

脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估

曾文美 毛璞 黄勇波 庞晓清 吴苏龙 刘晓青 黎毅敏

(广州医科大学附属第一医院 ICU 广州呼吸疾病研究所, 广东 广州, 510120)

【摘要】 目的 分析影响脓症患者预后的因素并评估其预后诊断价值。**方法** 采用前瞻性、临床病例分析研究,共纳入广州医科大学附属第一医院重症加强治疗病房(ICU)2012年10月17日至2013年8月8日收治的脓症患者53例,以同期35例健康体检者为健康对照组。根据脓毒症严重程度将患者分为脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒性休克组;根据急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分将患者分为低危组(APACHE Ⅱ评分<10分),中危组(APACHE Ⅱ评分10~19分),高危组(APACHE Ⅱ评分≥20分)。根据患者是否出现过凝血功能障碍及凝血功能障碍至观察终点时是否得到纠正将患者分为无凝血功能障碍组、凝血功能障碍纠正组、凝血功能障碍未纠正组。入组后记录患者的性别、年龄、体温、血压、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体、纤维蛋白原(Fib)、血乳酸及血清降钙素原(PCT)等临床资料,并进行APACHE Ⅱ评分。24 h内采集血液标本,运用Bio-Plex悬液芯片技术检测血浆白细胞介素(IL-6、IL-8)含量。采用二分类多变量logistic回归分析筛选脓毒症相关的预后因素,运用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价血乳酸、PCT、IL-6和IL-8及APACHE Ⅱ评分对脓症患者预后的诊断价值。**结果** 纳入的53例患者中:脓毒症组17例,8例患者出现凝血功能障碍,其中7例得以纠正,死亡5例;严重脓毒症组15例,7例患者出现凝血功能障碍,其中2例得以纠正,死亡7例;脓毒性休克组21例,18例患者出现凝血功能障碍,其中4例得以纠正,死亡18例。脓毒症组IL-6、IL-8水平均明显高于健康对照组($P<0.01$)。单变量logistic回归分析显示,脓毒症分级、APACHE Ⅱ评分、IL-6、IL-8、血乳酸、PCT及凝血功能障碍与患者预后相关。多变量logistic回归分析显示,血乳酸[$\beta=0.891$, $\chi^2=5.872$, $P=0.015$, 优势比(OR)=2.438, 95%可信区间(95%CI)为1.186~5.013]及凝血功能状态(凝血功能障碍未纠正: $\beta=3.563$, $\chi^2=9.980$, $P=0.002$, $OR=35.286$, 95%CI为3.868~356.3)是患者预后的独立影响因素。ROC曲线分析显示:血乳酸水平的ROC曲线下面积(AUC)为0.767,最佳阈值为2.15 mmol/L,约登指数为0.386;PCT的AUC为0.698,最佳阈值为9.39 $\mu\text{g/L}$,约登指数为0.406;IL-8的AUC为0.686,最佳阈值为20.06 ng/L,约登指数为0.312;IL-6的AUC为0.681,最佳阈值为45.44 ng/L,约登指数为0.406。多变量logistic回归分析显示:血浆IL-6及IL-8水平是脓症患者凝血功能的独立危险因素,无凝血功能障碍组IL-6水平明显低于凝血功能障碍纠正组(ng/L:29.26比67.98, $P<0.05$)及凝血功能障碍未纠正组(ng/L:29.26比128.00, $P<0.05$),凝血功能障碍纠正组与凝血功能障碍未纠正组IL-6水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);无凝血功能障碍组IL-8水平明显低于凝血功能障碍纠正组(ng/L:24.67比27.23, $P<0.05$)及凝血功能障碍未纠正组(ng/L:24.67比60.14, $P<0.05$),凝血功能障碍纠正组与凝血功能障碍未纠正组IL-8水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 脓毒症分级、APACHE Ⅱ评分、ICU住院期间是否存在凝血功能障碍及凝血功能障碍是否得到纠正,以及患者ICU住院首日血乳酸、PCT、IL-6、IL-8与患者预后明显相关;是否存在凝血功能障碍及凝血功能障碍是否得到纠正及血乳酸水平是脓症患者预后的独立影响因素;血浆IL-6、IL-8浓度是脓症患者是否出现凝血功能障碍的独立影响因素,对患者是否出现凝血功能障碍具有预测价值。

【关键词】 脓毒症; 预后; 凝血功能障碍; 白细胞介素; 降钙素原

Analyses of factors affecting prognosis of patients with sepsis and evaluation of their predicting values Zeng Wenmei, Mao Pu, Huang Yongbo, Pang Xiaoping, Wu Sulong, Liu Xiaoqing, Li Yimin. Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, Guangzhou 510120, Guangdong, China

Corresponding author: Li Yimin, Email: lymin98@gmail.com

【Abstract】 Objective To analyze the potential factors affecting the prognosis of patients with sepsis and evaluate their values in predicting the disease outcome. **Methods** A clinical prospective study was conducted. Fifty-three septic patients admitted to intensive care unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from October 17th, 2012 to August 8th, 2013 were enrolled, and in the same term 35 volunteers having passed

physical check-up were assigned in the healthy control group. According to the severity of the patients, they were divided into sepsis, severe sepsis and septic shock groups. Furthermore, based on the difference in scores of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), the patients were divided into low-risk (APACHE II scores < 10), middle-risk (APACHE II scores 10 - 19) and high-risk groups (APACHE II scores $\geq$ 20). According to whether the coagulation dysfunction occurred or not and whether the dysfunction was adjusted or not at the end of observation, the septic patients were divided into non-coagulation defect group, and adjusted and non-adjusted coagulation defect groups. After entrance of groups, the clinical data, including gender, age, body temperature, blood pressure, prothrombin time (PT), prothrombin time activity (PTA), activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR), levels of D-dimer, fibrinogen (Fib), blood lactate, and serum procalcitonin (PCT) were recorded, and APACHE II score was calculated. In 24 hours after admission, blood samples were collected, and the levels of interleukins (IL-6, IL-8) were tested by Bio-Plex 200 System. The prognostic factors related to sepsis were screened by binary multivariate logistic regression analysis. The receiver operating characteristic curve (ROC) were used to evaluate the prognostic values of blood lactate, PCT, IL-6, IL-8 and APACHE II scores for patients with sepsis. **Results** Fifty-three patients were enrolled, including 17 patients in sepsis group in which blood coagulation dysfunction occurred in 8 cases, of them 7 being adjusted, and 5 died; 15 patients in severe sepsis group, in which blood coagulation dysfunction occurred in 7 cases, of them 2 being adjusted, and 7 died; 21 patients in septic shock group in which blood coagulation dysfunction occurred in 18 cases, of them 4 being adjusted, and 18 died. Both IL-6 and IL-8 levels of sepsis group were significantly higher than those in healthy control group (both $P < 0.01$). Univariate logistic regression analysis showed that the grade of sepsis severity, APACHE II score, IL-6, IL-8, blood lactate, PCT and coagulation dysfunction were related to the prognosis of septic patients. Multivariate logistic regression analysis confirmed that blood lactate concentration [$\beta = 0.891$, $\chi^2 = 5.872$, $P = 0.015$, odds ratio (OR) = 2.438, 95% confidence intervals (95%CI) was 1.186 - 5.013] and coagulation function status (non-adjusted coagulation defect group: $\beta = 3.563$, $\chi^2 = 9.980$, $P = 0.002$, OR = 35.286, 95%CI was 3.868 - 3.563) were independent prognostic factors of septic patients. The ROC curve analysis showed: for the level of blood lactate, the area value under ROC curve (AUC) was 0.767, the best cutoff value was 2.15 mmol/L with the Youden index of 0.386; for PCT, the AUC was 0.698, the best cutoff value was 9.39 $\mu\text{g/L}$ with the Youden index of 0.406; for IL-8, AUC was 0.686, the best cutoff value was 20.06 ng/L with the Youden index of 0.312; and for IL-6, AUC was 0.681, the best cutoff value was 45.44 ng/L with the Youden index of 0.406. Multivariate logistic regression analysis confirmed that the plasma levels of IL-6 and IL-8 were the independent risk factors of septic patients' coagulation function. The IL-6 concentration of non-coagulation defect group was significantly lower than that in adjusted coagulation defect group (ng/L: 29.26 vs. 67.98, $P < 0.05$) and non-adjusted coagulation defect group (ng/L: 29.26 vs. 128.00 $P < 0.05$). There was no significant difference in IL-6 level between the adjusted and non-adjusted coagulation defect groups ($P > 0.05$). The IL-8 level of non-coagulation defect group was significantly lower than that of adjusted (ng/L: 24.67 vs. 27.23, $P < 0.05$) and non-adjusted coagulation defect groups (ng/L: 24.67 vs. 60.14, $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in IL-8 concentration between adjusted and non-adjusted coagulation defect groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The grade of sepsis severity, APACHE II score, whether existence of coagulation dysfunction being present or not and whether its presence being adjusted or not during the septic patients' stay in ICU, the levels of blood lactate, PCT, IL-6 and IL-8 on the first day in ICU are significantly correlated to the prognosis of septic patients. Whether the existence of coagulation dysfunction being present or not, whether coagulation dysfunction being adjusted or not and the blood lactate level are the independent prognostic factors of septic patients, and the plasma concentrations of IL-6 and IL-8 are the independent affecting factors of whether coagulation dysfunction occurring or not, therefore they have predicting value concerning the occurrence of coagulation dysfunction in septic patients.

【Key words】 Sepsis; Prognosis; Coagulation dysfunction; Interleukin; Procalcitonin

脓毒症是由感染所导致的全身性炎症反应,感染可触发炎症反应的级联放大,造成炎症与抗炎失衡并导致病情进一步进展至严重脓毒症及脓毒性休克,及时有效地治疗对患者的预后至关重要^[1-2]。脓毒症早期可表现为发热、意识模糊、一过性血压降低、尿量减少、无法解释的血小板减少等。感染激活全身炎症反应并释放大炎症介质(IL-6, IL-8),这些炎症介质可同时激活凝血抗凝系统,并相互促进,凝血功能障碍严重影响患者预后^[3-8];如果病情得

不到纠正,患者可出现呼吸衰竭(呼衰)、肾衰竭、凝血功能障碍及严重而难以纠正的低血压^[9]。脓毒症晚期,器官功能障碍及循环血量不足导致机体处于缺血、缺氧状态,患者出现明显的代谢性酸中毒,血乳酸水平明显升高^[6]。本研究旨在分析脓毒症患者炎症因子 IL-6、IL-8、血清降钙素原(PCT)、凝血功能、脓毒症严重程度、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分与患者预后的关系;并探讨影响预后的早期预测指标,为脓毒症的

预后评估及早期干预提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究设计与病例选择方法: ① 入选标准: 根据 2001 年美国胸科医师协会 / 危重病医学会 (ACCP/SCCM) 共识会议的脓毒症诊断标准^[10], 纳入 2012 年 10 月 17 日至 2013 年 8 月 8 日广州医科大学附属第一医院重症医学科收治的脓毒症患者 53 例 (年龄 ≥ 18 岁), 所有患者有明确感染源或细菌培养阳性证据, 并符合全身炎症反应综合征 (SIRS) 诊断标准。② 排除标准: 住院时间 < 24 h; 8 周内进行过肿瘤化疗; 4 周内进行过器官移植; 血液疾病; 重大手术术后; 严重的致死性外伤。

本研究符合医学伦理学标准, 并经广州医科大学附属第一医院伦理委员会审查会通过, 取得患者家属的知情同意。

1.2 研究分组: 按患者疾病严重程度分为一般脓毒症组 17 例, 严重脓毒症组 15 例, 脓毒性休克组 21 例。选择同期 35 例健康体检志愿者作为健康对照, 再根据 APACHE II 评分将患者分为低危组 (APACHE II 评分 < 10 分), 中危组 ($10 \leq$ APACHE II 评分 < 20 分), 高危组 (APACHE II 评分 ≥ 20 分)。凝血功能障碍诊断标准参照 2013 脓毒症拯救运动《严重脓毒症及脓毒性休克治疗国际指南》凝血功能异常诊断标准: 活化部分凝血活酶时间 (APTT) > 60 s 或国际标准化比值 (INR) > 1.5 ^[1]。根据患者是否存在凝血功能障碍及凝血功能障碍是否得到纠正将其分为无凝血功能障碍组 (20 例)、凝血功能障碍纠正组 (13 例)、凝血功能障碍未纠正组 (20 例); 观察终点为患者住重症加强治疗病房 (ICU) 未 28 d 死亡、出院或住 ICU 满 28 d 死亡。

1.3 观察指标: 记录患者性别、年龄、原发疾病、可能感染部位等基本临床资料。入院 24 h 内检测血常规、尿常规、便常规、痰培养、动脉血气分析、血清 PCT、X 线胸片等。连续动态观察 28 d, 记录患者住院期间凝血功能 [凝血酶原时间 (PT), 凝血酶原活动度 (PTA), INR, APTT, 纤维蛋白原 (Fib), D-二聚体, 血小板计数 (PLT)] 及是否进行纠正治疗, 以判

断患者是否出现凝血功能障碍; 记录患者 28 d 病死率。用含乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管抽取 5 mL 静脉血, 4°C 离心 10 min。冰上操作, 抽取分离上层血浆, 小离心管 (EP 管) 分装保存于 -80°C 下备用。采用应用 Bio-Plex 悬液芯片技术检测血浆 IL-6、IL-8 水平。

1.4 质量控制: 严格遵照统一的入选标准及排除标准纳入患者, 脓毒症诊断由临床有资质的医生及主管医生共同进行, APACHE II 评分由主管医生根据 APACHE II 评分系统^[11-13]进行评定。

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较用 One-way ANOVA 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (M) 表示, 组间比较用 Kruskal-Wallis H 检验; 计数资料以例 (率) 表示, 用 χ^2 检验; 通过二分类多变量 logistic 回归分析筛选脓毒症的预后因素; 运用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评价乳酸、PCT、IL-6、IL-8 及 APACHE II 评分对脓毒症患者预后的诊断价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料 (表 1): 纳入的 53 例脓毒症患者中, 33 例患者出现过不同程度的凝血功能障碍, 其中 13 例患者凝血功能障碍得以纠正或自行恢复; 各组患者均存在不同程度的 IL-6、IL-8 及血乳酸水平升高, 脓毒症患者 (53 例) IL-6 水平较健康对照组 (35 例) 明显升高 ($\mu\text{g/L}$: 81.69 ± 12.34 比 1.869 ± 0.301 , $P < 0.000 1$), IL-8 水平较健康对照组明显升高 ($\mu\text{g/L}$: 48.96 ± 5.397 比 5.218 ± 0.377 , $P = 0.000 9$)。以 ICU 住院 28 d 结局为观察终点, 53 例患者中死亡 30 例, 病死率为 56.6%。

2.2 影响脓毒症预后的因素分析

2.2.1 单变量 logistic 回归分析 (表 2): 性别、年龄与脓毒症预后无明显相关性 ($P > 0.05$)。脓毒症分级、APACHE II 评分分级、IL-6、IL-8、PCT、血乳酸、是否出现凝血功能障碍及凝血功能障碍是否得到纠正与患者预后明显相关 ($P < 0.05$)。

表 1 不同病情程度脓毒症患者的临床资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, M)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	IL-6 (ng/L, M)	IL-8 (ng/L, M)	PCT ($\mu\text{g/L}$, M)	血乳酸 (mmol/L, M)	凝血功能障碍 (例, 否 / 是 / 纠正)	28 d 预后 (例, 生存 / 死亡)
		男性	女性								
一般脓毒症组	17	10	7	68	16.47 ± 6.69	49.27	18.02	0.65	1.4	9/ 8/7	12/ 5
严重脓毒症组	15	11	4	62	21.08 ± 4.82	31.29	24.67	11.21	2.8	8/ 7/2	8/ 7
脓毒性休克组	21	11	10	61	27.10 ± 9.88	84.43	67.17	13.01	3.4	3/18/4	3/18

表 2 单变量 logistic 回归分析脓毒症预后的影响因素

项目	β 值	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
脓毒症分级	1.313	10.780	0.001	3.717	1.697 ~ 8.137
APACHE II 分级	2.754	13.026	0.000	15.701	3.519 ~ 70.045
IL-6	0.008	4.065	0.044	1.008	1.000 ~ 1.016
IL-8	0.020	4.520	0.034	1.020	1.002 ~ 1.039
PCT	0.025	4.326	0.038	1.025	1.001 ~ 1.049
血乳酸	0.839	7.219	0.007	2.313	1.255 ~ 4.265
凝血功能					
无凝血功能障碍		11.180	0.040		
凝血功能障碍纠正	-0.192	0.063	0.801	0.825	0.185 ~ 3.676
凝血功能障碍未纠正	3.563	9.980	0.002	35.286	3.868 ~ 321.932

注: OR 为优势比; 95%CI 为 95% 可信区间

2.2.2 多变量 logistic 回归分析(表 3): 血乳酸水平($P=0.015$)、是否存在凝血功能障碍($P=0.040$)及凝血功能障碍是否得到纠正($P=0.002$)是脓症患者预后的独立影响因素。

表 3 多变量 logistic 回归分析脓毒症预后的影响因素

项目	β 值	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
血乳酸	0.891	5.872	0.015	2.438	1.186 ~ 5.013
凝血功能					
无凝血功能障碍		11.180	0.040		
凝血功能障碍纠正	-0.192	0.063	0.801	0.825	0.185 ~ 3.676
凝血功能障碍未纠正	3.563	9.980	0.002	35.286	3.868 ~ 321.932

2.2.3 ROC 曲线分析(表 4; 图 1): 计算血乳酸、PCT、IL-8、IL-6、APTT、APACHE II 评分的 ROC 曲线下面积(AUC)、最佳阈值、敏感度、特异度及约登指数。结果显示,血乳酸、PCT、IL-8、IL-6 对脓毒症预后评估价值。

2.3 凝血功能对脓症患者预后的影响(表 5~6): 无凝血功能障碍组、凝血功能障碍纠正组病死率明显低于凝血功能障碍未纠正组。Kruskal-Wallis H 检验显示,无凝血功能障碍组血浆 IL-6、IL-8 水平明显低于凝血功能障碍纠正组及凝血功能障碍未

表 4 各指标对脓毒症预后的评估分析

项目	AUC	P 值	最佳 阈值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登 指数
血乳酸	0.767	0.001	2.15	73.3	65.3	0.386
PCT	0.698	0.014	9.39	66.7	73.9	0.406
IL-8	0.686	0.021	20.06	83.3	47.8	0.312
IL-6	0.681	0.025	45.44	66.7	73.9	0.406
APTT	0.620	0.139	44.55	63.3	69.6	0.329
APACHE II 评分	0.612	0.167	19.50	63.3	60.9	0.242

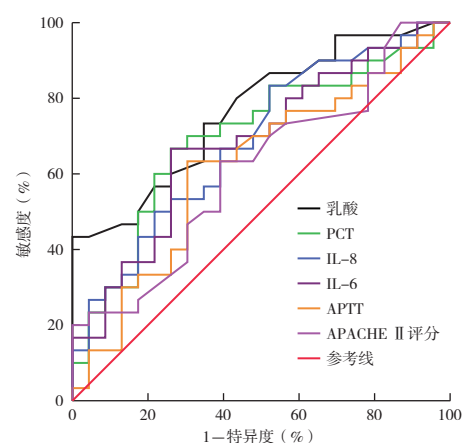


图 1 患者血乳酸、PCT、IL-8、IL-6、APTT 及 APACHE II 评分与预后分析的 ROC 曲线

纠正组(均 $P<0.05$),凝血功能障碍纠正组与凝血功能障碍未纠正组 IL-6、IL-8 水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。多变量 logistic 回归分析显示,IL-6、IL-8 与是否出现凝血功能障碍有关,是血乳酸、PCT、IL-6、IL-8 中凝血功能的独立影响因素。

表 6 多变量 logistic 回归分析影响脓毒症凝血功能的因素

项目	β 值	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
IL-8	0.061	7.643	0.006	1.063	1.018 ~ 1.109
IL-6	0.017	4.133	0.042	1.017	1.001 ~ 1.033

2.4 ROC 曲线分析乳酸、PCT、IL-6、IL-8 对凝血功能障碍的诊断价值(表 7; 图 2): ROC 曲线显示, PCT、IL-6、IL-8 对凝血功能障碍具有诊断价值。

表 5 脓症患者凝血功能及 IL-6、IL-8 水平和病死率比较

组别	例数 (例)	PT (s, $\bar{x} \pm s$)	INR	APTT (s, $\bar{x} \pm s$)	PTA (%, $\bar{x} \pm s$)	Fib (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)	D-二聚体 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	IL-6 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	IL-8 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	病死率 [% (例)]
无凝血功能障碍组	20	14.42	1.135	38.09 $\pm$ 7.72	82.20 $\pm$ 13.13	3.892 $\pm$ 1.433	204.0	2.993 $\pm$ 1.732	29.26	24.67	35.00 (7)
凝血功能障碍纠正组	13	18.76	1.420	58.05 $\pm$ 13.96	61.08 $\pm$ 14.34	4.092 $\pm$ 1.891	98.5	5.047 $\pm$ 3.704	67.98 ^a	27.23 ^a	30.76 (4)
凝血功能障碍未纠正组	20	28.13	1.850	58.9 $\pm$ 13.75	45.07 $\pm$ 22.8	5.029 $\pm$ 1.896	93.0	4.201 $\pm$ 2.656	128.00 ^b	60.14 ^b	95.00 (19)

注: 与无凝血功能障碍组比较, ^a $P<0.05$; 与凝血功能障碍纠正组比较, ^b $P<0.05$

表 7 血乳酸、PCT、IL-6、IL-8
对凝血功能障碍的评估分析

项目	AUC	P 值	最佳阈值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
血乳酸	0.550	0.545	3.35	33.3	90	0.233
PCT	0.666	0.045	97.36	69.7	70	0.397
IL-6	0.797	0.000	41.70	72.7	85	0.577
IL-8	0.882	0.000	34.20	78.8	85	0.638

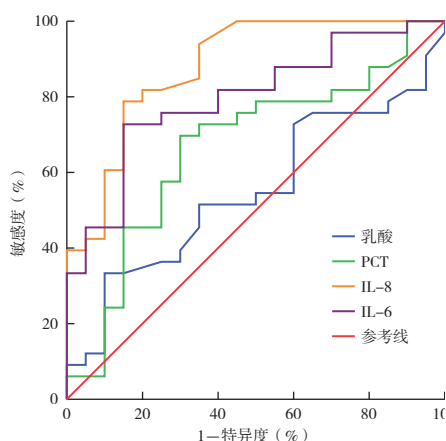


图 2 患者血乳酸、PCT、IL-8、IL-6
与凝血功能分析的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症病因复杂,病原菌广泛,具有明显的异质性,其早期诊断及治疗是 ICU 面临的难题,目前脓毒性休克患者的病死率仍为 30%~50%,且发病率每年仍在上升^[14-16]。本研究纳入脓毒症患者的 28 d 病死率为 56.6%。

动态血乳酸监测可反映脓症患者病情严重程度的变化,乳酸清除率也可作为脓毒性休克早期复苏是否充分的指标^[17-18],血乳酸水平及持续时间与患者预后明显相关^[19]。但血乳酸明显升高常发生在中重度脓症患者,对脓毒症早期干预的指导意义有限。乳酸是器官功能障碍的指标之一,在出现休克的患者,当血乳酸水平从 2 mmol/L 上升至 8 mmol/L 时,患者病死率从 10% 增加至 90%^[20]。此外,研究表明,在中重度脓症患者,血乳酸的代谢发生改变,当糖代谢水平超过线粒体氧化能力时,机体在没有组织灌注不足情况下进行无氧酵解;脓症患者儿茶酚胺的使用、丙酮酸脱氢酶障碍以及呼吸性碱中毒都可导致线粒体氧化障碍。此外,骨骼肌的降解也可导致血乳酸升高。在这些情况下,脓症患者可不存在组织灌注不足,而仍然会出现血乳酸的升高,但是通常只出现轻中度的血乳酸升高,血乳酸水平一般在 1~2 mmol/L^[21]。本研究结

果表明,血乳酸是脓症患者预后的独立影响因素,2.15 mmol/L 为脓毒症预后诊断分析的最佳阈值。

PCT 是炎症刺激诱导机体释放的多肽,尤其是细菌感染造成的炎症刺激^[22]。研究表明,PCT 可作为脓毒症早期的诊断指标,与脓毒症病情严重程度相关,并可指导抗菌药物的使用,提示感染控制情况^[23-24]。由于患者病情、临床设施及研究设计的差异,亦有大量研究表明 PCT 作为感染指标并不具有特异性,与脓症患者预后关系不明显^[25-26]。本研究通过多因素 logistic 回归分析显示,血清 PCT 浓度与脓症患者预后无明显相关性,这也可能是由于血乳酸及凝血功能障碍对脓毒症预后影响明显强于血清 PCT 所致。

炎症反应是脓毒症的重要中心环节,驱动患者的病理生理改变,炎症介质过度释放并进一步趋化炎性细胞的浸润,最终瀑布式级联放大造成全身性炎症反应,并对机体造成损害^[1,27]。脓症患者最终往往不是死于感染,而是死于感染促发的全身性炎症反应造成的机体损害。炎症介质损伤浸润部位组织细胞,造成局部组织功能障碍及器官功能障碍,全身组织缺血、缺氧,弥散性血管内凝血(DIC),感染性休克等,最终造成患者的死亡^[28]。本研究表明,脓症患者促炎因子 IL-6 及炎症趋化因子 IL-8 水平较健康对照组明显升高,并与患者预后相关,但多因素分析显示炎症反应的激活并不是患者预后的独立影响因素,说明除炎症反应之外,其他因素对患者的预后有更明显的影响。

凝血激活是脓毒症全身性系统炎症反应导致的重要病理生理变化之一。感染激活全身炎症反应导致大量炎症介质释放,研究表明炎症介质在脓毒症中具有明显的促凝效应,体外研究亦表明 IL-6、IL-8 具有明显的促凝效应^[3,29]。凝血功能异常是脓症患者严重并发症之一,凝血功能障碍包括简单的血小板计数(PLT)下降至 DIC,临床上 30%~50% 的脓症患者出现凝血功能障碍^[9,30]。凝血系统通常是由脂多糖(LPS)或病原菌的其他组成成分诱导单核细胞或内皮细胞释放的组织因子所激活。此外,抗凝物质如抗凝血酶、蛋白 C 等的合成不足也是脓症患者发生凝血功能障碍的原因^[3,30-31]。本研究显示,在入组的 53 例脓症患者中,33 例(62.26%)患者出现不同程度的凝血功能障碍,20 例(60.61%)患者凝血功能障碍未得以纠正。凝血功能障碍未纠正组 28 d 病死率为 95.00%,而凝血功能障碍纠正组及无凝血功能障碍组病死率

分别为 30.76% 及 35.00%。因此,早期监测凝血功能并及时纠正凝血功能障碍可有效改善脓毒症患者的预后。而炎症因子 IL-6 及炎症诱导因子 IL-8 可作为凝血功能障碍的早期预测因子及治疗靶点。

4 结 论

脓症患者病情异质性大,预后影响因素复杂,早期监测预后敏感因素并及时予以干预对脓症预后具有重要意义^[32]。本研究显示血乳酸、是否出现凝血功能障碍及凝血功能障碍是否纠正是脓症患者预后的独立影响因素。IL-6、IL-8 水平与是否出现凝血功能障碍密切相关,可能成为凝血功能早期检测指标。根据 ROC 曲线可以得出 IL-6、IL-8 最佳阈值,并依此预测脓症患者是否出现凝血障碍,从而早期密切观察凝血功能并予以及时干预。

本研究以脓症患者 ICU 住院期间是否出现凝血功能障碍及 28 d 预后研究观察目标,以患者入组第 1 天各项指标为监测指标,未对各项指标进行动态观察。此外,本研究的样本量较小,所统计的脓毒症病死率略高于文献报道水平,可能与患者的病情严重程度不同及样本量较小有关。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 501-505.
- [3] de Jonge E, Friederich PW, Vlasuk GP, et al. Activation of coagulation by administration of recombinant factor VIIa elicits interleukin 6 (IL-6) and IL-8 release in healthy human subjects [J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2003, 10(3): 495-497.
- [4] van der Poll T, Levi M. Crosstalk between inflammation and coagulation: the lessons of sepsis [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10(5): 632-638.
- [5] Esmon CT. Introduction: are natural anticoagulants candidates for modulating the inflammatory response to endotoxin? [J]. Blood, 2000, 95(4): 1113-1116.
- [6] 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.
- [7] 张伟,林兆奋,瞿金龙,等. 急诊感染患者凝血障碍与脓毒症严重程度的关系 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(2): 123-127.
- [8] 田虹,王洪霞. 老年脓症患者凝血功能紊乱及与预后的关系 [J]. 中国急救医学, 2014, 34(11): 966-969.
- [9] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis [J]. Nature, 2002, 420(6917): 885-891.
- [10] 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.
- [11] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985, 13(10): 818-829.
- [12] LeGall JR, Loirat P, Alperovitch A. APACHE II—a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1986, 14(8): 754-755.
- [13] 谢铎文,潘景业. 急性生理学及慢性健康状况评分系统: 1978-2010 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(6): 378-381.
- [14] Ishikura H, Nishida T, Murai A, et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study [J]. Crit Care, 2014, 18(1): R19.
- [15] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348(16): 1546-1554.
- [16] 商娜. 脓毒症流行病学研究 [J]. 中国急救医学, 2013, 33(1): 8-12.
- [17] Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2010, 303(8): 739-746.
- [18] 刁孟元,王涛,崔云亮,等. 入院动脉血乳酸联合剩余碱检测对脓症患者预后评估的回顾性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 211-214.
- [19] 王妍,顾勤,唐健,等. 重症脓症患者高乳酸血症时间对预后的评价作用 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(3): 425-426.
- [20] Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock) [J]. Circulation, 1970, 41(6): 989-1001.
- [21] Kirschenbaum LA, Astiz ME, Rackow EC. Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis [J]. Lancet, 1998, 352(9132): 921-922.
- [22] Afshari A, Harbarth S. Procalcitonin as diagnostic biomarker of sepsis [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5): 382-384.
- [23] Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis [J]. Crit Care Med, 1998, 26(6): 1001-1006.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Monneret G. Dear PCT, you are not a specific marker of bacterial infection [J]. Intensive Care Med, 2002, 28(3): 377-378.
- [27] Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, et al. Sepsis definitions: time for change [J]. Lancet, 2013, 381(9868): 774-775.
- [28] Remick DG. Pathophysiology of sepsis [J]. Am J Pathol, 2007, 170(5): 1435-1444.
- [29] Ogura H, Gando S, Iba T, et al. SIRS-associated coagulopathy and organ dysfunction in critically ill patients with thrombocytopenia [J]. Shock, 2007, 28(4): 411-417.
- [30] Amaral AI, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(6): 1032-1040.
- [31] ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis [J]. Crit Care Med, 2000, 28(9 Suppl): S9-11.
- [32] Rivers EP, Jaehne AK, Nguyen HB, et al. Early biomarker activity in severe sepsis and septic shock and a contemporary review of immunotherapy trials: not a time to give up, but to give it earlier [J]. Shock, 2013, 39(2): 127-137.

(收稿日期: 2014-12-16)

(本文编辑: 李银平)