

• 临床研究 •

心源性休克合并多器官功能不全患者的血流动力学支持治疗及死亡风险因素分析——Nancy(法国)66例临床经验

李岩 Jean-Pierre Villemot

【摘要】 目的 回顾性分析 66 例心源性休克合并多器官功能不全(MOD)患者的血流动力学支持治疗临床资料,探究影响患者死亡率的主要风险因素。资料与方法 1998-2003年,66例心源性休克合并多器官功能不全患者,年龄(44.8±10.4)岁,转入法国南锡(Nancy)大学医疗中心,寻求机械循环辅助及心脏移植。对所有病例均首先采取药物支持疗法,40.9%(27/66)患者在接受12~24h药物支持治疗后,循环状态仍不稳定,并有MOD渐进性加重趋势,改用机械循环辅助治疗。结果 12.1%(8/66)患者在药物支持治疗下循环状态重新稳定,脱离药物支持。53.0%(35/66)患者在药物或机械辅助下成功过渡到心脏移植,全系列总死亡率为34.8%(23/66)。Logistic回归分析结果显示,患者入院时初始MOD评分和血清乳酸浓度是影响患者死亡率的独立风险因素。初始MOD评分>9及初始血清乳酸浓度>4mmol/L的病例死亡概率明显增加。结论 在心源性休克合并MOD患者的血流动力学支持治疗中,初始MOD评分及血清乳酸浓度水平对于判断预后具有重要价值。

【关键词】 休克,心源性;多器官功能不全;治疗;死亡率;回顾性研究

Hemodynamic support therapy and risk for death in patients with cardiogenic shock complicated by multiple organ dysfunction: Nancy (France) 66 cases experience

LI Yan*, Jean-Pierre VILLEMOT

* Department of Cardiovascular Surgery, First Hospital of Beijing University, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective To analyse retrospectively the medical records of 66 patients with cardiogenic shock complicated by multiple organ dysfunction (MOD) and treated with hemodynamic supporting therapy to investigate and describe the risk factors for mortality in them. Methods From 1998 to 2003, a total of 66 patients, age (44.8±10.4) years, with cardiogenic shock complicated by MOD were referred to a tertiary heart centre in Nancy (France) for mechanical circulatory assistance and/or heart transplantation. All patients were given optimal medical supporting treatment first. In 40.9% of these patients (27/66), the treatment was changed to mechanical circulatory assistance after 12-24 h of optimal medical supporting treatment due to hemodynamic instability and the progression of MOD. Results Eight cases (12.1%) were weaned from medical supporting treatment with stable hemodynamic states, 53.0% (35/66) were successfully bridged to the heart transplantation. The overall mortality of this series was 34.8% (23/66). Logistic regression analysis confirmed that patient's MOD score and serum lactate level at baseline were independent risk factors for death. The patients with an initial MOD score >9 and/or a serum lactate level >4mmol/L had increased in-hospital mortality. Conclusion The patient's MOD score and serum lactate level at baseline have an important prognostic value in the hemodynamic supporting therapy for patients with cardiogenic shock complicated by MOD.

收稿日期:2006-08-10

作者单位:100034北京市,北京大学第一医院心血管外科(李岩),Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire & Transplantations Hôpital Brabois, CHU de Nancy, Faculté Médecine, L'Université NANCY I(Jean-Pierre Villemot)

作者简介:李岩,男,1964年2月生,北京市人,医学博士,副教授,副主任医师。Tel:13651122763, E-mail:drliyan@sina.com

【Key words】 shock, cardiogenic; multiple organ dysfunction; treatment; mortality; retrospective study

心源性休克的主要病理生理过程是心脏泵功能衰竭与循环休克,由此引发的低血压及血流再分布可造成严重组织器官灌注不良,并触发全身炎症反应综合征,导致多器官功能不全(multiple organ dysfunction, MOD),大幅增加心源性休克患者的死亡率^[1]。血流动力学支持疗法以恢复和维持血流动力学状态(血压和心排出量)的稳定性,避免或减轻重要生命器官的不可逆损害为主要目的^[2, 3],为寻求进一步介入性治疗或永久性替代治疗——心脏移植,赢得宝贵的时间和机会,在心源性休克患者的救治过程中,起到关键的桥梁作用。血流动力学支持疗法主要采取药物支持——正性肌力药,缩血管药等;初级呼吸循环辅助——人工机械通气及主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon counterpulsation, IABP);心脏功能临时替代——心室辅助装置(ventricular assistant device, VAD)等治疗手段,可不同程度地提高患者的生存率^[4~6]。但是,血流动力学支持治疗的选择及运用在很大程度上仍然属于经验性治疗^[7]。心源性休克合并多器官功能衰竭患者的病情危重且错综复杂,掌握和控制影响患者死亡率的风险因素,对于判断患者预后及优化选择、综合运用各种治疗手段具有重要意义。本文通过回顾性分析总结66例心源性休克合并MOD患者的血流动力学支持治疗临床资料,描述、探究在血流动力学支持治疗过程中,影响患者死亡率的风险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 1998-2003年,共有66例(男性49例,女性17例,平均年龄 (44.8 ± 10.4) 岁)心源性休克合并多器官功能衰竭患者,转入法国南锡(Nancy)大学医学院,大学医疗中心 Brabois 医院心血管外科重症监护病房,寻求机械循环辅助或心脏移植。其中62.1%(41/66)原发病为缺血性心脏病,33.3%(22/66)为扩张性心脏病,4.5%(3/66)为心肌炎。41例缺血性心脏病患者因各种原因均未接受早期再血管化治疗。

1.2 病例资料 所有患者入院时均表现为严重的心功能不全及循环休克,呼吸困难,持续低血压(收缩压 <90 mmHg,或需要使用正性肌力药物以维持收缩压 >90 mmHg),并伴有组织器官灌注不良现象(少尿或无尿、肢端湿冷、意识障碍等),入院前平均休克持续时间为 (16.8 ± 6.1) h。经胸超声心动图

及 Swan-Ganz 导管检查进行的初始血流动力学状态评估结果显示,所有病例均患有严重心脏泵功能衰竭,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $<25\%$;心指数(cardiac index, CI) <1.8 L/($m^2 \cdot \text{min}$)。同时进行的血气分析、肝肾功能及血清乳酸浓度化验分析结果显示,所有病例入院时均伴有严重肾功能不全(血肌酐 >280 mol/L)。45.4%(30/66)患者有两个以上重要生命器官功能不全。所有病例 MOD 评分^[8, 9]的平均得分为 (9.8 ± 2.5) 分。

1.3 治疗方法 对所有患者均首先采取药物支持疗法,采用至少两种以上正性肌力药物及缩血管药物(多巴酚丁胺、多巴胺、肾上腺素、米力农等),一种大剂量强力利尿剂(持续呋塞米泵入20mg/h)。必要时采用 IABP、人工机械通气。对使用利尿剂 >8 h后仍持续少尿(尿量 <20 ml/h)者进行血液滤过或者血液透析以平衡患者的容量负荷。

在血流动力学支持治疗过程中,持续监测血流动力学参数及动、静脉血氧饱和度,每6h进行动脉血气分析及电解质、血清乳酸浓度测定,每12h对血尿常规、肝肾功能等监测指标进行序列检测分析,每12~24h进行经胸超声心动图检查以评估治疗效果。41%(27/66)患者在接受12~24h的严密监护和药物支持治疗后,循环状态仍不稳定,并有MOD渐进性加重的趋势,故改用机械循环辅助治疗。其中,25例采用体外双心室辅助装置(MEDOSTM),1例采用便携式人工心脏(NOVA CORTM)植入,还有1例采用体外膜式氧合(extra-corporeal membrane oxygenation, ECMO)生命支持系统。

1.4 观测指标 逐一复习所有66例患者的临床诊疗记录,分类采集登记下列观测指标:(1)基本临床信息;人口学信息;病因学诊断;入院前休克持续时间。(2)入院时的心脏功能指标:初始CI及LVEF。(3)入院时的MOD指标:初始血清乳酸浓度及MOD。(4)入院后药物支持治疗时间;机械辅助治疗时间。(5)研究终点患者转归:患者出现下列任何一种临床治疗结局时,为本回顾性研究终点:①患者情况好转并达到“循环稳定状态”,患者脱离药物支持治疗措施后,收缩压 >90 mmHg, CI >2.2 L/($\text{min} \cdot m^2$),神志清醒,转出监护病房;②患者在药物支持或机械辅助下安全过渡到心脏移植;③患者在药物支持或机械辅助下死亡。

1.5 统计分析方法 数据统计分析采用 SPSS 10.0 软件完成。频度计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间均值比较采用 t 检验。由单因素分析(One-Way ANOVA)筛选出有意义($P < 0.05$)的死亡相关风险因素作为协变量, 以患者是否存活作为因变量进行 Logistic 多因素回归分析, 采用 Wald 概率统计, 向后逐步排除协变量方法, 筛选独立风险因素。采用比值比(odds ratio; OR)及其 95% 可信区间(95% confidence interval; 95% CI)进行分段变量死亡概率差异比较。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

全系列 66 例患者总存活率为 65.2% (43/66)。12.1% (8/66) 在药物支持治疗下循环状态重新稳定, 并脱离药物支持。53.0% (35/66) 坚持到心脏移植, 占同期(1998—2003 年)该中心心脏移植总数的 25%, 心脏移植术后早期生存率(1 个月)为 97.1% (34/35), 全系列总死亡率为 34.8% (23/66)。

根据所采用的治疗手段的不同, 笔者分别对药物支持组和机械辅助组的病例资料进行统计描述和比较分析(表 1)。两组病例在年龄、性别比例及病因学分布方面没有显著性差异。但是机械辅助组病例的入院前平均休克时间明显长于药物辅助组病例, 入院时的初始心脏功能状态, LVEF 及 CI 均值明显低于药物辅助组, MOD 评分及血清乳酸浓度

均值明显高于药物辅助组。机械辅助组患者的死亡率明显高于药物辅助组。

药物支持组(39 例): 平均药物支持治疗时间为(14±3.7) d。其中, 56.4% (22/39) 使用 IABP。20.5% (8/39) 循环状态重新稳定, 并顺利脱离药物支持治疗; 58.9% (23/39) 成功坚持到心脏移植; 20.9% (8/39) 因严重 MOD 死亡。

机械辅助组(27 例): 44% (12/27) 成功过渡到心脏移植并存活, 心脏移植前平均机械辅助时间为(13.8±6.3) d; 56% (15/27) 死亡; 本组病例中没有不经心脏移植而脱离机械循环辅助的病例。

死亡相关因素分析的结果(表 2)显示, 在所有采集登记的观测指标中, 除患者的性别构成比例及病因学以外, 患者年龄、入院前休克时间、入院时心脏功能指标 LVEF、CI, 初始 MOD 得分、血清乳酸浓度, 以及所采取的血流动力学支持治疗手段(药物支持或机械辅助)均与患者的死亡率显著相关($P < 0.05$)。这些指标都被作为协变量引入随后进行的 Logistic 多因素回归分析, 以筛选独立风险因素。

Logistic 多因素回归分析结果(表 3-1, 3-2)显示, 只有患者入院时的初始 MOD 评分和血清乳酸浓度被证实是影响患者死亡率的独立风险因素。模型分类能力达到 90.9%, $\chi^2 = 59.883$, $P = 0.000$ 。分段变量死亡概率差异比较分析显示, 初始 MOD 得分 > 9 的病例死亡概率明显增加, $OR = 0.039$ (95% CI 0.007~0.217, $P = 0.000$)。初始血清乳

表 1 病例资料分组统计描述及对比

项 目	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别比 (M/F)	病因学		
			缺血性心脏病	扩张性心脏病	心肌炎
全系列($n=66$)	44.6±10.2	49/17	41(62.1%)	22(33.3%)	3(4.5%)
药物支持($n=39$)	42.7±10.3	29/10	23(59.0%)	13(33.3%)	3(7.7%)
机械辅助($n=27$)	47.7±9.9	20/7	18(70.0%)	9(30.0%)	0
P 值	0.051	0.980	0.296	1.0	0.145
项 目	临床指标($\bar{x} \pm s$)				
	休克时间(h)	LVEF (%)	CI[L/(m ² ·min)]	血清乳酸浓度(mmol/L)	MOD 得分
全系列($n=66$)	16.8±6.1	14.5±3.7	1.44±0.23	3.7±0.98	9.8±2.5
药物支持($n=39$)	15.2±6.4	16.2±3.7	1.57±0.18	3.5±0.94	9.2±2.7
机械辅助($n=27$)	19.0±5.0	12.1±2.0	1.25±0.15	4.2±0.90	10.7±1.9
P 值	0.011*	0.000*	0.000*	0.003*	0.013*
项 目	研究终点				
	重新稳定	心脏移植	死亡		
全系列($n=66$)	8(12.1%)	35(53.0%)	23(34.9%)		
药物支持($n=39$)	8(20.9%)	23(59.0%)	8(20.9%)		
机械辅助($n=27$)	0	12(44.0%)	15(56.0%)		
P 值	0.012*	0.000*	0.003*		

注: 药物支持组与机械辅助组比较, * $P < 0.05$

表 2 死亡相关因素 One-Way ANOVA 分析

项 目	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别比(M/F)	病因学		
			缺血性心脏病	扩张性心脏病	心肌炎
全系列($n=66$)	44.6±10.2	49/17	41(62.1%)	22(33.3%)	3(4.5%)
死亡病例($n=32$)	52.0±9.0	17/6	19(82.6%)	4(17.4%)	0
存活病例($n=43$)	40.9±8.9	32/11	22(51.1%)	18(41.9%)	3(7%)
P 值	0.003*	0.965	0.138		

项 目	临床指标($\bar{x} \pm s$)				
	休克时间(h)	LVEF (%)	CI[L/(m ² ·min)]	血清乳酸浓度(mmol/L)	MOD得分
全系列($n=66$)	16.8±6.1	14.5±3.7	1.44±0.23	1.44±0.23	9.8±2.5
死亡病例($n=32$)	21.0±5.1	12.1±2.3	1.3±0.19	1.3±0.19	12.4±1.9
存活病例($n=43$)	14.5±5.5	15.8±3.7	1.5±0.23	1.5±0.23	8.4±1.6
P 值	0.044*	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*

项 目	治疗选择	
	药物支持	机械辅助
全系列($n=66$)	39(59.1%)	27(40.9%)
死亡病例($n=32$)	8(34.8%)	15(65.2%)
存活病例($n=43$)	31(72%)	12(28%)
P 值	0.028*	

注: * $P < 0.05$

表 3-1 Logistic 多因素回归分析变量赋值标准

变量	因素	赋值标准
Y	死亡	是=1;否=0
X1	机械循环辅助	是=1;否=0
X2	年龄(岁)	计量资料
X3	休克时间(h)	计量资料
X4	LVEF (%)	计量资料
X5	CI[L/(m ² ·min)]	计量资料
X6	血清乳酸浓度(mmol/L)	计量资料
X7	MOD得分	计量资料

酸浓度 $> 4\text{mmol/L}$ 的病例死亡概率明显增加, $OR=0.138$ (95%CI 0.031~0.615, $P=0.009$)。

机械辅助组的死亡率虽然明显高于药物支持组,但在 Logistic 多因素回归分析中,辅助治疗手段的不同并没有对死亡概率发生显著影响($P=0.498$)。

3 讨论

本研究属于临床病例资料的回顾性分析总结,由于治疗方法的选择与运用在很大程度上仍然属于经验性治疗,受到诸多客观因素及人为因素的影响,故不足以得出具有普遍性的结论。

心源性休克是许多种心血管疾病的危重状态,由此引发的 MOD 使患者死亡率大幅增加^[1],预后极差。本系列 66 例患者均患有严重心脏泵功能衰竭, LVEF 均值为 $(14.5 \pm 3.7)\%$; CI 均值为 $(1.44 \pm 0.23)\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$,且均合并严重的 MOD(初始 MOD 得分为 9.8 ± 2.5),预期死亡率高。但是研究终点时的总体存活率相对较高,住院死亡率只有 34.8%,明显好于类似临床研究结果^[5,10],其主要原因在于:(1)患者平均年龄较低,为 (44.8 ± 10.4) 岁,区间 17~60 岁,这批患者为寻求循环辅助及心脏移植而转入该中心,受心脏移植年龄限制,年龄均 < 60 岁。(2)原发病不完全是缺血性心脏病。(3)心脏移植这一终极替代疗法的引入,使许多原本可能会以死亡为终点的病例,转而以安全过渡到心脏移植并成功存活达到研究终点。这也充分说明,及时有效的血流动力学支持治疗在为患者争取心脏移植的时间和机会,从而在提高患者生存率方面起到了重要桥梁作用。

机械辅助组的死亡率虽然明显高于药物支持组,但在 Logistic 回归分析中,辅助治疗手段的不同

表 3-2 Logistic 多因素回归分析结果

项目	变量	回归系数(B)	OR	95% CI	P 值
血清乳酸浓度(mmol/L)	X6	1.493	4.451	1.193-16.603	0.026*
MOD得分	X7	1.520	4.570	1.892-11.042	0.001*
常数项		-21.857			

注: * $P < 0.05$

并没有对死亡概率发生显著影响($P=0.498$)。尽管如此,我们仍不能以此为据对药物支持和机械辅助两大治疗手段的效果孰优孰劣做出任何科学的对比性评判结论。原因一是本研究并非前瞻性随机对照研究,无法保证药物支持组和机械辅助组两组病例之间病例选择的相对同源性。两组病例资料的描述性统计对比分析结果也证明了这一点。二是本系列对所有病例均首先尝试药物支持方法,只有部分病例(27/66)改换机械辅助,其中,切换治疗手段的决定在很大程度上是根据医生的临床经验做出的,无法排除人为因素造成的影响。

MOD评分系统是目前较为公认的、相对可靠的危重患者死亡率预测评估系统^[8]。对危重患者进行序列MOD评分,能达到最大值、每24h的MOD分值变化以及各器官系统的MOD分值变化在预测评估危重患者死亡率方面更有价值^[11]。本系列临床数据资料统计结果显示,患者入院时的初始MOD评分是影响患者死亡率的独立风险因素之一;初始MOD评分 >9 的病例死亡率明显增加,OR=0.039(95%CI 0.007~0.217, $P=0.000$)。由于影响因素较多,样本量较小,以下数据资料未被纳入本研究:(1)对于入院后第一个24h内MOD分值增加 >6 的病例,无论采用何种治疗手段均难以挽回患者生命;(2)由药物支持改为机械辅助,并成功坚持到心脏移植的12例患者,其第一个24h的MOD分值增加基本都在2~4之间,且改为机械辅助后,MOD分值迅速回落;(3)在死亡的23例患者中,有52%(12/23)入院时就有严重的肝功能不全,提示严重的肝功能不全与患者死亡率之间存在某种联系,这一点与Cook等^[9]的报道不完全相符,可能与本系列病例样本量较小有关。

心源性休克患者的血清乳酸浓度比正常人群显著增高,其原因主要是组织器官灌注不良造成糖代谢紊乱,导致乳酸产量增高,而乳酸清除率与正常人群基本相同^[12]。Dens等^[5]报道,初始血乳酸水平 $>2.5\text{mg/dl}$ 的心源性休克患者死亡率显著升高。本系列临床数据资料分析结果也同样显示,血清乳酸浓度是影响患者死亡率的独立风险因素之一。但初始血清乳酸浓度 $>4\text{mmol/L}$ 时死亡概率才明显增加,OR=0.138(95%CI 0.031~0.615, $P=0.009$)。本系列中有42%(27/66)的病例入院时初始血清乳酸浓度 $>4\text{mmol/L}$ 。在笔者的记录中有7例初始血清乳酸浓度 $>5\text{mmol/L}$ 的病例,无一存活。另外,由药物支持改为机械辅助,并成功坚持到心脏移植的12例患者,使用机械辅助后的血清乳酸浓度均明显回落,与死亡的15例患者相比,回落幅度有显著差异(数据资料未在本文发表)。这些结果

提示血清乳酸浓度对于心源性休克合并MOD的病例而言,在预测患者预后及评估血流动力学支持治疗的效果方面都是一个相对敏感的指标。

结论:在心源性休克合并MOD患者的血流动力学支持治疗中,初始MOD评分及血清乳酸浓度水平对于判断预后具有重要价值。

参考文献

- [1] Ceppa EP, Fuh KC, Bulkley GB. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Curr Opin Crit Care*, 2003, 9: 127-132.
- [2] Holmes CL, Walley KR. The evaluation and management of shock. *Clin Chest Med*, 2003, 24: 775-789.
- [3] Hollenberg SM. Recognition and treatment of cardiogenic shock. *Semin Respir Crit Care Med*, 2004, 25: 661-671.
- [4] Bowen FW, Carboni AF, O'Hara ML, et al. Application of "double bridge mechanical" resuscitation for profound cardiogenic shock leading to cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72: 86-90.
- [5] Dens J, Dubois C, Ector H, et al. Survival of patients treated with intra-aortic balloon counterpulsation for cardiogenic shock in a tertiary centre; variables correlated with death. *Eur J Emerg Med*, 2003, 10: 213-218.
- [6] Carrier M, Perrault LP, Bouchard D, et al. Effect of left ventricular assist device bridging to transplantation on donor waiting time and outcomes in Canada. *Can J Cardiol*, 2004, 20: 501-504.
- [7] Ellis TC, Lev E, Yazbek NF, et al. Therapeutic strategies for cardiogenic shock. 2006, *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2006, 8: 79-94.
- [8] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score; a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*, 1995, 23: 1638-1652.
- [9] Cook R, Cook D, Tilley J, et al. Multiple organ dysfunction; baseline and serial component scores. *Crit Care Med*, 2001, 29: 2046-2050.
- [10] Zeymer U, Vogt A, Zahn R, et al. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J*, 2004, 25: 322-328.
- [11] Buckley TA, Gomersall CD, Ramsay SJ. Validation of the multiple organ dysfunction (MOD) score in critically ill medical and surgical patients. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 2216-2222.
- [12] Revelly JP, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*, 2005, 33: 2235-2240.