病房住院的高龄(≥80岁)肺炎患者93例。排除标准：(1)严重免疫抑制疾病(如血液病、艾滋病、骨髓移植后)；(2)粒细胞减少症或正在放化疗；(3)肺部肿瘤引起的阻塞性肺炎；(4)重要器官严重功能障碍。按病情严重程度，分为两组：重症肺炎组($n=40$)和普通肺炎组($n=53$)，其中重症肺炎组中男性30例，女性10例，年龄81～93(86.7±3.2)岁；普通肺炎组中男性42例，女性11例，年龄80～93(85.3±3.3)岁。重症肺炎组根据患者住院期间的预后情况又分为两个亚组：死亡组($n=19$)和好转组($n=21$)。

肺炎诊断标准参照中华医学会呼吸病学分会《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》[6]，符合以下1、3及2中任何1项，并除外肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸粒细胞浸润症及肺血管炎后，可临床诊断。(1)社区起病。(2)肺炎相关临床表现：①新近出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重，伴或不伴脓痰、胸痛、呼吸困难及咯血；②发热；③肺实变体征和(或)闻及湿性啰音；④外周血白细胞$>10\times10^9$/L或$<4\times10^9$/L，伴或不伴细胞核左移。(3)胸部影像学检查显示新出现的斑片状浸润影、叶或段实变影、磨玻璃影或间质性改变，伴或不伴胸腔积液。重症肺炎的诊断参照2007年美国胸科学会及感染学会制定的重症肺炎标准[7]，符合以下1项主要标准或3项次要标准以上者可诊断为重症肺炎。主要标准包括：(1)需要有创机械通气；(2)脓毒性休克需要血管加压素。次要标准包括：(1)呼吸频率≥30次/min；(2)氧合指数[PaO_2(mmHg)/FiO_2(%)]≤250；(3)多肺叶浸润；(4)意识障碍和(或)定向障碍；(5)氮质血症(尿素氮>7.14 mmol/L)；(6)白细胞减少(<4.0×10^9/L)；(7)血小板减少<10.0×10^9/L；(8)低体温(≤36℃)；(9)低血压，需要强力的液体复苏。

1.2 方法

重症肺炎组(入院第1、3、5和7天)和普通肺炎组(入院第1天)分别抽取外周静脉血3 ml，行血浆cTnI和BNP水平检测。采用化学发光法测定，检测仪器为美国雅培i2000全自动化学发光免疫分析仪。

对患者详细病史询问，同时进行全面检查，包括血常规、肝肾功能、动脉血气分析，对有痰患者进行送痰培养及药物敏感试验。通过检查来确认患者的感染类型及严重程度，并结合院内以往检测的病原学耐药资料，对患者进行抗感染、祛痰、平喘、纠正离子及酸碱失衡。同时积极治疗基础疾病，加强营养支持，改善或纠正贫血及低蛋白血症。严重的呼吸衰竭应用机械通气。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行数据处理。计量资料中呈正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用t检验或方差分析；呈偏态分布者以中位数和四分位数间距[$M(Q_1, Q_3)$]表示，组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率表示，组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者的年龄、性别构成比及合并基础疾病个数方面差异无统计学意义($P>0.05$；表1)。

表1 基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Group	n	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	Gender (male/female, n/n)	Number of combined diseases (n, $\bar{x}\pm s$)
Severe pneumonia	40	86.68±3.25	30/10	2.57±0.58
Ordinary pneumonia	53	85.34±3.29	42/11	2.53±0.42

2.2 两组患者 cTnI 和 BNP 水平比较

重症肺炎组的血浆 cTnI[99.35(39.95,159.30) *vs* 7.00(4.40,11.65) pg/ml] 和 BNP[566.10(326.53,935.13) *vs* 49.10(24.50,88.30) pg/ml]水平明显高于普通肺炎组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 亚组患者 cTnI 和 BNP 水平比较

与第1天比较,好转组患者第3、5和7天的血浆 cTnI 和 BNP 水平均显著降低($P<0.05$),死亡组第3、5和7天的血浆 cTnI 和 BNP 水平均显著增高($P<0.05$)。好转组患者第1、3、5和7天的血浆 cTnI 和 BNP 水平均显著低于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$;表2)。

表2 死亡组和好转组患者血浆 cTnI 和 BNP 水平比较

Table 2 Comparison of cTnI and BNP between two groups

($\bar{x}\pm s$)

Item	Improvement subgroup ($n=21$)	Death subgroup ($n=19$)
cTnI(pg/ml)		
1st day	47.22±14.54#	168.59±55.28
3rd day	40.54±12.03*#	173.62±56.44*
5th day	34.13±10.78*#	179.07±58.05*
7th day	22.35±6.27*#	184.46±60.54*
BNP(pg/ml)		
1st day	222.56±60.56#	831.97±214.64
3rd day	207.14±58.33*#	868.35±201.16*
5th day	192.50±56.26*#	913.40±201.47*
7th day	188.24±55.17*#	952.86±220.36*

cTnI: cardiac troponin I; BNP: brain natriuretic peptide. Compared with 1st day, *$P<0.05$; compared with death group, #$P<0.05$

3 讨 论

重症肺炎是导致老年人死亡的常见感染性危重症[8],特别是在高龄患者中,其发病率和病死率还会进一步升高。其可能原因如下:(1)高龄患者常合并心血管系统、内分泌系统、慢性阻塞性肺疾病等慢性疾病,使其脏器储备功能比正常成年人降低50%以上,机体免疫力明显低下,容易发展到重症肺炎阶段;(2)高龄患者由于肺泡、呼吸性细支气管和肺泡管扩张发生改变,再加上肺部呼吸肌的强度下降等因素,导致其排痰能力和咳嗽反应能力下降,易合并高碳酸血症,导致精神状态低下,患病初期不易被发现,一旦被发现,多处在中度或重度肺炎阶段[9];(3)反复使用抗菌药物导致耐药性增加;(4)高龄患者身体各系统功能均有一定程度的降低,限制了部分药物的使用[10]。目前,临床上监测感染的指标较多,如白细胞计数、C-反应蛋白、血沉等,但特异性和敏感性不高,病原学培养虽然可确诊,但是检测时间长,不利于早期诊断及监控病情发展。而高龄重症肺炎患者又极易并发心肌损伤、心力衰竭,因此,寻找可以早期预测重症肺炎并发心肌损伤、心力衰竭的指标对指导治疗、改善预后有着重要意义。

心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)是由 cTnC、cTnT 和 cTnI 3种亚单位组成的,并分别由不同的基因调控。其中 cTnI 是心脏独特的结构蛋白,是心肌细胞坏死的敏感和特异的生化标志物。生理条件下,cTnI 小部分游离于胞浆中,大部分以结构蛋白形式固定于肌质纤维上,当心肌损伤以后,cTnI 释放进入血液中,4~6 h 后开始在血液中升高,18~24 h 达到高峰,升高的 cTnI 能在血液中保持6~10 d[11]。除心脏直接受损可使 cTnI 明显升高外,cTnI 在非心源性疾病中也可升高,如肾功能不全、脑血管意外、过度运动等[5]。本研究结果显示,血浆 cTnI 水平在高龄重症肺炎组较普通肺炎组明显升高,表明重症肺炎患者与普通肺炎患者相比更易发生心肌损伤。本研究亦显示,死亡组患者血浆 cTnI 水平第3、5和7天均显著高于第1天,且在各时间点均显著高于好转组患者。说明血浆 cTnI 水平与重症肺炎患者的预后相关。可能是由于重症肺炎本身对心肌造成的损害更大,心功能受损更为严重,故 cTnI 升高也预示患者病情相对较重,预后也就相对更差。Lee 等[12]进一步比较了在社区获得性肺炎、医院获得性肺炎及入住 ICU 肺炎患者中 cTnI 检测的意义,提出入住 ICU 的重症肺炎患者,cTnI 是其病死率的独立危险因素。cTnI 在重症肺炎患者中升高的具体分子生物学机制尚不清楚,可能原因为(1)重症肺炎时有效呼吸面积减少,造成机体缺氧;(2)肺炎本身加重心脏负担;(3)心肌耗氧增加与供氧相对或绝对不足矛盾;(4)病毒、细菌等对心肌的直接侵害及毒素、细胞因子诱发的炎性反应均可引发心肌细胞凋亡而加速心肌死亡[13]。

BNP 是一种多肽,含有32个氨基酸,广泛分布于脑、脊髓、心、肺等部位,其中以心脏含量最高,目前已被普遍用于心血管疾病[14]及急性冠脉综合征等疾病的危险评估及预后判断。另有研究表明,BNP 亦与一些危重非心源性疾病患者的病情严重程度及预后密切相关[15]。约50%的严重感染患者会出现不同形式的左心室功能异常,及时监测 BNP 水平有助于预防其进展为心力衰竭。本研究发现,病情越重的高龄肺炎患者血浆 BNP 水平升高越明显,提示肺部感染可导致患者 BNP 水平明显升高,且 BNP 水平与预后密切相关。可能机制在于:

(1)重症肺炎早期因肺通气/血流发生障碍,机体产生一系列血管活性物质,如内皮素、一氧化氮(NO)因子及细胞因子(如肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-2等),这些物质可直接损伤局部心肌或者抑制心肌功能,最终导致周围正常心肌功能代偿加强及室壁运动增强,从而使BNP释放增加[15];(2)重症肺炎患者发病时的缺氧状态既能够引起机体内环境紊乱,造成一定程度的心肌细胞缺血缺氧,而BNP对于心肌缺血的反映已经得到证实[16];(3)重症肺炎患者常处于发热、心率快以及高循环状态,这些均能够引起心脏室壁牵拉不均匀,刺激心室壁合成释放BNP[17]。

综上所述,本研究发现cTnI和BNP水平在一定程度上可早期反应高龄重症肺炎患者的疾病发展情况,提示血浆cTnI和BNP水平可作为高龄重症肺炎合并心肌损伤患者早期诊断的生化指标,有利于准确判断重症肺炎的早期病情,对患者预后情况具有重要的临床意义和实用价值。

【参考文献】

[1] 林大勇, 石振东. 高龄难治性肺炎临床分析[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(3): 102-104. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2015.03.048.
Lin DY, Shi ZD. Clinical analysis of refractory pneumonia in the eldery patients[J]. Chin J Pract Med, 2015, 42(3): 102-104. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2015.03.048.

[2] 张丙芳, 吴利平, 张华, 等. 老年呼吸系统疾病[M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2011: 145-155.
Zhang BF, Wu LH, Zhang H, *et al*. Respiratory Disesase in Elderly Patients[M]. Xi'an: Fourth Miltary Medical University Press, 2011: 145-155.

[3] 李永华, 厉为良, 杨玉波. 老年重症肺炎并发多器官功能衰竭患者死亡危险因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(3): 309-310.
Li YH, Li WL, Yang YB. Analysis of death risk factors in elderly patients with severe pneumonia complicated with multiple organ failure[J]. J Chin Pract Diagn Therapy, 2011, 25(3): 309-310.

[4] Valette X, Lemonie S, Allouche S, *et al*. Effect of lippolysaccharide, cytokines, and catecholamines on brain natriuretic peptide release from human myocardium[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2012, 56(7): 860-865. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2012.02683.x.

[5] Lindner G, Pfortmueller CA, Braun CT, *et al*. Non-acute myocardial infarction — related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: a cross-sectional analysis[J]. Intern Emerg Med, 2014, 9(3): 335-339. DOI: 10.1007/s11739-013-1030-y.

[6] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
Chinese Thoracic Society. Guidlines for diagnosis and treatment of adult community acquired pneumonia in China (2016 edition)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.

[7] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, *et al*. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(Suppl 2): S27-S72. DOI: 10.1086/511159.

[8] Mizokami F, Shibasaki M, Yoshizue Y, *et al*. Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant Staphylococcus aureus hospital-acquired pneumonia[J]. Clin Interv Aging, 2013, 8: 1015-1021. DOI: 10.2147/CIA.S50238.

[9] 侯立朝. 高龄患者肺部感染治疗与预防[J]. 创伤与急危重病医学, 2015, 3(1): 5-8. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2015.01.02.
Hou LC. Treatment and prevention of lung infection in aged patients[J]. Trauma Crit Care Med, 2015, 3(1): 5-8. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2015.01.02.

[10] 刘向欣, 耿贺梅, 张淑青. 重症监护病房呼吸机相关性肺炎病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(13): 2839-2841.
Liu XX, Geng HM, Zhang SQ. Distribution and drug resistance of pathogens causing ventilator-associated pneumonia in patients in intensive care unit[J]. Chin J Nosocomiol, 2011, 21(13): 2839-2841.

[11] 古升, 卢冰, 陈韩, 等. 肌钙蛋白I水平检测对急诊房颤患者的临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(32): 6325-6327. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.32.034.
Gu S, Lu B, Chen H, *et al*. Clinical utility and prognostic significance of measuring troponin I levels in patients presenting to the emergency room with atrial fibrillation[J]. Progr Mod Biomed, 2015, 15(32): 6325-6327. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.32.034.

[12] Lee YJ, Lee H, Park JS, *et al*. Cardiac troponin I as a prognostic factor in critically ill pneumonia patients in the absence of acute coronary syndrome[J]. J Crit Care, 2015, 30(2): 390-394. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.12.001.

[13] Alhamdi Y, Neill DR, Abrams ST, *et al*. Circulating pneumolysin is a potent inducer of cardiac injury during pneumococcal infection[J]. PLoS Pathog, 2015, 11(5): e1004836.

[14] 曹雅旻, Jourdain P, 王士雯. 脑钠肽和心肌收缩力储备在评估慢性心力衰竭长期预后中价值的研究[J]. 中华老年多器官杂志, 2007, 6(6): 384-388.
Cao YM, Jourdain P, Wang SW. Long-term prognostic value of brain natriuretic peptide and myocardial contractile reserve in chronic heart failure[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2007, 6(6): 384-388.

[15] Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, *et al*. Diastolic dysfunction and morality in severe sepsis and septic shock[J]. Eur Heart J, 2012, 33(7): 895-903. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr351.

[16] 闫韬, 李春盛. B型脑钠肽对非心源性危重症患者的预后价值[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(7): 577-578. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.07.013.
Yan T, Li CS. The prognosis value of B-type natriuretic peptide testing in critically ill non-cardiogenic patients[J]. Chin J Intern Med, 2009, 48(7): 577-578. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.07.013.

[17] 陈国锋, 李子龙, 徐杰丰, 等. 脓毒症患者血浆氨基末端脑利钠肽前体及肌钙蛋白I测定的价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(3): 253-254. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2011.03.009.
Chen GF, Li ZL, Xu JF, *et al*. The value of measuring plasma N-teminal pro-brain natriuretic peptide and trophin I in patients with sepsis[J]. Chin J Emerg Med, 2011, 20(3): 253-254. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2011.03.009.

(编辑: 吕青远)