

生物指标在败血症诊治中的研究进展

丁亚蕊 综述, 金冬梅[△] 审校(哈尔滨医科大学第一附属临床医院新生儿科, 哈尔滨 150001)

【关键词】 败血症; 诊断; 生物指标; 降钙素原

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 05. 048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)05-0694-03

败血症仍是目前住院患者死亡的最主要原因之一。在北美和欧洲国家, 院内败血症患者的病死率在 28.3%~41.1%^[1]。Martin 等^[2] 报道, 美国败血症的发病率以每年 8.7% 的速度增加。我国尚无详细的败血症临床流行病学资料, 据推算, 每年约有 300 万人患败血症, 50 万人死于败血症。由于败血症发病凶险、病死率高, 临床早期诊断和及时治疗是降低患者病死率的关键。但是败血症与非感染性炎症的区分比较困难, 而生物标志物可以帮助医生解决这一难题。降钙素原(PCT)是目前最具潜力的生物指标。大量研究显示, PCT 在败血症诊断中的价值优于 C 反应蛋白(CRP)与白细胞介素-6(IL-6)。然而包括 PCT 在内的所有生物指标在非感染性炎症中都可以升高, 参照这些生物指标诊断败血症时应将其缺陷考虑在内。并且, 虽然应用聚合酶链反应(PCR)检测病原体可以改善治疗时机, 但 PCR 检测结果为阴性时却不能排除感染的存在。本文就目前败血症诊治的各项生物指标进行综述, 为临床医生对败血症的早期诊治提供帮助。

1 急性期反应物

1.1 CRP

CRP 是一种能与肺炎链球菌 C 多糖体反应形成复合物的急性时相反应蛋白, 在 IL-6 和其他细胞因子的刺激下由肝脏合成并释放入血, 其半衰期为 19 h。在感染过程中 CRP 具有促炎与抗炎作用, 它能提高分叶核细胞吞噬细菌的能力, 既可以消除病原体, 又可以抑制机体内皮细胞与白细胞的相互作用。CRP 在机体细菌感染或急性组织损伤后 4~6 h 开始升高, 36 h 达高峰, 炎症后 6~12 h 可在血液中检出, 随炎症因子的增加而升高, 与感染程度呈正相关, 且在感染得到有效控制后很快下降。因此, 临床将 CRP 检测常规用于炎症疾病的诊断及治疗效果的监测。

一项荟萃分析结果显示, CRP 区别细菌感染与非感染性炎症的敏感性仅 0.75、特异性仅 0.67^[3]。在重症监护室(ICU)中, CRP 区别败血症与非败血症的价值不高。然而, 最近一项关于全身炎症反应综合征(SIRS)危重患者的研究发现, CRP 水平的高低可以判断这类患者有无败血症。此外, 一项葡萄牙社区获得性败血症的调查研究显示, 891 例患者在有效抗菌药物治疗后的前 5 d 血清 CRP 水平明显下降^[4]。然而, CRP 水平并不能很好地预测病死率^[5-6]。并且 CRP 对预后及血培养阳性率的预测较 PCT 和可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)差^[7]。虽然 CRP 对急诊科严重败血症的诊断具有一定的价值, 但明显不如 PCT 和 IL-6。此外, CRP 水平在创伤、手术及风湿病等非感染性炎症情况下也可以升高^[8]; 并且其在轻微感染时升高并不能反映感染的严重程度。有关新生儿 CRP 水平的研究显示, 新生儿生后数小时内 CRP 的灵敏度

低, 这与机体免疫反应低、IL-6 合成延迟有关。而且 CRP 水平与胎龄及出生体质量有关, 有研究结果显示足月儿生后 3 d 内 CRP 水平高于早产儿。因此, CRP 对新生儿早期感染的诊断价值不高。

1.2 PCT

PCT 是一种含 116 个氨基酸的蛋白质, 相对分子质量为 13×10^3 , 是降钙素的前体, 正常情况下由甲状腺 C 细胞分泌产生, 经细胞内蛋白水解酶水解后形成活性成分, 其在血液循环中的半衰期为 15~20 h。在健康人体内, 大部分 PCT 被裂解为降钙素, 血液中能检测到的 PCT 水平小于 0.1 ng/mL。但是, 在感染期间 PCT 水平发生变化, 大量 PCT 释放入血, 其水平取决于感染的严重程度; 且 PCT 的活跃程度比 CRP 及细胞因子强, 在感染后 4~12 h 内升高。在严重的细菌感染及脓毒症时 PCT 水平可升高至 1 000 ng/mL。

Schuetz 等^[9] 对 30 项研究共 3 244 例患者进行荟萃分析, 结果显示 PCT 区别败血症与非感染性炎症的敏感性为 77%, 特异性为 79%。该项研究结果证实, PCT 有利于内外科败血症患者的早期诊断。PCT 水平在 0.1~0.5 ng/mL 可认为存在细菌感染(如下呼吸道感染), 需要给予抗菌药物治疗^[10]。而败血症休克患者的 PCT 水平则高达 4~45 ng/mL^[11]。此外, PCT 下降水平与生存率相关, 其水平居高不降提示预后不良。通过检测 PCT 水平指导抗感染治疗, 能明显缩短抗菌药物的使用时间, 并且不影响治疗效果^[12]。但是, PCT 水平在非细菌感染情况下(如严重创伤、手术或心脏骤停)仍然可以升高^[13]; 且在甲状腺癌、热休克、不同免疫治疗及一些自身免疫疾病患者的血清中也升高。因此, PCT 水平的检测可以为医生诊断败血症及指导抗菌药物的使用提供依据, 但作为生物指标应结合患者的临床病史进行评估。

2 细胞因子

IL-6 由败血症初级细胞因子即肿瘤坏死因子(TNF)和 IL-1 诱导产生。IL-6 水平在感染后急速升高, 在 2 h 内达到峰值, 并且其在血液内的持续时间较 TNF 和 IL-1 长。IL-6 对感染的快速反应使其成为值得关注的生物指标。在严重的精神创伤患者中, 合并感染的患者血清 IL-6 水平较未合并感染的患者高^[13]; 当 IL-6 水平大于 500 pg/mL 时, 鉴别 ICU 中败血症和 SIRS 患者的敏感性与 PCT 相似。虽然 PCT、CRP 及 IL-6 对急诊败血症与疑似败血症的诊断价值不高, 但相关研究结果显示 PCT 及 IL-6 预测严重败血症的价值较 CRP 高。血清 IL-6 水平与败血症的预后及严重性密切相关; 感染控制后 IL-6 水平下降, 可以预测患者的生存率。然而, 一些非细菌感染情况, 如重大手术、严重创伤、急危重自身免疫功能障碍、移植排斥反应等也可诱导 IL-6 释放。此外, IL-6 与脑血管疾病、

冠心病、肾病及休克等相关,在这些疾病发生时 IL-6 水平明显升高。因此,尽管 IL-6 在败血症的病理生理过程中起重要作用,但作为败血症的生物指标仍需进一步研究证实。

3 可溶性髓系细胞触发受体-1

人髓系细胞表达的触发受体-1 (TREM-1) 在炎症反应的触发和放大过程中具有重要作用,而可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 是 TREM-1 的分泌亚型,在感染过程中大量释放于机体内,有助于评估机体的炎症反应程度。但是,在败血症患者的炎症反应进程中,sTREM-1 的变化情况及其与疾病预后的关系目前尚不清楚。近年来,sTREM-1 作为败血症的新型炎症标志物已逐渐成为临床研究的热点。

sTREM-1 是免疫球蛋白超家族中的一员,是一种具有单链免疫球蛋白的结构域在单核细胞表面表达的 I 型跨膜蛋白,在细菌和真菌感染后其在单核吞噬细胞表面表达增加。有研究报道,血清 sTREM-1 可作为诊断社区获得性肺炎和判断疾病预后的一个非常有效的指标,它不依赖于年龄、IL-6 等,是一个相对独立的指标。sTREM-1 作为炎症指标在败血症诊断方面具有突出的优势。Gibot 等对 ICU 中 76 例临床疑似感染患者进行了研究,败血症和败血症休克患者血清 CRP、PCT 和 sTREM-1 水平明显升高,其中血浆 sTREM-1 对败血症的识别价值最高,其操作特征曲线下面积为 0.93,对败血症诊断的敏感性为 96%,特异性为 89%。此外,Dimopoulou 等研究发现血浆 sTREM-1 水平与败血症的严重程度呈正相关。

4 脂多糖结合蛋白

脂多糖结合蛋白(LBP)是存在于健康人和动物血清中的一种糖蛋白,主要由肝细胞合成,相对分子质量为 60×10^3 ,其蛋白质部分为 456 个氨基酸残基组成的多肽链。1986 年 Tobias 等从急性反应期的兔血清中发现并分离 LBP,此后研究者相继从大鼠、人以及其他动物体内中分离获取。LBP 因其对细菌内毒素即脂多糖(LPS)中的脂质 A 具有高度亲和性,易与 LPS 结合。LBP 还可以作为调理素,促进单核细胞等吞噬调理后的 LPS 和革兰阴性菌。此外,LBP 是一种急性时相反应物,它可以形成一种脂多糖复合物。LBP 结合到 CD14 与 Toll 样受体-4(TLR-4)上引起前炎症介质与细胞因子释放^[14]。在血清中 LBP 的基本浓度为 $5 \sim 10 \mu\text{g/mL}$,败血症期间 LBP 水平在 24 h 内升高达峰值 $30 \sim 40 \mu\text{g/mL}$ ^[15],这一特性使得 LBP 对败血症的诊断有一定价值。有研究报道,LBP 对 SIRS 和败血症具有良好的鉴别能力。然而,更深入的研究结果却没有证实 LBP 对炎症反应的特异性,也没有发现它对败血症的诊断作用和对疾病严重程度及预后的评估作用。因此,LBP 用于败血症的诊断价值仍需更深入的研究证实。

5 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体

可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)是尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)的可溶性形式,存在于健康人及多种疾病患者的血清、血浆、脑脊液、尿液等体液中,可反映机体免疫系统的活化水平,是表达于各种免疫细胞表面的一种膜联蛋白。在炎症刺激下,uPAR 可在多种蛋白酶的催化下从细胞表面脱落形成 suPAR。suPAR 作为新型的标志物,在败血症的诊断、病情及预后的评估方面发挥了强大的作用。Koch 等发现,重症患者比健康人群具有更高的血清 suPAR 水平,且重症败血症患者的血清 suPAR 水平高于非败血症患者。一些观察性研究结果阐明了 suPAR 对败血症的诊断价值。而

一项回顾性研究分析显示,suPAR 是炎症的一般指标,因此对败血症的诊断价值并不高。但是,有研究证实了 suPAR 对感染性疾病预后的价值,高 suPAR 水平与疾病的病死率增加有关^[16]。研究纳入 454 例接受通气支持治疗的危重患者,发现患者最后均发展为急性肾衰竭或死亡,其体内 suPAR 水平均有轻微上升。另有研究者结合血清 suPAR 水平和急性生理及慢性健康状况评分 II (APACHE II) 预测败血症患者的死亡风险,研究纳入 1 914 例败血症患者,回归分析显示 APACHE II 评分大于 17 分和 suPAR > 12 ng/mL 提示预后不良^[17]。suPAR 水平在很大程度上与败血症患者的病死率及预后相关,对感染患者的不同队列研究显示其对预后具有良好的预测性能,并且敏感性及特异性较高,操作过程简单易行。

6 PCR

PCR 是一种用于放大扩增特定 DNA 片段的分子生物学技术。败血症患者治疗起初需要对微生物进行取样检查,这些标本包括血培养及来自疑似感染灶处的标本。然而,微生物检测结果可能在采样后 72 h 不能获得,并且早期给予经验性抗菌药物治疗使血培养容易出现阴性结果,造成诊断延误。因此,当疑似败血症患者被及时给予抗菌药物治疗时,微生物检测结果不能起到关键作用。并且,有研究报道败血症患者的血培养阳性率仅为 30%^[18]。由于适当、及时的抗菌药物治疗对败血症患者的存活起关键作用,因此一种快速的病原体检测方法值得受到关注。PCR 可通过检测细菌和真菌特定的 rRNA 序列进行鉴别诊断^[19];并且 PCR 的检测结果理论上可在 6~8 h 内获得,这对败血症的早期诊治有一定的帮助。

最近一项荟萃分析结果显示,PCR 对细菌血症和真菌血症诊断的敏感性为 75%、特异性为 92%^[20]。由此认为 PCR 诊断阳性率高,但其敏感性太低不能排除感染。多重 PCR 阳性率比血培养阳性率高 2 倍,但仍有一半以上的败血症患者 PCR 检测为阴性^[21]。此外,PCR 对侵入性真菌感染的检测特别有用,荟萃分析结果显示,PCR 对侵入性真菌感染诊断的敏感性为 95%、特异性为 92%^[22]。另有研究者进行前瞻性的随机试验研究,将 PCR 应用于临床骨髓移植后患者的真菌检测,以此检测结果指导两性霉素 B 的使用,可明显提高患者的生存率^[23]。此外,随着分子生物学理论与技术的迅速发展,从分子水平对细菌进行分类与鉴别将成为一种趋势。虽然 PCR 技术具有较高的敏感性,但对实验室和工作人员的要求很高,要成为临床微生物领域极有价值的诊断方法,需要通过该技术的规范使用与操作。并且多重 PCR 仅能对覆盖目标序列的病原体作出检测。因此,PCR 技术用以检测病原体仅被推荐为传统培养方法的一个扩展,不能取代传统的血培养。

7 小结

目前没有一种生物指标或分子生物技术可以单独、快速、有效地鉴别败血症与非感染性 SIRS。此外,目前可用的生物指标主要用以识别细菌感染,而病毒、真菌及寄生虫同样可以引起败血症。因此,败血症的临床诊断及治疗的开始需要结合患者的疾病史、感染症状及器官功能急性障碍的进展情况综合评估决定。PCT 是目前为止研究最多的生物指标和唯一被列入指导治疗的生物指标。采用 PCR 技术检测病原体虽然可以缩短抗菌药物的使用时间,但所得阴性结果并不能排除感染。未来生物指标的研究可以与临床疗效相结合,研究其在反映患者临床疗效中的有效性。

参考文献

- [1] Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(9):19-24.
- [2] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(15):46-54.
- [3] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection; a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(20):6-17.
- [4] Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution; a multicenter prospective observational study[J]. *Crit Care*, 2011, 15:R169-R173.
- [5] Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, et al. Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of post-operative sepsis; complementary to C-reactive protein or redundant[J]. *PLoS One*, 2011, 6(23):6-15.
- [6] Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, et al. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis[J]. *J Crit Care*, 2011, 2(6):54-64.
- [7] Su L, Han B, Liu C, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units; a prospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 1(2):15-27.
- [8] Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients[J]. *Crit Care*, 2006, 12(2):123-128.
- [9] Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 9(3):74-98.
- [10] Schuetz P, Affolter B, Hunziker S, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell levels following hypothermia after cardiac arrest; a retrospective cohort study[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(3):76-81.
- [11] Billeter A, Turina M, Seifert B, et al. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance; useful indicators of septic infections in severely traumatized patients[J]. *World J Surg*, 2009, 33(5):58-66.
- [12] Uusitalo-Seppala R, Koskinen P, Leino A, et al. Early detection of severe sepsis in the emergency room; diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6[J]. *Scand J Infect Dis*, 2011, 43(8):83-90.
- [13] Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás Beneyto L, et al. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis[J]. *Med Intensiva*, 2012, 36(5):56-62.
- [14] Prucha M, Herold I, Zazula R, et al. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2003, 7(15):4-9.
- [15] Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection; a systematic review[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(14):18-28.
- [16] Jalkanen V, Yang R, Linko R, et al. SuPAR and PAI-1 in critically ill, mechanically ventilated patients[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(4):89-96.
- [17] Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, et al. Risk assessment in sepsis; a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor[J]. *Crit Care*, 2012, 16(3):14-19.
- [18] Calandra T, Cohen J. International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(15):38-48.
- [19] Pletz MW, Wellinghausen N, Welte T. Will polymerase chain reaction (PCR)-based diagnostics improve outcome in septic patients? A clinical view[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(10):69-76.
- [20] Chang SS, Hsieh WH, Liu TS, et al. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis—a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):18-23.
- [21] Bloos F, Hinder F, Becker K, et al. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(24):1-7.
- [22] Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis; systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(6):65-70.
- [23] Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43(5):53-61.