

• 短篇论著 •

血清降钙素原在血液灌流联合血液滤过治疗脓毒症中的变化及其意义

金俐明 侯明 童世君 罗朋立

【摘要】 目的 观察血清降钙素原(PCT)在血液灌流联合血液滤过治疗脓毒症患者中的变化,探讨其临床意义。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择青海大学附属医院 2012 年 6 月至 2015 年 3 月收治的 104 例脓毒症患者,按随机数字表法分为治疗组(51 例)和对照组(53 例)。对照组给予常规抗炎、处理病灶及相应器官功能支持治疗;治疗组在常规治疗基础上,于入选后 1、2、3 d 各进行一次血液灌流联合血液滤过治疗。观察治疗前后序贯器官衰竭评分(SOFA)和血清降钙素原(PCT)含量的变化,并检测废液中 PCT 含量。采用 Pearson 相关法分析治疗前后 SOFA 评分与 PCT 含量变化的相关性。**结果** 两组治疗前 SOFA 评分和 PCT 含量差异均无统计学意义;治疗组治疗后 SOFA 评分和 PCT 含量均明显低于对照组[SOFA 评分(分): 18.20 ± 1.12 比 20.96 ± 2.76 , PCT (ng/L): 3.351 ± 1.301 比 4.348 ± 1.855 , 均 $P < 0.05$];且治疗组废液中检测到 $0.022 \sim 0.054$ ng/L 的 PCT,说明血液灌流联合血液滤过可部分清除 PCT。相关分析显示,治疗前、后两组患者 PCT 含量与 SOFA 评分均无明显相关性;但两组治疗后 PCT 含量下降率与 SOFA 评分下降率均呈直线相关(治疗组: $r = 0.680$, $P = 0.037$;对照组: $r = 0.530$, $P = 0.042$)。**结论** 血液灌流联合血液滤过可以部分清除脓毒症患者血中 PCT;血中 PCT 含量不能作为评价脓毒症严重程度及预后的指标,但治疗后 PCT 含量变化在一定程度上可以反映疗效。

【关键词】 降钙素原; 血液灌流; 血液滤过; 脓毒症

脓毒症(sepsis)是由感染或有高度可疑感染灶引起的一种剧烈的具有破坏性的全身炎症反应综合征(SIRS),引起器官或系统功能病理性损害,且需要特殊的临床干预。内毒素、外毒素和其他多种炎性因子可诱导降钙素原(PCT)的产生,其升高程度可反映细菌感染程度,2001 年国际脓毒症会议也把 PCT 作为诊断脓毒症的标准指标之一^[1]。序贯器官衰竭评分(SOFA)目前为临床医生评价全身性感染相关器官衰竭程度的指标,其变化也被用来评价脓毒症的疗效。临床已证明血液净化治疗脓毒症和脓毒性休克具有一定的疗效,但在治疗过程中能否清除血中 PCT、如何清除的、以及清除程度能否反映疗效,目前尚无定论。本研究通过检测脓毒症患者血液灌流联合血液滤过前后血清 PCT 含量的变化,探讨 PCT 的清除方式及其水平变化能否用来评价脓毒症严重程度及疗效。

1 资料与方法

1.1 临床病例的选择:采用前瞻性研究方法,选取青海大学附属医院 2012 年 6 月至 2015 年 3 月急诊收治的 104 例外科脓毒症患者,胰腺炎 33 例,吻合口漏 8 例,腹腔外伤导致肠破裂 48 例,其他内科感染性疾病 15 例。

1.1.1 入选标准:年龄 ≥ 18 岁;符合 2001 年国际脓毒症诊断标准^[1];治疗时间 ≥ 72 h;急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 ≥ 15 分;无绝对治疗禁忌证。

1.1.2 排除标准:晚期肿瘤者,有已知的严重免疫系统疾病

(如甲状腺功能亢进、系统性红斑狼疮等)或严重心脏疾病(如冠心病、心肌梗死等)的患者,24 h 内出院的患者。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗和检查均获得患者知情同意。

1.2 分组与治疗:按随机数字表法将入选患者分为治疗组和对照组。对照组给予常规抗炎、病灶处理及相应器官功能支持治疗。治疗组在常规治疗基础上,于入选后 1、2、3 d 各进行一次血液灌流联合血液滤过治疗。

1.3 观察指标及方法:观察患者入组时 APACHE II 评分及治疗前后 SOFA 评分。在治疗前后分别抽取股静脉血 3 mL,低温离心取上清液冻存于 -70°C 冰箱备检。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 PCT 含量(试剂盒为上海西唐生物科技有限公司生产)。

1.4 统计学处理:所有数据应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;两变量相关性采用 Pearson 相关分析,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较(表 1):两组性别、年龄、病情严重程度(APACHE II、SOFA 评分)比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组基线资料均衡,具有可比性。

2.2 两组治疗前后 SOFA 评分与血清 PCT 含量变化比较(表 2):治疗组治疗后 SOFA 评分较对照组降低更明显($P < 0.05$),表明治疗组效果优于对照组。两组治疗前 PCT 含量差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组治疗后血清 PCT 含量较对照组降低更明显($P < 0.05$),废液中的 PCT 为 $0.022 \sim 0.054$ ng/L,说明血液灌流联合血液滤过可以部分清除 PCT。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.013

基金项目:青海省科技计划项目(2012-Z-710)

作者单位:810001 青海,青海大学附属医院急诊 ICU(金俐明、侯明),综合 ICU(童世君),肾内科(罗朋立)

通讯作者:罗朋立, Email: qhlpl2108@163.com

表 1 两组脓毒症患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
治疗组	51	25	26	64.2 $\pm$ 5.0	21 $\pm$ 3	24.50 $\pm$ 1.70
对照组	53	27	26	63.5 $\pm$ 4.8	19 $\pm$ 4	23.83 $\pm$ 2.12

注: 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

表 2 两组脓毒症患者治疗前后 SOFA 评分、血清 PCT 含量变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	SOFA (分)		PCT (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	51	24.50 $\pm$ 1.71	18.20 $\pm$ 1.12 ^a	5.316 $\pm$ 2.305	3.351 $\pm$ 1.301 ^a
对照组	53	23.15 $\pm$ 2.51	20.96 $\pm$ 2.76	4.847 $\pm$ 1.825	4.348 $\pm$ 1.855

注: SOFA 为序贯器官衰竭评分, PCT 为降钙素原; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

2.3 PCT 与 SOFA 评分的相关性(表 3):相关性分析显示,治疗前后两组脓毒症患者 PCT 含量与 SOFA 评分无相关性,说明 PCT 不能作为诊断脓毒症及脓毒症严重程度的指标。

表 3 两组脓毒症患者治疗前后血清 PCT 含量与 SOFA 评分的相关性

组别	治疗前 PCT 与 SOFA		治疗后 PCT 与 SOFA	
	r 值	P 值	r 值	P 值
治疗组	0.018	0.218	-0.076	0.793
对照组	0.031	0.417	-0.481	0.087

注: PCT 为降钙素原, SOFA 为序贯器官衰竭评分

2.4 血液净化前后 SOFA 评分与 PCT 含量变化的相关性:两组治疗后 SOFA 评分的下降率与 PCT 含量的下降率均呈直线相关(治疗组: $r=0.680$, $P=0.037$; 对照组: $r=0.530$, $P=0.042$)。

3 讨论

脓毒症为我国重症加强治疗病房(ICU)收治的主要危重症之一,其病死率、治疗费用也同样很高。脓毒症的本质是全身炎症反应的一种失控表现,并产生炎症级联反应,此时病情进展的决定性因素是机体的反应性,而不依赖于细菌和毒素的持续存在,Hotchkiss 和 Karl^[2]认为脓毒症的病情严重程度、病死率与血中促炎介质的水平显著相关。Bone^[3]认为,脓毒症的本质是机体免疫失衡,由于机体促炎/抗炎反应失衡后,抗炎机制占优势,随后引起免疫抑制。Ronco 等^[4]提出的脓毒症“峰值浓度”假说认为,感染发生后首先表现为明显的炎症反应,以释放炎性介质为特征。但随着病情发展,抗炎介质白细胞介素-10(IL-10)等大量释放,抗炎与促炎反应出现失衡,血中促炎介质和抗炎介质的峰值交替出现,患者处于免疫抑制或过度炎症反应的免疫失调状态,这不是单纯的促炎或是抗炎反应状态。

在脓毒症的病理生理过程中,促炎、抗炎和应激反应一起诱导淋巴细胞的凋亡,从而产生了免疫麻痹。机体发生多器官功能障碍是由于炎症反应、应激反应广泛损害了线粒体

的功能而导致。因此,过度炎症反应是脓毒症整个病理生理过程中的核心。

脓毒症的体液理论认为:脓毒症是由于病原作用引起的“自身中毒”状态。血液净化可清除外周血中过多的细胞因子和炎性介质,如 IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[5];清除过度的心肌抑制因子,从而恢复心肌储备;减轻肺间质水肿,改善肺泡通气和换气功能;同时还可以降低体内温度,减少氧耗等。连续性血液净化治疗脓毒症调节免疫功能的机制可能与其清除过多炎性介质,阻断辅助性 T 细胞 1 (Th1) 向 Th2 漂移,减轻淋巴细胞的异常凋亡,清除血液中除炎性介质以外的其他毒性物质以及某些致病因子,改善血管内皮细胞的功能,抑制炎症系统与凝血系统的相互作用,阻断炎症级联的作用等有关^[6-8]。此外,血液灌流联合连续性肾脏替代治疗(CRRT)在脓毒症早期治疗中可使 C-反应蛋白(CRP)下降,并取得良好的治疗效果^[9]。

近年来发现,PCT 是在早期诊断和鉴别全身严重细菌感染方面的一个新指标。正常情况下血清中 PCT 的半衰期为 25~30 h,在体外的稳定性良好。在健康人血中 PCT 不能被测到,当细菌感染严重时,PCT 水平明显升高,严重者可超过 100 ng/L^[10]。现已证实,在其他急危重症疾病中,PCT 可用于急性胰腺炎的病情判断^[11]、SIRS 的早期诊断及判断预后^[12]、心脏术后感染的诊断^[13],还能在医院获得性肺炎重症患者中反映淋巴细胞亚群的变化^[14]。目前大多数研究显示,连续监测 PCT 水平可早期判断脓毒症患者的预后^[15-19],黄伟平等^[15]对 63 例脓毒性休克患者研究发现,生存者 PCT 水平随时间呈下降趋势,下降速率较快,且 7 d 时接近正常水平,而死亡者 PCT 水平随时间延长呈上升趋势;PCT 水平的持续升高提示患者预后不良。孙萍等^[17]、陈炜等^[19]研究也证实,动态监测外周血 PCT 变化趋势有助于判断脓毒性休克严重程度及预后,且 PCT 诊断脓毒症的敏感度和特异度均高于 CRP、白细胞计数(WBC);但 PCT 不是预测 28 d 生存情况的独立预后指标,因此还需结合 WBC、CRP 和其他实验室指标综合考虑,及时调整治疗方案。而且 PCT 在脓毒症抗凝治疗过程中也可作为评价指标^[20]。甚至有研究报道,降钙素原清除率(PCTc)在呼吸机相关性肺炎(VAP)的疗效观察和预后判断中的价值比 PCT 更高^[21]。但桂水清等^[22]的研究显示 PCT 对老年患者的感染诊断没有价值;而在老年感染患者治疗过程中监测 PCT、CRP 的变化则发现,抗感染有效的患者 CRP 明显下降、PCT 无明显变化,抗感染无效的患者 CRP、PCT 均无明显下降,提示 CRP 可作为监测老年感染患者抗感染治疗效果的指标。在临床上 PCT 之所以可以作为检测全身细菌感染的指标,是因其出现早、维持时间相对较长,且与细菌感染严重程度相一致,适用于临床^[7-9]。

APACHE II 评分是目前临床上应用最广泛、最具权威的危重病病情评价系统,通过它对患者病情严重程度的判定及预后预测,可以及时制定和修正医疗计划,提高医疗质量。SOFA 评分可以用来描述危重患者的一系列并发症,被认为可以反映危重患者即刻器官功能障碍的程度,与器官损害程

度呈正相关,且与患者预后相关性良好。因此,评估危重患者治疗前后 SOFA 评分差值,在一定程度上可以反映病情变化程度。许多研究显示, PCT 与 APACHE II、SOFA 评分高度相关^[11,23-24],结合 SOFA 可准确判断脓毒症的严重性^[25]。本研究显示, SOFA 评分的下降率与 PCT 含量的下降率呈直线相关,血液净化可以部分清除 PCT(废液中测到 PCT)。但 PCT 含量与脓毒症 SOFA 评分无相关性,说明 PCT 不能作为诊断脓毒症及脓毒症严重程度的指标。

脓毒症的炎症反应不一定为细菌性炎症反应。从本院收治的脓毒症患者来看,85% 由胰腺炎、吻合口漏、腹腔外伤导致肠破裂等引起。我们采集了患者脓毒症循环障碍时期的血清标本,从测得的数据看,脓毒症时的 PCT 均不高,其原因可能与以下因素有关:① 本院 85% 的脓毒症并非由细菌感染引起(考虑与胰液、胃液、肠液腹腔渗漏,化学因素促发失控的炎症反应有关);② 脓毒症的本质是失控的全身炎症反应,炎性介质大量释放产生炎症级联效应,此时的病情进展已不依赖于细菌和毒素的持续存在,其决定性因素是机体的反应性,而脓毒症的严重程度、病死率与血中促炎介质的含量显著相关;③ 过度的炎症反应可以由多种因素导致,包括细菌感染,但是细菌感染不是导致过度炎症反应的唯一因素(细菌感染只是过度炎症反应的触发因素之一),本院脓毒症患者的严重程度与 PCT 水平关系不密切,可能与选取患者的病因有关。

综上所述,PCT 的分子结构为一根单肽,为中分子物质,血液净化可部分清除体内的 PCT,同时血液净化清除 PCT 的量代表了血液净化对中分子物质清除的充分性;SOFA 评分在治疗前后的变化与 PCT 水平变化呈直线相关。作者认为:脓毒症的病因治疗非常关键,是治疗过程中的重要一环。理论认为血液中的炎症、抗炎因子的量是衡量脓毒症严重程度的指标,全面监测则能准确判断脓毒症的严重程度对胃液、肠液、腹腔渗漏为主导的脓毒症病例,在 ICU 抗炎、处理病灶、相应器官功能支持及血液净化治疗基础上,把握时机进行外科手术治疗是治疗最终成功的关键。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (2): 138-150.
- [3] Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS [J]. Crit Care Med, 1996, 24 (7): 1125-1128.
- [4] Ronco C, Bonello M, Bordon V, et al. Extracorporeal therapies in non-renal disease: treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis [J]. Blood Purif, 2004, 22 (1): 164-174.
- [5] 常均,贾佳,臧彬. 血液灌流对脓毒症患者血中白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 清除效果的分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (9): 676-678.
- [6] Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H, et al. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): 1423-1430.
- [7] Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (6): 1250-1255.
- [8] 陈朝红,刘志红,余晨,等. 连续性血液净化治疗对全身炎症反应综合征及脓毒症患者内皮细胞功能的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12 (5): 401-406, 464.
- [9] 王国立. 血液灌流联合连续性肾脏替代治疗在严重脓毒症患者中的应用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (4): 228-230.
- [10] Puskarić MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation [J]. Acad Emerg Med, 2012, 19 (3): 252-258.
- [11] 高艳霞,李莉,李毅,等. 降钙素原在急性胰腺炎病情判断中的意义[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (3): 201-204.
- [12] 黄伟平,江稳强,胡北,等. 降钙素原对全身炎症反应综合征患者病情预后的判断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (5): 294-297.
- [13] 赵栋,周建新,原口刚,等. 降钙素原在心脏术后感染性与非感染性全身炎症反应综合征的鉴别诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (7): 478-483.
- [14] 孙成栋,刘斯,李真,等. 医院获得性肺炎重症患者辅助性 T 细胞亚群和降钙素原变化及相关性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (2): 100-102.
- [15] 黄伟平,黄澄,温妙云,等. 脓毒性休克患者降钙素原的变化规律及其与预后的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (8): 467-470.
- [16] 展思东,乐胜,方敏. 动态监测血清降钙素原水平对脓毒症患者诊断及预后的临床意义[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19 (12): 1838-1840.
- [17] 孙萍,王东强,刘伟,等. 脓毒症患者白细胞计数及血清降钙素原和 C-反应蛋白的动态变化[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (7): 516-518.
- [18] 刘杜姣,黄超,薛庆亮,等. 脓毒症患者降钙素原水平持续性监测的意义[J]. 医学综述, 2015, 21 (2): 308-309, 314.
- [19] 陈伟,李丽娟,古旭云,等. 动态监测外周血清降钙素原水平对脓毒性休克患者预后的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (8): 470-473.
- [20] 徐侃,康福新,王瑞兰,等. 降钙素原对抗凝治疗危重病患者细菌感染严重程度的评价[J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20 (1): 52-53.
- [21] 阿布都萨拉木·阿布拉,王毅,马龙,等. 降钙素原清除率在呼吸机相关性肺炎疗效评价及预后判断中的应用价值[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (11): 780-784.
- [22] 桂水清,冯水文,吴明,等. C-反应蛋白与降钙素原对重症监护病房老年患者感染的监测[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 244-245.
- [23] 王胜云,陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓毒症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 97-101.
- [24] 刘慧琳,刘桂花,马青变. 降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (5): 298-301.
- [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]. 中华危重病急救医学, 2008, 20 (1): 23-28.

(收稿日期: 2015-04-21)

(本文编辑:李银平)

更正

本刊 2015 年第 27 卷第 8 期黄絮文章“重症加强治疗病房多重耐药菌定植状况及危险因素分析”的通讯作者更正为“李刚, Email: xdysw@163.com”。

(本刊编辑部)