

血浆人源性激肽释放酶结合蛋白水平对严重脓毒症患者预后评估的意义

宝鸡市人民医院 王宏斌 胡羽进*, 宝鸡 721000

摘要 目的:探讨血浆人源性激肽释放酶结合蛋白(Kal)水平对严重脓毒症患者预后评估的意义。方法:选择严重脓毒症和脓毒性休克患者88例。根据60 d后患者临床结局分为存活组(58例)和死亡组(30例)。比较2组患者在临床特征方面的差异,探讨Kal水平与各临床参数之间相关性及其影响严重脓毒症和脓毒性休克患者预后的因素。结果:2组患者在年龄、急性呼吸窘迫综合征例数、脓毒性休克例数、APACHE II评分、SOFA评分、ICU时间、机械通气时间、Kal水平、CRP水平方面差异显著(均 $P < 0.05$)。Kal水平与年龄、急性呼吸窘迫综合征、有创机械通气、脓毒性休克、APACHE II评分、SOFA评分、ICU时间、机械通气时间、CRP水平呈负相关(均 $P < 0.05$)。APACHE II评分高、SOFA评分高、Kal水平偏低、CRP水平偏高是影响严重脓毒症和脓毒性休克患者预后的危险性因素(均 $P < 0.05$)。其中,入住ICU时血浆Kal水平 $< 4 \mu\text{g/mL}$ 提示患者预后差。结论:入住ICU时血浆Kal水平 $< 4 \mu\text{g/mL}$ 提示严重脓毒症和脓毒性休克患者预后不良,血浆Kal水平可作为严重脓毒症和脓毒性休克患者预后评估的重要指标。

关键词 人源性激肽释放酶结合蛋白; 脓毒症; 脓毒性休克; 预后; 危险因素

中图分类号 R631⁺.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180513

Prognostic value of horizontal change of plasma kallistatin in critically ill patients with severe sepsis and septic shock

WANG Hong-bin, HU Yu-jin*. Shaanxi Baoji People's Hospital, Baoji 721000, China

Abstract Objective: To investigate the significance of plasma human kallikrein binding protein (Kal) level in the prognosis of patients with severe sepsis. Methods: Eighty-eight patients with severe sepsis and septic shock were divided into survival group ($n = 58$) and death group ($n = 30$) according to the clinical outcome after 60 days. The differences in clinical characteristics between the two groups were compared. The correlation between Kal level and clinical parameters was analyzed, and the prognostic factors in patients with severe sepsis and septic shock were investigated. Results: There were significant differences in age, case number of acute respiratory distress syndrome, case number of septic shock, infection, APACHE II score, SOFA score, ICU time, mechanical ventilation time, Kal level and CRP level between two groups ($P < 0.05$ for all). The level of Kal was negatively correlated with age, acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, septic shock, APACHE II score, SOFA score, ICU time, mechanical ventilation time and CRP levels ($P < 0.05$ for all). High APACHE II score, high SOFA score, low level of Kal and high level of CRP were risk factors for prognosis of patients with severe sepsis and septic shock ($P < 0.05$ for all). Among them, the plasma Kal level $< 4 \mu\text{g/mL}$ when ICU admission was not favorable to the prognosis of the patients. Conclusion: The plasma Kal level $< 4 \mu\text{g/mL}$ is not conducive to the prognosis of patients with severe sepsis or septic shock when ICU admission. The plasma Kal level may be an important predictor of prognosis in patients with severe sepsis and septic shock.

Key words Kallistatin; Severe sepsis and septic shock; Prognosis; Risk factors

脓毒症是ICU患者死亡的主要原因^[1,2]。人源性激肽释放酶结合蛋白(Kallistatin, Kal)属于人类丝氨酸蛋白酶抑制剂,参与心肌梗死、肿瘤、炎症、血管生成、高血压、纤维化等多种疾病的发生和发展过程,具有抗血管生成、抗氧化、抗凋亡作用^[3,4]。在慢性心肌梗死和心肌缺血再灌注损伤动物模型中,

Kal也可减轻氧化应激引起的炎症、细胞凋亡及器官损伤。过表达Kal的转基因小鼠耐受内毒素休克的能力大大增强^[5]。在临床研究中,血浆Kal低水平与社区获得性肺炎患者死亡率和疾病严重程度的增加密切相关^[6]。本研究探讨血浆Kal水平变化在严重脓毒症和脓毒性休克患者预后评估中的价值,为临床严重脓毒症和脓毒性休克患者早期诊断及治疗提供循证医学证据。

* 通信作者:胡羽进, E-mail: huyujin4002@163.com

资料与方法

一般资料 选择 2012 年 10 月 ~ 2015 年 12 月宝鸡市人民医院接受治疗的严重脓毒症和脓毒性休克患者 88 例。根据 60 d 后患者临床结局分为存活组和死亡组。其中,存活组 58 例(男 38,女 20),年龄 44 ~ 79 岁,中位年龄 68 岁;死亡组 30 例(男 18,女 12),年龄 40 ~ 82 岁,中位年龄 70 岁。本研究获得我院医学伦理学委员会批准,且所有研究对象均知情同意。

纳入和排除标准 纳入标准:符合 2012 年国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南诊断标准^[7];住院时间 > 1 d;年龄 > 18 岁。排除标准:住院 5 d 内死亡;中枢神经系统以及免疫系统疾病患者;既往存在烟草、酒精或毒品依赖。

研究方法 入院时临床医师详细询问并记录患者性别、年龄、肺炎/肺外感染史、糖尿病史、慢性肾脏病史、慢性呼吸道疾病史、慢性心脏病史、肝硬化史、恶性肿瘤史、急性呼吸窘迫综合征史、败血症和脓毒性休克史,记录患者有无创机械通气、有无抗生素治疗、ICU 时间、住院时间及机械通气时间。患者入院时检测白细胞计数,进行急性生理与慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分。患者入院的第 1、3、5 d 进行 SOFA 评分,检测血浆 Kal、CRP 水平。其中,血浆 Kal 水平测定:抽取患者 5 ~ 10 mL 外周血,离心后取血浆,标本于 -20℃ 保存待测,利用美国 R&D systems 公司生产的人 Kal 试剂盒采用酶联免疫吸

附测定法(ELISA)测定血浆 Kal 水平。生化指标测定:抽取患者清晨空腹静脉血 2 ~ 10 mL,应用深圳雷杜公司 RT7200 全自动血液分析仪和日本奥林巴斯公司 AU2700 型全自动生化分析仪检测各生化指标。以患者入院后 60 d 为研究终点。

统计学处理 利用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。相关性研究采用 Spearman 秩相关性分析。采用非条件 Logistic 回归进行多因素分析。多分类变量以亚变量的形式进入回归模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床特征 2 组患者在年龄、急性呼吸窘迫综合征例数、脓毒性休克例数、APACHE II 评分、SOFA 评分、ICU 时间、机械通气时间、Kal 水平、CRP 水平方面差异显著(均 $P < 0.05$),见表 1。

Kal 水平与各临床参数之间相关性 Kal 水平与年龄、急性呼吸窘迫综合征、有创机械通气、脓毒性休克、APACHE II 评分、SOFA 评分、ICU 时间、机械通气时间、CRP 水平呈负相关(均 $P < 0.05$),见表 2。

影响严重脓毒症和脓毒性休克患者预后的多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,APACHE II 评分高、SOFA 评分高、Kal 水平偏低、CRP 水平偏高是影响严重败血症和脓毒性休克患者预后的危险性因素(均 $P < 0.05$)。其中,入住 ICU 时血浆 Kal 水平 $< 4 \mu\text{g/mL}$ 提示患者预后差,见表 3。

表 1 2 组患者临床特征比较

组别	例	年龄 (岁)	肺炎/肺外感染 (例)	糖尿病 (例)	慢性肾脏病 (例)	慢性呼吸道疾病 (例)	慢性心脏病 (例)
存活组	58	65.3 ± 16.4 *	36	20	12	15	19
死亡组	30	72.4 ± 15.5	16	10	7	9	6

组别	例	肝硬化 (例)	恶性肿瘤 (例)	急性呼吸窘迫 综合征(例)	有创机械 通气(例)	严重脓毒症和 脓毒性休克(例)	抗生素治疗 (例)
存活组	58	11	2	8 *	55	30 *	46
死亡组	30	4	1	11	30	25	24

组别	例	白细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)			ICU 时间 (d)	住院时间 (d)
				第 1 d	第 3 d	第 5 d		
存活组	58	14.26 ± 7.23	23.15 ± 6.24 *	8.26 ± 2.65 *	7.02 ± 2.33 *	5.05 ± 1.54 *	5.05 ± 2.38 *	17.35 ± 6.51
死亡组	30	13.92 ± 6.55	29.68 ± 8.33	11.85 ± 3.52	10.52 ± 3.41	11.06 ± 3.18	10.50 ± 2.84	16.26 ± 6.89

组别	例	机械通气 时间(d)	Kal 水平($\mu\text{g/mL}$)			CRP 水平($\mu\text{g/mL}$)		
			第 1 d	第 3 d	第 5 d	第 1 d	第 3 d	第 5 d
存活组	58	5.12 ± 2.38 *	3.62 ± 1.02 *	4.26 ± 1.13 *	5.44 ± 1.52 *	79.63 ± 21.65 *	60.24 ± 15.64 *	35.62 ± 12.88 *
死亡组	30	10.05 ± 2.65	2.62 ± 0.97	3.61 ± 1.05	3.72 ± 1.05	156.38 ± 33.82	112.52 ± 30.31	87.26 ± 25.66

表 2 Kal 水平与各临床参数之间相关性

临床参数	<i>r</i>	<i>P</i>
性别	0.52	0.37
年龄	-0.24	0.04
肺炎/肺外感染	0.08	0.18
合并症	0.54	0.14
急性呼吸窘迫综合征	-0.58	0.02
有创机械通气	-0.57	<0.01
败血症和脓毒性休克	-0.51	<0.01
抗生素治疗	0.29	0.06
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	0.15	0.14
APACHE II 评分	-0.22	0.01
SOFA 评分	-0.16	0.04
ICU 时间(d)	-0.10	0.02
住院时间(d)	-0.15	0.15
机械通气时间(d)	-0.08	<0.01
CRP 水平(μg/mL)	-0.19	<0.01

表 3 影响严重脓毒症和脓毒性休克患者预后的
多因素 Logistic 回归分析

因素	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
APACHE II 评分	1.189	1.048 ~ 1.345	0.02
SOFA 评分	1.259	1.054 ~ 1.364	0.02
Kal < 4 μg/mL	1.131	1.022 ~ 1.304	<0.01
CRP(μg/mL)	1.356	1.089 ~ 1.568	<0.01

不同血浆 Kal 水平对严重脓毒症和脓毒性休克患者生存率的影响 以血浆 Kal 水平最佳临界点 4.0 μg/mL 为分界点进行生存率分析,结果显示:血浆 Kal 水平 ≥ 4.0 μg/mL 组生存率显著高于 < 4.0 μg/mL 组(*P* < 0.05),见图 1。

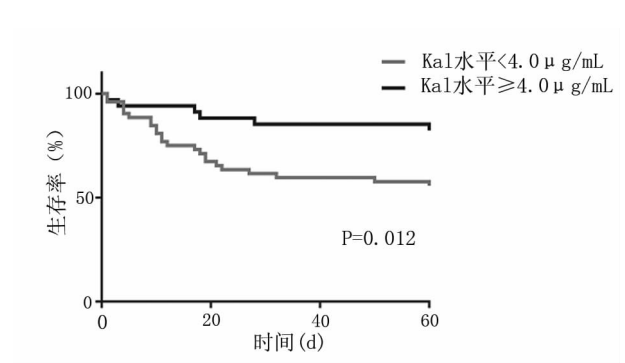


图 1 Kal 水平对严重败血症和脓毒性休克患者生存率的影响

讨 论

Kal 主要在肝脏中表达,在胰腺、肾脏、肺、心脏、大肠、血管中也有分布^[8]。在肝硬化、脓毒症和炎症性肠病患者中 Kal 表达显著下降。大量研究报道,正常人群血浆 Kal 平均水平为 17.2 ~ 22.1 μg/mL^[9,10]。先前有研究指出,重症肺炎患者

中血浆 Kal 水平显著下降^[11]。本研究发现在严重脓毒症和脓毒性休克患者中 Kal 水平显著降低。

胡甜甜等^[12]发现心肌肌钙蛋白 I > 0.08 ng/mL 组的严重脓毒症及脓毒性休克患者的总住院病死率、ICU 病死率显著高于 ≤ 0.08 ng/mL 组,并指出心肌肌钙蛋白 I 可作为预测患者病死率的独立指标。Garciasimon 等^[13]探讨了 1H-NMR 光谱作为标记物对严重脓毒症和脓毒性休克患者预后的影响,发现核磁共振代谢分析可能有助于判断严重脓毒症和脓毒性休克患者预后情况。另一项研究则指出严重脓毒症和脓毒性休克患者红细胞分布宽度与 28 d 患者病死率相关^[14]。本研究中,APACHE II 评分高、SOFA 评分高、Kal 水平偏低、IL-6 水平偏高、CRP 水平偏高是影响严重脓毒症和脓毒性休克患者预后的危险性因素。其中,入住 ICU 时血浆 Kal 水平 < 4 μg/mL 不利于患者预后,血浆 Kal 水平 ≥ 4.0 μg/mL 组生存率显著高于 < 4.0 μg/mL 组。本研究与 Lin 等^[3]的研究结果相同,均表明血浆 Kal 水平可作为严重脓毒症和脓毒性休克患者预后的重要预测指标。

Kal 在脓毒症、肿瘤、高血压、糖尿病视网膜病变等疾病中发挥重要作用,具有抗氧化应激、抗炎及抗血管生成等多种生物学作用。大量研究已经表明 Kal 可作为急性胰腺炎、主动脉瘤、社区获得性肺炎、血管和器官损伤等疾病的新血清生物标志物^[15,16]。严重脓毒症和脓毒性休克患者体内 TNF-α 表达量上调,促进炎症反应,Kal 能够竞争性结合 TNF-α 的受体,阻断 TNF-α 诱导的 NF-κB 及 p38MAPK 的激活,并有效抑制 TNF-α 诱导的 caspase 依赖的细胞凋亡信号通路,进而发挥出抗炎及抗内皮细胞凋亡作用,对严重脓毒症和脓毒性休克患者的器官损伤起保护作用^[17]。此外,Kal 对严重脓毒症和脓毒性休克患者器官保护的另一机制是通过抑制高迁移率组蛋白 B1,抑制 NF-κB 的激活,发挥其作用^[18]。

参 考 文 献

1 Van Vught L A, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, et al. Incidence risk factors and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis[J]. *Jama*,2016,315(14): 1469-1479.

2 Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units[J]. *Intensive Care Med*,2004,30(4):589-596.

3 Lin WC, Chen CW, Chao L, et al. Plasma kallistatin in critically ill

- patients with severe sepsis and septic shock[J]. Plos One,2017,12(5):e0178387.
- 4 刘畅,姚玉宇,马根山,等.人血浆组织激肽释放酶结合蛋白与冠状动脉病变程度相关性研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2016(10):1208-1212.
 - 5 Jiang X,Li H,Qiao H,et al. Combining kallistatin gene therapy and meloxicam to treat hepatocellular carcinoma in mice[J]. Cancer Sci, 2009,100(11):2226-2233.
 - 6 Draikiwicz S. Kallistatin - the score beats the marker[J]. Crit Care, 2013,17(2):429-435.
 - 7 高戈,冯喆,常志刚,等.2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J].中华危重病急救医学,2013,25(8):501-505.
 - 8 Chao J,Schmaier A,Chen LM,et al. Kallistatin a novel human tissue kallikrein inhibitor: levels in body fluids,blood cells,and tissues in health and disease[J]. J Lab Clin Med,1996,127(6):612-620.
 - 9 Cheng Z,Lv Y,Pang S,et al. Kallistatin a new and reliable biomarker for the diagnosis of liver cirrhosis[J]. Acta Pharm Sin B,2015,5(3):194-200.
 - 10 Huang X,Wang X,Xie X,et al. Kallistatin protects against bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation. [J]. Am J Transl Res,2017,9(3):999-1011.
 - 11 Lin W C,Lu S L,Lin C F,et al. Plasma kallistatin levels in patients with severe community-acquired pneumonia[J]. Crit Care,2013,17(1):27-33.
 - 12 胡甜甜,赵光举,洪广亮,等. 心肌肌钙蛋白 I 独立预测严重脓毒症及脓毒性休克患者死亡率的价值研究[J]. 中国急救医学, 2016,36(4):294-298.
 - 13 Garciasimon M,Morales JM,Modestoalapont V, et al. Prognosis biomarkers of severe sepsis and septic shock by 1H NMR urine metabolomics in the intensive care unit [J]. Plos One, 2015, 10 (11): e0140993.
 - 14 Jo YH,Kim K,Lee JH,et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock[J]. Am J Emerg Med, 2013,31(3):545-548.
 - 15 Chao J,Bledsoe G,Chao L. Protective role of kallistatin in vascular and organ injury[J]. Hypertension,2016,68(3):533-541.
 - 16 Li J,Krishna SM,Golledge J. The potential role of kallistatin in the development of abdominal aortic aneurysm[J]. Int J Mol Sci,2016,17(8):1312-1320.
 - 17 Wang T,Shi F,Wang J,et al. Kallistatin suppresses cell proliferation, invasion, and promotes apoptosis in cervical cancer through blocking NF- κ B signaling[J]. Oncol Res,2017,25(5):809-817.
 - 18 Huang KF,Huang XP,Xiao GQ,et al. Kallistatin,a novel anti-angiogenesis agent,inhibits angiogenesis via inhibition of the NF- κ B signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother,2014,68(4):455-461.

(2017-06-20 收稿 2017-11-22 修回)

(上接第 381 页)

对低危的 MF、PV、ET,伴有活动性结核病患者,不一定要用捷格卫治疗。

捷格卫药物不良反应除了瘙痒、皮疹外,主要为血液学方面的:血小板减少(占 69.8%),在高危 MF 患者 PLT 可能严重减少;贫血(占 82.4%),常呈中度贫血,与服用时间有关;中性粒细胞减少(占 16.6%),与剂量相关。约 21.4% 患者因不良事件而停药。此外,Koshiishi^[8] 报 to post-PV MF 伴巨脾患者,捷格卫治疗引起肿瘤溶解综合征的危险,特别是伴巨脾患者。我们体会,捷格卫治疗 MPN 患者,应密切监测其不良反应。开始服用时,剂量要小,且要勤于观察。

参考文献

- 1 William Vainchenker,Emilie Leroy,Laure Gilles,et al. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders [J]. F1000 Research,2018 (F1000 Faculty Rev),82:1-19.
- 2 Hans Michael Kvasnicka,jurgen Thiele,Carlos E, et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis[J]. J Hematol Oncol,2018,11(42):1-10.
- 3 Harrison C,Kiladjian JJ,Al-Ali HK,et al. JAKinhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis[J]. N Eng J Med,2012,366(9):787-798.
- 4 Ikeda K,Ueda K,Sano T,et al. The amelioration of myelofibrosis with thrombocytopenia by a JAK1/2 inhibitor,ruxolitinib,in a post-polycythemia vera myelofibrosis patient with a JAK2 Exon 12 Mutation[J]. Inter Med,2017,56(13):1705-1710.
- 5 Yasuhiro T,Junichi K,Mariko T,et al. Fatal disseminated tuberculosis during treatment with ruxolitinib plus prednisolone in a patient with primary myelofibrosis: A case report and review of the literature[J]. Intern Med Advance Publication, DOI: 10. 2169/internalmedicine. 9165-17
- 6 Schönberg K,Rudolph J,Vonnahme M,et al. JAK inhibition impairs NK cell function in myeloproliferative neoplasia [J]. Cancer Res, 2015,75(11):2187-2199.
- 7 Polvere Ili N,Breccia M,Benevolog G,et al. Risk factors for infections in myelofibrosis: role of disease status and treatment[J]. A multicenter study of 507 patients. Am J Hematol,2017,92:37-41.
- 8 Koshiishi M,Sueki Y,Kawashima I,et al. Tumor lysis syndrome after the administration of ruxolitinib in a patient with post-polycythemia vera myelofibrosis[J]. Intern Med,2017,56(17):2335-2338.

(2018-01-13 收稿 2018-06-10 修回)