

# 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

赵永祯 李春盛

**【摘要】** **目的** 探讨一种生物标志物组合对脓毒症和重度脓毒症患者的诊断能力。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择 2010 年 3 月至 2013 年 3 月首都医科大学附属北京朝阳医院急诊抢救室救治的 652 例全身炎症反应综合征(SIRS)患者。于入院时即检测降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、D-二聚体、C-反应蛋白(CRP)、B 型脑钠肽(BNP)、白细胞计数(WBC)、杆状核中性粒细胞比例和血小板计数(PLT)等生物标志物。根据脓毒症诊断将所有患者分为脓毒症组(452 例)和非脓毒症组(200 例);根据脓毒症严重程度将所有患者分为重度脓毒症组(包括脓毒性休克,190 例)和非重度脓毒症组(462 例)。用 logistic 回归分析确定诊断脓毒症和重度脓毒症的独立因素,并组建生物标志物最佳组合。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估生物标志物组合和各生物标志物单独使用时的诊断能力。**结果** PCT、IL-6 和 D-二聚体既是诊断脓毒症也是诊断重度脓毒症的独立预测因素。将这 3 种生物标志物组合用于诊断脓毒症时的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.866,高于 PCT、IL-6 和 D-二聚体单独使用时的 AUC(分别为 0.803、0.770 和 0.737);且标志物组合的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值也均比单独使用时得到提高(标志物组合分别为 81.2%、81.0%、90.6%和 65.6%, PCT 分别为 75.2%、80.0%、89.5%、58.8%, IL-6 分别为 81.0%、61.0%、82.4%、58.7%, D-二聚体分别为 79.9%、59.0%、81.5%、56.5%)。3 种生物标志物组合用于诊断重度脓毒症的 AUC 为 0.815,优于 PCT、IL-6 和 D-二聚体单独使用时的 0.758、0.740 和 0.704;且标志物组合的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值也均比单独使用时得到提高(标志物组合分别为 81.6%、73.6%、56.0%和 90.6%, PCT 分别为 79.5%、65.0%、48.2%、88.5%, IL-6 分别为 65.8%、70.6%、47.9%、83.4%, D-二聚体分别为 60.5%、73.2%、48.1%、81.8%)。**结论** 将 PCT、IL-6 和 D-二聚体 3 种生物标志物联合使用可以有效提高对脓毒症和重度脓毒症的诊断能力。

**【关键词】** 生物标志物; 脓毒症; 严重脓毒症; 降钙素原; 白细胞介素-6; D-二聚体; 诊断

**Diagnostic value of a combination of biomarkers in patients with sepsis and severe sepsis in emergency department** Zhao Yongzhen, Li Chunsheng. Department of Emergency, Beijing Chaoyang Hospital of Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Li Chunsheng, Email: lscyy@sohu.com

**【Abstract】** **Objective** To determine a combination of biomarkers that assure the diagnosis of sepsis and severe sepsis in patients in emergency department (ED). **Methods** A total of 652 patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) were enrolled for this prospective study in the ED of Beijing Chaoyang Hospital of the Capital Medical University between March 2010 and March 2013. Eight biomarkers were determined, including levels of procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), D-dimer, C-reactive protein (CRP), brain natriuretic peptide (BNP), white blood cell count (WBC), percentage of immature neutrophil, and platelet count (PLT). Patients were divided into the sepsis group (452 cases) and non-sepsis group (200 cases) according to the diagnostic criteria of sepsis. Then all these patients were stratified into severe sepsis group (190 cases, including septic shock) and non-severe sepsis group (462 cases) according to the diagnosis of severe sepsis. Logistic regression was performed to identify the independent factors for the diagnosis of sepsis and severe sepsis, and the optimal combination of biomarkers was established. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the diagnostic ability of the combination and the biomarkers. **Results** PCT, IL-6 and D-dimer were independent factors for diagnosis of sepsis and severe sepsis. The area under the ROC curve (AUC) of the combination of three biomarkers was 0.866 for diagnosis of sepsis, and it was higher than the AUC of PCT (0.803), IL-6 (0.770) and D-dimer (0.737) alone, and this new combination showed better sensitivity, specificity, positive predictive (PPV), and negative predictive (NPV) values than that when the three biomarkers was used individually (the results of combination were 81.2%, 81.0%, 90.6%, 56.5%; that of PCT were 75.2%, 80.0%, 89.5%, 58.8%; that of IL-6 were 81.0%, 61.0%, 82.4%, 58.7%; and that of D-dimer were 79.9%, 59.0%, 81.5%, 56.5%, respectively). The AUC of the combination was 0.815 for the diagnosis of severe sepsis and was better than the three biomarkers used alone, which was 0.758 for PCT, 0.740 for IL-6, and 0.704 for D-dimer

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.006

基金项目:卫生部国家临床重点专科建设项目(2012-649);北京市优秀博士学位论文专项资金项目(20121002501)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

通信作者:李春盛, Email: lscyy@sohu.com

respectively. Moreover, the sensitivity, specificity, PPV and NPV of the combination were higher than that of the three biomarkers used singularly (the results of combination were 81.6%, 73.6%, 56.0%, 90.6%; that of PCT were 79.5%, 65.0%, 48.2%, 88.5%; that of IL-6 were 65.8%, 70.6%, 47.9%, 83.4%; and that of D-dimer were 60.5%, 73.2%, 48.1%, 81.8%, respectively). **Conclusion** The combination of PCT, IL-6 and D-dimer enhances the diagnostic ability for sepsis and severe sepsis.

**【Key words】** Biomarker; Sepsis; Severe sepsis; Procalcitonin; Interleukin-6; D-dimer; Diagnosis

脓毒症是导致危重患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。对严重脓毒症和脓毒性休克患者加强重视、尽早治疗可有效改善患者的预后<sup>[2]</sup>。寻找对急诊脓毒症患者病情评估的有效方法、早期诊断疾病,有助于急诊科医生尽早评估病情严重程度,并给予及时合理的治疗。生物标志物在脓毒症的早期诊断、病情及预后判断、疗效评估中发挥着重要作用,但单独使用某一种标志物在临床上不能取得满意的效果<sup>[3]</sup>;而两种标志物联合诊断重症监护病房(ICU)脓毒症患者的能力有所提高<sup>[4]</sup>。目前临床上常用心肌酶组合、肿瘤标志物组合来提高对心肌梗死(心梗)和肿瘤的早期诊断能力。因此我们设想,将目前临床上常用的生物标志物联合用于诊断脓毒症和重度脓毒症可能要比单一标志物有更好的临床效果。本研究通过检测脓毒症急诊常用的生物标志物,如降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、D-二聚体、C-反应蛋白(CRP)、B型脑钠肽(BNP)、白细胞计数(WBC)、杆状核中性粒细胞比例和血小板计数(PLT),以期寻找一种可以对脓毒症和重度脓症患者进行有效的早期诊断的生物标志物组合。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**采用前瞻性研究方法,对 2010 年 3 月至 2013 年 3 月在首都医科大学附属北京朝阳医院急诊抢救室救治的脓毒症患者进行研究。

**1.1.1 入选标准:**年龄 $\geq 18$ 岁;非手术外伤患者;在急诊抢救室存活时间 $\geq 24$ h;符合 2001 年华盛顿国际脓毒症定义会议制定的脓毒症诊断标准<sup>[5]</sup>。

**1.1.2 排除标准:**有血液系统疾病或免疫缺陷疾病的患者;正在使用抗凝剂或激素的患者。

**1.1.3 定义与分组:**全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克的定义符合 2001 年华盛顿国际脓毒症定义会议制定的诊断标准<sup>[5]</sup>。首先根据患者入选时是否符合脓毒症诊断将所有患者分为脓毒症组和非脓毒症组;其次根据脓毒症患者入选时病情严重程度分为重度脓毒症组(包括脓毒性休克)和非重度脓毒症组。在入选时间段内重复就诊者取第一次入院的数据。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员

会批准,所有治疗与检测经患者或家属知情同意。

**1.2 数据收集:**采用双盲法,且对研究不知情者收集入选病例的性别、年龄、生命体征、既往史、血常规、白细胞手工分类、血气分析、肝肾及凝血功能、D-二聚体、CRP、BNP、胸片资料,以及痰液、血液、尿液的细菌学检测。患者入抢救室后即抽取 4 mL 静脉血,30 min 内离心留取血清储存于  $-80$  °C 冰箱,以备检 PCT 和 IL-6。

**1.3 检测方法:**PCT 和 IL-6 检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),使用全自动多功能酶标仪(美国 Thermo 公司);试剂盒为美国 Rapidbio 公司产品;PCT 最小检测浓度为  $0.05 \mu\text{g/L}$ ,IL-6 最小检测浓度为  $2 \text{ ng/L}$ 。CRP 采用快速免疫比浊法测定,试剂盒为芬兰 Orion Diagnostica Oy 公司产品,正常参考值 $< 10 \text{ mg/L}$ ,可报告范围  $8 \sim 160 \text{ mg/L}$ 。D-二聚体和 BNP 采用双抗夹心免疫荧光法检测,使用 Triage 型诊断仪和呼吸困难测试板(美国 Biosite 公司),D-二聚体检测范围  $0.1 \sim 5.0 \text{ mg/L}$ ,BNP 检测范围  $5 \sim 5000 \text{ ng/L}$ 。

**1.4 统计学方法:**使用 SPSS 16.0 统计软件分析数据。非正态数据以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,采用秩和检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;用 logistic 回归分析确定诊断脓毒症和严重脓毒症的独立因素;利用 logistic 回归模型进行转换,以预测概率( $P$ )为分析指标,组建生物标志物的最佳组合<sup>[6-7]</sup>;模型的拟合度用 Hosmer-Lemeshow 拟合度检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)比较生物标志物组合和各生物标志物单独使用时的诊断能力,并确定各标志物的界值和敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 入选病例的基本情况(表 1~2):**652 例入选患者中男性 357 例,女性 295 例;年龄  $18 \sim 96$  岁;存在感染或可疑感染的脓毒症患者 452 例,最终排除感染的非脓毒症患者 200 例。严重脓毒症 160 例,脓毒性休克 30 例。

各组性别、WBC 比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。年龄、PCT、IL-6、CRP、D-二聚体、BNP、杆

表 1 北京朝阳医院急诊科非脓毒症与脓毒症患者基本情况比较[M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)]

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁)	PCT (μg/L)	IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	D-二聚体 (mg/L)	BNP (ng/L)	杆状核中性粒细胞比例 (×10 <sup>9</sup> /L)	WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	PLT (×10 <sup>9</sup> /L)
非脓毒症组	200	108 (54.0)	69 (50,76)	0.78 (0.29,1.92)	6.01 (2.24, 15.38)	12.0 (8.0, 30.0)	0.116 (0.100,0.287)	79.5 (17.3,393.2)	0.01 (0.00,0.03)	10.3 (7.4,14.0)	209.0 (161.2,253.8)
脓毒症组	452	249 (55.1)	73 (61,79)	4.58 (2.26,6.79)	31.20 (9.52,100.34)	48.0 (12.0,118.0)	0.348 (0.171,0.870)	203.5 (59.7,657.0)	0.05 (0.01,0.10)	11.8 (8.0,15.9)	192.5 (141.8,256.2)
检验值		χ <sup>2</sup> =0.066	Z=-2.502	Z=-9.407	Z=-8.389	Z=-6.918	Z=-7.190	Z=-4.086	Z=-9.144	Z=-1.346	Z=-1.316
P 值		0.797	0.013	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.132	0.165

注:PCT为降钙素原,IL-6为白细胞介素-6,CRP为C-反应蛋白,BNP为B型脑钠肽,WBC为白细胞计数,PLT为血小板计数

表 2 北京朝阳医院急诊科非重度脓毒症与重度脓毒症患者基本情况比较[M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)]

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁)	PCT (μg/L)	IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	D-二聚体 (mg/L)	BNP (ng/L)	杆状核中性粒细胞比例 (×10 <sup>9</sup> /L)	WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	PLT (×10 <sup>9</sup> /L)
非重度脓毒症组	462	244 (52.8)	72 (58,79)	2.18 (0.53,5.03)	12.50 (5.07, 44.55)	20.0 (8.0, 65.0)	0.217 (0.111,0.481)	159.5 (36.8,541.0)	0.02 (0.00,0.07)	11.0 (7.8,14.4)	204.0 (160.0,265.0)
重度脓毒症组	190	113 (59.5)	75 (62,80)	5.56 (4.24,8.55)	62.30 (19.50,191.40)	79.5 (34.5,160.0)	0.563 (0.267,1.265)	305.5 (86.4,810.6)	0.06 (0.01,0.15)	11.6 (7.5,15.4)	177.5 (112.0,243.8)
检验值		χ <sup>2</sup> =2.410	Z=-2.454	Z=-9.454	Z=-8.755	Z=-8.388	Z=-7.462	Z=-4.097	Z=-5.075	Z=-0.774	Z=-3.995
P 值		0.121	0.015	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.441	<0.001

注:PCT为降钙素原,IL-6为白细胞介素-6,CRP为C-反应蛋白,BNP为B型脑钠肽,WBC为白细胞计数,PLT为血小板计数

状核中性粒细胞比例在脓毒症组与非脓毒症组及重度脓毒症组与非重度脓毒症组间比较差异均有统计学意义,而 PLT 仅在重度脓毒症组与非重度脓毒症组间比较差异有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。

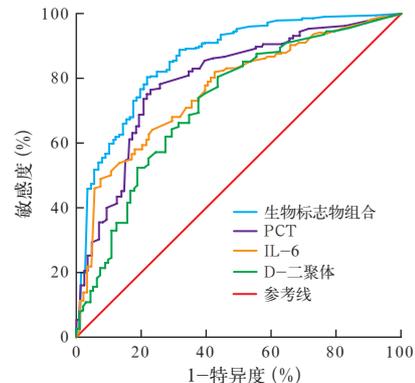
**2.2 应用 logistic 回归模型建立生物标志物组合:**对在脓毒症组与非脓毒症组中有统计学差异的 7 项参数,即年龄、PCT、IL-6、CRP、D-二聚体、BNP 和杆状核中性粒细胞比例进行 logistic 回归分析,以确定诊断脓毒症的独立因素(表 3),结果显示:PCT、IL-6 和 D-二聚体是诊断脓毒症的独立因素(P<0.05 或 P<0.01);故对这 3 种指标利用 logistic 回归模型进行转换,以预测概率 P 为分析指标,组建这 3 种生物标志物的新组合。组合中 3 种标志物的权重是按照回归系数的比例得出,PCT、IL-6 和 D-二聚体的回归系数分别为 0.335、0.012 和 0.009。

表 3 Logistic 回归对 652 例急诊科感染患者诊断脓毒症的分析

指标	β 值	OR 值	95%CI	P 值
PCT	0.335	1.398	1.191 ~ 1.642	<0.001
IL-6	0.012	1.012	0.985 ~ 1.039	0.004
D-二聚体	0.009	1.009	1.003 ~ 1.015	0.021
CRP	0.004	1.004	0.995 ~ 1.013	0.424
BNP	0.001	1.001	1.000 ~ 1.001	0.064
年龄	0.007	1.007	0.991 ~ 1.024	0.384
杆状核中性粒细胞	0.000	1.000	1.000 ~ 1.001	0.142

注:PCT为降钙素原,IL-6为白细胞介素-6,CRP为C-反应蛋白,BNP为B型脑钠肽,WBC为白细胞计数,PLT为血小板计数,OR为优势比,95%CI为95%可信区间

**2.3 生物标志物组合鉴别脓毒症与非脓毒症:**将 PCT、IL-6 和 D-二聚体联合用于鉴别脓毒症与非脓毒症,Hosmer-Lemeshow 拟合度检验 P=0.112,说明该模型拟合度较好。采用 ROC 曲线比较 PCT、IL-6 和 D-二聚体单独使用与 3 种生物标志物组合使用时对脓毒症的诊断能力(图 1;表 4),结果显示,生物标志物组合的 ROC 曲线下面积(AUC)明显高于 PCT、IL-6 和 D-二聚体单独使用时的 AUC,而且 3 种标志物组合后的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值也均比单独使用时得到提高。



注:PCT为降钙素原,IL-6为白细胞介素-6,ROC曲线为受试者工作特征曲线

图 1 PCT、IL-6 和 D-二聚体 3 种生物标志物组合与单独诊断脓毒症的 ROC 曲线

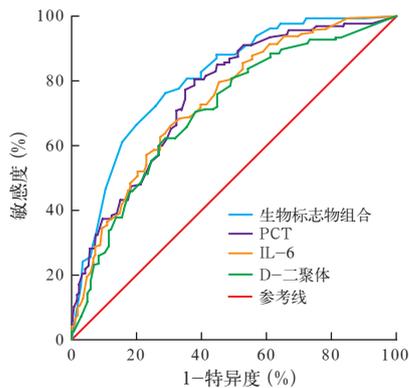
**2.4 生物标志物组合鉴别重度脓毒症与非重度脓毒症:**logistic 回归分析显示,PCT、IL-6 和 D-二聚

表 4 PCT、IL-6 和 D-二聚体 3 种生物标志物单独与组合诊断 652 例急诊科感染患者脓毒症和重度脓毒症的能力比较

变量	诊断脓毒症							诊断重度脓毒症						
	AUC	95%CI	界值	敏感 度(%)	特异 度(%)	阳性预 测值(%)	阴性预 测值(%)	AUC	95%CI	界值	敏感 度(%)	特异 度(%)	阳性预 测值(%)	阴性预 测值(%)
PCT(μg/L)	0.803	0.755 ~ 0.851	2.21	75.2	80.0	89.5	58.8	0.758	0.715 ~ 0.801	4.02	79.5	65.0	48.2	88.5
IL-6(ng/L)	0.770	0.722 ~ 0.818	16.75	81.0	61.0	82.4	58.7	0.740	0.696 ~ 0.784	34.28	65.8	70.6	47.9	83.4
D-二聚体(μg/L)	0.737	0.680 ~ 0.794	139.0	79.9	59.0	81.5	56.5	0.704	0.656 ~ 0.753	432.0	60.5	73.2	48.1	81.8
3 个标志物组合	0.866	0.827 ~ 0.904		81.2	81.0	90.6	65.6	0.815	0.779 ~ 0.854		81.6	73.6	56.0	90.6

注: PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素 -6, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项

体这 3 种标志物也是判断患者是否为重度脓毒症的独立预测因素(均  $P < 0.01$ ; 表 5)。将这 3 种标志物联合建立 logistic 回归模型并进行转换组成生物标志物组合, 对诊断重度脓毒症有较好的拟合度, Hosmer-Lemeshow 拟合度检验  $P = 0.287$ 。将 3 种生物标志物组合与各自单独使用诊断重度脓毒症的 ROC 曲线进行比较(表 4; 图 2), 结果显示, 生物标志物组合时的 AUC 高于 3 个指标单独使用时的 AUC, 且组合后的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值也均比单独使用时得到提高。



注: PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素 -6, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 2 PCT、IL-6 和 D-二聚体 3 种生物标志物组合与单独诊断重度脓毒症的 ROC 曲线

表 5 PCT、IL-6 和 D-二聚体诊断 652 例急诊科感染患者重度脓毒症的 logistic 回归分析

指标	β 值	OR 值	95%CI	P 值
PCT	0.136	1.146	1.067 ~ 1.230	<0.001
IL-6	0.010	1.010	0.983 ~ 1.037	<0.001
D-二聚体	0.008	1.008	1.002 ~ 1.014	0.002

注: PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素 -6, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

### 3 讨论

随着分子生物学和现代生物技术的不断发展, 人们发现多种生物标志物在脓毒症的早期诊断、病情和预后判断以及疗效评估中发挥了重要作用<sup>[8]</sup>。

但单一生物标志物的临床应用价值有限, 为了能更有助于脓毒症的正确诊断, 区分脓毒症和其他危重状态引起的全身炎症反应, 判断脓症患者病情的严重程度, 国内外许多学者都提出联合应用多种生物标志物以提高脓毒症临床诊断的准确性<sup>[4,8-10]</sup>。本研究将 PCT、IL-6 和 D-二聚体 3 种生物标志物联合使用可有效提高对脓毒症的诊断能力, 同时将该组合用于重度脓毒症的诊断时也取得了较好效果。

本研究在对 8 种生物标志物进行分组比较后发现, PCT、IL-6、D-二聚体、CRP、BNP 和杆状核中性粒细胞比例有助于早期诊断脓毒症和重度脓毒症。其中, PCT、IL-6 和 D-二聚体既是诊断脓毒症也是诊断严重脓毒症的独立预测因素。将这 3 种生物标志物联合使用后, 其诊断能力较单独使用时得以提高。在本研究中, 这 3 种生物标志物组合的权重是根据各自回归系数决定的。在组合中 PCT 起主要作用, 这可能是因为 PCT 在判断是否存在感染及感染严重程度时优于其他生物标志物<sup>[4,11-12]</sup>。研究显示, 非特异性感染、病毒炎症及局部感染等疾病时, PCT 浓度不增加或轻微增加; 在严重全身性感染 2 ~ 4 h 内其浓度可迅速上升, 6 ~ 8 h 达峰值, 血液中 PCT 浓度可达健康者的数百倍<sup>[13-14]</sup>, 对脓毒症患者的早期诊断具有较好的敏感性和特异性<sup>[15]</sup>, 还有助于诊断烧伤患者合并的脓毒症<sup>[16]</sup>。但也有研究显示, PCT 在诊断上仍有不足之处<sup>[17]</sup>。本研究发现, 在单独使用 PCT 诊断脓毒症或重度脓毒症时, 其敏感性或特异性都略显不足。将 3 种生物标志物联用后 AUC 明显提高, 敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值也均得到增强。说明 IL-6 和 D-二聚体在组合中对 PCT 可有效补充, 联合使用可提高诊断能力。

IL-6 是细胞因子的核心组成部分, 是激活 T 淋巴细胞分泌免疫球蛋白的免疫活性细胞, 对脓毒症的早期诊断与预后预测价值<sup>[18]</sup>。临床上还常将 IL-6 作为评估脓毒症治疗疗效的炎症标志物<sup>[19]</sup>。IL-6 比其他急性期蛋白更早出现升高, 因此有助于

急诊感染患者的早期诊断。将 IL-6 加入标志物组合后有助于提高对脓毒症诊断的敏感性。

凝血功能紊乱在脓毒症进展过程中具有重要作用<sup>[20]</sup>。D-二聚体是纤溶酶水解交联纤维蛋白后形成的特异性降解产物,是反映体内凝血功能紊乱的标志物之一,其水平与脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克患者的病情严重程度及预后有关<sup>[21-22]</sup>。本研究结果也显示,脓毒症和重度脓毒症患者的 D-二聚体水平均明显升高。因此,将 D-二聚体加入标志物组合有助于提高对脓毒症和重度脓毒症的诊断能力。

在本研究中,脓症患者 CRP、BNP 和杆状核中性粒细胞比例高于非脓症患者,重度脓症患者也高于非重度脓症患者,但这 3 种标志物不是诊断脓毒症的独立预测因素,故未纳入标志物组合。这可能是由于 CRP 属于急性期反应蛋白,在各种组织损伤时均可升高<sup>[23]</sup>,而对诊断脓毒症缺乏特异性<sup>[24]</sup>。血浆 BNP 水平是心室前负荷和心功能的预测标志物,在脓毒症、脓毒性休克和急性心力衰竭时 BNP 水平均会升高<sup>[25]</sup>。虽然 BNP 有助于评估脓症患者预后,但在鉴别是否存在感染时特异性不强。有研究显示,脓症患者 BNP 水平与健康对照组比较并无明显升高<sup>[26]</sup>。杆状核中性粒细胞比例是 SIRS 的诊断标准之一,也是急诊脓毒症死亡评分(MEDS)中的一项参数<sup>[27]</sup>。杆状核中性粒细胞增多常提示感染,但也可见于急性中毒、急性溶血、失血等。近期有研究显示,杆状核中性粒细胞增多并不能提示急诊脓毒症患者的病死率增加<sup>[28]</sup>。因此,上述 3 种生物标志物对脓毒症的诊断价值有待进一步研究。

PLT 对细菌毒素十分敏感,感染早期 PLT 就可能出现下降<sup>[29]</sup>。有研究表明 PLT 减少可帮助判断脓毒症的严重程度<sup>[30]</sup>。本结果显示,重度脓症患者 PLT 低于非重度脓症患者,但因其其在脓毒症与非脓毒症比较时无统计学差异,故也未纳入标志物组合。

而将 PCT、IL-6 和 D-二聚体联合后的生物标志物组合,既可有效诊断脓毒症,又可诊断重度脓毒症,且优于单一标志物的诊断效果。Shapiro 等<sup>[31]</sup>选取中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1ra)和蛋白 C 3 种生物标志物组成标志物组合对急诊可疑脓毒症患者的病情进行评估。但将这 3 种生物标志物在国内广泛用于临床实践尚有困难。我们希望随着医疗技术的不断提高,将会有更多更有效的标志物可供临床医生使用,有助于我们的临床工作。

本研究有几点局限性:一是仅对患者初到抢救

室时进行了采血及化验,并未进行连续检测观察其动态变化;二是入选患者常合并各种疾病,研究中未能将对化验指标产生影响的所有疾病全部排除;三是入选病例均为急诊抢救室患者,这些患者病情重,病死率高,许多患者需要收入 ICU,这类患者并不一定能代表所有急诊患者。因此,需要更大样本量的多中心研究进一步验证本研究结果是否可用于所有急诊患者。

#### 4 结论

本研究结果表明,将 PCT、IL-6 和 D-二聚体 3 种生物标志物联合使用较单一标志物可以有效提高对脓毒症和重度脓毒症的诊断能力。

#### 参考文献

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001,29(7):1303-1310.
- [2] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2001,345(19):1368-1377.
- [3] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review [J]. Crit Care, 2010,14(1):R15.
- [4] 杜斌,陈德昌,潘家琦,等.降钙素原与白介素-6 的相关性优于传统的炎症指标 [J]. 中国危重病急救医学,2002,14(8):474-477.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003,31(4):1250-1256.
- [6] Pepe MS, Cai T, Longton G. Combining predictors for classification using the area under the receiver operating characteristic curve [J]. Biometrics, 2006,62(1):221-229.
- [7] Pepe MS, Thompson ML. Combining diagnostic test results to increase accuracy [J]. Biostatistics, 2000,1(2):123-140.
- [8] 姚咏明,栾樱译.客观评价脓毒症生物标志物的临床意义 [J]. 中国危重病急救医学,2012,24(9):517-519.
- [9] Tschakowsky 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, 2011,26(1):54-64.
- [10] Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis [J]. J Emerg Med, 2012,43(1):97-106.
- [11] Heper Y, Akalin EH, Mistik R, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006,25(8):481-491.
- [12] Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock [J]. Crit Care Med, 2004,32(5):1166-1169.
- [13] Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations [J]. Crit Care Med, 2008,36(3):941-952.
- [14] Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit [J]. Shock, 2009,31(6):586-591.
- [15] 刘慧琳,刘桂花,马青变.降钙素原对急诊脓症患者早期诊

- 断的价值[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(5): 298-301.
- [16] 孙谋, 孙立东, 赵子瑜, 等. 前降钙素在烧伤患者并发脓毒症预测中的应用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(6): 353-355.
- [17] Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, et al. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? [J]. J Crit Care, 2004, 19(5): 152-157.
- [18] Gañi S, Koldkjaer OG, Pedersen C, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study[J]. Crit Care, 2006, 10(2): R53.
- [19] 刘雪峰, 李文放, 赵良, 等. 血必净注射液对重症监护病房严重脓毒症患者器官功能保护作用的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(1): 20-23.
- [20] 苏艳丽, 王红, 张淑文. 脓毒症的凝血功能紊乱与抗凝治疗研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 698-701.
- [21] Kinasevitz GT, Yan SB, Basson B, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [J]. Crit Care, 2004, 8(2): R82-90.
- [22] 占志刚, 李春盛. D-二聚体对急诊脓毒症患者预后价值的前瞻性研究[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(3): 135-139.
- [23] 李鹏飞. C-反应蛋白的临床意义 [J]. 中国全科医学, 2005, 8(6): 504-505.
- [24] Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients[J]. Chest, 2003, 123(6): 2043-2049.
- [25] Rudiger A, Gasser S, Fischler M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure [J]. Crit Care Med, 2006, 34(8): 2140-2144.
- [26] Kandil E, Burack J, Sawas A, et al. B-type natriuretic peptide: a biomarker for the diagnosis and risk stratification of patients with septic shock[J]. Arch Surg, 2008, 143(3): 242-246.
- [27] 赵永祯, 李春盛. 急诊脓毒症病死率评分在急诊脓毒症患者中的应用[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(8): 797-802.
- [28] Ward MJ, Fertel BS, Bonomo JB, et al. The degree of bandemia in septic ED patients does not predict inpatient mortality [J]. Am J Emerg Med, 2012, 30(1): 181-183.
- [29] 姚咏明. 免疫功能紊乱在脓毒症发病中的作用及意义[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(3): 138-141.
- [30] 杨钧, 吴晶晶. 前白蛋白、D-二聚体及血小板动态变化评估重症脓毒症患者病情严重度的临床分析 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(3): 292-293.
- [31] Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis[J]. Crit Care Med, 2009, 37(1): 96-104.

(收稿日期: 2013-06-17)

(本文编辑: 李银平)

## · 科研新闻速递 ·

### 小儿脓毒症生物标志物风险模型预测的准确性

近日美国研究人员对以前确定的在小儿感染性休克中评估预测小儿死亡风险的模型〔即小儿脓毒症生物标志物风险模型(PERSEVERE)〕进行改良, 并对其预测的准确性进行检测。PERSEVERE 是用 5 个生物标志物和年龄来进行死亡概率评估。研究人员将原有的 PERSEVERE 数据与新获得的队列资料( $n=335$ )合并, 得到新的 PERSEVERE, 并应用独立的测试组检测新版 PERSEVERE 的标准性。他们对美国多个儿科重症监护病房 182 例小儿感染性休克患者第一个 24 h 内的血清生物学标志物进行检测。PERSEVERE 28 d 死亡风险评估的准确性用最终诊断测试数据确定, PERSEVERE 是否增加基础生理评分系统的信息用净再分类改善(NRI)进行检测。结果显示, 试验组病死率是 13.2%。PERSEVERE 对病死率的敏感度是 82%〔95%可信区间(95%CI)为 62%~95%〕, 特异度是 75%(95%CI 为 68%~82%), 阳性预测值是 34%(95%CI 为 22%~47%), 阴性预测值是 97%(95%CI 为 91%~99%)。受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.81(0.70~0.92)。与真阴性患者比较, 假阳性患者有更高程度的器官衰竭风险和需要更长的重症监护时间。当将 PERSEVERE 加入到基础生理评分系统中, NRI 为 0.91 (0.47~1.35,  $P<0.001$ )。由此研究人员得出结论, 在感染性休克儿童异质性的测试研究中, 新版 PERSEVERE 对病死率的评估是可靠的。

赵增凯, 胡森, 编译自《PLoS One》, 2014, 9(1): e86242

### 髓样细胞触发性受体-1 缺乏可以在不影响病原体清除的情况下降低疾病的严重程度

近日瑞士研究人员对髓样细胞触发性受体-1(TREM-1)缺乏小鼠进行了研究。TREM-1 可以显著增强机体的炎症免疫反应, 虽然 TREM-1 的放大效应很可能可以帮助机体识别和清除病原菌, 但是细胞因子和氧自由基的过度产生同样可以伤害机体。目前, 在对 TREM-1 在内毒素诱导的休克或细菌性脓毒症的作用机制研究中, 研究人员主要应用 TREM-1 的融合蛋白或多肽以模拟 TREM-1 细胞外的结构域。然而, 其他一些尚未确定的配体同样有可能与其结合, 从而激活不同的信号转导通路而发挥不同的作用。更为重要的是, 对于微生物的防治, TREM-1 的必要性是具有争议的。为了明确 TREM-1 在机体动态平衡和疾病中的作用, 他们使用 TREM-1 缺乏的小鼠进行研究。在 CD4<sup>+</sup> T 细胞和葡聚糖硫酸钠诱导的大肠炎模型中, Trem1<sup>-/-</sup> 小鼠可以通过减轻炎性渗入和减少炎症因子的表达来减轻疾病。Trem1<sup>-/-</sup> 小鼠同时能减轻中性粒细胞的浸润并减轻利什曼原虫感染的损伤程度, 并且 Trem1<sup>-/-</sup> 小鼠流感病毒感染的发生率更低。更为重要的是, 与免疫相关的病理学改变也减轻了。这一研究结果不仅阐明了 TREM-1 在病毒和寄生虫感染中具有意想不到的保护作用, 同样也说明了阻断 TREM-1 的治疗方法可以在机体保留控制微生物能力的同时, 通过抑制过度的炎症反应在严重的炎症紊乱中发挥相当大的作用。

赵增凯, 胡森, 编译自《PLoS One》, 2014, 10(1): e1003900