

# 脓毒症患者并发持续炎症 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征的危险因素分析

吴媛 王小闯 侯彦丽 张明 党双锁

**【摘要】目的** 探讨脓毒症患者并发持续炎症 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征(PICS)的危险因素。**方法** 选取在 ICU 住院时间 > 14d 的 271 例脓毒症患者为研究对象,依据 PICS 诊断标准,将患者分为 PICS 组 145 例和非 PICS 组 126 例,收集两组患者的临床资料,采用 logistic 回归分析脓毒症患者并发 PICS 的危险因素。**结果** PICS 组并发急性肾损伤及行机械通气治疗患者的比例、APACHE II 评分、ICU 住院时间、病死率均较非 PICS 组明显升高(均  $P < 0.05$ );PICS 组肠内营养患者的比例及血清前白蛋白水平、BMI、淋巴细胞计数均明显低于非 PICS 组(均  $P < 0.05$ )。logistic 回归显示,机械通气、血清前白蛋白水平、APACHE II 评分是脓毒症并发 PICS 的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。**结论** 在脓毒症患者诊治过程中,需要警惕机械通气、血清前白蛋白水平过低、APACHE II 评分明显升高的脓毒症患者并发 PICS 的风险,及时对症处理可以改善预后。

**【关键词】** 脓毒症 持续炎症 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征 危险因素 预后

**Risk factors of persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome in patients with sepsis** WU Yuan, WANG Xiaochuang, HOU Yanli, et al. Department of Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

**【Abstract】Objective** To investigate the risk factors of persistent inflammatory-immunosuppressive catabolic syndrome (PICS) in patients with sepsis. **Methods** Two hundred and seventy-one patients with sepsis admitted at ICU with hospital stay > 14d were enrolled in the study. According to the diagnostic criteria of PICS, patients were randomly divided into PICS group and non-PICS group. Logistic regression was used to analyze the risk factors of PICS in patients with sepsis. **Results** The age and APACHE II score of septic patients with PICS were significantly higher than those of non-PICS group ( $P < 0.05$ ). The proportion of AKI, mechanical ventilation, no enteral nutrition, and length of ICU stay and mortality in PICS group were significantly higher than that of non-PICS group (all  $P < 0.05$ ). The proportion of enteral nutrition patients, the pre-albumin values, BMI and lymphocyte in the PICS group were significantly lower than those in the non-PICS group (all  $P < 0.05$ ). Logistic regression showed that mechanical ventilation, pre-albumin and APACHE II score were independent risk factors for PICS in patients with sepsis (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** It is necessary to be alert to the risk of PICS in septic patients with mechanical ventilation, low prealbumin and markedly elevated APACHE II score.

**【Key words】** Sepsis Persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome Risk factor Prognosis

自上世纪 70 年代以来,随着重症监护治疗技术的进步,大部分脓症患者经早期多脏器功能支持治疗后避免了死亡,从最初的炎症打击下存活下来,但随之而来的是患者在 ICU 住院时间延长,伴随着免疫功能紊乱、长期消耗、高分解代谢、营养不良等临床病理生理过

程<sup>[1]</sup>,导致病情迁延不愈,反复出现感染及应激状态,部分患者最终死亡<sup>[2]</sup>。2012 年,Moore 等<sup>[3]</sup>提出持续性炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome, PICS)的新概念,系统描述了这些经历早期复苏和器官功能支持后存活患者的系列临床症候群,包括持续的炎症反应和免疫抑制,以肌肉分解为特征的营养不良和肌无力。PICS 被认为是脓症患者再次出现预后不良的二次始动因素。本研究进一步总结脓症患者并发 PICS 的临床特点,对脓毒症合并 PICS 发病的影响因素进行多元回归

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.16.2018-1120

作者单位:710004 西安交通大学第二附属医院重症医学科(吴媛、王小闯、侯彦丽),神经外科(张明),传染科(党双锁)

通信作者:张明, E-mail: phoenixzhang@126.com

分析,以期早期识别和妥善处理脓毒症合并 PICS 高危患者,阻止或逆转可能的高危因素,进而改善脓毒症患者的最终预后。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 2014 年 1 月至 2017 年 10 月我院重症医学科收治且住院时间 >14d 的脓毒症患者 271 例,男 167 例,女 104 例,年龄 15~86(64.9 ± 14.4)岁;所有入选患者均符合脓毒症的诊断标准。排除标准:年龄 ≤ 14 岁;妊娠及哺乳期妇女;合并血液病或正在服用免疫抑制剂患者;HIV 检测阳性者;ICU 住院时间 <14d;并发恶性肿瘤者。依据 PICS 诊断标准,将患者分为 PICS 组(脓毒症并发 PICS 患者)145 例和非 PICS 组(脓毒症未并发 PICS 患者)126 例。本研究经我院伦理委员会批准且患者知情同意。

**1.2 诊断与定义** 脓毒症诊断依据 2016 年国际脓毒症治疗指南<sup>[4]</sup>的定义及诊断标准:机体对感染反应失调所致危及生命的器官功能障碍,器官障碍表现为序贯器官衰竭(SOFA)评分 ≥ 2 分,即明确存在的感染+SOFA 评分 ≥ 2 分,则脓毒症诊断成立。PICS 诊断标准<sup>[5]</sup>包括以下 4 个方面:(1)ICU 住院时间 >14d;(2)持续的炎症反应:C 反应蛋白(CRP) > 500 μg/L,视黄醇结合蛋白 < 10mg/L;(3)免疫抑制:淋巴细胞计数 < 0.80 × 10<sup>9</sup>/L;(4)分解代谢:血清白蛋白 < 30g/L,肌酐/身高指数 < 80%,住院期间体重下降 > 10%或 BMI < 18kg/m<sup>2</sup>。

**1.3 数据采集** 从医院 HIS 系统中查询并记录以下内容:(1)一般数据:入院时患者的年龄、性别、BMI、淋巴细胞数值、脓毒症病因、基础疾病(如同时合并多种疾病,则共同计入该分类组别);(2)临床数据:并发症(ICU 住院期间发生,且发生时间在确定诊断前的并发症计入),包括急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肾损伤(AKI)、急性肝损伤(ALI)、弥散性血管内凝血(DIC)、谵妄、脓毒性休克;急性生理学及慢性健康评估(APACHE) II 评分、是否机械通气、血清前白蛋白水平、降钙素原水平、是否肠内营养、此次住院期间是否行手术治疗、ICU 住院时间及确诊 PICS 时 BMI 及淋巴细胞数值。所有实验室指标水平及评分的选取为患者诊断为 PICS 这一时间节点前所监测到的最差水平。对所有 ICU 出院患者出院 6 个月时进行电话随访,记录所有患者 6 个月病死率。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 统计软件。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用两独立样本秩和检验;计数资料组间比较采用  $\chi^2$

检验。根据单因素分析结果,选择其中  $P < 0.05$  的临床指标进入 logistic 回归,分析判断预后的独立危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者入 ICU 时一般临床资料的比较** PICS 组年龄明显高于非 PICS 组( $P < 0.05$ ),两组患者其他脓毒症始动病因及基础疾病等方面比较均无统计学差异(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者入 ICU 时的一般临床资料的比较

项目	PICS 组 (n=145)	非 PICS 组 (n=126)	$\chi^2/t$ 值	P 值
年龄(岁)	72.2 ± 6.4	51.3 ± 9.5	7.343	0.001
性别(男/女, n)	89/56	78/48	0.008	0.929
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	19.4 ± 2.69	20.6 ± 2.07	-1.134	0.259
淋巴细胞(× 10 <sup>9</sup> /L)	0.83 ± 0.35	0.79 ± 0.59	1.119	0.236
感染部位[n(%)]				
肺部感染	57(39.3)	41(32.5)	1.339	0.247
腹腔感染	51(35.2)	35(27.8)	1.702	0.192
泌尿系感染	19(13.1)	16(12.7)	0.010	0.921
神经系统感染	31(21.4)	24(19.0)	0.227	0.634
感染性心内膜炎	12(8.30)	11(8.70)	0.018	0.894
血行感染	24(16.6)	13(10.3)	2.223	0.136
基础疾病[n(%)]				
高血压	45(31.0)	37(29.4)	0.089	0.765
糖尿病	36(24.8)	29(23.0)	0.121	0.728
脑血管病	38(26.2)	34(27.0)	0.021	0.885
慢性肺部疾病	62(42.8)	43(34.1)	2.116	0.146
冠心病	50(34.5)	39(31.0)	0.381	0.537
消化道溃疡	25(17.2)	17(13.5)	0.724	0.395

**2.2 两组患者住院期间相关临床指标的比较** PICS 组并发 AKI 及机械通气的比例、APACHE II 评分、ICU 住院时间、病死率均较非 PICS 组明显升高(均  $P < 0.05$ ); PICS 组肠内营养患者的比例及血清前白蛋白值、BMI、淋巴细胞计数明显低于非 PICS 组(均  $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 脓毒症并发 PICS 的危险因素回归分析** 根据单因素分析的结果,选择其中  $P < 0.05$  的 6 个可能影响脓毒症预后的临床因素根据临床检验标准赋值引入 logistic 回归。具体赋值如下:年龄(0=<60 岁,1=≥60 岁),合并 AKI(0=没有,1=有),机械通气(0=是,1=否),血清前白蛋白水平(实际值),APACHE II 评分(实际值),肠内营养(0=是,1=否)。以 0.05 为剔除变量的显著性水准,最后进入回归方程的危险因素有 3 个:机械通气、血清前白蛋白水平、APACHE II 评分,说明上述 3 项是脓毒症患者并发 PICS 的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 两组患者住院期间相关临床指标的比较

项目	PICS 组 (n=145)	非 PICS 组 (n=126)	$\chi^2/t$ 值	P 值
并发症[n(%)]				
ARDS	61(42.1)	41(32.5)	2.608	0.106
AKI	78(53.8)	49(38.9)	6.104	0.014
ALI	58(40.0)	37(29.4)	3.349	0.067
DIC	40(27.6)	24(19.0)	2.725	0.099
谵妄	34(23.4)	21(16.7)	1.917	0.166
脓毒性休克[n(%)]	53(36.5)	33(26.2)	3.341	0.068
机械通气[n(%)]	79(54.5)	41(32.5)	13.157	0.001
前白蛋白(mg/L)	146 ± 9.6	181 ± 5.6	-11.630	0.001
降钙素原( $\mu\text{g/L}$ )	15.3 ± 3.57	14 ± 2.44	1.515	0.141
APACHE II 评分(分)	22.51 ± 5.12	14.34 ± 4.52	6.631	0.012
肠内营养(是/否,n)	88/57	97/29	8.263	0.004
手术治疗(是/否,n)	31/114	19/107	1.778	0.182
BMI( $\text{kg/m}^2$ )	15.4 ± 2.58	20.76 ± 2.12	-6.134	0.011
淋巴细胞( $\times 10^9/\text{L}$ )	0.71 ± 0.58	0.86 ± 0.34	-4.719	0.032
ICU 住院时间(d)	27(17,47)	18(15,28)	4.743	0.031
病死率[n(%)]	36(24.2)	15(12.3)	7.369	0.007

表 3 脓毒症并发 PICS 危险因素的 logistic 回归分析

项目	$\beta$ 值	Wald $\chi^2$ 值	OR	95%CI	P 值
年龄	0.226	0.042	1.253	0.147~10.705	0.837
并发 AKI	-0.809	0.632	0.445	0.061~3.271	0.427
机械通气	2.194	4.294	8.975	1.126~71.533	0.038
血清前白蛋白	2.178	4.428	8.833	1.161~67.187	0.035
APACHE II 评分	2.481	6.286	11.954	1.719~83.150	0.012
肠内营养	0.144	0.018	1.155	0.144~9.288	0.892
常量	-3.791	5.195	0.023	-	0.023

### 3 讨论

脓毒症患者病程早期存在过度炎症反应、多器官功能障碍综合征,进入 ICU 后,首先进行抗感染治疗、复苏和器官功能支持。一部分患者病情好转,转出 ICU;另一部分重症患者则出现 PICS 相关症候群:营养不良、持续炎症反应以及免疫抑制,这类患者长期处于炎症-免疫抑制-感染的恶性循环中,住院时间长,临床预后差。Hu 等<sup>[9]</sup>研究发现,高达 43.1% 的危重患者合并 PICS,且其存活率明显低于非 PICS 患者,临床预后显著恶化。因此,寻找一些简单而敏感的临床指标早期预测脓毒症患者并发 PICS 的风险,以期早期识别和妥善处理高危患者显得尤为重要。

本研究分析发现,脓毒症患者中有 53.51% 的患者合并 PICS,明显高于文献中统计的 43.1%<sup>[9]</sup>,究其原因,笔者认为与本院 ICU 收治的脓毒症患者病情较重有

关。研究中所选用的临床指标均简单易得,符合对病情进行早期判断的需要。通过单因素分析发现 PICS 组与非 PICS 组患者在年龄、并发 AKI、机械通气时间、血清前白蛋白水平、APACHE II 评分、是否肠内营养等 6 个临床指标间差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

进一步的多因素 logistic 回归分析结果发现机械通气、血清前白蛋白水平、APACHE II 评分是脓毒症患者并发 PICS 的独立危险因素,PICS 组患者较非 PICS 组患者的营养状况明显恶化。这表明,并发 PICS 的脓毒症患者遭受了严重而持续的分解代谢,尽管依据美国肠外肠内营养学会(American society for parenteral and enteral nutrition, ASPEN)指南<sup>[7]</sup>评估并及时给予肠内外营养支持,但仍然有脓毒症患者,尤其是 PICS 组患者,出现肌肉萎缩、体重下降,最终仍表现为衰弱和营养不良<sup>[8]</sup>。前白蛋白水平是重要的营养状态评估指标,经多因素 logistic 回归分析发现,前白蛋白水平过低是脓毒症患者并发 PICS 的独立危险因素,在临床治疗过程中,须时刻警惕前白蛋白水平降低的脓毒症患者,需做到及时干预并改善其营养状态,避免并发 PICS。

与非 PICS 患者比较,PICS 患者曾行机械通气治疗的比例明显升高。分析认为,脓毒症患者并发呼吸衰竭时,需要机械通气治疗以保证机体氧供,同时给予适度镇静、镇痛治疗,这些治疗带来不良的影响中包括呼吸机相关肺炎发生。研究显示重症患者一旦并发呼吸机相关肺炎,将会使基础疾病治疗失败、机械通气时间延长,病死率明显增加<sup>[9]</sup>;而在镇静、镇痛作用下患者长时间处于制动状态,容易发生 ICU 获得性肌无力,从而导致机械通气时间及住院时间延长,病死率增加<sup>[10]</sup>。Paulo 等<sup>[11]</sup>研究显示重症患者在控制性机械通气 18h 就可以发生膈肌废用性萎缩。机械通气时间越长,脱机困难越大,从而延长了 ICU 住院时间。因此,机械通气时间越长,PICS 发生率越高;经过多因素 logistic 回归分析,机械通气时间过长脓毒症患者并发 PICS 的独立危险因素。APACHE II 评分是目前临床危重症患者病情评估的主要评分系统<sup>[12-14]</sup>,已广泛应用于危重病病情评估,并已证实对脓毒症和其他危重症患者有较好的临床评估价值<sup>[15]</sup>。本组研究发现,APACHE II 评分与脓毒症患者并发 PICS 独立相关,与 Berger 等<sup>[16]</sup>研究结果一致。

值得注意的是,国内有研究认为随着年龄的升高,患者病情迁延,住院时间长,认为年龄是导致脓毒症患者不良结局的独立危险因素<sup>[17]</sup>,而本研究中两组年龄差异经 logistic 回归分析发现无统计学意义,考虑认为与本研究中患者年龄普遍较大有关。同时单因素分析结果

发现,脓毒症合并 AKI 的患者 PICS 发生率高达 61%,与 Shum 等<sup>[18]</sup>研究结果一致。但经多因素 logistic 回归分析发现脓症患者合并 AKI 不是并发 PICS 的独立危险因素,考虑认为这与本研究中并发 AKI 患者的 AKI 分期及合并的器官衰竭数目不尽相同有关<sup>[19]</sup>,研究结果有待进一步完善。

近年来的研究表明,老年谵妄患者的住院时间明显延长,每日住院费用及病死率均显著增加<sup>[20-21]</sup>。关于谵妄对 ICU 患者的影响进行荟萃分析后显示,谵妄可显著增加 ICU 患者的病死率,延长 ICU 住院时间<sup>[22-23]</sup>。本文将住院期间谵妄的发生纳入并分析,以明确是否与 PICS 发生相关。经单因素分析发现,谵妄与 PICS 发生无相关性,与文献结果不一致,考虑与纳入患者疾病严重程度不一及病例数偏少有关,有待进一步增加样本量并分析。

综上所述,多因素 logistic 回归分析显示机械通气、血清前白蛋白水平、APACHE II 评分这 3 个变量是脓症患者并发 PICS 的独立危险因素。临床上可以根据这些临床指标对脓症患者进行早期综合评估,高度警惕存在机械通气时间长、血清前白蛋白水平低及 APACHE II 评分明显升高的脓症患者。早期识别和妥善处理这一类高危患者,可以改善脓毒症患者的预后。

#### 4 参考文献

- [1] Linder A, Guh D, Boyd J H, et al. Long-Term (10-Year) Mortality of Younger Previously Healthy Patients With Severe Sepsis/Septic Shock Is Worse Than That of Patients With Nonseptic Critical Illness and of the General Population[J]. *Critical Care Medicine*, 2014, 42(10):2211-2218. DOI:10.1097/CCM.0000000000000503.
- [2] Wang B, Chen G, Cao Y, et al. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock[J]. *Journal of Critical Care*, 2015, 30(2):271-275. DOI:10.1016/j.jcrc.2014.10.030.
- [3] Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammatory, immunosuppressed, catabolic syndrome (PICS): A new phenotype of multiple organ failure[J]. *J Adv Nutr Hum Metab*, 2015, 1 (1): e784. DOI: 10.14800/janhm.784.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
- [5] Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (2): 253-262. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002074.
- [6] Hu D, Ren J, Wang G, et al. Persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome, a common manifestation of patients with enterocutaneous fistula in intensive care unit[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76 (3): 725-729. DOI: 10.1097/ta.0b013e3182aaf66b.
- [7] Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)(J). *Crit Care Med*, 2016, 44 (2): 390-438. DOI:10.1097/CCM.0000000000001525.
- [8] Stewart ML. Interruptions in Enteral Nutrition Delivery in Critically Ill Patients and Recommendations for Clinical Practice[J]. *Critical Care Nurse*, 2014, 34(4):14-22. DOI:10.4037/ccn2014243.
- [9] Erb CT, Patel B, Orr JE, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia[J]. *Annals of the American Thoracic Society*, 2017, 13(12):2258. DOI:10.1513/AnnalsATS.201608-641CME.
- [10] Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 287-288. DOI : 10.1056/nejmc1406274.
- [11] Paulo ES, Maldaner V, Vieira L, et al. Neuromuscular electrophysiological disorders and muscle atrophy in mechanically-ventilated traumatic brain injury patients: New insights from a prospective observational study[J]. *Journal of Critical Care*, 2018, 44:87. DOI:10.1016/j.jcrc.2017.10.026.
- [12] 吴德军, 楼炳恒, 钟松阳, 等. 重症急性胰腺炎合并腹腔感染 Logistic 危险因素分析[J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2017, 10(1):23-27. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.01.005.
- [13] 周文杰, 张小亚, 张璐, 等. APACHE II 和 SOFA 评分联合血清降钙素原对鲍曼不动杆菌血流感染患者预后的预测价值[J]. *中国急救医学*, 2017, 37 (3): 221-225. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2017.03.006.
- [14] Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit[J]. *JAMA*, 2017, 317 (3): 290-300. DOI: 10.1001/jama.2016.20328.
- [15] Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, et al. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (6): 661-670. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30117-2.
- [16] Berger B, Gumbinger C, Steiner T, et al. Epidemiologic features, risk factors, and outcome of sepsis in stroke patients treated on a neurologic intensive care unit[J]. *J Crit Care*, 2014, 29 (2): 241-248. DOI:10.1016/j.jcrc.2013.11.001.
- [17] 刘志广, 范志松, 王媛, 等. 严重脓毒症与脓毒性休克患者预后分析 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2016, 54(10):80-84. DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2015.957.
- [18] Shum HP, Kong HY, Chan KC, et al. Septic acute kidney injury in

(下转第 1787 页)