DOI:10.16016/j.1000-5404.201508114

血清可溶性髓样细胞触发受体-1对重症脓毒症患者预后判断价值

潘定康[1],陈 怿[2],段鹏凯[3],安晓庆[3],童华生[3] (516001 广东 惠州,解放军173医院急诊科[1];523907 广东 东莞,东莞太平人民医院重症医学科[2];510010 广州,广州军区广州总医院全军热区创伤救治与组织修复重点实验室[3])

[摘要] **目的** 研究血清可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)浓度检测对重症脓毒症患者预后的判断价值。**方法** 回顾性分析重症脓毒症患者共83例,根据28 d死亡结局分为存活组($n=63$)和死亡组($n=20$),比较2组患者在基本情况、入院24 h APACHEⅡ评分最高值、全血C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和乳酸(lactate,Lac)浓度、血清降钙素(procalcitonin, PCT)和sTREM-1浓度等方面的差异,并绘制ROC曲线分析相关指标对疾病的预后判断及诊断价值,多因素Logistic回归分析探讨与疾病死亡相关的危险因素。**结果** 2组患者基本情况差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡组患者在APACHEⅡ评分最高值和血清sTREM-1浓度上要高于存活组($P<0.05$),而在血清PCT、全血CRP和Lac浓度上2组间比较,则差异无统计学意义($P>0.05$)。ROC曲线分析结果表明,血清sTREM-1浓度对重症脓毒症患者死亡预测的曲线下面积为0.77。多因素Logistic回归分析结果显示,APACHEⅡ评分和血清sTREM-1浓度是重症脓毒症患者死亡的独立高危因素。**结论** 血清sTREM-1浓度有望成为预测重症脓毒症患者预后的可靠指标,也可能是重症脓毒症患者死亡的独立危险因素。

[关键词] 重症脓毒症;可溶性髓样细胞触发受体-1;急性生理学和慢性健康评估Ⅱ;预后
[中图法分类号] R392.11;R446.11;R631.2 [文献标志码] A

Value of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 in prognosis of patients with severe sepsis

Pan Dingkang[1], Chen Yi[2], Duan Pengkai[3], An Xiaoqing[3], Tong Huasheng[3] ([1]Department of Emergency, No. 173 Hospital of PLA, Huizhou, Guangdong Province, 516001; [2]Department of Critical Care Medicine, Dongguan Taiping People's Hospital, Dongguan, Guangdong Province, 523907; [3]Key Laboratory of Tropical Trauma Care and Tissue Repair, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou, Guangdong Province, 510010, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the value of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1) in the prognosis of patients with severe sepsis. **Methods** Eight-three patients with severe sepsis were involved in the retrospective study. They were divided into survivor group ($n=63$) and non-survivor group ($n=20$) according to 28-day mortality. Baseline indexes, APACHE Ⅱ peak score, serum concentrations of sTREM-1 and procalcitonin (PCT), and whole blood levels of C-reactive protein (CRP) and lactate (Lac) were recorded within 24 h after admission, and the differences of above indicators were analyzed. The above indicators in the prognosis was tested by receiver operator characteristic (ROC) curve. Multivariate logistic regression analysis was performed to evaluate the risk factors. **Results** There was no significant differences in the baseline indexes between the 2 groups ($P>0.05$). The serum concentration of sTREM-1 and APACHE Ⅱ peak score in the survivors were significantly higher than those in the non-survivors ($P<0.05$). But no significant differences were observed in the serum PCT and blood CRP and Lac

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81471839)
[通信作者] 童华生,E-mail:pandk421@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151203.1513.029.html (2015-12-03)

($P>0.05$). The area under ROC curve of serum concentration of sTREM-1 was 0.770. Multivariate logistic regression analysis showed that APACHE Ⅱ score and serum concentration of sTREM-1 were independent risk factors for the prognosis of severe sepsis. **Conclusion** The serum concentration of sTREM-1 might be a reliable indicator and independent risk factor for the prognosis of patients with severe sepsis.

[**Key words**] severe sepsis; soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1; APACHE Ⅱ; Prognosis

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81471839). Corresponding author: Tong Huasheng, E-mail: pandk421@163.com

脓毒症为临床常见的危重症,由于其具有致病因素多样、发病机制复杂、病变涉及广泛、病情进展迅速和缺乏特异治疗手段等特点,因此病死率居高不下[1]。重症脓毒症起病急,病情复杂变化快且临床表现缺乏特异性,病原学诊断依赖于微生物培养,但微生物培养受微生物生长周期、标本情况、之前治疗应用过抗生素等诸多因素影响,结果不确定,周期长,假阴性率高,往往耽误治疗。而现阶段临床上常用 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素(procalcitonin, PCT)和血乳酸(lactate,Lac)等生化指标及 APACHE Ⅱ和 SOFA 评分对病情进行简单分级,这类指标的干扰因素过多,敏感性和特异性也不理想,所以寻找一个良好的预后指标对判断病情和指导治疗具有重要的意义。

髓样细胞触发受体(triggering receptor expressed on myeloid cells,TREMs)是广泛表达于髓系细胞表面的受体蛋白,属于免疫球蛋白超家族的一类膜式识别受体,具有识别并结合微生物结构的生理功能[2],髓样细胞触发受体-1(TREM-1)是 TREMs 里最为重要的家族成员,其广泛表达于粒细胞、成熟单核细胞和巨噬细胞表面,与炎症反应的触发和放大有密切关系[3]。可溶型 TREM-1 (soluble TREM-1,sTREM-1)是 TREM-1 一种分泌亚型,一旦 TREM-1 表达增加,其血液中 sTREM-1 含量可明显增加,在一定程度上不仅能反映 TREM-1 活化程度,而且其升高水平与感染性疾病的危重程度和脏器损害呈正相关性[4-5]。本研究拟通过回顾性分析,比较重症脓毒症患者存活与死亡 2 组间入院后 24 h 内 sTREM-1、PCT、CRP、Lac 浓度和 APACHE Ⅱ评分的区别,研究 sTREM-1 浓度是否对重症脓毒症患者的预后具有判断价值。

1 资料与方法

1.1 病例来源及诊断标准

收集 2012 年 4 月至 2013 年 12 月在广州军区广州总医院重症医学科住院并确诊为重症脓毒症的患者共 83 例,所有患者符合 2012 年脓毒症及脓毒症休克治疗指南中重症脓毒症的诊断标准[1]。排除标准:年龄≤16 岁、从确诊到入院治疗时间 >24 h、自身免疫系统疾病、恶性肿瘤晚期或血液病、脑死亡。

1.2 观察指标

对上述病例回顾性调查分析,根据患者的 28 d 存活情况分为 2 组:生存组($n=63$)和死亡组($n=20$),统计 2 组患者年龄、性别、致病因素、24 h 内 APACHE Ⅱ评分最高值、全血 CRP 和 Lac 浓度、血清 PCT 和 sTREM-1 浓度。

1.3 检测方法

血清 PCT 和 sTREM-1 检测采用 ELISA 试剂盒(劲马生物,中国),按照操作规程使用。全血 CRP 检测使用全自动生化仪(BD,美国),全血 Lac 浓度检测使用综合血气生化仪器(IL,美国)。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组数据方差齐,组间比较采用独立样本 t 检验,如果方差不齐,则采用秩和检验;2 组间的计数资料采用 Fisher 确切概率法比较;对预后判断标准划定采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积表示;多因素 Logistic 回归分析死亡相关危险因素。以双侧检验 $P<0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

共纳入 83 例病例,存活组 63 例,死亡组 20 例。其中肺部感染 22 例,腹腔感染 20 例,颅内感染 8 例,泌尿系统感染 3 例,血流相关性感染 10 例。均有脓毒症合并或者由脓毒症导致的器官功能障碍或组织低灌注(收缩压 <90 mmHg,或者平均动脉压 <70 mmHg,或者收缩压下降超过 40 mmHg),并能排除其他导致低血压的原因。2 组患者在性别、年龄以及病致病因素方面的差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表1 2组患者基本情况分析

组别	例数	年龄(岁)	男性(例)	致病因素(例)				
				肺部感染	腹腔感染	颅内感染	泌尿系感染	血流相关性感染
存活组	63	41.40±19.62	35	22	20	8	3	10
死亡组	20	46.33±24.32	13	7	8	3	1	1
P 值		0.359	0.525			0.786		

表2 2组患者24 h内APACHEⅡ评分最高值、全血CRP和Lac浓度、血清PCT和sTREM-1浓度比较

组别	例数	APACHEⅡ评分最高值	CRP(mg/L)	Lac(mmol/L)	PCT(ng/mL)	sTREM-1(pg/mL)
存活组	63	18.82±4.67	172.76±33.85	4.6±4.0	121.02±52.62	77.83±29.55
死亡组	20	24.94±7.60	164.2±50.29	4.88±4.36	115.2±68.88	120.41±51.36
P 值		<0.001	0.387	0.596	0.691	<0.001

2.2 各项评价指标

在入院后24 h内各项评价指标的比较中,死亡组患者的APACHEⅡ评分最高值和血清sTREM-1浓度要高于存活组($P<0.01$),而在血清PCT、全血CRP和Lac浓度上2组间比较则差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.3 APACHEⅡ评分和血清sTREM-1对重症脓毒症死亡的预测价值

由于2组患者在入院后24 h内APACHEⅡ评分最高值和血清sTREM-1浓度上的差异有统计学意义($P<0.05$),根据2组数据绘制ROC曲线,APACHEⅡ评分最高值和血清sTREM-1浓度对死亡均有预判价值($P<0.05$)。其中,APACHEⅡ评分最高值对死亡的预测曲线下面积(AUC)为0.757,以21.0为最佳临界值,此时敏感性为70.0%,特异性为77.8%。血清sTREM-1对死亡的预测AUC为0.770,以83.5 pg/mL为最佳临界值,此时敏感性为80.0%,特异性为71.9%,二者均与死亡呈正相关性(图1,表3、4)。

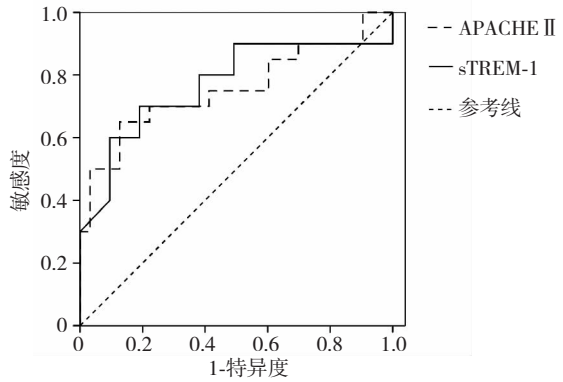


图1 血清sTREM-1浓度和APACHEⅡ评分对重症脓毒症死亡预测的ROC曲线

表3 血清sTREM-1浓度和APACHEⅡ评分对重症脓毒症死亡预测的ROC曲线下面积

指标	AUC	标准误	*P* 值	95% *CI*
APACHEⅡ评分最高值	0.757	0.073	0.001	0.614~0.900
sTREM-1	0.770	0.071	<0.01	0.630~0.910

表4 血清sTREM-1和APACHEⅡ评分对重症脓毒症死亡的预测价值

指标	临界值	敏感性(%)	特异性(%)
APACHEⅡ评分最高值	21.0	70.0	77.8
sTREM-1	83.5	80.0	71.9

2.4 重症脓毒症死亡危险因素评估

对重症脓毒症患者年龄、性别、致病因素、24 h内APACHEⅡ评分最高值、全血CRP和Lac浓度、血清PCT和sTREM-1浓度进行多因素的Logistic回归分析,结果显示APACHEⅡ评分最高值及血清sTREM-1浓度差异具有统计学意义($P<0.05$,表5),是重症脓毒症患者死亡的高危独立因素。

表5 多因素Logistic回归分析重症脓毒症患者死亡高危因素

指标	回归系数	标准误	Wald值	*P* 值	*OR* 值	95% *CI*
年龄	−0.074	0.037	4.069	0.054	0.929	0.864~0.998
性别	0.316	0.988	0.103	0.749	1.372	0.198~9.507
肺部感染	3.059	1.932	2.507	0.113	21.312	0.483~940.242
腹腔感染	3.221	1.941	2.756	0.097	25.065	0.559~1 124.178
颅内感染	2.445	1.975	1.533	0.216	11.532	0.240~553.385
泌尿系感染	0.131	3.668	0.001	0.971	1.140	0.001~1 511.377
血流相关性感染	1.361	0.734	2.621	0.104	3.822	0.661~15.240
APACHEⅡ评分	0.512	0.156	10.810	0.001	1.669	1.230~2.265
CRP浓度	−0.150	0.014	1.061	0.303	0.985	0.958~1.013
Lac浓度	−0.103	0.098	1.100	0.294	0.902	0.744~1.094
PCT浓度	−0.018	0.010	3.102	0.078	0.982	0.963~1.002
sTREM-1浓度	0.031	0.011	8.079	0.004	1.301	1.110~1.054

3 讨论

随着对脓毒症认识的提高及早期诊断和治疗的合理开展[6],脓毒症病死率呈逐渐下降的趋势[1]。为进一步判断病情并指导诊疗,现阶段有众多研究致力于探索敏感而有效地预测脓毒症发生、发展及预后的指标,目前 PCT 和 CRP 是临床上广泛用于诊断脓毒症的生化指标,能客观地反映机体的感染程度,但由于非感染性疾病患者 PCT 和 CRP 也可升高[7],因此对脓毒症诊断不仅需要上述指标的检测,更需要病史和病原学检测结果支持[8]。另外,进一步研究发现 PCT 和 CRP 虽能反映机体感染炎症的即时状况,但其反映脓毒症预后的价值极低[9]。有鉴于此,国内外学者通过大量研究努力寻找能有效反映脓毒症患者预后的生化指标。

在脓毒症患者外周血、肺泡灌洗液、胸腔积液、脑脊液和尿液中均可发现明显升高的 sTREM-1 浓度,由于其在脓毒症早期诊断中具有高达 79% 敏感性和 80% 特异性,已经逐渐在临床中得以推广运用[10]。在关于严重脓毒症的临床研究发现,相对于 PCT 和 CRP 而言,血浆中 sTREM-1 浓度更能反映疾病的严重程度[11]。与全身炎症反应相比较,脓毒症患者中性粒细胞和单核-巨噬细胞 TREM-1 的表达有所降低,但血浆中的 sTREM-1 更高,且其数值与 SOFA 评分和血清中 IL-6 水平呈正相关性,而且在亚组分析中 sTREM-1 是预示死亡的重要指标[12]。由于相比 PCT 和 CRP 等传统生化指标而言,sTREM-1 可能具有更好地反映脓毒症病情严重程度及预示死亡等优势,因此本研究拟通过回顾性分析,以 28 d 死亡为研究终点将 83 例重症脓毒症患者分为存活组和死亡组,观察比较 2 组患者入院后年龄、性别、致病因素、24 h 内 APACHE Ⅱ 评分最高值、sTREM-1、PCT、CRP、Lac 浓度,研究 sTREM-1 浓度是否对重症脓毒症患者的预后具有判断价值。

本研究表明,2 组患者在年龄、性别和病因构成之间的数据差异无统计学意义,提示 2 组患者在入组时基本情况是一致的。在入院 24 h 各项指标的比较中,2 组患者在而在血清 PCT 和 CRP 值上 2 组间比较差异无统计学意义,而存活组患者的 APACHE Ⅱ 评分最高值和血清 sTREM-1 浓度要明显低于死亡组。进一步研究发现 APACHE Ⅱ 评分最高值和血清 sTREM-1 浓度对重症脓毒症患者具有死亡预判价值,其中 APACHE Ⅱ 评分最高值对死亡的预测 AUC 为 0.75,以 21.0 为最佳临界值,此时敏感性为 70.0%,特异性为 77.8%。血清 sTREM-1 对死亡的预测 AUC 为 0.78,以 83.5 pg/mL 为最佳临界值,此时敏感性为 80.0%,特异性为 71.9%。而多因素 Logistic 回归分析结果显示 APACHE Ⅱ 评分最高值及血清 sTREM-1 浓度是这 83 例重症脓毒症患者死亡的高危独立因素,其 OR 值分别为 1.669 和 1.301。本研究结果与前述学者所发现的 PCT 和 CRP 在脓毒症患者预判价值不高结果相吻合,由于 Lac 虽然是反应组织灌注常用的生化指标并与重症脓毒症病情的严重程度有相关性,但是其作为脏器组织灌注状态的一种瞬时体现并不能通过单一值观察来预判脓毒症患者预后,早有研究指出重症脓毒症存活个体和死亡个体之间的 Lac 浓度并无差异[13]。相比之下,由于 APACHE Ⅱ 评分是根据患者急性生理学参数和慢性健康状态综合评定的,因此能直观、准确地体现病情的轻重、全身炎症状态或多脏器功能异常等,在重症脓毒症及脓毒症休克患者中其分值越高提示预后越差[13]。由于脓毒症患者常常出现严重的免疫抑制[14],而相比本研究中其他观察指标,APACHE Ⅱ 评分和 sTREM-1 浓度不仅体现病情危重程度,还可反映机体部分的免疫状态[15],因此与重症脓毒症患者的预后更有密切的关联性。而且本研究结果关于二者对重症脓毒症的诊断效价值如 AUC、敏感度和特异性等指标与其他学者相近,同时二者作为重症脓毒症患者死亡的独立危险因素也有类似结果证实[16]。

严重脓毒症预后与发病早期 sTREM-1 水平的关系尚没有公认一致的结论,Gibot 等[17]研究结果提示,死亡组入组第 1 天 sTREM-1 水平低于存活组,但是 Giamarellos-Bourboulis 等[18]的结果却与之相反;本研究结果与 Giamarellos-Bourboulis 等[18]的研究结果一致。分析其机制可能是 sTREM-1 主要通过蛋白水解作用从膜结合型 TREM-1 上脱落,其水平高则反映膜结合型 TREM-1 增加,致使促炎因子及介质释放增加,造成机体细胞及组织损伤,而细胞及组织损伤又会产生内源性炎症致病因子,反馈性增加 sTREM-1,故表现为死亡组第 1 天 sTREM-1 高于存活组。

综上所述,我们认为在重症脓毒症患者预后判断中,24 h 内 APACHE Ⅱ 评分最高值和血清 sTREM-1 浓度可能是可靠的指标,其数值高低与死亡呈正相关性,具有较高的敏感度和特异性,而且也可能是重症脓毒症患者死亡的独立危险因素。

参考文献:

[1] Gaieski D F, Edwards J M, Kallan M J, *et al*. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States[J]. Crit Care Med, 2013, 41(5): 1167 - 1174. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8

[2] Xu J C, Gao F, Fu F Q, *et al*. Generation and characterization of two novel monoclonal antibodies produced against human TLT-2 molecule[J]. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 2013, 32(3): 216 - 223. DOI: 10.1089/mab.2012.0086

[3] Colonna M. TREMs in the immune system and beyond[J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(6): 445 - 453.

[4] Gibot S, Cravoisy A, Levy B, *et al*. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia [J]. N Engl J Med, 2004, 350(5): 451 - 458.

[5] Su L X, Feng L, Zhang J, *et al*. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study[J]. Crit Care, 2011, 15(5): R250. DOI: 10.1186/cc10508

[6] Levy M M, Dellinger R P, Townsend S R, *et al*. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2) 367 - 374. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cb0cdc

[7] Tang B M, Eslick G D, Craig J C, *et al*. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(3): 210 - 217.

[8] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst F M, *et al*. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5): 426 - 435. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7

[9] Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for Sepsis[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 547818. DOI: 10.1155/2014/547818

[10] Wu Y, Wang F, Fan X, *et al*. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2012, 16(6): R229. DOI: 10.1186/cc11884

[11] Jeong S J, Song Y G, Kim C O, *et al*. Measurement of plasma sTREM-1 in patients with severe sepsis receiving early goal-directed therapy and evaluation of its usefulness[J]. Shock, 2012, 37(6): 574 - 578. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318250da40

[12] Oku R, Oda S, Nakada T A, *et al*. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS [J]. Cytokine, 2013, 61(1): 112 - 117. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.09.003

[13] Noritomi D T, Soriano F G, Kellum J A, *et al*. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study[J]. Crit Care Med, 2009, 37(10): 2733 - 2739.

[14] Hutchins N A, Unsinger J, Hotchkiss R S, *et al*. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression[J]. Trends Mol Med, 2014, 20(4): 224 - 233. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.01.002

[15] Molad Y, Pokroy-Shapira E, Carmon V. CpG-oligodeoxynucleotide-induced TLR9 activation regulates macrophage TREM-1 expression and shedding[J]. Innate Immun, 2013, 19(6): 623 - 630. DOI: 10.1177/1753425913476970

[16] Su L, Liu C, Li C, *et al*. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis[J]. Inflammation, 2012, 35(6): 1833 - 1843. doi: 10.1007/s10753-012-9504-z

[17] Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda M N, *et al*. Time-course of sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, prcalcitonine and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis[J]. Crit Care Med, 2005, 33(4): 792 - 796.

[18] Giamarellos-Bourboulis E J, Zakynthinos S, Baziaka F, *et al*. Soluble triggering receptor experessed on myeloid cell 1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2006, 32(2): 237 - 243.

(收稿:2015-08-26;修回:2015-09-25)

(编辑 邓强庭)