·综 述·

# 脓毒症早期诊断标志物的回顾及研究进展

刘思杰[1],马迎民[2*]
([1]首都医科大学附属第三临床医学院,北京 100043;[2]首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科,北京 100043)

【摘 要】 脓毒症是指感染引起宿主反应失控,从而导致危及生命的器官功能障碍。此种器官功能障碍早期可能是隐匿的。尽管当今生物技术和医学监护手段飞速发展,但脓毒症的早期诊断仍十分困难,死亡率仍居高不下。早期诊断对于脓毒症的意义非凡,本文旨在回顾与总结脓毒症早期诊断标志物的进展,期望对脓毒症的临床和科研工作有所启示。

【关键词】 脓毒症;标志物;诊断
【中图分类号】 R631 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.168

# Early diagnostic markers for sepsis: review and prospect

LIU Si-Jie[1], MA Ying-Min[2*]
([1]Third Clinical Medical College, Capital Medical University, Beijing 100043, China; [2]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China)

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening condition caused by dysregulated host response to infection. The early organ dysfunction may be not easy to find. Though biotechnology and medical surveillance means have developed rapidly, early diagnosis of sepsis is still very difficult, and its mortality is very high. So, early diagnosis is of great significance for sepsis. In this article, we reviewed and summarized the current advances in the early diagnostic markers for sepsis, and hoped to have some implications for its clinical and scientific researches.

【Key words】 sepsis; markers; diagnosis
*This work was supported by the National Natural Science Foundation of China* (81570070).
*Corresponding author: MA Ying-Min, E-mail: ma.yingmin@163.com*

脓毒症(sepsis)是指感染引起宿主反应失控,从而导致危及生命的器官功能障碍[1]。美国住院患者每年大约2‰发生脓毒症或感染性休克,其中约50%发生在重症监护室,同时这一数字以每年1.5%~8.0%的速度递增[2]。我国每年也有数百万脓毒症患者[3]。国内学者曾对418例重度成人烧伤病例做了回顾性分析,其中并发脓毒症148例,发病率为35.41%[4]。全球脓毒症联盟公布的数据显示,因脓毒症死亡的人数超过了前列腺癌、乳腺癌和获得性免疫缺陷综合征致死人数的总和,其中因脓毒症死亡的人数约占美国总死亡人数的1.5%[5],位居美国死亡病因前10位,而国内缺乏相关数据。脓毒症严重威胁着人类健康及生命安全。因此,提高对脓毒症的早期认识、正确面对脓毒症所带来的巨大挑战,对改善脓毒症预后意义重大。

目前研究证明>170种标志物对于脓毒症的诊断存在一定的意义,但单独或唯一的诊断指标确诊脓毒症属未知。因此,当前迫切需要寻找新的或有效的标志物用于脓毒症的早期诊断。我们就近几年临床应用较多、研究较热门的诊断或预测脓毒症的标志物作一综述。

## 1 目前临床上常见的炎症指标

脓毒症的本质普遍被大家认为是宿主的炎症反应,炎症因子被激活及大量释放是引起脓毒症的重要因素,所以炎症指标的高低可能对脓毒症预测有着一定作用。目前临床上常见的炎症指标如降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive

收稿日期:2016-03-31;修回日期:2016-07-19
基金项目:国家自然科学基金(81570070)
通信作者:马迎民,E-mail:ma.yingmin@163.com

protein,CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)、白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)、IL-8等都对体内的炎性反应程度有着提示作用[6,7]。

### 1.1 降钙素原

Adib等[8]认为PCT可作为败血症的相关诊断指标,并指出血清PCT浓度与细菌感染程度密切相关,所以在2001年国际脓毒症会议中正式将PCT纳入脓毒症诊断的指标中,并沿用至今。近年来PCT浓度梯度的提示作用仍是研究热点。2012年刘慧琳等[9]发现当PCT浓度达1.000 μg/L时,其诊断脓毒症的敏感度为80.3%,特异度为72.2%,所以研究者认为血清PCT对脓毒症患者早期诊断具有较好的敏感度和特异度,当体内PCT升高明显时,需高度警惕脓毒症的存在。2013年Rajkumari等[10]发现脓毒症患者在发病4 h即可检测到PCT升高,6 h急剧上升,并在24 h达到最高水平,故认为PCT是早期预测脓毒症及治疗监测的有效指标。目前临床上通过有效监测PCT水平早期诊断细菌感染,并通过监测PCT水平及时调整抗生素的使用,既降低治疗费用,又提高治疗效率。

### 1.2 C-反应蛋白

CRP是指机体在受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质。临床上尚未有研究明确表示该指标与脓毒症之间的正相关性,其敏感度及特异度均不及PCT。但超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)是临床实验室采用超敏感技术能准确检测的低浓度CRP,目前hs-CRP主要应用于新生儿脓毒症的检测,在成人中应用极少[11]。尽管CRP对脓毒症的早期诊疗起到提示作用,但需联合其他指标共同诊断脓毒症[12,13]。

### 1.3 白细胞介素

2012年Scicluna等[14]通过酶联免疫法发现IL-27的表达水平可能与脓毒症的发生存在正相关联系,研究者认为它是一个更可靠的早期预测指标,但在儿童脓毒症中其特异性高于成人[15],对于儿童脓毒症的早期诊断可能是个福音。此外多项研究发现IL-33在哮喘、寄生虫病、炎症性肠病、流感病毒性肺炎及关节炎等疾病发中发挥重要作用,2011年Le Goffic等[16]通过动物实验认为,IL-33在脓毒症早期的发生发展过程中可能起到重要作用。

## 2 脂联素

脂联素是一种由脂肪细胞分泌的内源性生物活性多肽或蛋白质,大量存在于血液系统中,可抑制TNF的生成与释放,具有抗炎作用,其浓度水平与炎症因子分泌水平呈负相关。2014年Welters等[17]通过测定血清中脂联素含量并与危重病患者病情进展情况进行对比,发现可将脂联素含量用于脓毒症的预测,有助于尽早对患者病情作出准确诊断。2015年Xiao等[18]研究表明α-1酸性糖蛋白可作为早期辅助诊断脓毒症及动态监测其进展情况的最新指标,研究者认为该指标在评估脓毒症病情严重程度方面有着一定优势,但在早期诊断脓毒症方面尚缺乏大量临床资料证实。此外,2015年Surani等[19]提出血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A,SAA)、结合珠蛋白(haptoglobin,Hp)、甲状腺激素运载蛋白(transthyretin,TTR)、髓样相关蛋白(myeloid-related proteins,MRP)8/14也是有效的早期脓毒症的预测指标,但均在进一步研究中。

## 3 白细胞分化簇抗原及可溶性髓样细胞触发受体-1

白细胞分化簇抗原64(cluster of differentiation-64,CD64)分布在抗原递呈细胞的表面,当细胞受到外界刺激时,细胞表面CD64表达程度上升,特别是中性粒细胞。2011年Hsu等[20]研究发现,CD64对感染性疾病的诊断率高达89.9%,可作为脓毒症早期预测的一个有效指标。中性粒细胞的CD64、CD14在脓毒症中的表达水平高于对照组,研究者认为上述指标可能对于脓毒症及感染的诊断有着提示作用[21]。可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1,sTREM-1)是近年来新发现的与炎症相关的免疫球蛋白超家族一员,选择性地表达于中性粒细胞等表面,受细菌、真菌感染刺激可上调表达,可通过酶联免疫法检测。Bouchon等[22]早在2001年就首次报道了sTREM-1作为介导脓毒性休克的关键介质触发并扩大了炎性反应。Kusanovic等[23]和Singer[24]研究证实,在脓毒症患者的体液中,如尿液及血液,sTREM-1浓度会升高。

## 4 前肾上腺髓质素

Christ-Crain等[25]在2005年的研究结果中提出前肾上腺髓质素(proadrenal medulla, pro-ADM)的水平在脓毒症患者中显著升高,且与病情严重程度呈显著正相关。2015年李燕等[26]也证实了上述结果。pro-ADM性质稳定,检测快捷,因此,研究者认为pro-ADM可能在脓毒症早期诊断、病情严重程度及预后评估等方面具有良好的应用前景。

## 5 微小核糖核酸

微小核糖核酸(microRNA,miRNA)已被发现在很多疾病的发生发展过程中起着关键性作用。外界环境主要通过抑制 miRNA 的翻译或降解来调控基因表达,影响多种细胞活动。Mitchell 等[27]和 Haider等[28]通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)证明,血清或血浆 miRNA 水平稳定性和重复性好。2010 年 Hu 等[29]发现血清 miRNA 的特异性表达图谱可作为早期脓毒症与其他疾病间的鉴别指标。Wang 等[30-32]证实 miRNA15a、miRNA16、miRNA133a、miRNA146a 和 miRNA223 等基因在脓毒症与非脓毒症患者中存在差异。

## 6 器官功能障碍指标

最新的脓毒症定义更加强调感染失控时机体的器官功能障碍,所以脓毒症诊断要点应以器官功能障碍为核心内容,在此基础上再考虑其他早期诊断指标。目前临床上与全身感染相关的器官功能障碍常见指标是序贯器官功能衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment Scores,SOFA),但该评分大多集中应用在 ICU,对普通病房较陌生,所以,最新脓毒症指南在早期的 21 条诊断指标中筛选出了 3 个预测脓毒症不良预后最有效的指标,分别是呼吸频率≥22 次/min,格拉斯哥昏迷评分≤13 分,收缩压≤100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),这 3 个指标被称为快速序贯器官功能衰竭评分(Quick Sequential Organ Failure Assessment Scores,QSOFA)[1],在脓毒症的早期诊断、预后判断中至关重要。

目前临床上早期预测脓毒症的指标大多从炎症角度出发,这是因为大家普遍认为脓毒症的基础是炎症反应。但是随着对感染导致的病理生理等研究的深入,我们发现,对于脓毒症而言,器官功能衰竭更为重要,所以未来脓毒症的研究重点会侧重于器官功能障碍方面。

## 7 结 语

脓毒症的进展反映机体内一系列病理生理改变及临床病情严重程度变化的动态过程。快速诊断、及时治疗脓毒症已得到临床的公认。目前尽管有多个诊断标志物,但尚无特别理想的、单一的指标准确应用于脓毒症的早期诊断。多数炎症反应指标只能起到预测作用,但并非是确诊标准。近年来脓毒症早期诊断标志物的研究多集中在脂联素、前肾上腺髓质素等蛋白及基因方面,其中基因凭借较好的稳定性、准确性成为研究的热点,但上述研究都应考虑器官功能衰竭的情况。相信随着研究的不断深入,越来越多的标志物会被发现,为脓毒症的早期诊断和治疗带来新的希望。

**【参考文献】**


[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 15(8): 801-810.

[2] Mary FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis[J]. Virulence, 2014, 5(1): 4-11.

[3] Sun ZZ, Deng XM, Zhu KM. The effectiveness of platelet activation neutrophil bacterial trapping function in sepsis development[J]. Int J Anesthesiol Resusc, 2011, 32(5): 574-576, 583.[孙振朕, 邓小明, 朱科明. 血小板激活中性粒细胞的细菌诱捕功能在脓毒症发生发展中的作用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2011, 32(5): 574-576, 583.]

[4] He ML. Non conditional logistic regression analysis on the risk factors of severe burn complicated with sepsis in adult[D]. 2013, Guangzhou: Jinan University.[何梦龙. 成人严重烧伤并发脓毒症危险因素的非条件 Logistic 回归分析[D]. 2013, 广州: 暨南大学.]

[5] Heron M. Deaths: leading causes for 2012[J]. Natl Vital Stat Rep, 2015, 63(9): 1-117.

[6] Jiang L, Feng B, Gao D, *et al*. Plasma concentrations of copeptin, C-reactive protein and procalcitonin are positively correlated with APACHE Ⅱ scores in patients with sepsis[J]. J Int Med Res, 2015, 43(2): 188-195.

[7] Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis[J]. Virulence, 2014, 5(1): 154-160.

[8] Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, *et al*. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis[J]. Iran J Basic Med Sci, 2012, 15(2): 777-782.

[9] Liu HL, Liu GH, Ma QB. Value of procalcitonin in the early diagnosis of sepsis in department of emergency[J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24(5): 298-301.[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]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(5): 298-301.]

[10] Rajkumari N, Mathur P, Sharma S, *et al*. Procalcitonin as a predictor of sepsis and outcome in severe trauma patients: a prospective study[J]. J Lab Physicians, 2013, 5(2): 100-108.

[11] Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, *et al*. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2012, 4(1): e2012028.

[12] Yao Y, Tu Y, Lu Q, *et al*. Values of C-reactive protein, percentage of neutrophils and mean platelet volume in early diagnosis of neonatal sepsis[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2015, 7(5): 425-429.[姚 瑶, 屠 妍, 芦 起. 新生儿败血症早期实验室诊断指标的价值评价[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 7(5): 425-429.]

[13] Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, *et al*. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis[J]? Ren Fail, 2015, 37(2): 225-229.

[14] Scicluna BP, van der Poll T. Interleukin-27: a potential new sepsis biomarker exposed through genome-wide transcriptional profiling[J]. Crit Care, 2012, 16(6): 188-189.

[15] Wong HR, Liu KD, Kangelaris KN, *et al*. Performance of interleukin-27 as a sepsis diagnostic biomarker in critically ill adults[J]. Crit Care, 2014, 29(5): 718-722.

[16] Le Goffic R, Arshad MI, Rauch M, *et al*. Infection with influenza virus induces IL-33 in murine lungs[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(6): 1125-1132.

[17] Welters ID, Bing C, Ding C, *et al*. Circulating anti-inflammatory adipokines High Molecular Weight Adiponectin and Zinc-α2-glycoprotein (ZAG) are inhibited in early sepsis, but increase with clinical recovery: a pilot study[J]. BMC Anesthesiol, 2014, 14: 124-134.

[18] Xiao K, Su L, Yan P, *et al*. α-1-Acid glycoprotein as a biomarker for the early diagnosis and monitoring the prognosis of sepsis[J]. Crit Care, 2015, 30(4): 744-751.

[19] Surani S, Varon J. Biomarkers in the early diagnosis of sepsis: the quest continues[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(11): 1671.

[20] Hsu KH, Chan MC, Wang JM, *et al*. Comparison of Fc γ receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients[J]. Respirology, 2011, 16(1): 152-160.

[21] Cakır Madenci Ö, Yakupoğlu S, Benzonana N, *et al*. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis[J]. Burns, 2014, 40(4): 664-669.

[22] Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, *et al*. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock[J]. Nature, 2001, 410(6832): 1103-1107.

[23] Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, *et al*. Amniotic fluid sTREM-1 in normal pregnancy, spontaneous parturition at term and preterm and intra-amniotic infection/inflammation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(1): 34-47.

[24] Singer M. Biomarkers in sepsis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2013, 19(3): 305-309.

[25] Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, *et al*. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study[J]. Crit Care, 2005, 9(6): 816-824.

[26] Li Y, Lu CL, Liu H, *et al*. The value of pro-adrenomedullin in early diagnosis of sepsis[J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27(9): 739-742.[李 燕, 卢彩兰, 刘 鸿. 前肾上腺髓质素在脓毒症早期诊断中的价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(9): 739-742.]

[27] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, *et al*. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(30): 10513-10518.

[28] Haider BA, Baras AS, McCall MN, *et al*. A critical evaluation of microRNA biomarkers in non-neoplastic disease[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89565.

[29] Hu Z, Chen X, Zhao Y, *et al*. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10): 1721-1726.

[30] Wang X, Wang X, Liu X, *et al*. miR-15a/16 are upregulated in the serum of neonatal sepsis patients and inhibit the LPS-induced inflammatory pathway[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5683-5690.

[31] Tacke F, Roderburg C, Benz F, *et al*. Levels of circulating miR-133a are elevated in sepsis and predict mortality in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2014, 42(5): 1096-1104.

[32] Wang JF, Yu ML, Yu G, *et al*. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(1): 184-188.

(编辑: 周宇红)