

· 综述 ·

脓毒症诊断及预后相关生物标志物的研究进展^{*}

谷柳莹¹综述, 姜雯娟^{2△}审校

(1. 新疆医科大学研究生学院,新疆 乌鲁木齐 830017; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院急救中心,新疆 乌鲁木齐 844000)

[摘要] 脓毒症是感染引起的炎症反应失调进而导致的危及生命的器官功能障碍,是重症医学科常见疾病,具有极高的病死率。其发病率在全球范围内不断增加,每年超过 200 万例。脓毒症的早期诊断对于及时开始适当的治疗以改善患者的预后及降低医疗成本至关重要。在急诊科,脓毒症的早期识别是具有挑战性的,原因有几个,包括由于人满为患和不同临床条件下症状重叠导致的就诊时间有限。故迫切需要具有良好预测能力、方便的生物标志物来帮助医生识别高危患者并做出治疗决策。该文对临幊上易于获取的脓毒症诊断及预后相关生物标志物进行综述。

[关键词] 脓毒症; 诊断; 血清学标志物; 预后价值; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.23.029 **中图法分类号:** R631

文章编号: 1009-5519(2024)23-4106-05

文献标识码: A

Research progress of biomarkers related to prognosis and diagnosis of sepsis^{*}

GU Liuying¹, JIANG Wenjuan^{2△}

(1. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China;

2. Emergency Center of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 844000, China)

[Abstract] Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by inflammation disorder caused by infection. It is a common disease in intensive care medicine with a high mortality rate. Its incidence is increasing globally, with more than two million cases per year. Early diagnosis of sepsis is essential for timely initiation of appropriate treatment to improve patient outcomes and reduce healthcare costs. Early identification of sepsis in the emergency department is challenging for several reasons, including limited visit times due to overcrowding and overlapping symptoms in different clinical conditions. Therefore, there is an urgent need for convenient biomarkers with good predictive power to help physicians identify high-risk patients and make treatment decisions. This article reviews the biomarkers related to prognosis and diagnosis of sepsis that are readily available in clinical practice.

[Key words] Sepsis; Diagnosis; Serological markers; Prognosis; Review

脓毒症被定义为由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,是危重患者死亡和发病的主要原因^[1]。全球每年确诊为脓毒症的患者超过 1 900 万,若发病时未能及时参照指南救治,其 72 h 生存率将急速下降^[2]。脓毒症休克是脓毒症最严重的形式,发病机制更复杂、病情进展更快、预后更差,病死率高达 40%~70%^[3]。在脓毒症休克发展后的最初几个小时采取合适的治疗措施可以改善预后,所以,准确地对脓毒症休克的病情严重程度及预后的评估至关重要。值得注意的是,多因素 logistic 回归分析显示,序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、中性粒细

胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)和系统性免疫炎症指数(SII)升高为脓毒症患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$),已被证明与脓毒症休克患者的预后密切相关,但评分系统(如 SOFA 评分、急性生理学与慢性健康状况评价系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分,涉及多脏器,项目较多,不能及时得出分数,影响对患者的快速评估。因此,迫切需要具有良好预测能力、方便的生物标志物来帮助医生识别高危患者,并做出合适的治疗决策^[4]。目前研究发现,同时测量多个血清学标志物可能有助于克服任何单个血清学标志物的局限性^[5]。早期诊断和特异性

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C544)。

△ 通信作者,E-mail:835709620@qq.com。

治疗对于良好预后至关重要,因此,早期诊断、风险分层和预测预后的生物标志物具有重要研究价值^[6]。本文对脓毒症诊断及预后判断的最新相关生物标志物进行综述。

1 血清淀粉样蛋白 A(SAA)

SAA 是一种非常敏感的急性时相反应蛋白,主要由肝脏产生,在肝脏合成后主要与高密度脂蛋白(HDL)结合,可以通过与 Toll 样受体和甲酰化肽样受体结合参与免疫调节,还可以通过诱导中性粒细胞和单核细胞趋化而促进炎症反应,其表达水平可以提示体内存在炎症反应,是炎症急性反应阶段活动的标志物之一,被广泛应用于传染病和免疫性疾病的诊断。有研究表明,SAA 在脓毒症的发展中起着重要作用,其水平与脓毒症患者的炎症反应密切相关,并将随着炎症反应的发生而高表达,而且感染性休克患者的 SAA 水平明显高于非休克患者,对脓毒症的早期诊断、病情进展及预后评估具有重要参考价值^[7-8]。健康人体内 SAA 多为 1~5 μg/mL^[9],在机体发生感染的 4~6 h 内迅速升高约 1 000 倍,当机体抗原清除后则迅速降低至正常水平。SAA 的灵敏度很高,但是其特异性较低,假阴性较低,故该标志物可用于排除感染的患者,因此,可以协助临床医生判断 SAA 正常的患者无须使用抗生素治疗^[10]。由于 C 反应蛋白(CRP)及 SAA 均具有较高的灵敏度,故两者联合可区分是否合并细菌感染^[11]。因 SAA 检验效能较低,一般不单独使用,常与其他指标联合使用。LI 等^[12]研究发现,SAA、CRP 和降钙素原(PCT)是脓毒症的独立预测因子,但与单一标志物相比,PCT、CRP 和 SAA 生物标志物组合更能预测严重多发伤患者的脓毒症。

2 HDL

HDL 是由胆固醇、磷脂和蛋白质等物质组成的一种血浆脂蛋白,具有将肝外组织内的胆固醇运送到肝脏进行分解代谢、排出体外的作用^[13]。脓毒症与可能影响脂蛋白功能的全身炎症有关,有研究显示,在脓毒症的急性期,HDL 水平急剧下降,并且向大 HDL 颗粒转变,多效性保护作用的 HDL 可能在败血症条件下功能失调,这可能反映了这些脂蛋白的主要功能障碍^[14]。在 HDL 相关酶中,包括磷脂转移蛋白(PLTP)和胆固醇酯转移蛋白(CETP),在败血症期间发生变化,潜在的 HDL 定向干预治疗败血症包括载脂蛋白 A-I 为基础的治疗,抑制重组 PLTP 和 CETP 可保持 HDL 水平,可能有效改善脓毒症患者预后^[15]。有研究发现,氧化型 HDL 与感染性休克的凝血障碍相关,氧化型 HDL 水平越高,死亡率和死亡风险就越高,氧化型 HDL 水平和指数对死亡率有显著的预测能力,并且其预测能力优于广泛使用的 APACHE II 和 SOFA 评分,提示血浆氧化型 HDL 值和指数是预

测感染性休克患者病死率的准确诊断工具^[16]。而且,抑制胆固醇酯转运蛋白可以保持 HDL 水平,从而改善脓毒症患者的预后^[15]。

3 单核细胞分布宽度(MDW)

MDW 是一种新的检测脓毒症的生物标志物,廉价且容易获得,其是用体积、电导率和散射技术估计的单核细胞群体体积平均值附近的离散度。在脓毒症的早期阶段,MDW 表现为功能和形态特性的变化-导致高度异质性的人群-响应来自病原体相关分子模式的促炎信号^[17]。最近的研究表明,MDW 在脓毒症识别中具有良好的诊断性能^[18]。有研究表明,在有强烈临床怀疑脓毒症的急诊科住院患者中,MDW 在识别脓毒症方面的表现与其他常用的生物标志物相当,MDW 可能是一个有用的额外感染标志物^[19]。AG-NELLO 等^[20]研究发现,MDW 在急诊科脓毒症风险评估中显示出良好的准确性,脓毒症患者 MDW 显著高于未合并脓毒症患者,并且在截断点 23.5 时具有最佳敏感度和特异度。MDW 的诊断准确率高于 PCT,可以作为急诊科脓毒症患者的诊断标志物^[21]。MDW 检测对早期脓毒症的诊断准确率价值极其显著^[22]。有 meta 分析结果表明,MDW 是与 PCT 和 CRP 一样可靠的脓毒症诊断生物标志物,进一步研究 MDW 和其他生物标志物的结合,有助于提高脓毒症检测的准确性^[23]。

4 NLR

当病原体入侵生物体时,免疫系统被激活,但无法清除病原体。如果免疫系统过度激活,就会释放大量促炎介质,引发炎症风暴^[24]。因此,评估脓毒症患者的免疫系统将有助于医生采取最积极有效的治疗方法。NLR 是新近出现的一个参数,是一种方便、快捷的评价指标,比中性粒细胞单独计数更全面和可靠的预测指标,NLR 反映了疾病和各种病理状态下固有(中性粒细胞)和适应性细胞免疫反应(淋巴细胞)之间的在线动态关系^[25],NLR 已被揭示为败血症患者的预后状态^[26]。目前,关于 NLR 临界值暂未明确,既往有研究将 3 或 5 作为临界值^[27]。有研究发现,NLR 对老年严重脓毒症合并糖尿病患者的预后有重要意义,NLR ≥ 3.482 时提示老年脓毒症合并糖尿病患者预后不良,具有较好的评估价值^[28]。有研究显示,虽然 PCT、谷丙转氨酶/谷草转氨酶、PLR 等都可以显示细菌感染,但 NLR 价值更优^[29]。ZHONG 等^[30]研究发现,初始 NLR 值是预测儿童严重脓毒症的重要生物标志物,NLR 和 PCT 的联合应用改善了对儿童严重脓毒症的进一步早期识别和评估。LI 等^[31]也发现,在死亡的脓毒症患者中,NLR 和单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)水平有升高的趋势,NLR、MHR 是增加死亡率的独立危险因素,可能会提高对脓毒症患者 28 d 死亡风险的预测效果。

WEI 等^[32]研究发现,高 NLR 值与患者死亡率和不良结局的风险增加独立相关,可用于促进风险分层和优化败血症急性心肌梗死的治疗。NLR 是评估脓毒症休克患者病情的重要标志物,即使在基层医院也可以早期识别,但脓毒症休克的病理生理过程极其复杂,单一的一项指标难以做到准确的预测,需与其他指标联用,并动态监测。

5 红细胞分布宽度(RDW)与白蛋白(ALB)比值(RAR)

RDW 是根据红细胞的平均体积及其标准差计算的,是反映红细胞体积异质性的标志,可以在许多急、慢性疾病中改变。有研究发现,脓毒症患者的 RDW 与死亡率之间存在关联,并提出了风险分层的最佳分界值,在含有乳酸的联合模型中,RDW 表现出与 SOFA 评分和 APACHE II 评分相同的诊断性能^[33]。MOISA 等^[34]还发现,尽管 RDW% 不是特异性的,但通过改变红细胞的流变性发现,RDW% 在细菌性败血症中升高,RDW% 在识别细菌性败血症患者方面也具有非常好的能力。

ALB 是一种在肝脏合成的中等大小的分子,一种负相蛋白,是最丰富的血浆蛋白,其不仅反映全身营养状况,而且通过减少氧化应激和抑制内皮细胞凋亡具有抗炎作用,具有多种功能。ALB 功效的一个主要决定因素是其对毒素和药物的有效结合能力,而脓毒症或感染性休克患者 ALB 结合功能明显降低,影响其作为分子清除剂的功能^[35]。血清 ALB 也被报道为脓毒症患者预后的生物标志物^[36]。血清 ALB 趋势、入院血清 ALB 水平和最低血清 ALB 水平是死亡率的显著独特预测因子^[37]。有研究发现,发病前活动能力与 ALB 水平(作为营养状况的指标)和 CRP 水平(作为炎症生物标志物)相结合,可以预测诊断为败血症老年患者的 28 d 死亡率,并且不低于 SOFA 评分^[38]。

RAR 是一种新的、简单的炎症生物标志物。既往研究已证实,RAR 在预测有创机械通气危重肺炎、慢性乙肝相关性肝硬化、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病足溃疡和心力衰竭等疾病预后方面的有效性。XU 等^[4]研究发现,RDW 和 ALB 都与脓毒症的预后有关,并反映了全身炎症反应,但它们在炎症方面表现出相反的反应。强烈的炎症反应可导致 RAR 显著增加。与 RDW 和 ALB 相比,RAR 不仅反映了患者的造血和营养状况,而且还反映了炎症的严重程度,RAR 对脓毒症患者 28 d 的发病率和死亡率的预测价值高于 RDW 或单独的 ALB。

6 小结与展望

脓毒症是具有复杂病理生理过程的疾病,诊断及预后相关的生物标志物有很多,但单一生物标志物往往无法准确做出早期诊断及预测预后结局,需要多个生物标志物联合使用才能提高对脓毒症诊断及预后

的预测价值。未来需要更多的临床试验去寻找出方便、快捷、敏感、特异的预测量表,以指导临床医生更好地做出治疗决策。

参考文献

- SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- VAN DER POLL T, SHANKAR-HARI M, WIERSINGA W J. The immunology of sepsis[J]. Immunity, 2021, 54(11): 2450-2464.
- RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and National sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the global burden of disease study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.
- XU W G, HUO J Y, CHEN G J, et al. Association between red blood cell distribution width to albumin ratio and prognosis of patients with sepsis: A retrospective cohort study[J]. Front Nutr, 2022, 9: 1019502.
- PIERRAKOS C, VELISSARIS D, BISDORFF M, et al. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 287.
- LIU B, CHEN Y X, YIN Q, et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in an emergency department [J]. Crit Care, 2013, 17(5): R244.
- LINKE R P, MEINEL A, CHALCROFT J P, et al. Serum amyloid A(SAA) treatment enhances the recovery of aggravated polymicrobial sepsis in mice, whereas blocking SAA's invariant peptide results in early death[J]. Amyloid, 2017, 24: 149-150.
- MAIMAITI S J D, MUHANMODE Y L U, MAIMAITIREXIATI X M Z. The role and prognostic value of human peripheral blood interleukin-27, C-reactive protein, and serum amyloid a in inflammatory response of sepsis[J]. Minerva Med, 2023, 114(2): 262-263.
- FELLAHI S, BÉRAUD L, CAPEAU J, et al. Validation of the usual values provided by a supplier without access to a control population: Example of serum amyloid A[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2019, 77(3): 255-259.
- SCHWEIZER J, BUSTAMANTE A, LAPIERRE-FÉTAUD V, et al. SAA (serum amyloid a): A no-

- vel predictor of stroke-associated infections [J]. Stroke, 2020, 51(12):3523-3530.
- [11] ZHU S X, ZENG C X, ZOU Y, et al. The clinical diagnostic values of SAA, PCT, CRP, and IL-6 in children with bacterial, viral, or Co-Infections [J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 7107-7113.
- [12] LI M, QIN Y J, ZHANG X L, et al. A biomarker panel of C-reactive protein, procalcitonin and serum amyloid A is a predictor of sepsis in severe trauma patients [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 628.
- [13] VON ECKARDSTEIN A, NORDESTGAARD B G, REMALEY A T, et al. High-density lipoprotein revisited: Biological functions and clinical relevance [J]. Eur Heart J, 2023, 44(16): 1394-1407.
- [14] DE GEEST B, MISHRA M. Impact of high-density lipoproteins on sepsis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21):12965.
- [15] TRINDER M, WANG Y, MADSEN C M, et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein preserves high-density lipoprotein cholesterol and improves survival in sepsis [J]. Circulation, 2020, 143(9):921-934.
- [16] PRADO Y, TAPIA P, ELTIT F, et al. Sepsis-Induced coagulopathy phenotype induced by oxidized high-density lipoprotein associated with increased mortality in septic-shock patients [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(3): 543.
- [17] AGNELLO L, IACONA A, MAESTRI S, et al. Independent validation of sepsis index for sepsis screening in the emergency department [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(7):1292.
- [18] WU J H, LI L S, LUO J M. Diagnostic and prognostic value of monocyte distribution width in sepsis [J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 4107-4117.
- [19] CUSINATO M, SIVAYOHAM N, PLANCHE T. Sensitivity and specificity of monocyte distribution width (MDW) in detecting patients with infection and sepsis in patients on sepsis pathway in the emergency department [J]. Infection, 2022, 51(3):715-727.
- [20] AGNELLO L, BIVONA G, VIDALI M, et al. Monocyte distribution width (MDW) as a screening tool for sepsis in the Emergency Department [J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 58(11):1951-1957.
- [21] MOTAWEA K R, SROZAN S, ELSAYED TALAT N, et al. Comparison of monocyte distribution width and procalcitonin as diagnostic markers for sepsis: Meta-analysis of diagnostic test accuracy studies [J]. PLoS One, 2023, 18(8):e0288203.
- [22] SINGLA N, JANDIAL A, SHARMA N, et al. Monocyte distribution width (MDW) as an early investigational marker for the diagnosis of sepsis in an emergency department of a tertiary care hospital in North India [J]. Cureus, 2022, 14(10):e30302.
- [23] HUANG Y H, CHEN C J, SHAO S C, et al. Comparison of the diagnostic accuracies of monocyte distribution width, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2023, 51(5):e106-e114.
- [24] BOSMANN M, WARD P A. The inflammatory response in sepsis [J]. Trends Immunol, 2012, 34(3):129-136.
- [25] ZAHOREC R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives [J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122(7):474-488.
- [26] BUONACERA A, STANCANELLI B, COLACI M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: An emerging marker of the relationships between the immune system and diseases [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7):3636.
- [27] XIAO G Q, LIU C, LIU D L, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(45):8398-8407.
- [28] JIN S, YIN J B, LI W, et al. Effect of neutrophil to lymphocyte ratio on prognosis of elderly patients with severe sepsis combined with diabetes mellitus [J]. BMC Geriatr, 2024, 24(1): 211.
- [29] PIOTROWSKI D, SACZEWSKA-PIOTROWSKA A, JAROSZEWICZ J, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio as the best simple predictor of bacterial infection in patients with liver cirrhosis [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(5):1727.
- [30] ZHONG X, MA A J, ZHANG Z W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive

- marker for severe pediatric sepsis [J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(3): 657-665.
- [31] LI J Y, YAO R Q, LIU S Q, et al. Efficiency of monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio combined with neutrophil/lymphocyte ratio in predicting 28-day mortality in patients with sepsis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 741015.
- [32] WEI W, LIU C, SONG G, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio dynamics in patients with septic acute kidney injury: A cohort study [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2343818.
- [33] DANKL D, REZAR R, MAMANDIPOOR B, et al. Red cell distribution width is independently associated with mortality in sepsis [J]. *Med Princ Pract*, 2022, 31(2): 187-194.
- [34] MOISA E, DUTU M D L, CORNECI D, et al. Hematological parameters and procalcitonin as discriminants between bacterial pneumonia-induced sepsis and viral sepsis secondary to COVID-19: A retrospective single-center analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5146.
- [35] KLINKMANN G, WATERSTRADT K, KLAMMT S, et al. Exploring albumin functionality assays: A pilot study on sepsis evaluation in intensive care medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12551.
- [36] CHEN L, LU X Y, ZHU C Q. Prognostic value of albumin-red cell distribution width score in patients with severe community-acquired pneumonia [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3): 759-765.
- [37] KENDALL H, ABREU E, CHENG A L. Serum albumin trend is a predictor of mortality in ICU patients with sepsis [J]. *Biol Res Nurs*, 2019, 21(3): 237-244.
- [38] CHA K, CHOI S P, KIM S H, et al. Prognostic value of ambulation ability with albumin and C-reactive protein to predict 28-day mortality in elderly sepsis patients: A retrospective multi-centre registry-based study [J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1): 661.

(收稿日期:2024-05-01 修回日期:2024-08-22)

(上接第 4105 页)

- [32] WDOWIAK A, STEC M, RACZKIEWICZ D, et al. Background ionizing radiation and semen parameters of men with reproductive problems [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2020, 27(1): 43-48.
- [33] TORIELLO H V, MECK J M. Professional practice and guidelines committee statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age [J]. *Genet Med*, 2008, 10(6): 457-460.
- [34] GAO J M, YUAN R P, YANG S W, et al. Age-related changes in human conventional semen parameters and sperm chromatin structure assay-defined sperm DNA/chromatin integrity [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(5): 973-982.
- [35] GRIN L, GIRSH E, HARLEV A. Male fertility preservation: Methods, indications and challenges [J]. *Andrologia*, 2021, 53(2): e13635.
- [36] LIU S S, LI F P. Cryopreservation of single-sperm: Where are we today? [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 41.
- [37] MOUSSAOUI D, SURBONE A, ADAM C, et al. Testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys: A 6 year experience from a Swiss multi-center network [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 909000.
- [38] MULDER R L, FONT-GONZALEZ A, GREEN D M, et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: Recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): e57-e67.
- [39] SIDDHARTH K, KUMAR T, ZABIHULLAH M. Interobserver variability in semen analysis: Findings from a quality control initiative [J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e46388.
- [40] EHRBAR V, SCHERZINGER L, URECH C, et al. Fertility preservation in male cancer patients: A mixed methods assessment of experiences and needs [J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(8): 385.

(收稿日期:2024-02-27 修回日期:2024-07-29)