

# 体外循环心脏术后脓毒症检测的进展

沈瑞环 王旭

**【摘要】** 先天性心脏病患儿在心脏手术后的感染并发症较为严重,早期诊断和治疗可显著改善其预后。动态监测降钙素原(PCT)有助于及早发现感染,从而指导抗生素的使用。白细胞分化抗原-64(CD64)指数的敏感性较低但特异性较高,且其值随感染状态的严重程度而变化。术后即刻循环中 CD10dim 未成熟粒细胞水平升高,有望用于早期识别接受体外循环的心脏手术后有感染并发症风险的患儿。低谷氨酰胺血症反映患者术后代谢状态受损,提示发生感染并发症的可能性较高。

**【关键词】** 体外循环;全身炎症反应综合征;脓毒症;感染

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.05.001

先天性心脏病患儿在心脏手术后的感染率是其他患儿的 2 倍,不受控制的感染可能导致脓毒症,在循环状况不稳定或术后休克的患者中死亡率较高<sup>[1]</sup>。脓毒症是由于宿主对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍,然而,体外循环下心脏手术可引发全身炎症反应综合征(SIRS),其主要诱因包括血液暴露于非生理性表面、手术创伤、心肌缺血再灌注损伤以及内毒素释放<sup>[2-3]</sup>。由于 SIRS,传统的监测指标在诊断脓毒症方面可能存在局限性,因此,亟需准确和敏感的监测手段,及时指导临床治疗,评估预后。

## 1 降钙素原

降钙素原(PCT)是参与 SIRS 的炎症介质,可作为诊断术后患者是否感染的生物标志物<sup>[4]</sup>。PCT 由甲状腺 C 细胞和肺内分泌细胞合成,正常生理状态下在血清中检测不到,其半衰期约为 24 h,与肾脏排泄无关。研究显示肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  以及白细胞介素(IL)-1 和 IL-6 刺激 PCT 释放<sup>[5]</sup>。因此,PCT 在病毒或真菌感染时不会升高,仅在暴露于内毒素后才会升高,这使其对细菌感染具有特异性<sup>[6]</sup>,具体取决于病原体的侵袭性。此外,病毒感染时释放的细胞因子似乎可以降低 PCT 水平。

与传统标志物相比,PCT 的优势在于其对细菌

感染的特异性、损伤后的快速反应以及感染经控制后可快速下降<sup>[7-8]</sup>。PCT 水平还可能与疾病的严重程度相关,并且抗炎和免疫抑制状态不影响其水平。研究表明,动态监测 PCT 较单纯 PCT 绝对值预测术后感染更为重要,持续监测 PCT 可能有助于及早发现感染<sup>[9-10]</sup>。此外,根据 PCT 动态测定结果指导抗生素的使用可缩短抗生素疗程,而不增加治疗失败的风险<sup>[8,11]</sup>。

尽管有许多研究评价了 PCT 作为感染标志物的临床价值,但这些研究都是在小队列的心脏手术患者中进行的,其价值存在争议。

## 2 白细胞分化抗原-64

宿主免疫系统对微生物的有效识别和结合依赖于结合在靶细胞表面的可溶性调理素。血清中主要的调理素为免疫球蛋白 G (IgG)和补体片段(C3b 和 C3bi),一旦连接即可被巨噬细胞的特异性表面受体识别,并启动一系列反应,激活巨噬细胞,杀灭病原体。

白细胞分化抗原-64(CD64)是 IgG 的 Fc 段高亲和力受体,可以结合单体 IgG-1 和 IgG-3。CD64 在单核细胞和巨噬细胞中组成性表达,但在中性粒细胞中的表达仅在感染期。因此,细菌感染的细胞免疫应答可能会涉及感染早期中性粒细胞细胞上 Fc $\gamma$  受体的表达增加<sup>[12]</sup>。

中性粒细胞表面的 CD64 表达上调被认为是免疫宿主对细菌感染反应的极早期阶段<sup>[13]</sup>。相反,非感染性炎症状态患者的 CD64 表达似乎没有变化,尤其是中性粒细胞<sup>[14]</sup>。因此,以往发表的临床数据

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2017YFC1308100);中国医学科学院临床与转化基金(2019XK320053)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院北京协和医学院阜外医院小儿心脏中心

通信作者:王旭,E-mail:fw\_picu@163.com

表明中性粒细胞 CD64 指数具有较高的诊断价值<sup>[15-16]</sup>。值得注意的是 Nuutila 等<sup>[17]</sup>已证明中性粒细胞表面 CD64 的表达在革兰氏阳性菌感染中低于革兰氏阴性菌感染。

有研究提出采用流式细胞计数法对中性粒细胞表面表达的 CD64 行定量检测,作为脓毒症的诊断试验,尤其适用于住院的成年患者、新生儿和监护室中的住院儿童<sup>[18]</sup>。其中较有代表性的 2 项研究评价了该方法作为成人重症监护室诊断试验的有效性。Cardell 等<sup>[19]</sup>发现 112 例患者样本中,中性粒细胞 CD64 表达增加对诊断脓毒症的敏感性和特异性均>90%。Hsu 等<sup>[20]</sup>在 66 例患者样本中发现,该检测方法可将严重脓毒症和感染性休克与 SIRS 区分开来,敏感性为 89%,特异性为 96%。

Djebara 等<sup>[21]</sup>发现 CD64 指数对危重病患者细菌感染的敏感性较低但特异性较高,尤其是对革兰氏阳性菌的研究人群(脑膜炎和菌血症)。CD64 指数对鉴别诊断脓毒症的敏感性较差的一种解释是其在开始抗生素治疗后便迅速下降。因此,如果抗生素治疗充分,则 CD64 指数降低,可能为临床医生提供与疾病进展有关的信息。

### 3 未成熟粒细胞

心脏手术与 CPB 导致术后循环中的白细胞亚群改变,特别是未成熟粒细胞(IGs)增加。体外循环后高白细胞血症主要因与 IGs 相关的中性粒细胞的增加以及与人类白细胞 DR 抗原低表达(HLA DRdim)相关的单核细胞的增加有关<sup>[22-23]</sup>。

IGs 的增加可能与术中促炎细胞因子如 IL-6 和 IL-8 的分泌有关。Orr 等<sup>[24]</sup>发现炎症刺激的强度与 IGs 释放之间的联系,IGs 计数与感染密切相关。

粒细胞成熟首先表达 CD16,然后再表达 CD10。粒细胞 CD16 表达的缺失在诸如脓毒血症或大手术的炎症侵袭过程中有较多报道,可能促进免疫损伤<sup>[25]</sup>。CD10 是一种膜金属内肽酶,可降解各种促炎生物活性肽,减少局部炎症,改变粒细胞的激活和迁移特性<sup>[26]</sup>。因此,其表达减少可能有助于维持促炎环境<sup>[27]</sup>。CD10dim IGs 高表达可增加心脏手术后继发性感染的易感性。Daix 等<sup>[28]</sup>研究表明术后即刻循环中 CD10dim IGs 水平升高,有望用于早期识别接受体外循环且心脏手术后有感染并发症风险的患者。

### 4 谷氨酰胺

谷氨酰胺由肌肉细胞释放,是代谢应激期间重

要的营养物质。择期心胸外科手术术后 34 % 的患者存在低谷氨酰胺血症,低血浆谷氨酰胺水平与入住重症监护病房时或术后细菌培养的阳性率呈正相关<sup>[29-30]</sup>。低血浆谷氨酰胺水平可能是感染后炎症反应的结果,也可能是患者术前血浆谷氨酰胺水平已经降低。

一项研究检测了 9 例择期腹主动脉瘤手术患者血浆谷氨酰胺水平,血浆谷氨酰胺水平在手术后几小时内显著降低,并保持低水平直至术后 7 d<sup>[31]</sup>,故推测血浆谷氨酰胺水平的下降更可能是手术的结果,而不是体外循环的结果。

根据 2 项大型临床试验报告,心脏手术后感染率为 9.5%~17%<sup>[32-33]</sup>,术后感染可能影响长期生存。在接受结肠手术患者的大型队列研究中,与无并发症的患者相比,存在感染并发症与长期生存率显著降低相关<sup>[34]</sup>。心脏手术后的感染也会影响生存率,但目前还没有这方面的研究。术前检测血浆谷氨酰胺水平是否能识别感染风险较高的患者,补充谷氨酰胺是否可以改善预后,尚需进一步研究。

### 5 第二代测序

第二代测序(NGS)技术的核心思路是通过捕捉新合成核苷酸的标记来确定核酸的序列,不仅能够同时检测细菌、真菌、病毒、寄生虫等各类病原体,还可以检出毒力基因、耐药基因的信息,与传统测序技术相比,前期使用抗生素对检测结果的影响较小。对于肺部疑难病原体,可以不依赖于培养结果,直接从样本中获得病原体的核酸序列信息;对于肺部耐药病原体,使用全基因组序列数据分析大量菌株可以鉴定病原体毒力,并预测其耐药谱。

与 Sanger 测序相比,NGS 不需要靶特异性引物,其优势在于单次运行即可用于所有病原体的鉴定和分型。NGS 技术可在短时间内提供高分辨率基因分型,该技术可在医学微生物实验室和流行病学领域中发挥巨大作用。遗憾的是,NGS 尚未有在心脏术后早期感染方面的研究报道,有必要在心脏术后的患者群体中进行相关的探索性研究。

### 6 小结

考虑到危重疾病的复杂性和异质性,任何一种检测方法都不可能持续预测细菌感染存在。临床医生不应该把注意力集中在单一的检测指标上,应该结合术后早期数小时乃至数日内各种指标的数值及变化趋势,患者的临床状态,共同作为诊断的依据,从而早期诊断感染并给予相应的治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Batra P, Dwivedi AK, Thakur N. Bedside ABG, electrolytes, lactate and procalcitonin in emergency pediatrics [J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2014, 4(3):247-252.
- [2] Lecharny JB, Khater D, Bronchard R, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(2):323-325.
- [3] Prat C, Ricart P, Ruyra X, et al. Serum concentrations of procalcitonin after cardiac surgery[J]. *J Card Surg*, 2008, 23(6):627-632.
- [4] Gao H, Zhang N, Lu F, et al. Circulating histones for predicting prognosis after cardiac surgery; a prospective study [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 23(5):681-687.
- [5] Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(2):253-264.
- [6] Bobillo-Perez S, Rodríguez-Fanjul J, Jordan Garcia I. Is procalcitonin useful in pediatric critical care patients?[J]. *Biomark Insights*, 2018, 13:1177271918792244.
- [7] Kiszewska N, Ewa Bień, Irga-Jaworska N, et al. Selected inflammatory markers in the diagnosis and monitoring of infections in children treated for hematological malignancies [J]. *Biomark Med*, 2015, 9(5):461-471.
- [8] Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(3):292-298.
- [9] Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Lorenzo M, et al. Procalcitonin and white blood cells, combined predictors of infection in cardiac surgery patients[J]. *J Surg Res*, 2017, 212:187-194.
- [10] Li X, Wang X, Li S, et al. Diagnostic value of procalcitonin on early postoperative infection after pediatric cardiac surgery [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(5):420-428.
- [11] Tosoni A, Paratore M, Piscitelli P, et al. The use of procalcitonin for the management of sepsis in Internal Medicine wards; current evidence [J]. *Panminerva Med*, 2020, 62(1):54-62.
- [12] Gibot S, Béné MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patients [J]. *Am J respire Crit Care Med*, 2012, 186(1):65-71.
- [13] Meer WVD, Pickkers P, Scott CS, et al. Hematological indices, inflammatory markers and neutrophil CD64 expression; Comparative trends during experimental human endotoxemia[J]. *J Endotoxin Res*, 2007, 13(2):94-100.
- [14] Matsui T, Ohsumi K, Ozawa N, et al. CD64 on neutrophils is a sensitive and specific marker for detection of infection in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(12):2416-2424.
- [15] Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, et al. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(11):1950-1958.
- [16] Bhandari V, Wang C, Rinder C, et al. Hematologic profile of sepsis in neonates; neutrophil CD64 as a diagnostic marker [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1):129-134.
- [17] Nuutila J. The novel applications of the quantitative analysis of neutrophil cell surface FcγRI (CD64) to the diagnosis of infectious and inflammatory diseases[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2010, 23(3):268-274.
- [18] Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, et al. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(11):1950-1958.
- [19] Cardelli P, Ferraironi M, Amodeo R, et al. Evaluation of neutrophil CD64 expression and procalcitonin as useful markers in early diagnosis of sepsis[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2008, 21(1):43-49.
- [20] Hsu KH, Chan MC, Wang JM, et al. Comparison of Fcγ receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients [J]. *Respirology*, 2011, 16(1):152-160.
- [21] Djebara S, Biston P, Emmanuel Fossé, et al. Time course of Cd64, a leukocyte activation marker, during cardiopulmonary bypass surgery[J]. *Shock*, 2016, 47(2):158-164.
- [22] Daix T, Guérin E, Tavernier E, et al. Multicentric standardized flow cytometry routine assessment of septic patient to predict clinical worsening[J]. *Chest*, 2018, 154(3):617-627.
- [23] Guérin, Estelle, Orabona M, Raquil MA, et al. Circulating immature granulocytes with T-cell killing functions predict sepsis deterioration [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(9):2007-2018.
- [24] Orr Y, Wilson DP, Taylor JM, et al. A kinetic model of bone marrow neutrophil production that characterizes late phenotypic maturation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292(4):R1707-R1716.
- [25] Drifte, Geneviève, Dunn-Siegrist, et al. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(3):820-832.
- [26] Maguer-Satta V, Besançon R, Bachelard-Cascales E. Concise review; neutral endopeptidase (CD10): A multifaceted environment actor in stem cells, physiological mechanisms, and cancer[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(3):389-396.
- [27] Kaneko T, Stearns-Kurosawa DJ, Taylor F, et al. Reduced neutrophil CD10 expression in nonhuman primates and humans after in vivo challenge with E. coli or lipopolysaccharide[J]. *Shock*, 2003, 20(2):130-137.
- [28] Daix T, Guérin E, Tavernier E, et al. Immature

- granulocytes; a risk factor of infection after cardiac surgery [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018, 94 (6):887-894.
- [29] Buter H, Bakker AJ, Kingma WP, et al. Plasma glutamine levels in patients after non-elective or elective ICU admission; an observational study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16:15.
- [30] Buter H, Koopmans M, Kemperman R, et al. Plasma glutamine levels before cardiac surgery are related to post-surgery infections; an observational study[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2016, 11(1):155.
- [31] Parry-Billings M, Baigrie RJ, Lamont PM, et al. Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels[J]. *Arch Surg*, 1992, 127(10):1237-1240.
- [32] Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Dexamethasone for Cardiac Surgery (DECS) Study Group. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery; a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(17):1761-1767.
- [33] Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10000):1243-1253.
- [34] Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, et al. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer; a study of 12,075 patients[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(3):497-505.

(收稿:2020-12-15 修回:2021-06-11)

(本文编辑:丁媛媛)