

关注脓毒症及其结局的预测研究

梁华平 姚咏明 王正国

尽管脓毒症(sepsis)的发生机制、早期诊断及防治措施已不断取得进展,但其发生率及病死率仍居高不下。主要原因是该并发症发作凶险、发展极快,一经明确诊断,即使采用目前最先进的治疗手段与治疗措施也难以遏制其死亡结局。如能早期预测脓毒症的发生以及脓毒症发生后的不良结局,则可对这类患者实施有针对性的预防措施,从而有效降低脓毒症的发生率及病死率。

1 脓毒症发生与否的预测

1.1 心率特征:样本非对称分析可描述心率间隔柱状图的形态变化(因心率加速、减慢和/或瞬时减速所致),可分别量化加速度与减速度。有人发现在脓毒症及全身炎症反应综合征(SIRS)发作前 3~4 d;其心率间隔的样本呈非对称性增加,至发作前 24 h 增加最甚。经过治疗恢复后,其心率间隔的样本非对称性恢复到基础水平。表明应用样本非对称分析监测异常的心率特征可早期预报新生儿脓毒症及 SIRS。

1.2 营养标志物:研究发现血清总蛋白、总铁结合能力降低可预测癌症患者术后脓毒症的危险性。

1.3 急性期反应蛋白及细胞因子:①C 反应蛋白(CRP)在早期诊断新生儿脓毒症方面的 Youden 指数高于 α_2 -巨球蛋白。以 $CRP \geq 5$ mg/L 为临界值,其预测新生儿脓毒症和局部感染的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 100.0%、94.0%、91.6% 和 100.0%。系列检测 CRP 的预测价值优于单个 CRP。②降钙素原(PCT)对幼儿、儿童细菌感染的诊断具有辅助价值;脓毒症组血清脂多糖结合蛋白(LBP)水平明显高于非脓毒症组,24 h 内 LBP 预测脓毒症优于 PCT 和白细胞介素-6(IL-6),但对 >48 h LBP 预测脓毒症优于 CRP、IL-6,类似 PCT。

1.4 免疫功能指标:①研究发现,所有发生细菌脓毒症的肝移植患者单核细胞人类白细胞抗原-DR(HLA-DR)表达低于 50%,且持续低至 13 周。未发生细菌脓毒症肝移植患者的单核细胞 HLA-DR 表达均大于 50%。据报道,急性胰腺炎后来发展为脓毒症的患者其外周血单核细胞 HLA-DR 表达在入院时明显低于未发生脓毒症的患者,外周血单核细胞 HLA-DR 表达持续降低的患者后来发展成为脓毒症;而 HLA-DR 表达先降低后恢复正常的患者则未发展为脓毒症。可见早期检测急性胰腺炎患者外周血单核细胞 HLA-DR 表达,有助于预测其是否发生脓毒症。②中性粒细胞 CD64 表达:足月产婴儿感染组中性粒细胞 CD64 表达和 CRP 水平在可疑感染 0 h 和 24 h 均明显高于非感染组。CD64 的最佳临界值为 6 136 个藻红蛋白连接的抗体/细胞,24 h 其诊断感染的敏感性及其阴性预测值分别为 96% 和 97%,如果加入 CRP 指标,可轻微提高诊断的敏感性及其阴性预测值(分别为 97% 和 98%)。

2 脓毒症不良结局的预测

2.1 常规临床指标:有资料显示菌血症患者院内死亡的预测因素包括年老、脓毒性休克、革兰阳性菌、真菌及医院内感染。据报道,严重脓症患者入院时高龄、脓毒性休克、肾衰竭、弥散性血管内凝血(DIC)和代谢性酸中毒是死亡的高危因素,入院后的简明急性生理学评分 II(SAPS II 评分)升高持续 1 周和高乳酸血症也是不良预后的危险因素。脓症患者如果第 1 日血清肌酐(SCr)水平 > 88.4 μ mol/L 及 $pH < 7.30$,则与急性肾功能衰竭(ARF)的发生相关。年龄、需要血管活性药物治疗、机械通气、肾脏替代治疗(RRT)与死亡相关。提示在脓毒症期间检测 SCr 水平及 pH 值,对实施早期干预治疗、降低 ARF 的发生率有重要意义。因此脓毒症导致 ARF 患者的预后较非感染性 ARF 患者更差。

2.2 评分系统:①与血清抗凝血酶 III(AT III)、CRP、白细胞与血小板计数、促凝血酶原激酶时间比较,脓症患者入院第 1 日的 Logistic 器官功能障碍(LOD)评分、急性生理学与慢性健康状况 III(APACHE III)评分

作者单位:400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所(梁华平,王正国);100037 北京,解放军总医院第三〇四临床部烧伤研究所(姚咏明)

作者简介:梁华平(1965-),男(汉族),湖北省仙桃市人,俄罗斯军事医学院博士后,教授,博士研究生导师,主要从事创伤感染与免疫的研究,获军队和重庆市科技进步二等奖 3 项,已发表论文 90 余篇。

对死亡结局的预测价值更高。多元 Logistic 回归分析表明,只有 APACHE II 评分与病死率相关。②通过评价多个评分系统在评估腹膜炎及腹腔脓毒症预后中的作用可发现,只有 APACHE II 评分(危险比为 6.7)和曼海姆腹膜炎指数(MPI,危险比为 9.8)可独立预测其结局。所有 APACHE II ≥ 20 分, MPI ≥ 27 的患者均死亡。③与单核细胞 HLA-DR 表达、血浆 IL-10 水平相比较,入院时 APACHE II 以及相继器官衰竭评估(SOFA)评分对脓毒症患者死亡结局的判别效力最高[受试者工作曲线下面积(AUC)分别为 0.786 和 0.763]。④Hershman 等根据损伤严重度评分(ISS)分值、损伤后细菌污染的程度、单核细胞 HLA-DR 表达建立结局预测积分(OPS),将严重损伤患者分为无感染组、脓毒症存活组、死亡组,发现 3 组间尽管 ISS 积分无差异,但无感染组 OPS 值明显低于脓毒症存活组及死亡组;脓毒症存活组 OPS 值也明显低于死亡组。提出通过计算 OPS 鉴定高危伤员,对于确定优先护理及实施额外治疗措施至关重要。

2.3 急性期反应蛋白:研究证实,CRP 在预测新生儿脓毒症结局方面优于 α_2 -巨球蛋白和 α_1 -抗胰胰岛素。有资料证实,早产儿因脓毒症死亡与 8 h 血清淀粉样蛋白 A(SAA)、24 h CRP 和白细胞水平呈负相关。可见 SAA、CRP、白细胞水平测定有助于判断早产儿脓毒症的预后。

2.4 细胞因子及黏附分子:①以外周血中 IL-6 水平预测腹腔脓症患者死亡的敏感性为 86.4%,特异性为 78.9%,准确率为 82.9%,其预测效果优于 APACHE II 评分(敏感性 72.7%,特异性 57.9%,准确率 65.9%)。重症监护治疗病房(ICU)脓毒症、脓毒性休克、MODS 患者入院后如果 IL-6 水平增高伴随有肿瘤坏死因子- α (TNF- α)增高,预示不良结局;相反,IL-6 水平急剧降低(即使 TNF- α 增高),预示存活。Marum 等提出脓毒症/脓毒性休克患者外周血 IL-6 水平 > 300 ng/L 可作为不良预后指标。但有学者发现,由革兰阴性菌所致脓毒性休克患者在休克发作时期,IL-6 水平达高峰,但在 24 h 内急剧下降至难以检测的水平。故认为尽管入院时 IL-6 水平与患者预后相关,但不适合作为预测个体结局的实验室指标。②以外周血 IL-10 水平 > 20 ng/L 区分新生儿脓毒症组和可疑脓毒症组(有脓毒症征象但血培养阴性),其敏感性为 79.0%,特异性为 82.0%。死于脓毒症新生儿的 IL-10 水平最高,达 889 ng/L。以 IL-10 水平 > 680 ng/L 预测新生儿死亡,其敏感性为 80.0%,特异性为 100.0%。③有人发现术后脓毒症后第 1 日和第 2 日血清中高水平的 IL-18 代表术后死亡的早期预测因子。④在预测脓毒症死亡方面,如以 AUC > 0.750 为具备判别效力,则入院第 2 日的 PCT、IL-6 和 APACHE II 评分的 AUC 分别为 0.777、0.799 和 0.786。⑤将内脏手术患者术前的单核细胞在体外经 γ -干扰素(IFN- γ)和内毒素刺激后,IL-12 的生成能力受抑是术后脓症患者死亡结局的预测因子,而术前单核细胞 IL-10 的生成受抑与死亡结局无关,TNF- α 的分泌在脓毒症死亡患者、存活患者以及无并发症患者间差异无显著性。⑥据报道,ICU 创伤脓症患者外周血单核细胞 HLA-DR 表达、经内毒素刺激后全血 TNF- α 的生成均较健康人明显降低;死亡组与存活组间单核细胞 HLA-DR 表达相差不明显;但经内毒素刺激后全血 TNF- α 的生成两组间差异明显,死亡组降低更明显。提示经内毒素刺激后全血 TNF- α 的生成在预测脓毒症创伤患者结局方面可能较单核细胞 HLA-DR 表达更加敏感。⑦有资料提示,严重脓症患者外周血单个核转录因子(NF- κ B)活性以及血浆 IL-1 受体拮抗剂对严重脓毒症患者的死亡具有预测价值。

2.5 免疫功能指标:①血清 sCD14 水平升高不仅与革兰阴性菌脓毒症及创伤患者的不良预后有关,且与革兰阳性菌脓症患者的高病死率相关。②脓毒性休克患者单核细胞 HLA-DR 表达降低,血浆 IL-10 浓度增高,死亡者值最高。IL-10 是惟一与 HLA-DR 表达呈负相关的细胞因子,血浆转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、TNF- α 水平不能提供预后信息。可见测定单核细胞 HLA-DR 表达、血浆 IL-10 水平有助于将脓毒性休克患者进行分类,并决定是否启动脓毒症诱导的免疫抑制逆转措施。

2.6 血管活性及免疫调节神经肽:手术后脓症患者血清中降钙素基因相关肽(CGRP)和 P 物质水平增高,其中 CGRP 水平在整个观察期间死亡组高于存活组,P 物质水平在脓毒症晚期死亡组高于存活组,可见在预测脓症患者死亡方面,血中 CGRP 和 P 物质水平增高可分别作为死亡的早期、晚期预报指标。

2.7 凝血系统指标:①蛋白 C 通路为凝血系统主要调节通路之一,具有抗血栓形成、促纤维蛋白溶解及抗炎活性。大多数脓症患者($> 85\%$)表现为获得性蛋白 C 缺乏,其结果是增加严重脓毒症及脓毒性休克的发病率和病死率。多种不同病原体出现的早期即可发生蛋白 C 缺乏,因此蛋白 C 水平可作为评定脓毒症及其相关疾病预后的有用指标。②通过测定优球蛋白凝块溶解时间(ECLT)评定血浆纤维蛋白溶解能力。结果

发现,ICU 脓毒症患者 ECLT 明显高于非脓毒症患者,且与 CRP 浓度呈明显的相关关系。此外,ICU 停留时间与 CRP、ECLT 明显相关。

2.8 心肌损害标志:①脑促尿钠排泄肽(BNP)是左心室功能不全的诊断标志。有证据表明,BNP 可作为脓毒性休克患者死亡的早期预测指标。②血清心肌肌钙蛋白 T(sTnT)在诊断微小心肌损伤方面具有很高的敏感性和特异性。据报道,高 sTnT 组(0.2 mg/L)脓毒症患者与高病死率密切相关,并伴有可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平增高。血清心肌肌钙蛋白 I(cTnI)也是心肌损害的特异性标志,脓毒症和创伤患者 cTnI 水平增高,并与不良预后有关。有研究发现,对于非心脏病危重患者,其血清 cTnI 水平是多器官功能障碍综合征(MODS)和死亡的危险因子,可与 APACHE II 评分联用以预测患者的预后。

2.9 其他类指标:有证据表明,脓毒症患者血清丙二醛、白三烯、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶(CAT)、T3、胆固醇水平以及红细胞膜饱和指数与脓毒症患者的不良预后有关。

3 脓毒症及其结局预测的临床意义

通过预测脓毒症发生与否,可以将患者预先划分为脓毒症发生的高危组和低危组,如能对脓毒症发生的高危组患者早期实施干预性治疗措施(该措施无疑比经诊断发生脓毒症后再实施治疗措施更加靠前),则可在“萌芽”状态有效遏制脓毒症的发展进程,从而降低脓毒性休克和 MODS 的发生率。

对于已经发生脓毒症的患者,也可通过对其不良结局(如 MODS、死亡)进行预测,将脓毒症患者分为不良结局高危组和低危组,如能对高危组患者实施严密监控及加强治疗措施,则可有效改善脓毒症患者预后,最终降低脓毒症病死率。有人计算了腹腔手术后发生脓毒症并发症患者的腹部再手术预测指数(ARPI),该指数对下述影响脓毒症患者结局的 8 个参数分别进行计分:第 1 次手术为紧急手术计 3 分,出现呼吸衰竭计 2 分,出现肾功能衰竭计 2 分,手术 72 h 后肠梗阻计 4 分,手术 48 h 后腹痛计 5 分,术后伤口感染计 8 分,意识改变计 2 分,术后 4 d 出现腹膜炎症状计 6 分。对每一位患者进行计分后累加,即为该指数的积分值。如果指数为 1~10 分,则保守观察;如果症状持续存在,则进一步进行实验室与影像学检查,对检查结果为阳性的患者行第 2 次手术(结果为阴性则继续观察);如果指数为 11~15 分,立即进行实验室与影像学检查,对于检查结果为阳性的患者则行第 2 次手术(结果为阴性则继续观察,如观察期症状持续存在,则行第 2 次手术);如果指数 ≥ 16 分,则立即实施第 2 次手术。ARPI 以影响腹腔手术后脓毒症患者结局的参数作为预测依据,临床应用结果表明,这样不仅减少了患者两次手术之间的间隔时间及 ICU 停留时间,而且使再手术患者的病死率由 67% 降低到 45%。

(收稿日期:2005-07-26)

(本文编辑:李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎订阅 2006 年《中国危重病急救医学》杂志

《中国危重病急救医学》杂志系中华医学会和天津市天和医院主办的中华医学会系列杂志,是我国急救医学界权威性学术期刊,为中文核心期刊和中国科技核心期刊。本刊为月刊,每月 10 日出版,国际通用 16 开大版本,内文用 80 克铜版纸印刷,内容丰富,且适合各种病理图片印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2006 年的订阅手续。邮发代号:6-58;定价:7.8 元/期,全年 93.6 元。

订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国危重病急救医学》杂志已进入美国 NLM《MEDLINE》、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”和“em120.com 危重病急救在线”。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。本刊设有各种栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。

地址:天津市和平区睦南道 122 号天和医院内;邮编:300050。

(本刊编辑部)