

· 临床研究 ·

血清降钙素原、N 前端脑钠肽和 APACHE II 评分预测脓毒症相关性脑病的价值

王珍 李国民 管双仙 袁冬 纪木火 杨建军

【摘要】 目的 观察脓症患者血清降钙素原 (PCT)、N 前端脑钠肽 (NT-pro-BNP)、乳酸 (Lac)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 指标,探讨其对 ICU 脓毒症相关性脑病 (SAE) 患者预测评估的价值。方法 选择 ICU 收治的脓症患者 217 例,男 133 例,女 84 例,年龄 29~95 岁, BMI 17~31 kg/m², ASA IV 级。所有患者治疗方法按脓毒症诊治规范中推荐的容量复苏、抗感染、脏器功能支持等进行。根据 SAE 诊断标准分为 SAE 组 (S 组, n=97) 和非 SAE 组 (NS 组, n=120)。比较两组患者入 ICU 时 PCT、NT-pro-BNP、Lac 和 APACHE II 评分差异。采用多因素 Logistic 回归分析方法对观察指标作危险因素分析。采用受试者工作特征曲线 (ROC) 评估 PCT、NT-pro-BNP、Lac 和 APACHE II 最佳临界值,以区别 SAE 与非 SAE 患者。同时比较两组患者 30 d 病死率。结果 两组患者年龄、性别、BMI、受教育程度、慢性基础疾病、感染部位、ICU 停留时间等差异无统计学意义。S 组 PCT、NT-pro-BNP、Lac 和 APACHE II 评分明显高于 NS 组 (P<0.01)。其中 PCT (OR=1.504, 95%CI 1.225~1.846, P<0.001)、NT-pro-BNP (OR=1.187, 95%CI 1.007~1.399, P=0.041) 和 APACHE II 评分 (OR=3.676, 95%CI 2.383~5.669, P<0.001) 是 SAE 发生的独立危险因素。PCT 指标的敏感度为 89.7%, 特异度为 67.5%。NT-pro-BNP 的敏感度为 74.2%, 特异度为 76.7%。APACHE II 评分指标的敏感度为 88.7%, 特异度为 93.3%。S 组 30 d 病死率明显高于 NS 组 (P<0.05)。结论 SAE 患者 PCT、NT-pro-BNP、Lac、APACHE II 评分明显高于非 SAE 患者, PCT、NT-pro-BNP、APACHE II 评分是发生 SAE 的独立危险因素,可作为并发 SAE 的预测与评估指标。

【关键词】 脓毒症相关性脑病;降钙素原;N 前端脑钠肽;乳酸;急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

Predictive and estimated value of procalcitonin, N-terminal precursor natriuretic peptide, and acute physiology and chronic health evaluation system II for sepsis associated encephalopathy patients

WANG Zhen, LI Guomin, GUAN Shuangxian, YUAN Dong, JI Muhuo, YANG Jianjun. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Jintan, Jiangsu University, Jintan 213200, China

Corresponding author: LI Guomin, Email: xyicu@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe procalcitonin (PCT), N-terminal precursor natriuretic peptide (NT-pro-BNP), lactic acid (Lac), acute physiology and chronic health evaluation system II (APACHE II) score of patients with sepsis, and study the meaning of these indicators for the diagnosis and treatment of encephalopathy (SAE) in patients with sepsis in the ICU. **Methods** A total of 217 patients with sepsis admitted to ICU, including 133 males and 84 females, aged 29-95 years, BMI 17-31 kg/m², falling into ASA physical status IV were selected. All patients were treated by volume resuscitation, anti-infection and organ function support recommended in the criteria for sepsis diagnosis and treatment. According to the diagnostic criteria of SAE, the patients were divided into SAE group (group S, n=97) and non-SAE group (group NS, n=120). We compared PCT, NT-pro-BNP, Lac and APACHE II score between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for SAE. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine the optimal cutoff value of plasma PCT, NT-pro-BNP, Lac and APACHE II score to distinguish the SAE and non-SAE patients. Also 30-day mortality was compared. **Results** There were no significant differences in age, sex, BMI, education level, chronic underlying diseases, infection site and ICU time between the two groups. The PCT, NT-pro-BNP, Lac, and

DOI: 10.12089/jca.2019.11.002

基金项目:国家自然科学基金(81772126);江苏省卫生厅课题(YG201409);江苏大学附属金坛医院院级课题(YJKT2017002)

作者单位:213200 常州市,江苏大学附属金坛医院重症医学科(王珍、李国民、管双仙、袁冬);东南大学附属中大医院麻醉科(纪木火);郑州大学第一附属医院麻醉科(杨建军)

通信作者:李国民, Email: xyicu@163.com

APACHE II score in group S were higher than group NS ($P < 0.05$). PCT (OR = 1.504, 95% CI 1.225–1.846, $P < 0.001$), NT-pro-BNP (OR = 1.187, 95% CI 1.007–1.399, $P = 0.041$) and APACHE II score (OR = 3.676, 95% CI 2.383–5.669, $P < 0.001$) are independent risk factors for SAE. The sensitivity and specificity of PCT were 89.7% and 67.5% respectively. The sensitivity and specificity of NT-pro-BNP were 74.2% and 76.7% respectively. The sensitivity and specificity of the APACHE II score were 88.7% and 93.3%. The mortality of group S was higher than group NS ($P < 0.05$). **Conclusion** PCT, NT-pro-BNP, Lac and APACHE II score of SAE patients are significantly higher, compared with the non-SAE patients. PCT, NT-pro-BNP and APACHE II score are independent risk factors of concurrent SAE, Which can be used as concurrent SAE prediction and evaluation indicators.

【Key words】 Sepsis associated encephalopathy; Procalcitonin; N-terminal precursor natriuretic peptide; Lactic acid; Acute physiology and chronic health evaluation system II score

脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是脓症患者严重的并发症之一,具有较高的发病率和病死率,目前 SAE 的发病机制和危险因素尚不完全清楚^[1]。本研究通过检测脓症患者血清降钙素原(PCT)、N 前端脑钠肽(NT-pro-BNP)、乳酸(Lac)和急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分,分析其对预测与评估 SAE 风险的价值,为 SAE 的临床诊治提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会审查批准(2015006),并与患者或家属签署知情同意书。选择 2015 年 1 月至 2018 年 12 月,本院重症医学科收治的脓症患者,性别不限,年龄 29~95 岁, BMI 17~31 kg/m², ASA IV 级。入选标准为出现低血压(SBP < 90 mmHg, MAP < 65 mmHg)、低氧血症(氧合指数 < 300 mmHg)、脏器功能损害(意识水平下降、胆红素升高、尿量减少、血小板降低)等表现的重症感染病例^[2-3]。排除标准:既往有中枢神经系统疾病和精神疾病病史、使用镇静药物史,近 1 个月有可能导致 PCT、NT-pro-BNP、Lac 异常的疾病与情况,包括急性冠脉综合征、充血性心力衰竭、肺栓塞、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、慢性肝肾功能不全、外伤、手术、中毒、剧烈运动等,中枢神经系统感染,住院时间 < 24 h。离院时做回顾性分析对病程中符合 Papadopoulos 等^[4]提出的 SAE 诊断标准的脓症患者列入 SAE 组(S 组),不符合 SAE 诊断标准的脓症患者作为非 SAE 组(NS 组)。

方法 所有患者治疗方法按脓毒症诊治规范中推荐的容量复苏、抗感染、脏器功能支持等进行^[2,5]。两组患者的液体复苏量,机械通气时间,血液净化使用率,抗菌药物使用强度(DDD),镇痛镇静评分等方面无差异,所有的治疗用药对本研究的观察指标无影响。

观察指标 主要观察指标为入 ICU 时的 PCT、NT-pro-BNP、Lac,入 ICU 后第 1 个 24 h 的 APACHE II 评分,以及两组患者的 30 d 病死率。其他收集观察的指标包括性别、年龄、身高、体重、受教育程度、慢性基础疾病(高血压、糖尿病、慢性支气管炎、慢性结核病)、感染部位、ICU 停留时间等。患者入 ICU 后 1 h 内即抽取外周静脉血,采用全自动免疫分析仪和配套试剂检测 PCT、NT-pro-BNP 和 Lac 等指标。根据临床资料和检测结果,对入选的患者作 APACHE II 评分。

统计分析 以 SPSS 20.0 统计学软件进行处理。正态分布计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,计数资料用例数和百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。SAE 影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。绘制 PCT、NT-pro-BNP、Lac、APACHE II 评分预测 SAE 的受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度等。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

本研究共纳入脓症患者 217 例,其中 S 组 97 例,NS 组 120 例。两组患者年龄、性别、BMI、受教育程度、慢性基础疾病、感染部位、ICU 停留时间等差异无统计学意义。S 组 30 d 病死率明显高于 NS 组($P < 0.05$)(表 1)。

S 组 PCT、NT-pro-BNP、Lac 和 APACHE II 评分明显高于 NS 组($P < 0.01$)(表 2)。

多因素 logistic 回归分析显示 PCT、NT-pro-BNP、APACHE II 评分为 SAE 的独立危险因素(表 3)。

PCT、NT-pro-BNP、APACHE II 评分评估 SAE 发生风险的 ROC 曲线分析,结果显示 PCT、NT-pro-BNP、APACHE II 评分对 SAE 具有较高的敏感度和特异度($P < 0.05$)(图 1,表 4)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	S 组 (n=97)	NS 组 (n=120)
男/女(例)	63/34	70/50
年龄(岁)	72.0±13.5	72.1±13.5
BMI(kg/m ²)	23.9±3.2	23.6±3.1
受教育程度(年)	6.5±1.7	6.5±1.7
高血压病[例(%)]	17(17.5)	26(21.7)
糖尿病[例(%)]	16(16.5)	13(10.8)
其他慢性病[例(%)]	30(30.9)	29(24.2)
肺部感染[例(%)]	84(86.6)	98(81.7)
腹腔感染[例(%)]	9(9.3)	11(9.2)
血液感染[例(%)]	5(5.2)	8(6.7)
尿路感染[例(%)]	10(10.3)	21(17.5)
ICU 停留时间(d)	6.0±3.7	5.6±4.0
30 d 死亡[例(%)]	54(55.7)	35(29.1) ^a

注:与 S 组比较,^aP<0.05

表 2 两组患者 PCT、NT-pro-BNP、Lac 和 APACHE II 评分的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PCT (ng/L)	NT-pro-BNP (pg/L)	Lac (mg/L)	APACHE II 评分(分)
S 组	97	17.3±5.2	6 896.6±3 234.9	5.7±1.6	26.6±1.7
NS 组	120	10.1±4.8 ^a	3 627.8±3 294.5 ^a	5.0±1.9 ^a	21.9±2.0 ^a

注:与 S 组比较,^aP<0.01

表 3 SAE 独立危险因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	OR	95%CI	P 值
PCT	1.504	1.225~1.846	<0.001
NT-pro-BNP	1.187	1.007~1.399	0.041
Lac	0.878	0.623~1.238	0.458
APACHE II 评分	3.676	2.383~5.669	<0.001

表 4 PCT、NT-pro-BNP、Lac 和 APACHE II 评分对 SAE 风险评估分析

指标	临界值	敏感度	特异度	AUC	95%CI
PCT	11.9	89.7%	67.5%	0.848	0.798~0.897
NT-pro-BNP	4815.5	74.2%	76.7%	0.793	0.733~0.852
Lac	4.05	93.8%	30.0%	0.584	0.508~0.661
APACHE II 评分	24.5	88.7%	93.3%	0.955	0.927~0.982

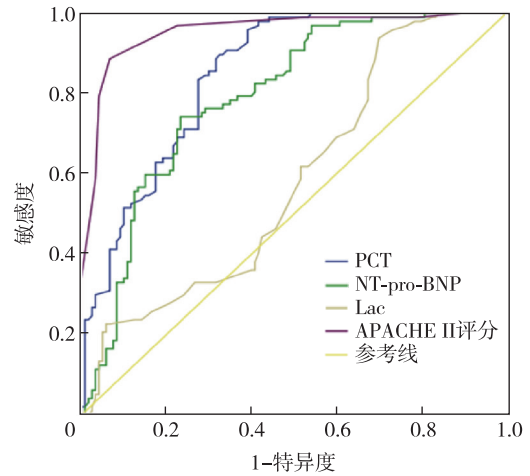


图 1 PCT、NT-pro-BNP、Lac 和 APACHE II 评分评估 SAE 的 ROC 曲线

讨论

SAE 是脓毒症患者中枢神经系统严重的并发症。本研究脓毒症患者并发 SAE 发病率为 44.7%，病死率为 55.7%，与未并发 SAE 的脓毒症患者比较，病死率明显增高，此与文献报道的 SAE 发病率及病死率相近^[6]。SAE 发病机制复杂，临床表现多样，目前治疗方法有限^[7]。探究 SAE 的危险因素，利于早期识别治疗，对降低 SAE 发病率和病死率具有临床意义。

近年来临床上较普遍地开展了以 PCT 作为诊断脓毒症的感染标志物，同时结合 NT-pro-BNP、Lac、APACHE II 评分等评估脓毒症病情和判断预后^[8-11]。本研究结果显示，SAE 患者 PCT、NT-pro-BNP、Lac 和 APACHE II 评分等指标较非 SAE 患者增高，上述指标增高不仅反映了脓毒症的危重程度，还显示 SAE 的发生与感染的严重程度、重要器官功能、组织灌注氧合及生理机能紊乱密切相关。SAE 的发生机制可能与感染后炎症激活及细胞凋亡、大脑微循环和血脑屏障障碍、脑组织损伤、线粒体功能障碍、神经递质异常等有关^[6]。脓毒症时因

严重感染引起炎症反应失控、免疫失调、脑组织细胞氧代谢障碍、脑功能受损等,导致了 SAE 的发生。此外,SAE 时通过激活交感神经系统及下丘脑-垂体-肾上腺轴,抑制机体免疫功能,从而使感染难以控制^[7],上述指标增高更为明显。而机体免疫功能被抑制,也是 SAE 患者的病死率较非 SAE 高的原因之一。

PCT 是由甲状腺 C 细胞分泌的一种降钙素的前体物质,在局部的细菌感染、轻微的感染和慢性炎症较少导致其升高,而当严重病原体感染及脓毒症早期时,血中的 PCT 即增高^[10]。本研究结果显示,与 PCT 可以作为诊断、评估脓毒症的感染标志物一样,PCT 对 SAE 的风险评估价值也较高。脓毒症患者 NT-pro-BNP 在血中的浓度会随着疾病程度的加重而增高,主要是由于患者出现心室扩张、心室压力增大和容量超负荷所致。当患者发生脓毒症时,NT-pro-BNP 在血液中浓度升高是由多方面原因导致,如炎症因子的释放、心力衰竭、心肌抑制、右心室超负荷、心腔压力增高、使用儿茶酚胺类药物等。而上述因素也在一定程度上导致脑低灌注和脑损伤,促进 SAE 的发生。APACHE II 评分系统是国内外应用广泛的评定危重病患者病情严重程度及预测预后的较为科学、可靠、简便的评分系统。APACHE II 评分与患者的严重程度及病死率呈正相关。而脓毒症时 APACHE II 评分增高,预示着感染所致的机体病理生理、器官功能和内环境紊乱严重,或在原有慢性疾病基础上感染加重,从而导致并发 SAE 的风险增加。SAE 是继发于严重全身感染的弥漫性脑功能障碍,脓毒症患者格拉斯哥昏迷评分评分越低,APACHE II 评分则增高,脑损伤越严重,其发生 SAE 的可能性越大^[1]。本组研究结果也显示,PCT、NT-pro-BNP、APACHE II 评分是并发 SAE 的独立危险因素,依据 PCT、NT-pro-BNP、APACHE II 评分结果,结合患者临床表现,可以较快捷准确地预判发生 SAE 的可能性。

本研究结果显示,脓毒症患者的 PCT、NT-pro-BNP、APACHE II 评分高于临界值后,其发生 SAE 的风险明显增高。鉴于上述临界值具有较高的敏感度和特异度,临床上对于 PCT、NT-pro-BNP、APACHE II 评分明显增高,尤其是对于高于该三项临界值的脓毒症患者,应高度警惕发生 SAE 的可能性,充分向家属交代病情,强化脓毒症的综合治疗

措施,并及早采取针对 SAE 的监测和防治措施,以达到降低 SAE 病死率的目的。值得注意的是,本研究结果显示 Lac 不是 SAE 的独立危险因素,评估 SAE 的敏感度虽高,但特异度较低,其预测 SAE 的意义较小。这可能与 Lac 是脑组织代谢的能量底物,一定水平的 Lac 能维持脑细胞的正常功能有关,但具体机制仍需进一步研究。

综上所述,PCT、NT-pro-BNP、APACHE II 评分可作为并发 SAE 的预测与评估指标。但需开展多中心前瞻性临床研究,做进一步探讨分析。

参 考 文 献

- [1] Zhang LN, Wang XT, Ai YH, et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008-2011. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(5): 828-831.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014). *中华内科杂志*, 2015, 54(6): 557-581.
- [3] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [4] Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, et al. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med*, 2000, 28(8): 3019-3024.
- [5] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377.
- [6] Widmann CN, Schewe JC, Heneka MT. Sepsis-associated encephalopathy versus sepsis-induced encephalopathy-authors' reply. *Lancet Neurol*, 2014, 13(10): 968-969.
- [7] 唐会, 罗丹, 纪木火, 等. 脓毒症相关性脑病的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(7): 717-720.
- [8] 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. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 944-951.
- [9] Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *Eur J Intern Med*, 2006, 17(8): 536-540.
- [10] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(4): 243-257.
- [11] R Nath S, Jayapalan S, Nair H, et al. Comparative diagnostic test e-evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein in suspected bloodstream infections in children with cancer. *J Med Microbiol*, 2017, 66(5): 622-627.

(收稿日期:2019-01-31)