

参考文献

- [1] 乌仁陶古斯,邹良茹. 高血压合并糖尿病患者左室舒张功能减退的治疗分析[J/CD]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(5):43.
- [2] CUSHMAN W C, FORD C E, CUTLER J A, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse north american settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALL-HAT)[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2002, 4(6): 393-404.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7):579-616.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7):447-498.
- [5] 裴志勇,周东翠,张爱云,等. 老年高血压患者动态血压指数与靶器官损害的关系[J]. 中国全科医学, 2009, 12(22):2011-2014.
- [6] 刘婧,刘怀荣. 脉压、脉压指数与高血压合并 2 型糖尿病患者早期肾损害的相关性研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2012, 34(9):893-895.
- [7] 巴延钦,李治冀. 高血压患者 24 h 动态血压指数对尿微量白蛋白、颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(12):1195-1196.
- [8] 高梅. 内皮素和一氧化氮检测对糖尿病血管内皮功能的评价作用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(29):4422-4423.
- [9] 刘悦,沈建国. 老年糖尿病患者脂肪餐后甘油三酯的变化及其对血管内皮功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(17):4775-4777.
- [10] 范文. 糖尿病患者脂肪餐后三酰甘油的变化及其对血管内皮功能的影响[J]. 医学综述, 2015, 21(17):3230-3232.
- [11] 麦筱莉,滕皋军. 内皮祖细胞的特性及其在动脉粥样硬化性疾病中的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(8):775-777.
- [12] 马博,王晶,任丽君,等. 格列齐特联合舒洛地特对糖尿病肾病患者血管内皮舒张功能的影响[J]. 医学临床研究, 2018, 35(4):778-780.
- [13] 刘薇,赖美铮,郭顺华,等. 2 型糖尿病肾病患者抵抗素水平及其与血管内皮功能的关系[J]. 医学临床研究, 2018, 35(8):1467-1470.
- [14] 王燕,李琳,丛伟红,等. 原发性高血压与血管内皮功能的相关性分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(3):395-399.
- [15] 王建华,张江霞,丁桂春,等. 超声评价无大血管并发症的 2 型糖尿病患者血管内皮舒张功能及其影响因素分析[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2012, 9(7):623-626.
- 短篇论著 •

(收稿日期:2021-11-04 修回日期:2022-06-16)

C-反应蛋白、白细胞介素 6 和肝素结合蛋白水平在评估 ICU 脓毒症患者预后的临床价值

龚 江,刘尚婵[△],彭科燕,冯玉婷,黄亚玲,谭晓梅,戴晓灵,冯泳涛,谭雪梅,张德春,晏 涛
重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院检验科,重庆 404100

摘要:目的 分析血清 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)及血浆肝素结合蛋白(HBP)检测水平在评估重症监护室(ICU)脓毒症患者预后的临床价值。方法 选取该院 ICU 40 例脓毒症患者作为研究对象,按照研究对象治疗后 28 d 的预后情况,将其分为生存组与死亡组,比较两组入院 24 h 内血清 CRP、IL-6、血浆 HBP 水平及急性生理学和慢性健康状况评分 II (APACHE II),分析 CRP、IL-6、HBP 与 APACHE II 评分相关性及对脓毒症患者预后预测效能。结果 生存组 ICU 住院时间明显短于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$);生存组 CRP、IL-6、HBP 水平及 APACHE II 评分明显低于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$);脓毒症患者 APACHE II 评分与 CRP、IL-6、HBP 水平呈正相关($P < 0.05$);CRP、IL-6、HBP 及三项联合检测预测脓毒症患者预后的曲线下面积分别为 0.676、0.680、0.762、0.803,三项联合预测脓毒症患者预后的灵敏度与特异度分别为 72.7%、80.3%。结论 CRP、IL-6、HBP 三项联合检测对脓毒症患者预后具有较高的预测效能。

关键词:脓毒症; C-反应蛋白; 白细胞介素 6; 肝素结合蛋白; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.026

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2022)14-1787-04

文献标志码:A

脓毒症是指由感染或有高度可疑感染灶引起的全身炎症反应综合征,病情严重时能够造成多器官功

能障碍。有调查显示,重症监护室(ICU)患者首要死因为脓毒症,脓毒症院内病死率呈逐年升高趋势^[1-2]。

[△] 通信作者, E-mail:7790119@qq.com。

脓毒症患者病情进展十分迅速,具有较高救治难度,对其进行早期识别和及时预后预测,对预防脓毒症具有重要的临床意义。虽然临床尚未完全明确脓毒症具体病理机制,但普遍认为,炎症反应过度引起“瀑布”反应为其产生及发展主要机制^[3]。相关报道指出,脓毒症早期感染病情程度和 C-反应蛋白(CRP)水平升高程度密切相关^[4]。细菌感染性疾病中,白细胞介素 6(IL-6)属于最重要炎症因子。肝素结合蛋白(HBP)属于感染性疾病新型标志物^[5]。有研究表明,肝素结合蛋白(HBP)能够提高细胞炎性反应水平,影响血管屏障功能,导致器官功能受损,在脓毒症发生、发展中起着重要作用^[6]。当前,尚无关于 CRP、IL-6、HBP 联合用于脓毒症临床评估的报道。基于此,本文探讨血清 CRP、IL-6、血浆 HBP 检测对脓毒症患者预后评估价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2020 年 5 月本院 ICU 40 例脓毒症患者作为研究对象,纳入标准:(1)均符合脓毒症诊断标准^[7];(2)年龄≥18 岁;(3)首次住 ICU;(4)临床资料齐全。排除标准:(1)24 h 内因病死亡;(2)需要大量输血;(3)血液系统疾病;(4)肿瘤晚期;(5)严重脏器功能障碍及免疫缺陷。本研究脓毒症患者或其家属签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审批[审批号:区医伦审(2018)第 7 号]。

1.2 仪器与试剂 Jet-iStar3000 全自动免疫分析仪

及配套的 CRP、IL-6、HBP 检测试剂盒均由中翰盛泰生物技术股份有限公司提供。

1.3 方法 研究对象入院 24 h 内,在乙二胺四乙酸抗凝管中抽取研究对象外周静脉血 3 mL,将其静置 30 min 后,以 3 500 r/min 速率离心 10 min,进行血清样本的分离,放入-80 ℃冰箱保存待测,枸橼酸钠抗凝管抽取患者外周静脉血 3 mL,将其静置 30 min 后,以 1 500 r/min 速率离心 10 min,进行血浆样本分离。采用免疫荧光干式定量法检测血清 CRP、IL-6、血浆 HBP 水平;同时,评估研究对象急性生理学和慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ),涉及慢性健康状况、急性生理指标及年龄 3 项,总共 71 分,评分越高表示病情越重^[8]。记录研究对象治疗后 28 d 的预后情况,并且将其分为生存组与死亡组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件处理数据,计数资料以例数或率表示,行 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;使用 Pearson 相关系数检验 CRP、IL-6、HBP 与 APACHE Ⅱ评分的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析各检测指标对脓毒症患者预后预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 两组性别、年龄、体重指数(BMI)、原发病比较差异无统计学意义($P>0.05$);生存组 ICU 住院时间明显短于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别(<i>n</i>)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	原发病(<i>n</i>)				ICU 住院时间 ($\bar{x}\pm s$,d)
		男	女			消化系统感染	呼吸系统感染	泌尿系统感染	其他	
生存组	29	16	13	56.04±8.13	23.87±2.39	11	10	6	2	8.12±1.53
死亡组	11	7	4	58.36±7.28	23.52±2.37	3	5	2	1	9.46±1.68
χ^2/t		0.016		0.278	0.414	0.591				2.409
<i>P</i>		0.900		0.413	0.681	0.899				0.021

2.2 两组 CRP、IL-6、HBP、APACHE Ⅱ评分比较 生存组 CRP、IL-6、HBP 水平及 APACHE Ⅱ评分明显低于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 CRP、IL-6、HBP、APACHE Ⅱ评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	HBP (μg/L)	APACHEⅡ 评分(分)
生存组	29	83.15±14.76	68.59±11.96	80.53±15.28	19.74±3.05
死亡组	11	94.23±17.05	79.34±12.87	98.76±17.52	27.03±5.12
<i>t</i>		2.032	2.487	3.238	5.551
<i>P</i>		0.049	0.017	0.003	<0.001

2.3 相关性分析 脓毒症患者 APACHE Ⅱ评分与 CRP、IL-6、HBP 水平呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 相关性分析

项目	APACHEⅡ评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>
CRP	0.503	<0.001
IL-6	0.582	<0.001
HBP	0.614	<0.001

2.4 CRP、IL-6、HBP 对脓毒症患者预后预测价值 CRP 预测脓毒症患者预后的灵敏度为 54.5%,特异度为 78.6%;IL-6 预测脓毒症患者预后的灵敏度为

78.4%，特异度为 60.2%；HBP 预测脓毒症患者预后的灵敏度为 72.7%，特异度为 72.4%；三项联合检测预测脓毒症患者预后的灵敏度为 72.7%，特异度为 80.3%。见图 1、表 4。

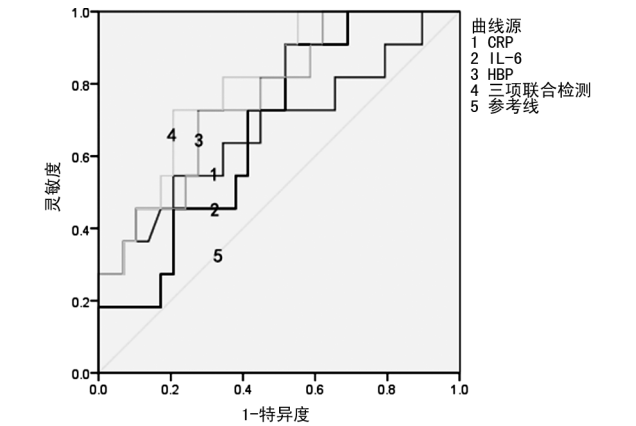


图 1 CRP、IL-6、HBP 预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线

表 4 各指标 ROC 曲线下面积比较					
变量	曲线下面积	标准误	P	95%CI	
				上限	下限
CRP	0.676	0.089	0.039	0.472	0.879
IL-6	0.680	0.088	0.032	0.509	0.852
HBP	0.762	0.082	0.011	0.602	0.922
三项联合检测	0.803	0.073	0.003	0.659	0.946

3 讨 论

脓毒症发病的影响因素复杂,其临床早期诊断及预后评估属于 ICU 难题。现阶段,尽管关于脓毒症机制与临床治疗手段的研究有一定进展,然而其发病率与致死率控制效果并不理想。脓毒症风险及预后评估为临床研究热点,准确评估患者病情及预后有利于指导其更好治疗。

以往报道称,多种炎症因子均与脓毒症发生发展密切相关,包括 IL-1、IL-6、CRP、正五聚蛋白 3 及 HBP 等^[9-10]。IL-6 合成细胞主要包括 B 细胞、T 细胞及巨噬细胞等,具有调节造血功能、细胞增殖分化、急性期反应与机体免疫应答等作用,同时参与抗感染免疫^[11]。CRP 主要为 IL-6 作用下,肝脏分泌的一种急性时相蛋白。人体健康状态下,HBP 水平极低,但若发生感染,激活中性粒细胞,将使血浆 HBP 水平出现升高变化^[12]。本研究生存组 CRP、IL-6、HBP 水平较对死亡组明显更低,且脓毒症患者 APACHE II 评分与这些指标均呈正相关,与李晓慧等^[13]研究结果基本一致,证实 CRP、IL-6、HBP 与脓毒症患者病情密切相关。健康人血液内只有微量 CRP,仅在机体感染时,导致其合成量明显增加,因此 CRP 可以较好反映脓毒症患者组织损伤与感染情况。有研究表明,严重感染患者如果预后不佳,血清 CRP 将保持在一个较高水平状态,因此对其进行监测,有利于医师了解患

者病情,采取更合适治疗手段,改善预后^[14]。健康人机体 IL-6 水平较低,会随着炎症反应的发生其水平呈升高趋势,考虑到 IL-6 水平变化比急性时相蛋白更早,故其更利于急性感染临床早期诊断,同时反映其病情状态。本研究结果显示,CRP 预测脓毒症患者预后的曲线下面积(AUC)较小,可能因为脓毒症患者发病时 CRP 水平已经升至较高水平,随着其病情加重,CRP 水平进一步升高幅度有限。以往报道称,HBP 可以提高血管内皮通透性,主要由于其附着较强正电荷,通过接触内皮细胞,快速激活内皮细胞中钙离子,促进肌动蛋白纤维产生,造成细胞旁通路渗漏,而且机体处于高水平 HBP 状态时,可引起严重血管渗漏,增加低血压或休克风险^[15-16]。有报道称,HBP 单独预测脓毒症患者预后 AUC 达 0.82^[17]。本研究中 HBP 预测脓毒症患者预后的 AUC 稍小于上述研究数据,可能与其研究样本差异有关,本研究样本数较少,个体因素影响较大。本研究分析对比发现,CRP、IL-6、HBP 三项联合检测预测脓毒症患者预后的 AUC 最大,为 0.803,表明三项联合检测对脓毒症患者预后具有较高预测效能,可更好协助医师进行预后评估,指导治疗。

脓毒症患者血清 CRP、IL-6、血浆 HBP 检测水平与其病情密切相关,相较于单项评估,各指标联合检测对脓毒症患者预后具有较高预测效能,可为临床治疗提供重要指导依据。

参考文献

[1] OPAL S M, WITTEBOLE X. Biomarkers of infection and sepsis[J]. Crit Care Clin, 2020, 36(1): 11-22.

[2] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and Septic Shock-Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(4): 573-585.

[3] 张玲, 张海丹, 赵婧, 等. 长链非编码 RNA 在脓毒症性心肌病中的潜在作用与意义[J]. 中国急救医学, 2019, 39(8): 809-812.

[4] CUI N, ZHANG H, CHEN Z, et al. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases[J]. J Int Med Res, 2019, 47(4): 1573-1579.

[5] HALLDORSDDOTTIR H D, ERIKSSON J, PERSSON BP, et al. Heparin-binding protein as a biomarker of post-injury sepsis in trauma patients[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2018, 62(7): 962-973.

[6] KAHN F, TVERRING J, MELLHAMMAR L, et al. Heparin-binding protein as a prognostic biomarker of sepsis and disease severity at the emergency department [J]. Shock, 2019, 52(6): 135-145.

[7] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus de-(下转第 1792 页)

异常,均可导致机体免疫防御、监视等功能下降,很可能为第 2 种肿瘤的发生提供基础。

本研究中该患者发病隐匿且迅速,仅以颈部无痛性肿物为主要临床表现,经颈部淋巴结活检后证实为 T 淋巴瘤细胞淋巴瘤,结合患者的血象、骨髓象、基因检测结果诊断为慢性粒细胞白血病,最终确诊:(1)T 淋巴瘤细胞淋巴瘤(Ⅳ期 A 组中高危);(2)慢性粒细胞白血病 BCR/ABL(P210+)中危组。因为该患者此前未行任何治疗,排除了放化疗所导致的继发肿瘤的可能,由于骨髓及淋巴结活检 BCR/ABL 均阳性,提示该患者的两种肿瘤可能具有相同的遗传学背景。临床医师除了关注肿瘤患者的原发病灶外,还需提高对多种原发恶性肿瘤可能同时存在的认识,尤其当怀疑淋巴瘤的患者出现淋巴瘤伴有不能解释的外周血象异常情况时,需警惕是否同时合并白血病,及时行骨髓涂片、流式细胞分型等检查明确诊断并积极治疗。因目前髓系白血病合并淋巴瘤的发病机制尚不清楚,加上没有标准的治疗方案,导致其生存预后较差。在将来的研究治疗中,研究者应进一步探索其发病机制,为该患者制订合理的治疗方案,延长生存时间。

参考文献

[1] 王璐,魏旭东,米瑞华,等.淋巴瘤合并髓系白血病三例并

文献复习[J]. 中华血液学杂志,2016,37(2):149-151.
[2] 苏红. 非霍奇金淋巴瘤合并髓系白血病 2 例并文献复习 [D]. 太原:山西医科大学,2018.
[3] ACAR H, ECIRLI S, GUNDOGAN F, et al. Simultaneous occurrence of chronic myelogenous leukemia and non-Hodgkin lymphoma at diagnosis[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1999, 108(2): 171-174.
[4] ZAMECNIKOVA A, VRANOVSKY A, HLAVCAK P. Coexistence of philadelphia-positive chronic granulocytic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma at initial diagnosis[J]. Leuk Lymphoma, 2002, 43(2): 429-431.
[5] ICHINOHASAMA R, MIURA I, TAKAHASHI N, et al. Ph-negative non-hodgkin's lymphoma occurring in chronic phase of ph-positive chronic myelogenous leukemia is defined as a genetically different neoplasm from extramedullary localized blast crisis: report of two cases and review of the literature[J]. Leukemia, 2000, 14(1): 169-182.
[6] 张昊,丛庆学. 急性髓系白血病 M1 合并 T 细胞性淋巴瘤细胞性淋巴瘤 1 例[J]. 赤子(上中旬), 2014, 20(11): 304.
[7] STASS S, MIRRO J, MELVIN S, et al. Lineage switch in acute leukemia[J]. Blood, 1984, 64(3): 701-706.

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-02-28)

(上接第 1789 页)

initions for sepsis and septic shock(sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
[8] 孔庆华,白久武,王晓如,等. 三种评分系统在老年社区获得性肺炎危险度分层及病情评估中的应用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(2): 138-143.
[9] WANG S M, LIU G Q, XIAN H B, et al. LncRNA NEAT1 alleviates sepsis-induced myocardial injury by regulating the TLR2/NF-κB signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 4898-4907.
[10] BERGQUIST M, SAMUELSSON L, LARSSON A, et al. TNFR1, TNFR2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin and heparin binding protein in identifying sepsis and predicting outcome in an intensive care cohort[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15350.
[11] HU P, CHEN Y, PANG J, et al. Association between IL-6 polymorphisms and sepsis[J]. Innate Immun, 2019, 25(8): 465-472.
[12] TÖRNBLOM S, NISULA S, VAARA ST, et al. Early prolonged neutrophil activation in critically ill patients with sepsis[J]. Innate Immun, 2021, 27(2): 192-200.

[13] 李晓慧,岳胜,杜小静,等. ICU 重症感染患者血清 C-反应蛋白、内毒素、肝素结合蛋白水平及其预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(17): 97-101.
[14] SONG Y, CHEN Y, DONG X, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64 combined with CRP for neonatal sepsis: a meta-analysis[J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(8): 1571-1576.
[15] ZHOU Y, LIU Z, HUANG J, et al. Usefulness of the heparin-binding protein level to diagnose sepsis and septic shock according to Sepsis-3 compared with procalcitonin and C reactive protein; a prospective cohort study in China[J]. BMJ Open, 2019, 9(4): e026527.
[16] 杨亚南,邵换璋,史源,等. 肝素结合蛋白联合 SOFA 评分对脓毒性休克的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(3): 336-340.
[17] 董照刚,郑喜胜,冯永利,等. 肝素结合蛋白联合人体抗菌肽 LL-37 对脓毒症患者预后的评估价值[J]. 广东医学, 2020, 41(4): 78-81.

(收稿日期:2021-11-12 修回日期:2022-06-20)