

急性创伤患者监测可溶性白细胞分化抗原 14 亚型对脓毒症的鉴别诊断及预后评价

杨 彪 王 瑶 高 婷 赵晓光

摘 要 **目的** 评价急性创伤性患者监测血可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(sCD14-ST, presepsin)对脓毒症的鉴别诊断及预后价值。**方法** 对急性创伤性脓毒症患者 57 例、严重脓毒症患者 15 例和非脓毒症患者 41 例进行前瞻性研究。分别检测其入院时血清 presepsin、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)和白细胞计数(WBC),根据患者入院 24h 内最差临床指标计算急性生理和慢性健康状况评分 II (APACHE II),比较各组指标差异。*Logistic* 回归分析脓毒症的高危因素。绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积,比较各炎症指标对脓毒症诊断的价值。对 presepsin 和 APACHE II 评分进行相关性分析。比较脓毒症存活组 46 例患者治疗前后各炎症指标变化,进行预后监测评价。**结果** 脓毒症和严重脓毒症患者 presepsin、PCT、CRP、WBC 和 APACHE II 评分均显著高于非脓毒症组(P 均 <0.05),严重脓毒症患者的 presepsin 显著高于脓毒症组($P < 0.05$)。年龄、presepsin 升高和 PCT 升高是脓毒症的独立危险因素。presepsin 的 ROC 曲线下面积(AUC^{ROC})为 0.877,以 587.50pg/ml 为临界值,诊断脓毒症的敏感度为 87.5%,特异性为 75.6%。presepsin 和 APACHE II 评分之间呈显著正相关($r = 0.654, P < 0.05$)。**结论** presepsin 可作为脓毒症早期诊断标志物之一,还可进行脓毒症预后的监测。

关键词 急性创伤 presepsin 脓毒症 降钙素原 C 反应蛋白

中图分类号 R466.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.034

Clinical Value of Presepsin for Acute Traumatic Sepsis in Differential Diagnosis and Prognostic Monitoring. Yang Biao, Wang Yao, Gao Ting, et al. Department of Orthopedics and Laboratory, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Shaanxi 710077, China

Abstract **Objective** To evaluate the serum presepsin in acute traumatic sepsis for differential diagnosis and prognostic monitoring value. **Methods** This prospective study was conducted in 57 acute traumatic septic patients, 15 severe septic patients and 41 acute traumatic non septic patients. The levels of presepsin, procalcitonin(PCT) and C reactive protein(CRP) in serum were determined and white blood cell (WBC) count was tested. The acute physiology and chronic health evaluation(APACHE) II score were calculated according to the worst clinical parameters of the patients within 24 hours in hospital. Logistic analysis was used for risk factors in sepsis. The receiver - operating - characteristic curve (ROC) was plotted and the area under the ROC curve was calculated. The diagnostic values of different parameters for sepsis were compared. The correlation between presepsin and APACHE II was investigated. The changes of inflammation biomarkers in 46 patients with sepsis survival group before and after treatment were compared and the Prognosis was evaluated. **Results** The levels of presepsin, PCT, CRP, WBC and APACHE II in the acute traumatic septic patients and severe septic patients were significantly higher than those in the patients with acute traumatic non sepsis ($P < 0.05$, respectively). Presepsin in patients with severe sepsis was significantly higher than that in sepsis group. Age, high presepsin and high PCT were independent risk factors in sepsis. The area under ROC curve was 0.877 for presepsin. The cut off value of presepsin for discrimination of sepsis with nonsepsis was determined as 587.50pg/ml with sensitivity of 87.5% and specificity of 75.6%. Presepsin was positively correlated with APACHE II ($r = 0.654, P < 0.05$). **Conclusion** Presepsin should be applied as a valuable biomarker for early diagnosis, also can make the sepsis prognosis.

Key words Acute traumatic; Presepsin; Sepsis; Procalcitonin; C reactive protein

脓毒症(sepsis)是由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),进一步发展可导致严重脓毒症、脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(MODS),是危重患者致死和致残的主要原因之一^[1]。目前对此病症治疗

的共识是早期给予有效的抗菌药物治疗,如何早期鉴别脓毒症并评估其预后是临床关注的热点^[2]。

生物学标志物降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、前血管加压素、髓系细胞表达的触发受体-1(TREM-1)等,在脓毒症的诊断、指导用药和预后评估等方面受到广泛关注^[3,4]。但除 PCT 外,其余标志

作者单位:710077 西安医学院第一附属医院骨科

通讯作者:杨彪,电子信箱:yangbiao1977@126.com

物的临床应用价值多属不定或尚有争议,尤其是严重创伤患者^[5,6]。

可溶性 CD14 分子亚型 (presepsin, sCD14 - ST) 是 2004 年被发现的一种新的生物学标志物,并且 presepsin 在脓毒症的诊断中准确性较高^[7~9]。笔者通过比较创伤脓毒症患者 presepsin 水平变化,旨在探讨 presepsin 在早期脓毒症鉴别诊断和预后监测方面的价值。

对象与方法

1. 研究对象:研究对象为西安医学院第一附属医院 2014 年 3 月 ~ 2015 年 9 月住院期间连续收治的 113 例急性创伤患者。创伤类型分为:交通伤 58 例 (51.3%),高处坠落伤 17 例 (15.0%),重物砸伤 15 例 (13.3%),锐器伤 21 例 (18.6%),其他伤 2 例 (1.8%)。参照 2001 年《国际脓毒症定义指南》^[10],根据疾病严重程度,将患者分为脓毒症组 57 例,严重脓毒症组 15 例,非脓毒症组 41 例。脓毒症组和严重脓毒症组根据住院期间最终预后分为脓毒症存活组 55 例和脓毒症死亡组 17 例。患者入院后均入住 ICU 病房,排除标准:①住院时间 < 24h 的患者;②放弃治疗的患者;③存在自身免疫性疾病、免疫缺陷性疾病以及肿瘤患者;④近期接受免疫抑制治疗者。本研究所收集的病例均经医院伦理委员会批准和患者知情同意。

2. 方法:(1)仪器和试剂:Pathfast 化学发光免疫分析仪 (Mitsubishi 公司),PCT Reader (德国 B · R · A · H · M · S GmbH 公司),韩国 i - CHROMA Reader 免疫荧光分析仪 (韩国 Boditech Med Inc 公司),贝克曼库尔特 LH750 血分析仪 (美国 Beckman Coulter 公

司),sCD14 - ST (presepsin) ELISA 试剂盒 (德国 Diagnostica 公司)、PCT 试剂盒 (德国 B · R · A · H · M · S GmbH 公司)、CRP 试剂盒 (韩国 Boditech Med Inc 公司)。(2)标本采集与处理:所有住院患者均在未采取任何临床药物治疗前采集外周静脉血 3ml,注入含有 EDTA 抗凝管中,立即送检验科检测,所有操作均严格按照试剂及仪器说明书进行。使用抗生素 1、3、5、7、14 天后再分别采集静脉血检测。

3. 统计学方法:用 SPSS 18.0 软件 (SPSS 公司,美国)进行。所有数据均进行正态性检验。正态计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,3 组比较使用 ANOVA 分析,两两比较用 LSD - *t* 检验;偏态计量资料以中位数 (第 25 分位数,第 75 分位数) [M (P₂₅, P₇₅)] 表示,两组比较采用 Mann - Whitney *U* 检验。计数资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验。应用 Logistic 回归分析脓毒症的高危因素。绘制诊断脓毒症各指标的 ROC 曲线,并计算 ROC 曲线下面积 (AUC^{ROC}),相关性分析采用 Pearson 相关分析,并进行 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组患者临床资料比较:急性创伤性脓毒症组患者 APACHE II 评分、presepsin、PCT、CRP 和 WBC 均显著高于非脓毒症组,差异有统计学意义 (*U* 值分别为 476、251、289、792、477, *P* 均 < 0.05);严重脓毒症组患者 APACHE II 评分、presepsin、PCT、CRP 和 WBC 也均显著高于非脓毒症组,差异有统计学意义 (*U* 值分别为 123、67、95、158、175, *P* 均 < 0.05);与脓毒症组比较,严重脓毒症组患者的 presepsin 显著增高 (*U* = 218, *P* < 0.05),详见表 1。

表 1 113 例急性创伤患者的基本信息

项目	非脓毒症组 (<i>n</i> = 41)	脓毒症组 (<i>n</i> = 57)	严重脓毒症组 (<i>n</i> = 15)
年龄 (岁)	42.88 ± 14.76	41.25 ± 14.92	51.87 ± 16.80 [#]
男性 [<i>n</i> (%)]	22 (53.66)	31 (54.39)	9 (60.00)
APACHE II (分)	6.00 (3.00, 12.50) [#]	16.00 (9.00, 25.50) [*]	20.00 (11.00, 44.00) [*]
presepsin (pg/ml)	457.00 (203.50, 591.00) [#]	856.00 (690.00, 969.00) [*]	1786.00 (798.00, 1980.00) ^{**}
PCT (ng/ml)	0.02 (0.01, 0.58) [#]	1.62 (0.77, 3.25) [*]	2.31 (0.50, 9.08) [*]
CRP (mg/L)	10.24 (6.45, 35.50) [#]	33.54 (10.25, 70.11) [*]	35.77 (16.86, 72.65) [*]
WBC (× 10 ⁹ /L)	7.65 (5.70, 9.33) [#]	11.23 (9.00, 14.42) [*]	15.97 (7.46, 22.64) [*]

年龄比较用 ANOVA 检验,检验统计量为 *F*;性别比较用 Wilcoxon 秩和检验,检验统计量为 *Z*;APACHE II 评分、presepsin、PCT、CRP 和 WBC 比较用 Mann - Whitney *U* 检验,检验统计量为 *U*。与非脓毒症组比较,^{*} *P* < 0.05;与脓毒症组比较,[#] *P* < 0.05

2. Logistic 回归分析:(1)单因素分析:单因素分析结果显示,年龄、受伤原因、presepsin 升高 (>

294pg/ml),PCT 升高 (> 0.5ng/ml),WBC 升高 (> 10 × 10⁹/L)是脓毒症的相关危险因素 (*P* < 0.05),而

与性别、糖尿病史、高血压病史、高脂血症史、CRP 升高无关(表 2)。

表 2 创伤性脓毒症相关危险因素的单因素分析 (n)

因素	脓毒症组 (n = 72)	非脓毒症组 (n = 41)	F/Z	P
年龄(岁)	43.46 ± 15.82	42.88 ± 14.76	5.710	0.020
男性	40	22	-0.387	0.699
受伤原因				
交通伤	52	6	-2.009	0.045
高处坠落	15	2		
重物砸伤	13	2		
锐器伤	16	5		
其他伤	2	0		
糖尿病史	4	2	-0.199	0.842
高血压病史	11	8	-0.486	0.627
高脂血症史	15	13	-1.164	0.244
presepsin 升高	71	28	-4.812	0.000
PCT 升高	64	9	-7.159	0.000
CRP 升高	66	40	-1.063	0.288
WBC 升高	44	7	-4.405	0.000

将单因素分析有统计学意义的 5 个因素纳入 Logistic 回归分析模型,年龄、presepsin 升高和 PCT 升高是脓毒症的独立危险因素(表 3)。

表 3 脓毒症的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	B	Sb	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	1.49	0.47	3.76	0.04	2.51	1.24 ~ 2.98
presepsin 升高	3.13	1.25	6.30	0.01	12.98	10.21 ~ 14.04
PCT 升高	1.94	0.84	5.29	0.02	7.01	6.01 ~ 7.87

3. 炎性指标对脓毒症诊断的 ROC 曲线分析:presepsin 的 AUC^{ROC} 为 0.877,以 587.50pg/ml 为临界值,其诊断脓毒症的敏感度为 87.5%,特异性为 75.6%,均高于其余各组(表 4 和图 1)。

4. Presepsin 与 APACHE II 评分相关性:Pearson 相关分析显示,创伤性脓症患者血清 presepsin 与 APACHE II 评分之间呈显著正相关,差异有统计学意义($r = 0.654, P < 0.01$,图 2)。

表 4 各炎性指标诊断脓毒症的效能评价

指标	AUC ^{ROC}	95% CI	P	临界值	敏感度(%)	特异性(%)
presepsin	0.877	0.812 ~ 0.941	0.000	587.50pg/ml	87.5	75.6
PCT	0.870	0.798 ~ 0.942	0.000	0.86ng/ml	79.2	73.6
CRP	0.678	0.578 ~ 0.778	0.002	10.30mg/L	76.4	56.1
WBC	0.779	0.693 ~ 0.866	0.000	$8.84 \times 10^9/L$	76.4	73.2

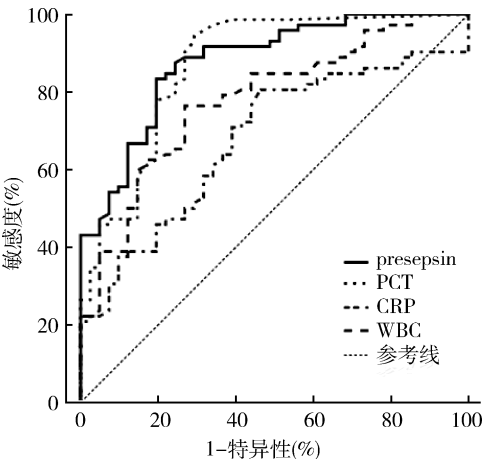


图 1 各炎性指标诊断脓毒症的 ROC 曲线

5. 脓毒症组 presepsin、PCT、CRP、WBC 治疗前后动态变化:追踪 55 例脓毒症存活组患者治疗前后各炎性指标变化,在治疗前急性创伤脓毒症组患者血清 presepsin、PCT、CRP 和 WBC 可显著升高,当细菌感染被控制后,各炎性指标可回落至正常范围。与治疗前相比,抗生素使用 14 天时患者血清 presepsin、PCT、

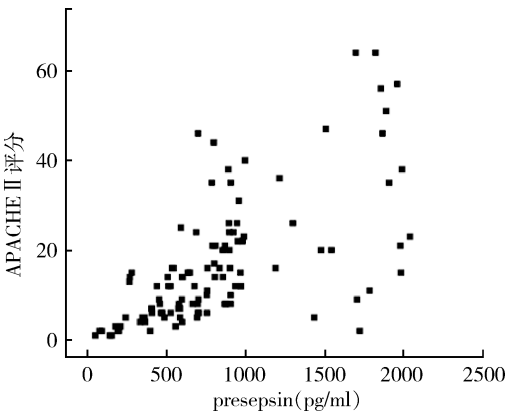


图 2 presepsin 与 APACHE II 相关散点图

CRP 和 WBC 水平均显著降低且具有统计学意义($U = 199, 117, 358$ 和 $213, P$ 均 < 0.01 ,图 3)。

讨 论

临床有许多生物学标志物用于单独或联合诊断脓毒症,如 PCT、CRP、WBC、TREM-1 等,其中 PCT 在国内外的研究最多,使用最为广泛,但严重创伤、器官移植、外科术后等患者早期血清 PCT 浓度也会明

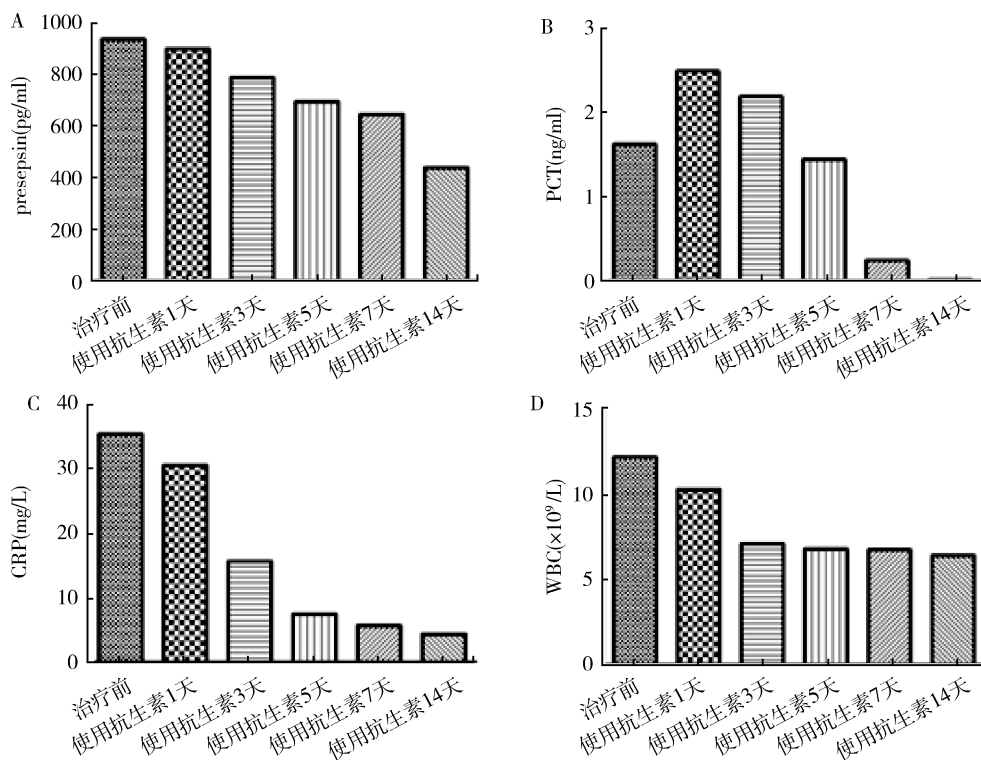


图3 脓毒症存活组55例治疗后各炎性指标变化

显升高^[11]。因此,在严重创伤性患者中仅凭借 PCT 等指标预测脓毒症往往会造成误诊或漏诊。目前临床诊断脓毒症的金标准为血培养,但对于严重创伤患者而言,血培养和伤口分泌物培养耗时长,通常需要 48~72h,且阳性率低,脓毒症患者的治疗常为医生经验性治疗^[12]。

白细胞分化抗原 14(CD14)是脂多糖-脂多糖结合蛋白的受体。CD14 在体内有两种存在形式,膜 CD14 和可溶性 CD14(sCD14),sCD14-ST 被命名为 presepsin^[13]。近年来,presepsin 在脓毒症早期的诊断及预后评价方面呈现出较好优势。

本研究中,急性创伤性脓毒症和严重脓毒症患者早期血清 presepsin 水平均显著高于非脓毒症组,严重脓毒症组与脓毒症组之间差异也有统计学意义($P < 0.05$),与国内外的其他研究结论相一致^[14,15]。presepsin 的检测可以全自动化,用 Pathfast 法检测血清 presepsin 仅需 20min,完全可以在患者床头进行操作检查,检验快捷方便,对于早期识别、辅助诊断脓毒症有较好的意义^[14]。Logistic 回归分析发现,年龄、presepsin 升高和 PCT 升高是脓毒症的独立危险因素,且 presepsin 升高对无 presepsin 升高的脓毒症发病的比数比例为 12.98 (OR = 12.98)。Shozushima 等^[8]的研究显示在选取 presepsin 399pg/ml 为临界值时,对于

诊断脓毒症的敏感度为 80.3%,特异性为 78.5%;选取 600pg/ml 为临界值时,其诊断脓毒症的敏感度为 87.8%,特异性 81.4%。本研究选取 presepsin 的最佳临界值为 587.50pg/ml,敏感度为 87.5%,特异性为 75.6%,与 Shozushima 等^[8]的结论基本一致。本研究中血清 presepsin 升高鉴别脓毒症的能力高于 PCT、CRP 和 WBC,可能是因为 PCT、CRP 和 WBC 特异性不高,受多种因素影响。此外,Pearson 相关性分析表明,presepsin 与 APACHE II 评分之间存在显著正相关,提示 presepsin 水平与脓毒症的病情进展密切相关。

通过本研究笔者发现,对于脓毒血症患者在使用抗生素治疗后,随着病情的好转,血清 presepsin 水平逐渐下降。presepsin 的作用机制可能是:①presepsin 在介导炎性级联反应过程中起着重要作用;②presepsin 的产生有赖于细菌的吞噬作用,而不仅是单纯的炎性反应^[11]。因此,presepsin 可被视为诊断脓毒症的一种新型敏感指标,并且在其治疗过程及预后判断中起到重要的作用。

总之,在诊断急性创伤性脓毒症时,presepsin 的诊断效率优于 PCT,可以弥补 PCT 在诊断创伤性脓毒症中的不足,二者的联合诊断可有助于提高创伤性脓毒症诊断的准确性,而且 presepsin 具有潜在判断

预后的价值,可作为细菌感染的预后指标。但本研究的所采集的样本量相对较少,并且对死亡病例的死因与感染相关性未进行进一步研究,因此,研究结果难免存在一定的偏倚,需要在今后的研究中进一步完善。

参考文献

- 1 苏明环,寿松涛. 血 presepsin 对脓毒症诊断及病情判断的临床价值[J]. 临床检验杂志, 2014,32(2):106-111
- 2 周小洁,陈洁,陈水洁. 动态监测 PCT、DIC、评分及 APACHE II 评分在脓毒症预后评估中的应用[J]. 医学研究杂志,2014,43(11):81-84
- 3 Michael B, Thomas B, Dominic L, *et al.* Diagnostic and prognostic utility of CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment[J]. Crit Care, 2014, 18(5):507
- 4 Konard R, Michael B, Niels C, *et al.* New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers [J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 509-634
- 5 Koeze J, Hendrix MG, van den Bergh FA, *et al.* In critically ill patients the procalcitonin level can be misleading[J]. Crit Care, 2011, 15(2): 422
- 6 Wolff M, Bouadma L. What procalcitonin brings to management of sepsis in the ICU[J]. Crit Care, 2010, 14(6): 1007
- 7 Shirakawa K, Furusako S, Endo S, *et al.* New diagnostic marker for sepsis:soluble CD14 subtype[J]. Critical Care, 2004, 8 Suppl 1: 191

- 8 Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, *et al.* Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(6):764-769
- 9 余建,邵强,王权,等. 联合检测 presepsin、降钙素原和 C 反应蛋白对脓毒症早期诊断及预后评估的价值[J]. 临床检验杂志, 2014,32(3):200-203
- 10 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003,31(4):1250-1256
- 11 Christ-Crain M, Muller B. Precalcitonin in bacterial infections - hype, hope, more or less? [J]. Swiss Med Wkly, 2005, 135(31-32):451-460
- 12 冯兴林,方红龙,陈娟. 血培养阳性与阴性脓毒症休克患者间临床特征比较[J]. 医学研究杂志,2015,44(1):139-141
- 13 Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, *et al.* The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models [J]. Critical Care, 2010, 14(Suppl 2): 19
- 14 Palmiere C, Mussap M, Bardy D, *et al.* Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities [J]. Int J Legal Med, 2013, 127(4): 799-808
- 15 杨爱龙,陈曦,高宏伟,等. 脓毒症的诊断和预后评价中 presepsin 的临床价值[J]. 中华检验医学杂志,2015,38(2):124-127

(收稿日期:2015-12-20)

(修回日期:2016-01-12)

血浆组织因子途径抑制物-1 在肺癌诊疗中的应用价值

曹圆圆 何小帆 陈瑜

摘要 目的 探讨血浆组织因子途径抑制物-1(TFPI-1)在肺癌鉴别诊断、病情及疗效判断中的应用价值。**方法** 测定 68 例非小细胞肺癌(NSCLC)和 32 例良性肺疾病患者以及 40 名体检健康者血浆 TFPI-1、抗凝血酶(AT)和 D-二聚体(D-D)水平,分析三者的相关性;观察治疗前后 TFPI-1 与其余二者水平的变化,运用 ROC 曲线分析 TFPI-1 在肺癌鉴别诊断、并发 DVT 以及肺癌转移中的诊断效能。**结果** 肺癌组 TFPI-1 和 AT 水平显著低于而 D-D 水平显著高于疾病对照组和正常对照组($P < 0.001$);TFPI-1 水平与 AT 呈高度正相关,与 D-D 呈高度负相关($r = 0.789$ 和 -0.822 , $P = 0.000$)。并发 DVT 组和有转移组 TFPI-1 水平平均分别显著低于无 DVT 组和无转移组($P = 0.000$)。TFPI-1 鉴别诊断肺癌、预测并发 DVT 和肺癌转移的界值分别为 52.3、58.2 和 64.3ng/ml,其 ROC 曲线下面积分别为 0.884(95% CI:0.811~0.958)、0.957(95% CI:0.919~0.996)和 0.856(95% CI:0.774~0.938)($P < 0.05$),敏感度分别为 86.76%、89.5% 和 82.1%,特异性分别为 83.33%、85.5% 和 82.5%。与治疗前比较,治疗后 TFPI-1、AT 水平显著升高,D-D 水平显著降低($P < 0.001$),而动态观察的 4 例肺癌患者在治疗初期 TFPI-1 水平总体呈持续升高趋势,AT 和 D-D 则在至少 6 天后开始升高或降低。**结论** 血浆 TFPI-1 测定在肺癌鉴别诊断、患者

作者单位:325035 温州医科大学检验医学院(曹圆圆、陈瑜);310002 杭州市肿瘤医院检验科(曹圆圆、何小帆)

通讯作者:陈瑜,主任医师,博士生导师,电子信箱:chenyu@sina.com