·述 评·

生物学标志物对下呼吸道感染诊治的临床价值

解立新
(解放军总医院呼吸内科,北京 100853)

【摘 要】 呼吸道感染是危害人类生命健康的常见疾病,具有较高的发病率和死亡率,给患者和社会带来巨大负担。目前诊治仍主要依靠临床指标,缺乏客观特异的实验室指标。呼吸道感染的早期诊断和预后评估对医疗资源合理分配至关重要。本文主要介绍了常用生物学标志物在下呼吸道感染诊治的临床应用价值及展望。

【关键词】 生物学标志物;呼吸道感染;诊治
【中图分类号】 R563 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.03.037

Clinical value of biomarkers for management of respiratory infections

XIE Li-Xin
Department of Respiratory Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Respiratory tract infection, as a common disease with high morbidity and mortality, has endangered human life and health, and exerted a big burden on families and the whole society. Because of lacking specific laboratory indicators, its diagnosis and treatment mainly relies on clinical symptom. Early diagnosis and prognosis evaluation is important for rational allocation of medical resources. This article mainly introduced clinical values and prospects of biological markers in helping management of lower respiratory tract infection.

【Key words】 biomarkers; respiratory infections; management
Corresponding author: *XIE Li-Xin*, *E-mail*: *xielx301@126.com*

呼吸道感染是危害人类生命健康的常见疾病,已成为感染性疾病死亡的首要原因(在全部死因中为第三最常见死因),每年直接或间接导致近3500万人死亡[1]。在患者无潜在基础疾病情况下,其诊断并不困难,然而在老年患者中,意识混乱可能是其唯一的症状,从而导致诊断的延迟。由感染引起的全身炎症反应综合征是脓毒症最根本的病理生理学机制,脓毒症早期的病理生理改变为功能性且可逆的改变。临床上病原学诊断往往滞后,早期以经验型治疗为主。因此,积极寻找能够早期鉴别诊断、预后评估和治疗监测的临床生物标志物,从而提高治疗效果、降低疾病死亡率,已成为临床研究重点。

1 生物标志物

生物标志物一般是指可供客观测定和评价的普通生理、病理、或治疗过程中的某种特征性的生化指标,其水平可以反映机体当前所处的生物学进程。理想的生物标志物应具有可区分感染与非感染、鉴别细菌/真菌/病毒感染、动态评价疾病严重程度和预后以及监测治疗效果等特点。目前临床应用和研究最广泛的是降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等,这些指标为下呼吸道感染患者的及时诊断和治疗起到了积极作用。

2 生物标志物临床应用现状

2.1 PCT

PCT在细菌感染引起的全身性炎症反应早期(2~3 h)即可升高,感染后12~24 h达到高峰,PCT浓度和感染严重程度呈正相关,感染消失后恢复正常,因此在严重细菌感染早期诊断、判断病情严重程度、预后、抗感染疗效判定、指导抗菌药物应用等方面具有较大的临床价值[2]。2008年美国危重病医学会/感染疾病协会提出将PCT作为鉴别细菌感染和其他炎症反应状态的诊断标志物[3]。根据《降钙素原PCT急诊临床应用的专家共识》,我们认为:脓毒症患者的PCT水平明显高于非脓毒症患者,且PCT升高对细菌感染导致的脓毒症特异性很高,可

收稿日期:2017-01-09
通信作者:解立新, E-mail: xielx301@126.com

作为诊断脓毒症和鉴别严重细菌感染的生物标志物。针对不同水平 PCT,其代表临床意义及处置建议如下:PCT < 0.1 ng/ml,基本排除细菌感染可能,强烈建议不使用抗生素;PCT 0.1 ~ 0.25 ng/ml,细菌感染的可能性不大,不建议使用抗生素;PCT 0.25 ~ 0.5 ng/ml,可能存在需要治疗的细菌感染,建议使用抗生素;PCT > 0.5 ng/ml, 很可能存在需要治疗的细菌感染, 强烈建议使用抗生素。PCT 也能反映患者脓毒症的严重程度,且动态监测有助于对患者预后的判断。PCT 的降低程度和存活率升高有关,PCT 水平持续增高或居高不下均预示结果不良。有研究报道当 PCT 仍继续增高或不下降时,对病死率阳性预测值达 50%[4,5]。PCT 与脓毒症的病情严重程度相关,动态监测 PCT 水平的变化趋势可以判断病情进展情况, PCT 持续升高提示感染加重或治疗失败。目前 PCT 诊断脓毒症的界值水平为 > 0.5 ng/ml。当 PCT < 0.05 ng/ml 时,患者患高风险细菌性感染的可能性非常小,PCT 浓度从 0.5 ng/ml上升至 > 2 ng/ml 时,严重细菌感染或脓毒症的发生率增高,如果 PCT 值 > 2 ng/ml、甚至 > 10 ng/ml 时,脓毒症、严重脓毒症或者脓毒症休克的可能性非常大(超过 90%)[6],高水平 PCT 表明全身炎症反应非常严重,死亡风险很高,强烈建议立即应用抗生素及针对性治疗[7]。

2.2 CRP

CRP 是急性时相反应蛋白之一,在感染发生后 6 ~ 8 h 开始升高,24 ~ 48 h 达到高峰,升高幅度与感染的程度呈正相关。病毒感染时,CRP 不增高(除了一些严重侵袭导致组织损伤的病毒,如腺病毒、疱疹病毒等),故 CRP 可早期鉴别细菌感染与病毒感染[8]。CRP 在鉴别感染与非感染方面敏感度较高,但是特异度并不强[9]。使用 8 mg/dl 作为截断点,其敏感度波动于 67.6% ~ 93.4%,特异度波动于 61.3% ~ 86.3%。当患者在 CRP 增高的同时伴有体温 > 38.2℃,CRP 的特异度将会升高到接近 100%,因此,对于体温较高的患者可以考虑 CRP 对感染诊断的价值[10]。另外,CRP 的变化趋势要比单纯一个时间点测定的数据更能反映是否有感染的发生。血清 CRP 水平动态变化的过程,在一定程度上可以用来预测感染性疾病的预后和复发,并可用来评估抗菌治疗的反应[11]。英国胸科协会指南推荐,监测 CRP 是评价社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)治疗成败的一个有用指标[12]。CRP≤100 mg/L 具有与 CURB-65 和 PSI 评分类似的阴性预测效果,提示无需有创呼吸支持和(或)应用血管活性药物。因此,低 CRP 水平的 CAP 患者进行门诊治疗是比较安全的。抗菌治疗过程中,动态监测 CRP 变化可辅助判断疗效,CRP 下降至正常可作为停药指标之一,但 CRP 并不是有效的病死率预测指标[13,14]。

2.3 PCT 与 CRP 比较

CRP 作为一种急性反应蛋白,多种因素均可引起其升高,包括风湿病、心血管疾病等,所以,其辅助诊断作用有限。临床仍需要更敏感、更特异的标志物来提高对重症感染和败血症的诊治。PCT 作为新的感染标志物,受非感染因素影响较少,对细菌感染的诊断价值明显高于白细胞计数及 CRP,是一项灵敏度好、特异度高、具有鉴别诊断意义的新指标。PCT 对局部或全身细菌感染在临床指导及病情评估上比 CRP 更具意义,对于严重全身性感染和感染性休克患者,依据 PCT 指导抗生素,可以使抗生素的暴露率降低约 50%[15]。因为机体炎症反应非常复杂,目前临床上 PCT 主要用于重症细菌感染的诊断、协助评估感染严重程度、判断疾病预后、作为抗菌药物治疗的启动或停用指征等[16]。

3 未来研究方向

近年来,随着基因组学、蛋白组学、代谢组学及高通量测序技术的迅猛发展,已经初步发现可对重症感染患者的早期诊断、病情严重程度和预后评价等方面具有重要价值的新的生物学标志物。本课题组前期研究就发现了血可溶性髓系细胞触发受体 - 1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)[17]、可溶性清道夫受体 CD163 (sCD163)[18]、miR-15a/16[19]、miR-574-5p[20]、miR-483-5p[21]及 α - 1 酸性糖蛋白[22]等具有临床应用价值的新型生物学标志物。初步临床研究发现,与 CRP、PCT 等现有常用的生物学标志物比较,sTREM-1 联合临床肺部感染评分对早期鉴别呼吸机相关性肺炎及评估疾病严重程度有显著优势,miR-574-5p 和 sCD163 在对重症感染患者的预后进行动态评价方面亦具有显著优势[23]。我们还发现,尿 sTREM-1 可早期预警(提前 48 h)脓毒症继发急性肾损伤,效果优于临床常用的血肌酐、尿素氮及内生肌酐清除率[24]。这些为进一步研究感染发生发展的相关机制及寻找新的治疗靶点建立了良好的研究基础。

4 总结与展望

临床医师应致力于寻找能进行早期诊断、指导临床治疗并评估患者预后的一种或一组生物标志

物。大约有178种不同的感染相关生物标志物用于全身性感染诊治的研究[25],包括临床常用的CRP、PCT等。但是,目前没有一个生物标志物能充分满足早期诊断及病情评估等临床需要。动态监测PCT水平有助于疾病早期诊断、指导抗生素治疗、评估病情进展程度、判断预后结果,其临床意义已经得到了广泛的认可。其他的生物标志物如CRP也被应用于临床。机体发生全身性感染后,生物标志物的改变要早于临床症状和体征,有可能在全身性感染早期诊断上起着重要的作用。因此,临床医师有必要充分认识生物标志物在感染诊治中的作用,以期更好地用于临床。

【参考文献】

[1] Viasus D, Garcia-Vidal C, Carratala J. Advances in antibiotic therapy for community-acquired pneumonia[J]. Curr opin pulm med, 2013, 19(3): 209-215. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32835f1c0b.

[2] Dymicka-Piekarska V, Wasiluk A. Procalcitonin (PCT), contemporary indicator of infection and inflammation[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2015, 69: 723-728. DOI: 10.5604/17322693.1158796.

[3] O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, *et al*. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America[J]. Crit Care Med, 2008, 36(4): 1330-1349. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318169eda9.

[4] Cabral L, Afreixo V, Almeida L, *et al*. The use of procalcitonin (PCT) for diagnosis of sepsis in burn patients: a meta-analysis[J]. PloS one, 2016, 11(12): e0168475. DOI: 10.1371/journal.pone.0168475. eCollection 2016.

[5] Assink-de Jong E, de Lange DW, van Oers JA, *et al*. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients — calculated sample size: 1816 patients[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 178. DOI: 10.1186/1471-2334-13-178.

[6] Andriolo BN, Andriolo RB, Salomao R, *et al*. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1: CD010959. DOI: 10.1002/14651858.CD010959.pub2.

[7] Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, *et al*. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the Multicenter Procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) Study[J]. Crit Care Med, 2017. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002321. [Epub ahead of print].

[8] Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A, *et al*. Diagnostic value of IL-6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants[J]. Acta Med Iran, 2015, 53(7): 408-411.

[9] Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A, *et al*. C-reactive protein (CRP) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection[J]. Eur J Iintern Med, 2017, 37: 7-12. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.08.026.

[10] Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(2): 241-251. DOI: 10.1016/j.ccc.2010.12.010.

[11] Huddy JR, Ni MZ, Barlow J, *et al*. Point-of-care C reactive protein for the diagnosis of lower respiratory tract infection in NHS primary care: a qualitative study of barriers and facilitators to adoption[J]. BMJ open 2016, 6(3): e009959. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009959.

[12] Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, *et al*. Circulating cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia[J]. Clin Biochem, 2004, 37(3): 204-209.

[13] Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, *et al*. Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of postoperative sepsis: complemental to C-reactive protein or redundant[J]? PloS one, 2011, 6(8): e23615. DOI: 10.1371/journal.pone.0023615.

[14] Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, *et al*. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis[J]. J Crit Care, 2011, 26(1): 54-64. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.04.011.

[15] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, *et al*. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 375(9713): 463-474. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1.

[16] Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, *et al*. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial[J]. Crit Care, 2009, 13(3): R83. DOI: 10.1186/cc7903.

[17] Zhang J, She D, Feng D, *et al*. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 53. DOI: 10.1186/1471-2334-11-53.

[18] Feng L, Zhou X, Su LX, *et al*. Clinical significance of soluble hemoglobin scavenger receptor CD163 (sCD163) in sepsis, a prospective study[J]. PloS one, 2012, 7(7): e38400. DOI: 10.1371/journal.pone.0038400.

[19] Cao Y, Zhang D, Moon HG, *et al*. MiR-15a/16 regulates apoptosis of lung epithelial cells after oxidative stress[J]. Mol Med, 2016, 22. DOI: 10.2119/molmed.2015.00136. [Epub ahead of print].

[20] Wang H, Meng K, Chen W, *et al*. Serum miR-574-5p: a prognostic predictor of sepsis patients[J]. Shock, 2012, 37(3): 263-267. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318241baf8.

[21] Wang HJ, Zhang PJ, Chen WJ, *et al*. Characterization and Identification of novel serum microRNAs in sepsis patients with different outcomes[J]. Shock, 2013, 39(6): 480-487. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182940cb8.

[22] Xiao K SL, Yan P, *et al*. α-1-Acid glycoprotein as a biomarker for the early diagnosis and monitoring the prognosis of sepsis[J]. J Crit Care, 2015, 30(4): 744-751. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.04.007.

[23] Su LX, Meng K, Zhang X, *et al*. Diagnosing ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with sepsis[J]. Am J Crit Care, 2012, 21(6): e110-119. DOI: 10.4037/ajcc2012732.

[24] Su LX, Feng L, Zhang J, *et al*. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study[J]. Crit Care, 2011, 15(5): R250. DOI: 10.1186/cc10508.

[25] Marshall JC, Reinhart K, International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis[J]. Crit Care Med, 2009, 37(7): 2290-2298. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a02afc.

(编辑:王雪萍)