

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.034

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190926.1515.008.html>(2019-09-27)

老年脓毒症早期诊断的生物标志物研究进展*

戚韵雯 综述, 刘 茜[△] 审校
(重庆市人民医院急诊科 400014)

[摘要] 脓毒症是由感染引起机体对其反应失调导致的器官功能障碍。老年患者受基础脏器功能不全、免疫功能低下等多种因素的影响,更易出现治疗效果差、预后不良;同时其症状的不典型性亦会延误其诊治。借助某些生物标志物的表达,可对老年脓毒症患者的诊断更迅速、准确,达到优化治疗方案,改善预后的目的。

[关键词] 老年人;脓毒症;生物标志物;综述

[中图分类号] R631+.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)04-0665-04

The research progress of biomarkers in early diagnosis of the elderly sepsis*

QI Yunwen, LIU Xi[△]

(Department of Emergency, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Sepsis is caused by infection, which resulted to organ dysfunction by the disorders to it. The elderly patients would be more prone to poor treatment and prognosis, with low immune function and viscera function. And these untypical symptoms would delay the time of diagnosis. With the aid of some biomarkers, it would be more rapid, more accurate to the diagnosis of elderly sepsis patients, and reach the goal of optimization of treatment.

[Key words] aged; sepsis; biomarker; review

脓毒症是感染引起机体免疫系统过度反应,导致其成为全世界住院患者发生并发症及病死率最高的原因之一^[1]。脓毒症发病机制复杂且呈动态发展^[2]。老年患者感染症状的不典型性导致老年脓毒症患者中漏诊率及误诊率高。同时,免疫老化、基础脏器功能不全等因素使其发病率高、发生并发症可能性更大、预后更差^[3]。通过认识老年脓毒症的特点、合理借助不同生物标志物表达的特异性及敏感性,达到早期诊断、及时分层、评估预后、优化方案、改善预后的目的^[4]。现就老年脓毒症的病理生理特点、临床表现及关于早期诊断脓毒症某些生物标志物进行综述。

1 老年脓毒症

1.1 老年脓毒症病理生理机制的特殊性

老年患者机体内 T 细胞数量减少,对淋巴细胞的激活减弱,使免疫系统无法消灭入侵的病原体^[5]。原始反应性 B 细胞数量锐减、辅助 T 细胞在老年人群体内的缺失,致使机体对新抗原吞噬及处理的能力减弱。免疫衰老使老年患者的机体对病原体出现免疫应答失调,使其更易发生感染^[4,6]。

此外,与年龄相关的其他系统的变化也可能增加

老年人群感染的发生率^[7]及药物不良反应发生率,同时减弱其治疗效果等^[4]。

1.2 老年脓毒症的临床表现

1.2.1 非典型性和非特异性

老年群体在发生感染时常表现为头晕、食欲缺乏、呼吸急促及意识状态改变等非典型性和非特异性的症状;同时,老年患者记忆的减退也加大了采集完整病史的难度^[4]。

1.2.2 低体温

老年患者的基础体温会比成年人低 0.6~0.8℃,同时对于炎症刺激的反应迟钝。记录老年患者的体温变化程度比仅仅监测患者体温的绝对值更具临床意义^[8]。

1.2.3 基础疾病及药效/药代动力学的变化

老年群体多患有基础疾病,如糖尿病、冠心病、高血压、慢性阻塞性肺疾病等,增加了其发生感染的风险^[9]。这些基础疾病不仅可能掩盖和延迟脓毒症的诊断^[10-11],还可能由于老年人体内药效/药代动力学的变化,减弱药物对老年脓毒症的治疗效果、增加药物不良反应发生的风险^[12]。

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2018ZDXM026)。

[△] 通信作者, E-mail: 2318913472@qq.com。

作者简介:戚韵雯(1988—),主治医师,硕士,主要从事急诊感染性疾病的

因此,只能更多地求助于实验室和影像学检查等客观的评价手段,借助某些生物学标志物的表达,对老年脓毒症能做到早期诊断、优化治疗方案,最终达到改善预后的目的。

2 早期诊断脓毒症生物学标志物

2.1 C 反应蛋白(CRP)

CRP 是一种急性期蛋白,常用于临床评估机体是否出现感染、区分细菌和病毒感染等^[13]。有研究显示,随着 CRP 水平的升高,患者出现器官衰竭、死亡的风险增加^[14-16],但当机体内感染已经消除时,CRP 可能仍然保持较高水平,对于评判后续病程受到限制^[17]。并且,CRP 在非感染性疾病中亦可能升高,其特异性较低^[13]。

2.2 降钙素原(PCT)

脓毒症休克患者要求 2 h 内尽可能使用广谱抗生素,当 PCT $>2.0 \mu\text{g/L}$ 时,则高度疑似休克可能;发病 6 h 以上,PCT $<0.5 \mu\text{g/L}$,则可基本排除该诊断^[18]。PCT 多于感染发生后 2~3 h 升高,可用以指导使用抗菌药物治疗方案。多项研究发现,PCT 水平与脓毒症患者的危重程度相关,能有效预测脓毒症患者的全因病死率。患病前后 3~4 d 内如果 PCT 呈连续性下降,则提示预后良好^[19-20]。

目前,PCT 被认为是较灵敏的脓毒症诊断指标之一,但也存在和 CRP 类似的特异性较低的问题^[21]。

2.3 可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(sCD14-ST)

CD14 是一种多功能糖蛋白,是革兰阴性菌(G⁻)细胞壁脂多糖-脂多糖结合蛋白(LPS-LBP)复合物的受体^[22-23]。机体发生感染时,LPS-LBP-CD14 复合物从细胞膜表面脱落并释放入血产生可溶性 CD14(sCD14),sCD14 在血浆中被组织蛋白酶 D 等蛋白酶裂解后形成 sCD14-ST,即 Presepsin^[24]。

Presepsin 具体的作用机制尚不明确,研究认为是因细菌感染而产生的^[25]。Presepsin 水平于感染早期($<2 \text{ h}$)即升高,在脓毒症和严重脓毒症中升高则更加明显,具有较高的灵敏度和特异度^[26]。SHIRAKAWA 等^[27]研究发现,Presepsin 的床旁检测时间只需约 21 min,并且其准确性与 ELISA 测定相当。Presepsin 水平还与脓症患者病死率呈密切正相关,可增加脓症患者风险分层及预后评估的准确性^[25]。有研究认为,Presepsin 水平可以 500 pg/mL 为节点, $>500 \text{ pg/mL}$ 时,即可诊断脓毒症; $>1000 \text{ pg/mL}$ 时,则考虑诊断严重脓毒症或脓毒性休克^[28]。

可以认为,Presepsin 对于脓毒症的早期诊断、风险分层、指导用药及预后评估方面均有着独特的优势。但是,肾功能不全、年龄(≥ 70 岁)可能分别是 Presepsin 水平升高的独立危险因素^[29],对于这些特定人群还需要设定特定的临界值。而且,Presepsin 对于菌群的鉴别方面尚存争议^[30],需与其他生物标志物联合诊断提高准确性。

2.4 可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)

研究表明,在患者体内存在细菌或真菌感染时,TREM-1 会明显升高^[31-32]。TREM-1 的可溶性亚型即 sTREM-1。sTREM-1 分布广泛,因此,可对患者血浆、胸腔积液、腹腔引流液中的 sTREM-1 水平进行检测^[33]。研究提示,sTREM-1 对机体发生细菌感染诊断的灵敏度、特异度均大于 80%,提示 sTREM-1 相对于 CRP、PCT 诊断脓毒症更为有效可靠^[34]。并且,sTREM-1 水平与死亡风险呈正相关,提示其对于脓毒症预后判断也具有一定价值^[34]。

另一些研究显示,sTREM-1 在非感染性炎症如急性胰腺炎等患者体内表达也增高,并认为其增高的机制是与炎症有关,并不依赖于感染的存在。sTREM-1 被发现还具有抗炎作用,但具体机制尚不明确^[35]。而且,sTREM-1 是在嗜中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞表面表达,脓症患者伴有骨髓抑制时是否会影响血清中 sTREM-1 的水平和对病情的评估仍需要进一步研究。自发病到抽血的时间长短是否影响其水平变化也需进一步研究。至于其在老年脓症患者这一特殊群体的情况尚无文献报道。

2.5 其他

CD64 是免疫球蛋白 G 的 Fc 段受体之一。而当机体发生感染时,CD64 在中性粒细胞表面会由极微量表达状态快速发展为大量表达状态(2 h 即出现)。有研究发现,中性粒细胞 CD64 在早期诊断脓毒症时灵敏度、特异度均高,且可预测疾病的严重程度^[34]。中性粒细胞 CD64 还可以鉴别自身免疫性疾病是否并发感染^[34]。虽然中性粒细胞 CD64 具有较高的灵敏度,但其从高值恢复到正常水平所需时间较长,因此对于指导治疗方面尚有不足。

sCD163 是 CD163 的可溶性形式。当机体发生严重感染时,sCD163 明显升高,发挥抗炎作用,但具体机制不明^[36]。研究显示,sCD163 在发生脓毒症时可导致感染相关噬血细胞综合征的发生,其水平明显升高且与预后相关^[37]。目前尚少见报道 sCD163 诊断脓毒症中的具体临界值及诊断的灵敏度和特异度值。

老年脓症患者这一特殊群体存在免疫老化、基础疾病多、既往抗菌药物暴露等情况,均增加了老年患者发生感染的风险及治疗难度;其临床表现的非典型性和非特异性也给早期诊断和治疗带来了很大的挑战。同时,这一群体起病急、进展快、治疗时间窗窄,易发展为严重脓毒症、脓毒性休克,故而病死率极高^[38]。

脓毒症是一种处于动态变化中的复杂疾病,单一时间点、单一指标很难准确反映疾病的变化过程^[4]。如何有效地将上述生物标志物联合用于早期诊断脓毒症,尤其是老年脓毒症是目前急危重症医学研究的重要方向。本课题组拟通过联合检测血清 Presepsin、sTREM-1、PCT 等评价能否有效提高早期老年脓毒

症的诊断灵敏度和特异度、有效区别感染病原菌类型,以及更有效判断患者预后及指导治疗,争取做到早期诊断并根据患者不同情况采取更优化的精准治疗措施,积极改善老年脓毒症患者的预后。

参考文献

- [1] WIERSINGA W J, LEOPOLD S J, CRANENDONK D R, Van der poll T. host innate immune responses to sepsis[J]. *Virulence*, 2014, 5(1):36-44.
- [2] 付圆. 脓毒症发病机制的研究进展[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(11):155-157.
- [3] CARBAJAL-GUERRERO J, CAYUELA-DOMINGUEZ A, FERNANDEZ-GARCIA E, et al. Epidemiology and long-term outcome of sepsis in elderly patients[J]. *Medicina Intensiva*, 2014, 38(1):21-32.
- [4] CLIFFORD K M, DY-BOARMAN E A, HAAS E K K, et al. Challenges with Diagnosing and Managing Sepsis in Older Adults [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(2):231-241.
- [5] PRITZ T, WEINBERGER B, GRUBECK-LOEBENSTEIN B. The aging bone marrow and its impact on immune responses in old age[J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt B):310-315.
- [6] FULOP T, DUPUIS G, WITKOWSKI J M, et al. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases[J]. *Rev Invest Clin*, 2016, 68(2):84-91.
- [7] KENNEDY R B, OVSYANNIKOVA I G, HARALAMBIEVA I H, et al. Immunosenescence-Related transcriptomic and immunologic changes in older individuals following influenza vaccination[J]. *Front Immunol*, 2016, 7:450.
- [8] JUMP R L, CRNICH C J, MODY L, et al. Infectious diseases in older adults of Long-Term care facilities: update on approach to diagnosis and management[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(4):789-803.
- [9] FOX J, LEKOUBOU A, BISHU K G, et al. Seizure comorbidity boosts odds of 30-day readmission after an index hospitalization for sepsis [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 95:148-153.
- [10] SCHARF B M, BISSELL R A, TREVITT J L, et al. Diagnosis prevalence and comorbidity in a population of Mobile integrated community health care patients[J]. *Prehosp Disaster Med*, 2019, 34(1):46-55.
- [11] FAVERIO P, ALIBERTI S, BELLELLI G, et al. The management of community-acquired pneumonia in the elderly [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(4):312-319.
- [12] YU Y B, ZIELINSKI M D, ROLFE M A, et al. Similar Neutrophil-Driven inflammatory and antibacterial responses in elderly patients with symptomatic and asymptomatic bacteriuria[J]. *Infect Immun*, 2015, 83(10):4142-4153.
- [13] 夏莹, 王颖, 何怀武, 等. 白细胞, 降钙素原和超敏 C 反应蛋白在超高龄重症患者血流感染的诊断预测价值 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(5):365-369.
- [14] KIM B G, LEE Y K, PARK H P, et al. C-reactive protein is an Independent predictor for 1-year mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery: A retrospective analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(43):e5152.
- [15] TOWNSEND J, ADAMS V, GALIATSATOS P, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy Reduces Antibiotic Use for Lower Respiratory Tract Infections in a United States Medical Center: Results of a Clinical Trial [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(12):ofy327.
- [16] KITTEL-SCHNEIDER S, KASPAR M, BERLINER D, et al. CRP genetic variants are associated with mortality and depressive symptoms in chronic heart failure patients [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 71:133-141.
- [17] 周晓, 刘景峰, 冀晓俊, 等. 炎症指标对全身性感染患者 AKI 的预测价值: 7 年 753 例病例报告分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(4):346-350.
- [18] DELLINGER R P, LEVY M M, 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.
- [19] SHEHABI Y, STERBA M, GARRETT P M, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis a randomized controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(10):1102-1110.
- [20] PODDAR B, GURJAR M, SINGH S, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2015, 19(3):140-146.
- [21] MATEJOVIC M, VALESOVA L, BENES J, et al. Molecular differences in susceptibility of the

- kidney to sepsis-induced kidney injury[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):183.
- [22] POCIENNIKOWSKA A, HROMADA-JUDYCKA A, BORZOCKA K, et al. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(3):557-581.
- [23] ZANONI I, OSTUNI R, BARRESI S, et al. CD14 and NFAT mediate lipopolysaccharide-induced skin edema formation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(5):1747-1757.
- [24] MUSSAP M, NOTO A, FRAVEGA M, et al. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(Suppl 2):12-14.
- [25] 俞慧, 曾元临, 周从阳. Presepsin 在脓毒症诊断中的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(8):756-759.
- [26] ZHANG X, LIU D, LIU Y N, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2015, 19:323.
- [27] SHIRAKAWA K, NAITOU K, HIROSE J, et al. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(5):937-939.
- [28] TLTOVA E A, EYRIKH A R, TITOVA Z A. The role of presepsin in the diagnosis and assessment of severity of sepsis and severe pneumonia[J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(11):44-47.
- [29] NAKAMURA Y, ISHIKURA H, NISHIDA T, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury [J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14:88.
- [30] LELI C, FERRANTI M, MARRANO U, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65(8):713-719.
- [31] BOUCHON A, DIETRICH J, COLONNA M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes [J]. *J Immunol*, 2000, 164(10):4991-4995.
- [32] PONTRELLI G, DE CRESCENZO F, BUZZETTI R A, et al. Diagnostic value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in paediatric sepsis: a systematic review[J]. *Ital J Pediatr*, 2016, 42:44.
- [33] CHARLES P E, NOEL R, MASSIN F, et al. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1):559.
- [34] 杨欣. 脓毒症早期诊断的生物标志物研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2017, 44(8):531-534.
- [35] GKOUKOURELAS I, KALOGERIDIS A, BO URA P. Soluble triggering receptor expressed on myelocytes-1 compared to procalcitonin in patients with infectious and autoimmune systemic inflammatory response syndrome[J]. *Hippokratia*, 2016, 20(1):94.
- [36] 崔云. 可溶性 CD163 与严重感染及脓毒症的关系研究进展[J]. *中国小儿急救医学*, 2011, 18(2):175-177.
- [37] MOHAMED G B, SAED M A, ABDELHAKHEEM A A, et al. Predictive value of copeptin as a severity marker of community-acquired pneumonia[J]. *Electronic physician*, 2017, 9(7):4880-4885.
- [38] 北京市科委重大项目 MODS 课题组. 1 087 例多器官功能障碍综合征临床流行病学调查[J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(1):2-6.

(收稿日期:2019-04-20 修回日期:2019-07-04)