

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

孙洁 宋诗铎 赵华杰

【摘要】 目的 探讨脓毒症患者血清可溶性髓系细胞表达的触发受体-1(sTREM-1)水平与疾病预后的关系。**方法** 采用前瞻性对照研究方法。选择 2009 年 3 月至 12 月天津医科大学第二医院重症监护病房(ICU)收治的 50 例脓毒症患者,按病情分为普通脓毒症组(28 例)、严重脓毒症组(22 例),按 28 d 转归分为生存组(34 例)、死亡组(16 例)。于发病 1、3、7 d 检测血常规、血生化、血气分析、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT),并进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 sTREM-1 浓度。对 sTREM-1 与 APACHE I 评分、血白细胞计数(WBC)、CRP 进行相关性分析,并进行 Logistic 回归分析。以同期 30 例健康体检者作为健康对照组。**结果** 50 例脓毒症患者发病 1 d 血清 sTREM-1 浓度(ng/L)明显高于健康对照组(52.80 ± 9.30 比 23.29 ± 6.22 , $P < 0.01$)。严重脓毒症组发病 1、3、7 d 血清 sTREM-1 浓度(ng/L): 58.25 ± 10.59 、 65.75 ± 13.57 、 50.18 ± 21.73 均明显高于普通脓毒症组(48.55 ± 5.20 、 42.85 ± 8.54 、 34.02 ± 12.86 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。生存组发病 1、3、7 d sTREM-1 浓度(ng/L)逐渐下降(53.07 ± 10.47 、 45.04 ± 9.89 、 32.84 ± 8.42),7 d 时接近正常水平;死亡组发病 1、3、7 d sTREM-1 浓度(ng/L)逐渐上升(52.27 ± 6.42 、 69.67 ± 12.83 、 75.70 ± 10.55),3 d、7 d 时明显高于生存组(均 $P < 0.01$)。血清 sTREM-1 浓度与 APACHE I 评分呈显著正相关($r = 0.657$, $P < 0.01$),与血 WBC 无相关性($r = 0.023$, $P > 0.05$),与 CRP 有一定相关性($r = 0.150$, $P < 0.10$)。Logistic 回归分析显示 sTREM-1[相对比值比(OR) = 0.893, $P = 0.000$]、APACHE I 评分(OR = 0.771, $P = 0.000$)为影响预后的死亡危险因素,受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.868、0.930;以 sTREM-1 为 50 ng/L 评价预后的敏感性为 81.1%,特异性为 74.5%;APACHE I 评分 20 分的敏感性为 83.8%,特异性为 86.3%。**结论** 在脓毒症发病早期血清 sTREM-1 浓度升高,其变化趋势可能与疾病严重程度有关,与 APACHE I 评分有显著的相关性,是影响预后的死亡危险因素之一。

【关键词】 脓毒症; 髓系细胞表达的触发受体-1,可溶性; 病情严重程度评分; 预后

Expression of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in septic patients and its relation with prognosis SUN Jie, SONG Shi-duo, ZHAO Hua-jie. Department of Infectious Disease, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: SONG Shi-duo, Email: shiduosong1@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To approach the relationship between the contents of soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and prognosis in patients with sepsis. **Methods** Using prospective, control study design, a total of 50 patients with sepsis who were admitted in intensive care unit (ICU) of the Second Hospital of Tianjin Medical University from March to December in the year of 2009 were enrolled. Firstly, the patients were divided into sepsis ($n = 28$) and severe sepsis ($n = 22$) groups according to the patients' condition. Then the patients were divided into survival group ($n = 34$) and death group ($n = 16$) according to the clinical outcome at 28 days after onset of sepsis. Clinical and laboratory data including blood routine tests, blood chemistry, blood gas analysis, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were collected on the 1st, 3rd and 7th day after onset. Acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score was determined. sTREM-1 levels were determined using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method. Correlation analysis of the sTREM-1, APACHE I score, white blood cell count (WBC) and CRP, using Logistic regression analysis. A total of 30 healthy persons were enrolled into the control group. **Results** The sTREM-1 levels (ng/L) in 50 septic patients on the 1st day were higher than those of the healthy persons (52.80 ± 9.30 vs. 23.29 ± 6.22 , $P < 0.01$). The sTREM-1 levels (ng/L) in severe sepsis group on the 1st, 3rd and 7th day (58.25 ± 10.59 , 65.75 ± 13.57 , 50.18 ± 21.73) were higher than those of the sepsis group (48.55 ± 5.20 , 42.85 ± 8.54 , 34.02 ± 12.86 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The sTREM-1 levels (ng/L) of the survival group on the 1st, 3rd and 7th day (53.07 ± 10.47 , 45.04 ± 9.89 , 32.84 ± 8.42) were decreased with the progression of the ailment. The sTREM-1 levels did not differ significantly between the control group and survival group on the 7th day ($P > 0.05$). The sTREM-1 levels (ng/L) in the death group on the 1st, 3rd and 7th day were increased with the progression of the ailment (52.27 ± 6.42 , 69.67 ± 12.83 , 75.70 ± 10.55), and the level was significantly higher than that in survival group on the 3rd and 7th day (both $P < 0.01$). The contents of sTREM-1 were positive correlated with APACHE I score ($r = 0.657$, $P < 0.01$), but not correlated with WBC ($r = 0.023$, $P > 0.05$), while

somewhat correlated with CRP ($r=0.150$, $P<0.10$). Logistic regression analysis showed that sTREM-1 [odds ratio (OR) = 0.893, $P=0.000$] and APACHE II score (OR = 0.771, $P=0.000$) might be potential prognostic factors for septic patients. The area under the receiver operator characteristic curve was 0.868 and 0.930. The sensitivity of prognostic evaluation was 81.1% and specificity was 74.5% with sTREM-1 50 ng/L, and the sensitivity was 83.8% and specificity was 86.3% with APACHE II score 20 to estimate the outcome. **Conclusion** The serum sTREM-1 are elevated at early stage in sepsis patients. It can reflect the severity of the condition. The sTREM-1 level, which might be considered as a potential prognostic factor for septic patients, is significantly correlated with APACHE II score.

【Key words】 Sepsis; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Acute physiology and chronic health evaluation II score; Prognosis

脓毒症具有发病率高和病死率的特点,早期诊断对提高疗效和降低病死率有重要意义。髓系细胞表达的触发受体(TREM)是一个新发现的受体家族,其可溶性形式 sTREM-1 与脓毒症密切相关^[1]。本研究采用前瞻性对照研究方法,通过检测脓症患者血清 sTREM-1 浓度,探讨其与脓症预后的关系,以期对脓毒症的研究提供一种新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2009 年 3 月至 12 月本院重症监护病房(ICU)收治的脓症患者,均符合 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会联席会议对严重脓毒症的定义^[2]及 2001 年国际脓毒症定义会议的诊断标准^[3]。根据病情轻重将病例分为普通脓毒症组和严重脓毒症组;根据 28 d 转归分为生存组和死亡组。以同期健康体检者为健康对照组。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准。

1.2 检测指标及方法:观察患者意识和生命体征;于发病 1、3、7 d 清晨抽取静脉血 3 ml,离心取血清于 -80°C 下保存备用。同时进行急性生理学与健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分。常规方法检测血常规、血生化、血气分析、C-反应蛋白(CRP)等;金标法测定降钙素原(PCT);酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 sTREM-1 浓度,按照试剂盒(购自苏州卡尔文生物科技有限公司)说明书步骤操作。

1.3 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 F 检验和 t 检验,相关分析用 Spearman 相关系数,死亡危险因素筛选采用非条件 Logistic 回归分析,对危险因素绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 一般资料:共入选 50 例脓症患者,男 30 例,

女 20 例;年龄 17~89 岁,平均(66 ± 17)岁。健康对照组 30 例,男 16 例,女 14 例;年龄 18~90 岁,平均(64 ± 15)岁。两组性别、年龄比较无明显差异,具有可比性。50 例脓症患者发病 1 d 血清 sTREM-1 水平(ng/L)明显高于健康对照组(52.80 ± 9.30 比 23.29 ± 6.22 , $P<0.01$)。普通脓毒症组 28 例,严重脓毒症组 22 例;生存组 34 例,死亡组 16 例。各组发病 1、3、7 d APACHE II 评分、外周血白细胞计数(WBC)、CRP 及 PCT 分布比例见表 1~2。

2.2 不同病情程度脓症患者血清 sTREM-1 变化比较(表 1):随发病时间的延长,普通脓毒症组 sTREM-1 逐渐降低;严重脓毒症组 sTREM-1 先升后降,1、3、7 d 均高于普通脓毒症组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。普通脓毒症组和严重脓毒症组组内 sTREM-1 比较差异均有统计学意义($F_1=16.78$, $F_2=4.58$, 均 $P<0.01$)。

2.3 不同预后脓症患者血清 sTREM-1 变化比较(表 2):随发病时间延长,生存组 sTREM-1 逐渐降低,7 d 接近正常水平;死亡组 sTREM-1 则逐渐升高,且 3 d、7 d 时明显高于生存组(均 $P<0.01$)。生存组、死亡组组内 sTREM-1 比较差异均有统计学意义($F_1=38.00$, $F_2=16.90$, 均 $P<0.01$)。

2.4 血清 sTREM-1 与 APACHE II 评分、WBC、CRP 相关性分析(图 1):sTREM-1 与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.657$, $P<0.01$),与 WBC 无相关性($r=0.023$, $P>0.05$),与 CRP 有一定相关性($r=0.150$, $P<0.10$)。

2.5 Logistic 回归分析(表 3):以死亡为因变量,以 sTREM-1、APACHE II 评分、WBC、CRP 为自变量进行回归分析显示,sTREM-1、APACHE II 评分为影响预后的死亡危险因素(均 $P<0.01$)。

2.6 血清 sTREM-1 浓度和 APACHE II 评分评估脓毒症患者的 ROC 曲线分析(图 2):用死亡危险因素绘制 ROC 曲线,sTREM-1 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.868,以 sTREM-1 50 ng/L 评价脓毒症

表 1 不同病情程度脓毒症患者 APACHE II 评分、WBC、CRP、PCT 分布比例及 sTREM-1 的变化比较

组别	时间	例数	APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	PCT 分布比例(%)			sTREM-1 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)
							$\leq 0.5 \mu g/L$	$0.5 \sim 10.0 \mu g/L$	$\geq 10.0 \mu g/L$	
普通脓毒症组	1 d	28	17.85 $\pm$ 3.89		13.78 $\pm$ 1.54	134.0 $\pm$ 14.5	14.29	67.85	17.86	48.55 $\pm$ 5.20
	3 d	28	11.28 $\pm$ 5.20		13.54 $\pm$ 1.23	91.7 $\pm$ 13.1	53.57	32.14	14.29	42.85 $\pm$ 8.54
	7 d	28	7.22 $\pm$ 6.45		10.65 $\pm$ 0.94	69.0 $\pm$ 12.5	77.78	22.22	0	34.02 $\pm$ 12.86
严重脓毒症组	1 d	22	24.72 $\pm$ 7.03 ^a		15.81 $\pm$ 1.74	188.0 $\pm$ 16.3 ^b	4.54	31.82	63.64	58.25 $\pm$ 10.59 ^a
	3 d	22	24.45 $\pm$ 9.10 ^a		15.31 $\pm$ 1.39	188.9 $\pm$ 14.7 ^a	4.54	54.55	40.91	65.75 $\pm$ 13.57 ^a
	7 d	22	13.58 $\pm$ 11.02 ^b		13.47 $\pm$ 1.41	138.1 $\pm$ 18.0 ^a	23.08	61.54	15.38	50.18 $\pm$ 21.73 ^b

注, APACHE II 评分, 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分, WBC, 白细胞计数, CRP, C-反应蛋白, PCT, 降钙素原, sTREM-1, 可溶性髓系细胞表达的触发受体-1, 与普通脓毒症组同期比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$

表 2 不同预后脓毒症患者 APACHE II 评分、WBC、CRP、PCT 分布比例及 sTREM-1 的变化比较

组别	时间	例数	APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	PCT 分布比例(%)			sTREM-1 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)
							$\leq 0.5 \mu g/L$	$0.5 \sim 10.0 \mu g/L$	$\geq 10.0 \mu g/L$	
生存组	1 d	34	19.00 $\pm$ 5.83		14.21 $\pm$ 1.41	143.4 $\pm$ 13.5	14.71	52.94	32.35	53.07 $\pm$ 10.47
	3 d	34	11.79 $\pm$ 5.11		14.70 $\pm$ 1.12	121.9 $\pm$ 14.2	47.06	35.29	17.65	45.04 $\pm$ 9.89
	7 d	34	6.15 $\pm$ 2.83		11.19 $\pm$ 0.85	83.8 $\pm$ 11.9	70.59	29.41	0	32.84 $\pm$ 8.42
死亡组	1 d	16	24.88 $\pm$ 5.97 ^a		15.62 $\pm$ 2.05	188.4 $\pm$ 19.6	0	50.00	50.00	52.27 $\pm$ 6.42
	3 d	16	28.31 $\pm$ 7.21 ^b		13.51 $\pm$ 1.64	161.3 $\pm$ 21.7	0	56.25	43.75	69.67 $\pm$ 12.83 ^b
	7 d	16	29.80 $\pm$ 3.70 ^b		13.74 $\pm$ 2.24	140.3 $\pm$ 28.5	33.34	33.33	33.33	75.70 $\pm$ 10.55 ^b

注, APACHE II 评分, 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分, WBC, 白细胞计数, CRP, C-反应蛋白, PCT, 降钙素原, sTREM-1, 可溶性髓系细胞表达的触发受体-1, 与生存组同期比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

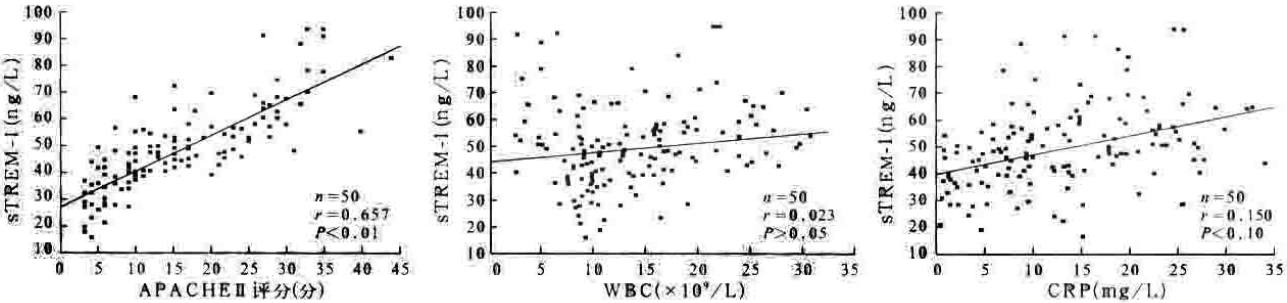


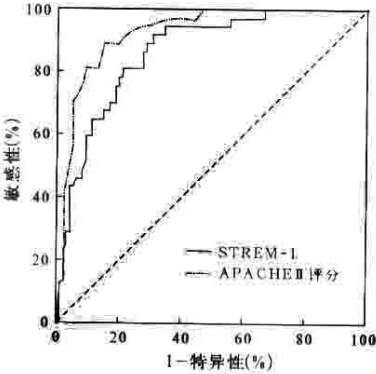
图 1 脓毒症患者血清 sTREM-1 与 APACHE II 评分、WBC、CRP 的相关性

患者预后的敏感性为 81.1%, 特异性为 74.5%; APACHE II 评分的 AUC 为 0.930, 以 APACHE II 评分 20 分评价脓毒症患者预后的敏感性为 83.8%, 特异性为 86.3%。

表 3 影响脓毒症患者预后的 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	χ^2 值	df	P 值	OR 值
sTREM-1	-0.113	0.022	26.889	1	0.000	0.893
APACHE II 评分	-0.260	0.060	18.529	1	0.000	0.771
WBC	-0.004	0.034	0.014	1	0.906	0.996
CRP	-0.010	0.036	0.080	1	0.777	0.990
常数	6.453	1.540	17.562	1	0.000	634.807

注, sTREM-1, 可溶性髓系细胞表达的触发受体-1, APACHE II 评分, 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分, WBC, 白细胞计数, CRP, C-反应蛋白, s_e , 标准误, df , 自由度, OR 值, 相对比值比



注, sTREM-1, 可溶性髓系细胞表达的触发受体-1, APACHE II 评分, 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分

图 2 血清 sTREM-1 浓度和 APACHE II 评分评估脓毒症患者的受试者工作特征曲线

3 讨论

人类 TREM 包括 TREM-1、TREM-2 两个激活受体及一个抑制受体 TLT-1, TREM-1 表达于成熟单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞表面。脓毒症患者血中 TREM-1 高度表达于中性粒细胞表面^[1]。与其他细胞表面受体相似, TREM-1 有一个短的胞内结构域, 当与某些配体如细菌细胞壁多糖结合后, 可协同信号转导分子 DAP12 触发炎症细胞因子分泌^[4]。研究表明, TREM-1 与其配体结合, 在脂多糖、细菌或真菌协同刺激下, 与 Toll 样受体共同作用, 导致促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL-1 β 、IL-6)、粒-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等和趋化因子如 IL-8、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等的持续分泌及髓过氧化物酶 (MPO) 的释放; 同时抑制抗炎因子 IL-10 表达^[5]。TREM-1 在炎症感染中有重要作用, 是脓毒症的关键介质^[4]。本研究显示, 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。

APACHE II 评分系统已广泛用于评价疾病严重程度、判断预后^[6]; 国内多因素回归分析显示, APACHE II 评分为脓毒症预后的独立危险因素, 是临床上判断危重病患者预后的有效指标^[7]。本研究表明, sTREM-1 与 APACHE II 评分呈正相关, 可能为影响脓毒症预后的危险因素, 且 sTREM-1 预测预后具有较好的敏感性及特异性。

外周血 WBC 常用来判断是否存在细菌感染, 由于其水平受诸多因素影响, 因此在反映脓毒症严重程度上有很大局限性。本研究发现, 在脓毒症病程中, WBC 尚不能作为影响预后的死亡危险因素, 并与 sTREM-1 水平无相关性。

临床上可用 CRP 评估脓毒症病情严重程度和治疗效果, 但也存在特异性较差的问题^[8]。本研究显示, sTREM-1 水平对预后的评价要优于 CRP。

PCT 是严重细菌感染的一种特异性标记物^[9]; 血清 PCT 浓度与脓毒症严重程度呈正相关, 且具有良好的敏感性及特异性^[10]; 与传统炎症指标 CRP、WBC 等相比, PCT 体现了优越性, 并对于脓毒症及脓毒性休克的早期诊断有较高价值^[11]。本研究显示, 严重脓毒症组 PCT 普遍高于普通脓毒症组, 说明其对于病情严重程度具有良好的指示。

检测机械通气患者支气管肺泡灌洗液 (BALF) sTREM-1 能有效诊断细菌性和真菌性肺炎^[12-13];

细菌性脑膜炎患者脑脊液中 sTREM-1 水平明显高于病毒性脑膜炎者和对照组, 并与病死率相关^[14]。但 sTREM-1 在指导脓毒症预后上是否优于 PCT 还有待进一步研究。本研究表明, sTREM-1 较 WBC、CRP 更能反映脓毒症病情变化, 对预后更有价值。

参考文献

- [1] Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med*, 2004, 200:1419-1426.
- [2] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992, 101:1644-1655.
- [3] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003, 31:1250-1256.
- [4] 余志辉, 黄红川, 毛璞, 等. 细菌细胞壁人髓系细胞触发受体-1 天然配体的研究. *中国危重病急救医学*, 2010, 22:335-339.
- [5] Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J Immunol*, 2003, 170:3812-3818.
- [6] 肖军, 钟荣, 叶桂山. APACHE II、SAPS II 及 LODS 3 种评分系统在单一重症监护室的应用比较. *中国危重病急救医学*, 2006, 18:743-747.
- [7] 戴新贵, 艾宇航, 刘志勇, 等. 影响脓毒症预后的多因素分析. *中国危重病急救医学*, 2008, 20:49-51.
- [8] Zakynthinos SG, Papanikolaou S, Theodoridis T, et al. Sepsis severity is the major determinant of circulating thrombopoietin levels in septic patients. *Crit Care Med*, 2004, 32:1004-1010.
- [9] 杜斌, 陈德昌, 潘家琦, 等. 降钙素原与白介素-6 的相关性优于传统的炎症指标. *中国危重病急救医学*, 2002, 14:474-477.
- [10] 张莉, 王彦欧, 王东浩. 降钙素原对老年患者脓毒症的诊断价值. *中国危重病急救医学*, 2004, 16:360.
- [11] 邢豫宾, 戴路明, 赵芝焕, 等. 血清降钙素原和常用炎症指标结合 SOFA 评分对脓毒症早期诊断和预后价值的评价. *中国危重病急救医学*, 2008, 20:23-28.
- [12] Allaouchiche B, Boselli E. Soluble TREM-1 and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med*, 2004, 350:1904-1905.
- [13] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165:867-903.
- [14] Determann RM, Weisfelt M, de Gans J, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1, a biomarker for bacterial meningitis. *Intensive Care Med*, 2006, 32:1243-1247.

(收稿日期: 2010-02-10)

(本文编辑: 李银平)

更正: 本刊 2011 年 2 期第 91 页第一作者韩磊的文章《中药复方通腑颗粒及其组分对脓毒症大鼠肠黏膜机械屏障的影响》, 通信作者应为任爱民, 特此更正。

(本刊编辑部)