

血清铁调素 Hepcidin 在成人重症患者脓毒症临床诊断中的价值

邱泽亮 沈侃 舒铭 许东伟 邓星奇 陈德昌

201318 上海健康医学院附属周浦医院重症医学科(邱泽亮、沈侃、舒铭、许东伟、邓星奇);

200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科(陈德昌)

通讯作者:陈德昌, Email: 18918520002@189.cn

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2018.07.007

【摘要】 目的 评价血清铁调素 Hepcidin 对成人重症患者脓毒症的临床诊断价值。方法 采用观察性研究方法,选择 2016 年 3 月至 2017 年 11 月上海健康医学院附属周浦医院重症医学科(ICU)收治的临床疑似或确诊感染的患者。根据脓毒症及脓毒性休克第 3 次国际共识定义(Sepsis-3)诊断标准将患者分为非脓毒症组和脓毒症组,后者再按感染严重程度分为一般脓毒症和脓毒性休克两个亚组。比较非脓毒症组与脓毒症组以及脓毒症两个亚组患者间入 ICU 1 h 内血清 Hepcidin、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)和动脉血乳酸(Lac)水平,记录患者入 ICU 24 h 内急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)和序贯器官衰竭评分(SOFA),随访记录 28 d 病死率。绘制受试者工作特征曲线(ROC),评价 Hepcidin 对脓毒症的诊断价值,并与 PCT、CRP、WBC 进行比较。采用 Logistic 回归模型分析 Hepcidin 与脓毒症的关系。脓症患者 Hepcidin 与各项指标之间的相关性采用 Spearman 相关分析。**结果** 共纳入 183 例患者,其中非脓毒症组 93 例,脓毒症组 90 例;一般脓毒症 48 例,脓毒性休克 42 例。①脓毒症组患者血清 Hepcidin、IL-6、TNF- α 、PCT、Lac 水平和 APACHE II、SOFA 评分均较非脓毒症组明显升高。ROC 曲线分析显示,血清 Hepcidin 和 PCT 诊断脓毒症的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.865 [95% 可信区间(95%CI)=0.807~0.911] 和 0.848 (95%CI=0.788~0.897),二者比较差异无统计学意义($Z=0.443, P=0.657$);Hepcidin 的诊断效能明显优于传统指标 CRP 和 WBC [AUC 分别为 0.530 (95%CI=0.455~0.604) 和 0.527 (95%CI=0.452~0.601)], 差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。当 Hepcidin $>54.00 \mu\text{g/L}$ 时,其诊断脓毒症的敏感度为 95.56%,特异度为 66.67%,阳性预测值为 73.51%,阴性预测值为 93.94%;将 Hepcidin 与 PCT 联合检测进行平行试验,其诊断脓毒症的 AUC 为 0.885,敏感度及阴性预测值分别提高至 98.96% 和 98.36%。Logistic 回归分析显示,在校正了 PCT 后,当 Hepcidin $>54.00 \mu\text{g/L}$ 时仍与脓毒症发病独立相关 [优势比(OR)=1.011, 95%CI=1.008~1.015, $P<0.001$], 说明 Hepcidin 与 PCT 对脓毒症的诊断并非完全重叠。②随着感染严重程度加重,患者血清 Hepcidin、IL-6、TNF- α 、PCT、Lac 水平和 APACHE II、SOFA 评分及 28 d 病死率均呈递增趋势;且脓症患者 Hepcidin 与 IL-6、TNF- α 、PCT、APACHE II 及 SOFA 均呈良好的正相关性(r 值分别为 0.526、0.449、0.591、0.359、0.374, 均 $P<0.01$),但与 Lac 无相关性($r=1.104, P>0.05$)。**结论** 血清 Hepcidin 是诊断脓毒症的有益指标,并可反映其严重程度;Hepcidin 与 PCT 联合检测有助于提高脓毒症的诊断准确度。**临床试验注册** 中国临床试验注册中心, ChiCTR-DDD-16008522。

【关键词】 脓毒症; Hepcidin; 降钙素原; 诊断; 生物学标志物

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研项目(201540420);上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划项目(PWRd2016-08)

Value of Hepcidin as a diagnostic biomarker of sepsis in critically ill adults Qiu Zeliang, Shen Kan, Shu Ming, Xu Dongwei, Deng Xingqi, Chen Dechang

Department of Intensive Care Unit, Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China (Qiu ZL, Shen K, Shu M, Xu DW, Deng XQ); Department of Intensive Care Unit, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (Chen DC)

Corresponding author: Chen Dechang, Email: 18918520002@189.cn

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of Hepcidin as a sepsis biomarker in critically ill adults. **Methods** An observational study was conducted. The patients with suspected or proven infection admitted to intensive care unit (ICU) of Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences from March 2016 to November 2017 were enrolled. According to the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3), the patients were divided into non-sepsis group and sepsis group, and the septic patients were subdivided into general sepsis subgroup and septic shock subgroup according to the severity of disease. The differences in serum Hepcidin, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC), neutrophil granulocytes (NEUT) and lactic acid (Lac) within 1 hour after ICU admission

between non-sepsis and sepsis groups and among the sepsis subgroups were compared. The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) within 24 hours after ICU admission and sequential organ failure score (SOFA) were recorded, and the mortality rate was followed up for 28 days. Receiver operation characteristic curve (ROC) was used to evaluate and compare the diagnostic value of Hecpidin and PCT, CRP, WBC for sepsis. Logistic regression model was used to estimate the association between Hecpidin and sepsis. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between Hecpidin and other parameters of sepsis patients. **Results** A total of 183 patients were enrolled, 93 in the non-sepsis group and 90 in the sepsis group (48 with general sepsis and 42 with septic shock). ① The levels of Hecpidin, IL-6, TNF- α , PCT, Lac in serum, and APACHE II and SOFA scores in the sepsis group were significantly higher than those in the non-sepsis group. ROC analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of Hecpidin and PCT for sepsis diagnosis were 0.865 [95% confidence interval (95%CI) = 0.807–0.911] and 0.848 (95%CI = 0.788–0.897), respectively, without statistical significance ($Z = 0.443$, $P = 0.657$). Furthermore, the AUC of Hecpidin for sepsis diagnosis was significantly higher than that of the conventional biomarkers CRP and WBC [AUC was 0.530 (95%CI = 0.455–0.604) and 0.527 (95%CI = 0.452–0.601), respectively] with statistical significance (both $P < 0.01$). When Hecpidin $> 54.00 \mu\text{g/L}$, its sensitivity for sepsis diagnosis was 95.56%, specificity was 66.67%, positive and negative predictive value was 73.51% and 93.94%, respectively. Parallel test was conducted for combination of Hecpidin and PCT, which showed that the AUC was 0.885, and the sensitivity and negative predictive value was significantly improved to 98.96% and 98.36%, respectively. Logistic regression analysis demonstrated that after adjusted for PCT, Hecpidin $> 54.00 \mu\text{g/L}$ was also associated with sepsis independently, with odds ratio (OR) of 1.011 (95%CI = 1.008–1.015, $P < 0.001$), indicating that Hecpidin and PCT were not completely overlapped in the diagnosis of sepsis. ② With the increase in infection severity, serum Hecpidin, PCT, IL-6, TNF- α , Lac, APACHE II, SOFA score and 28-day mortality all showed an increasing trend in patients. There was a significantly positive correlation between Hecpidin and IL-6, TNF- α , PCT, APACHE II, and SOFA in the sepsis patients (r value was 0.526, 0.449, 0.591, 0.359, and 0.374, respectively, all $P < 0.01$), but no correlation was found between Hecpidin and Lac ($r = 1.104$, $P > 0.05$). **Conclusions** Serum Hecpidin is a useful biomarker for the diagnosis of sepsis, and it is correlated to the severity of the sepsis. The combination of Hecpidin and PCT can improve the accuracy of diagnosis of sepsis. **Clinical trial registration** China Clinical Trial Registration Center, ChiCTR-DDD-16008522.

【Key words】 Sepsis; Hecpidin; Procalcitonin; Diagnosis; Biomarker

Fund program: Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (201540420); Academic Leadership of Health Bureau of Pudong New District in Shanghai (PWRd2016-08)

脓毒症是宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,是重症医学科(ICU)患者的主要死因,病死率高达30%~50%。全球每年有数百万人罹患脓毒症,且发病率仍不断升高,其中1/4甚至更多的患者死亡^[1-2]。国内一项22家综合性ICU调查结果显示,脓毒症的发病率高达37.3%,ICU及院内病死率分别高达28.7%和33.5%^[3]。发热、心动过速和呼吸急促等症状是脓毒症常见临床表现,但缺乏特异性,危重患者更是如此。因此,目前临床上要做到对脓毒症进行快速、准确诊断颇为困难。Hecpidin是迄今已知的机体唯一的铁调节激素,国内学者称之为“铁调素”。研究表明,缺铁性贫血患者血清Hecpidin水平明显低于健康体检者,应用铁剂治疗后,血清Hecpidin水平较治疗前显著升高,表明血清Hecpidin水平可以反映机体缺铁情况^[4]。Hecpidin是维持机体铁稳态的重要调节因子,可以下调血清铁水平^[5]。同时,Hecpidin还是一种具有抗微生物活性的急性期反应蛋白,在感染和炎症中发挥了重要作用^[6-7]。Hecpidin通过剥夺微生物铁的获得及其直接的抗菌作用,从而发挥广泛抑制以及杀灭细菌、真菌和病毒的作用,是人体“天然免

疫”重要的效应分子^[8]。作为脓毒症的辅助检查指标,Hecpidin在成人脓毒症危重患者中的早期诊断价值尚未评估。本研究旨在通过比较Hecpidin与临床常用标志物对脓毒症的诊断效能,探讨其在诊断脓毒症方面的临床价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象的选择:采用观察性研究方法,选择2016年3月至2017年11月上海健康医学院附属周浦医院ICU收治的临床疑似或确诊感染的患者。

1.1.1 入选标准:①年龄 ≥ 18 岁,性别不限;②临床疑似或确诊感染患者,临床疑似感染是指由ICU主治医师明确提示的一种疑似的持续性感染。

1.1.2 排除标准:①重度贫血、1周内接受过红细胞输注或铁剂治疗者;②慢性肾脏或肝脏疾病者;③恶性肿瘤或获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者。

1.1.3 剔除标准:①因经济原因拒绝相关检查或由于其他因素导致资料不全;②入院后12h内死亡或放弃治疗者。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学要求,通过医院伦理委员会批准(审批号:ZPYLL-2016-06),并于中国临床试验注册中心进行了临床试验注册

(注册号: ChiCTR-DDD-16008522)。病例入选前经患者或家属同意,并签署知情同意书。

1.2 分组:按照脓毒症及脓毒性休克第3次国际共识定义(Sepsis-3)标准^[1],将研究对象分为非脓毒症组和脓毒症组;脓症患者根据是否合并脓毒性休克再分为一般脓毒症和脓毒性休克两个亚组。

1.3 资料收集:登记所有纳入患者的性别、年龄、就诊原因及诊断等基本资料。入ICU 24 h内评估急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、序贯器官衰竭评分(SOFA),随访记录28 d病死率。主治医师根据ICU临床规范留取标本送病原微生物检测,并给予抗感染等治疗,不受研究组的影响。由2位副主任医师根据病历资料进行诊断及分类(非脓毒症、脓毒症和脓毒性休克),并达成一致意见,而这2位副主任医师对Hepcidin的检测结果实行盲法。为避免操作偏倚,患者的病历资料对实施Hepcidin检测的实验室人员也设盲。

1.4 标本采集及指标检测:留取患者入ICU 1 h内的外周静脉血4 mL, 1000×g离心5 min后取上清液,获得的血清标本保存于-80℃冰箱备用。血清Hepcidin、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定。检测Hepcidin的成熟形式25-氨基酸作为Hepcidin水平。血清降钙素原(PCT)水平采用上转发光法检测,C-反应蛋白(CRP)水平采用免疫比浊法检测。同时检测外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)及动脉血乳酸(Lac)水平。

1.5 统计学分析:使用SPSS 20.0及MedCalc 18.5软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA检验),两组间比较用t检验;偏态分布计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表

示,两组间比较用Mann-Whitney U检验或Wilcoxon符号秩和检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。绘制受试者工作特征曲线(ROC),根据ROC曲线下面积(AUC)比较Hepcidin、PCT、CRP、WBC及Hepcidin与PCT联合检测对脓毒症的诊断价值,并计算各项指标的最佳截断值、敏感度、特异度、阳性预测值及阴性预测值,以衡量各项指标的诊断效能,AUC间的比较采用DeLong等^[9]提出的方法。采用Logistic回归模型进一步分析Hepcidin和PCT与脓毒症的关系。Hepcidin与各项指标间的相关性采用Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料(表1):共纳入成人危重患者183例,其中男性132例,女性51例;年龄20~96岁,平均(75.0±14.2)岁;其中非脓毒症组93例,脓毒症组90例;一般脓毒症48例,脓毒性休克42例。各组患者性别构成、年龄和感染部位比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明基线资料均衡,有可比性。

表1 非脓毒症与脓毒症两组患者基本资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	感染部位(例)		
		男性	女性		肺部	腹腔器官	泌尿道和皮肤软组织
非脓毒症组	93	69	24	74.9±13.1	63	22	11
脓毒症组	90	63	27	75.1±15.3	60	24	9
一般脓毒症	48	35	13	73.6±17.8	32	10	4
脓毒性休克	42	28	14	76.8±11.7	28	14	5
χ^2/F 值		1.125		0.584		1.470	
P值		0.771		0.559		0.961	

2.2 两组血清Hepcidin、炎症指标水平及病情严重程度比较(表2):脓毒症组患者血清Hepcidin、IL-6、TNF-α、PCT、Lac水平和APACHE II、SOFA评分均显著高于非脓毒症组患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

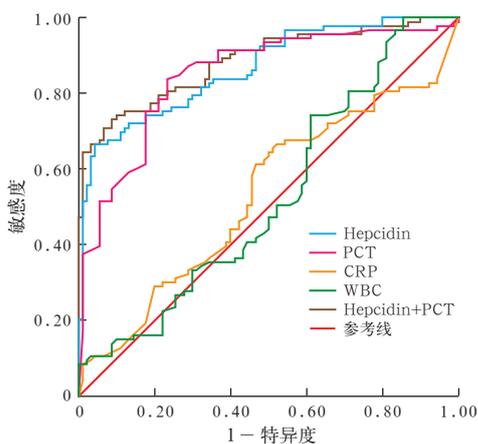
表2 非脓毒症与脓毒症两组患者血清Hepcidin、炎症指标水平及病情严重程度比较[$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数(例)	Hepcidin(μg/L)	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)	PCT(μg/L)	CRP(mg/L)
非脓毒症组	93	54.00(22.00, 147.31)	19.14(13.48, 44.42)	48.00(40.00, 61.00)	0.52(0.16, 1.14)	27.00(11.00, 127.00)
脓毒症组	90	151.12(88.25, 266.67)	99.35(35.85, 189.77)	77.50(58.75, 142.00)	6.84(2.00, 32.00)	54.00(15.00, 123.80)
Z值		5.967	6.894	6.629	8.439	0.712
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.476
组别	例数(例)	WBC($\times 10^9/L$)	NEUT($\times 10^9/L$)	Lac(mmol/L)	APACHE II(分)	SOFA(分)
非脓毒症组	93	10.45(7.34, 14.13)	7.74(4.77, 11.63)	1.01(0.75, 1.46)	19.00(14.50, 22.00)	2.00(1.00, 6.50)
脓毒症组	90	11.21(7.04, 15.99)	8.96(4.88, 13.48)	2.71(1.69, 4.05)	20.00(17.00, 28.00)	14.00(8.00, 16.00)
Z值		0.003	0.509	8.291	2.300	8.861
P值		0.998	0.610	<0.001	0.021	<0.001

注:Hepcidin为铁调素,IL-6为白细胞介素-6,TNF-α为肿瘤坏死因子-α,PCT为降钙素原,CRP为C-反应蛋白,WBC为白细胞计数,NEUT为中性粒细胞计数,Lac为血乳酸,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II,SOFA为序贯器官衰竭评分

2.3 血清 Hepsidin 对脓毒症的早期诊断价值

2.3.1 ROC 曲线分析(图 1; 表 3): 以 PCT、CRP 和 WBC 传统炎症指标为对照, 结果显示, 血清 Hepsidin 诊断脓毒症的 AUC 与 PCT 比较差异无统计学意义 ($Z=0.443, P=0.657$)。当 Hepsidin $>54.00 \mu\text{g/L}$ 时, 其诊断脓毒症的敏感度为 95.56%, 特异度为 66.67%, 诊断能力优于传统指标 CRP、WBC。将 Hepsidin 与 PCT 联合检测进行平行试验, 其诊断脓毒症的 AUC 为 0.885, 敏感度和阴性预测值均明显提高。



注: Hepsidin 为铁调素, PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, WBC 为白细胞计数, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 血清 Hepsidin、PCT、CRP、WBC 及 Hepsidin 联合 PCT 诊断脓毒症的 ROC 曲线

2.3.2 Logistic 回归分析(表 4): 利用 Logistic 回归模型分析 Hepsidin 和 PCT 与脓毒症之间的关系, 结果显示, 无论在校正 PCT 前(单参数)还是校正 PCT 后(多参数)的 Logistic 回归模型中, Hepsidin 与脓毒症发病均独立相关(均 $P < 0.01$)。

表 4 血清 Hepsidin 和 PCT 与脓毒症关系的 Logistic 回归分析

参数	OR 值	95%CI	P 值
校正 PCT 前			
Hepsidin $>54.00 \mu\text{g/L}$	1.012	1.008 ~ 1.015	<0.001
PCT $>1.94 \mu\text{g/L}$	1.042	1.020 ~ 1.065	<0.001
校正 PCT 后			
Hepsidin $>54.00 \mu\text{g/L}$	1.011	1.008 ~ 1.015	<0.001
PCT $>1.94 \mu\text{g/L}$	1.030	1.007 ~ 1.053	0.009

注: Hepsidin 为铁调素, PCT 为降钙素原, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.4 血清 Hepsidin 与脓毒症严重程度的关系(表 5; 图 2): 随着感染严重程度加重, 患者血清 Hepsidin、IL-6、TNF- α 、PCT、Lac 水平和 APACHE II、SOFA 评分以及 28 d 病死率均呈递增趋势, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。脓毒症患者血清 Hepsidin 与 IL-6、TNF- α 、PCT、APACHE II 及 SOFA 评分之间均呈良好的正相关性(均 $P < 0.01$), 但与 Lac 无相关性 ($P > 0.05$)。

表 3 各项指标对脓毒症的诊断价值

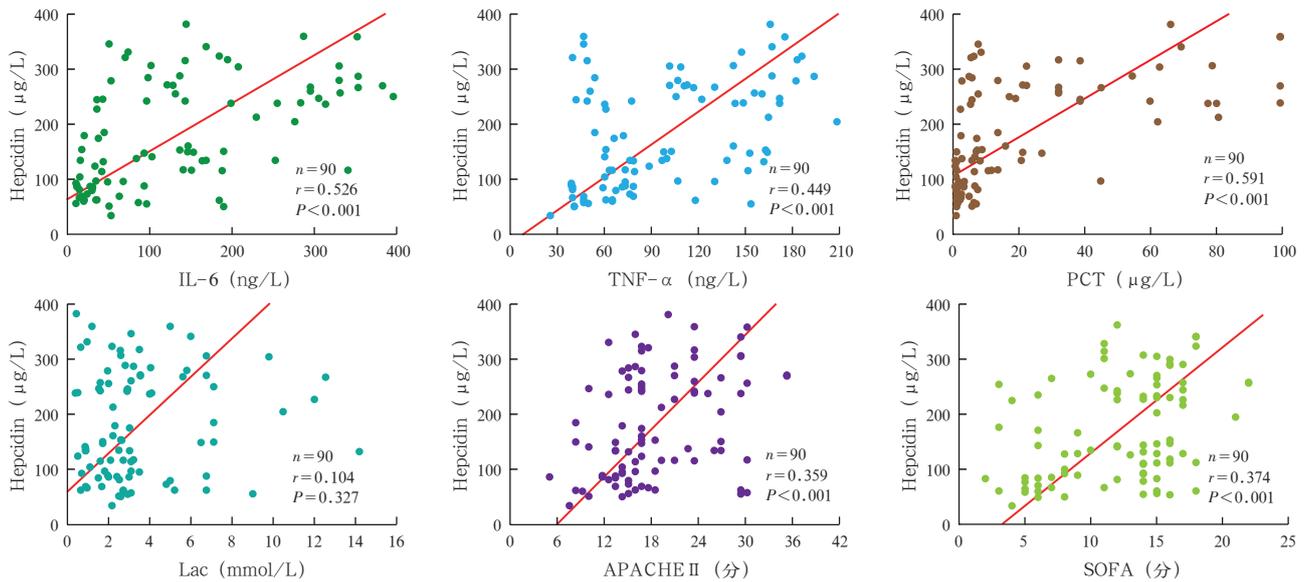
指标	AUC	95%CI	P 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
Hepsidin	0.865	0.807 ~ 0.911	0.026	54.00	95.56	66.67	73.51	93.94
PCT	0.848	0.788 ~ 0.897	0.029	1.94	76.67	83.87	82.14	78.79
CRP	0.530 ^a	0.455 ~ 0.604	0.043	38.00	53.30	61.30	57.14	57.57
Hepsidin+	0.885	0.829 ~ 0.927	0.025		98.96	60.38	70.74	98.36
PCT								
WBC	0.527 ^a	0.452 ~ 0.601	0.043	12.28	43.33	63.44	53.42	53.63

注: Hepsidin 为铁调素, PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, WBC 为白细胞计数, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间, PPV 为阳性预测值, NPV 为阴性预测值; 与 Hepsidin 比较, ^a $P < 0.01$; 空白代表无此项

表 5 不同严重程度感染患者血清 Hepsidin、炎症指标水平、病情严重程度及预后比较

组别	例数 (例)	Hepsidin [$\mu\text{g/L}, M(Q_L, Q_U)$]	IL-6 [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	TNF- α [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	PCT [$\mu\text{g/L}, M(Q_L, Q_U)$]	CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	
非脓毒症组	93	54.00 (22.00, 147.32)	19.14 (13.48, 44.42)	48.00 (40.00, 61.00)	0.52 (0.16, 1.14)	27.00 (11.00, 127.00)	
一般脓毒症组	48	128.07 (81.87, 238.31)	48.14 (27.75, 162.78)	59.00 (42.00, 76.75)	2.60 (0.86, 17.45)	44.00 (12.75, 122.85)	
脓毒性休克组	42	239.50 (127.83, 280.62)	283.78 (131.07, 349.57)	75.50 (60.00, 112.25)	21.05 (4.90, 38.57)	90.30 (15.75, 153.00)	
H 值		40.466	69.063	44.636	71.953	1.492	
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.474	
组别	例数 (例)	WBC [$\times 10^9/\text{L}, M(Q_L, Q_U)$]	NEUT [$\times 10^9/\text{L}, M(Q_L, Q_U)$]	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	APACHE II [分, $M(Q_L, Q_U)$]	SOFA [分, $M(Q_L, Q_U)$]	28 d 病死率 [% (例)]
非脓毒症组	93	10.45 (7.34, 14.13)	7.74 (4.77, 11.63)	1.01 (0.75, 1.46)	19.00 (14.50, 22.00)	2.00 (1.00, 6.50)	13.98 (13)
一般脓毒症组	48	10.85 (7.22, 14.72)	8.96 (5.86, 13.17)	2.04 (0.89, 2.63)	20.00 (16.00, 27.75)	12.00 (6.00, 15.00)	25.00 (12)
脓毒性休克组	42	11.78 (6.03, 15.92)	9.17 (3.66, 15.92)	4.45 (3.08, 6.75)	20.00 (18.00, 29.00)	14.50 (6.00, 16.00)	45.24 (19)
H/ χ^2 值		0.002	0.327	101.796	9.156	73.897	15.514
P 值		0.999	0.849	<0.001	0.010	<0.001	<0.001

注: Hepsidin 为铁调素, IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, WBC 为白细胞计数, NEUT 为中性粒细胞计数, Lac 为血乳酸, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分



注: Heparin 为铁调素, IL-6 为白细胞介素 -6, TNF-α 为肿瘤坏死因子 -α, PCT 为降钙素原, Lac 为血乳酸, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分

图2 脓毒症患者血清 Heparin 与 IL-6、TNF-α、PCT、Lac 及 APACHE II、SOFA 评分的相关性

3 讨论

铁是大多数微生物及其宿主的重要微量元素,哺乳动物宿主对感染的反应是诱导 Heparin 的产生,后者会导致铁的吸收以及血浆和细胞外铁浓度迅速降低^[10]。Heparin 是一种主要由肝脏细胞合成、分泌的调节机体铁代谢的关键激素,主要通过与其受体膜铁转运蛋白(FPN)结合,导致 FPN 内化降解,从而抑制肠道铁的吸收和巨噬细胞内铁的释放,最终降低血清铁的浓度,发挥负性调节作用^[11]。Heparin 还是一种具有广谱杀菌作用的小分子抗菌肽,能有效抑制病原微生物的生长繁殖^[12]。脓毒症时,炎症等刺激诱导肝脏产生 Heparin,除直接发挥杀菌作用外,还可迅速降低血清铁的含量,造成低铁血症或炎症性贫血,有效抑制病原微生物的生长繁殖、拮抗炎症反应以及减轻氧化应激等^[13]。临床研究显示,ICU 脓毒症患者在入院时血清铁、转铁蛋白(Tf)和 Tf 饱和度均显著低于非脓毒症患者,而 Heparin 则明显升高^[14]。因此, Heparin 是机体关键的铁调节激素,与脓毒症和机体的防御反应关系密切,可能在脓毒症的发生发展中发挥重要作用。

2000 年 Krause 等^[15]首先从人体血液中分离得到一种由 25 个氨基酸组成的多肽,并将其命名为肝脏表达的抗菌肽。2001 年 Park 等^[16]从人体尿液中也分离得到该肽,因其由肝脏合成且具有抗菌活性,故将其命名为 Heparin。在盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症诱导的急性肺损伤(ALI)小鼠模型中,抑制 Heparin 的表达不仅能使小鼠的铁负荷增加,还

可加重小鼠细菌感染的严重程度,导致死亡率明显升高;经降铁处理后,铁过载状态得到改善,死亡率也显著降低^[13, 17]。说明 Heparin 可通过调节铁代谢影响宿主脓毒症的发生发展。2011 年荷兰学者 van Eijk 等^[18]研究表明,脓症患者血清 Heparin 水平明显升高,且与脓毒症炎症反应程度呈正相关。本研究结果也显示,脓症患者血清 Heparin 与炎症指标 IL-6、TNF-α 及 PCT 均呈良好的正相关性。研究表明,IL-6 介导的 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路是引起 Heparin 分泌的主要途径^[7],这可能是 Heparin 与炎症指标呈正相关的原因。本研究还显示,随着感染严重程度加重,患者血清 Heparin、IL-6、TNF-α、PCT、Lac 和 APACHE II、SOFA 评分及 28 d 病死率均呈递增趋势,且脓症患者 Heparin 与反映病情严重程度的 APACHE II、SOFA 评分也呈明显正相关,提示 Heparin 可用于反映病情的严重程度及预后。

2013 年美国 Wu 等^[19]研究表明,极低出生体重的晚发型脓毒症患儿血清 Heparin 水平是非脓毒症患儿的 4 倍;血清 Heparin 诊断脓毒症的 AUC 较 CRP 大(0.93 比 0.83),血清 Heparin >92.2 μg/L 时,其诊断脓毒症的准确性达 91%,因此推测, Heparin 可能是诊断极低出生体重患儿晚发型脓毒症很好的生物标志物。次年, Cizmeci 等^[20]比较了 38 例早发型脓毒症新生儿血清和脐带血的 Heparin 水平,发现脐带血 Heparin 水平明显高于血清 Heparin 水平 [μg/L: 2094.0(118.1 ~ 8400.0)比 68.1(39.0 ~ 242.3)],

提示脐带血 Hepsidin 可作为早发型新生儿脓毒症的生物标志物。但是,这两项研究的观察对象仅限于婴幼儿,而非成人,有关 Hepsidin 在 ICU 成人脓毒症患者中的早期诊断价值则尚未见报道。本研究初步探讨了血清 Hepsidin 对 ICU 成人脓毒症的诊断价值,结果显示,尽管血清 Hepsidin 的 AUC 高于 PCT,但差异无统计学意义,提示按目前的样本量,尚不足以说明 Hepsidin 的总体诊断效能优于 PCT,二者对脓毒症的诊断效能相当。但与传统指标 CRP 或 WBC 相比, Hepsidin 对脓毒症的诊断则具有显著优势。PCT 是目前临床上广泛应用的脓毒症生物标志物,对脓毒症的早期诊断及预后评估均有一定临床价值^[21]。在本研究中, PCT 的检测结果并未对临床医师设盲,在某种程度上或许对临床医师的最终诊断造成影响,因此 PCT 的诊断价值也许被高估。即便如此, Hepsidin 的 AUC 仍高于 PCT,可见 Hepsidin 是具有潜在价值的脓毒症诊断标志物。

为进一步分析 Hepsidin 与 PCT 对脓毒症的诊断价值是否完全重叠,在比较 ROC 曲线评价结果后,我们采用 Logistic 回归模型分析了 Hepsidin 是否为脓毒症的独立预测因素。结果表明,无论在校正 PCT 前还是校正后, Hepsidin 均与脓毒症发病独立相关,提示 Hepsidin 与 PCT 对脓毒症的诊断并非完全重叠。说明联合检测 Hepsidin 和 PCT 可提高诊断脓毒症的敏感性,从而有助于临床早期诊断。

综上所述,本研究显示, ICU 脓症患者血清 Hepsidin 水平显著高于非脓症患者,且与炎症指标和病情严重程度呈正相关;血清 Hepsidin 对成人重症患者脓毒症的诊断价值明显优于传统指标 WBC、CRP,是对脓毒症早期诊断具有潜在价值的生物学标志物; Hepsidin 与 PCT 联合检测有助于提高脓毒症的诊断准确度。本研究仅为单中心观察性研究,样本量偏小,且仅测定了患者入院时血清 Hepsidin 水平,未动态观察其演变过程。因此,有关 Hepsidin 对脓毒症的临床意义还需深入研究。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.
- [3] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107181. DOI: 10.1371/journal.pone.0107181.
- [4] 刘金波. 缺铁性贫血患者血小板与血清铁调素的变化及其临床意义 [J]. *实用检验医师杂志*, 2016, 8 (4): 221–223. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.04.010.
- [5] Liu JB. Change and clinical significance of platelet and serum hepcidin in patients with iron deficiency anemia [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2016, 8 (4): 221–223. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.04.010.
- [5] 刘旭, 丁嘉祥, 刘文虎. 铁调素与慢性肾脏病关系的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17 (25): 3025–3027. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.25.030.
- [5] Liu X, Ding JX, Liu WH. Research advances in relationship between hepcidin and chronic kidney disease [J]. *Chin Gen Pract*, 2014, 17 (25): 3025–3027. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.25.030.
- [6] Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, et al. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS [J]. *Blood*, 2005, 106 (5): 1864–1866. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1159.
- [7] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113 (9): 1271–1276. DOI: 10.1172/JCI20945.
- [8] Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis [J]. *Science*, 2012, 338 (6108): 768–772. DOI: 10.1126/science.1224577.
- [9] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach [J]. *Biometrics*, 1988, 44 (3): 837–845.
- [10] 谢凌, 王胜男, 潘速跃. 危重病患者铁代谢的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (8): 765–768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.020.
- [10] Xie L, Wang SN, Pan SY. Research progress of iron metabolism in critical ill patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (8): 765–768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.020.
- [11] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. *Science*, 2004, 306 (5704): 2090–2093. DOI: 10.1126/science.1104742.
- [12] Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, et al. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (40): 37597–37603. DOI: 10.1074/jbc.M205305200.
- [13] Zeng C, Chen Q, Zhang K, et al. Hepatic hepcidin protects against polymicrobial sepsis in mice by regulating host iron status [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122 (2): 374–386. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000466.
- [14] Tacke F, Nuraldeen R, Koch A, et al. Iron parameters determine the prognosis of critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (6): 1049–1058. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001607.
- [15] Krause A, Neitz S, Mägert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity [J]. *FEBS Lett*, 2000, 480 (2–3): 147–150.
- [16] Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (11): 7806–7810. DOI: 10.1074/jbc.M008922200.
- [17] Chen QX, Song SW, Chen QH, et al. Silencing airway epithelial cell-derived hepcidin exacerbates sepsis induced acute lung injury [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (4): 470. DOI: 10.1186/s13054-014-0470-8.
- [18] van Eijk LT, Kroot JJ, Tromp M, et al. Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R9. DOI: 10.1186/cc9408.
- [19] Wu TW, Tabangin M, Kusano R, et al. The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis [J]. *J Pediatr*, 2013, 162 (1): 67–71. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.010.
- [20] Gizmezi MN, Kara S, Kanburoglu MK, et al. Detection of cord blood hepcidin levels as a biomarker for early-onset neonatal sepsis [J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82 (3): 310–312. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.12.017.
- [21] 赵蓉, 董士民. 血清 endocan 和降钙素原对脓毒症早期诊断及预后评估的临床价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (4): 321–326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.007.
- [21] Zhao R, Dong SM. Clinical value of serum endocan and procalcitonin in early diagnosis and prognosis evaluation of sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (4): 321–326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.007.