

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.26.009  
文章编号: 1005-8982 (2018) 26-0055-05

综述

## 生物标志物在脓毒症早期诊断及预后预测中的应用\*

胡婉琴<sup>1</sup>, 石泽亚<sup>1</sup>, 祝益民<sup>1</sup>, 谭秋红<sup>1</sup>, 刘艳辉<sup>2</sup>, 杨继平<sup>1</sup>

[1. 湖南省人民医院 (湖南师范大学附属第一医院), 湖南 长沙 410005; 2. 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008]

**摘要:** 近年来, 脓毒症早期诊断和预后的生物标志物研究备受关注。当前大多数生物标志物敏感性和特异性不足, 缺乏研究证据。该文就常见生物标志物及组合在脓毒症早期诊断及预后判断中的应用价值进行综述, 以期临床提供参考。

**关键词:** 脓毒症; 生物标志物; 诊断; 预后

**中图分类号:** R459.7

**文献标识码:** A

## Application of biomarkers in early diagnosis and prognosis prediction of sepsis\*

Wan-qin Hu<sup>1</sup>, Ze-ya Shi<sup>1</sup>, Yi-min Zhu<sup>1</sup>, Qiu-hong Tan<sup>1</sup>, Yan-hui Liu<sup>2</sup>, Ji-ping Yang<sup>1</sup>

(1. Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China; 2. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

**Abstract:** Biomarkers for early diagnosis and prognosis of sepsis have attracted much attention recently, but most of them are lack of sensitivity and specificity, and also lack of research evidence. This article reviews the application of common biomarkers and their combinations in early diagnosis and prognosis prediction of sepsis in order to provide reference for clinical practice.

**Keywords:** sepsis; biomarker; diagnosis; prognosis

脓毒症是由致病微生物感染, 引起宿主免疫反应失调, 而导致的致命性器官功能障碍, 具有发病隐秘、进展迅速、死亡率较高的特点。脓毒症是危重症患者的主要死亡原因之一, 全球病例数 >1 800 万/年, 病死率达 30% ~ 60%, 对人类健康造成巨大威胁<sup>[1]</sup>。脓毒症患者早期诊断延误、治疗不当或干预延迟是其高死亡率的主要原因<sup>[2]</sup>。生物标志物不仅可以快速检测脓毒症的发生, 而且能够辅助早期诊断、危险分层、监测疗效及判断预后, 但多数生物标志物因敏感性、特异性不足, 或成本高且缺乏证据证实其实用性<sup>[3]</sup>。

本文就常见的临床生物标志物在脓毒症早期诊断及预后等方面的应用作一综述, 以期临床诊治脓毒症提供新思路。

### 1 脓毒症病理生理改变

脓毒症的核心实质是因致病微生物感染, 而引发全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)<sup>[4]</sup>。机体对脓毒症的免疫应答有 2 个连续阶段, 在初始高炎症反应阶段, 先天免疫系统释放促炎细胞因子以抵抗感染, 同时免疫系统的成员加

收稿日期: 2018-05-03

\* 基金项目: 湖南省科技厅课题 (No: S2016JCYFJC0406)

[通信作者] 石泽亚, E-mail: 675740759@qq.com; Tel: 13755091558

载强烈的免疫反应；BONE<sup>[5]</sup>的理论认为，初始响应后会产生补偿性抗炎反应综合征（compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS），由持续的免疫抑制和高风险的复发性感染导致平衡失调，包括心、肺、肝及肾损伤，甚至是认知障碍的广泛器官功能紊乱。循环衰竭患者常液体复苏和升压治疗无效，即为脓毒症休克，这通常是重症脓毒症的转归。脓毒症、脓毒性休克是脓症患者机体内发生病理生理改变和病情程度逐步加重的 2 个过程。整个过程涉及太多的细胞因子参与，一个理想的生物标志物应精确鉴定 SIRS 或 CARS 的发生过程，具备敏感性高、特异性好、监测快速等特点，能从脓毒症广泛的生理反应综合征到更细化的分子机制的研究，有助于对治疗决策的制订，从而减少多器官功能障碍综合征的发生，改善预后，降低死亡率<sup>[6]</sup>。

## 2 常见脓毒症相关生物标志物的应用

### 2.1 C-反应蛋白

C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）是机体受到炎症反应、组织损伤刺激后，肝细胞合成的急性相蛋白，其敏感性高，是反映炎症程度的常用指标之一，目前临床应用较广。CRP 在健康成人血清中  $<0.8$  mg/L；当机体受到刺激约 6 h 后，CRP 开始迅速上升，峰值约 48 h，半衰期为 19 h，在急性炎症刺激时血清浓度可增加 1 000 倍。在老龄患者中 CRP 浓度  $>74.2$  mg/L 应怀疑脓毒症，而  $>139.4$  mg/L 提示感染性休克。同时 CRP 血清水平可用于指导抗生素治疗的持续时间，在抗生素治疗第 1 个 48 h 后，CRP 水平仍处于较高水平，提示初始抗生素治疗无效<sup>[7]</sup>。但 CRP 受干扰因素多，CRP 的水平可随其他炎症和感染性疾病的出现而上升，也受激素治疗的影响，其水平可发生改变，尤其在暴发性肝衰竭患者，肝脏合成功能明显减弱，会出现低水平的 CRP 等。由于其特异性不强，目前多用于脓毒症的排除性诊断<sup>[8-9]</sup>。

### 2.2 降钙素

降钙素（Procalcitonin, PCT）是由甲状腺 C 细胞产生的降钙素前肽，是一种功能蛋白，主要由未成熟的降钙素和骨钙素组成<sup>[10]</sup>。正常人血清 PCT 值  $<0.1$  ng/ml；当机体遭受病毒感染时，血清 PCT 的含量没有或仅发生微量变化，而受到细菌侵袭时，细菌脂多糖和脓毒症释放的细胞因子调节肝脏和外周血单个

单核细胞产生 PCT，其大量释放进入血液，可于 2 ~ 6 h 迅速升高，并在 6 ~ 24 h 达高峰，当 PCT 达  $0.5 \sim 2.0$  ng/ml 即有发生脓毒症和 / 或感染性休克的可能<sup>[11]</sup>。有研究显示，全身炎症反应综合征、脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克患者的 PCT 平均值分别为 0.6、3.5、6.2 和  $21.3 \mu\text{g/L}$ <sup>[12-13]</sup>。PCT 在脓毒症的诊断、鉴别方面比其他传统炎症标志物，如白细胞、CRP、白细胞介素 -6（Interleukin-6, IL-6）等敏感性更高。PCT 水平与炎症反应呈正相关，动态观察 PCT 水平可预测患者的死亡风险。冯珍珠等<sup>[10]</sup>研究证明，入院第 7 天的 PCT 清除率截值  $>40\%$  可作为一项判断预后较好的指标；随着抗生素的使用量剧增，多重耐药菌的发生率也逐年攀升，PCT 有助于区分细菌与病毒感染，且敏感性高达  $95\%$ <sup>[14]</sup>。美国重症医学会和美国感染病学会推荐将 PCT 作为脓毒症的辅助诊断工具。PCT 的局限性在于当局部或慢性感染时，血清 PCT 水平不升高或仅轻微升高；在非细菌性感染、一些自身免疫性疾病中血清 PCT 也有不同程度的升高<sup>[15]</sup>。PCT 的特异性低于血培养<sup>[16]</sup>。PCT 检测费用相对高，影响临床推广。

### 2.3 人五聚素 3

人五聚素 3（pentraxin 3, PTX3）属正五聚蛋白家族成员，在健康人群中水平较低（ $<2$  mg/L），在炎症因子刺激下，PTX3 迅速升高，通过结合血清补体 C1q，促使巨噬细胞吞噬细菌、真菌和病毒，参与免疫防御、炎症、细胞凋亡、血管重塑及动脉粥样硬化等多种生物效应<sup>[15]</sup>。PTX3 可作为脓毒症一个新的早期炎症指标。较高的 PTX3 水平往往提示预后较差，有研究报道发病第 5 天死亡组 PTX3 水平明显高于存活组<sup>[16]</sup>。血浆中 PTX3 浓度与脓毒症的严重程度、住院天数有相关性，并且在脓症患者预后分层中比 CRP 具有更高的预测价值<sup>[16]</sup>。PTX3 有望在评定疾病活动性和严重性，以及治疗机制研究等多个方面得到更多应用，但其特异性和动态监测方面还有待进一步研究证实。

### 2.4 MicroRNA

MicroRNA（miRNA）是一类长约 22 nt 的内源性非编码 RNA，在脓毒症发生、发展过程中发挥重要作用。miRNA-150、miRNA-133a、miRNA-146a、miRNA-223 的表达与脓毒症有相关性，尤其以 miRNA-150 的表达与病死率、疾病严重程度有直接关系<sup>[17]</sup>。miRNA-150 水平降低增加了多器官衰

竭概率及病死率, 因此 miRNA-150 水平检测可以作为判断严重脓症患者预后的指标之一。也有研究表明, 脓症患者 miRNA-133a 水平升高更为明显, 且与疾病严重程度、器官功能损害相关, 即高水平的 miRNA-133a 提示患者预后不良<sup>[18]</sup>。脓症患者 miRNA-223 和 miRNA-146a 的表达水平更低, 初步表明 miRNA-223 和 miRNA-146 可以鉴别 SIRS 患者与健康人群<sup>[19]</sup>。然而, miRNA 作为脓毒症的生物标志物, 还需要进一步提高 miRNA 检测的标准化水准, 提高其特异性和选择性<sup>[20]</sup>。

## 2.5 血浆游离 DNA

血浆游离 DNA (plasma cell-free DNA, cf-DNA) 是一种片段化、小的双链分子、无细胞状态的胞外 DNA, 其来源于细胞坏死或细胞凋亡。研究表明, ICU 患者 cf-DNA 浓度高于健康组, 当 ICU 患者进展为脓毒症或死亡, 其 cf-DNA 浓度高于其他疾病进程的患者和幸存患者<sup>[21]</sup>。cf-DNA 的界值在 2.35 ng/ $\mu$ l 时, 对死亡率的敏感性为 88%, 特异性为 94%。在脓毒症发展过程中, 细胞凋亡持续存在, 因此 cf-DNA 有可能成为预测脓毒症预后的标志物, cf-DNA 对 ICU 死亡率有较强的监测作用。cf-DNA 作为预测脓毒症发生、发展的至关重要指标之一, 其弊端是不能完全准确地预测脓毒症预后, 相信随着对 cf-DNA 敏感性和特异性的深入研究, 将有更广泛的临床应用前景<sup>[22]</sup>。

## 2.6 白细胞介素-6

IL-6 由肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1) 诱导产生。机体受到感染后, 在 2 h 达高峰, 在体内停留时间比 TNF 和 IL-1 长。高浓度 IL-6 与重型炎症、脓毒症有关, 而且 IL-6 的升高比其他的急性期蛋白升高出现得更早, 因此成为生物标志物的研究热点之一。在严重创伤且合并感染的患者中, 血浆 IL-6 水平明显升高, 因此 IL-6 可作为区别有无感染的标志<sup>[23]</sup>。IL-6 的界值 >500 pg/ml 与 PCT 作用效果一样, 能够在 ICU 患者中区分脓毒症与非感染性 SIRS<sup>[24]</sup>。研究发现, 在新生儿脓毒症的诊断与鉴别诊断中, IL-6 以高敏感性与高特异性优于 CRP<sup>[25-26]</sup>。IL-6 能预测脓毒症患者的疾病严重性、器官衰竭发生率及结局, 其血浆水平与脓毒症严重程度评分及死亡率呈正相关<sup>[27-28]</sup>。研究发现, 脓症患者血浆中 IL-6 浓度  $\geq 100$  pg/ml 时, 死亡率增加 2.99%, 脓症患者 IL-6 水平升高, 预示患者死亡风险较高<sup>[29]</sup>。多数脓毒症存活患者血清

IL-6 < 1 000 ng/L, 而死亡患者 > 1 000 ng/L<sup>[30]</sup>, 提示 IL-6 对预后评估具有一定作用。但目前没有研究证实, 以 IL-6 为基础治疗脓毒症的生物标志物能影响临床治疗脓毒症策略或改善预后<sup>[31-32]</sup>。而最新研究证据表明, IL-6 的敏感性与特异性低于 CRP、PCT<sup>[29]</sup>。

## 2.7 生物标志物组合

标志物组合有利于提高脓毒症诊断与预测的准确性, 能为脓毒症的诊治提供新思路。有研究显示, 中性粒细胞表面 CD64 (neutrophil CD64, nCD64) 与 CRP、PCT 组合可鉴别细菌感染性与病毒感染性疾病; 血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 在感染早期较 CRP 更灵敏, 与 CRP 组合也可增强对细菌与病毒感染的鉴别诊断<sup>[33-35]</sup>。贾艳会等<sup>[36]</sup>报道, PCT、CRP、前白蛋白 (Prealbumin, PA) 3 种生物标志物联合使用可以有效提高老年患者脓毒症的诊断率。王英等<sup>[37]</sup>认为, PCT、D-二聚体 (D-Dimer, D-D) 及 IL-6 均可单独诊断, 若将三者组合, 其 AUC 高于单独各项, 且敏感性和特异性均得到提高。赵永祯等<sup>[38]</sup>的研究证实, CRP、PCT 同步联合检测和分析及动态观察, 可提高脓毒症早期诊断率, 帮助判断疾病的严重程度, 预测治疗效果和预后。一些研究探索促炎和抗炎反应有关指标的组合, 以及与急性生理与慢性健康评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 的关系, 以此作为诊断和治疗脓毒症的辅助手段<sup>[35]</sup>。张姪等<sup>[39]</sup>的研究表明, 降钙素原、D-D 水平随着患者死亡风险和病情严重程度的增加而升高, 且与 APACHE II 评分呈正相关, 但不能独立预测脓毒症患者的严重程度和预后。然而, 究竟以上哪组组合更为优化, 对脓毒症哪一阶段更有特异性和敏感性, 尚需进一步研究。

## 3 展望

综上所述, 由于脓毒症发病机制与病理生理过程极其复杂, 许多生物标志物对脓毒症的早期诊断有一定价值, 每个标志物都有相应的适用范围, 但目前没有 1 个单一的标志物可以对脓毒症做出快速、准确的诊断与预后预测。多种生物标志物组合为脓毒症诊治研究提供了思路, 其特异性和敏感性的优势尚待进一步临床研究证实。即便如此, 标志物组合仍然是脓毒症早期诊断和预测中较有潜力的技术方法。今后, 开

展多中心、大样本的临床研究,进行不同生物学标志物组合或生物学标志物与评分系统组合或几种评分系统综合应用,以期得出最佳组合方案;设计出一种精确的、复合型即时检验试剂盒,将成为今后的研究方向,必将帮助临床早期诊断脓毒症、指导决策及最终改善患者预后,从而推动脓毒症的诊疗进展。

#### 参 考 文 献:

- [1] ISKANDER K N, OSUCHOWSKI M F, STEARNS-KUROSAWA D J, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(3): 1247-1288.
- [2] FERRER R, MARTIN-LOECHES I, PHILLIPS G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(8): 1749-1755.
- [3] TZIOLOS N, KOTANIDOU A, ORFANOS S E. Biomarkers in infection and sepsis: can they really indicate final outcome[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46 Suppl 1: S29-S32.
- [4] 吴昆鹏,陈莹,李方,等.血乳酸、降钙素原及APACHEII评分联合对脓毒症早期诊断及预后的评价[J].*中南医学科学杂志*, 2015, (4): 439-442.
- [5] BONE R C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)[J]. *Ann Intern Med*, 1996, 125(8): 680-687.
- [6] 刘赟,吴星恒.乌司他丁干预对脓毒症幼鼠血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、P-选择素和凝血酶抗凝血酶复合物水平的影响[J].*中国当代儿科杂志*, 2017, (2): 237-241.
- [7] EI-SHAFIE E S, TAEMA K M, EI-HALLG M M, et al. Role of presepsin compared to C-reactive protein in sepsis diagnosis and prognostication[J]. *Egyptian Journal of Critical Care Medicine*, 2017, 5(1): 1-12.
- [8] PRADHAN S, GHIMIRE A, BHATTARAI B, et al. The role of C-reactive protein as a diagnostic predictor of sepsis in a multidisciplinary intensive care unit of a tertiary care center in Nepal[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2016, 20(7): 417-420.
- [9] ZHANG H, WANG X, ZHANG Q, et al. Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients[J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17(1): 173.
- [10] 冯珍珍.影响脓毒症预后的相关因素分析[D].南宁:广西医科大学, 2016: 33.
- [11] MEISNER M. Update on procalcitonin measurements[J]. *Ann Lab Med*, 2014, 34(4): 263-273.
- [12] 钱素云,武洁.早期识别脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克[J].*中国小儿急救医学*, 2014, (4): 204-207.
- [13] RASY D, MOLNAR Z. Procalcitonin-assisted antibiotic strategy in sepsis[J]. *EJIFCC*, 2017, 28(2): 104-113.
- [14] PRADHAN S, GHIMIRE A, BHATTARAI B, et al. The role of C-reactive protein as a diagnostic predictor of sepsis in a multidisciplinary intensive care unit of a tertiary care center in Nepal[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2016, 20(7): 417-420.
- [15] 张扬.血清肝素结合蛋白对脓毒症早期诊断价值的临床研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学, 2016: 42.
- [16] PONTRELLI G, de CRESCENZO F, BUZZETTI R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 302.
- [17] PERDOMO L, BERGORI L, DULUC L, et al. Microparticles miRNAs as biomarkers of aerobic exercise efficacy on vascular function and inflammation in obese patients[J]. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 2018, 10(2): 252-252.
- [18] HALLMAN M, WEST A, MAY W, et al. 1530: microRNAs 146A, 223, 150, 133A, and 16 are overexpressed in pediatric severe sepsis[J]. *Critical Care Medicine*, 2018, 46(1): 748.
- [19] YAO L, LIU Z, ZHU J, et al. Clinical evaluation of circulating microRNA-25 level change in sepsis and its potential relationship with oxidative stress[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 7675-7684.
- [20] COLBERT J F, FORD J A, HAEGER S M, et al. A model-specific role of microRNA-223 as a mediator of kidney injury during experimental sepsis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(2): F553-F559.
- [21] CLEMENTI A, VIRZI G M, BROCCA A, et al. The role of cell-free plasma DNA in critically ill patients with sepsis[J]. *Blood Purif*, 2016, 41(1/2/3): 34-40.
- [22] GOULD T J, VU T T, STAFFORD A R, et al. Cell-free DNA modulates clot structure and impairs fibrinolysis in sepsis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12): 2544-2553.
- [23] TACKE F, RODEBURG C, BENZ F, et al. Levels of circulating miR-133a are elevated in sepsis and predict mortality in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(5): 1096-1104.
- [24] 李欣舒. PCT、CRP、IL-6水平在脓毒症中的诊断价值及意义[J].*临床合理用药杂志*, 2017, (11): 113-114.
- [25] BENZ F, TACKE F, LUEDDE M, et al. Circulating microRNA-223 serum levels do not predict sepsis or survival in patients with critical illness[J]. *Dis Markers*, 2015, DOI: 10.1155/2015/384208.
- [26] HENRIQUEZ CAMACHO C, LOSA J. Biomarkers for sepsis[J]. *Biomed Research International*, 2014, 14(6): DOI: 10.1155/2014/547818.
- [27] LOONEN A J, de JAGER C P, TOSSERAMS J, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): DOI: org/10.1371/journal.pone.0087315.
- [28] BAVUNOGLU I, GENÇ H, KONUKOĞLU D, et al. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2016,

- 10(10): 1045-1052.
- [29] PLESKO M, SUVADA J, MAKOHUSOVA M, et al. The role of CRP, PCT, IL-6 and presepsin in early diagnosis of bacterial infectious complications in paediatric haemato-oncological patients[J]. *Neoplasma*, 2016, 63(5): 752-760.
- [30] RIOS-TORO J J, MARQUEZ-COELLO M, GARCIA-ALVAREZ J M, et al. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): DOI: org/10.1371/journal.pone.0175254.
- [31] JEKARD W, LEE S Y, LEE J, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(4): 342-347.
- [32] 丁小山, 吴亚军. 乌司他丁辅助高容量血液滤过对脓毒症患者血清 TLR4、NT-proBNP 水平的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(02): 143-145.
- [33] BAUER P, KASHYAP R, LEAGUE S, et al. Diagnostic accuracy and clinical relevance of an inflammatory biomarker panel in early sepsis in adult critical care patients[J]. *Diagnostic Microbiology Infectious Disease*, 2016, 84(2): 175-180.
- [34] 许东伟, 沈侃, 范正君, 等. 联合检测多种生物标志物对脓毒症早期诊断的价值 [J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(06): 401-405.
- [35] 李建红, 柴艳芬, 曹超. 血清白蛋白联合急诊脓毒症死亡风险评分对脓毒症患者预后价值的研究 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2016, 10(8): 1128-1132.
- [36] 贾艳会, 刘东, 刘怀平, 等. ICU 老年脓毒症患者的诊断生物标志物组合研究 [J]. *广东医学*, 2017, (6): 928-931.
- [37] 王英, 许汪斌, 王雨平, 等. 生物标志物 (C 反应蛋白、降钙素原) 在脓毒症中的应用价值研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(79): 134-135.
- [38] 赵永祯, 李春盛. 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 3(26): 153-158.
- [39] 张姪, 董静莲, 王书亮. 降钙素原与 D-二聚体在评估急诊脓毒症患者病情及预后的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(1): 11-13.

(童颖丹 编辑)