

脓毒症预后标志物的研究进展*

刘 涛, 陈洪卫, 梁冬雨 综述, 侯彦强[△] 审校

(上海交通大学附属第一人民医院松江分院检验科, 上海 201600)

关键词: 脓毒症; 标志物; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)20-2794-03

脓毒症是由致病菌或条件致病菌侵入血循环, 诱发感染所致的全身炎症反应综合征, 可发展为脓毒性休克和多器官功能衰竭, 现已成为危重患者主要的死亡原因之一。目前, 人们发现与脓毒症有关的标志物达 178 种, 其中多数的标志物是炎症过程的中间产物, 部分标志物是导致脓毒症的促炎因子。虽然尚未发现一种灵敏度和特异度均较好的适用于临床诊断的“金标准”, 但是, 其中许多标志物对脓毒症的预后判断却具有极其重要的价值, 可以预测器官功能障碍的进展情况, 指导抗菌药物的应用和评估治疗效果, 而且有利于防止脓毒症患者病情进一步恶化和改善患者预后。本文就近年来与脓毒症关系较为密切的部分预后标志物的研究进展情况作一综述。

1 C-反应蛋白(CRP)

CRP 早在 1930 年就被人们从重症链球菌性肺炎患者血清中分离出来, 作为非特异性炎症标志物开始被大家所熟知, 并作为急性时相反应蛋白逐渐应用于类风湿、克罗恩病、胰腺炎和心肌梗死等方面。当炎症、组织损伤和手术后, 其浓度显著增高, 急性期浓度可升高上千倍, 在炎症进程开始后 6~12 h 就可检测到。Ho 等^[1] 研究发现, 患者的再入院率和较高的医院病死率与重症监护病房(ICU) 分诊患者的高 CRP 水平有关。有研究发现^[2], 患者应用抗菌药物治疗后监测 CRP 对其预后具有指导意义。每天 CRP 水平下降 10% 以上的患者, 其存活率提升 32%。CRP 水平下降程度和脓毒症状况有一定联系, 所以 CRP 对于持续性指导抗菌药物的应用有积极意义。

2 降钙素原(PCT)

降钙素原是正常代谢时甲状腺 C 细胞分泌并产生有激素活性的降钙素。在没有感染的情况下, 甲状腺不会额外的产生 PCT。在有细菌感染或细菌毒素存在时, 就会导致所有的组织如肝、肾、脂肪组织及肌肉增加 PCT 的非正常释放。脓毒症和器官功能衰竭加重过程中, PCT 的释放量也相应增加。PCT 在机体感染 4 h 时开始升高, 8~24 h 达到峰值, 测定值在 1~1 000 ng/mL, 其在体内半衰期长, 可达 30 h, 稳定性非常好, 升高的程度反映了系统炎症反应的严重程度。健康者的 PCT 小于 0.1 ng/mL, 脓毒症时则成倍增加。Jensen 等^[3] 认为连续监测 PCT 水平可以预测患者 90 d 病死率。Luyt 等^[4] 的研究发现, 第 1 天 PCT 大于 1 ng/mL, 第 7 天 PCT 大于 0.5 ng/mL 时, 呼吸机相关肺炎(VAP) 患者的预后就非常差, 有反复发作、更严重的肺部感染甚至死亡的可能, 此后 28 d 内必须给予抗菌药物治疗。然而, Ruiz-Alvarez 等^[5] 的研究显示, CRP 和 SOFA 评分可以很好的预测病死率, 而 PCT 有时则难以对脓毒症的预后做出提示。说明, PCT 在对脓毒症的预后预警方

面仍然存在争议, 还需更多的研究资料予以证实。

3 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)

NT-proBNP 是 B 型尿钠肽(BNP) 的生物无活性前体, 两者等摩尔分泌浓度基本一致, 主要分布于脑、脊髓、心、肺等组织, 其中以心脏水平最高。脓毒症时产生大量对心脏有毒性作用的介质, 当炎症反应强烈时心血管系统的稳态被改变, 出现心肌损伤、心功能障碍等并发症, 严重影响患者预后。Zhang 等^[6] 对 171 位重症脓毒症患者的 NT-proBNP 水平进行了分析, 结果 ROC 曲线下面积为 0.89, 临界值为 1 500 pg/mL, 其多因素回归分析显示, NT-proBNP 与重症脓毒症的病死率显著相关。刘健等^[7] 对 ICU 内 60 例脓毒症患者 NT-proBNP 进行分析, 结果入院第 1 天严重脓毒症组 NT-proBNP 水平显著高于脓毒症组, 提示入院时 NT-proBNP 明显升高, 预示患者有心肌损害, 可能会发展成严重脓毒症。同时, 死亡组 NT-proBNP 水平逐渐升高, 且 3 d 水平显著高于生存组, 提示患者入院后 NT-proBNP 水平逐渐升高, 预示死亡风险增加, 说明 NT-proBNP 可能成为预测严重脓毒症患者预后的实验室指标。

4 白细胞介素-6(IL-6)

IL-6 是活化的 T 细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子, 能诱导 T、B 淋巴细胞分化, 刺激肝细胞合成急性期反应蛋白, 催化和放大炎症反应和毒性作用, 是典型的炎症介质, 可导致脓毒症患者组织损伤。杨孟选等^[8] 对 99 例脓毒症患者进行分组研究, 显示脓毒症组入院时及入院后第 1、3、5、7 天 IL-6 水平较对照组均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。死亡组入院后第 5、7、14 天 IL-6 水平较存活组均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 IL-6 水平与脓毒症的严重程度和预后有关。刘占国等^[9] 根据 31 例脓毒症患者 IL-6 浓度高低, 将患者分为低(小于 50 ng/L)、中(50~100 ng/L)、高(大于 100 ng/L) 3 组进行研究。结果发现, 3 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 IL-6 浓度低于 100 ng/L 时脓毒症患者病情的组间变异较大。随着脓毒症患者危重评分的增高, IL-6 血清浓度逐渐升高。相关性分析显示, IL-6 水平与 APACHE II 评分及肝肾损伤程度均呈显著线性正相关。说明, IL-6 与脓毒症患者预后具有较好的相关性, 能够反映患者感染的严重程度。

5 人类白细胞抗原-DR(HLA-DR)

HLA-DR 是 MHC-II 类分子, 表达于 B 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、活化 T 淋巴细胞、活化 NK 细胞和人祖细胞上。HLA-DR 在感染中的主要作用是对辅助性 T 细胞的抗原递呈, 从而导致促炎细胞因子的释放, 但是, HLA-DR 的这种作

* 基金项目: 上海市科委基金资助项目(12ZR1428200); 上海市松江区科委基金资助项目(12SJGGYY13)。 作者简介: 刘涛, 检验师, 主要从事感染免疫、肿瘤免疫及实验室诊断研究。 [△] 通讯作者, E-mail: houyanqiang@aliyun.com。

用在脓毒症患者中却被破坏,并导致患者产生免疫抑制。一些相关研究已经证实,HLA-DR 的表达与脓毒症患者的预后有关。Monneret 等^[10]对脓毒症休克患者进行的研究证实,HLA-DR 水平在死亡组和存活组中的表达显著不同。在所有的脓毒症休克患者中,前 48 h 内单核细胞 HLA-DR 百分率均下降,而在第 3~4 天的存活组中这一比例有所增加,死亡组中这一比例却没有增加。在多变量回归分析中,第 3~4 天单核细胞 HLA-DR 低于 30% 的表达率与病死率显著相关。可是,在 Trimmel 等^[11]最近的回顾性分析中,却没能观察到与病死率有关的 HLA-DR 的临界值,HLA-DR 对风险的预测值得质疑。同样,Wu 等^[12]对重症脓毒症患者的研究报道证实,以 30% HLA-DR 表达水平作为生存和死亡的界定值并没有实际意义。而 ICU 患者单核细胞 HLA-DR 水平较前 3 d 高出 4.8% 时对生存和死亡具有一定的分辨力,其分辨灵敏度为 89%,特异度为 93.7%。

6 可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)

sTREM-1 是髓系细胞表达的新的受体家族,是一种可选择性表达于中性粒细胞和部分单核细胞的糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族。其中 sTREM-1 在区分脓毒症和非感染性炎症时是一个非常有意义的早期参数,作为介导脓毒症的关键介质触发并扩大了炎症反应。对脓毒症患者进行连续的 sTREM-1 监测发现,死亡组患者入 ICU 时血清 sTREM-1 水平明显低于存活组,但随病程发展,血清 sTREM-1 水平保持稳定甚至上升,而存活组血清 sTREM-1 水平呈进行性下降^[13]。当血清 sTREM-1 水平高于 60 pg/L 时,比其他脓毒症相关指标如 CRP、PCT 等更能准确地预示感染和脓毒症,其灵敏度和特异度分别为 96%、89%,阳性预测值和阴性预测值分别为 94%、93%^[14]。孙洁等^[15]对 50 例脓毒症患者采用前瞻性研究显示,脓毒症患者发病 1 d 血清 sTREM-1 即明显升高,严重脓毒症组高于普通脓毒症组,生存组呈下降趋势,死亡组呈上升趋势,表明 sTREM-1 可能反映了疾病严重程度。Logistic 回归分析显示 sTREM-1 和 APACHE II 评分为影响预后的死亡危险因素。在脓毒症发病早期血清 sTREM-1 变化趋势可能与疾病严重程度有关,与 APACHE II 评分有显著的相关性,是影响预后的死亡危险因素之一。

7 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)

尿激酶型纤溶酶原激活物受体表达于中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞以及血管内皮细胞等多种细胞表面,具有血管生成、纤维蛋白溶解、细胞黏附、细胞扩增和转移等多种免疫功能。脓毒症患者炎症进展过程中,细胞表面的尿激酶型纤溶酶原激活物受体被蛋白酶裂解,释放出可溶性受体即可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)。Koch 等^[16]的研究说明,入院时患有脓毒症患者的 suPAR 较没有脓毒症的患者明显升高,suPAR 的均值分别为 11.05 ng/mL 和 7.62 ng/mL。Donadello 等^[17]对重症患者的一项持续性研究显示,5.5 ng/mL 作为 suPAR 诊断脓毒症的临界值灵敏度达到 75%,特异度为 72%。但是,许多学者的研究认为,suPAR 作为脓毒症的预后标志物比作为诊断标志物更有价值。在 Giamarellos 等^[18]的研究中,利用 APACHE II 评分系统和 suPAR 浓度研究并制定出一套死亡风险预测方法,其对脓毒症患者的阴性预测值达到 94.5%。在一项荟萃分析中^[19],学者对 suPAR 作为脓毒症预后标志物价值进行了分析,发现,虽然 suPAR 对病死率的预测能力不如 SAPS II 评分系统,但是却比 CRP、PCT 以及 sTREM-1 等更有优越性。

8 小 结

综上所述,脓毒症是机体全身炎症反应失控的一种临床症状。人们一直致力于脓毒症相关标志物的研究,并力争找出简便易行、尽可能不受治疗影响且适用于大多数医院诊断和预后判断的金标准。但是,由于每个标志物都有其相应的适用范围,对脓毒症的预后判断具有一定的局限性,而联合检测多项指标则能同时提高对脓毒症预后预测的灵敏度和特异度,于是人们开始转向多指标联合检测技术的研究,建立系统的适用于临床的评价体系。相信随着研究的深入和新的检测方法和标志物的出现,人们对脓毒症的认知会更加清晰,对脓毒症预后的判断会更加准确。

参考文献

- [1] Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, et al. C-reactive protein concentration as a predictor of intensive care unit readmission: A nested case-control study[J]. *J Crit Care*, 2006, 21(3): 259-265.
- [2] Povoja P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. Portuguese Community-Acquired sepsis study group SACiUCI. c-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution; a multi-center prospective observational study[J]. *Crit Care*, 2011, 15(4): 169.
- [3] Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(10): 2596-2602.
- [4] Luyt CE, Guérin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(1): 48-53.
- [5] Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis [J]. *J Intensive Care Med*, 2009, 24(1): 63-71.
- [6] Zhang XH, Dong Y, Chen YD, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide level is a significant prognostic factor in patients with severe sepsis among Southwest Chinese Population [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(4): 517-521.
- [7] 刘健,王洪霞,门昆.血清 N 末端脑钠肽前体水平与脓毒症预后的关系 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(11): 662-664.
- [8] 杨孟选, 刘妮, 刘保池. 脓毒症患者血清白介素-6 的表达及其意义 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13(32): 3600-3602.
- [9] 刘占国, 蔡靓, 龙国良, 等. 脓毒症患者血清白介素-6 的检测及意义 [J]. *广东医学*, 2012, 33(24): 3762-3764.
- [10] Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(8): 1175-1183.
- [11] Trimmel H, Luschin U, Koehrer K, et al. Clinical outcome of critically ill patients cannot be defined by cutoff values of monocyte human leukocyte antigen-dr expression [J]. *Shock*, 2012, 37(2): 140-144.
- [12] Wu JF, Ma J, Chen J, et al. Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2011, 15(5): 220.
- [13] Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Serda MN, et al. Time-course of sTREM(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(4): 792-796.
- [14] Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bénéd MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1; its diagnostic accuracy

cy in patients with suspected sepsis[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(1):9-15.

[15] 孙洁, 宋诗铨, 赵华杰. 脓毒症患者血清可溶性髓系细胞表达的触发受体-1 水平及与预后的关系[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(5):305-308.

[16] Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1):63.

[17] Donadello K, Covajes C, Scolletta S, et al. Clinical value of sPAP, a new biomarker[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 10(1):199.

[18] Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylonas V, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor[J]. *Crit Care*, 2012, 16(4):149.

[19] Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of sPAP as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(9):1418-1428.

(收稿日期:2014-01-08)

• 综 述 •

系统性红斑狼疮相关的生物标志物

常文静 综述, 蔡 辉[△] 审校

(南京军区南京总医院中西医结合科, 江苏南京 210002)

关键词: 系统性红斑狼疮; 表观遗传学; 细胞因子和趋化因子; T 细胞; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)20-2796-04

系统性红斑狼疮(SLE)是一种血清学和临床表现多样化的自身免疫性疾病。免疫失调导致 SLE 患者大量的自身抗体和免疫复合物产生,过量的补体活化以及隐匿的组织炎症,从而导致一组多器官受累的临床综合征。生物标志物可用来反映 SLE 的发病机制,并用于 SLE 的诊断、监测、分层和预测个人对治疗的反应。长期以来,抗 dsDNA 抗体、补体活性和免疫复合物等免疫学指标是 SLE 疾病活动性的经典标志。随着技术的进步和研究的深入,大量新的 SLE 相关的生物标志物出现。本文从表观遗传学、细胞因子和趋化因子、T 细胞等方面对 SLE 相关的生物标志物作一综述。

1 表观遗传学相关标志物

1.1 DNA 甲基化

DNA 的低甲基化将导致基因的表达异常。在药物诱发的 SLE 患者和特发的 SLE 患者中均发现, CD4⁺ T 细胞 DNA 甲基化水平显著低于健康者。目前已发现一些参与 SLE 发病机制的甲基化敏感基因,如 CD70、CD40L、CD11α、穿孔素、杀手免疫球蛋白白蛋白受体、IL-10、IL-13 等。最近全基因组 DNA 甲基化研究显示,与健康同卵双胞胎相比,同卵双胞胎患者的白细胞 49 个自身免疫相关基因的甲基化具有显著性差异^[1]。Jeffries 等^[2]进行了一项病例对照研究,利用高通量的甲基化阵列对 14 495 个基因启动子区域的 27 578 CpG 位点进行了扫描,发现 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞有 236 个低甲基化位点(相当于 232 个基因)和 105 个甲基化位点(相当于 104 个基因)。一项最新的全基因组研究表明,SLE 患者 IL-10 和 IL-R2 基因甲基化水平较健康者显著降低,并且 IL-10 和 IL-R2 基因甲基化水平下降程度和疾病活动度增加密切相关^[3]。这些研究表明,全基因组 DNA 甲基化的研究可能有助于发现与 SLE 致病过程和疾病活动性相关的标志物。

1.2 组蛋白修饰

组蛋白在表观遗传水平调节基因表达。如 H3K9 的乙酰化和甲基化分别增强或抑制基因转录。Hu 等^[4]报道 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞 H3、H4 整体呈低乙酰化水平,且 H3 乙酰化水平与疾病活动度呈负相关,而抑制去乙酰化酶 SIRT1 能逆转狼疮鼠体内组蛋白的低乙酰化状态,从而减少自身抗体的产生和肾脏病理的损害。而另一项研究发现 SLE 患

者单核细胞 H4 乙酰化水平升高^[5]。这些研究提示 SLE 患者的免疫细胞组蛋白发生变化,且这些变化可能作为阐释 SLE 发病机制的标志物。

1.3 MicroRNAs

大量的证据表明,miRNAs 表达和功能异常已成为 SLE 的部分发病机制。Dai 等^[6]于 2007 年首次报道 SLE 患者外周血单核细胞(PBMCs)有 6 个 miRNAs 表达发生改变,但特发性血小板减少性紫癜患者无发生改变。此后,在血细胞(PBMCs、T 细胞等)、体液(血清、血浆、尿液等)以及 SLE 患者的组织中均能检测和分析 miRNA 的表达。

miR-146α 是一个 miRNA 的靶向信号蛋白,对先天免疫反应起负调控作用。Tang 等^[7]报道 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞 miR-146α 呈低表达状态,且 miR-146α 水平的下降能诱导 1 型干扰素(IFN)通路的激活,与 SLE 的疾病活动度呈负相关。而 miR-125α 在 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞中也呈低表达状态,且 miR-125α 水平的下降能导致炎症趋化因子 RANTES 表达的增加^[8]。Pan 等^[9]报道,SLE 患者和 MRL-lpr 小鼠 CD4⁺ T 细胞 miR-21 和 miR-148α 表达上调,他们还发现 miR-148α 和 miR-21 分别能直接和间接地靶向调节 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1),提示其在调节 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞 DNA 甲基化中的作用。事实上,CD4⁺ T 细胞 miR-148α 和 miR-21 的过度表达能导致 DNA 的低甲基化、CD70 和 LFA-1 的高表达。随后 miRNA 和 DNA 甲基化错综复杂调节的可能性得到证实。另有研究发现,SLE 患者 CD4⁺ T 细胞 miR-126 和 miR-29b 高表达,miR-126 和 miR-29b 能靶向调节 DNMT1 mRNA,减少 DNMT1 蛋白表达,而 CD4⁺ T 细胞表达的 miR-126 和 miR-29b 能导致 CD11α、CD70 的低甲基化和其基因的高表达^[10-11]。

近年来,对 miRNA 的表达进行了系统的芯片研究。Te 等^[12]对 SLE 合并肾炎和无合并肾炎的患者 PBMCs 和 EB 病毒转移的 B 细胞株 miRNA 表达谱进行了分析,发现非洲裔和欧洲裔 SLE 合并肾炎的患者 850 个 miRNAs 中分别有 29 个和 50 个具有差异,其中 18 个 miRNAs 在两个种族群体中具有差异。另一项研究比较 SLE 患者和健康者 PBMCs miRNA 的