

生物标志物用于压力性损伤风险预测研究进展

胡景贤¹, 谢昕², 张莉莉¹, 韩舒羽³, 王馨¹, 席双梅⁴, 韩军军¹, 郭会敏¹

摘要: 综述生物标志物的概念、种类,以及血生化指标、炎症标志物、表皮下水分 3 类生物标志物在压力性损伤风险预测中的应用研究,提出生物标志物用于压力性损伤风险预测的优势、不足及启示。旨在为医护人员早期识别压力性损伤风险、开展精准干预提供参考。

关键词: 压力性损伤; 生物标志物; 血生化指标; 炎症标志物; 表皮下水分; 风险预测; 基础护理; 综述文献

中图分类号: R471 **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2024.11.119

Advances in biomarkers for pressure injury risk prediction Hu Jingxian, Xie Xin, Zhang Lili, Han Shuyu, Wang Xin, Xi Shuangmei, Han Junjun, Guo Huimin. Department of Nursing, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: This paper reviews the concepts, categories, and the application of biomarkers such as plasma biochemical indicators, inflammatory markers and sub-epidermal moisture in predicting pressure injury risk. It also proposes the advantages, disadvantages, and enlightenment of biomarkers for predicting pressure injury. The aim is to help medical staff to identify pressure injury as early as possible and take precise intervention.

Keywords: pressure injury; biomarkers; plasma biochemical indicators; inflammatory markers; sub-epidermal moisture; risk prediction; fundamental nursing; review literature

压力性损伤(Pressure Injury, PI)是指由于长时间的压力或压力联合剪切力引起皮肤或皮下组织的慢性损伤,通常发生在骨隆突处,但也可能与医疗器械等有关^[1]。当前医疗技术和指南不断更新,但 PI 的发生率仍然居高不下,是全球健康管理共同的难题。PI 不仅会增加患者痛苦,降低生活质量,还会使患者住院时间延长、医疗费用增加,甚至导致死亡等严重后果,同时也增加了医疗护理难度及卫生资源的消耗^[2-4],因此,PI 的预防重于治疗已成为全球共识^[5]。客观、准确的 PI 风险评估对预防 PI 发生至关重要,风险预测的准确性和效率将直接影响 PI 的预防效果^[6-7]。近年来,国内外已广泛开展 PI 风险预测研究,比量表评估更具有特异性^[8]。然而大多数研究更多关注研究人群的人口学指标以及自我报告指标等,而生物标志物作为可供客观测定和评价的普通生理或病理或治疗过程中的某种特征性的生化指标,具有最客观、可重复、可测量等特点,近年来备受关注。越来越多的生物标志物(Biomarker/Biological Marker)被用作个性化的诊断与预后标志物,用于精准评估患病风险以及严重程度,更好地指导临床决策,从

而实现更有效和个性化的治疗^[9]。目前,将生物标志物纳入 PI 风险预测模型的相关研究较少,尚未引起临床医护人员的重视。因此,本研究通过查阅国内外相关文献,聚焦生物标志物在 PI 高危人群的筛查、早期预警以及在 PI 风险预测中的应用现状进行综述,旨在为推动生物标志物导向的精准化 PI 预防和管理提供参考。

1 生物标志物概述

生物标志物这一概念首次出现于美国国家科学院国家研究委员会(National Research Council of the National Academies, NRC)1983 年出版的红皮书《联邦风险评估》中,2001 年生物标志物定义工作组(Biomarkers Definition Working Group)将其定义为一种具有能客观测量同时可用于评价正常生物过程或病理过程或对药物干预反应的指示物^[10]。生物标志物是重要的生物物理和生化参数,可作为某些生物、生理和致病过程的指标或作为针对治疗性干预产生的药理学反应进行检测,还可反映人体病理状况的特征,从而作为临床管理的诊断或预后工具^[11],监测疾病的发展和严重程度,检验临床治疗效果,预测个体发病的风险,用于高危人群的筛查。包括各种可测量的实体,如生物分子(蛋白质、肽、脂质、代谢物、核酸),也包括非生物学读数,如患者报告的结果^[12]。生物标志物主要基于血液、尿液或组织的实验室测试。血液标本是临床检验中最常见的生物样本,主要包括生化、免疫以及肿瘤标志物等类别。生化包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素等;免疫包括免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM 等)以及炎症因子如白介素-6

作者单位:首都医科大学附属北京佑安医院 1. 护理部 4. 重症医学科(北京,100069);2. 首都医科大学护理学院;3. 北京大学护理学院

胡景贤:女,硕士,主管护师,819211326@qq.com

通信作者:张莉莉, zhanglilivip@163.com

科研项目:北京市医院管理中心临床医学发展专项(XMLX202147)

收稿:2024-01-10;修回:2024-03-07

(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等;肿瘤标志物如甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、前列腺特异性抗原(PSA)等。生物标志物的种类很多,依据其功能可分为六类:诊断,预后,预测,药效,安全,监测^[13]。生物标志物在风险评估、鉴别诊断、筛查、预测疾病预后以及监测疾病进展等方面发挥着主要作用。特异性生物标志物的识别、精准测量及其分子机制的发现对于建立疾病治疗和早期检测等有效策略至关重要。通过使用适当的生物标志物来测量人类疾病和治疗反应的生物参数,可以促进和加强疾病干预策略的评估。本综述主要以对PI有预测作用的生物标志物进行论述,并根据生物标志物的不同属性对其进行分类,主要包括以下三大类,其中分别包括相应的不同生物标志物。

2 生物标志物在PI风险预测中的应用

2.1 血生化生物标志物

通过文献回顾发现,血生化生物标志物具有早期预测PI作用的主要有血乳酸、血清白蛋白、血红蛋白、血糖、肌红蛋白和肌钙蛋白5个生物标志物,其与PI发生的高风险显著相关^[14-20]。

2.1.1 血乳酸 在某些病理情况下(如呼吸衰竭或循环衰竭时)引起组织缺氧,导致体内乳酸升高,因此血乳酸水平反映组织缺氧程度,可以作为评估组织灌注是否充分的有效指标^[21]。较高的血清乳酸值通常表明患者处于组织灌注不足和休克状态,Shui等^[14]指出血清乳酸值大于3 mg/dL可以预测PI的发展,并在纳入模型后对模型进行验证,结果表示在预测后6 d内具有足够的识别能力[一致性指数(C-index)=0.73]。

2.1.2 血清白蛋白 血清白蛋白是人体血浆中最主要的蛋白质,维持机体营养与渗透压,其水平降低导致血浆胶体渗透压下降从而引起机体水肿,同时导致组织修复能力受损和免疫力下降等后果,增加了PI发生风险^[15]。申微军等^[16]指出,血清白蛋白约35 g/L就有PI发生的风险,其模型的受试者工作特征曲线下面积(AUC)在建模组和验证组分别为0.873和0.834,表明该模型拟效度良好,预测价值高。Cramer等^[17]构建的模型中也表明低血清白蛋白与PI发生呈负相关。

2.1.3 血红蛋白 血红蛋白具有携氧能力,低血红蛋白可能导致组织缺氧,使患者容易发生PI^[18]。Song等^[19]研究显示,血红蛋白水平低是患者血流动力学状态(如出血或贫血)的一种衡量指标,可能是预测PI的重要危险因素,并且AUC超过90%,可以作为未来PI研究的基线模型。

2.1.4 血糖 Tang等^[20]通过多因素分析发现,术前空腹血糖水平高是PI的独立危险因素($OR=1.111, P=0.027$);同时指出控制不好的高血糖患者

会出现感知温度的能力下降、伤口难以愈合、缺氧和损伤、对感觉刺激的敏感性丧失等情况,从而导致皮肤状况发生变化。当存在压力、排泄物等其他外界因素刺激时,皮肤容易撕裂和破损,造成PI。由此可见,临床工作人员在护理PI高危患者时应密切关注患者的血生化指标水平,及早发现异常情况,及时处理。

2.1.5 肌红蛋白和肌钙蛋白 有研究者认为,肌肉损伤标志物肌红蛋白和肌钙蛋白可以预测PI的早期进展,并通过动物模型试验进行了验证^[22],当发生PI时血液中肌红蛋白和肌钙蛋白浓度会升高。建议将其纳入早期监测过程中,用于早期预测深部组织损伤情况。

2.2 炎症标志物(Inflammatory Markers, IMs)

炎症标志物是导致PI发生的重要危险因素之一^[23]。主要包括红细胞分布宽度(RDW)、胆红素、C反应蛋白、细胞因子4种炎症标志物。

2.2.1 红细胞分布宽度(RDW) 全身炎症反应可能通过增加活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)和活性氮(Reactive Nitrogen Species, RNS)的产生而导致氧化应激,降低抗氧化防御能力,会直接损害组织,从而影响愈合过程^[24]。有学者认为,炎症标志物RDW在一定程度上反映了氧化应激的程度,其原因可能是炎症反应通过影响铁代谢的过程抑制促红细胞生成素的产生,从而影响红细胞的存活时间^[25],使RDW值升高。将RDW纳入并构建列线图风险预测模型,结果显示,模型的AUC为0.77(95%CI 0.75~0.79),灵敏度为0.69,特异性为0.72^[25],模型性能较好。

2.2.2 C反应蛋白 C反应蛋白水平反映患者的炎症程度。韩妹等^[26]报道,该指标对老年重症患者发生PI具有预测作用,并将该指标纳入PI模型,同时对模型进行了检验,AUC为0.99(95%CI为0.97~1.00),敏感性和特异性分别为0.98和0.95。国外学者对纳入C反应蛋白模型的其他研究人群进行了补充,让样本更具有多样性,模型检验结果均较好^[27-28],证明将C反应蛋白纳入PI模型可以提高预测的准确性。

2.2.3 胆红素 胆红素被认为是肝脏病变或胆系异常的标志,在血清中积累,进而引起炎症和氧化反应导致免疫平衡失衡,抑制愈合过程。Xu等^[29]将此指标纳入了模型,并与其他模型进行比较,证实其效能最好。该研究也指出既往手术史是较为重要的危险因素,手术患者的PI发生率是未手术患者的6倍,揭示了手术压力下的生理变化。但该研究的局限性是并未说明具体哪些生理指标发生了变化,未来研究可进行更多相关实验进一步论证。

2.2.4 细胞因子 一项研究探讨了PI发生时细胞因子浓度的变化,通过采集患者负重区域的皮脂并连续测量其中细胞因子的变化,发现这种炎症介质可能

是识别 PI 风险的生物标志物^[30]。当皮肤细胞发生损伤时,细胞因子被合成并释放,成为生物标志物并显著增加。但此实验获取皮脂的方法受皮肤褶皱和完整性的影响,可能存在一定局限性。

2.3 表皮下水分(Sub-Epidermal Moisture,SEM)

早期显微组织损伤和相关的炎症反应导致局部组织水肿,称为表皮下水分,是一种可测量的生物标志物,用于识别早期 PI^[31]。炎症反应以及重症患者合并慢性疾病如肾病,会导致水钠潴留,液体留存在组织间隙;另外低蛋白血症、液体复苏治疗、电解质紊乱等也会使体内水钠潴留,引起皮肤局部水肿,皮肤张力增高,从而削弱皮肤功能使有害物质容易通过,细胞繁殖增加,进一步损害皮肤,导致患者发生不同程度的 PI^[32-33]。有研究者将 SEM 纳入 PI 风险预测模型,AUC 分别为 0.945 和 0.938,说明模型具有较好的区分度^[34-35],证明 SEM 可客观和精准地预测 PI 的发生。在 2019 版《压力性损伤的预防与治疗:临床实践指南》^[2]也指出,应对患者进行及时的皮肤及组织评估,但只进行视觉皮肤评估(Visual Skin Assessment,VSA)是不可靠的,指南建议考虑使用用于 PI 的 SEM 测量装置作为临床常规的皮肤评估辅助手段。研究表明,表皮水分测量装置可以预测 1 周内发生的 PI^[36]。但目前我国关于表皮下水分与 PI 之间联系的相关研究较少,因此,可借鉴国外研究成果,进一步验证其在我国患者群体中的适用性和可靠性,开发适合我国国情、适用于国内患者的测量装置或系统,提高测量的准确性及测量设备的适配度,仍需进一步探索。

3 小结与展望

生物标志物可测量、较客观,具有高灵敏度和特异度,不仅可以识别个体患病风险,而且还能准确评估疾病的严重程度和预后,对疾病的早期诊断、临床治疗和预后等具有重要意义。基于生物标志物的 PI 风险预测模型,可有效筛选出 PI 高危人群,通过对高危人群识别,早期给予 PI 预防和管理的精准护理措施,可有效降低 PI 发生率。首先,采用生物标志物预测患者 PI 风险,可作为传统评估量表如 Braden 量表等的补充,解释量表无法测量的指标^[37]。目前,有研究将 Braden 量表作为变量整合到机器学习模型中,动态预测患者从入院到出院期间的 PI 发生率,模型的 AUC 为 $(75.79 \pm 0.58)\%$ ^[38],模型预测效能较好。建议对此方面进行深入研究,提高预测准确率;其次,纳入生物标志物的 PI 预测模型,灵敏度和特异度较好,如 González-Méndez 等^[39]研究仅纳入了制动时间和患者住院期间并发症的发展为预测因子,其预测效能则略低于与生物标志物结合的模式。但人群主体的不等同因素,使模型之间的可比性不确定,仍需未来进一步验证。第三,生物标志物属于客观测量指

标,人为因素导致的偏倚较小,模型的预测效能也会更好,结果更精准。

生物标志物的临床应用价值,目前的研究还存在一些偏差和局限性,如检测费用昂贵、技术难度较大,难以实时动态地监测,生物标志物不同研究计算间的诊断阈值不同、缺乏大型前瞻性临床研究对其效能的验证以及伦理方面的挑战等,故生物标志物临床应用研究还面临着较多不确定因素和困难。下一步研究可聚焦以下层面:开展大型前瞻性随机对照研究来进一步评估生物标志物和 PI 之间的时间过程、临界值及潜在生物学机制;进一步探索生物标志物综合效应;可基于大数据借助人工智能来构建集人口学指标、临床指标及生物标志物等为一体的风险预测模型,以达到早识别、精准防治的目的。

参考文献:

[1] 赵琦,徐云,蒋红,等. 医疗器械相关压力性损伤预防和管理的最佳证据总结[J]. 护理学杂志,2019,34(13):8-11.

[2] 陈丽娟,孙林利,刘丽红,等. 2019 版《压疮/压力性损伤的预防和治疗:临床实践指南》解读[J]. 护理学杂志,2020,35(13):41-43,51.

[3] 刘捷,丁福. 降低住院患者医院获得性压力性损伤方案的制订及应用研究[J]. 中华护理杂志,2020,55(12):1765-1769.

[4] 马冰,王晓春,黄求进,等. 压力性损伤防治的卫生经济学评价研究进展[J]. 护理学杂志,2021,36(1):25-29.

[5] 袁晨璐,焦彦霞,魏育婷,等. ICU 患者压力性损伤风险评估工具准确性的网状 Meta 分析[J]. 护理学杂志,2023,38(1):59-63,68.

[6] 宋思平,刘晓晴,蒋琪霞. 压力性损伤风险预测模型的研究进展[J]. 中华护理杂志,2020,55(4):628-631.

[7] 曲超然,王青,韩琳,等. 机器学习算法在压力性损伤管理中的应用进展[J]. 中华护理杂志,2021,56(2):212-217.

[8] Tschannen D, Anderson C. The pressure injury predictive model: a framework for hospital-acquired pressure injuries[J]. J Clin Nurs,2020,29(7-8):1398-1421.

[9] Soussi S, Collins G S, Jüni P, et al. Evaluation of biomarkers in critical care and perioperative medicine: a clinician's overview of traditional statistical methods and machine learning algorithms[J]. Anesthesiology,2021,134(1):15-25.

[10] Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework[J]. Clin Pharmacol Ther,2001,69(3):89-95.

[11] Sempionatto J R, Lasalde-Ramírez J A, Mahato K, et al. Wearable chemical sensors for biomarker discovery in the omics era[J]. Nat Rev Chem,2022,6(12):899-915.

[12] Hickford E S, Dejager L, Yuill D, et al. A biomarker assay validation approach tailored to the context of use and bioanalytical platform[J]. Bioanalysis,2023,15(13):

757-771.

- [13] Califf R M. Biomarker definitions and their applications [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2018, 243(3): 213-221.
- [14] Shui A M, Kim P, Aribindi V, et al. Dynamic risk prediction for hospital-acquired pressure injury in adult critical care patients [J]. *Crit Care Explor*, 2021, 3(11): e0580.
- [15] 姚秀英, 耿丽, 张理想, 等. ICU 患者压力性损伤预测风险列线图模型的建立 [J]. *护理学报*, 2019, 26(11): 55-59.
- [16] 申微军, 陈琨, 丁美祝. 慢性阻塞性肺疾病无创正压通气患者面部压疮发生的危险因素分析与风险预测模型的构建及检验 [J]. *护士进修杂志*, 2019, 34(24): 2224-2228.
- [17] Cramer E M, Seneviratne M G, Sharifi H, et al. Predicting the incidence of pressure ulcers in the intensive care unit using machine learning [J]. *EGEMS* (Wash, DC), 2019, 7(1): 49.
- [18] Wang N, Lv L, Yan F, et al. Biomarkers for the early detection of pressure injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Tissue Viability*, 2022, 31(2): 259-267.
- [19] Song W, Kang M J, Zhang L, et al. Predicting pressure injury using nursing assessment phenotypes and machine learning methods [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2021, 28(4): 759-765.
- [20] Tang Z, Li N, Xu J. Construction of a risk prediction model for intraoperative pressure injuries: a prospective, observational study [J]. *J Perianesth Nurs*, 2021, 36(5): 473-479.
- [21] 王明明, 郑贞, 贾云. 24 h 动态血清 PCT、cTnI 及血乳酸水平预测 ICU 感染性休克患者预后的价值 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2023, 44(16): 1546-1549.
- [22] Traa W A, Strijkers G J, Bader D L, et al. Myoglobin and troponin concentrations are increased in early stage deep tissue injury [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2019, 92: 50-57.
- [23] Jin F, Fu Y J, Zhang Y, et al. Effect of intraoperative pressure ulcer preventive nursing on inflammatory markers in patients with high-risk pressure ulcers: a protocol of systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(20): e20254.
- [24] Khelifi L, Graiet H, Sahli S, et al. Evidence of metabolic imbalance and oxidative stress among patients suffering from pressure ulcers [J]. *J Dermatolog Treat*, 2019, 30(4): 414-421.
- [25] Xu W, Yu X, Jiang H, et al. A nomogram prediction of pressure injury in critical ill patients: a retrospective cohort study [J]. *Int Wound J*, 2022, 19(4): 826-833.
- [26] 韩妹, 符杨, 张春雨. 老年重症患者压力性损伤风险模型构建 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(13): 3234-3237.
- [27] Choi B K, Kim M S, Kim S H. Risk prediction models for the development of oral-mucosal pressure injuries in intubated patients in intensive care units: a prospective observational study [J]. *J Tissue Viability*, 2020, 29(4): 252-257.
- [28] Sprigle S, McNair D, Sonenblum S. Pressure ulcer risk factors in persons with mobility-related disabilities [J]. *Adv Skin Wound Care*, 2020, 33(3): 146-154.
- [29] Xu J, Chen D, Deng X, et al. Development and validation of a machine learning algorithm-based risk prediction model of pressure injury in the intensive care unit [J]. *Int Wound J*, 2022, 19(7): 1637-1649.
- [30] McEvoy N, Patton D, Curley G, et al. Biomarkers for the early detection of pressure ulcers in the intensive care setting: a comparison between sub-epidermal moisture measurements and interleukin-1 α [J]. *Int Wound J*, 2023, 20(3): 831-844.
- [31] Gershon S, Okonkwo H. Evaluating the sensitivity, specificity and clinical utility of algorithms of spatial variation in sub-epidermal moisture (SEM) for the diagnosis of deep and early-stage pressure-induced tissue damage [J]. *J Wound Care*, 2021, 30(1): 41-53.
- [32] 盛晗, 姚梅琪, 张丹英, 等. 预测 ICU 患者难免性压力性损伤的列线图风险模型 [J]. *护理与康复*, 2019, 18(10): 1-6.
- [33] Ross G, Gefen A. Assessment of sub-epidermal moisture by direct measurement of tissue biocapacitance [J]. *Med Eng Phys*, 2019, 73: 92-99.
- [34] 祁进芳, 董正惠, 李阳, 等. ICU 患者头面部器械相关性压力性损伤风险预测模型的构建 [J]. *护理学报*, 2022, 29(19): 11-15.
- [35] Sun Z W, Guo M R, Yang L Z, et al. Risk factor analysis and risk prediction model construction of pressure injury in critically ill patients with cancer: a retrospective cohort study in China [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e926669.
- [36] 顾梦倩, 赵燕燕, 陈圣枝, 等. 2019 年版国际《压力性损伤的预防与治疗: 临床实践指南》解读 [J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(5): 497-500.
- [37] Ladios-Martin M, Fernández-de-Maya J, Ballesta-López F J, et al. Predictive modeling of pressure injury risk in patients admitted to an intensive care unit [J]. *Am J Crit Care*, 2020, 29(4): e70-e80.
- [38] Dweekat O Y, Lam S S, McGrath L. A hybrid system of Braden scale and machine learning to predict hospital-acquired pressure injuries (bedsores): a retrospective observational cohort study [J]. *Diagnostics* (Basel), 2022, 13(1): 31.
- [39] González-Méndez M I, Lima-Serrano M, Martín-Castaño C, et al. Incidence and risk factors associated with the development of pressure ulcers in an intensive care unit [J]. *J Clin Nurs*, 2018, 27(5-6): 1028-1037.

(本文编辑 王菊香)