新进展综述

降钙素原 CD-64 TOLL 样受体 4 白介素-6 在脓毒症诊断中的研究进展

王彦双(综述), 何雅军(审校)

作者单位: 510220 广东,广州市暨南大学

作者简介: 王彦双(1987 -),女,在读硕士研究生,研究方向:临床检验诊断学。E-mail:w299211@qq.com

[摘要] 脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征,其发病率、病死率均较高,目前仍是临床急危重症患者死亡的主要原因之一,因此,对脓毒症的早期诊断尤为重要。该文主要对降钙素原、CD-64、TOLL 样受体4、白介素-6 等在脓毒症诊断中的研究进展作一综述。

[关键词] 脓毒症; Toll 样受体 4; 降钙素原; CD-64; 白介素-6

[中图分类号] R 44 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2014)11 - 1085 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2014.11.34

Research progress of procalcitonin, CD-64, Toll-like receptor 4, interleukin-6 in diagnosing sepsis

WANG Yan-shuang, HE Ya-jun. Jinan University, Guangdong 510220, *China*

[**Abstract**] Sepsis that caused by infection is systemic inflammatory response syndrome, its morbidity and mortality are very high. At present sepsis is still one of the main causes of death in patients who was critically ill. The early diagnosis of sepsis is particularly important. This paper reviews the research progress on procalcitonin, CD-64, Toll-like receptor 4 and interleukin-6 in the diagnosing sepsis.

[**Key words**] Sepsis; Toll-like receptor 4; Procalcitonin; CD-64; Interleukin-6

脓毒症是临床急危重症患者的严重并发症之一,病死率较高。近年来的研究显示其全球发病率约为0.3%,病死率约为25%,如果并发休克病死率可高达80%,且这一比例呈逐年上升的趋势[1]。国外流行病学调查显示,脓毒症的致死人数与急性心肌梗死相当,超过了艾滋病、乳腺癌和卒中的死亡人数[2]。能够对脓毒症作出早期诊断,对于挽救患者的生命尤为重要。

1 脓毒症的定义与诊断标准

1992 年美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)和危重症医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)对脓毒症等相关概念作出了明确定义[3],具有里程碑的意义。该会议首次提出了全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的概念,即任何致病因素作用于机体引起的全身炎症反应。同时认为,脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应。2001-12 包括世界 SCCM、欧洲危重病协会(ESICM)、ACCP、美国胸科学会/外科感染学会(ATS/SIS)在内的5个学术机构在华盛顿举行了一次国际会议,制定了脓毒症的诊断标准[4],对 SIRS 进行了更为严格的界定。会上一致认为 SIRS 是指任何致病因素作用于机体所引起的全身性炎症反应,具备以下2项或2项以上体征:(1)体温 >38.0 ℃或 <36 ℃;(2)心率 > 90 次/min 或 > 不同年龄正常心率的2个标准差;(3)气促、呼吸频率 > 20 次/min 或二氧化碳分压($PaCO_2$) <4.27 kPa(32 mmHg);(4)外周血白细胞计数 > 12.0×10^9/L 或 < 4.0×10^9/L,其中中性粒细胞 >0.80,或幼稚粒细胞 >0.10。一项国际调查显示,86%的临床医师认为脓毒症的表现很容易被误诊为其他疾病[5],临床上检测感染的指标虽多,但存在检查时间过长,诊断特异性、敏感性较低等问题。近期研究发现降钙素原(procalcitonin, PCT)、CD-64、TOLL 样受体4(Toll-like receptor 4, TLR-4)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)在脓毒症的诊断中具有较高的敏感性和特异性。本文通过对这四个指标在脓毒症诊断中的研究进展进行综述,旨在为脓毒症的早期诊断提供帮助。

2 降钙素原

血清降钙素原(procalcitonin, PCT)是无激素活性的降钙素前肽物质,是含116个氨基酸的蛋白质,相对分子量大约为13 kD,PCT与降钙素具有一个相同的32个氨基酸的序列(60~91位)。正常情况下由甲状腺的C细胞分泌并产生激素活性的降钙素。健康人血清中PCT水平极低,几乎不能检测到(<0.1 ng/ml)。但是在严重的细菌感染及脓毒症时,在血中可发现完整的PCT,血清PCT异常升高。近年研究发现,PCT可作为脓毒症的预警和预后判断指标,已成为危重病领域的研究热点。研究表明,感染引起的PCT升高,其并不是由甲状腺分泌,而是由各种器官(如肝脏)的巨噬细胞、单核细胞对细菌感染反应造成的PCT的合成和释放[6]。在脓毒症患者中血浆PCT不断产生,并保持高值。Weckermann等[7]报道PCT在严重感染后6~12 h内迅速升高,在健康人体内半衰期约为25~30 h,在感染控制后迅速下降。杨素华等[8]研究表明,血清PCT诊断脓毒症的敏感性(95%)、特异性(70.2%)、阳性预测值(93.1%)和阴性预测值(77.1%)与传统诊断指标血清C反应蛋白(CRP)相比明显升高,是诊断脓毒症的较好指标。李建成等[9]研究指出PCT对脓毒症预后评估有一定的指导意义,随着PCT值增高,脓毒症患者的病死率和抗生素使用天数及住院时间均有上升趋势。Suárez-Santamaria等[10]对脓毒症的多种标记物检测的意义进行分析,指出PCT不仅对脓毒症的预后有一定的指导意义,还是判断患者感染程度的较好指标,能够更好地反映脓毒症患者病情的严重程度。

3 CD-64

CD-64是IgG高亲和力受体,属免疫球蛋白超家族成员,主要分布在巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞表面,正常状态下仅少量表达于中性粒细胞,当受到γ干扰素、粒细胞集落刺激因子或是其他物质如脂多糖刺激时,中性粒细胞表面分子CD-64表达水平将在4~6 h内显著增加,通过多方面激活中性粒细胞的功能。研究表明存在感染或脓毒症时,中性粒细胞由于受到炎性细胞因子的刺激,其表面分子CD-64数量上调,上调程度与细胞因子刺激的强度有关[11]。Groselj-Grenc等[12]指出CD-64可作为早期诊断新生儿败血症的指标。在对成人感染的研究中,Davis等[13]研究表明CD-64是诊断感染的较好指标。张立明等[14]指出用CD-64作为诊断严重烧伤患者脓毒症的指标,其敏感性和特异性将会大大提高。他们将所得的数据做ROC曲线,计算出CD-64取临界值61.1%,诊断脓毒症的敏感性为95.0%,特异性为90.0%,阳性预测值为90.5%,阴性预测值为94.7%。若将CD-64和CRP联合应用诊断脓毒症,其敏感性为95.0%,特异性提高为95.0%,阳性预测值为95.0%,阴性预测值为95.0%。CD-64可作为早期诊断脓毒症的敏感性指标。

4 Toll样受体4

Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)最初是在研究果蝇对曲菌感染的反应中发现其在先天性免疫反应中的受体样作用的,Taguchi及其同事首先克隆出第一个人类的Toll同源受体,并命名为TLR(现称TLR-1)[15]。随后Medzhitov等又鉴定出hToll(现命名为TLR-4)受体,并且发现TLR-4能够持续诱导转录因子NF-κB的活性,上调炎症因子共同刺激B7-1[15]。从而首次提出人的Toll样蛋白参与先天性免疫反应。TLR-4在人体内分布广泛,它主要分布于骨髓单核细胞,其中以外周血白细胞和淋巴样组织的表达最为丰富。革兰阴性菌内毒素(脂多糖,LPS)是引起脓毒症的主要致病因子,而LPS是TLR-4主要的外源性配体,LPS须与其受体TLR-4结合后通过信号转导的级联反应方可产生效应。Weiss等[16]的研究表明,TLR-4基因突变鼠对革兰阴性菌脓毒症的易感性增加,这是由于激活的TLR-4一方面可以激活机体对感染的保护性免疫,同时也介导了全身炎症反应。因此检测TLR-4可以做到对脓毒症的早期诊断,并且对疾病的严重程度及预后的判断有一定的作用。Tsujimoto等[17]发现腹腔感染的脓毒症患者外周血单个核细胞TLR-4表达较正常人明显升高。滕国杰等[18]的研究也同样表明革兰阴性菌感染的脓毒症患者外周血单个核细胞TLR-4的表达水平较正常人的明显升高。赵丹等[19]研究表明当TLR-4最佳截点是1.159 ng/ml时,其诊断脓毒症的灵敏度为93.5%,特异度为93.2%,阳性预测值为93.2%,阴性预测值为80.4%,可作为诊断危重症患者早期脓毒症的生化标志物。

5 白介素-6

白介素-6(interleukin-6, IL-6)是一前炎症细胞因子,脓毒症时内皮细胞、单核细胞及巨噬细胞受到内毒素、干扰素、白介素-1(IL-1)刺激后分泌IL-6,启动有效的炎症反应,是一种非常重要的炎症介质。升高的IL-6可能具有双重效应:一方面,作为一个信号调动机体防御反应,对肿瘤坏死因子等引起的

前炎症反应有分化和低调作用,另可诱导中性粒细胞的细胞凋亡,使炎症反应得以消退;另一方面,可导致免疫功能失调,如IL-6促使巨噬细胞产生转化生长因子β,引起损伤后免疫功能抑制。IL-6是宿主早期对炎症反应的主要介质,在重症感染时其浓度明显升高[20]。刘占国等[21]对脓毒症患者的危重程度与血清IL-6的关系进行的相关性分析显示,IL-6水平大多在300 ng/L以内,在此范围内IL-6与急性生理与慢性健康评分系统(APACHE Ⅱ评分系统)和序贯器官衰竭估计评分系统(sequential organ failure assessment,SOFA)具有较好的相关性,可作为反映脓毒症患者病情危重程度的检测指标。这与Chawla等[22]研究显示的IL-6是反映脓毒症危重程度的一个潜在标志物的结论一致。在诊断儿童脓毒症时,彭文红等[23]研究结果显示,当IL-6选择31.7 pg/ml作为截断点时,其敏感性为80%,特异性为81%,阳性预测值为93%,阴性预测值为80%,具有较好的诊断价值。

6 问题与展望

目前临床危重症患者中脓毒症的病死率居高不下,早期确诊治疗对改善患者预后有极大的帮助。而传统的诊断方法如血培养有耗时长、阳性率低的缺点,其他反映感染的指标特异性较差,不能早期对脓毒症做出诊断。寻找一种快速、可靠的诊断方法显得尤为迫切。许多研究表明在疾病发展早期就能在体液中检测到PCT、IL-6、TLR-4和CD-64,且敏感性和特异性较好,不仅能为脓毒症的诊断提供早期信息,且能为早期抗生素的应用提供良好的依据。但目前临床上对这些炎症因子的研究仍存在一些问题,如PCT、IL-6、TLR-4和CD-64诊断脓毒症的截断点仍尚未统一,需大量的临床实验及研究。虽然PCT、IL-6、TLR-4和CD-64诊断脓毒症的敏感性和特异性较好,但仍无法满足临床诊断需求。如何将上述炎症因子进行联合检测以提高早期脓毒症诊断的敏感性和特异性需要今后进一步的研究和探索。

参考文献

1 Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd cambridge colloquium of the international sepsis forum[J]. Crit Care Med ,2005,33(8):1708-1716.

2 Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10(6):701-706.

3 Memebers of the American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med, 1992, 20(6):864-874.

4 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4):1250-1256.

5 Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, et al. An international sepsis survey: a study of doctors knowledge and perception about sepsis[J]. Crit Care,2004, 8(6):R409-R413.

6 张 涛,周 虹,王用金,等.降钙素原在急诊抗感染中的诊断意义[J].中华急诊医学杂志,2010,19(5):556-558.

7 Weckermann R, Dinter C, Wissmann C. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in lower respiratory tract infections and sepsis[J]. Eur Respir Dis,2012,8(1):71-74.

8 杨素华,洪旭涛,林伟峰,等.联合检测血清PCT、CRP水平变化对脓毒症患者的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2012,22(12):2913-2915.

9 李建成,戴木森.降钙素原检测对脓毒症病情及预后判断的指导价值(附46例分析)[J].福建医药杂志,2013,35(1):61-63.

10 Suárez-Santamaria M, Santolaria F, Perez-Ramirez A. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis[J]. Eur Cytokine Netw,2010,21(1):19-26.

11 赵丽丽,张立明,谭朝中,等.CD64、C-反应蛋白对烧伤感染患者的临床诊断价值[J].实用医学杂志,2013,29(2):211-214.

12 Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, et al. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharidebinding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children[J]. Intensive Care Med,2009,35(11):1950-1958.

13 Davis BH, Olsen SH, Ahmad E, et al. Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients[J]. Arch Pathol Lab Med,2006,130(5):654-661.

14 张立明,王润秀,蒙诚跃,等.烧伤脓毒症患者治疗前后中性粒细胞表面分子CD64与C-反应蛋白的变化和意义[J].广西医科大学学报,2011,28(6):855-857.

15 潘爱军,刘 宝.Toll样受体在脓毒症发病中的作用[J].安徽医学,2009,30(1):88-91.

16 Weiss DS, Raupach B, Takeda K, et al. Toll-like receptors are temporally involved in host defense[J]. J Immunol,2004,172(7):4463-4469.

17 Tsujimoto H, Ono S, Majima T, et al. Neutrophil elastase, MIP-2, and TLR-4 expression during human and experimental sepsis[J]. Shock,2005,23(1):39-44.

18 滕国杰,聂秀红.脓毒症患者单个核细胞Toll样受体4表达与内毒素耐受的关系[J].中华临床医师杂志(电子版),2011,5(18):5319-5322.

19 赵 丹,杨国辉,罗 玲,等.脓毒症患者Toll样受体-4、PCT、CRP表达水平的相关性研究[J].贵州医药,2012,36(2):107-110.

20 温婷媛,董辉苒.血清超敏C反应蛋白和外周血白细胞计数检

测对新生儿感染的诊断价值[J]. 中国基层医药,2010,17(16):2210-2211.
21 刘占国,谭晓莹,蔡　靓,等. 脓毒症患者危重程度与血清 IL-6 的相关性分析[J]. 第三军医大学学报,2012,,34(21):2233.
22 Chawla LS, Sennff MG, Nelson DR, et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE Ⅱ score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007,2(1):22-30.
23 彭文红,刘　军,马　飞,等. 外周血 CRP 及 IL-6[J]. 军医进修学院学报,2011,32(12):1230-1232.

[收稿日期　2014-07-07][本文编辑　谭　毅　韦　颖]

新进展综述

重型颅脑损伤急性期病人护理进展

黎　艳(综述),　黄丽燕(审校)

基金项目:广西卫生厅科研课题(编号:Z2013319)

作者单位:530021　南宁,广西壮族自治区人民医院重症医学科
作者简介:黎　艳(1970-),女,医学学士,副主任护师,研究方向:重症护理和护理管理。E-mail:gxliyan2007@163.com
通讯作者:黄丽燕(1963-),女,医学学士,主任护师,研究方向:重症护理和护理管理。E-mail:1721150097@qq.com

[摘要]　重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury,sTBI)是神经外科常见的急危重症,约占颅脑损伤的20%,其急性期病情变化快,并发症多、治疗困难、护理复杂,致残、致死率高,病死率约30%。而护理质量的高低直接影响着病人的安危。现就重型颅脑损伤急性期病人的病情观察和颅内压监护、脑保护、肠内营养支持、镇痛镇静、脱水治疗、应激性高血糖等重要护理进行综述。

[关键词]　重型颅脑损伤;　急性期;　观察;　护理
[中图分类号]　R 47　[文献标识码]　A　[文章编号]　1674-3806(2014)11-1088-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.11.35

The nursing progress for patients with severe traumatic brain injury in acute phase　*LI Yan, HUANG Li-yan. Department of ICU, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning* 530021, *China*

[**Abstract**]　Severe traumatic brain injury(sTBI) is a common emergency neurosurgical disease, accounting for about 20% of traumatic brain injury. During the acute phase, the patients' conditions change qwickly, with much more complications and difficulty to treat and care. Also, it has high rate of disability and mortality, and the mortality rate is about 30%. The quality of nursing care will directly affect the safety of the patients. In this paper, a review is made on disease observation, intracranial pressure monitoring, cerebral protection, enteral nutrition, sedation, treatment of dehydration and stress hyperglycemia in patients with sTBI in acut phase.

[**Key words**]　Severe traumatic brain injury(sTBI);　Acute phase;　Observation;　Nursing

重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury,sTBI)是指按 Glasger 昏迷分级法评分为3~8分之间、且伤后昏迷在6 h以上者,是神经外科常见的急危重症,约占颅脑损伤的20%。其急性期主要表现为昏迷或严重的意识障碍,病情变化快,症状多种多样,生命体征极不稳定,并发症多、治疗困难、护理复杂,致残、致死率较高(病死率为30%左右[1])。而护理质量的高低直接影响着病人的安危。近年来护理同行在护理这类病人进行了大量的研究,提出了新的观点和方法,现将近年来国内外有关重型颅脑损伤急性期病人的护理综述如下。

1　病情观察

1.1　意识　病人意识障碍程度是病情变化的重要表现。密切观察患者的意识障碍程度,如嗜睡、模糊、浅昏迷、深昏迷、病人是否有中间清醒期等。意识障碍减轻提示病情好转,意识障碍进行性的加深则提示病情加重。同时注意病人咳嗽、吞咽等反射及四肢活动情况,并做好动态监测。