

Progress in the Research of Biomarkers of Sepsis

Tengfei Wang Liwei Hua*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Sepsis is a common disease in intensive care medicine. Due to its high mortality, high morbidity and high economic burden. The gold standard for clinical diagnosis of sepsis is still lacking, and no ideal biomarker can diagnose sepsis clinically. An ideal biomarker should be effective, inexpensive, widely available and outcomes are rapidly available, with early monitoring of sepsis patient biomarkers and dynamic changes, implementation of the intervention, can improve clinical outcomes. Paper mainly from procalcitonin, interleukin-6, C reactive protein, heparin binding protein infection related biomarkers and lactic acid, afterload related heart work, central venous-arterial carbon dioxide, the biological markers, and a brief overview of several potential new biological markers, for clinical reference.

Keywords

sepsis; biomarkers; diagnosis; prognosis

脓毒症生物标志物研究进展

王腾飞 滑立伟*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

脓毒症是重症医学的常见病, 由于其死亡率高、发病率高及经济负担大等特点, 同时也是危重症之一。目前脓毒症的临床诊断仍缺乏金标准, 临床上尚未有一个理想的生物标志物可以诊断脓毒症。一个理想的生物标志物应该是有效的、廉价的、可广泛获得的和结果是快速可用的, 通过早期监测脓毒症患者的生物标志物及动态改变, 实施干预, 可以改善临床结局。论文主要从降钙素原、白介素-6、C反应蛋白、肝素结合蛋白等感染相关的生物标志物及乳酸、后负荷相关心脏做功、中心静脉-动脉二氧化碳分压差等器官功能障碍的生物学标志物两方面进行主要综述, 并且简要概述了几种潜在的新型的生物学标志物, 供临床参考。

关键词

脓毒症; 生物标志物; 诊断; 预后

1 引言

脓毒症被定义为由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 顺序器官衰竭评估 (SOFA) 评分可用于评估器官功能障碍, 脓毒症的器官功能障碍须满足 SOFA 总分 ≥ 2 分。根据国外一项对医院和 ICU 治疗脓毒症的死亡率的系统评估和荟萃分析, ICU 治疗脓毒病的年估计发病率为 58 例 [42, 81]/100000 例, 其中 41.9% [95%CI 36.2, 47.7] 在出院前死亡^[1]。而一篇关于中国脓毒症流行病学的文献中国危重症临床研究协作组在 2009 年 7 月至 9 月间对辖区内 22 个 ICU 进行了前瞻性队列研究。ICU 住院治疗中超过

24h 以上的 1297 名成人患者中, 诊断严重脓毒症或感染性休克者有 484 例 (37.3%), 严重脓毒症患者住院病死率为 33.5%^[2]。严重脓毒症的发病率报告与欧洲数据接近。

2 与感染相关的生物标志物

降钙素原 (PCT) 是 PCT 是迄今研究最广泛的生物标志物之一, 它是降钙素的前肽物质, 由甲状腺 C 细胞产生, 在正常生理情况下, 血清 PCT 值为 $< 0.1\text{ng/mL}$, 极少被释放入血液。然而, 在全身感染过程中, PCT 通过两种替代机制产生, 一种是由脂多糖 (LPS) 或其他微生物的代谢产物诱导的直接产生方式, 另一种是以 IL-6、肿瘤坏死因子- α 等多种炎症介质诱导的间接产生方式。这两种方式从各个组织和多种细胞中产生大量 PCT, 释放到血液中。在感染后 0、1 和 2 小时, 血清中几乎检测不到 PCT 浓度, 4h 后可以检测到, 6h 后达到峰值, 半衰期接近 24h, 最高浓度可达 1000ng/mL。数据表明 PCT 水平很少在病毒感染时升高, 提示 PCT 可能有助于鉴别细菌和病毒感染。细菌性感染的脓症患者

【作者简介】王腾飞 (1999-), 男, 中国河南焦作人, 硕士, 医师, 从事脓毒症研究。

【通讯作者】滑立伟 (1966-), 男, 中国河北保定人, 硕士, 主任医师, 从事脓毒症、重症肺炎、血流动力学监测研究。

的 PCT 水平明显高于非脓毒症患者，此外，对于停用抗生素，降钙素原也有一定的指导作用。并且证明随着脓毒症的消退以及抗生素治疗，血清 PCT 水平降低^[3]。如果治疗得当，PCT 水平每天下降约 50%。此外，一项脓毒症患者的前瞻性观察研究时，发现基线至第 4 天和 28 天 PCT 水平不能下降 80% 以上，可单独作为一个死亡预测因子^[4]。

白介素-6 (IL-6) 是一种是由 T 细胞合成的多效性细胞因子，由 212 个氨基酸组成，可以刺激肝细胞分泌急性期蛋白。它在免疫调节、造血、和肿瘤发生起到广泛作用，同时它也是炎症急性期的重要细胞因子。正常血清 IL-6 浓度为 < 5pg/mL，血清 IL-6 水平在受到感染刺激后 1h 内增加，并在 2 小时内迅速达到峰值。由此可以看出 IL-6 水平升高通常先于 PCT 和 CRP。IL-6 具有高灵敏度和鉴别脓毒症的特异性。有研究表明，脓症患者血清中 IL-6 的含量明显高于发病前。脓毒症休克患者血清 IL-6 明显高于脓毒症，脓毒症休克患者 ROC 效能分析研究表明 IL-6 灵敏度为特异度为 80.40%，曲线下面积为 0.882^[5]。IL-6 在评估脓毒症患者的预后方面也有一定的价值，高 IL-6 组 (IL-6 > 348.92 pg/mL) 28d 死亡率显著高于低 IL-6 组 (IL-6 < 348.92pg/mL)。因此，IL-6 是诊断脓毒症的早期生物标志物，又是作为判断脓毒症病人病情的严重程度的一项指标，还对脓毒症患者的预后评估起到一定作用。

C 反应蛋白 (CRP) 是 Tillet 和 Francis 在 1930 年发现的。它是一种在急性炎症患者血清中发现的蛋白质，与肺炎球菌胶囊的 C-多糖反应。与 IL-6 和 PCT 相比，CRP 仍然是最广泛可用和最容易获得的生物标志物。CRP 主要由肝脏合成和释放。当机体受到炎症、感染或组织损伤时，CRP 在 12~24 小时内上升，在 2~3 天内达到峰值，可增加到正常值的 1000 倍水平。其半衰期为 19 小时，经肝脏代谢。在一项多中心、前瞻性、观察性研究中，CRP 浓度 > 62.8mg/L 与 ICU 死亡风险增加显著相关，可以作为重症监护病房死亡的风险预测因子^[6]。Povoa 的一项前瞻性研究发现，CRP 水平与感染有关。每日 CRP 变异 > 4.1mg/dl 是感染预测的良好标志物 (敏感性 92.1%，特异性 71.4%)，与 CRP 浓度 > 8.7mg/dl 结合使用时，鉴别能力进一步提高 (敏感性 92.1%，特异性 82.1%)^[7]。同时另一项研究发现，重症脓毒症组治疗前、治疗 1、3 和 7d 后血清 CRP 水平均高于对照组。死亡组治疗 3、7d 后血清 CRP 水平均高于存活组。因此，CRP 不仅作为感染性疾病的诊断标记物，而且也可以作为一个预测感染性休克患者的严重程度、预后和治疗反应的重要指标。

肝素结合蛋白 (HBP)，也称为 CAP37，是一种组成型表达蛋白，中性粒细胞是血液中含量最丰富的白细胞，并且是最早被激活的细胞之一，HBP 预制储存在中性粒细胞的分泌囊泡和嗜天蓝色颗粒中。因此 HBP 是感染反应中释放的最早炎症介质之一。HBP 目前在临床实践中被用作诊

断和监测脓毒症诱导的器官功能障碍的标志物。Linder 等人已经证明了 HBP 的预测和诊断价值。该研究报告称，HBP 水平在器官功能障碍出现前至少 12 小时升高，临界值为 15ng/mL。同时，HBP 在诊断脓毒症相关的急性器官功能障碍方面显示出 87.1% 的敏感性和 95.1% 的特异性，在脓毒症患病率为 20% 的人群中，阳性预测值为 88.4%，阴性预测值为 94.5%^[8]。HBP 参与了伴有器官功能障碍的脓毒症的病理过程，即毛细血管通透性增加，且 HBP 出现升高的时间比 CRP、降钙素原升高的时间早，未来临床上可能是比 CRP、降钙素原或乳酸盐更好的生物标志物。

3 器官功能障碍的生物标志物

乳酸 (Lactic, Lac) 是组织缺氧细胞无氧代谢的产物，当机体处于低血压、细胞缺氧、组织和器官灌注不足时，增强的无氧糖酵解可导致乳酸水平升高，表现为高乳酸血症。Lac 水平长期以来被用于脓毒症筛查和管理，以帮助医生做出临床决策。将 Lac 水平添加到快速 SOFA (qSOFA) 评分中提高了预测脓毒症发生的有效性，使得 qSOFA 评分预测脓毒症的能力与 SOFA 评分相当。血清乳酸水平 > 2mmol/l 被认为是脓毒症感染性休克的敏感标志。而乳酸水平下降或正常表明患者已从感染性休克中恢复。在危重患者中，死亡风险随着血清乳酸水平的升高而升高。在一项研究中，血清乳酸水平 > 4.0mmol/l 与 27% 的死亡率相关，而乳酸水平在 2.5 和 4.0mmol/l，死亡率为 7%^[9]。乳酸的代谢取决于肝脏和肾脏功能，在脓毒性休克患者中，初始 Lac 水平和 6 小时 Lac 清除率与 28 天死亡率相关。在液体复苏后 6 小时内使 Lac 正常化，这可以降低患者死亡率，Lac 早期正常化和 Lac 清除率大于 50% 是脓症患者存活的可预测指标。当高 Lac 血症不是由组织灌注不足引起时，液体复苏和 Lac 清除可能是有害的。目前的脓毒症指南仍然强调 Lac 是低灌注率的标志，对于许多临床医生来说，升高的 Lac 几乎已经成为脓毒症的同义词，其次是液体复苏和经验性抗生素给药，这是不正确的。更好地利用 Lac 监测将作为临床医生重新评估终末器官灌注和液体反应的早期预警信号，并寻找 Lac 升高的原因以便及时干预。

后负荷相关心脏做功 (Afterload-related cardiac performance, ACP) 是关于脓毒症的一个预后指标，在脓毒症中，全身血管阻力 (SVR) 下降导致心输出量 (CO) 的代偿性增加，即使已经存在损伤，这也可能模拟正常的心脏功能，因此可能不会被识别。当脓症患者疾病进展中出现累及心脏的器官功能障碍 (Septiccardiomyopathy, SCM) 时，心肌收缩力下降，会导致心输出量下降。Werdan 等人于 2011 年首次引入后负荷相关心脏性能 (afterload-related cardiac performance, ACP) 概念，它是 SCM 的定量测量方法。它是测量的心输出量值与预测心输出量的比率，它表示当全身血管阻力 (SVR) 降低以维持恒定的平均动脉压 (MAP) 时增加其输出的心脏能力^[10]。这可以识别实际

的 CO 代表正常的还是已经受损的心脏功能。只有 ACP 而不是 CPI 或 CI 以定量的方式描述了脓毒症中的心脏损害。ACP 与疾病严重程度评分对脓毒症心肌损害的相关性优于经典参数心脏指数 (CI) 和心脏功率指数 (CPI)。一项研究指出 ACP 等于或低于 68.78% 是 28d 死亡的独立危险因素, 随着 ACP 的下降, 脓毒性休克患者第 28 天死亡的 HR 呈指数级增加^[11]。

中心静脉动脉二氧化碳压差 (PCV-ACO₂) 是中心静脉血中二氧化碳动脉血二氧化碳分压的差值, 正常范围在 2-6mmHg。它在脓毒性休克的病理生理学中起着至关重要的作用, 是一种非常敏感的低灌注指标。正常情况下, 组织中的 CO₂ 产生量 (VCO₂) 会被流经组织的血液带走, 再从肺部排出, 不会引起蓄积。PCV-ACO₂ ≥ 6mmHg 时, 表示机体的 CO 不足以维持外组织灌注, 此时可通过增加 CO 改善组织灌注, 有相关研究表明, PCV-ACO₂ 指导液体复苏可显著缩短机械通气持续时间, 减少液体复苏量, 降低急性肺水肿发生率^[12]。

4 其他新型的生物标志物

此外, 还有许多新的生物标志物处于研究阶段或已进入临床, 如急性期蛋白中的正五聚-3 (Pentraxin-3, PTX-3), 它是长五聚蛋白亚家族的模式识别分子, 在炎症刺激后由白细胞释放。它发挥多种免疫功能, 包括调节补体激活和增强吞噬作用。一篇关于 PTX-3 对脓毒症预后价值的 Meta 分析中, 对脓症患者 28D 病死率预测价值的研究文献进行了合并合并敏感度为 0.799 (95%CI 0.730-0.854), 特异度为 0.735 (95%CI 0.649-0.807)^[13]。提示可作为脓毒症的预后标志物, 也是 28d 死亡率的独立相关因素。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (suPAR) 是细胞结合型尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (uPAR) 的可溶性形式, 存在于各种活化的先天免疫细胞表面。已知 uPAR 在炎症中上调, 并在宿主对感染的反应中发挥多效性功能。感染和炎症导致血液中 suPAR 分泌增加。因此, suPAR 被认为反映了免疫激活的程度。在最终死亡的细菌性败血症患者中, suPAR 浓度明显较高, 因此可以非存活者与存活者区分开来 (AUC 为 0.79), suPAR 浓度为 6.4ng/ml 或更高预示死亡^[14]。

脓毒症是一种严重的疾病, 与对感染的过度炎症反应有关, 导致 ICU 患者的高发病率和死亡率。早期诊断和及时诊疗改善了预后。但脓毒症的初始特征是非特异性的, 诊断是基于非特异性的生理标准 (综合征方法), 这导致了延迟诊断。生物标记可用于疑似脓毒症, 用于鉴定或排除脓毒症, 评估严重程度和评估预后, 以及评估患者对适当治疗的反应。迄今为止, 没有单一的理想生物标记用于诊断脓毒症, 一个理想的生物标志物应该是有效的、廉价的、可广泛获得的和结果是快速可用的。各种生物标志物有助于在临床场景的背景下做出合理的结论, 因此结合患者的临床特征使用多种标志物的组合有望增加脓症患者诊断和预后的敏感性和特异性。通过联合生物标志物可以帮助临床更好地进行干

预, 并改善临床结局。

参考文献

- [1] Fleischmann-Struzek, C., et al., Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2020,46(8):1552-1562.
- [2] 江伟, 杜斌. 中国脓毒症流行病学现状[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(1):5-8.
- [3] Lee, C. C., et al., Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship in Asia-Pacific countries: adaptation based on an expert consensus meeting[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020,58(12):1983-1991.
- [4] de Jong, E., et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016,16(7):819-827.
- [5] 董晓玉. 血清 IL-6 与中性粒细胞表型及吞噬力关系在脓毒症分期中的诊断价值[J]. *安徽医科大学学报* 2020.55(8):1265-1270.
- [6] Qu, R., et al., C-reactive protein concentration as a risk predictor of mortality in intensive care unit: a multicenter, prospective, observational study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020,20(1):292.
- [7] Povoia, P., et al., Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study[J]. *Crit Care*, 2006. 10(2):R63.
- [8] Linder, A., et al., Heparin-binding protein: an early marker of circulatory failure in sepsis[J]. *Clin Infect Dis*, 2009,49(7):1044-5100.
- [9] Nguyen, H.B., et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock[J]. *Journal of inflammation (London, England)*, 2010,7(1):6.
- [10] Werdan, K., et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011. 100(8):661-668.
- [11] Chen, W.Y., et al. Afterload-related cardiac performance identifies cardiac impairment and associates with outcome in patients with septic shock: a retrospective cohort study[J]. *J Intensive Care*, 2021. 9(1):33.
- [12] He, Z., et al. Efficacy analysis of inferior vena cava variability combined with difference of central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide on guiding fluid resuscitation in patients with septic shock[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2022,34(1):18-22.
- [13] 赵艳, 张铁凝, 刘春峰. 正五聚体蛋白 3 对脓毒症预后价值的 Meta 分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2022,29(6):468-472.
- [14] Tong-Minh, K. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and procalcitonin for risk stratification in patients with a suspected infection in the emergency department: a prospective cohort study[J]. *Eur J Emerg Med*, 2023,30(5):324-330.