

血流感染所致脓毒症患者血清中炎症因子、凝血指标的水平变化及临床意义

张俊峰, 苏绍红

郑州大学第五附属医院检验科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 探讨细菌性血流感染所致的脓毒症患者血清中炎症因子、凝血指标的水平及其临床意义。 **方法** 收集 2016 年 2 月-2017 年 2 月郑州大学第五附属医院 ICU 收治的 103 例细菌性血流感染导致的脓毒症患者为研究对象, 并根据血培养结果将其分为革兰阳性菌血流感染组(革兰阳性菌组, $n=37$)和革兰阴性菌血流感染组(革兰阴性菌组, $n=66$), 并于同期随机选取 60 例健康体检者为对照组。比较各组血清炎症因子包括降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)水平, 以及凝血指标包括 D-二聚体(D-D)、凝血四项(PT、APTT、TT、FIB)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)水平。 **结果** 革兰阳性菌组、革兰阴性菌组血清 PCT、CRP、D-D、PT、APTT、TT 水平高于对照组, FIB、ATⅢ水平低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。并且革兰阴性菌组血清 PCT、CRP 水平高于革兰阳性菌组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), 革兰阳性菌组、革兰阴性菌组 FIB、ATⅢ水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。革兰阳性菌组和革兰阴性菌组中, 重症脓毒症患者血清炎症因子 PCT、CRP、D-D、PT、APTT、TT 水平均高于非重症患者, FIB、ATⅢ水平低于非重症患者, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。 **结论** 细菌性血流感染所致脓毒症患者血清炎症因子以及凝血指标呈不同程度异常, 并与细菌种类及病情严重程度密切相关, 早期联合检测有助于诊断疾病及评估预后。

关键词: 血流感染; 脓毒症; 革兰阳性菌; 革兰阴性菌; 炎症因子; 凝血指标

中图分类号: R63 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2018)05-0617-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.05.030

脓毒症(sepsis)是导致住院患者死亡的主要原因之一, 是由各种病原微生物感染导致的全身炎症反应综合征, 具有发病率高、致死率高的特点^[1]。研究发现^[2], 脓毒症发生后在 1 h 内得到有效救治, 患者的存活率可高达 80%, 而发生后 6 h 才得以救治, 其生存率将下降到 30%。细菌性血流感染是引起脓毒症的重要病因, 是指病原菌侵入机体后在血液中大量繁殖并释放毒素, 继而导致一系列的炎症性反应和病理改变^[3]。早期有效诊治细菌血流感染所致脓毒症, 并采取针对性措施如抗感染、重要脏器功能支持等进行干预, 对改善患者预后, 降低病死率具有重要意义。血细菌培养是目前临床确诊血流感染的“金标准”, 但是其细菌培养过程易感染、耗时较长、且灵敏度和特异性低, 以致延误了最佳诊治时间^[4]。寻找简便、快速、有效的实验室指标早期有效诊断细菌性血流感染所致脓毒症, 具有重要的临床实践价值。研究报道^[5], 细菌性血流感染所致脓毒症发生、发展过程中存在炎症反应被激活, 凝血功能障碍等病理改变。本研究通过检测不同细菌感染类型、不同感染阶段脓毒症患者炎

症因子、凝血指标水平, 旨在探讨两者在细菌血流感染所致脓毒症发病过程中的作用。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2016 年 2 月-2017 年 2 月郑州大学第五附属医院重症监护室(ICU)收治的 103 例细菌性血流感染所致脓毒症患者为研究对象, 纳入标准: ①符合 2012 年国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南中关于脓毒症的诊断标准^[6]; ②血液培养结果证实为细菌性血流感染, 且为单种细菌感染; ③近期末服用过免疫抑制剂以及抗炎药物。排除标准: ①合并有急、慢性炎症性反应; ②合并有其他原因引起的多器官功能障碍; ③合并有免疫系统疾病; ④合并有影响凝血功能的疾病; ⑤合并有其他可能影响本研究结果的疾病; ⑥恶性肿瘤患者。

根据血液培养结果将脓毒症患者分为革兰阳性菌血流感染组(革兰阳性菌组), 共 37 例, 其中男 22 例, 女 15 例; 年龄 34~83 岁, 平均(66.7±8.1)岁; 细菌感染类型: 金黄色葡萄球菌 19 例, 粪肠球菌 11 例, 链球菌 7 例; 病情严重程度: 非重症患者(脓毒症)15 例, 重症患者(严重脓毒症 13 例, 脓毒性休克 9 例)22 例。革兰阴性菌血流感染组(革兰阴性菌组), 共 66 例, 其中男 37 例, 女 29 例; 年龄 38~87 岁, 平均(68.5±7.2)

基金项目: 河南省卫生厅资助项目(201402017)

作者简介: 张俊峰(1982-), 女, 河南省洛阳市人, 硕士研究生, 主管技师, 研究方向: 临床检验诊断学。

通信作者: 苏绍红, E-mail: sssh073@163.com。

岁;细菌感染类型:大肠埃希菌 17 例,肺炎克雷伯杆菌 24 例,铜绿假单胞菌 9 例,鲍曼不动杆菌 10 例,洋葱伯克霍尔德菌 6 例;病情严重程度:非重症患者(脓毒症)24 例,重症患者(严重脓毒症 29 例,脓毒性休克 13 例)42 例。

于同期随机选取 60 例健康体检者为对照组,其中男 37 例,女 23 例;年龄 41~82 岁,平均(66.9±8.7)岁。革兰阳性菌组、革兰阴性菌组、对照组三组的性别、年龄等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会的批准,患者家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂及检测仪器 PCT 试剂,罗氏电化学发光仪及罗氏原装试剂,CRP 试剂(购自于杭州中翰盛泰医疗器械有限公司);美国 BD 公司全自动血培养仪、全自动细菌鉴定和药敏分析系统,美国 IL 公司提供的全自动凝血分析仪。

1.2.2 检测方法 参照实验室操作标准规程在患者接受抗菌药物治疗前进行血细菌培养^[7]。分别于脓毒症患者入住 ICU 病房后当日空腹抽取肘静脉血 5 ml,其中 3 ml 以 2 000 r/min 的速度离心 10 min,收集上清液用于测定炎症因子水平,包括降钙素原(procalcitonin,PCT)、C 反应蛋白(C reactive protein,CRP);采用全自动血凝分析检测凝血指标,包括 D-二聚体(D-dimerin,D-D)、凝血四项如凝血酶原时间(prothrombin,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)、抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ,ATⅢ)活性水平,严格按照试剂盒上的说明进行相关操作。

1.3 统计学处理 本研究中所有数据均采用 SPSS

19.0 软件录入及统计分析。观测资料主要是定量资料,以($\bar{x}\pm s$)描述,多组独立样本的比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验,两组独立样本的比较采用成组 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组的血清炎症因子水平比较 革兰阳性菌组、革兰阴性菌组血清炎症因子 PCT、CRP 水平与对照组经方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。两两比较,革兰阳性菌组、革兰阴性菌组血清 PCT、CRP 水平高于对照组,并且革兰阴性菌组血清 PCT、CRP 水平高于革兰阳性菌组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	例数	PCT(ng/L)	CRP(mg/L)
对照组	60	0.36±0.19	24.71±16.89
革兰阳性菌组	37	1.75±0.29 ^a	87.60±22.37 ^a
革兰阴性菌组	66	2.28±0.34 ^{ab}	118.02±19.72 ^{ab}
F 值		759.010	371.395
P 值		0.000	0.000

注:多重比较为 LSD- t 检验。a 与对照组比较, $P<0.05$;b 与革兰阳性菌组比较, $P<0.05$ 。

2.2 各组凝血功能指标水平比较 革兰阳性菌组、革兰阴性菌组、对照组的凝血功能各指标水平经方差分析,差异均有统计学意义($P<0.05$),两两比较,革兰阳性菌组、革兰阴性菌组所有指标水平均高于或低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但革兰阳性菌组、革兰阴性菌组 FIB、ATⅢ水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组凝血功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	例数	D-D(ng/L)	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	ATⅢ(%)
对照组	60	209.77±76.42	11.48±2.13	26.67±5.28	13.53±2.12	4.18±0.73	119.82±16.27
革兰阳性菌组	37	684.11±88.93 ^a	18.82±2.01 ^a	57.61±6.09 ^a	21.74±1.78 ^a	1.92±0.56 ^a	83.92±17.30 ^a
革兰阴性菌组	66	732.60±80.41 ^{ab}	29.43±1.93 ^{ab}	61.42±6.13 ^{ab}	22.50±2.04 ^{ab}	1.85±0.49 ^a	87.89±16.72 ^a
F 值		517.241	1 002.462	435.658	292.684	223.910	59.148
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:多重比较为 LSD- t 检验。a 与对照组比较, $P<0.05$;b 与革兰阳性菌组比较, $P<0.05$ 。

2.3 脓毒症不同病情严重程度患者炎症因子水平比较 革兰阳性菌组中,重症脓毒症患者血清炎症因子

PCT、CRP 水平均高于非重症患者,差异有统计学意义($P<0.05$);革兰阴性菌组中,重症脓毒症患者血清炎

症因子 PCT、CRP 水平均高于非重症患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 脓毒症不同病情严重程度患者凝血功能指标水平比较 革兰阳性菌组中,重症脓毒症患者 D-D、PT、APTT、TT 水平均高于非重症患者,FIB、ATⅢ水平低于非重症患者,差异有统计学意义($P<0.05$);革兰阴性菌组中,重症脓毒症患者 D-D、PT、APTT、TT 水平均高于非重症患者,FIB、ATⅢ水平低于非重症患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 脓毒症不同病情严重程度患者炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	病情严重程度	例数	PCT(ng/L)	CRP(mg/L)
革兰阳性菌组	非重症患者	15	1.43±0.28	61.27±23.89
	重症患者	22	1.96±0.34	105.63±22.11
	<i>t</i> 值		4.987	5.801
	<i>P</i> 值		0.000	0.000
革兰阴性菌组	非重症患者	24	1.78±0.35	83.29±21.67
	重症患者	42	2.56±0.31	137.85±22.20
	<i>t</i> 值		9.381	9.687
	<i>P</i> 值		0.000	0.000

表 4 脓毒症不同病情严重程度患者凝血功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	病情	例数	D-D(ng/L)	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	ATⅢ(%)
革兰阳性菌组	非重症	15	529.82±85.73	16.89±1.82	43.25±6.13	18.53±1.97	2.18±0.65	102.35±20.80
	重症	22	788.95±92.31	20.06±1.97	67.34±5.88	23.78±2.08	1.75±0.59	71.33±18.75
	<i>t</i> 值		8.624	4.953	12.028	7.698	2.089	4.728
	<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.044	0.000
革兰阴性菌组	非重症	24	593.03±88.50	18.12±2.07	47.90±6.08	18.99±2.23	2.23±0.64	109.62±19.90
	重症	42	812.26±97.34	21.73±2.21	69.09±6.16	24.51±1.86	1.64±0.61	75.54±20.11
	<i>t</i> 值		9.089	6.529	13.506	10.782	3.713	6.648
	<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

调查表明^[8-9],每年在全世界的住院患者中约有 25%因感染而死亡,而其中大部分是因为感染未得到及时有效诊治而进展为严重脓毒症或者脓毒性休克的患者,尤其多见于 ICU,这一部分患者的病死率高达 80%。细菌性血流感染引起的脓毒症病情进展迅速,病死率极高,尤其是革兰阴性菌感染导致的脓毒症病情更为严重,病死率更高^[10]。早期诊治患者并评估病情,采取有效措施进行干预,对降低严重脓毒症以及脓毒性休克有重要意义。血细菌培养是目前临床确诊血流感染的重要措施,但是其细菌培养耗时较长,且培养过程易被感染,以致阳性检出率降低,最终延误诊治的最佳时间,不利于降低脓毒症的病死率。细菌性血流感染导致的脓毒症发病过程复杂,涉及炎症反应、免疫系统以及凝血功能等的病理改变,已有研究证实^[11],炎症反应与凝血系统活化互相影响,共同促进脓毒症的发生、发展。因此,早期评估脓毒症病理过程以及检测发病过程中分泌的生物标记物,对辅助诊断脓毒症和评估病情有重要的参考价值。

流行病学调查表明^[12],脓毒症的主要病原菌为革

兰阴性菌,该类细菌的细胞壁中含脂多糖成分,可通过激活巨噬细胞以及单核细胞而促进炎症因子的合并和释放,进而引起炎症性反应,发病初期症状主要体现为全身的炎症反应综合征。PCT 和 CRP 是反映炎症反应状态的重要标志物。PCT 是由甲状腺 C 细胞、肠道神经内分泌细胞合成并分泌的新型炎症标记物,编码基因位于人 11 号染色体上,健康人血清中 PCT 含量极少,一旦机体发生感染,尤其是脓毒症状态时,血清中由甲状腺外器官合并并分泌的 PCT 含量显著增加^[13]。研究表明^[14],PCT 在机体感染后合并快,感染后的 2~6 h 即可明显升高,感染 12 h 后迅速达到高峰,并且半衰期长,稳定存在,不受外界环境影响。Hu 等^[15]表明,PCT 水平越高,脓毒症病情越严重,因此 PCT 可作为反映感染状态病情严重程度的重要指标。CRP 是由肝脏细胞合成的临床应用比较成熟的炎症因子,当机体出现感染以及炎症损伤时,CRP 水平可明显升高。Garciaarena 等^[16]证实,机体受到血流感染时血清中 CRP 水平明显上升,而当感染得到控制时,其水平慢慢恢复。杨辉等^[17]发现 CRP 用于诊断革兰阳性菌血流感染的灵敏度、特异度分别为 84.38%、67.39%,诊断革兰阴

性菌血流感染的灵敏度、特异度分别为 92.38%、68.89%。报道显示^[18],脓毒症患者发病过程的炎症反应分泌的炎性因子可诱导机体促凝,引起机体抗凝途径损害,进而导致凝血功能紊乱,而凝血功能障碍患者 D-D、FIB、ATⅢ等指标存在不同程度的改变。

本研究结果显示,细菌性血流感染所致脓毒症患者血清 PCT、CRP 水平高于对照组,提示血流感染脓毒症患者存在不同程度的炎症反应激活。并且革兰阳性菌组血清 PCT、CRP 水平低于革兰阴性菌组,可能与革兰阴性菌细胞壁中含有的脂多糖成分刺激有关,与 Phua 等^[10]结果一致,即革兰阴性菌感染的脓毒症患者病情相对更严重,病死率更高。此外,革兰阳性菌组、革兰阴性菌组 D-D、PT、APTT、TT 水平均高于对照组, FIB、ATⅢ水平低于对照组,而革兰阳性菌组、革兰阴性菌组的 FIB、ATⅢ水平差异存在但不显著,说明细菌性血流感染所致的脓毒症患者存在不同程度的纤溶活性异常和凝血功能障碍,提示凝血功能障碍参与了脓毒症的病理过程,但细菌类型与脓毒症患者凝血功能障碍不一定有关。进一步分析不同严重程度脓毒症患者发现,重症患者血清炎症因子 PCT、CRP 水平均高于非重症患者,提示炎症因子 PCT、CRP 水平可作为评估细菌性血流感染所致的脓毒症患者病情严重程度。并且重症脓毒症患者 D-D、PT、APTT、TT 水平均高于非重症患者, FIB、ATⅢ水平低于非重症患者,提示凝血功能指标也可反映脓毒症病情严重程度,这为临床早期评估脓毒症病情提供重要价值。

综上所述,血清炎症因子 PCT、CRP,以及凝血功能指标在细菌性血流感染所致的脓毒症患者中呈不同程度异常改变,并且与病情严重程度密切相关,早期联合检查可作为辅助诊断脓毒症以及评估病情严重程度的重要标志物。

参考文献

- [1] Fattahi F, Ward PA. Understanding immuno-suppression after sepsis [J]. Immunity, 2017, 18, 47(1): 3-5.
- [2] 许晓兰, 许鹏, 於江泉, 等. 各炎症因子在细菌性血流感染所致脓毒症早期诊断中的价值[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(24): 3319-3324.
- [3] Maeda M, Takuma T, Seki H, et al. Effect of interventions by an antimicrobial stewardship team on clinical course and economic outcome in pa-

- tients with bloodstream infection[J]. J Infect Cheother, 2016, 22(2): 90-95.
- [4] Moore MS, McCarroll MG, McCann CD, et al. Direct screening of blood by PCR and pyrosequencing for a 16S rRNA gene target from emergency department and intensive care unit patients being evaluated for bloodstream infection[J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(1): 99-105.
- [5] Duane TM, Kikhia RM, Wolfe LG, et al. Understanding gram-negative central line-associated blood stream infection in a surgical trauma ICU [J]. Am Surg, 2015, 81(8): 816-819.
- [6] 徐克前, 周新, 府伟灵, 等. 临床生物化学与检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 166-168.
- [7] 张艳. 血流感染诊断的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(14): 1594-1596.
- [8] Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases [J]. N Engl J Med, 2012, 366(5): 454-461.
- [9] 师灵灵, 韩艳秋, 任慧娟, 等. 脓毒症的病理生理机制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(8): 1914-1916.
- [10] Phua J, Koay ES, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock[J]. Shock, 2008, 29(3): 328-333.
- [11] 师灵灵, 韩艳秋. 脓毒症相关凝血-炎症生物标志物研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(5): 873-877.
- [12] Cine I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer [J]. Crit Care Med, 2009, 37(1): 291-304.
- [13] Cabral L, Afreixo V, Almeida L, et al. The use of procalcitonin (PCT) for diagnosis of sepsis in burn patients: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168475.
- [14] Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, et al. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17(6): 593-601.
- [15] Hu R, Gong Y, Wang Y. Relationship of serum procalcitonin levels to severity and prognosis in pediatric bacterial meningitis[J]. Clin Pediatr (Phila), 2015, 54(12): 1141-1144.
- [16] Garciaarena CD, McHale TM, Watkin RL, et al. Coordinated molecular cross-talk between *Staphylococcus aureus*, endothelial cells and platelets in bloodstream infection[J]. Pathogens, 2015, 4(4): 869-882.
- [17] 杨辉, 罗倩, 陈君灏, 等. 血清 PCT、CRP 及内毒素在细菌性血流感染所致脓毒症患者中的早期诊断价值[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(2): 338-341.
- [18] Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation [J]. Crit Care Med, 2010, 38(2 Suppl): S26-34.

收稿日期: 2017-07-15