

糖尿病合并脓毒症患者的主要不良心血管事件及全因死亡发生风险分析

郭静 张珏 沈佳丽

【摘要】 目的 探讨糖尿病合并脓毒症患者住院 30 天内主要不良心血管事件(MACE)的发生特点及全因死亡的发生风险。**方法** 共纳入 720 例脓毒症患者,根据是否合并糖尿病分为合并糖尿病组 252 例和无糖尿病组 468 例,比较两组患者 MACE 及全因死亡的发生情况及住院第 1~15 天(D_{15})和第 16~30 天(D_{30})MACE 发生特点。**结果** 合并糖尿病组患者的 MACE 发生率为 36.5%,明显高于无糖尿病组的 22.2% ($P < 0.05$),但两组患者急性脑血管意外发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);合并糖尿病组患者的全因死亡发生率为 25.0%,明显高于无糖尿病组的 15.6% ($P < 0.05$)。两组患者 D_{15} 的急性冠脉综合征、急性心力衰竭、严重心律失常、心源性死亡发生率分别高于比同组 D_{30} ($P < 0.05$),但两组 D_{15} 和 D_{30} 的急性脑血管意外发生率同组内比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,糖尿病是脓毒症患者发生 MACE 的独立预测因素($P < 0.05$)。**结论** 合并糖尿病的脓毒症患者住院 30 天期间 MACE 和全因死亡的发生率明显升高,有效控制血糖可能减少合并糖尿病的脓毒症患者 MACE 和全因死亡的发生。

【关键词】 脓毒症; 糖尿病; 主要不良心血管事件; 全因死亡

Risk analysis of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with diabetes mellitus and sepsis Guo Jing, Zhang Jue, Shen Jiali. Department of Emergency, Shanghai Fourth People's Hospital, Shanghai 200085, China

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of major adverse cardiovascular events (MACE) and the risk of all-cause mortality in patients with diabetes mellitus and sepsis within 30 days of hospitalization. **Methods** A total of 720 patients with sepsis were enrolled. According to whether or not with diabetes mellitus, the patients were divided into diabetic group ($n = 252$) and non-diabetic group ($n = 468$). The occurrence of MACE and all-cause mortality as well as the characteristics of MACE occurred on the 1st to 15th day (D_{15}) and the 16th to 30th day (D_{30}) were compared between the two groups. **Results** The incidence of MACE in the diabetic group was 36.5%, which was higher than that in non-diabetic group (22.2%, $P < 0.05$), but there was no statistical difference in the incidence of acute cerebrovascular accidents between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of all-cause death in patients with diabetes was 25.0%, which was higher than that in non-diabetic group (15.6%, $P < 0.05$). The incidences of ACS, acute heart failure, severe arrhythmia and cardiogenic death in D_{15} of the two groups were respectively higher than those of D_{30} in the same groups ($P < 0.05$), but there was no statistical difference in the incidence of acute cerebrovascular accidents between D_{15} and D_{30} in both two groups ($P > 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis showed that diabetes was an independent predictor of MACE ($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with diabetes mellitus and sepsis, the incidence of MACE and all-cause death during the 30-day hospital stay increases significantly. Effective control of blood glucose may reduce MACE and all-cause mortality in sepsis patients with diabetes mellitus.

【Key words】 Sepsis; Diabetes mellitus; Major adverse cardiovascular events; All-cause mortality

脓毒症正逐渐成为全世界严峻的医学问题^[1],其病情凶险、变化快,病死率居高不下。有研究显示,脓毒症患者发生主要不良心血管事件(MACE)和全因死亡的风险均不同程度增加^[2]。糖尿病患者是感染

的高危人群,脓毒症是否更易触发糖尿病患者发生 MACE 和全因死亡值得探讨。我们通过研究脓毒症患者合并糖尿病与其发生 MACE 和全因死亡是否独立相关,旨在寻找早期预测因素。

对象与方法

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.006

基金项目:上海市虹口区卫生计划生育委员会医学科科研项目(1704-23)

作者单位:200085 上海市第四人民医院急诊科

1. 对象:2017 年 9 月~2019 年 2 月于我院入院 24 h 内确诊为脓毒症的患者 720 例,依据是否合并糖

尿病(其中 1 型糖尿病 7 例,2 型糖尿病 245 例),分为合并糖尿病组 252 例和无糖尿病组 468 例,其中合并糖尿病组男 134 例,女 118 例,年龄 46~90 岁,平均年龄(83.4 ± 9.4)岁;无糖尿病组男 241 例,女 227 例,年龄 49~90 岁,平均年龄(84.2 ± 7.4)岁。脓毒症诊断标准参照 2016 年美国重症医学会(SCCM)与欧洲重症医学会(ESICM)联合发布脓毒症 3.0 定义及诊断标准^[3-5]。糖尿病诊断参照美国糖尿病协会(ADA)2018 年版糖尿病诊疗指南^[6]。排除标准:(1)新发、进展期恶性肿瘤或正在接受放化疗;(2)近期有血栓栓塞病史或弥散性血管内凝血病史;(3)高龄(>90 岁)以及严重心、肝、肾功能损害病史;(4)近 3 个月接受包括经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术及其他手术。两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过我院伦理委员会审批。

2. 方法:收集患者性别、年龄、既往史等一般情况及急性生理及慢性健康评分(APACHE II 评分),完善入院即刻血糖、糖化血红蛋白、糖化血清蛋白、血清心肌损伤标志物检测及心电图、心脏超声检查及心电监护。所有患者均接受标准脓毒症治疗,脓毒症治疗参照中国医师协会急诊医师分会和中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会组织专家基于循证医学方法制定《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[7]。分析其 MACE 发生特点,统计全因死亡情况,并进行分组比较。探讨不同时间段[第 1~15 天(D_{15})和第 16~30 天(D_{30})]MACE 的发生特点,MACE 定义为:急性冠脉综合征(ACS)、急性心力衰竭、严重

心律失常、急性脑血管意外和心源性死亡。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 logistic 多因素回归分析探讨发生 MACE 的预测因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较:合并糖尿病组患者的入院即刻血糖水平高于无糖尿病组($P < 0.05$),其余一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者发生 MACE 及全因死亡情况比较:合并糖尿病组患者的 MACE 发生率为 36.5%,高于无糖尿病组的 22.2%($P < 0.05$),但两组患者急性脑血管意外发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。合并糖尿病组患者全因死亡发生率为 25.0%,高于无糖尿病组的 15.6%($P < 0.05$)。见表 2。

3. 脓症患者不同时间段 MACE 发生情况分析:两组患者 D_{15} 的 ACS、急性心力衰竭、严重心律失常、心源性死亡的发生率均明显高于同组 D_{30} ($P < 0.05$)。但两组 D_{15} 和 D_{30} 的急性脑血管意外发生率同组内比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、4。

4. 脓症患者发生 MACE 的影响因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,以发生 MACE 为因变量进行逐层分析结果表明,合并糖尿病、入院 APACHE II 评分升高、入院呼吸频率加快为发生 MACE 的独立预测因素($P < 0.05$),见表 5。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	体温 (℃)	呼吸 (次/分)	心率 (次/分)	WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	入院时 APACHE II 评分(分)	血糖 (mmol/L)
合并糖尿病组	252	134/118	83.4 ± 9.4	22.4 ± 4.6	38.80 ± 1.69	34.38 ± 4.97	126.35 ± 23.49	15.22 ± 9.62	26.52 ± 7.75	13.2 ± 2.8^a
无糖尿病组	468	241/227	84.2 ± 7.4	20.6 ± 3.1	38.77 ± 1.65	34.40 ± 4.91	125.98 ± 24.02	14.99 ± 9.80	20.55 ± 7.50	9.8 ± 1.7

注:与无糖尿病组比较,^a $P < 0.05$

表 2 两组患者 MACE 及全因死亡发生情况比较[例,(%)]

组别	例数	MACE						全因死亡
		ACS	急性心力衰竭	严重心律失常	急性脑血管意外	心源性死亡	总计	
合并糖尿病组	252	18(7.1)	26(10.3)	21(8.3)	9(3.6)	18(7.1)	92(36.5)	63(25.0)
无糖尿病组	468	18(3.9)	31(6.6)	24(5.1)	12(2.6)	19(4.1)	104(22.2)	73(15.6)
χ^2 值		4.13	4.85	4.17	0.15	3.89	17.19	11.72
P 值		0.042	0.028	0.041	0.695	0.049	<0.001	<0.001

表 3 合并糖尿病组患者不同时间段 MACE 发生情况比较[例,(%)]

时间段	例数	ACS	急性心力衰竭	严重心律失常	急性脑血管意外	心源性死亡	总计
D_{15}	252	15(6.0)	22(8.7)	16(6.3)	6(2.4)	13(5.2)	74(29.3)
D_{30}	252	3(1.2) ^a	4(1.6) ^a	5(2.0) ^a	3(1.2)	3(1.2) ^a	18(7.1) ^a

注:与 D_{15} 比较,^a $P < 0.05$

表 4 无糖尿病组患者不同时间段 MACE 发生情况比较[例,(%)]

时间段	例数	ACS	急性心力衰竭	严重心律失常	急性脑血管意外	心源性死亡	合计
D ₁₅	468	14(3.0)	25(5.3)	18(3.9)	9(1.9)	16(3.4)	82(17.5)
D ₃₀	468	4(0.9) ^a	6(1.3) ^a	6(1.3) ^a	3(0.6)	3(0.6) ^a	22(4.7) ^a

注:与 D₁₅ 比较,^a*P* < 0.05

表 5 脓毒症患者发生 MACE 的影响因素分析结果

项目	OR 值	95% CI	P 值
糖尿病	1.35	1.04 ~ 1.91	0.021
入院呼吸频率	1.52	1.08 ~ 2.11	0.014
入院 APACHE II 评分	6.78	1.55 ~ 29.67	0.011
BMI	1.07	0.99 ~ 1.17	0.103

讨 论

脓毒症作为急诊危重病医学的焦点与难点,其定义随着相关病理生理研究和临床研究证据的更新而不断修改。目前脓毒症的病死率较高^[8]。本研究结果显示,糖尿病合并脓毒症易触发心肌损伤,导致患者发生 MACE,甚至危及生命。糖尿病是脓毒症患者发生 MACE 和增加全因死亡的独立危险因素。

脓毒症心肌血管损伤的发病机制复杂,涉及炎症介质失调、氧化应激、线粒体功能障碍、钙调节紊乱、自主神经系统失调和内皮功能障碍等,在其发生和发展的过程中,心肌组织多出现缺血、缺氧性改变,最终因心肌细胞的凋亡、坏死影响心功能^[9-10]。脓毒症不仅可以直接导致心血管系统的负担,而且大量炎症因子释放也会进一步损害心血管系统,炎症反应在冠状动脉粥样硬化斑块的形成中起重要作用^[11-12],导致患者 MACE 的发生增加。

本研究对脓毒症患者住院 30 天不同时间段 MACE 发生的特点进行比较发现,前 15 天 ACS、急性心力衰竭、严重心律失常和心源性死亡的发生率高于后 15 天,提示 MACE 在脓毒症早期发病率较高;但急性脑血管意外在各时间段的发生率比较差异无统计学意义,发病无时间段规律;以上特点与患者是否合并糖尿病无关。有文献报道,脓毒症心肌损伤后心肌损伤标志物释放进入循环系统,即使无基础冠状动脉疾病的脓毒症患者早期也出现心肌损伤标志物水平明显升高^[13]。在脓毒症早期常出现心肌顿抑,虽然未出现心肌结构改变,血流动力学却表现为心排血量降低^[14-15],左心室射血分数降低、心脏指数降低、应激介导、微血栓形成、心室壁应力介导等导致脓毒症相关心脏损害明显增加,可能是脓毒症早期 MACE 发生率高的原因。

糖尿病作为心血管疾病的危险因素早已明确,且研究发现糖尿病是脓毒症发生的独立危险因素^[16]。糖尿病患者普遍存在动脉粥样硬化病变、心脏损害等,

可能是更易触发罹患脓毒症后 MACE 的主要原因。严格控制血糖可明显降低糖尿病患者大血管和微血管并发症的发生与发展^[17]。因此,对糖尿病患者的教育和生活方式干预,可以改善患者预后^[18]。

本研究结果表明,合并糖尿病是脓毒症患者发生 MACE 和全因死亡的独立危险因素。因此,对合并糖尿病的脓毒症患者应进行详细评估,警惕其 MACE 的发生,及早采取相应干预措施,竭力降低全因死亡率。

参 考 文 献

[1] 曹天辉,赵鸣雁. 脓毒症研究新进展[J]. 中华急救医学,2014,34(10): 881-885.

[2] 赵秀娟,朱凤雪,杜安琪,等. 严重脓毒症患者主要不良心脏事件的危险因素分析[J]. 中国医药,2016,11(2):192-195.

[3] 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.

[4] Shankar-Hari M,Phillips GS,Levy ML,et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock;for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA,2016,315(8):775-787.

[5] Seymour CW,Liu VX,Iwashyna TJ,et al. Assessment of clinical criteria for sepsis;for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA,2016,315(8):762-774.

[6] Introduction;Standards of Medical Care in Diabetes-2018 [J]. Diabetes Care,2018,41(Suppl 1):S1-S2.

[7] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. 临床急诊杂志,2018,19(9):6-27.

[8] 王丽锋,张逸尘,何双军,等. 急诊科脓毒症相关性肺损伤和肾损伤的发病情况及预后分析 [J]. 临床内科杂志,2017,34(9):600-602.

[9] 刘芳. 老年急性冠脉综合征患者氨基末端脑钠肽前体、血小板 P 选择素、超敏 C 反应蛋白检测及对预后的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(9):1062-1063.

[10] 张二飞,赵晓英,张莉,等. 脓毒症引起心肌病的研究进展 [J]. 中国心血管杂志,2018,23(5):433-436.

[11] 朱中玉,高传玉,陈岩,等. 冠心病患者经皮冠状动脉 [J]. 中国循环杂志,2008,23(1):18-21.

[12] Burgdorff AM, Bucher M, Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms [J]. J Int Med Res, 2018,46(4):1303-1310.

[13] Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of necrotic coronary syndrome [J]. Medicine (Baltimore), 2009,88(3):154-159.

[14] Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, et al. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment [J]. J Crit Care, 2014,29(4):500-511.

[15] Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. J Intensive Care, 2015,3:48.

[16] Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, et al. Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults [J]. Clin Infect Dis, 2005,40(4):628-631.

[17] 张梅,刘超. 血糖控制对防治糖尿病及其并发症的临床研究 [J]. 循证医学,2006,6(3):170-174.

[18] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2008,358(6):580-591.