

• 临床研究 •

# 老年脓毒性休克患者血浆脑钠肽水平的临床意义

吴 军,张源源,刘 泽,肖 飞,孙 杰,俞 宙,郭振辉,苏 磊

**【摘要】** 目的 动态监测老年脓毒性休克患者血浆脑钠肽(BNP)水平以及血清降钙素原(PCT)、单核细胞人白细胞抗原-DR(HLA-DR)、APACHE III评分的变化,并评价其临床意义。方法 检测62例老年脓毒性休克患者复苏治疗前及治疗后1周的血浆BNP水平,同时测PCT、HLA-DR及APACHE III评分。结果 复苏治疗1周后,8例复苏成功患者(复苏成功组)血浆BNP、PCT水平及APACHE III评分呈明显下降趋势,HLA-DR呈明显上升趋势(均 $P<0.05$ );42例复苏后病情无好转或加重者(复苏不成功组)血浆BNP、PCT水平及APACHE III评分呈持续或进行性上升趋势,HLA-DR呈明显下降趋势(均 $P<0.05$ );复苏1周,12例死亡(死亡组),其中3例死亡当天BNP水平高达4000 ng/L以上,7例达3000 ng/L以上;3组患者复苏前血浆BNP水平、APACHE III评分有显著差异( $P<0.05$ ),PCT、HLA-DR无显著差异( $P>0.05$ )。结论 老年脓毒性休克患者血浆BNP水平越高,预后越差;血浆BNP水平可作为评价老年脓毒性休克疗效与预后的重要指标。

**【关键词】** 脑钠肽;老年人;脓毒性休克;单核细胞人白细胞抗原-DR;APACHE III评分

**【中图分类号】** R364.1'4

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1671-5403(2010)05-0409-03

## Clinical significance of plasma brain natriuretic peptides in elderly patients with septic shock

WU Jun, ZHANG Yuan Yuan, Liu Ze, et al

Guangzhou General Hospital, Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China

**【Abstract】** Objective To monitor the changes in plasma levels of brain natriuretic peptides (BNP), procalcitonin (PCT), monocyte human leukocyte antigen DR (HLA-DR) and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) III score in elderly patients with septic shock, and to evaluate the clinical significance. Methods The above indices were measured before and at one week after resuscitation in 62 elderly patients with septic shock. Results At one week after resuscitation, the plasma levels of BNP, PCT, and APACHE III score showed a significant decreasing tendency, and the expression of HLA-DR a significant increasing tendency in 8 patients (resuscitation successful group) ( $P<0.05$ ). The plasma levels of BNP, PCT, and APACHE III score showed a significant increasing tendency, and the expression of HLA-DR a significant decreasing tendency in 42 patients (resuscitation failure group). Twelve patients died (death group); among them, the level of plasma BNP reached more than 4000 ng/L in 3 patients and more than 3000 ng/L in 7 patients on the day of death. There was significant difference in plasma BNP level and APACHE III score ( $P<0.05$ ), and no difference in PCT and HLA-DR ( $P>0.05$ ) among the 3 groups. Conclusion In elderly patients with septic shock, the higher plasma BNP level predicates poorer prognosis. Plasma BNP level might be an strong predictor for treatment efficiency evaluation and prognosis of septic shock in the elderly patients.

**【Key words】** brain natriuretic peptides; the elderly; septic shock; monocyte human leukocyte antigen DR; acute physiology and chronic health evaluation III

尽管脓毒症的发生机制、早期诊断及防治措施已不断取得进展,但老年脓毒性休克的发生率及死亡率仍居高不下,主要因其发作凶险,发展极快,一经明确诊断,即使采用目前最先进的治疗手段及措施也难以遏制其死亡结局。因此如能早期预测脓毒性休克的发生以及发生后的不良结局,则有助于针对性实施预防措施,从而有效降低老年脓毒性休

克的发生率及病死率。血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、外周血单核细胞人白细胞抗原-DR(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)以及急性生理学及慢性健康状况评分(Acute Physiology and Chronic Health Vvaluation, APACHE) III是目前国内外公认的严重脓毒症结局预测指标。本文通过对比血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)

基金项目:广州市科委攻关计划项目(2007z3-E0121)

作者单位:510010 广州市,广州军区广州总医院干部病房五科(吴 军,张源源,刘 泽),内科重症监护病房(肖 飞,孙 杰,俞 宙,郭振辉),急诊重症监护病房(苏 磊)。Tel:13710368706, E-mail:gznkwjun@hotmail.com

水平与 PCT、HLA-DR 及 APACHE III 评分在老年脓毒性休克中的变化,旨在探讨监测 BNP 水平在评价老年脓毒性休克复苏治疗及预后中的价值。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 选择 2006 年 1 月至 2009 年 4 月在广州军区广州总医院重症监护病房(ICU)、内科重症监护病房(MICU)及急诊重症监护病房(EICU)监护的老年脓毒性休克患者 62(男 55,女 7)例,年龄 71~89 岁,平均(79±8)岁,原发疾病包括重症肺炎(48 例)、泌尿系统感染(4 例)、急性坏死性胰腺炎(3 例)、重症胆管炎(3 例)、下肢坏疽(2 例)、急性腹膜炎(2 例)。排除疾病:其他原因引起的休克。脓毒性休克以 2001 年国际脓毒症定义公报为依据<sup>[1]</sup>。

**1.2 方法** 62 例老年脓毒性休克患者,于复苏前及复苏后 1 周分别检测其血浆 BNP 水平(微粒子酶免疫分析法,试剂及仪器均由美国雅培公司提供)、PCT 浓度(双抗夹心免疫发光法)、HLA-DR(流式细胞仪及免疫荧光抗体均为美国 BD 公司产品)、APACHE III 评分以及其他生化指标,病情变化时随时检测上述指标。常规进行抗休克复苏治疗,以复苏治疗 1 周后的效果分为:复苏成功组(A 组)、复苏无效或病情恶化组(B 组)、死亡组(C 组),分别比较复苏前三组患者的血浆 BNP、PCT、HLA-DR、APACHE III 评分的差异以及各组复苏前后血浆 BNP、PCT、HLA-DR、APACHE III 评分的差异。

**1.3 统计学处理** 由 SPSS 13.0 统计软件完成,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,复苏前后计量资料比较采用配对 *t* 检验;复苏前多组间均数比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 复苏前三组患者血浆 BNP、PCT、HLA-DR 及

APACHE III 评分的差异 复苏治疗前,A、B、C 三组患者之间的血浆 BNP 水平、APACHE III 评分有显著性差异(均  $P < 0.05$ ),A 组 BNP 水平及 APACHE III 评分均为最低,C 组 BNP 水平及 APACHE III 评分均最高;而三组患者血浆 PCT、HLA-DR 在复苏前无明显差异( $P > 0.05$ ;表 1)。

**2.2 复苏前后血浆 BNP、PCT、HLA-DR 及 APACHE III 评分的改变** 与复苏前相比,复苏后 A 组患者的血浆 BNP 水平、PCT 浓度及 APACHE III 评分均明显下降,HLA-DR 明显上升(均  $P < 0.05$ );B 组、C 组患者的血浆 BNP、PCT 浓度及 APACHE III 评分呈持续性上升趋势,HLA-DR 呈持续性下降趋势(均  $P < 0.05$ ;表 1)。

**2.3 复苏 1 周三组患者血浆 BNP、PCT、HLA-DR 及 APACHE III 评分的差异** 复苏治疗 1 周,A、B、C 三组患者之间的血浆 BNP 水平、PCT 水平、HLA-DR 表达以及 APACHE III 评分均有显著差异(均  $P < 0.05$ ),A 组血浆 BNP、PCT 水平及 APACHE III 评分最低,HLA-DR 的表达最高;C 组 BNP、PCT 水平及 APACHE III 评分最高,HLA-DR 的表达最低(表 1)。

### 3 讨论

目前血清 PCT 浓度、外周血 CD14<sup>+</sup> 单个核细胞 HLA-DR 的表达以及 APACHE III 评分被国内外 ICU 临床工作者广泛地应用于评估疾病的严重程度、预测预后、动态评价救治水平等。PCT 在正常情况下主要由甲状腺 C 细胞生成( $< 0.1 \text{ ng/L}$ ),PCT 生成非常快,受内毒素刺激 2~6 h 即升高,半衰期为 25~30 h,在体内外稳定性好。严重全身性细菌、真菌和寄生虫感染状态下可由甲状腺及其他器官(肝、肺、肾、肾上腺、脑和胰腺等多种组织器官)生成,PCT 浓度的升高不受机体免疫抑制状态

表 1 复苏前后患者血浆 BNP 水平与 PCT、HLA-DR 及 APACHE III 评分的改变

组别	n	BNP(ng/L)		PCT(μg/L)	
		复苏前	复苏后 1 周	复苏前	复苏后 1 周
A 组	8	532±372 <sup>*</sup>	364±256 <sup>#</sup>	4.8±2.7	2.3±1.6 <sup>#</sup>
B 组	42	901±474 <sup>*</sup>	1348±697 <sup>#</sup>	10.5±6.7	15.3±10.9 <sup>#</sup>
C 组	12	1463±838 <sup>*</sup>	2398±1714 <sup>#</sup>	11.7±7.8	16.3±10.4 <sup>#</sup>

  

组别	n	HLA-DR(%)		APACHE III 评分	
		复苏前	复苏后 1 周	复苏前	死亡当天
A 组	8	66±10	78±12 <sup>#</sup>	68±23 <sup>*</sup>	38±23 <sup>#</sup>
B 组	42	66±15	54±23 <sup>#</sup>	82±28 <sup>*</sup>	103±47 <sup>#</sup>
C 组	12	60±26	44±32 <sup>#</sup>	114±47 <sup>*</sup>	153±78 <sup>#</sup>

注:BNP:血浆脑钠肽;PCT:血清降钙素原;HLA-DR:人白细胞抗原-DR;APACHE III 评分:急性生理学功能及慢性健康状况评分;A 组:复苏成功组;B 组:复苏无效或病情恶化组;C 组:死亡组。复苏前组间比较,<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ;复苏前后组内比较,<sup>#</sup>  $P < 0.05$

的影响,其升高程度与感染严重程度及患者预后密切相关<sup>[2,3]</sup>。HLA-DR 是人类单核/巨噬细胞表面表达最多的Ⅱ类组织相容性抗原,其中 CD14<sup>+</sup> 单核细胞 HLA-DR 的表达水平直接反映单核细胞的抗原呈递能力<sup>[4]</sup>;中青年正常范围波动在 50%~70%<sup>[5]</sup>,老年男性尤其是高龄老人(>80岁)处于非免疫抑制状态时 HLA-DR 多>70%,随脓毒症严重程度增加,HLA-DR 逐渐降低,脓毒性休克老年患者可低至<30%<sup>[6]</sup>。APACHE Ⅲ由 APACHE Ⅱ发展而来<sup>[7]</sup>,急性生理学功能评分由原来的血常规(白细胞、平均血细胞比容)、肾功能(肌酐)、血气分析(pH 值、动脉氧分压、血碳酸氢根含量)、心率、呼吸、体温、平均动脉压、血清钠、血清钾等 12 项指标,又增加了肝功能(白蛋白、总胆红素)、肾功能(尿素氮)、血糖、尿量等 5 项指标;而且 pH 值及 PaCO<sub>2</sub> 两者数值需共同评分;修改了年龄及慢性健康状况评分标准,修改了神经系统评分,其分值 0~299 分,分值越高,代表病情越严重,预后越差。本研究显示,老年脓毒性休克患者复苏治疗前后对比,血清 PCT、APACHE Ⅲ越高、HLA-DR 越低,脓毒性休克的预后越差,与近年来国内外学者的研究结果相似。

BNP 是在心室容量和压力负荷增加时,由心肌细胞合成和分泌的一种心脏神经激素,其内分泌活性包括利钠、利尿、扩张血管、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统等<sup>[8]</sup>。老年人因其心血管系统的病理生理改变,许多患者有冠心病、高血压病、糖尿病、慢性肺病、慢性肾功能不全等基础疾病,造成其心脏储备功能的严重下降,致使老年人对脓毒症等应激反应性降低而易于发生泵功能衰竭。脓毒性休克时循环中存在的心肌抑制物质、心肌受体的改变导致心肌抑制、心肌细胞内游离钙稳态失衡和缺血/再灌注损伤,以及在休克后期和严重低血压时心肌灌注不足等原因使泵衰竭加重,导致血浆 BNP 水平急剧上升<sup>[9]</sup>。过去人们以为脓毒性休克时心肌的低灌注和心肌缺血是造成心肌抑制的原因,近来的新技术让人们认识到脓毒性休克时循环中存在的心肌抑制物质(如肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1β、白细胞介素-6、白细胞介素-18 以及其他细胞因子等)造成心功能抑制效应<sup>[10,11]</sup>。

血浆 PCT 的持续性升高提示感染的严重性,HLA-DR 降低提示机体细胞免疫功能的下降,而 APACHE Ⅲ的持续升高提示机体生理学及全身状况的下降,这 3 个指标的异常改变均预示机体脓毒症的严重性,同时提示此时循环中细胞因子等心肌抑制物质的增多。本文资料显示,复苏前老年脓毒性休克患者血浆 BNP 水平越高,相对应 APACHE Ⅲ越高,预后越差;复苏成功的患者复苏治疗后血浆 BNP 水平逐渐下降,与之对应血清 PCT 浓度、

APACHE Ⅲ评分均逐渐下降,HLA-DR 逐渐上升,预后较好;而恶化组及死亡组复苏治疗后血浆 BNP 水平与血浆 PCT 水平及 APACHE Ⅲ评分均呈持续性升高趋势,HLA-DR 呈持续性下降趋势,说明动态监测血浆 BNP 水平的变化,也可作为评价老年脓毒性休克疗效与预后的重要指标。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Indino P, Lemarchand P, Bady P, *et al.* Prospective study on procalcitonin and other systemic infection markers in patients with leukocytosis[J]. Int J Infect Dis, 2008, 12(3): 319-324.
- [3] Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, *et al.* Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study [J]. Arch Surg, 2007, 142(2): 134-142.
- [4] Mant TG, Borozdenkova S, Bradford DB, *et al.* Changes in HLA-DR expression, cytokine production and coagulation following endotoxin infusion in healthy human volunteers[J]. Int Immunopharmacol, 2008, 8(5): 701-707.
- [5] Oczenski W, Krenn H, Jilch R, *et al.* HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(8): 1253-1257.
- [6] 吴 军, 刘 泽, 孙 杰, 等. 老年脓毒症患者单核细胞人白细胞抗原 DR 表达的变化及意义[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(9): 1657-1659.
- [7] Stevens TA, Carroll MA, Promecene PA, *et al.* Utility of Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation (APACHE Ⅲ) score in maternal admissions to the intensive care unit[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194(5): e13-e15.
- [8] 张源源, 吴 军, 王鲁妮. 脑钠肽的生物学特性及在心脏损害中的应用[J]. 广东医学, 2007, 45(2): 323-325.
- [9] Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, *et al.* Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure[J]. Thromb Haemost, 2010, 103(2): 435-441.
- [10] Everett BM, Bansal S, Rifai N, *et al.* Interleukin-18 and the risk of future cardiovascular disease among initially healthy women[J]. Atherosclerosis, 2009, 202(1): 282-288.
- [11] Kandil E, Burack J, Sawas A, *et al.* B-type natriuretic peptide: a biomarker for the diagnosis and risk stratification of patients with septic shock[J]. Arch Surg, 2008, 143(3): 242-246.

(收稿日期:2009-03-25;修回日期:2010-05-31)