

可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 在脓毒症的诊断价值

曾勉 常敏婵 何婉媚 李斌

【摘要】目的 探讨脓毒症患者外周血可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (suPAR) 水平在脓毒症的诊断及病情评估中的价值。**方法** 采用前瞻性研究方法, 收集 2013 年 6 月至 2014 年 3 月入住中山大学附属第一医院 ICU 的 82 例脓毒症患者, 根据脓毒症患者病情严重程度分脓毒症组 ($n=27$)、严重脓毒症组 ($n=27$) 和脓毒性休克组 ($n=28$), 以 29 例全身炎症反应综合征 (SIRS) 患者和 15 例健康志愿者作对照, 各组的性别及年龄构成差异无统计学意义。测定脓毒症各组及对照组患者血 suPAR、降钙素原 (PCT) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平, 记录 APACHE II 评分及 SOFA 评分。采用单因素方差比较各组 suPAR、PCT、CRP 水平, 两因素相关分析用 Spearman 秩相关分析。绘制受试者工作曲线 (ROC) 评估上述指标在脓毒症诊断中的价值。**结果** SIRS 组、脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组及健康对照组血 suPAR 水平 (ng/mL) 分别为 (8.25 ± 0.79)、(11.45 ± 1.12)、(12.99 ± 1.28)、(15.75 ± 1.23)、(4.65 ± 0.30), SIRS 组及脓毒症各亚组 suPAR 水平明显高于健康对照组 ($P < 0.01$), 病情越重, suPAR 水平越高, $P < 0.05$ 。血 PCT 水平脓毒症组 (17.66 ± 8.42) ng/mL、严重脓毒症组 (9.67 ± 3.56) ng/mL 及脓毒性休克组 (29.19 ± 10.78) ng/mL, 均高于 SIRS 组 (1.10 ± 0.78) ng/mL ($P < 0.01$)。各组 CRP 升高, 但差异无统计学意义。受试者工作曲线显示, 血 suPAR 在区分 SIRS 和脓毒症时的曲线下面积是 0.817 ($P < 0.01$, 95% CI: 0.714 ~ 0.921), 当 suPAR 值为 9.52 ng/mL 时, 辨别 SIRS 和脓毒症的灵敏度为 71.93%, 特异度为 95.46%; suPAR 联合 PCT 评估时, 区分 SIRS 和脓毒症的曲线下面积是 0.927 ($P < 0.01$, 95% CI: 0.870 ~ 0.985)。血 suPAR 分别与 PCT ($r=0.326$)、APACHE II 评分 ($r=0.492$)、SOFA 评分 ($r=0.386$) 呈正相关, 均 $P < 0.01$ 。**结论** 血 suPAR 在脓毒症患者中明显升高, 与病情严重程度相关, 具有区分 SIRS 和脓毒症的价值, suPAR 联合 PCT 评估时, 能提高脓毒症的诊断效能。

【关键词】 脓毒症; suPAR; PCT; CRP; 诊断

The value of soluble urokinase plasminogen activator receptor in diagnosis and severity assessment of sepsis Zeng Mian, Chang Minchan, He Wanmei, Li Bin. Medical Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Zeng Mian, Email: zengmian2004@163.com

【Abstract】Objective To determine the diagnostic and assessment value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) level in septic patients. **Methods** Totally 82 septic patients in the Department of Intensive Care Unit of The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University were prospectively analyzed from June 2013 to March 2014. Another 29 patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and 15 healthy subjects served as controls. Septic patients were divided into sepsis group ($n=27$), severe sepsis group ($n=27$) and septic shock group ($n=28$) according to the severity, and there was no significant difference in age and sex among these groups. Measurement of plasma

suPAR, serum procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) levels, and calculation of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and sequential organ failure assessment (SOFA) score were performed. Comparison of group differences for continuous variables was done by one-way ANOVA or nonparametric Kruskal-Wallis test. Spearman rank correlation analysis was applied to establish the relation between variables. Receiver operating characteristics (ROC) curve was created and area under curve (AUC) was calculated to determine the diagnostic value of these variables in sepsis.

Results The levels of plasma suPAR in SIRS group, sepsis group, severe sepsis group, septic shock group, and healthy control group were (8.22 ± 0.61), (11.45 ± 1.12), (12.99 ± 1.28), (15.75 ± 1.23) and (4.65 ± 0.30) ng/mL, respectively. Plasma suPAR levels in SIRS group and sepsis group were higher than that in healthy control group ($P < 0.01$), and elevated plasma suPAR was accompanied by increased severity of sepsis ($P < 0.05$). PCT levels of sepsis group (17.66 ± 8.42) ng/mL, severe sepsis group (9.67 ± 3.56) ng/mL and septic shock group (29.19 ± 10.78) ng/mL were greater than that in SIRS group (1.10 ± 0.78) ng/mL, $P < 0.01$. CRP levels elevated in all groups, but there were no significant differences among them. When suPAR and CRP were applied to distinguishing sepsis from SIRS, the AUC values from suPAR and combination of suPAR and PCT were 0.817 ($P < 0.01$, 95% CI: 0.714 – 0.921) and 0.927 ($P < 0.01$, 95% CI: 0.870 – 0.985), respectively. Using 9.52 ng/mL suPAR as the best cut-off to distinguish sepsis from SIRS, there were 71.93% sensitivity and 95.46% specificity. The levels of plasma suPAR positively correlated with PCT levels ($r = 0.326$), APACHE II score ($r = 0.492$) and SOFA score ($r = 0.386$), $P < 0.01$. **Conclusions** Plasma suPAR levels significantly elevated in septic patients and correlated with the severity of sepsis. Sepsis and SIRS may be discerned by plasma suPAR levels. Joint use of suPAR and PCT could greatly increase the specificity of diagnosis of sepsis.

【Key words】 Sepsis; suPAR; PCT; CRP; Diagnosis

脓毒症 (sepsis) 是重症患者死亡的最主要原因。尽管医学不断进步, 脓毒症的病死率仍然高达 30% 以上^[1]。只有早期识别脓毒症并根据其严重程度进行分层, 才能使及时和有针对性的治疗成为可能^[2]。临床上常将病原微生物培养作为诊断细菌感染的金标准, 然而, 在严重脓毒症和脓毒症休克的患者中, 血培养阳性率大约只有 30%^[3]; 因此, 需要一些炎性标志物来协助脓毒症的早期诊断及评估其严重程度。

可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR) 是尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (uPAR) 的可溶形式。uPAR 是一个相对分子质量为 55 000 ~ 60 000 的糖蛋白, 它通过一个糖基化磷脂酰肌醇 (GPI) 锚连接于细胞膜的磷脂双分子层表面^[4]。在炎症刺激下, uPAR 可经多种蛋白酶^[5]作用而从细胞表面脱落成为一种可溶性形式——suPAR。suPAR 存在于人和动物的血液和其他体液中, 多种疾病情况下, 免疫系统的激活增强能引起血 suPAR 水平升高, 如阵发性睡眠性血红蛋白尿 (PNH)、HIV、疟疾、脓毒症、活动性肺结核和肿瘤等。有研究表明脓毒症患者的 suPAR 水平可反映脓毒症的严重程度, 它能

否成为早期识别脓毒症的一个标志物, 成为脓毒症病情评估的有效指标, 有待进一步证实。本研究通过观察脓毒症患者的血浆 suPAR 水平, 阐明其在脓毒症的诊断和病情评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 6 月至 2014 年 3 月入住中山大学附属第一医院 ICU 的 82 例脓症患者; 以 29 例全身炎症反应综合征 (SIRS) 患者及 15 例健康志愿者作为对照。入选标准: 年龄 ≥ 18 岁, SIRS 诊断符合 1991 年 ACCP/SCCM 的标准^[6], 脓毒症诊断标准符合 2012 年 SSC 指南^[1]。排除标准: HIV 患者、已明确有实体或血液系统恶性肿瘤、类风湿性关节炎、肺结核、白细胞数 $< 1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 或中性粒细胞数 $< 0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、使用皮质激素剂量相当于 1 mg/kg 强的松超过 1 个月、使用免疫抑制药物、进入 ICU 后在 24 h 内死亡的患者均不纳入研究。

对入选患者及家属均告之本研究的试验目的、方法及可能存在的风险, 并签署知情同意书。

1.2 检测指标及方法

所有受试者记录年龄、性别、血常规、肝肾功

能、气血、CRP 等一般指标。脓毒症和 SIRS 患者于入组的第 1 天记录 APACHE II 评分、SOFA 评分, 留取外周静脉血标本待测 suPAR、PCT, 健康对照组一次性留取血标本待测 suPAR。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血浆 suPAR 水平, 试剂盒由武汉 USCN 公司提供; 采用德国 LIAISON 全自动荧光免疫分析仪测定血清 PCT, 试剂由意大利 Diasorin 公司提供。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 13.0 for windows 软件处理, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。两组以上定量资料样本的比较, 采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis 检验, 两两比较使用 Mann-Whitney U 检验。两因素相关分析用 Spearman 秩相关分析。绘制 ROC 工作曲线, 计算曲线下面积、灵敏度、特异度。将有意义的指标作为联合诊断的指标, 通过 Logistic 回归形成联合预测因子, 再次构建 ROC 曲线, 并确定联合诊断的曲线下面积、灵敏度和特异度。

2 结果

2.1 患者一般情况

脓毒症患者 82 例, 男性 51 例, 女性 31 例,

年龄 (58.74 ± 1.91) 岁。脓症患者感染来源: 肺部感染 52 例 (63.4%), 腹腔感染 13 例 (15.8%), 术后伤口及深部组织感染 11 例 (13.4%), 导管相关性感染 3 例 (3.6%), 感染性心内膜炎 1 例 (1.2%), 泌尿系感染 1 例和盆腔感染 1 例 (1.2%)。其中 31 例患者在 28 d 内死亡, 28 d 病死率 37.8%。按 2012 年 SSC 脓毒症指南, 根据病情严重程度将脓症患者组分为脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组。其中脓毒症组 27 例, 男性 18 例, 女性 9 例, 年龄 (59.11 ± 15.19) 岁; 严重脓毒症组 27 例, 男性 17 例, 女性 10 例, 年龄 (54.41 ± 20.91) 岁; 脓毒性休克组 28 例, 男性 16 例, 女性 12 例, 年龄 (62.75 ± 14.73) 岁。SIRS 患者 29 例, 男性 20 例, 女性 9 例, 年龄 (59.76 ± 3.37) 岁, 基础疾病包括冠心病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、风湿性心脏病、骨折及外科手术。健康对照组 15 例, 男性 8 例, 女性 7 例, 年龄 (50.0 ± 4.38) 岁, 均来自门诊健康体检者。各组的性别及年龄构成差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 各组临床指标和危重评分情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Demographics and morbidities of patients with critical scores ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n=15$)	SIRS 组 ($n=29$)	脓毒症组 ($n=27$)	严重脓毒症组 ($n=27$)	脓毒性休克组 ($n=28$)	F/χ^2 值	P 值
性别 (男/女)	8/7	20/9	18/9	17/10	16/12	1.602	0.808 ^a
年龄 (岁)	50.0 ± 16.92	59.76 ± 18.13	59.11 ± 15.19	54.41 ± 20.91	62.75 ± 14.73	1.716	0.151 ^c
ALT (U/L)	26.33 ± 4.59	39.62 ± 6.64	60.93 ± 33.05	82.11 ± 33.1	81.29 ± 23.71	7.322	0.12 ^b
AST (U/L)	23.07 ± 1.59	37.72 ± 6.84	215.11 ± 172.82	133.22 ± 48.86	105.25 ± 26.03	21.658	$<0.01^b$
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	11.41 ± 0.51	11.46 ± 2.09	13.97 ± 3.05	18.55 ± 4.57	79.46 ± 24.6	15.199	0.004 ^b
Alb (g/L)	46.39 ± 0.56	33.37 ± 1.26	30.45 ± 1.49	30.31 ± 1.20	28.31 ± 1.67	12.688	$<0.01^c$
BUN (mmol/L)	4.48 ± 0.29	5.77 ± 0.47	11.59 ± 1.57	16.94 ± 2.16	18.35 ± 1.81	51.378	$<0.01^b$
Scr (mmol/L)	65.50 ± 4.87	76.66 ± 6.55	155.14 ± 26.15	174.28 ± 26.19	187.36 ± 30.31	14.602	0.006 ^b
Ccr (mL/min)	92.19 ± 6.92	83.09 ± 11.08	58.08 ± 8.14	57.27 ± 8.82	50.71 ± 7.41	15.160	0.004 ^b
PLT ($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	228.73 ± 10.96	198.03 ± 11.99	186.82 ± 25.26	143.96 ± 18.95	110.11 ± 16.47	29.098	$<0.01^b$
WBC ($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	7.62 ± 0.39	9.95 ± 0.90	12.17 ± 1.36	10.71 ± 1.32	15.79 ± 2.27	9.775	0.044 ^b
NT-proBNP (pg/mL)	-	$2\ 317.10 \pm 1\ 456.59$	$11\ 457.27 \pm 4\ 582.09$	$11\ 022.23 \pm 3\ 758.83$	$15\ 754.43 \pm 3\ 931.99$	15.213	0.002 ^b
APACHE II	-	8.97 ± 0.84	11.82 ± 1.18	19.0 ± 1.05	23.71 ± 1.58	59.125	$<0.01^b$
SOFA	-	6.48 ± 0.33	7.57 ± 0.56	9.93 ± 0.43	12.61 ± 0.82	46.66	$<0.01^b$

注: ^a χ^2 检验; ^b Kruskal-Wallis 检验; ^c one-way ANOVA

2.2 脓毒症各亚组 suPAR、PCT、CRP 指标比较

SIRS 组、脓毒症组、严重脓毒症组及脓毒性休克组、健康对照组血浆 suPAR (ng/mL) 分别为 (8.25 ± 0.79), (11.45 ± 1.12), (12.99 ± 1.28),

(15.75 ± 1.23), (4.65 ± 0.30)。SIRS 组及脓毒症各亚组 suPAR 水平明显高于健康对照组 ($P < 0.01$), 病情越重, suPAR 水平越高, P 均 < 0.05 ; 严重脓毒症组与脓毒性休克组 ($P = 0.285$) suPAR

值的差异无统计学意义。

SIRS 组、脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组血清 PCT 分别为 (1.10 ± 0.78), (17.66 ± 8.42), (9.67 ± 3.56), (29.19 ± 10.78) ng/mL。脓毒症组、严重脓毒症组及脓毒性休克组的 PCT 值均高于 SIRS 组 ($P < 0.01$), 脓毒性休克组的 PCT 高于严重脓毒症组 ($P = 0.042$), 而脓毒症组分别与严重脓毒症组 ($P = 0.596$)、脓毒性休克组

($P = 0.136$) 的 PCT 差异无统计学意义。提示 PCT 数值与脓毒症病情严重程度无关。

SIRS 组、脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒性休克组的血清 CRP (mg/L) 分别为 (56.86 ± 13.81)、(99.72 ± 21.25)、(79.85 ± 11.66)、(99.87 ± 15.61), 其差异无统计学意义 ($P = 0.11$)。提示 CRP 水平在感染时会升高, 但不能反映脓毒症的严重程度, 见表 2。

表 2 各组的 suPAR、PCT 及 CRP 水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The levels of plasma suPAR, PCT and CRP of each group ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=15)	SIRS 组 (n=29)	脓毒症组 (n=27)	严重脓毒症组 (n=27)	脓毒性休克组 (n=28)	F 值	P 值
suPAR (ng/mL)	4.65 ± 0.30	8.25 ± 0.79	11.45 ± 1.12 ^a	12.99 ± 1.28 ^{ab}	15.75 ± 1.23 ^{ac}	61.422	<0.01
PCT (ng/mL)	-	1.10 ± 0.78	17.66 ± 8.42 ^a	9.67 ± 3.56 ^a	29.19 ± 10.78 ^{ad}	38.054	<0.01
CRP (mg/L)	-	56.86 ± 13.81	99.72 ± 21.25	79.85 ± 11.66	99.87 ± 15.61	6.036	0.11

注: 不同组间的 suPAR、PCT、CRP 比较使用 Kruskal-Wallis 检验, 组间两两比较使 Mann-Whitney U 检验; 与 SIRS 比较,^a $P < 0.01$; 与脓毒症比较,^b $z = -0.531$, $P = 0.033$; 与脓毒症比较,^c $z = -3.376$, $P < 0.01$; 与严重脓毒症比较,^d $z = -0.237$, $P = 0.042$

2.3 suPAR 在脓毒症诊断中的价值

2.3.1 suPAR、PCT 和 CRP 区分 SIRS 和脓毒症时的价值 suPAR 在区分 SIRS 和脓毒症时的曲线下面积是 0.817 ($P < 0.01$, 95% CI: 0.714 ~ 0.921), 当 suPAR 值为 9.52 ng/mL 时, 约登指数最大 (YI=0.674), 此时 suPAR 辨别 SIRS 和脓毒症的灵敏度为 71.93%, 特异度为 95.46%。PCT 在区分 SIRS 和脓毒症的曲线下面积是 0.892 ($P < 0.01$, 95% CI: 0.822 ~ 0.961), 当 PCT 为 0.675 ng/mL 时, 约登指数最大 (YI = 0.663), 此时 PCT 辨别 SIRS 和脓毒症的灵敏度为 75.4%, 特异度为 90.9%。CRP 在区分 SIRS 和脓毒症的曲线下面积是 0.681 ($P = 0.013$, 95% CI: 0.541 ~ 0.822), 当 CRP 为 38.85 mg/L 时, 约登指数最大 (YI=0.38), 此时 CRP 辨别 SIRS 和脓毒症的灵敏度为 78.9%, 特异度为 59.1%。见图 1。

2.3.2 suPAR 联合 PCT 在区分 SIRS 和脓毒症时的价值 根据 Logistic 回归分析, 设 suPAR 值、PCT 值分别为 X_1 、 X_2 , 得出回归方程为 $P =$

$1/[1+e]^{-(-3.219 + 0.248X_1 + 1.208X_2)}$ (表 3)。suPAR 联合 PCT 评估, 区分脓毒症和 SIRS 的曲线下面积是 0.927 ($P < 0.01$, 95% CI: 0.870 ~ 0.985), 高于单个指标 suPAR (AUC=0.817) 和 PCT (AUC=0.892), 联合两指标较单个指标准确性升高, 提高了预测效能。见图 2。

2.4 suPAR 值与各临床指标的相关性分析

血浆 suPAR 与细菌感染标志物 PCT 呈正相关; 与疾病严重程度评分系统如 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关; 与肝损害的标志物如丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 呈正相关, 但与肝合成功能的指标如白蛋白 (Alb) 无明显相关性; 与肾功能的指标如尿素氮 (BUN) 呈正相关, 但与血肌酐 (Scr)、内生肌酐清除率 (Ccr) 无明显相关性。血浆 suPAR 与 PLT 呈负相关。血浆 suPAR 与血清 CRP、白细胞计数 (WBC)、年龄、N 末端 B 型利钠肽原 (NT-ProBNP) 无明显相关性, 见表 4。

表 3 suPAR、PCT 的 Logistic 回归模型拟合结果

Table 3 Logistic regression analysis of suPAR and PCT

指标变量	回归系数	标准误	Wald	自由度	P 值	OR	95% CI	
							下限	上限
suPAR	0.284	0.124	5.241	1	0.022	1.328	1.042	1.694
PCT	1.208	0.612	3.898	1	0.048	3.347	1.009	11.104
常数	-3.219	1.227	6.880	1	0.009	0.040		

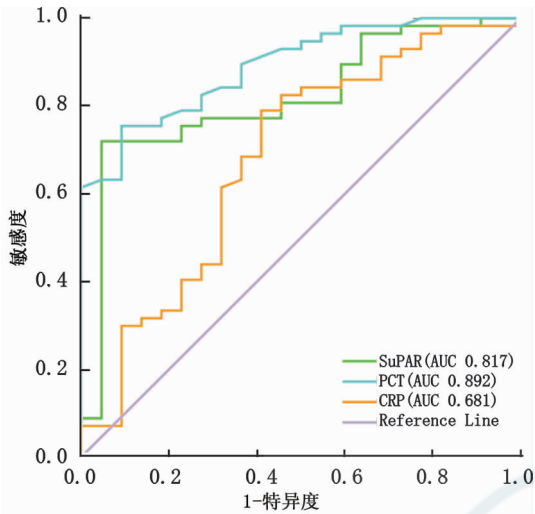


图 1 suPAR、PCT、CRP 用于 SIRS 和脓毒症鉴别的 ROC 曲线
Fig 1 Receiver operating characteristics of suPAR, PCT and CRP in distinguishing sepsis from SIRS

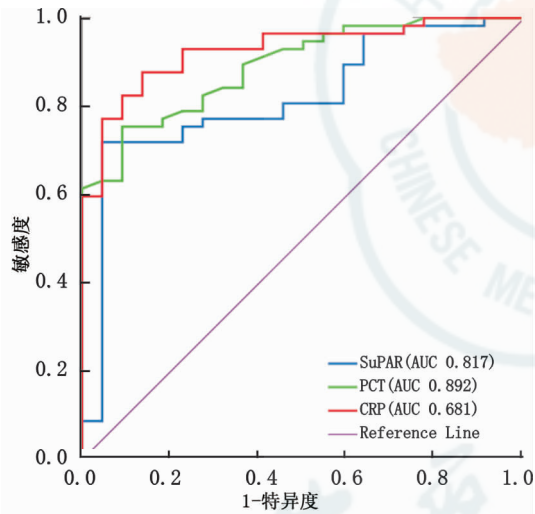


图 2 suPAR、PCT 及 suPAR 联合 PCT 用于 SIRS 和脓毒症鉴别的 ROC 曲线
Fig 2 Receiver operating characteristics of suPAR, PCT and suPAR combined with PCT in distinguishing sepsis from SIRS

表 4 suPAR 与各临床指标的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of suPAR and other variables

指标	相关性系数	P 值	指标	相关性系数	P 值
PCT	0.326	<0.01	Ser	0.104	0.277
APACHE II 评分	0.492	<0.01	Ccr	-0.089	0.351
SOFA 评分	0.386	<0.01	PLT	-0.257	0.006
ALT	0.219	0.02	CRP	0.189	0.094
AST	0.411	<0.01	WBC	0.06	0.527
TBIL	0.303	0.01	年龄	0.011	0.908
Alb	-0.038	0.689	NT-proBNP	0.125	0.302
BUN	0.311	0.001			

3 讨论

自 SCC 脓毒症指南实施以来，脓毒症的住院病死率从 37% 下降到了 30.8%^[7]，尽管脓毒症的总病死率呈下降趋势，但因其住院率不断上升，每年仍有很多人死于脓毒症^[8]。本研究显示，严重脓毒症、脓毒性休克的发病年龄分别为 (54.41 ± 20.91) 岁和 (62.75 ± 14.73) 岁，28 d 病死率 37.8%，国内外的文献报道脓毒症的病死率在 30% ~ 70%^[7, 9]。男性患者更易罹患脓毒症，可能与男性易患肿瘤、肺部疾病如慢性阻塞性肺疾病等相关，这与国内外研究的结果是一致的^[10-11]。

早期识别严重脓毒症/脓毒性休克的患者有助于及时救治。有研究表明 suPAR 能够反映脓毒症的严重程度^[12]，帮助临床医生早期识别病情严重的脓症患者。本研究显示，suPAR 水平脓毒症休克组 > 严重脓毒症组 > 脓毒症组 > SIRS 组患者，即病情越重，suPAR 水平越高，能反映脓毒症严重程度；而 PCT、CRP 无此功能。本研究发现 PCT 在严重脓毒症较脓毒症有一个下降，似与既往的研究不一致，但经两两比较分析，两组差异无统计学意义 (P = 0.596)；其可能原因有：①本研究纳入的患者感染来源有所不同，以肺部感染所致者占 63.4%，其 PCT 水平多数不如其他部位感染引起者高，而肺部感染表现却到达了严重脓毒症，因而出现 PCT 数值上的偏倚，但 P > 0.05；②严重脓毒症和脓毒性休克患者中，PCT 的质量浓度波动于 5 ~ 500 ng/mL，跨度较大，难以作为脓毒症分层的定界指标；③本研究只检测入 ICU 当天一个时间点的 PCT，一些病例可能因脓毒症临床症状发展迅速而血液检查尚未达到可检测 PCT 的时间窗（一般为起病 3 ~ 6 h），所以动态观察 PCT 的变化可能更具意义。APACHE II 评分、SOFA 评分已证明具有区分严重脓毒症/脓毒性休克与一般脓毒症的能力，但它们包含许多待测内容，评估过程较为繁琐。

既往研究证明，PCT 在菌血症患者的识别中有一定的价值^[13]，一些指南将 PCT 纳入脓毒症的诊断标准中^[3]。本研究显示，脓症患者 suPAR、PCT 水平比 SIRS 患者明显升高，经 ROC 工作曲线分析，suPAR 值为 9.52 ng/mL 时，区分 SIRS 和脓毒症的灵敏度 71.93%，特异度为 95.46%；PCT 为 0.675 ng/mL 时，辨别 SIRS 和脓毒症的灵敏度为 75.4%，特异度为 90.9%。PCT 和 suPAR 在区分 SIRS 和脓毒症中的曲线下面积均在 0.8 以上，

提示这两个指标可用于全身感染患者的早期识别, PCT 在区分全身感染引起脓毒症和非感染性 SIRS 的折点为 0.675 ng/mL, 这与既往的研究^[14-16]是相近的, 他们的折点在 0.5 ~ 0.8 ng/mL。笔者进行 Logistic 回归分析显示 suPAR 和 PCT 两个指标联合能够提高识别能力, AUC 为 0.927。而 CRP 区分 SIRS 和脓毒症的能力弱, AUC 为 0.681, 可能与它在区分细菌感染时缺乏特异性有关, 这与 Müller 等^[13]的研究一致。已证明 PCT 的升高在鉴别细菌感染和非细菌感染时具有价值^[17], 细菌感染时, 细胞因子和脂多糖的刺激下, 全身的实体细胞可产生大量的 PCT, 其质量浓度可超过 100 ng/mL^[18], 而病毒感染时, γ 干扰素等细胞因子的刺激可使 PCT 水平下降, 因而 PCT 在病毒感染时并不出现升高。本研究的脓毒症患者主要来源于细菌感染, 可见 suPAR 在细菌感染引起的脓毒症中明显升高, 并与病情严重程度相关, 至于在其他病原体感染的情况下是否出现升高, 目前还无相关文献报道。

从相关性分析中可以看出, suPAR 与全身细菌感染的敏感指标 PCT 呈正相关, 说明 suPAR 与 PCT 相似, 在细菌感染引起的脓毒症中具有诊断价值, 而 CRP 诊断脓毒症的价值低, 可能是因为它们 在细菌感染中缺乏特异性。suPAR 亦与 APACHE II 评分、SOFA 评分相关, 提示 suPAR 可用于判断脓毒症的严重程度, 病情越重, suPAR 值越高。suPAR 还与肝功能的指标相关, 已有研究证明, 慢性肝病 患者循环中的 suPAR 升高, 它能够鉴别肝病的分期、肝硬化的病因学, 并且能提示预后^[19], 与本 研究一致。在重症非肝病患者中, 亦能观察到血浆 suPAR 和肝功能的相关性^[20], 提示 suPAR 的清除 可能受肝功能的影响。与以往一些研究^[14]的结果 不同的是, 笔者并未发现 suPAR 与血肌酐及内生肌 酐清除率之间的相关性, 可能是因为本研究中肾衰 竭的患者大多数行床边 CRRT 治疗, 因而测得的血 肌酐及内生肌酐清除率不能真实反映患者实际的肾 功能。

综上所述, 血 suPAR 在脓毒症患者中明显升 高, 且与病情严重程度正相关, suPAR 具有区分 SIRS 和脓毒症的价值, 可用于早期识别严重脓毒症患者, 当 suPAR 值为 9.52 ng/mL 时, 区分 SIRS 和脓 毒症具有高特异度和灵敏度, suPAR 与 PCT 联合 时, 能提高脓毒症的诊断效能。

参 考 文 献

[1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign:

international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (2): 580-637.

- [2] Zambon M, Ceola M, Almeida-De-Castro R, et al. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster [J]. J Crit Care, 2008, 23 (4): 455-460.
- [3] Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e. V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)) [J]. Ger Med Sci, 2010, 8: e14.
- [4] de Bock CE, Wang Y. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer [J]. Med Res Rev, 2004, 24 (1): 13-39.
- [5] Ragno P. The urokinase receptor; a ligand or a receptor Story of a sociable molecule [J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63 (9): 1028-1037.
- [6] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. Chest, 1992, 101 (6): 1644-1655.
- [7] 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.
- [8] Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007) [J]. Chest, 2011, 140 (5): 1223-1231.
- [9] Rodriguez F, Barrera L, De La Rosa G, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (7): 1675-1682.
- [10] Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China [J]. Crit Care Med, 2007, 35 (11): 2538-2546.
- [11] 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.
- [12] Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylonas V, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor [J]. Crit Care, 2012, 16 (4): R149.
- [13] Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia [J]. BMC Infect Dis, 2007, 7: 10.
- [14] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原 (PCT) 急诊临床应用的专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (9): 944-951.
- [15] Aikawa N, Fujishima S, Endo S, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis [J]. J Infect Chemother, 2005, 11 (3): 152-159.
- [16] Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis [J]. Ann Intern Med, 2004, 141 (1): 9-15.

- [17] 孙胜男, 吕菁君, 魏捷. 脓毒症患者降钙素原浓度与病原学感染证据之间的相关性研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22 (10): 1136-1141.
- [18] Bozza FA, Bozza PT, Castro FNH. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines; what is their value as biomarkers for disease severity [J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2005, 100 Suppl 1: 217-221.
- [19] Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis [J]. Liver Int, 2012, 32 (3): 500-509.
- [20] Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients [J]. Crit Care, 2011, 15 (1): R63.

(收稿日期: 2014-12-11)

(本文编辑: 郑辛甜)

· 病例报告 ·

多塞平中毒并严重冻僵一例

王军辉 李超 王雅倩 赵麦良 陈丽霞

患者, 女性, 50 岁, “被路人发现躺在路边 (当时气温 $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$) 意识不清 4 h” 于 2013 年 1 月 17 日 12 时入住邢台市人民医院急诊科。入院查体: 血压测不出, R 13 次/min, 肛温 $26\text{ }^{\circ}\text{C}$ (监护仪体温探头), 深昏迷, 双侧瞳孔散大固定, 双肺呼吸音粗, 可闻及湿性啰音, 心率 31 次/min, 心音微弱, 肠鸣音未闻及, 双侧巴氏征未引出。入院时心电图: 过缓的交界性逸搏心律, 广泛 ST 段压低、T 波倒置; 急查化验明确内环境: K^+ 3.0 mmol/L , AST 150 U/L , CK $3\ 777\text{ U/L}$, CKMB 183 U/L , Myo $1\ 435.3\ \mu\text{g/L}$, cTnI $1.76\ \mu\text{g/L}$; 血气分析: pH 7.26 , PCO_2 34 mmHg ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$), PO_2 204 mmHg , SBE -11.2 mmol/L , Lac 5.9 mmol/L 。床旁胸片示双肺炎症。入院后立即采用多种方法积极复温 (棉被裹盖、调高层流病房室温、温水洗胃及膀胱灌注、暖水袋保暖), 使用异丙肾上腺素、阿托品增快心率, 多巴胺升高血压, 并给予抗感染、促醒、补液、纠正酸中毒及电解质紊乱等综合治疗。13 时 30 分, 患者突然出现心搏停止, 立即胸外按压, 气管插管, 简易呼吸器辅助呼吸及静推肾上腺素、阿托品, 2 min 后患者恢复自主心律 34 次/min, 继续高级生命支持。入院后 7 h 肛温上升至 $28\text{ }^{\circ}\text{C}$, 13 h 上升至 $31\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 h 上升至 $36.1\text{ }^{\circ}\text{C}$; 入院后 6 h 心率上升至 63 次/min, 为窦性心律; 入院后 8 h 手测血压为 $56/40\text{ mmHg}$, 12 h 上升至 $90/60\text{ mmHg}$, 逐渐下调多巴胺用量。入院后 34 h 神志转清, 69 h 脱机拔管。患者神志转清后, 智力水平较发病前无下降, 承认入院前 12 h, 一次服用多塞平 100 片。入院第 5 天夜患者左下肢肿痛, 皮温升高, 左膝下 10 cm 处周径 39 cm, 右侧周径 36 cm。下肢静脉超声: 双下肢小腿肌间静脉窦内透声差, 探头加压管腔不消失, 右侧范围分别约 $2.6\text{ cm}\times 0.8\text{ cm}$ 、 $2.2\text{ cm}\times 0.9\text{ cm}$, 左侧范围约 $5.3\text{ cm}\times 1.0\text{ cm}$ 。给予低分子肝素、华法令抗凝治疗 1 周后, 双下肢周径 35 cm, 无明显差异; 抗凝 10 d 后下肢静脉超声未见明显血栓。共住院治疗 21 d, 康复出院。随访 1 年, 无后遗症。

讨论 冻僵是由寒冷环境引起体温过低而发生的以神经系统和心血管损害为主的全身性疾病。通常暴露于寒冷环境 ($-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下) 6 h 后发病。依据核心体温分为轻度 ($35\sim 32\text{ }^{\circ}\text{C}$)、中度 ($32\sim 28\text{ }^{\circ}\text{C}$) 和严重冻僵 ($<28\text{ }^{\circ}\text{C}$)。对于严重冻僵患者, 若不及时救治, 可因呼吸心搏停止而死亡。对此类患者的抢救应注意: (1) 积极维持生命体征复温是冻僵的首要治疗措施。目前复温技术包括一般复温技术 (如棉被、电热毯、热水袋、 $40\sim 42\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温水浴)、吸入加温湿化的氧气 ($45\text{ }^{\circ}\text{C}$)、输注加热的液体 ($37\sim 44\text{ }^{\circ}\text{C}$)、 $40\sim 42\text{ }^{\circ}\text{C}$ 灌洗液灌注体腔和空腔脏器以及体外复温技术 (如 ECMO、体外循环)。患者入院后采用棉被裹盖等多种复温法, 体温逐渐上升, 复温速度较慢, 预后良好, 符合缓慢复温的疗效优于快速复温的专家共识。有学者在冻僵患者复温过程中, 不仅使用体外复温技术, 而且应用亚低温治疗理念, 患者神经系统功能完全恢复。寒冷通过神经、体液等因素导致血管张力下降、血容量不足, 加之复温过程中外周血管舒张, 均导致血压下降; 此类患者注意补液和应用升压药。心脏起搏点在低体温时自动除极减弱, 可出现心动过缓, 而随着体温的升高, 往往自行恢复, 通常不需立即治疗。本病例入院后应用异丙肾上腺素、阿托品增快心率, 效果不佳, 可能与心脏自律性低、药物作用减弱等有关。(2) 处理并发症 常见的冻僵复温并发症包括肺炎、胰腺炎、凝血功能障碍、高血糖、免疫功能受损、肝衰竭、肾衰竭。患者入院时床旁胸片及之后胸部 CT 均提示双肺感染, 经抗菌素治疗, 肺部炎症消散。患者入院第 5 天双下肢深静脉血栓形成, 经低分子肝素、华法令抗凝治疗静脉血栓消失。患者深静脉血栓形成可能与患者低血压、凝血功能异常及长时间卧床有关。另外, 此类患者需与脑死亡患者鉴别。积极寻找引起冻僵发生的原因如药物中毒等, 也是此病例的重要警示。冻僵患者应积极抢救, 即使呼吸心搏停止也要延长 CPR 抢救时间, 待体温升至 $36\text{ }^{\circ}\text{C}$ 经过各种复苏努力无效时可终止抢救。

(收稿日期: 2014-10-30)

(本文编辑: 郑辛甜)