

溃疡性结肠炎(UC)是炎症性肠病(IBD)中的一种,临床较为常见,其病因尚不完全明确,UC 活动性发作时易出现肠道菌群紊乱,引发艰难梭菌感染(CDI)。产毒素艰难梭菌是医院抗生素相关腹泻和伪膜性肠炎的主要致病因素。027 型高产毒艰难梭菌的致病性更强,江苏地区较缺乏相关感染病例报道。目前临床实验室对艰难梭菌的检测有多种方法,其中 GeneXpert 采用实时定量多重 PCR 原理,检测灵敏度和特异度均较高,为临床 CDI 的诊断提供实验室依据。本实验室采用该技术发现 1 例 UC 合并 027 型 CDI 病例,现报道如下。

1 临床资料

1.1 病史 患者,男,27 岁,长期居住于江苏省南通市,2023 年出现无明显诱因腹泻、腹痛、里急后重,2021 年 3 月至如皋市某医院进行肠镜检查,结果显示为 UC(结肠远端距肛缘 65 cm 始横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠见散在片状黏膜糜烂及溃疡灶),未服药治疗。2023 年 4 月至南通市某三甲医院复查肠镜提示 UC(结肠肝曲至直肠黏膜散在点片状溃疡灶,部分融合,覆盖白苔,乙状结肠至直肠较重),病理显示(直肠)黏膜多见慢性炎症细胞浸润,表面糜烂,可见隐窝炎和隐窝脓肿,采用美沙拉嗪肠溶片(葵花药业,国药准字 H19980148)、美沙拉嗪栓剂(德国辉凌,注册证号 H20160582)、康复新液(四川好医生,国药准字 Z51021834)及中药治疗,腹痛、腹泻持续,后改为美沙拉嗪缓释颗粒(上海爱的发,国药准字 H20143164)、美沙拉嗪栓剂及美沙拉嗪灌肠液治疗。2023 年 6 月于如皋市某医院查全腹 CT,显示脂肪肝、胆囊结石、左肾结石、右肾囊肿、结肠肝曲及直肠管壁稍厚。2023 年 9 月患者来本院就诊,进行艰难梭菌核酸及毒素检查,显示为产毒素 B 艰难梭菌,给予甲硝唑片(远大医药,国药准字 H42021947)口服抗感染治疗,艰难梭菌检测转阴后出院;2023 年 10 月前往上海某三甲医院复查肠镜,结果提示:(1)末端回肠炎;(2)结肠炎;(3)浅表性胃炎;(4)十二指肠壶腹部霜斑样溃疡。2023 年 11 月初患者仍感腹部疼痛,为求进一步诊治由本院门诊收治住院,入院见:患者腹痛时常发作且多为游走性疼痛,按压后缓解,排尿时有便意感,大便不成形,夹黏液鲜血,每天 1~3 次,入睡难,易醒多梦,畏寒怕冷,神疲乏力。否认高血压、糖尿病、冠心病、慢性支气管炎等慢性病史;否认肝炎、结核、伤寒等传染病病史。否认其他重大手术及外伤史,否认输血史。治疗上暂给予美沙拉嗪缓释片(德国辉凌,注册证号 H20160693)口服抗炎,地衣芽孢杆菌活菌胶囊(东北制药,国药准字 S10950019)调节肠道菌群,整蛋白型肠内营养剂(德国 Milupa GmbH,注册证号 H20090007)营养支持,完善相关检查。

1.2 实验室检查

1.2.1 常规检查 血常规分析:单核细胞百分比 8.5%;血生化:清蛋白/球蛋白 1.4,葡萄糖 3.84 mmol/L;尿液常规:胆红素+,尿胆原+,尿蛋白+;大便常规:隐血阳性,粪便钙卫蛋白 1 182 $\mu\text{g/g}$,其余未见异常。

1.2.2 病原学检查 粪便细菌培养未检出沙门菌、志贺菌。艰难梭菌核酸及毒素检测采用 GeneXpert 检测系统(美国赛沛),结果显示为艰难梭菌阳性,毒素 B(tcdB)基因检测阳性,毒素负调控基因(tcdC)缺失,二元毒素基因检测阳性,报告为 027 型高产毒艰难梭菌。见图 1。

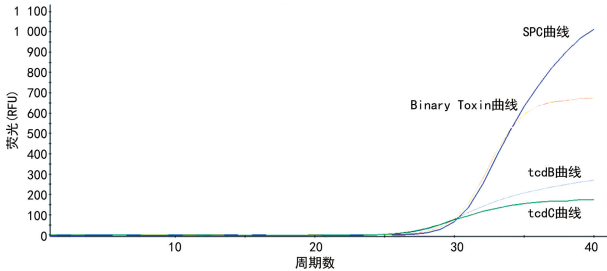


图 1 027 型艰难梭菌的荧光定量聚合酶链反应曲线 (GeneXpert)

1.3 治疗措施 依据 CDI 诊治指南,推荐万古霉素和甲硝唑进行治疗,由于目前国内尚无万古霉素口服药物,因此给予甲硝唑口服抗感染,并延长治疗时间至 10 d,病情好转,腹痛、黏血便等症状明显改善。

2 文献复习

采用“艰难梭菌”和“溃疡性结肠炎”为关键词,对中国知网、Pubmed 等数据库中 2009 年 5 月至 2024 年 1 月发表的文献进行检索。共检索到文献 673 篇,根据相关密切程度排除 653 篇,最终保留相关文献 20 篇。

2.1 UC 是 CDI 的独立危险因素 UC 是非特异性肠道炎症性疾病,主要由肠道黏膜免疫系统异常导致,出现腹痛、腹泻反复发作,黏血样便等症状,严重者可存在癌变倾向^[1]。其病因尚不完全明确,但 UC 活动性发作时可出现肠道菌群紊乱,菌群多样性及数量降低^[2],常出现艰难梭菌优势繁殖并分泌毒素引发 CDI^[3]。

2.2 027 型高产毒艰难梭菌的特点和流行 艰难梭菌是一种产芽孢革兰阳性菌,专性厌氧,产毒素艰难梭菌是 10%~25% 的医院抗生素相关腹泻和 90% 的伪膜性肠炎的致病因素^[4]。产毒素艰难梭菌绝大多数为产毒素 A(tcdA)和 tcdB 菌株。tcdA 为一种肠毒素,引起肠道黏膜损伤和液体分泌,tcdB 是一种细胞毒素,破坏细胞骨架,导致肠细胞变性、坏死和脱落,产毒量为 tcdA 的 10 倍,常见为毒素 A-/B+ 或 A+/B+^[5]。027 型高产毒菌株还可检测到 tcdC 的缺失,从而导致 tcdA 和 tcdB 的产量增加。另外,二元毒素的检出进一步增强了其毒力,并且该菌株对喹诺酮类、红霉素和克林霉素等抗菌药物均高度耐药,

从而导致了较高的发病率、复发率和病死率^[6]。027 型高产毒艰难梭菌多在欧美流行,我国自 2009 年香港地区首次检出^[7]后在各地均有散发报道^[8-9],但江苏地区相关报道较缺乏。

2.3 艰难梭菌的临床实验室检查 临床实验室用于艰难梭菌及毒素检测的方法:(1)艰难梭菌培养。专性厌氧环境,培养所需条件较高,培养时间长,不能区分产毒株和非产毒株。(2)ELISA 检测艰难梭菌毒素。特异度高,灵敏度低。(3)谷氨酸脱氢酶(GDH)检测。GDH 是艰难梭菌高表达的一种抗原,检测简便,但不能说明产毒情况。(4)核酸扩增技术。该方法具有较高的灵敏度和特异度^[10-12]。本案例中采用的 GeneXpert 试剂盒是基于实时荧光多重 PCR 技术,可同时检测二元毒素基因 *cdt* 以及负调控基因 *tcdC* 的缺失,具有快速、简便、准确和生物安全性高的优势,为高产毒株的筛查提供更好的实验手段^[13-14]。

3 讨 论

UC 是一种非特异性免疫应答引起肠道黏膜损伤的 IBD,其发病机制尚不明确,普遍认为与环境因素、免疫反应、肠道菌群等密切相关,目前的治疗手段还不能根治,由于该病易反复发作,严重影响了患者的生活质量。本案例中为 1 例青年患者,但 UC 半年内已反复发作多次,辗转多家医院治疗,生活受到严重影响,粪便钙卫蛋白及隐血等检查也支持病情诊断^[15]。研究表明,UC 是 CDI 的独立危险因素^[1-3]。在 UC 活动期,肠道菌群失调,促进了艰难梭菌的定植和感染,而后者反过来又加重了前者的病情,预后不良,如此恶性循环。因此,治疗 UC 的过程中需要密切监测 CDI 的情况^[16]。本案例中患者具备了发生 CDI 的危险因素:(1)患者自 2021 年 3 月以来腹痛、腹泻、黏血便等临床症状反复发作,其肠道菌群失调,上皮细胞屏障功能降低;(2)患者长期服用美沙拉嗪等抗炎药物;(3)患者多次入院治疗,不排除暴露于含艰难梭菌芽孢的环境中,以上因素均增加了 UC 中发生 CDI 的风险。

027 型高产毒 CDI 在我国呈散发状态。本案例中该患者 2023 年 9 月即出现 CDI,产 *tcdB*,给予甲硝唑治疗后艰难梭菌检测转阴,症状有所缓解,后停药出院,2 个月后又因症状加重入院,复查艰难梭菌转为 027 型高产毒株。分析原因:患者长期使用药物,免疫力降低,治疗 2 个月后复发,可能是芽孢尚未彻底清除发生变异或者感染新的艰难梭菌。027 型高产毒艰难梭菌可分泌更强的毒素,导致强烈的炎症反应,是病情加重的主要原因,对病情十分不利,应及时控制感染。《中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识》建议用于临床治疗 CDI 的药物包括甲硝唑、万古霉素、非达霉素等,推荐对于重症 CDI 患者使用万古霉素或去甲万古霉素口服治疗^[17-18],提示临床需纠正

用药,经常规治疗无效的患者可考虑粪便菌群移植(FMT),以恢复患者肠道菌群稳态^[19]。另外,027 型毒株的产芽孢能力更强^[20],是潜在的传染源,他人若接触芽孢污染的物品,通过粪口传播可造成感染风险。因此,需要引起医务人员重视,做好患者隔离和个人防护,降低芽孢传播风险。

综上所述,本案例为江苏地区罕见 027 型高产毒 CDI 相关报道,旨在加深医务工作者对高产毒艰难梭菌的认识和重视,规范使用抗菌药物,加强流行病学监测,为 UC 合并 CDI 提供经验,防止院内感染暴发。

参考文献

- [1] LE BERRE C, HONAP S, PEYRIN-BIROULET L. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2023, 402(10401): 571-584.
- [2] 李静, 陈卫刚. 肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(24): 4189-4192.
- [3] 王莉, 黄海辉. 炎症性肠病合并艰难梭菌感染的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 716-720.
- [4] VUOTTO C, DONELLI G, BUCKLEY A, et al. Clostridioides difficile Biofilm[J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1435: 249-272.
- [5] HEBER S, BARTHOLD L, BAIER J, et al. Inhibition of clostridioides difficile toxins TcdA and TcdB by ambroxol[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 809595.
- [6] ZHANG R F, MAN Y X, BAI Y Y, et al. Molecular characterization of Clostridioides difficile ribotype 027 in a major Chinese hospital[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(6): 1179-1183.
- [7] CHENG V C C, YAM W C, CHAN J F W, et al. Clostridium difficile ribotype 027 arrives in Hong Kong[J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(5): 492-493.
- [8] WANG P, ZHOU Y L, WANG Z Q, et al. Identification of clostridium difficile ribotype 027 for the first time in [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(1): 95-98.
- [9] ZHOU Y, MAO L Y, YU J, et al. Epidemiology of clostridium difficile infection in hospitalized adults and the first isolation of C. difficile PCR ribotype 027 in central China[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 232.
- [10] ALI B N, SAEED A Y, ABDULMAWJOOD A. Detection of clostridium difficile among diarrheic children using cultural and polymerase chain reaction technique[J]. J Infect Dev Ctries, 2023, 17(10): 1452-1457.
- [11] BISWAS R, DUDANI H, LAKHERA P, et al. Challenges and future solutions for detection of Clostridioides difficile in adults[J]. Ann Gastroenterol, 2023, 36(4): 369-377.
- [12] CAMARGO T S, JUNIOR M S, CAMARGO L F A, et al. Clostridioides difficile laboratory diagnostic techniques: a comparative approach of rapid and molecular methods[J]. Arch Microbiol, 2021, 203(4): 1683-1690.
- [13] 程敬伟, 刘畅, 肖盟, 等. GeneXpert 实时荧光定量 PCR 在诊断艰难梭菌感染中的临床应用[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(1): 17-21.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.030

儿童脓毒症临床常用生物标志物的研究进展^{*}

王红艳¹, 陈锡龙² 综述, 王卫凯^{1,2△} 审校

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省妇幼保健院 PICU, 甘肃兰州 730050

摘 要:脓毒症为宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍, 在儿童群体中的发病率和病死率居高不下, 尤其在 5 岁以下的儿童中更为明显。儿童脓毒症往往因容易漏诊、误诊而造成严重后果。该文从儿童脓毒症的早期识别、进一步诊治、预后判断的角度出发, 探讨临床常见生物标志物, 如细胞因子、C 反应蛋白、降钙素原、乳酸等指标的临床研究进展及在儿童脓毒症早期识别、诊治及预后判断中的应用, 并总结了各项指标目前的临床意义及应用价值。生物标志物对儿童脓毒症临床诊治指导的具体机制、意义及价值还需更多、更深入的研究去证实。更多的、新的、有意义的相关生物标志物还需要进一步去发掘, 为儿童脓毒症的诊治作出贡献。

关键词:脓毒症; 生物标志物; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 儿童

中图分类号:R720.597 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)21-3246-05

Advances in clinical biomarkers of sepsis in children^{*}

WANG Hongyan¹, CHEN Xilong², WANG Weikai^{1,2△}

1. the First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of PICU, Gansu Provincial Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou, Gansu 730050, China

Abstract: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. The morbidity and mortality of sepsis in children remain high, especially in children under 5 years old. Sepsis in children often leads to serious consequences due to easy missed diagnosis and misdiagnosis. From the perspective of early identification, further diagnosis and treatment, and prognosis judgment of sepsis in children, this article discusses the clinical research progress of common clinical biomarkers, such as cytokines, C-reactive protein, procalcitonin and lactic acid, and their application in the early identification, diagnosis and prognosis judgment of sepsis in children, and summarizes the current clinical significance and application value of each index. More and more studies are needed to confirm the specific mechanism, significance and value of biomarkers in the clinical diagnosis and treatment of sepsis in children. More new and meaningful biomarkers need to be further explored to contribute to the diagnosis and treatment of sepsis in children.

Key words: sepsis; biomarker; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; children

脓毒症是一项全球性卫生问题, 该病患者在医疗与经济方面都有较高的负担。研究表明, 儿童脓毒症在高收入国家有 15%~30% 的病死率, 在低收入国家的病死率高达 50%。全球每年约有 3 000 万脓毒症儿童, 其中 800 万儿童最终死亡^[1]。尽管儿童严重脓毒症、脓毒性休克的病死率在逐年降低, 但发展中国家和发达国家之间的差距依然明显, 仍需要全球卫生领域工作者不断努力。此外, 多达三分之一受影响儿童出现持续的、甚至是终生的后遗症^[2], 严重影响健康及生活质量。

脓毒症的发生与患者的体内强烈的炎症反应和免疫系统失调有着紧密联系, 人体被细菌感染时, 会引起大量内毒素的释放, 内毒素进入体液, 触发大量促炎和抗炎物质的释放, 导致免疫系统紊乱。随着现代医学的发展, 许多生物标志物逐渐被发掘, 并在临床广泛使用。生物标志物通过区分全身性炎症的感染原因及感染程度来辅助脓毒症的诊断, 还可用于监测临床治疗的反应、指导抗菌药物的合理应用、预测疾病的预后。目前常见的生物标志物中, 细胞因子在临床中应用较为广泛, 其中, 白细胞介素(IL)-2、IL-6、

^{*} 基金项目: 甘肃省省级科技计划(科技重大专项)项目(22ZD6FA034)。

[△] 通信作者, E-mail: 35487284@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240929.1152.004.html>(2024-09-29)

IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(IFN)- γ 为促炎性细胞因子,能够导致机体炎症损伤;IL-4、IL-10 为抗炎因子,主要参与机体的自身防御,抑制炎症反应^[3]。此外,C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、乳酸(LA)、铁蛋白、人可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(sCD14-ST)等在临床中应用也较广泛,且与脓毒症密切相关。现对几种常见的生物标志物总结如下。

1 儿童脓毒症中临床常用生物标志物

1.1 IL-6 IL-6 是脓毒症急性期炎症反应的一个重要介质,是由 IL-6 基因编码的相对分子质量为 21×10^3 的糖原。IL-6 由多种活化细胞分泌,包括单核细胞、自然杀伤(NK)细胞、B 淋巴细胞、嗜中性粒细胞、T 淋巴细胞、成纤维细胞、肌肉细胞及内皮细胞等^[4]。IL-6 参与促炎反应的机制如下:(1)通过刺激肝细胞和诱导急性期反应蛋白的合成来参与急性期反应;(2)直接或间接增强 NK 细胞的活性来发挥抗肿瘤作用;(3)刺激 B 淋巴细胞分化、增殖、分泌抗体来发挥免疫调节作用^[5-6]。IL-6 能够激活炎症介质的瀑布样级联反应,是引发抗菌炎症的关键,最终会引起多器官功能受损。在血液中,IL-6 水平比 CRP 水平升高得更早,在细菌感染 2~3 h 即可达到峰值,且 IL-6 在血液中代谢相对缓慢,是一种易于测量的指标。另一项研究显示,IL-6 能够区分革兰阳性菌血症和阴性菌血症,若血液中 IL-6 水平明显升高,则很大可能性是革兰阴性菌感染。此外,IL-6 也是预测脓毒症最敏感的生物标志物^[7],入住重症监护室后,IL-6 水平下降越快,患者生存的可能性越大^[8]。IL-6 水平变化可辅助脓毒症的诊断,指导临床合理使用抗菌药物,并反映病情的严重程度,为临床诊疗提供参考。

1.2 IL-8 IL-8 是一种趋化因子,属于半胱氨酸家族,可将嗜中性粒细胞吸引到炎症区域,具有白细胞和淋巴细胞的趋化特性,在急性炎症反应的开始及进展阶段及在慢性炎症反应过程中也发挥着重要作用。一项研究发现,IL-8 参与严重脓毒症的进展,在脓毒症患者血液中,IL-8 水平升高,而且 IL-8 水平与脓毒症的分期、序贯器官衰竭估计评分和 28 d 的病死率呈正相关,在预测感染性休克患儿 28 d 死亡风险方面具有很高的灵敏度和很大的阴性预测价值^[9]。IL-8 参与脓毒症的发病机制,且 IL-8 在早期评估患儿的病情程度及在判断患儿的死亡风险方面有较好的应用价值。

1.3 IL-2 IL-2 主要由 T 淋巴细胞或 T 淋巴细胞系产生,能活化 T 淋巴细胞,刺激 NK 细胞增殖,提升 NK 细胞活性,同时促进 T 淋巴细胞及 NK 细胞产生细胞因子,刺激 B 淋巴细胞增殖和抗体分泌,激活巨噬细胞等作用。有研究表明,脓毒症患儿血清 IL-2 水平明显升高,随着治疗时间的延长,IL-2 水平明显降

低,尤其在治疗 48 h 尤为显著^[10]。DAGYS 等^[11]的一项前瞻性研究也表明,IL-2 是区分细菌与病毒感染最特异的生物标志物,但灵敏度较低,且预测准确性差。因此,临床医生可以用 IL-2 来辅助诊断脓毒症、区分感染的病原体类型、评估脓毒症患儿治疗的效果及预测脓毒症患儿疾病的转归情况。

1.4 TNF- α TNF- α 是一种相对分子质量为 17×10^3 的小分子蛋白,主要来源于活化的免疫细胞(巨噬细胞),具有广泛的生物学功能,可对侵入性、感染性或炎症性刺激作出反应,被认为是炎症的最初启动者。机体感染后会刺激免疫系统,导致多种炎症因子的激活和释放。TNF- α 能够通过刺激先天的免疫反应和宿主炎症反应而参与脓毒症的发病^[12]。在刺激事件发生后 30 min 内,巨噬细胞开始释放 TNF- α ,8 h 达到高峰,表明 TNF- α 是免疫反应的早期调节因子^[13]。在脓毒症早期,TNF- α 等促炎性细胞因子水平明显升高,导致的炎症反应可造成机体循环功能障碍,使患儿脓毒症病情恶化。在临床诊疗中,儿童危重症评分越低的脓毒症患者,血清 TNF- α 水平与病死率呈正相关,TNF- α 可作为儿童脓毒症死亡的预测因子。因此,血清 TNF- α 对于判断脓毒症患者未来病情发展趋势具有重要意义,可以被视为一种辅助性的临床预后评估工具。

1.5 IFN- γ IFN- γ 主要由 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞、活化的 NK 细胞和辅助性 T 淋巴细胞(Th)1 产生。IFN- γ 的产生受到由巨噬细胞衍生的细胞因子,特别是 TNF- α 、IL-12 和 IL-18 的严格调控和刺激,且通常在健康人的血浆中不可检测,但其水平在脓毒症患者中可升高。因此,未来可对此标志物在儿童脓毒症中的表达进行研究。

1.6 IL-10 IL-10 是一种强效的炎症抑制因子,可以抑制促炎性细胞因子和趋化因子的生成,防止抗原特异性 T 淋巴细胞活化,并抑制其增殖。IL-10 是人体中的关键抗炎细胞因子,主要参与身体免疫抑制过程,IL-10 减少了其他促炎性细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的产生,用于细菌抗原长时间刺激引起的细胞因子(包括抗炎性细胞因子)的过度释放。在药物治疗后,会出现严重脓毒症患者血液中 IL-10 水平显著增加和促炎性细胞因子水平降低。有研究表明,IL-10 在鉴定革兰阴性菌血症和感染性休克患者方面分别比 CRP 和 PCT 表现出更好的性能^[14],是预测感染性休克儿童革兰阴性菌血症非常有用的生物标志物^[15-16]。IL-10 在临床中对脓毒症患者感染病原菌的鉴别、预测治疗后的反应等方面意义重大。

1.7 IL-4 IL-4 是一种具有多种免疫调节功能的细胞因子,参与多种细胞的增殖、分化和凋亡调控。IL-4 在 T 淋巴细胞分化方面发挥调节作用,包括促进

Th2 分化、抑制 Th1 分化,能有效抑制 TNF- α 和 IL6 分泌^[17]。作为主要由 Th2 产生的细胞因子,IL-4 能引发抗炎细胞因子的释放,抑制单核细胞产生的促炎细胞因子的释放。有研究表明,普通脓毒症组及脓毒症急性肺损伤组患儿血清 IL-4 水平明显高于对照组,其水平可反映脓毒症合并急性肺损伤患儿的严重程度,这可能是由于随着病情加重,细胞免疫功能受到严重抑制,机体主要启动 Th2 抗炎为主的免疫反应^[18]。因此,IL-4 对脓毒症患儿病情严重程度及预后评估有一定价值,未来需要进一步研究,继续深入探讨 IL-4 在儿童脓毒症中的价值。

1.8 CRP CRP 是一种急性时相蛋白,由人体的肝细胞合成,包括 5 个多肽链亚基,以非共价键结合形成聚合物,是机体炎症反应的重要标志。遇到细菌感染、组织损伤等时,机体会出现炎症应激,促炎性细胞因子增加,肝细胞被刺激合成 CRP。炎症发生后 6~12 h 外周血中的 CRP 水平可能会上升到正常值的 100~1 000 倍,而它的半衰期仅为 4~6 h,因此它被用作早期的炎症检测标志物。CRP 水平与其所涉及的感染及组织的损害程度直接关联,且不会受性别、年龄、温度等因素的影响。但 CRP 对于病毒感染的反应较弱。人体遭受病毒感染后,血清 CRP 水平并不能显著升高。CRP 检测成本低,可用性高、易于解释,是急诊和门诊最常用的标志物,可反映全身炎症反应、器官损伤程度,但无法判断具体哪个部位感染或损伤^[19]。因此,CRP 在临床应用广泛,可以识别早期的感染及感染的严重程度。但陆文峰等^[20]的研究表明 CRP 的特异度较差,因为其水平在创伤、缺血、烧伤和其他炎性疾病的情况下也会升高,作为脓毒症的特异性诊断指标仍受到广泛质疑,但 CRP 水平可用于评价脓毒症患儿的死亡风险^[20-22]。有大量文献表明,通过检测血液中的 CRP 水平,可以较为精确地识别出是否存在感染或脓毒症的风险^[23-24]。有研究表明,脓毒症儿童血液中 CRP 水平对判断脓毒症患儿病情严重程度有重要参考价值。同时,在脓毒血症患儿接受相应治疗后,CRP 水平也会随之下降。若患儿在治疗过程中 CRP 水平依旧较高,则说明该患儿的病情仍较严重,这也能为临床医生准确评估预后提供有力支持^[25-26]。因此,CRP 可作为辅助指标来早期识别脓毒症,判断脓毒症病情,评估患儿死亡风险,同时在病毒与细菌感染的鉴别诊断中 CRP 也可以提供指导性作用。

1.9 PCT PCT 是由甲状腺 C 细胞、肺或肠的神经内分泌细胞分泌的由 116 个氨基酸组成的肽。健康人血清 PCT 水平极低,但当机体受到细菌攻击,出现全身炎症反应综合征、脓毒症、急慢性肺炎时,机体产生多种促炎细胞因子,包括 IL-8、TNF- α 、IL-6 等。这

些炎症因子的分泌促进 PCT 产生,但病毒感染时 PCT 水平并不上升,因此 PCT 已成为早期细菌感染的重要指标,尤其是在脓毒症等严重感染的诊断中。人体感染细菌 2~6 h 后,PCT 水平明显上升,在感染 12 h 后,PCT 可逐渐达到最高水平,并维持稳定状态,不受体内外温度及环境的影响^[27]。有研究表明,PCT 水平越高,脓毒症患儿病情越严重^[28],PCT 水平在感染得到有效治疗后很快下降,若持续升高,表明脓毒症患儿病情逐渐加重,死亡风险逐渐增加,预后不佳^[29-30]。由此可知,PCT 灵敏度、特异度高,可早期识别感染,是脓毒症诊断重要标志物之一,也是监测治疗效果、评估脓毒症患儿病情严重程度及预测其预后的有效工具。

1.10 LA 人体的肌肉、骨骼、红细胞以及脑组织等血液供应减少会导致对氧气的需求得不到满足,进而引发细胞氧利用障碍,最终导致线粒体的活性降低,无氧酵解增加,持续产生 LA。LA 水平升高意味着脏器低灌注、无氧代谢增多。相关研究发现,血清 LA 水平与脓毒症患儿的病死率呈正相关,LA 水平越高,患儿脓毒症病情越严重,治疗越困难,LA 水平进行性升高,提示预后不良^[31-32]。LA 对预测败血症患者的预后有一定的价值,值得临床应用^[33]。相关研究结果显示,存活患儿的 LA 水平在积极治疗后逐渐降低,较低的 LA 清除率可加重脓毒症患儿病情^[34-35]。因此,加强患儿的血流动力学管理、做好感染控制、改善循环状态、检测并保护患儿重要脏器功能对降低儿童脓毒症病死率意义重大。

1.11 铁蛋白 血清铁蛋白是一种急性时相蛋白,在发生炎症、感染、组织损伤、肿瘤等情况时其水平可显著上升。脓毒症患儿由于病原微生物侵入机体,引起过度的炎症反应,可引起多脏器细胞损伤,尤其肝细胞受损时,导致大量铁蛋白释放入血,血清铁蛋白增加。相关研究表明,严重脓毒症组血清铁蛋白水平高于普通脓毒症组,出现多脏器衰竭及弥漫性血管内凝血的患儿血清铁蛋白水平异常升高,而普通感染组铁蛋白较正常值稍高,明显低于脓毒症组。此外,铁蛋白水平与病情呈正相关,随着病情好转,血清铁蛋白水平随之下降,如不下降或持续升高,提示预后不良^[36]。相关研究表明,铁蛋白可用于评价具有不同炎症反应脓毒症患儿的死亡风险^[21]。因此,血清铁蛋白可作为反映炎症感染严重程度的间接指标,同时可以用来判断脓毒症患儿的预后。

1.12 sCD14-ST sCD14-ST 是一种多功能糖蛋白,广泛表达于单核/巨噬细胞系统,具有识别不同细菌蛋白的能力。以革兰阴性细菌脂多糖(LPS)为例,sCD14-ST 可识别 LPS 或 LPS 与血清脂蛋白结合蛋白复合物,并在 Toll 样受体 4(TLR4)和髓样分化蛋