

正五聚蛋白3联合血管外肺水指数评估脓毒症患者病情严重程度及预后的价值研究

孙荣青 王恺 李菲菲 杨宏富 孙小鸽

【摘要】 目的 评价正五聚蛋白3 (PTX3) 联合血管外肺水指数 (EVLWI) 对脓毒症患者病情及预后的评估价值。方法 回顾性分析2013年2月至2014年2月入住郑州大学第一附属医院重症医学科脓毒症患者的临床资料,按28 d预后分为存活组及死亡组。所有患者均于入重症加强治疗病房 (ICU) 1、2、3 d时采用脉搏指示连续心排量仪 (PiCCO) 监测 EVLWI,用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血浆 PTX3 水平;并计算急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分和序贯器官衰竭评分 (SOFA);对 PTX3 和 EVLWI 进行相关性分析;绘制受试者工作特征曲线 (ROC),评价各指标对预后的价值。结果 共入选74例脓毒症患者,28 d存活41例,死亡33例。死亡组除入ICU时血乳酸及 APACHE II、SOFA 评分均明显高于存活组,ICU 住院时间明显短于存活组外,其他基线资料与存活组比较差异均无统计学意义。随治疗时间延长,两组血浆 PTX3 水平均逐渐下降,死亡组入ICU 1、2、3 d时血浆 PTX3 水平均明显高于存活组 [PTX3 ($\mu\text{g/L}$) 1 d: 46.3 ± 10.5 比 19.4 ± 6.5 , $t = -13.486$, $P = 0.000$; 2 d: 34.8 ± 10.7 比 17.7 ± 8.4 , $t = -8.284$, $P = 0.000$; 3 d: 23.9 ± 11.2 比 15.6 ± 7.9 , $t = -5.036$, $P = 0.000$]。存活组 EVLWI 逐渐下降,死亡组逐渐升高;死亡组入ICU 1、2、3 d时 EVLWI 均明显高于存活组 [EVLWI (mL/kg) 1 d: 12.12 ± 4.31 比 10.02 ± 2.87 , $t = -2.502$, $P = 0.023$; 2 d: 13.67 ± 4.95 比 9.08 ± 2.89 , $t = -5.188$, $P = 0.000$; 3 d: 14.51 ± 5.06 比 8.09 ± 2.50 , $t = -7.126$, $P = 0.000$]。入ICU 1、2、3 d时 PTX3 与 EVLWI 均呈显著正相关 ($r_1 = 0.747$, $r_2 = 0.719$, $r_3 = 0.705$, 均 $P = 0.000$)。ROC 曲线分析显示,入ICU 1 d时 PTX3 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.845 ± 0.045 , 截断值为 $23.0 \mu\text{g/L}$ 时,评估预后的敏感度为 84.8%,特异度为 74.1%,阴性预测值为 85.81%,阳性预测值为 72.42%;入ICU 3 d时 EVLWI 的 AUC 为 0.838 ± 0.048 , 截断值为 10.5 mL/kg 时,评估预后的敏感度为 83.9%,特异度为 82.9%,阴性预测值 86.45%,阳性预测值 79.79%;二者的预后评估价值均优于同时点 APACHE II、SOFA 评分。1 d时 PTX3 联合 EVLWI 的 AUC 为 0.886 ± 0.038 , 截断值为 0.312 时,评估预后的敏感度为 86.8%,特异度为 85.4%,阴性预测值为 88.93%,阳性预测值为 82.72%;入ICU 3 d时 PTX3 联合 EVLWI 的 AUC 为 0.856 ± 0.046 , 截断值为 0.471 时,评估预后的敏感度为 85.8%,特异度为 85.4%,阴性预测值为 87.97%,阳性预测值 82.50%,二者均较其他单独评价指标具有更好的预后评估价值。结论 PTX3 可作为脓毒症的一个新标志物,与 EVLWI 联合可为临床早期评估脓毒症患者的病情及预测预后、并针对高危患者积极进行干预治疗提供参考。

【关键词】 脉搏指示连续心排量监测; 正五聚蛋白3; 血管外肺水指数; 预后; 脓毒症

Value of detection of pentraxins 3 value combined with measurement of vascular lung water index in prognosis of patients with sepsis Sun Rongqing*, Wang Kai, Li Feifei, Yang Hongfu, Sun Xiaoge. *Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: Sun Rongqing, Email: rongqing.sun@126.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate prognostic value of pentraxin3 (PTX3) content combining with extravascular lung water index (EVLWI) in patients with sepsis. **Methods** A retrospective analysis of complete clinical data of septic patients admitted to Department of Critical Care Medicine of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from February 2013 to February 2014 was conducted. These patients were divided into two groups, survival group and death group, according to the outcome on the 28th day. Pulse index continuous cardiac output (PiCCO) was used to record the levels of EVLWI on the 1st, 2nd and 3rd day of intensive care unit (ICU) admission. The plasma level of PTX3 was measured simultaneously by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). At the

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.011

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2011-873)

作者单位:450052 河南郑州,郑州大学第一附属医院重症医学科(孙荣青、王恺、杨宏富、孙小鸽);450000 河南郑州,郑州市中心医院 CCU(李菲菲)

通讯作者:孙荣青, Email: rongqing.sun@126.com

same time, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and sequential organ failure assessment (SOFA) were calculated. Correlation analysis between plasma PTX3 and EVLWI values was performed, receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn, and the prognostic value of each parameter was assessed finally. **Results** A total of 74 septic patients were enrolled, with 41 cases in the survival group and 33 cases in the non-survival group. Blood lactate, APACHE II, SOFA scores in the non-survival group were significantly higher than those of the survival group at ICU admission, and the length of ICU stay was significantly shorter than that of the survival group, while differences of the other clinical characteristics between two groups were not statistically significant. The plasma PTX3 level gradually declined with time in both groups, and plasma PTX3 at 1, 2, 3 days after ICU admission in non-survival group were significantly higher than those in survival group [PTX3 ($\mu\text{g/L}$) at 1 day: 46.3 ± 10.5 vs. 19.4 ± 6.5 , $t = -13.486$, $P = 0.000$; 2 days: 34.8 ± 10.7 vs. 17.7 ± 8.4 , $t = -8.284$, $P = 0.000$; 3 days: 23.9 ± 11.2 vs. 15.6 ± 7.9 , $t = -5.036$, $P = 0.000$]. EVLWI gradually declined in survival group, but increased in death group. EVLWI at 1, 2, 3 days after ICU admission in non-survival group were significantly higher than those in survival group [EVLWI (mL/kg) at 1 day: 12.12 ± 4.31 vs. 10.02 ± 2.87 , $t = -2.502$, $P = 0.023$; 2 days: 13.67 ± 4.95 vs. 9.08 ± 2.89 , $t = -5.188$, $P = 0.000$; 3 days: 14.51 ± 5.06 vs. 8.09 ± 2.50 , $t = -7.126$, $P = 0.000$]. PTX3 at 1, 2, 3 days after ICU admission showed a significant positive correlation with EVLWI ($r_1 = 0.747$, $r_2 = 0.719$, $r_3 = 0.705$, all $P = 0.000$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC (AUC) of PTX3 at 1 day was 0.845 ± 0.045 , at the cut-off point of $23.0 \mu\text{g/L}$, PTX3 showed a sensitivity of 84.8%, a specificity of 74.1%, a negative predictive value of 85.81%, and a positive predictive value of 72.42%. AUC of EVLWI at 3 days was 0.838 ± 0.048 , at the cut-off point of 10.5 mL/kg , EVLWI showed a sensitivity of 83.9%, a specificity of 82.9%, a negative predictive value of 86.45%, and a positive predictive value of 79.79%. Their sensitivities and specificities were found to be better than APACHE II, SOFA score. AUC of PTX3 combined with EVLWI at 1 day was 0.886 ± 0.038 . On the 1st day after ICU admission, with combination of the two indicators, cut-off point was found to be 0.312, a sensitivity of 86.8%, a specificity of 85.4%, a negative predictive value of 88.93%, and a positive predictive value of 82.72%. On the 3rd day after ICU admission, AUC of PTX3 combined with EVLWI was 0.856 ± 0.046 , and showed a cut-off of 0.471 for the prognosis of sepsis, a sensitivity of 85.8%, a specificity of 85.4%, a negative predictive value of 87.97%, and a positive predictive value of 82.50%. Compared with other single index, a combination of above mentioned two indexes showed a better sensitivity and specificity. **Conclusions** PTX3 can serve as a novel prognostic indicator at early stage in septic patients. Combined with EVLWI, it shows important value in predicting prognosis of septic patients, and it also provides guidance in treatment of high-risk patients.

【Key words】 Pulse index continuous cardiac output monitoring; Pentraxins 3; Extravascular lung water index; Prognosis; Sepsis

脓毒症是感染后继发的一种全身炎症反应综合征 (SIRS), 其病死率高达 37.8% ~ 45.8%^[1]。炎症介质与脓毒症的发生发展密切相关, 炎症反应标志物的检测被广泛应用于脓毒症的诊治, 如 C-反应蛋白 (CRP) 与脓毒症的病情呈正相关^[2]。近年来的研究发现, 与 CRP 同族的炎症因子正五聚蛋白 3 (PTX3) 对脓毒症诊断有一定的价值^[3]。PTX3 由内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞分泌, 可反映炎症状态。脓毒症所致多器官功能障碍中, 肺脏是最易受损的靶器官, 应用脉搏指示连续心排血量监测技术 (PiCCO) 测得的血管外肺水指数 (EVLWI) 是判断肺水肿类型和评价肺水肿程度的指标, 动态监测 EVLWI 可了解肺水肿的病情变化^[4], 为临床防治肺水肿提供客观依据; 同时 EVLWI 还可作为一个预测患者病死率及病情发展的重要因素^[5-6]。回顾性总结本院 74 例脓毒症患者的临床资料, 评价

PTX3 联合 EVLWI 对脓症患者病情严重程度及预后的评估价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象的选择: 选取 2013 年 2 月至 2014 年 2 月郑州大学第一附属医院重症医学科收治的资料完整的脓症患者 74 例。所有患者符合 2012 年国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南中的脓毒症诊断标准^[7]; 在感染的基础上, 增加了全身一般表现、血流动力学参数、炎症参数、器官功能不全参数、组织灌注参数等。按 28 d 预后分为存活组和死亡组。

排除标准: 恶性肿瘤晚期; 严重肝肾功能不全; 心功能 4 级; 年龄 < 18 岁; 风湿、结核及糖尿病; 自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮; 血栓性疾病 (包括心肌梗死和脑梗死); 慢性肾衰竭及长期血液滤过患者; 其他严重影响 PTX3 和血管外肺水测量者。

本研究通过郑州大学第一附属医院伦理委员会

审查,符合相关的伦理学规定,所有入选者均由本人或其直系亲属签订知情同意书。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 PTX3 测量:患者进入重症加强治疗病房(ICU)后置入 PiCCO 导管,于 1、2、3 d 分别抽取静脉血 5 mL,枸橼酸钠溶液抗凝,2 h 内离心分离血浆, -80 °C 冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 PTX3 浓度,灵敏度为 <0.15 μg/L。PTX3 试剂盒购自美国 R&D 公司,采用终点法,正常参考值为 0.24 ~ 24.00 μg/L。为避免批间误差和测量误差,以上检测均在全部标本收集后一次性解冻,成批检测。

1.2.2 血流动力学测量:患者取平卧位,经锁骨下静脉置入中心静脉导管连接压力换能器和监护仪,调零后测量中心静脉压(CVP)。自股动脉置入 PiCCO 导管,连接 PiCCO 监护仪(德国 Pulsion 公司),锁骨下静脉导管接 PiCCO 温度探头,监测平均动脉压(MAP)、心排血指数(CI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)、胸腔内血容量指数(ITBVI)、EVLWI 等数值。每次测量 EVLWI 时用 15 mL 冰盐水自锁骨下静脉导管连接的温度探头处快速(5 s 内)注入,至少连续测量 3 次,取 3 次变异量 <15% 的数值。于 1、2、3 d 时进行相关的血流动力学数值测定。

1.2.3 两组基线资料以预后指标比较:患者性别、

年龄、身高、感染来源等一般临床特征;血常规、血乳酸、凝血功能、肝肾功能;急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分(SOFA);ICU 住院时间;28 d 病死率。

1.3 统计学方法:运用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。双变量之间相关性采用 Pearson 相关分析。绘制各指标对预后评价的受试者工作特征曲线(ROC),比较 ROC 曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症患者的临床特征及基线资料(表 1):纳入的 74 例患者中男性 47 例,女性 27 例;平均年龄(54.42 ± 17.55)岁;无基础合并症,未见合并严重心、肝、肾等疾病。28 d 存活 41 例,生存率为 55.4%;死亡 33 例,病死率为 44.6%。存活组和死亡组之间性别、年龄、身高、体质量、体质指数(BMI)、感染来源、MAP 以及各器官基础生化指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但死亡组血乳酸及 APACHE II、SOFA 评分均明显高于存活组,ICU 住院时间明显短于存活组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 不同预后两组脓毒症患者的基线资料及 ICU 住院时间比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/cm ² , $\bar{x} \pm s$)	感染来源[例(%)]		
		男性	女性					肺部	腹部	其他
存活组	41	27	14	56.24 ± 17.28	167.33 ± 6.29	68.44 ± 8.75	23.63 ± 2.71	21 (51.2)	12 (29.3)	8 (19.5)
死亡组	33	20	13	52.32 ± 18.65	167.38 ± 6.55	66.88 ± 11.22	22.49 ± 3.28	17 (51.5)	9 (27.3)	7 (21.2)
检验值		$\chi^2 = 0.893$		$t = 0.722$	$t = 0.018$	$t = -0.445$	$t = -1.088$	$\chi^2 = 1.537$		
P 值		0.635		0.512	0.986	0.659	0.285	0.153		
组别	例数 (例)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	PLT ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	血乳酸 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	BUN [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)			
存活组	41	82.70 ± 18.45	10.70 (7.60, 13.50)	150.23 ± 100.74	1.99 ± 0.87	11.53 (5.60, 21.50)	24.15 ± 8.46			
死亡组	33	77.52 ± 15.48	8.60 (3.73, 17.88)	113.71 ± 72.38	5.55 ± 4.40	14.25 (8.68, 19.12)	25.36 ± 8.65			
检验值		$t = -0.886$	$Z = -0.751$	$t = -1.088$	$t = 3.174$	$Z = -0.613$	$t = 0.409$			
P 值		0.382	0.453	0.287	0.003	0.540	0.686			
组别	例数 (例)	AST [U/L, $M(Q_L, Q_U)$]	总胆红素 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	PT (s, $\bar{x} \pm s$)	APTT (s, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA (分, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]		
存活组	41	46.0 (24.0, 111.0)	31.32 ± 34.43	14.96 ± 3.06	49.56 ± 23.27	19.56 ± 3.96	10.28 ± 2.04	9.5 (6.0, 14.5)		
死亡组	33	112.5 (37.5, 193.0)	30.45 ± 25.87	13.89 ± 4.52	45.00 ± 27.03	26.15 ± 4.76	12.89 ± 2.25	6.0 (3.0, 8.5)		
检验值		$Z = -1.720$	$t = -0.075$	$t = -0.709$	$t = -0.469$	$t = -6.498$	$t = -5.210$	$Z = -2.162$		
P 值		0.850	0.941	0.485	0.643	0.000	0.000	0.031		

注:ICU 为重症加强治疗病房, BMI 为体质指数, MAP 为平均动脉压, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, BUN 为尿素氮, ALB 为白蛋白, AST 为天冬氨酸转氨酶, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分; 1 mmHg = 0.133 kPa

2.2 两组血浆 PTX3 水平变化比较 (表 2):随治疗时间延长,两组血浆 PTX3 水平均逐渐下降;死亡组入 ICU 1、2、3 d 时血浆 PTX3 水平均明显高于存活组 (均 $P < 0.01$)。

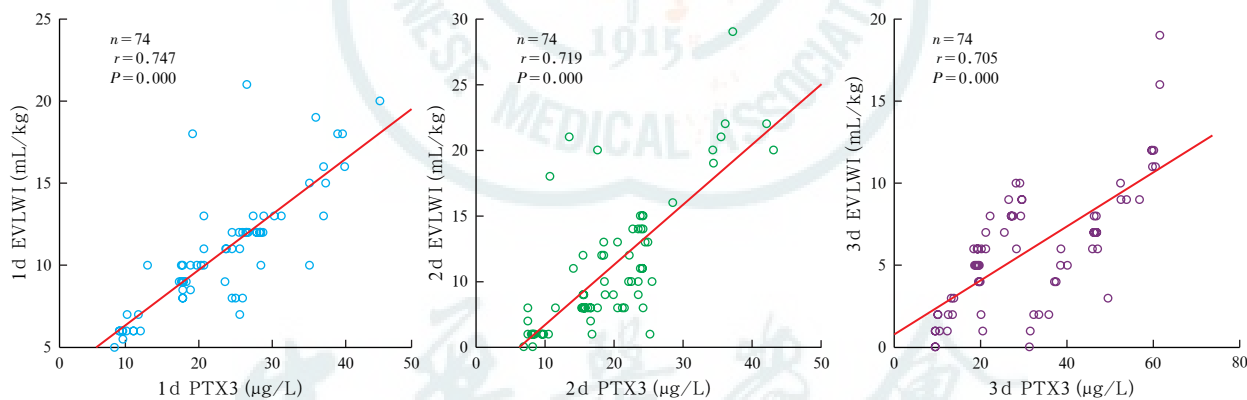
表 2 不同预后两组脓毒症患者入 ICU 后不同时间点血浆 PTX3、EVLWI 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	PTX3 ($\mu\text{g/L}$)		
		1 d	2 d	3 d
存活组	41	19.4 \pm 6.5	17.7 \pm 8.4	15.6 \pm 7.9
死亡组	33	46.3 \pm 10.5	34.8 \pm 10.7	23.9 \pm 11.2
<i>t</i> 值		-13.486	-8.284	-5.036
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

组别	例数 (例)	EVLWI (mL/kg)		
		1 d	2 d	3 d
存活组	41	10.02 \pm 2.87	9.08 \pm 2.89	8.09 \pm 2.50
死亡组	33	12.12 \pm 4.31	13.67 \pm 4.95	14.51 \pm 5.06
<i>t</i> 值		-2.502	-5.188	-7.126
<i>P</i> 值		0.023	0.000	0.000

注: ICU 为重症加强治疗病房, PTX3 为正五聚蛋白 3, EVLWI 为血管外肺水指数

2.3 两组 EVLWI 变化比较 (表 2):存活组随治疗时间延长 EVLWI 逐渐下降,而死亡组则逐渐升高;



注: ICU 为重症加强治疗病房, PTX3 为正五聚蛋白 3, EVLWI 为血管外肺水指数

图 1 脓毒症患者入 ICU 后不同时间点血浆 PTX3 与 EVLWI 的相关性

表 3 入 ICU 后不同时间点各指标对脓毒症患者预后的评估

指标	AUC ($\bar{x} \pm s$)	95%CI	<i>P</i> 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阴性预测值 (%)	阳性预测值 (%)
1 d APACHE II	0.812 \pm 0.050	0.713 ~ 0.911	0.000	21.5	80.9	67.0	81.33	66.37
3 d APACHE II	0.669 \pm 0.065	0.542 ~ 0.796	0.013	19.5	66.7	65.9	71.08	61.16
1 d SOFA	0.724 \pm 0.056	0.607 ~ 0.840	0.001	11.0	75.8	66.2	77.26	64.35
3 d SOFA	0.803 \pm 0.051	0.704 ~ 0.902	0.000	7.75	81.9	71.3	83.03	69.67
1 d PTX3	0.845 \pm 0.045	0.757 ~ 0.934	0.000	23.0	84.8	74.1	85.81	72.42
3 d PTX3	0.787 \pm 0.054	0.680 ~ 0.893	0.000	17.9	80.8	70.2	81.96	68.58
1 d EVLWI	0.646 \pm 0.066	0.517 ~ 0.775	0.032	11.5	57.6	70.7	67.44	61.28
3 d EVLWI	0.838 \pm 0.048	0.745 ~ 0.932	0.000	10.5	83.9	82.9	86.45	79.79
1 d PTX3 联合 EVLWI	0.886 \pm 0.038	0.812 ~ 0.960	0.000	0.312	86.8	85.4	88.93	82.72
3 d PTX3 联合 EVLWI	0.856 \pm 0.046	0.767 ~ 0.944	0.000	0.471	85.8	85.4	87.97	82.50

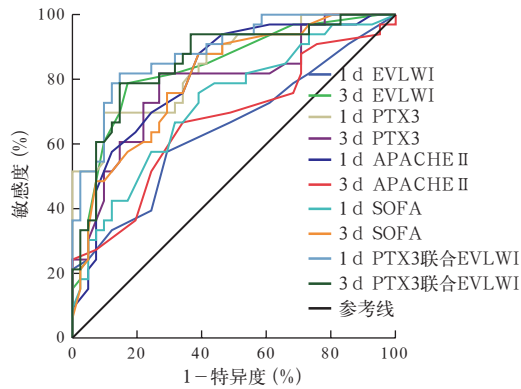
注: ICU 为重症加强治疗病房, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, PTX3 为正五聚蛋白 3, EVLWI 为血管外肺水指数, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

死亡组入 ICU 1、2、3 d 时 EVLWI 均明显高于存活组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 PTX3 与 EVLWI 的相关性 (图 1):入 ICU 1、2、3 d 时 PTX3 与 EVLWI 呈明显正相关 (均 $P < 0.01$)。

2.5 各指标对预后评价的 ROC 曲线分析 (表 3; 图 2):入 ICU 1 d 时 PTX3 的 AUC 为 0.845 ± 0.045 , 截断值为 $23.0 \mu\text{g/L}$ 时评估预后的敏感度为 84.8%, 特异度为 74.1%; 入 ICU 3 d 时 EVLWI 的 AUC 为 0.838 ± 0.048 , 截断值为 10.5 mL/kg 时评估预后的敏感度为 83.9%, 特异度为 82.9%, 二者较同期其他指标有更高的 AUC 和敏感性、特异性, 提示二者对脓毒症预后的评价有意义 (均 $P < 0.01$)。

入 ICU 1 d 时 PTX3 联合 EVLWI 的 AUC 为 0.886 ± 0.038 , 截断值为 0.312 时评估预后的敏感度为 86.8%, 特异度为 85.4%; 入 ICU 3 d 时 PTX3 联合 EVLWI 的 AUC 为 0.856 ± 0.046 , 截断值为 0.471 时评估预后的敏感度为 85.8%, 特异度为 85.4%, 二者较同期其他指标有更高的 ACU 和敏感性、特异性, 说明联合应用双变量对脓毒症预后评价有意义 (均 $P < 0.01$)。



注: ICU 为重症加强治疗病房, ROC 为受试者工作特征曲线, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, PTX3 为正五聚蛋白 3, EVLWI 为血管外肺水指数

图 2 入 ICU 后不同时间点各指标对脓毒症患者预后评估的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症是由感染引起的 SIRS, 进一步发展可致严重脓毒症、脓毒性休克和多器官功能障碍综合征 (MODS), 是 ICU 患者死亡的主要原因。脓毒症病理生理过程中存在多种炎症因子参与, PTX3 就是近年来发现的一个炎症因子^[8]。作为一种典型的急性期蛋白, PTX3 与经典的脓毒症预测指标 CRP 相比, 能更迅速地反映组织局部的炎症及损伤, 有望成为临床更为敏感的血清学标志物^[3,9]。考虑到相关的炎症会引起 PTX3 升高, 故本研究排除了自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、心肌梗死和脑梗死、严重心功能不全、慢性肾衰竭以及长期血液滤过等患者。经过检测脓毒症患者血浆 PTX3 水平发现, 死亡组血浆 PTX3 较存活组明显增加, 说明 PTX3 在脓毒症的炎症反应中发挥了重要作用, 并与脓毒症的严重程度密切相关, 其水平越高、病情越重; 随着对脓毒症的有效治疗, PTX3 水平也随之下降。我们认为其机制是: 在脓毒症患者炎症信号因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 刺激下, 单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞产生组织因子和 PTX3, PTX3 可形成正反馈, 使组织因子表达增加; 此外, PTX3 结合多种分子如补体 c1q、胞外基质蛋白 (TSC-6)、纤维母细胞生长因子 2 (FGF2) 等, 参与经典补体途径的激活, 促进补体分子 c1q 和 c3b 沉积于凋亡细胞表面, 增加黏附分子的释放, 加重组织损伤^[10]。随着治疗改善, 体液灌流量和炎症改善, PTX3 也随之下降。Mauri 等^[11-12]的研究也有类似发现, 血 PTX3 水平在 1 d 时处于一个很高的水平, 之后逐渐下降。Muller 等^[13]对 ICU

中 103 例脓毒症患者的研究表明, PTX3 在脓毒症患者中处于较高水平, PTX3 水平越高、患者预后越差。本研究证实, 与 APACHE II、SOFA 评分一样, PTX3 与脓毒症严重程度和病死率相关。ROC 曲线分析提示, 脓毒症患者入 ICU 1 d 的 PTX3 截断点为 23.0 $\mu\text{g/L}$ 时, 对预后评价的敏感度、特异度、阴性预测值和阳性预测值高于同时期的 APACHE II、SOFA 评分, 提示其对预后的评估较传统评分具有较高的准确性及可靠性, 有利于早期预测脓毒症的病情严重程度, 制定合理的治疗方案, 且其检测简单易行、可操作性强, 成本较低。提示 PTX3 可作为脓毒症一个新的评价指标, 其临床价值值得深入研究。

此外, 脓毒症导致肺组织毛细血管内皮细胞的广泛急性损伤, 使通透性及渗出增加, 液体主要分布于细胞内、肺间质及肺泡内^[14]。PiCCO 监测技术能动态直观地展示血流动力学状态, 准确、可靠地评估患者血容量。PiCCO 的主要检测指标 EVLWI 能反映肺组织内血管外液体的量, 与肺水肿密切相关, 是唯一能定量反映急性肺损伤 (ALI) 造成毛细血管损害程度的指标^[15], 理论上 EVLWI 是可以预测患者病情严重程度及预后的独立危险因素^[16-17]。Sakka 等^[18]对 373 例危重患者进行回顾性分析发现, 在脓毒症患者中, 死亡组 EVLWI 明显高于存活组, 认为 EVLWI 具有预测预后的作用。Kuzkov 等^[19]进行的一项前瞻性研究共纳入了 38 例脓毒性休克并发 ALI 的患者, 结果发现, 死亡组患者入院后 3 d EVLWI 显著升高, 且随住院时间的延长逐渐升高。Zhang 等^[20]系统分析了 11 个研究涉及 9 个国家、670 例 ICU 重症患者 [包括烧伤、ALI/ 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和脓毒症] 的临床研究数据, 结果显示: 死亡组 EVLWI 显著高于存活组, 两组平均差值为 5.06 mL/kg (95% 可信区间为 -7.53 ~ -2.58), 认为 EVLWI 能很好地预测危重患者的病死率。

本研究显示, 虽然入组时脓毒症患者 EVLWI 均高于正常参考值, 但死亡组治疗后 EVLWI 持续增高, 而存活组则呈下降趋势, 死亡组入 ICU 3 d 时的 EVLWI 明显高于存活组, 且一直处于较高水平 (>14 mL/kg), 提示此类患者肺水肿清除不良, 分析发现其均合并一些不良因素, 如感染无法控制、休克加重或者多器官功能衰竭, 显示出 EVLWI 下降不明显或者增高, 说明目前治疗措施未能奏效, 需及时调整。本研究提示, 当 EVLWI 较高时, 脓毒症患者预后不良, 其评估预后的敏感性和特异性较高。这

符合 Chung 等^[21]得出的 EVLWI 与病死率有明显相关性的研究结果。虽然 APACHE II 和 SOFA 评分是用于评价脓毒症病情严重程度和病死率的常用指标^[22-27],但本研究 ROC 曲线分析提示,入 ICU 3 d, EVLWI 截断值为 10.5 mL/kg 时,对预后评价具有良好的敏感性和特异性,同时阴性预测值和阳性预测值也高于同期传统评分,说明其对患者预后评估以及治疗有效性方面具有更高的准确性及可信性,以便及时调整治疗方案,改善患者预后,而且在评价脓毒症严重程度和病死率方面要优于 APACHE II 和 SOFA 评分。因此我们认为, EVLWI 是预测危重患者疾病严重程度和预后的独立危险因素,同时动态观察患者的 EVLWI 可作为预后的指标之一。本研究还显示:1 d、3 d PTX3 联合 EVLWI 的双变量 AUC 分别为 0.866 ± 0.038 和 0.856 ± 0.046 ;截断值分别为 0.312 和 0.471 时对预后评价的敏感性 & 特异性优于同期其他单独评价指标,且阴性预测值及阳性预测值也提示其在评估治疗有效性及评价病情转归方面有重要意义。同时相关性分析显示,1、2、3 d 时 PTX3 与 EVLWI 均存在显著正相关,考虑 PTX3 来源于内皮细胞,局部炎症时释放增多, EVLWI 能监测毛细血管损害程度,因此两者存在相关性^[28]。这进一步提示联合检测血中 PTX3 水平与 EVLWI (尤其是第 1 日联合)更能提高预测脓毒症患者转归和预后的准确性。

综上,动态监测血浆 PTX3 与应用 PiCCO 监测 EVLWI 可判断脓毒症患者的病情变化和预后,且二者联用对预后的预测明显优于单个指标。这为临床早期评估脓毒症患者的病情提供了重要线索,同时能针对高危脓症患者进行积极干预治疗提供重要的临床参考方向。血浆 PTX3 在入 ICU 1 d 时的 AUC 大于其他指标,考虑到 PiCCO 的卫生经济学花费,提示应用经济易行的 PTX3 有很好的临床价值。由于本研究纳入病例数较少, PTX3、EVLWI 与预后的关系有待进一步大规模临床研究加以证实。

参考文献

- [1] Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003 [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (5): 1244-1250.
- [2] 张敏,冯志顺,邓哲彤,等. 血清降钙素原和 C 反应蛋白检测在脓毒症早期诊断中的意义[J]. *广东医学*, 2011, 32 (17): 2260-2262.
- [3] 李菲菲,孙荣青,张少雷,等. 正五聚蛋白 3 在脓症患者中的变化及意义[J]. *中国实用医刊*, 2013, 40 (2): 94-95.
- [4] 马丽君,秦英智. 血管外肺水指数和肺毛细血管渗透性指数在肺水肿诊断中的意义[J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20 (2): 111-114.

- [5] 马春林,王荣辉,梁道业,等. 血管外肺水指数对脓毒性休克患者的预后价值研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24 (8): 497-498.
- [6] Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (1): 69-73.
- [7] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (2): 580-637.
- [8] Garland C, Hirsch E, Bozza S, et al. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response [J]. *Nature*, 2002, 420 (6912): 182-186.
- [9] Riedel S, Carroll KC. Laboratory detection of sepsis: biomarkers and molecular approaches [J]. *Clin Lab Med*, 2013, 33 (3): 413-437.
- [10] Napoleone E, Di Santo A, Bastone A, et al. Long pentraxin PTX3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: a novel link between vascular inflammation and clotting activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (5): 782-787.
- [11] Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, et al. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (8): 2302-2308.
- [12] Mauri T, Bellani G, Patroniti N, et al. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (4): 621-629.
- [13] Muller B, Peri G, Doni A, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1404-1407.
- [14] 章志丹,马晓春. 脓毒症血管内皮细胞损伤与微循环功能障碍[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23 (2): 125-128.
- [15] 蒋丰智,覃铁和,王首红,等. 高龄脓毒性休克患者 PiCCO 测定结果分析[J]. *中国急救医学*, 2012, 32 (10): 940-943.
- [16] 孙丽晓,高心晶,李智伯,等. 血管外肺水指数对急性呼吸窘迫综合征患者预后的评价[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (2): 101-105.
- [17] 黄昭,陈裕胜,杨自力,等. 血管外肺水指标在脓毒症合并急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者中的作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21 (3): 244-248.
- [18] Sakka SG, Klein M, Reinhart K, et al. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients [J]. *Chest*, 2002, 122 (6): 2080-2086.
- [19] Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (6): 1647-1653.
- [20] Zhang Z, Lu B, Ni H. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: a systematic review of the literature [J]. *J Crit Care*, 2012, 27 (4): 420. e1-8.
- [21] Chung FT, Lin HC, Kuo CH, et al. Extravascular lung water correlates multiorgan dysfunction syndrome and mortality in sepsis [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (12): e15265.
- [22] Pathil A, Stremmel W, Schwenger V, et al. The influence of haemodialysis on haemodynamic measurements using transpulmonary thermodilution in patients with septic shock: an observational study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2013, 30 (1): 16-20.
- [23] 方卫刚. APACHE II 评分变化率与 ICU 危重病患者预后相关性研究[J]. *中国急救医学*, 2013, 33 (10): 919-921.
- [24] 张强,赵良,许永华,等. 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分及凝血指标对老年脓症患者预后的评估作用[J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20 (8): 493-494.
- [25] 邢豫宾,戴路明,赵芝焕,等. 血清降钙素原和常用炎症指标结合 SOFA 评分对脓毒症早期诊断和预后价值的评价[J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20 (1): 23-28.
- [26] Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (6): R161.
- [27] Desai S, Lakhani JD. Utility of SOFA and APACHE II score in sepsis in rural set up MICU [J]. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61 (9): 608-611.
- [28] 谢京,张静波. 正五聚蛋白 3 在炎症及自身免疫中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29 (4): 752-756.

(收稿日期: 2014-11-13)

(本文编辑:李银平)