

· 论 著 ·

急性脓毒症患者血清可溶性 CD14 亚型和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体水平变化及其临床意义

樊 锐¹, 赵 钢^{2△}, 石 斌¹, 沈 健¹, 戴晓勇¹, 任圣洁³

1. 同济大学附属杨浦医院急诊科, 上海 200090; 2. 上海交通大学附属第六人民医院急诊科, 上海 200233; 3. 同济大学附属杨浦医院检验科, 上海 200090

摘要:目的 探讨急性脓毒症患者血清可溶性 CD14 亚型(sCD14-st)和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)水平变化及其临床意义。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月同济大学附属杨浦医院急诊科收治的急性脓毒症患者 160 例作为研究对象, 根据血培养结果分为血流感染组(124 例)和非血流感染组(36 例), 根据患者的预后情况将血流感染患者分为生存组(75 例)和死亡组(49 例), 比较不同分组情况血清 sCD14-st、suPAR、CRP、PCT 水平变化情况, 分析上述指标与急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II 评分)的相关性, 以及其对脓毒症血流感染的早期诊断作用。**结果** 血流感染组患者的血清 sCD14-st、suPAR、CRP、PCT 水平及 APACHE II 评分均显著高于非血流感染组, 血流感染死亡组患者的血清 sCD14-st、suPAR、CRP、PCT 水平及 APACHE II 评分均显著高于血流感染生存组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); sCD14-st、suPAR、PCT 与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.619, 0.585, 0.733, P = 0.019, 0.026, 0.003$), CRP 与 APACHE II 评分无明显相关性($r = 0.216, P = 0.308$); 血清 sCD14-st、suPAR、PCT、CRP 水平诊断脓毒症血流感染受试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为 0.937、0.963、0.713、0.541。**结论** 检测血清 sCD14-st 和 suPAR 水平有助于鉴别急性脓毒症患者是否发生血流感染, 对脓毒症患者的病情严重和血流感染患者的预后判断具有较好的评估作用。

关键词:脓毒症; 血流感染; 可溶性 CD14 亚型; 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.026 中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2021)13-1642-04 文献标志码:A

Changes of serum levels of soluble CD14 subtype and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute sepsis and their clinical significance

FAN Rui¹, ZHAO Gang^{2△}, SHI Bin¹, SHEN Jian¹, DAI Xiaoyong¹, REN Shengjie³

1. Department of Emergency, Yangpu Hospital, Tongji University, Shanghai 200090, China; 2. Department of Emergency, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Yangpu Hospital, Tongji University, Shanghai 200090, China

Abstract: Objective To investigate the changes of serum soluble CD14 subtype (sCD14-st) and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels in patients with emergency sepsis and their clinical significance. **Methods** Totally 160 patients who were clinically diagnosed with acute sepsis from January 2018 to December 2019 in the emergency department of Yangpu Hospital, Tongji University, were divided into bloodstream infection group (124 cases) and non-bloodstream infection group (36 cases) according to the blood culture results, and patients with bloodstream infection were divided into survival group (75 cases) and death group (49 cases). The serum sCD14-st, suPAR, CRP, and PCT levels in different groups were compared, and the correlation between the above indicators and APACHE II score and its effect on sepsis were analyzed, as well as their roles in the early diagnosis of septic bloodstream infection. **Results** The serum sCD14-st, suPAR, CRP, PCT concentration levels and APACHE II scores of patients in the bloodstream infection group were significantly higher than those of non-bloodstream infection patients, the serum sCD14-st,

作者简介:樊锐,男,主治医师,主要从事急诊及重症感染方向研究。△ 通信作者, E-mail:18930177631@163.com。

本文引用格式:樊锐,赵钢,石斌,等.急性脓毒症患者血清可溶性 CD14 亚型和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体水平变化及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2021,42(13):1642-1645.

suPAR, CRP, PCT of patients who died of bloodstream infection, and APACHE II score were significantly higher than those of surviving bloodstream infection patients ($P < 0.05$); sCD14-st, suPAR, PCT were positively correlated with APACHE II scores ($r = 0.619, 0.585, 0.733, P = 0.019, 0.026, 0.003$), there is no significant correlation between CRP and APACHE II score ($r = 0.216, P = 0.308$). The area under curve of ROC of serum sCD14 st, suPAR, PCT and CRP were 0.937, 0.963, 0.713 and 0.541 respectively. **Conclusion** The detection of serum sCD14-st and suPAR levels can help to distinguish whether patients with sepsis have bloodstream infections, and it has a good evaluation effect on the prognosis of patients with bloodstream infections sepsis.

Key words: sepsis; bloodstream infection; serum soluble CD14 subtype; soluble urokinase plasminogen activator receptor

脓毒症是一种由感染或非感染病因引起的全身炎症反应综合征(SIRS),可造成多组织器官损伤乃至衰竭,是引发急诊患者死亡的重要原因,有数据显示急性脓毒症的病死率可高达 30%~50%^[1]。急性脓毒症患者的病情进展迅速,通常需要入住重症监护病房(ICU),而脓毒症成功治疗的关键在于是否能尽早进行诊断及快速选择有效的治疗方案。生物标志物有助于临床制订治疗策略和评估预后,因此探寻有效的生物标志物,提高患者诊断准确性,对急性脓毒症患者的临床治疗至关重要^[2]。本研究通过分析急性脓症患者血液可溶性 CD14 亚型(sCD14-st)和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)水平变化,分析其对脓症患者早期诊断和预后评估的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月同济大学附属杨浦医院急诊科收治的临床诊断为急性脓毒症的患者 160 例。排除妊娠、合并慢性重要脏器功能不全及入院后 24 h 内死亡的患者。根据血培养结果将 160 例患者分为血流感染组(124 例)和非血流感染组(36 例)。其中,血流感染组男 74 例,女 50 例;年龄 27~72 岁,平均(54.8±13.4)岁;非血流感染组男 19 例,女 17 例;年龄 23~77 岁,平均(55.6±15.1)岁。血流感染组和非血流感染组患者年龄、性别构成等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。以 28 d 为观察期,根据患者预后情况将血流感染组分生存组(75 例)和死亡组(49 例)。本研究经医院伦理委员会批

准(编号:LL-2018-DZX-CX-017),患者及其家属均自愿参与本研究,且签署知情同意书。

1.2 方法 应用抗菌药物前,采用真空采血管采集所有患者空腹静脉血 4 mL,4 000 r/min 离心 5~10 min,取上层血清备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 sCD14-st 和 suPAR 水平,采用免疫比浊法检测 C 反应蛋白(CRP),采用化学发光法检测 PCT 水平。使用仪器配套试剂盒进行检测,所有操作严格按照使用说明书要求进行。采用急性生理学与慢性健康状况评分(APACHE II 评分)对入院当日患者的病情严重程度进行评估。记录所有患者治疗 28 d 的预后情况。分别比较各组血清 sCD14-st、suPAR、CRP、PCT 水平,分析上述指标与 APACHE II 评分的相关性,以及对脓毒症血流感染的早期诊断作用。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;各指标的相关性分析采用 Spearman 相关性分析。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 sCD14-st、suPAR、CRP、PCT 对脓毒症血流感染的早期诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非血流感染组与血流感染组患者各项指标比较 血流感染组患者血清 sCD14-st、suPAR、CRP、PCT 水平及 APACHE II 评分均显著高于非血流感染组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血流感染患者与非血流感染患者各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	suPAR(ng/mL)	sCD14-st(pg/mL)	CRP(mg/mL)	PCT(μ g/L)	APACHE II 评分(分)
非血流感染组	36	4.22±1.79	228.71±64.59	17.51±5.96	1.27±0.44	10.57±4.42
血流感染组	124	13.31±3.54	609.35±115.27	61.37±15.82	5.08±1.39	18.26±7.39
<i>t</i>		5.356	7.107	4.759	6.508	3.685
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.008

2.2 血流感染患者生存组与死亡组各项指标比较

血流感染患者中,死亡组患者血清 sCD14-st、suPAR、

CRP、PCT 水平及 APACHE II 评分均显著高于生存组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血流感染患者生存组与死亡组各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	suPAR(ng/mL)	sCD14-st(pg/mL)	CRP(mg/mL)	PCT(μ g/L)	APACHE II 评分(分)
生存组	75	7.94 \pm 3.91	439.22 \pm 87.53	38.57 \pm 8.24	4.03 \pm 0.73	15.27 \pm 7.03
死亡组	49	21.48 \pm 7.74	872.78 \pm 144.62	95.48 \pm 19.57	7.89 \pm 1.89	23.48 \pm 0.17
t		9.605	7.503	8.907	6.517	5.145
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 sCD14-st、suPAR、CRP、PCT 与 APACHE II 评分的相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示, sCD14-st、suPAR、PCT 与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.619, 0.585, 0.773, P = 0.019, 0.026, 0.003$), CRP 与 APACHE II 评分无明显相关性($r = 0.216, P = 0.308$)。

2.4 血清 sCD14-st、suPAR、CRP 及 PCT 对脓毒症血流感染早期诊断的作用

血清 sCD14-st、suPAR、PCT 水平对脓毒症血流感染早期诊断具有较好的预测价值($P < 0.05$), 而 CRP 无明显预测价值($P > 0.05$)。血清 suPAR 和 sCD14-st 的 ROC 曲线下面积(AUC)大于 PCT, 提示其诊断价值优于 PCT。见表 3。

表 3 各项指标的 ROC 曲线分析结果比较

指标	AUC	95%CI	SE	P
suPAR	0.937	0.874~1.108	0.046	0.010
sCD14-st	0.963	0.855~1.073	0.058	0.012
CRP	0.541	0.175~0.853	0.182	0.076
PCT	0.713	0.427~0.975	0.077	0.042

3 讨 论

脓毒症可引起严重的 SIRS, 是导致患者死亡的重要原因。但研究显示, 并非所有的 SIRS 都是由脓毒症导致的, 而临床普遍认为血培养获得阳性结果是诊断脓毒症的金标准, 但由于受抗菌药物的应用、采血时间和部位及采血量等因素影响, 血培养假阴性率高, 且血培养耗时长容易延误病情, 影响治疗方案的制订^[3-4]。

血液学生物标志物的检测是临床诊断各类疾病的重要手段, 目前应用于感染性疾病诊断的生物标志物较多, 但都存在局限性, 仍然需要探索更为理想的标志物。对于急性感染, 血清 CRP 和 PCT 是经典的生物标志物, 在脓毒症的诊断中应用广泛。其中, 血清 CRP 水平在临床上一直被作为判断脓毒症严重程度和抗菌药物疗效的一项重要指标^[5], 且 CRP 检测

快速、价格低廉。但近年来越来越多的研究显示, 手术创伤等非感染性刺激也可引起血清 CRP 水平升高, 使其特异性较差^[6]。PCT 是由肝脏、肾脏及肌肉组织等的实质细胞和间质细胞分泌的, 机体在细菌毒素的刺激下, 可在 2~4 h 内检测到血清 PCT 水平明显升高, PCT 是判断细菌感染的一项特征性生物标志物, 其对细菌性感染的鉴别价值优于 CRP^[7]。但也有研究指出, 一些非细菌感染的损伤(如创伤、大型手术、胰腺炎、肾损伤)也会导致血液中 PCT 水平明显升高, 而且 LICHTENSTERN 等^[8]研究指出, PCT 对脓症患者预后的评估作用有限, HEYLAND 等^[9]研究数据显示, PCT 指导脓毒症患者的临床治疗患者病死率降低不明显。因此, 探寻更具时效性和准确性的生物标志物是临床医生迫切关注的问题。

近年来, 一些报道指出检测血清 sCD14-st 和 suPAR 水平变化对脓毒症的诊断具有重要意义。细菌感染可诱导脂多糖、脂多糖结合蛋白、sCD-st 形成复合物, 这种复合物位于吞噬细胞的细胞膜。出现炎症时, 这种复合物以可溶性形式进行裂解, 并产生 sCD14-st 亚型。BEHNES 等^[10]研究指出, 在败血症患者的发病早期可检测到血清 sCD14-st 水平明显升高, 该研究发现重症脓症患者和感染性休克患者在入住 ICU 后的第 1 天、第 3 天及第 8 天, sCD14-st 水平有明显变化, 提示其对疾病的诊断价值明显优于 PCT、IL-6、CRP 及白细胞计数(WBC); 肖婷^[11]也指出, sCD14-st 在儿童脓毒症的诊断价值优于 WBC、CRP、PCT 等指标, 是儿童脓毒症患儿早期诊断和病情评估的实验室指标之一, 且联合 APACHE-II 评分, 可监测脓毒症患儿的病情。万虹虹等^[12]归纳了近年来相关的研究报道, 指出 sCD14-st 对脓毒症的早期诊断和预后判断具有较好的应用价值。赵元明等^[13]研究发现, 血清 sCD14-st 水平与血培养结果高度相关, 在诊断脓毒症的准确性方面优于 PCT 和 CRP, 可作为诊断脓毒症的早期指标。suPAR 是一种细胞表面信号受体, 参与细胞免疫的黏附、迁移、血管生成、纤维蛋白溶解以及细胞增殖的过程, 其血清水

平能反映免疫系统的激活,在出现炎症刺激时, suPAR 通过蛋白酶的作用从细胞表面脱落,形成 suPAR,从而血清水平升高。曾勉等^[14]研究指出,脓毒症患者血清 suPAR 水平明显升高,与病情严重程度相关, suPAR 联合 PCT 检测可提高脓毒症的诊断效能。闵安^[15]的研究也发现,血清 suPAR 水平对患者术后脓毒症的发生有一定的早期预测价值,对脓毒症的严重程度也有一定的评估作用。但 suPAR 在脓毒症中的应用研究报道不多,需要进一步研究。

由于血流感染是引起急性重症脓毒症的重要原因,因此快速鉴别是否发生了血流感染并为急诊脓毒症患者制订准确的治疗方案至关重要。本研究在国内外研究报道的基础上,将急诊收治的脓毒症患者根据血培养结果分为血流感染组与非血流感染组,根据患者的预后情况将血流感染患者分为生存组与死亡组,比较了不同分组情况血清 sCD14-st、suPAR、CRP、PCT 水平变化情况,结果显示血流感染组患者的血清 sCD14-st、suPAR、CRP、PCT 水平均显著高于非血流感染患者,血流感染死亡组的血清 sCD14-st、suPAR、CRP、PCT 水平显著高于生存组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。进一步分析上述指标与 APACHE II 评分的相关性结果显示, sCD14-st、suPAR、PCT 与 APACHE II 评分呈正相关,而 CRP 与 APACHE II 评分无明显相关性。本研究结果还发现血清 sCD14-st、suPAR 和 PCT 水平对脓毒症血流感染早期诊断具有较好的预测价值,而 CRP 无明显预测价值,血清 suPAR 和 sCD14-st 的 ROC 曲线 AUC 大于 PCT,提示其诊断价值优于 PCT。

综上所述,检测血清 sCD14-st 和 suPAR 水平有助于鉴别脓毒症患者是否发生血流感染,对脓毒症患者的病情严重和血流感染患者的预后判断具有较好的评估作用,值得推广使用。但仍需要大样本量的前瞻性研究来证实这些指标的在脓毒症患者中的应用价值。

参考文献

[1] Sepsis: recognition, diagnosis and early management[J]. *BJU Int*, 2018, 121(4): 497-514.
 [2] 潘日虹. 早期 cTnI、PCT、CRP 对脓毒症患者预后的影响[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(5): 338-341.

[3] 唐亚纯,符浩,郭涛,等. 血清 IL-6 联合降钙素原及 C-反应蛋白在经皮肾镜碎石术后尿源性脓毒血症诊断中的意义[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(13): 2198-2203.
 [4] 苏玉芬,张素华. 血培养与降钙素原联合应用在脓毒血症早期诊断及预后的价值分析[J]. *贵州医药*, 2018, 42(4): 480-481.
 [5] LOBO S M, LOBO F R, BOTA D P, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients[J]. *Chest*, 2003, 123(6): 2043-2049.
 [6] LI H X, LIU Z M, ZHAO S J, et al. Measuring both procalcitonin and C-reactive protein for a diagnosis of sepsis in critically ill patients[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(4): 1050-1059.
 [7] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 944-951.
 [8] LICHTENSTERN C, BRENNER T, BARDENHEUER H J, et al. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2012, 25(3): 328-336.
 [9] HEYLAND D K, JOHNSON A P, REYNOLDS S C, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(7): 1792-1799.
 [10] BEHNES M, BERTSCH T, LEPIORZ D, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 507.
 [11] 肖婷. 儿童脓毒血症的危险因素分析及 sCD14-ST 在早期诊断中的意义[D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
 [12] 万红虹,彭沪. 可溶性 CD-14 亚型在脓毒症诊断中的意义[J]. *西南国防医药*, 2019, 29(3): 399-401.
 [13] 赵元明,陆书华,申爱华,等. 可溶性 CD14 亚型检测作为脓毒症标志物的探讨[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(5): 804-806.
 [14] 曾勉,常敏婵,何婉媚,等. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体在脓毒症的诊断价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(7): 772-778.
 [15] 闵安. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体对创伤性结肠破裂患者术后脓毒症的诊断价值[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.