

成人脓毒症患者预后评估相关研究进展

Research Progress in the Prognosis Assessment of Adult Sepsis

程超¹ 滑立伟^{2*}

Chao Cheng¹ Liwei Hua^{2*}

1. 承德医学院附属医院 中国·河北 承德 067000

2. 承德医学院附属医院重症医学科 中国·河北 承德 067000

1. Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 脓毒症具有高发病率、高致死率以及远期生活质量下降等特点, 早期诊断、准确判断病情及合理评估预后, 有助于临床医生及时调整干预措施, 降低病死率。目前用于脓毒症患者早期病情严重程度及预后评估的方法很多, 包括各类评分系统工具及感染相关生物标志物, 也是当前研究的热点之一, 现就常用方法及相关进展做一综述, 以供临床医师参考。

Abstract: Sepsis is characterized by high incidence rate, high mortality rate and long-term quality of life decline. Early diagnosis, accurate judgment of the disease condition and reasonable evaluation of prognosis are helpful for clinicians to adjust intervention measures in time and reduce mortality rate. At present, there are many methods for evaluating the early severity and prognosis of septic patients, including various scoring system tools and infection-related biomarkers, which are also one of the current research hotspots.

关键词: 脓毒症; 预后; 生物标志物

Keywords: sepsis; prognosis; biomarker

DOI: 10.12346/pmr.v4i3.6669

1 引言

脓毒症是临床中的常见疾病, 严重威胁人类的健康, 是全球医疗卫生系统的巨大负担之一^[1]。虽然随着医药卫生系统的不断发展进步, 人类对脓毒症的认识不断深入, 脓毒症相关指南不断更新, 但脓毒症发病率仍不断攀升, 住院病死率仍处在较高水平, 是导致重症患者死亡的常见原因^[2-5]。由于在中国缺少高质量的流行病学研究数据, 脓毒症的确切发病率仍不明确^[6]。但是来自中国危重病临床研究协作组一项基于ICU的研究表明, 在ICU中, 中国严重脓毒症和脓毒性休克占37.3%, 住院病死率约为33.5%^[7]。从现有的研究来看, 中国严重脓毒症发病率与欧洲相似^[8]。一项基于全国疾病监测死因监测系统(NMSS)关于脓毒症病死率的研究显示, 2015年, 与脓毒症相关的死亡占12.6%^[9]。在Wang等关于脓毒症患者病死率的研究中, 1年

病死率约为23%, 5年病死率高达43.8%^[10]。一项关于脓毒症患者远期死亡率及生活质量的系统评价表明, 相对于健康人群, 存活脓毒症患者的生活质量明显下降。脓毒症具有高发病率、高病死率以及更差的远期生活质量等特点, 早期诊断、准确判断病情及合理评估预后, 有助于临床医生及时调整干预措施, 降低病死率。目前用于脓毒症患者早期病情严重程度及预后评估的方法很多, 也是当前研究的热点之一, 现就常用方法及相关进展做如下总结, 供临床参考。

2 脓毒症定义及诊断标准的变迁与预后

1991年, 美国危重病学会(SCCM)和美国胸科医师协会(ACCP)首次提出脓毒症概念, 将由感染引起的全身反应综合征(SIRS)定义为脓毒症, 即Sepsis 1.0。研究表明, 因Sepsis 1.0定义过于宽泛, 特异性差, 通过Sepsis-1.0诊

【作者简介】程超(1983-), 男, 中国安徽安庆人, 在读硕士, 住院医师, 从事脓毒症等危重病相关研究。

【通讯作者】滑立伟(1966-), 男, 教授, 主任医师, 从事危重病研究。

断脓毒症, 将会纳入无关人群, 增加医疗负担。随着对脓毒症研究的不断深入。2001年, 美国危重病学会 (SCCM)、美国胸科医师协会 (ACCP) 及欧洲危重病医学会 (ESICM) 对脓毒症定义及诊断标准进行了修订, 细化了脓毒症的相关诊断标准, 纳入了与炎症反应、器官功能障碍及血流动力学等相关的 21 条诊断指标。但 Sepsis-2.0 诊断指标对于临床一线工作者来说过于繁琐, 并未得到很好的推广。为了能使临床医生更好认识脓毒症的本质, 能尽早发现、诊断及干预患者, 降低脓毒症的病死率。2016年, 美国危重病学会 (SCCM)、美国胸科医师协会 (ACCP) 及欧洲危重病医学会 (ESICM) 再次对脓毒症的定义进行修订, 将脓毒症的概念定义为由感染引发机体免疫反应失调, 而导致危及生命的器官功能障碍。一项来自澳大利亚和新西兰多中心的回顾性研究发现, 在感染以及器官衰竭患者中, 符合 Sepsis-1.0 诊断标准的 SIRS 阳性患者占 87.9%, 阴性患者占 12.1%, 随访 14 年的时间里, 两组患者病死率的变化趋势相似。一项基于疑似感染 (29459 例) 患者数据建立的 Sepsis-2.0、Sepsis-3.0 与病死率之间的关联模型结果表明, 依据相关诊断标准, 被诊断为 Sepsis-2.0 患者 12981 例, 病死率为 6%, 诊断为 Sepsis-3.0 患者 12043 例, 病死率为 10%, 同时符合 Sepsis-2.0 及 Sepsis-3.0 相关标准的患者仅 6841 例, 病死率为 18%。现有研究结果表明, 同为感染性疾病患者, 依据不同诊断标准诊断的脓症患者, 预后存在差异。

3 脓毒症常用评分系统与预后

3.1 序贯器官衰竭评分 (SOFA) 与快速脓毒症相关器官功能障碍评分 (qSOFA)

为评价器官功能障碍或衰竭患者的病情严重程度及发生发展, 欧洲危重病医学会 (ESICM) 于 1994 年制定出序贯器官衰竭评分 (SOFA), 它由代表机体 6 个系统的 6 项指标组成, 各指标依据系统受损程度不同, 分别赋值为 0~4 分, 评分越高, 代表系统功能受损越严重, 通过计算总分评估全身多器官功能受损严重程度。自 2016 年 Sepsis-3.0 定义提出后, SOFA 不仅成为脓毒症的诊断标准, 也成为评估脓症患者预后的潜在工具。Sepsis-3.0 概念提出后, SOFA 不仅成为脓症患者的重要诊断工具, 多项大型回顾性研究表明其能有效评估脓症患者预后, 已成为评价脓症患者的重要手段之一。SOFA 评分涉及到多系统, 需要充分收集相关指标并进行计算后才能确定其数值, 可能会造成诊断延误, 尤其不适合院外、急诊及普通病房的患者, 为解决这一弊端, Sepsis-3.0 同时提出快速脓毒症相关器官功能障碍评分 (qSOFA), 该评分为 SOFA 评分的简化版, 纳入的 3 项指标分别为: 呼吸频率 ≥ 22 次/min、格拉斯哥昏迷评分 (GCS) ≤ 15 分、收缩压 ≤ 100 mmHg (1mmHg=0.133kPa), 每项指标记 1 分, 总分 0~3 分, qSOFA ≥ 2 即视为脓毒症高危患者。一项研究表明, 在入住 ICU 的疑似成人感染患

者中, SOFA 评分 (AUC=0.736) 增加 2 分或 2 分以上对脓症患者住院死亡率的预测准确性高于 SIRS (AUC=0.609) 及 qSOFA (AUC=0.606)。而一项关于脓症患者 SOFA 与 Delta-SOFA (SOFA 评分差值) 的系统回顾研究发现, Delta-SOFA 与病死率显著相关 (slope=0.70), 优于 SOFA 评分。

3.2 急性生理学和慢性健康状况评分 II (APACHE II)

急性生理学和慢性健康状况评分 II (APACHE II) 包括急性生理评分、慢性健康评分和年龄评分, 由 Knaus 等于 1985 年简化 APACHE I 后提出, 其总分值为 0-71 分, 具有涉及面广、可靠性强的特点, 评分越高预示着预后越差。关于 APACHE II 评分与脓毒症患者的预后研究很多, 能客观用于评估脓症患者病情严重程度, 预测预后, 动态评价干预效果。APACHE II 目前已成为国内外 ICU 广泛使用的评分系统之一, 由于要求监测的指标众多, 不适合 ICU 外患者使用。

3.3 急诊脓毒症病死率评分 (MEDS)

急诊脓毒症病死率评分 (MEDS) 是由 Shapiro 等结合急诊科特点于 2003 年提出的一种评分系统, MEDS 由 9 项容易获得的指标组成, 总分 27 分, 分值越高提示死亡风险越大。Pong 等在一个纳入 249 例急诊脓毒症患者的研究中, 比较了 MEDS、SOFA 及 APACHE II 的短期预后预测效果, 发现 MEDS 预测 30d 及 72 h 死亡率优于 SOFA 和 APACHE II 评分, 表明 MEDS 对急诊脓症患者预后具有良好预测价值。李诗杨等结合中国国情提出改良 MEDS 评分, 相关数据表明改良 MEDS (AUC=0.788) 对急诊科脓症患者 28d 死亡风险的评估价值与 APACHE II (AUC=0.701) 相当。

3.4 其他

简化急性生理评 (SAPS- II) 评分由 Jean-Roger 等于 1993 年提出, 是目前较常用的关于疾病严重程度的评分系统之一, 有研究证实, 在预测脓症患者 ICU 死亡率及住院死亡率时可能优于 SOFA 评分。2013 年, Johnson 等通过机器学习算法对 APACHE II 评分的相关参数进行分析构建, 提出牛津疾病严重程度评分系统 (OASISS)。来自国内的多项研究证实, 其与脓毒症患者的预后存在良好的相关性。有研究表明, SAPS- II 评分与 OASISS 评分对脓症患者短期预后的预测价值无差异。2012 年, 来自英国的临床研究人员对 EWS 评分及 MEWS 评分不断完善的基础上, 提出国家早期预警评分 (NEWS)。研究表明, NEWS 评分与 ICU 住院时长呈正相关, 且对急诊脓症患者 30d 死亡率有较好预测价值。

4 感染相关生物标志物与预后

降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)、白介素 -6 (IL-6) 等目前应用于临床一线的感染相关生物标志物, 已经有大量研究表明, 其对脓毒症的早期诊断、疗效评估及预后判断具

有重要价值, 论文不在赘述, 就目前尚未应用于临床的感染相关生物标志物做简要总结。

4.1 髓样细胞触发受体-1 (TREM-1)

TREM-1 是位于吞噬细胞膜上的一种受体分子, 主要分布在中性粒细胞及巨噬细胞表面, 感染发生后, 迅速释放入血导致血中浓度升高。一项关于 SIRS 和脓毒症患者中 TREM-1、PCT 以及 CRP 表达差异的研究发现, 脓毒症组患者血清中 TREM-1、PCT 和 CRP 浓度均高于 SIRS 组, 以 TREM-1 浓度 108.9pg/ml 作为临界点, 敏感性为 0.83, 特异性为 0.81, 且 TREM-1(AUC=0.868) 对 28d 病死率的预测价值优于 PCT(AUC=0.729) 和 CRP(AUC=0.679)。

4.2 可溶性白细胞分化抗原-14 亚型 (sCD14-ST, Presepsin)

2004 年, 一种新型感染相关生物标志物 Presepsin 被发现。Presepsin 是一种可溶性 CD14 亚型, 广泛分布于多形核细胞、单核细胞及巨噬细胞等细胞的细胞膜上, 研究表明, 脓毒症患者外周血中 Presepsin 水平明显升高, 且与 PCT、CRP 等常用生物标志物相比, Presepsin 升高时间更早, 速度更快。一项关于 Presepsin 及 NEWS 评分对脓毒症患者预后的价值的研究表明, Presepsin 是脓毒症患者 30d 死亡事件的独立危险因素; Presepsin (AUC=0.842) 是评估脓毒症预后的良好指标之一。

4.3 CD64

CD64 是免疫球蛋白超家族成员之一, 主要在巨噬细胞及单核细胞表面表达, 与 IgG 具有较高的亲和力, 参与介导机体体液及细胞免疫反应。非感染状态下, CD64 几乎不表达, 感染发生后, CD64 可在短时间内大量表达, 参与启动和促进免疫反应, 导致细胞因子等炎症介质大量释放。国内关于 CD64 的研究对象主要针对儿童, 仍有部分研究表明, CD64 表达水平与脓毒症患者病情严重程度及预后相关, 部分作者认为, CD64 可作为脓毒症患者预后评估的有效指标。

5 展望

综上所述, 目前用于脓毒症预后评估的手段及方法似乎很多, 但评价效能大部分基于小样本研究, 偏倚及异质性再

所难免, 脓毒症发生发展的相关病理生理机制十分复杂, 目前依靠单一工具或方法评价脓毒症预后很难让人信服, 目前临床上多采用多种方法及手段联合应用以提高评价准确性。相信随着人类对脓毒症认识的不断深入, 将来会有更多更好的评价方法供临床工作者使用。

参考文献

- [1] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*,2013,369(9):840-851.
- [2] Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis[J]. *BMJ*,2007,335(7625):879-883.
- [3] 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.
- [4] Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003[J]. *Crit Care Med*,2007,35(5):1244-1250.
- [5] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis[J]. *Intensive Care Med*,2010,36(2):222-231.
- [6] 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.
- [7] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China[J]. *PLoS One*,2014,9(9):e107181.
- [8] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study[J]. *Crit Care Med*,2006,34(2):344-353.
- [9] Weng L, Zeng XY, Yin P, et al. Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis[J]. *Intensive Care Med*,2018,44(7):1071-1080.
- [10] Wang HE, Szychowski JM, Griffin R, et al. Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population-based cohort study[J]. *BMJ Open*,2014,4(1):e004283.