

脓毒症新发房颤的危险因素分析

Analysis of Risk Factors of New Onset Atrial Fibrillation in Sepsis

郭宇¹ 滑立伟^{2*}

Yu Guo¹ Liwei Hua^{2*}

1. 承德医学院, 中国·河北 承德 067000

2 承德医学院附属医院, 中国·河北 承德 067000

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: **背景:** 脓毒症新发房颤增加了不良并发症及死亡的风险。论文旨在对脓毒症新发房颤的危险因素进行分析, 甄选出其独立的影响因素。**目的:** 为脓毒症新发房颤的预防及早期识别、干预及治疗提供理论依据。**方法:** 对2020年1月—2022年12月在中国承德医学院附属医院重症医学科治疗的脓毒症患者新发房颤的74例患者(作为观察组)和未新发房颤的157例患者(作为对照组)进行回顾性分析。采用单因素、多因素logistic回归分析, 筛选出脓毒症患者新发房颤独立危险因素。**结果:** 构建多因素logistics回归分析, 提示高龄(>65岁)(OR: 3.198)、高C反应蛋白(>270.13mg/L)(OR: 16.488)、高乳酸(>2.49umol/L)(OR: 36.679)、大血管活性药物剂量(0.3mmol/L~2mmol/L、>2mmol/L)(OR: 40.925)(OR: 128.501)、高SOFA评分(>8分)(OR: 51.287)作为脓毒症新发房颤的独立影响因素, 为构建函数模型预测脓毒症新发房颤的发生提供了可能。

Abstract: Background: New-onset atrial fibrillation in sepsis increases the risk of adverse complications and death. The purpose of this paper is to analyze the risk factors of new-onset atrial fibrillation in sepsis and select the independent influencing factors. **Objective:** To provide a theoretical basis for the prevention, early identification, intervention and treatment of new-onset atrial fibrillation in sepsis. **Methods:** 74 sepsis patients with new-onset atrial fibrillation (observation group) and 157 patients without new-onset atrial fibrillation (control group) treated in the Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College in China from January 2020 to December 2022 were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to screen out the independent risk factors of new-onset AF in patients with sepsis. **Results:** Building logistics regression analysis, multiple factors prompt elderly (> 65 years) (OR: 3.198), high c-reactive protein(> 270.13 mg/L) (OR: 16.488), high lactic acid (> 2.49 umol/L) (OR: 36.679), vascular active drug doses (0.3 tendency for L~2 tendency, 2 tendency > L/L) (OR: 40.925) (OR: 128.501), high SOFA score (> 8) (OR: 51.287) as a new hair sepsis independent factors of atrial fibrillation for building function model forecasting the occurrence of sepsis new atrial fibrillation.

关键词: 脓毒症; 并发症; 新发房颤; 影响因素

Keywords: sepsis; complication; new-onset atrial fibrillation; influencing factors

DOI: 10.12346/pmr.v4i6.7961

1 引言

脓毒症是一种常见的临床危重症, 其特征是全身释放炎症因子、循环应激状态、自主神经系统紊乱^[1], 可能并发多

器官功能障碍。此外, 血管内容量转移和心血管损害常常导致低血压和血乳酸水平增加^[2], 及其伴发的炎症风暴、电解质紊乱、机械通气、凝血功能障碍、血小板活化、抗心

【作者简介】郭宇(1997-), 男, 中国河北石家庄人, 在读硕士, 从事脓毒症研究。

【通讯作者】滑立伟(1966-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 从事脓毒症、重症肺炎研究。

律失常药物的应用, CRRT 治疗等因素都可能是心房颤动的诱发因素^[3]。脓毒症伴有新发房颤占总体脓症患者死亡的很大一部分^[4], 其被描述为脓毒症最常见的并发症之一。脓症患者病情变化快, 死亡率高, 充满不确定因素。房颤会导致心率加快、心功能恶化和血流动力学紊乱, 导致病人治疗方案的增加及住院时间的延长, 而且患者死亡率也随之增加^[5]。因此, 早期识别心房颤动风险对于脓症患者非常重要。论文旨在更好地了解脓症患者新发心房颤动的危险因素, 为脓毒症新发房颤的预防及治疗提供理论支持。

2 研究对象与方法

2.1 纳入和排除标准

纳入标准: ①年龄大于 14 岁; ②涉及论文的相关检查信息及患者一般信息登记完整; ③住院时间大于 24h; ④满足脓毒症的诊断标准, 同时治疗期间发生或未发生房颤的患者。

排除标准: ①年龄小于 14 周岁; ②排除了有慢性或阵发性房颤或扑动史, 既往有心脏疾病(左心室功能障碍、扩张性心肌病、急性冠脉综合征、急性或慢性心脏瓣膜病变)、急性或慢性肾脏疾病; ③信息录入不全者排除。

2.2 研究对象

纳入 2020 年 1 月—2022 年 12 月入住中国承德医学院附属医院重症监护病房的符合纳入排除标准的脓症患者 231 例。以是否发生房颤分为脓毒症未新发房颤组和脓毒症新发房颤组, 其中未新发房颤组占 157 例(68.0%)和新发房颤组 74 例(32.0%)作为研究对象。

2.3 实验的内容与方法

2.3.1 基线数据的采集

记录患者年龄、性别、基础疾病(脑血管病、高血压、2 型糖尿病、慢性阻塞性肺部疾病)、入院 6h 之内的体温、平均动脉压、心率、呼吸频率、指氧饱和度、APACHE II 评分、SOFA 评分、有无机械通气、有无应用血管活性药物等。

2.3.2 实验室指标的采集

检测患者入院 24h 内的白细胞、血红蛋白、血小板计数、血小板分布宽度、纤维蛋白原、国际标准化比值、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、白细胞介素-6、降钙素原、C-反应蛋白、脑钠肽、肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶、血乳酸、血钾、血镁等。

2.3.3 统计学方案

采用 SPSS26.0 软件, 数值型计量资料满足正态分布且方差齐, 采用 t 检验; 否则, 采用 Mann-Whitney U 检验。分类资料采用 Pearson 卡方检验或者 Fisher 确切概率法。两组间有意义的指标进行赋值, 进行多因素 Logistics 回归分析。

3 结果

脓毒症新发房颤组与脓毒症非新发房颤组间年龄、APACHE II 评分、SOFA 评分、血管活性药物应用剂量、血小板计数、凝血酶原时间、C 反应蛋白、脑钠肽、肌钙蛋白 I、血乳酸组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistics 回归分析结果提示高龄(> 65.0 岁)(OR: 3.198)、高 SOFA 评分(> 8 分)(OR: 51.187)、大剂量血管活性药物($0.3\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min} \sim 2\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$)(OR: 40.925)、超大剂量血管活性药物($> 2.0\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$)(OR: 128.501)、高 C 反应蛋白($> 270.13\text{mg}/\text{L}$)(OR: 16.488)与高乳酸($> 2.49\mu\text{mol}/\text{L}$)(OR: 36.679)是脓症患者新发房颤的独立危险因素($P < 0.05$), 如表 1 所示。

表 1 logistics 回归分析结果

项目	B	SE	Wald	P 值	OR 值	95%CI
年龄	1.162	0.562	4.272	0.039	3.198*	1.062-9.629
APACHE 评分	-0.301	0.633	0.226	0.634	0.74	0.214-2.56
SOFA 评分	3.937	0.89	19.573	<0.001	51.287**	8.963-293.476
药物剂量			27.594	<0.001		
药物剂量	3.712	0.812	20.87	<0.001	40.925**	8.325-201.178
药物剂量	4.856	0.965	25.304	<0.001	128.501**	19.374-852.304
凝血酶原时间	-0.299	0.598	0.25	0.617	0.742	0.23-2.395
C 反应蛋白	2.803	0.775	13.073	<0.001	16.488**	3.609-75.325
BNP	-1.175	0.68	2.986	0.084	0.309	0.081-1.171
乳酸	3.602	1.194	9.097	0.003	36.679**	3.53-381.088

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 讨论

脓毒症引起的炎症反应可引起心肌坏死和肌细胞电不稳定, 导致各种心律失常, 尤其是心房颤动(AF)^[6]。重症监护病房(ICU)患者脓毒症新发房颤的发生率远高于普通 ICU 患者(4%~9%), 并增加了脓毒症患者的病死率^[7]。讨论部分针对本次实验研究中涉猎到有价值的指标, 进一步阐释脓毒症新发房颤的发生机制及其危险因素。

本次实验记录脓毒症患者的血管活性药物(去甲肾上腺素)的使用剂量, 单位记为 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$, 分别记录新发房颤房颤发生时药物应用剂量及非新发房颤患者维持剂量时的药物剂量。结论为大剂量组、超大剂量应用血管活性药物是脓毒症新发房颤的独立危险因素。依据目前的脓症患者管理指南, 去甲肾上腺素通常是感染性休克的首选血管升压药^[8]。然而, 血管活性药物应用有不良反应, 包括心肌缺血和心律失常, 这可能会导致增加患者的死亡风险^[9]。本次研究为回顾性病例对照研究, 样本量较小, 考虑到严重脓毒症, 尤其进展至脓毒症休克的患者, 临床实践中往往合并有多器官功能衰竭、血流动力学障碍, 治疗上多联合应用超剂量的去甲肾上腺素、多巴酚丁胺、多巴胺甚至肾上腺素维持灌注压, 同时应用机械通气、应用连续性肾脏替代治疗等, 存在较多的可能影响实验结果的混杂因素。虽然本次研究通过二元逻辑回归法矫正了其 OR 值(纳入混杂因素: 年龄、APACHE II 评分、SOFA 评分、凝血酶原时间、C 反应蛋白、脑钠肽、血乳酸值), 但结果的可靠性尚须进一步实验, 以

明确脓毒症新发房颤与血管活性药物应用剂量的相关关系。CRP 作为一种感染和炎症的相关指标已经被广泛地应用,通过查阅相关文献,目前已知的是,CRP 是心脑血管事件的危险因素,其证据来源于大样本量 RCT 研究^[10]。房颤的发生可能激活了直接的炎症作用,同时预先存在的全身炎症状态也促进了房颤的持续。炎症反应可能是与感染性炎症新发房颤相关的结构重塑过程的一部分。本次实验证实 CRP 值是脓毒症新发房颤的独立危险因素,与既往研究结果一致,提示感染诱发的全身炎症反应水平升高可能是脓毒症患者新发房颤的影响因素。血清乳酸水平传统上被解释为组织缺氧的标志物,脓毒症中血乳酸浓度高(高乳酸血症)被认为提示组织缺氧和厌氧糖酵解,是缺氧和低灌注的信号。本研究结果显示血乳酸值是评价脓毒症新发房颤独立危险因素,结论具有一定的可解释性。本研究还发现脓毒症新发房颤患者 SOFA 评分高于脓毒症非房颤患者。序贯器官功能评分(SOFA)是序贯器官衰竭的检测评分,可能与脓毒症患者器官功能衰竭程度越重越容易发生房颤,新发房颤将会加重这些病理生理异常。本次实验还提示年龄大于 65 岁是脓毒症新发房颤的独立危险因素,与既往研究一致。

我们分析证实高龄、高 CRP 值、超剂量应用血管活性药物、高乳酸血症、SOFA 评分大于 8 分是脓毒症新发房颤的独立危险因素,与原有实验结果相似。临床工作中尽量避免脓毒症患者接触可能触发新发房颤的危险因素,甚至早期预防性抗房颤治疗。本研究的样本量较小(阳性结果组为 74 例),并不满足 EPV 的要求。因此,结果可能不够稳健。但考虑到脓毒症新发房颤患者较为罕见,且结果具有一定可解释性,仍对其进行展示。考虑纳入研究的患者病情较为危重,影响实验结果混杂因素较多,且现有研究无法确定新发房颤与脓毒症患者死亡风险增加存在直接因果关系,故需要更多研究来阐释脓毒症新发房颤的机制,改善脓毒症新发房颤患者的预后。变量赋值表、脓毒症组和脓毒症新发房颤组间比较如表 2、表 3 所示。

表 2 变量赋值表

变量名称	变量	变量类型	赋值
分组	Y	分类变量	房颤=1;非房颤=0
年龄	X1	分类变量	高龄 > 65=1; 低龄 < 65=0
APACHE II 评分	X2	分类变量	高分 > 24.5=1; 低分 < 24.5=0
SOFA 评分	X3	分类变量	高 SOFA 评分 > 8=1; 低 SOFA 评分 < 8=0
血管活性药物剂量	X4	分类变量	超大剂量组 > 2.0=2; 大等剂量组 0.3-2.0=1; 小剂量组 < 0.3=0
凝血酶原时间	X5	分类变量	高 PT > 16.45=1; 低 PT < 16.45=0
C 反应蛋白	X6	分类变量	高 CRP 组 > 270.13=1; 低 CRP 组 < 270.13=0
脑钠肽	X7	分类变量	高 BNP 组 > 3440=1; 低 BNP 组 < 3440=0
乳酸	X8	分类变量	高乳酸组 > 2.49=1; 低乳酸组 < 2.49=0

表 3 脓毒症组和脓毒症新发房颤组间比较

组别	脓毒症组	脓毒症新发房颤组	t 值/z 值/y ₂	P 值
例数	157	74		
年龄	63 (53-73)	71 (59.75-80.25)	-3.243	0.001**
男性 (n, %)	96 (63.6)	51 (68.8)	0.001	>0.999
体温 (°C)	37.0 (36.40-38.25)	37.25 (36.30-38.00)	-0.39	0.697
平均动脉压 (mmHg)	73 (63-91)	81.5(71-96)	-1.663	0.096
心率 (次/分) (x±s)	113.74±29.02	109.97±25.04	1.013	0.312
呼吸频率 (次/分)	21(18-28)	21.5(18-30)	-0.642	0.521
指尖脉搏氧饱和度 (%)	96(90-100)	98(90-100)	-0.739	0.46
有脑血管病史 (n, %)	27(17.9)	18(22.5)	0.711	0.399
有高血压病史 (n, %)	64(42.4)	35 (43.8)	0.842	0.842
有 II 型糖尿病史 (n, %)	27 (17.9)	15(18.8)	0.027	0.871
有 COPD 病史 (n, %)	6(4.0)	6(7.5)	1.321	0.251
机械通气 (n, %)	145 (96.0)	79 (98.8)	0.556	0.456
血管活性药物 (μg/kg·min)	0.2 (0.09-0.30)	1.65 (0.775-3.00)	-9.23	<0.001**
APACHE II 评分 (分)	24 (18-31)	28(23.75-34)	-3.999	0.001**
SOFA 评分 (分)	8(7-12)	12.5 (11-14)	-7.653	<0.001**
白细胞 (×10 ⁹ /L)	12.86 (7.515-19.765)	12.68 (8.0175-20.50)	-0.156	0.876
血红蛋白 (g/L)	107 (90.5-119.0)	108 (89.5-125.5)	-0.266	0.79
血小板计数 (×10 ⁹ /L)	158 (88-239.5)	102.5 (48.75-233.75)	-1.981	0.048*
血小板分布宽度 (%) (n, %)	12.5 (10.8-14.5)	12.6 (10.5-15.0)	-0.043	0.966
纤维蛋白原 (mg/dl)	4.872 (3.164-6.5245)	4.3495 (2.1815-5.8795)	-1.741	0.082
国际标准化比值	1.28 (1.17-1.41)	1.31(1.18-1.62)	-1.022	0.307
凝血酶原时间 (s)	14.90(13.50-16.40)	15.60(14.00-20.20)	-2.12	0.034*
活化部分凝血活酶时间 (s)	32.60(29.30-38.65)	34.80(29.475-45.90)	-1.44	0.15
白细胞介素-6 (pg/ml)	2202.16(603.81-2936.92)	2371.11(513.89-3507.81)	-0.606	0.545
降钙素原 (ng/ml)	10.33(3.06-29.61)	7.74(1.76-40.92)	-0.31	0.756
C 反应蛋白 (mg/dl)	143.14(82.11-227.77)	245.64(135.29-367.39)	-4.824	<0.001**
脑钠肽 (pg/mL)	2700(827-9570)	6225(2065.5-14125)	-2.613	0.009**
肌钙蛋白 (U/L)	3.82(0.10-12.38)	0.15(0.10-12.38)	-2.417	0.016*
肌酸激酶同工酶 (U/L)	9.21 (2.86-22.98)	6.02 (1.58-26.09)	-1.044	0.297
乳酸 (mmol/L)	2.84 (1.63-4.43)	3.58 (1.76-7.75)	-2.285	0.022*
血钾 (mmol/L)	4.10 (3.54-4.67)	4.08 (3.70-4.78)	-0.923	0.356
血镁 (mmol/L)	0.80 (0.71-0.90)	0.81 (0.71-0.93)	-0.382	0.702

参考文献

- [1] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis [J]. Nature, 2002, 420(6917): 885-891.
- [2] Angus D C, Van Der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2013, 369(9): 840-851.
- [3] Aviles R J, Martin D O, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation[J]. Circulation, 2003, 108(24): 3006-3010.
- [4] Gundlund A, Olesen J B, Butt J H, et al. One-year outcomes in atrial fibrillation presenting during infections: a nationwide registry-based study[J]. Eur Heart J, 2020, 41(10).
- [5] Walkey A J, Wiener R S, Ghobrial J M, et al. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis[J]. Jama, 2011, 306(20): pages.
- [6] Moss T J, Calland J F, Enfield K B, et al. New-Onset Atrial Fibrillation in the Critically Ill[J]. Crit Care Med, 2017, 45(5).
- [7] Bosch N A, Cimini J, Walkey A J. Atrial Fibrillation in the ICU[J]. Chest, 2018, 154(6): 1424-1434.
- [8] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. Jama, 2016, 315(8): 801-810.
- [9] Annane D, Ouanez-Besbes L, De Backer D, et al. A global perspective on vasoactive agents in shock[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(6): 833-846.
- [10] Eengelmann M D, Svendsen J H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2005, 26(20): 83-92.