

• 论 著 •

不同严重程度脓毒血症患儿血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 异常表达对预后不良的预测

朱澹然, 乔婕, 巩一丁

汉中市三二〇一医院儿科, 陕西汉中 723000

摘要:**目的** 研究不同严重程度脓毒血症患儿血清氨基末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)和肝素结合蛋白(HBP) 异常表达对预后不良的预测价值。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2021 年 1 月在该院进行治疗的 120 例脓毒血症患儿作为研究对象,另选取同期来该院体检的健康儿童 120 例作为对照组,比较观察组与对照组、不同预后、不同严重程度脓毒血症患儿的血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平之间的差异,研究血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 联合检测对患儿死亡的预测价值。**结果** 观察组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。极危重组、危重组、非危重组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平显著高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。受试者工作特征曲线显示,血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 联合检测的曲线下面积显著高于单项检测。**结论** 不同严重程度脓毒血症患儿血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 异常表达对预后不良具有显著的预测价值。

关键词:脓毒血症; 预后; 血清氨基末端 B 型钠尿肽原; 血清淀粉样蛋白 A; 肝素结合蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.004 **中图法分类号:**R459.7
文章编号:1673-4130(2023)15-1811-04 **文献标志码:**A

Abnormal expression of serum NT-proBNP,SAA and HBP in children with different severity of sepsis predicts poor prognosis

ZHU Danran,QIAO Jie,GONG Yiding

Department of Pediatrics,Hanzhong 3201 Hospital,Hanzhong,Shaanxi 723000,China

Abstract: Objective To study the predictive value of abnormal expression of serum amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP),serum amyloid A(SAA) and heparin-binding protein (HBP) in children with sepsis of different severity. **Methods** A total of 120 children with sepsis treated in a hospital from February 2018 to January 2021 were selected as the study object,and 120 healthy children who received physical examination in a hospital during the same period were selected as the control group. The differences of serum NT-proBNP,SAA and HBP levels between the observation group and the control group,children with different prognosis and different severity of sepsis were compared. To investigate the predictive value of combined detection of serum NT-proBNP,SAA and HBP for the death of children. **Results** The levels of serum NT-proBNP,SAA and HBP in the observation group were significantly higher than those in the control group,the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum NT-proBNP,SAA and HBP in the extremely critical group,the critical group and the non-critical group were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum NT-proBNP,SAA and HBP in death group were significantly higher than those in survival group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The receiver operating characteristic curve showed that the area under the curve of the combined detection of serum NT-proBNP,SAA and HBP was significantly higher than that of the single detection. **Conclusion** Abnormal expression of serum NT-proBNP,SAA and HBP in serum of children with different severity of sepsis has significant predictive value for poor prognosis.

Key words: sepsis; prognosis; amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; serum amyloid A; heparin-binding protein

脓毒血症是临床较为常见的儿科危重病症,也是 患儿死亡的重要原因之一^[1]。既往研究指出,脓毒血

作者简介:朱澹然,女,住院医师,主要从事儿内科常见病的诊断和治疗研究。

症的发生与细菌的侵袭及毒素的分泌呈现显著的相关性^[2]。临床上通常以体温、外周血白细胞及中性粒细胞水平作为预后判定的重要依据,但是其诊断及判定的灵敏度及特异度较低^[3-4]。血清氨基末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)是重要的炎症反应蛋白,也是心肌细胞凋亡的重要指标。血清淀粉样蛋白 A(SAA)是临床脂类代谢、免疫应答及炎症反应的重要因子,通过对患儿的炎症反应的调控作用,进而影响机体应激反应状态。肝素结合蛋白(HBP)是一种多功能炎症蛋白,在脓毒血症患儿急性感染发生的 1~2 h 内,其水平显著升高^[5-6]。本研究探讨不同严重程度脓毒血症患儿血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 异常表达对预后不良的预测,以期指导其临床诊断及治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2021 年 1 月在

本院进行治疗的 120 例脓毒血症患儿(观察组)作为研究对象,依据小儿危重病例评分(PCIS)标准^[7],分为极危重组(PCIS≤70 分)21 例、危重组(PCIS 71~80 分)25 例、非危重组(PCIS>80 分)74 例。研究对象根据其入院后 28 d 的生存情况,分为生存组 81 例、死亡组 39 例。纳入标准:(1)均符合脓毒血症标准^[8];(2)发病至入院时间均为 24 h 内;(3)患儿资料完整。排除标准:(1)重度心力衰竭;(2)合并恶性肿瘤;(3)入院前 3 d 内使用抗菌药物;(4)合并自身免疫性疾病。另选取同期来本院体检的健康儿童 120 例作为对照组,观察组和对照组人口统计学资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究采取前瞻性研究,所有研究对象的家属均签署知情同意书,且经本院伦理委员会审查批准。

表 1 两组人口统计学资料比较

组别	<i>n</i>	性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$,个月)	身高($\bar{x}\pm s$,cm)	体重($\bar{x}\pm s$,kg)	体重指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
观察组	120	69/51	32.23±2.13	75.25±2.36	7.29±2.44	12.47±2.12
对照组	120	64/56	32.30±1.51	75.30±1.96	7.37±1.57	12.41±2.42
χ^2/t		0.421	0.294	0.179	0.302	0.204
<i>P</i>		0.516	0.769	0.858	0.763	0.838

1.2 研究方法 采用酶联免疫法对患儿血清 NT-proBNP、SAA 水平进行检测,采用全自动凝血分析仪对患儿 HBP 水平进行检测。

1.3 观察指标 (1)观察组、对照组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较;(2)极危重组、危重组、非危重组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较;(3)生存组及死亡组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较;(4)血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 单项检测及其联合检测对患儿死亡的预测效能比较。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件包进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料采用例数或百分率表示,采用组间比较四格表法 χ^2 检验。采取受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 单项检测及其联合检测对脓毒血症患儿死亡的预测效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组、对照组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较 观察组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 极危重组、危重组、非危重组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较 极危重组、危重组、非危重

组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 观察组、对照组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 NT-proBNP (μg/L)	SAA (mg/L)	HBP (ng/mL)
观察组	120	0.65±0.33	369.38±11.77	67.97±2.69
对照组	120	0.37±0.02	79.02±11.72	28.23±2.10
<i>t</i>		9.278	191.495	127.564
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

表 3 极危重组、危重组、非危重组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 NT-proBNP (μg/L)	SAA (mg/L)	HBP (ng/mL)
极危重组	21	0.89±0.28	419.31±12.69	79.49±1.63
危重组	25	0.63±0.22* [#]	369.89±11.72* [#]	67.21±1.52* [#]
非危重组	74	0.59±0.26*	355.04±12.69*	64.96±2.12*
<i>F</i>		18.278	9.293	16.548
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与极危重组比较,* $P<0.05$;与非危重组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 生存组及死亡组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较 死亡组血清 NT-proBNP、SAA 和

HBP 水平显著高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 单项检测及其联合检测对患儿死亡的预测效能比较 血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 联合检测对患儿死亡的诊断灵敏度显著高于单项检测。见表 5。

2.5 ROC 曲线分析 ROC 曲线显示,血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 联合检测的曲线下面积(AUC)显著高于单项检测,针对患儿死亡的预测,血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平的截断值分别为 0.80 $\mu\text{g/L}$, 411.22 mg/L , 71.11 ng/mL , 见表 6、

图 1。

表 4 生存组及死亡组血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 NT-proBNP ($\mu\text{g/L}$)	SAA (mg/L)	HBP (ng/mL)
死亡组	39	0.84 $\pm$ 0.17	415.39 $\pm$ 11.64	75.97 $\pm$ 2.05
生存组	81	0.48 $\pm$ 0.16	301.62 $\pm$ 11.59	55.73 $\pm$ 2.57
<i>t</i>		11.073	50.219	46.520
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

表 5 血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 单项检测及其联合检测对患儿死亡的预测效能比较

项目	真阳例数 (<i>n</i>)	假阳例数 (<i>n</i>)	真阴例数 (<i>n</i>)	假阴例数 (<i>n</i>)	准确率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
血清 NT-proBNP	22	11	70	17	76.67	56.41	86.42	66.67	80.46
SAA	9	12	69	30	65.00	23.08	85.19	42.86	69.70
HBP	29	22	59	10	73.33	74.36	72.84	56.86	85.51
联合检测	35	45	36	4	59.17	89.74	44.44	43.75	90.00

表 6 血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 单项检测及其联合检测的 ROC 曲线分析

项目	标准误	AUC	AUC(95%CI)	<i>P</i>
血清 NT-proBNP	11.231	0.771	0.762~0.864	<0.05
SAA	9.252	0.776	0.602~0.800	<0.05
HBP	3.222	0.773	0.755~0.852	<0.05
联合检测	10.027	0.891	0.862~0.979	<0.05

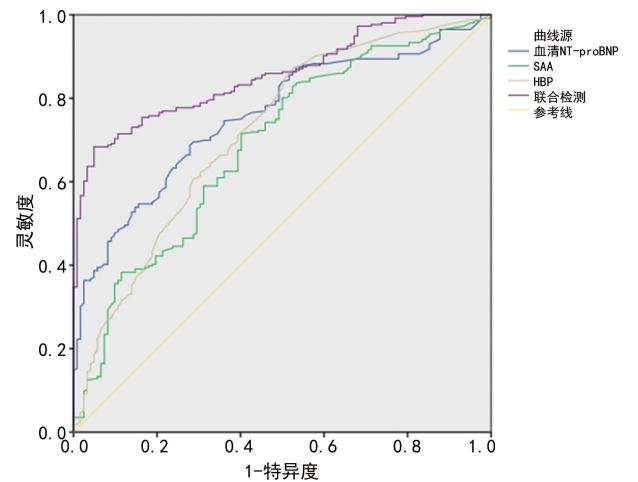


图 1 ROC 曲线分析

3 讨论

脓毒血症的病情发展较为迅速,可导致患儿肺脏、肝脏、颅脑及肾脏等多个脏器的受累,主要临床表现为呼吸衰竭、心脏骤停及猝死,具有较高的病死率^[9]。目前脓毒血症的治疗已经取得了较大的进展,但是其病死率仍然处于较高的水平^[10]。有研究报道

显示,在脓毒血症的治疗过程中,可根据患儿疾病进展情况,及时对抗菌药物的联合使用情况进行分析及调整^[11]。既往的研究指出,在机体的炎症反应中,SAA 水平对于炎症反应具有显著的敏感性,即使在轻微感染情况下,也可以看到 SAA 水平的轻微上调^[12]。SAA 水平与多种炎症反应因子呈现显著的相关性,既往的研究报道指出,白细胞介素 6 及白细胞介素 1 与机体的 SAA 水平在感染过程中呈现显著的相关性^[13]。在脓毒血症患儿的疾病进展中,随着 SAA 水平的显著升高,机体大量的促炎性因子大量释放,进一步促进机体的疾病进展。所以在临床治疗中,可以将 SAA 水平作为脓毒血症患儿的疾病进展的重要因素^[14]。陈婷等^[15]通过对脓毒血症患儿的疾病预后与 SAA 水平的相关性分析,患儿 SAA 水平与其器官障碍数量、脓毒血症休克及死亡呈现显著的相关性,与本研究结果一致。

血清 NT-proBNP 主要是由心肌细胞合成的蛋白质,在心房细胞中大量储存。临床主要采取血清 NT-proBNP 作为心力衰竭及心功能检测的重要指标。而在脓毒血症的疾病进展中,血清 NT-proBNP 可作为临床急性肾脏损伤的重要指标^[16]。在脓毒血症的疾病进展中,心脏的充盈能力显著升高,在心室及心房的不断牵拉作用中,血清 NT-proBNP 水平呈现显著的上升趋势。随着患儿血清 NT-proBNP 水平的显著升高,多种炎性因子呈现瀑布样反应,进一步促进全身炎症反应综合征的发生。邢静等^[17]报道脓毒血症患儿血清 NT-proBNP 水平与不良预后呈现显著的相关性。凝血功能的异常是机体疾病进展的重要前

提^[18]。随着炎症反应的显著升高,机体的内皮功能的显著下降,大量的炎性细胞及炎性递质大量释放,机体血清中的纤溶作用显著下降,微血栓形成的风险显著升高^[19]。HBP 水平与机体的深静脉血栓及弥散性血管内凝血等呈现显著的相关性,其可以通过对血管内皮的通透性增加,进一步对病灶部位的单核/巨噬细胞的调控,影响线粒体的功能,进而对细胞凋亡进行调控^[20]。邹宗毅等^[21]随着脓毒血症患儿预后的变差,患儿 HBP 水平显著升高,与本研究结果一致。

本研究的创新点在于通过对患儿的炎症反应水平、心肌细胞的损伤及新生血管内皮功能的综合分析,探讨线粒体的呼吸功能及炎症反应导致心肌细胞损伤的机制及对于其预后预测的意义。综上所述,不同严重程度脓毒血症患儿血清 NT-proBNP、SAA 和 HBP 异常表达对预后不良具有显著的预测价值。

参考文献

[1] 杨燕,刘德智,付云,等. miR-579-3p/DEFA3 调控脓毒血症的炎症反应及靶向关系验证[J]. 中国免疫学杂志, 2022,38(5):531-535.

[2] 童飞,房晓伟,朱春艳,等. 低镁血症对重症脓毒症患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学,2022,34(1):23-27.

[3] 梁欢,黄毓慧,高琴. 非经典途径细胞焦亡在脓毒血症等炎症性疾病中的作用[J]. 中南大学学报(医学版),2021, 46(11):1276-1284.

[4] 徐国平,付翊. 乌司他丁联合连续性血液净化治疗老年脓毒血症休克的效果[J]. 中国老年学杂志,2021,41(1):88-91.

[5] 付晶,涂星. 高迁移率族蛋白 B1 对细菌性脓毒血症患者生存状况评价的临床意义[J]. 检验医学,2021,36(1):80-83.

[6] 唐亚纯,许武军,陈仙,等. 抑制 p38MAPK 信号通路对尿源性脓毒血症兔肾组织细胞凋亡的影响及其作用机制[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(9):1417-1423.

[7] CABRAL L, FERNANDES M, MARQUES S, et al. PCT kinetics in the first week postburn for sepsis diagnosis and death prognosis-an accuracy study[J]. J Burn Care Res, 2021,42(3):545-554.

[8] PRASAD P A, FANG M C, MARTINEZ S P, et al. Identifying the sickest during triage: using point-of-care severity scores to predict prognosis in emergency department patients with suspected sepsis[J]. J Hosp Med, 2021,16 (8):453-461.

[9] DUCHARME J, SELF W H, OSBORN T M, et al. A multi-mRNA host-response molecular blood test for the diagnosis and prognosis of acute infections and sepsis:

proceedings from a clinical advisory panel[J]. J Pers Med, 2020,10(4):266.

[10] DRĂGOESCU A N, PĂDUREANU V, STĂNCULESCU A D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)-a useful tool for the prognosis of sepsis in the ICU[J]. Bio-medicines, 2021,10(1):75.

[11] INNOCENTI F, GORI AM, GIUSTI B, et al. Plasma PC-SK9 levels and sepsis severity: an early assessment in the emergency department[J]. Clin Exp Med, 2021,21(1): 101-107.

[12] BONAVENTURA A, CARBONE F, VECCHIE A, et al. The role of resistin and myeloperoxidase in severe sepsis and septic shock: results from the ALBIOS trial[J]. Eur J Clin Invest, 2020,50(10):e13333.

[13] EBIHARA T, MATSUMOTO H, MATSUBARA T, et al. Adipocytokine profile reveals resistin forming a prognostic-related cytokine network in the acute phase of sepsis[J]. Shock, 2021,56(5):718-726.

[14] PLATA-MENCHACA E P, RUIZ-RODRÍGUEZ J C, FERRER R. Evidence for the application of sepsis bundles in 2021[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2021,42 (5):706-716.

[15] 陈婷,李雪茹,罗菲菲,等. 脓毒血症患儿血清 SAA、PCT、CRP 水平与预后的关系及其诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展,2021,21(10):1903-1907.

[16] ROUBINIAN N H, CHOWDHURY D, HENDRICKSON J E, et al. NT-proBNP levels in the identification and classification of pulmonary transfusion reactions[J]. Transfusion, 2020,60(11):2548-2556.

[17] 邢静,卢艳辉,王艳飞,等. 小儿脓毒血症血清 NT-proBNP、CRP、IL-10 及 TNF-α 水平变化及其与预后的关系[J]. 河北医科大学学报,2020,41(5):519-523.

[18] 张伟君,张春雷,常德辉,等. 联合检测 C-反应蛋白和降钙素原在经皮肾镜取石术后并发尿源性脓毒血症早期诊断中的价值[J]. 兰州大学学报(医学版),2022,48(6):69-72.

[19] 王萌,宋维鹏,刘秀娟,等. 降钙素原、WBC、FIB 与肠源性脓毒血症严重程度的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2022,26(7):1039-1041.

[20] 杨燕,刘德智,付云,等. miR-579-3p/DEFA3 调控脓毒血症的炎症反应及靶向关系验证[J]. 中国免疫学杂志, 2022,38(5):531-535.

[21] 邹宗毅,陈焯,孙晓花. 肝素结合蛋白、D-二聚体检测在小儿脓毒血症中的应用价值[J]. 长春中医药大学学报,2020, 36(5):971-973.

(收稿日期:2022-10-10 修回日期:2023-04-11)