

血清透明质酸和多配体聚糖水平预测脓毒症患者预后的分析

西安交通大学第一附属医院 陈利红* 张蕾 郭利涛 刘昱 李娜, 西安 710061

摘要 目的:分析透明质酸和多配体蛋白聚糖对脓毒症预后的评估价值。方法:选取 120 名脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克患者,和 30 名健康志愿者。在 ICU 入院的 1、3、5、7 d 测量血清透明质酸和多配体蛋白聚糖水平。计算急性生理与慢性健康状况评分(APACHE II)和序贯器官衰竭评分(SOFA)。结果:3 组脓毒症患者的年龄和性别差异无明显统计学意义。APACHE II 评分 3 组之间均有显著性差异(均 $P < 0.01$)。3 组患者的病死率有显著性差异(均 $P < 0.01$),脓毒性休克患者的病死率 37.6%,在 90 d 的观察期有 38 名患者死亡。3 组脓毒症患者的透明质酸和多配体蛋白聚糖水平均显著高于对照组($P < 0.01$)。在所有时间点,与脓症患者组相比,严重脓毒症和脓毒性休克患者的 2 种标志物水平都较高。存活组患者和非存活组的透明质酸和多配体蛋白聚糖均有显著差异($P < 0.01$)。在存活组中,透明质酸和多配体蛋白聚糖的中值水平在随访期显著降低($P < 0.01$)。ROC 分别用透明质酸和多配体蛋白聚糖的截断值 438 ng/mL 和 878 ng/mL 来预测死亡率。透明质酸的特异性和阴性预测值分别为 91% 和 91%;多配体蛋白聚糖的特异性和阴性预测值分别为 92% 和 83%。2 个标志物与 APACHE II 评分和 SOFA 评分均显著相关。结论:透明质酸和多配体聚糖是预测脓毒症预后的重要标志物。

关键词 脓毒症;透明质酸;多配体蛋白聚糖;预后

中图分类号 R 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20180517

Predictive value of serum hyaluronan and syndecan levels for prognosis of sepsis patients CHENG Li-hong*, ZHANG Lei, GUO Li-tao, LIU Yu, Li Na. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710061, China

Abstract Objective: To analyze the predictive value of hyaluronan and syndecan in evaluating the prognosis of sepsis patients. Methods: 120 patients with sepsis, severe sepsis and septic shock, and 30 healthy volunteers were included. Serum concentrations of hyaluronan and syndecan were measured at 1st, 3rd, 5th, and 7th day of ICU admission. The scores of acute physiology and chronic health evaluation scoring system (APACHE II), and sequential organ failure assessment (SOFA) were calculated. Results: There were no significant differences in age and gender among the three groups of sepsis. There were significant differences in APACHE II scores ($P < 0.01$) and mortality ($P < 0.01$) among the three groups of sepsis. The mortality rate in septic shock group was 37.6%, and 38 patients died during 90-day observation period. Hyaluronan and syndecan levels were significantly higher in all categories of sepsis than those in the control group ($P < 0.01$). Hyaluronan and syndecan levels were always increased in severe sepsis and septic shock groups as compared with sepsis group. Hyaluronan and syndecan levels showed significant differences ($P < 0.01$) between survivors and non-survivors. However, median levels of hyaluronan and syndecan decreased significantly ($P < 0.01$) during the follow-up period in the survivor group. ROC was used to predict the mortality with cut-off values of 438 ng/mL and 878 ng/mL for hyaluronan and syndecan, respectively. The specific and negative predictive values of hyaluronan were 91% and 91%, respectively; and the specific and negative predictive values of syndecan were 92% and 83%, respectively. Two markers were significantly associated with APACHE II and SOFA scores. Conclusions: Hyaluronan and syndecan are important biological markers for predicting the prognosis of sepsis.

Key words Sepsis; Hyaluronan; Syndecan; Prognosis

脓毒症是住院重症患者中最严重的疾病之一,病死率较高^[1]。已有研究表明重要器官中血管内皮的破坏通常会引发器官衰竭^[2],透明质酸(糖胺

聚糖)和多配体蛋白聚糖(蛋白聚糖)在维持内皮细胞的完整性中发挥重要作用^[3]。脓毒症的病原体表现为蛋白酶,破坏了一种能保护内皮表面免受直接伤害的糖蛋白的网状结构^[4]。本研究分析透明质酸和多配体蛋白聚糖水平对脓毒症预后的评估价值。

* 通信作者:陈利红, E-mail: clh1225@163.com

资料与方法

一般资料 对照组 30 名健康体检者和 120 名脓毒症患者选自 2014 年 1 月~2016 年 11 月西安交通大学第一附属医院。入选标准: ≥ 18 岁, 根据 2012 年发布的“严重脓毒症和脓毒性休克管理治疗指南”标准, 诊断为脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克。排除标准: 妊娠期妇女、长期使用激素、免疫功能低下和恶性肿瘤患者, 以及不能完成 90 d 随访的患者。研究方案由医院伦理委员会批准, 获得所有患者或其亲属书面知情同意书。入组患者随访 90 d, 分为存活组和非存活组。

方法 收集患者病历资料, 包括年龄、性别和生理分数等。在患者住院的第 1、3、5、7 d 的同一时间点采集血液样本; 急性生理与慢性健康状况评分^[5] (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) 从入 ICU 当日 24 h 内的参数最差值计算, 器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 也按当日最差值计算。健康体检者在健康体检时抽血样本。所有研究对象都检测血清透明质酸和多配体聚糖水平。血清透明质酸检测采用放射免疫法, 试剂盒由北京北方生物技术研究提供, 严格按操作说明书进行。多配体聚糖检测采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法, 试剂盒由上海信裕生物科技有限公司提供, 严格按照操作说明书进行。

统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件。正态分布数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 非正态分布数据以中位数 (四分位数) 表示, t 检验分析 2 组数据的差异性, 利用方差分析对多组数据间的差异性进行分析以及

用 SNK 检验进行两两比较, Youden 指数用来计算最佳截止点。在最佳截止点, 计算敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和似然比。根据 ROC 曲线产生生存曲线, 预测存活的时间点。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床和人口学特征 3 组脓毒症患者的年龄和性别没有显著性差异。3 组患者 APACHE II 评分和病死率有显著差异 (均 $P < 0.01$)。3 组患者在第 1 天的 SOFA 评分有显著差异 ($P < 0.01$), 见表 1。

透明质酸和多配体蛋白聚糖水平 与对照组比较, 3 组脓毒症患者的透明质酸和多配体聚糖水平均较高 (均 $P < 0.01$)。且严重脓毒症患者和脓毒症休克患者较脓毒症患者更高。

第 5 d, 脓毒症患者的透明质酸和多配体聚糖水平显著低于严重脓毒症患者 ($P < 0.05$; $P < 0.01$), 见表 2、3。在第 7 d, 脓毒症患者和严重脓毒症患者之间的这种差异不显著 ($P > 0.05$)。在所有时间点, 脓毒性休克患者的透明质酸和多配体聚糖水平显著高于脓毒症患者, 在第 1、3 d 和第 5 d 透明质酸水平均有显著差异 ($P < 0.01$); 而多配体聚糖水平在所有时间点均有显著差异 (均 $P < 0.05$)。

第 1 d 和第 5 d 脓毒症休克患者的透明质酸水平均高于严重脓毒症患者 ($P < 0.05$), 在第 1、3、5、7 d 多配体聚糖水平均显著高于严重脓毒症患者 ($P < 0.001$); 第 7 d 透明质酸水平有所升高, 但差异不显著 ($P > 0.05$), 见表 2、3。

表 1 受试者临床和人口学特征

组别	例	性别 (例)		年龄均值 (岁, 四分位距)	病死率* [例 (%)]	APACHE II 均值* (分, IQR)	SOFA (day 1) 均值* (分, IQR)
		男	女				
脓毒症组	15	8	7	62 (39 ~ 67)	1 (6.66)	10 (8 ~ 12)	6 (4 ~ 8)
严重脓毒症组	30	18	12	63 (48 ~ 63)	4 (13.3)	20 (14 ~ 24)	8 (5 ~ 11)
脓毒症休克组	75	49	26	62 (54 ~ 68)	28 (37.6)	25 (20 ~ 30)	12 (10 ~ 14)
对照组	30	18	12	64 (43 ~ 66)	-	-	-

注: 3 组脓毒症患者间比较, * $P < 0.01$

表 2 4 组透明质酸水平的比较

(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	第 1d	第 3d	第 5d	第 7d
对照组	50	33.1 $\pm$ 7.8			
脓毒症组	15	63.2 $\pm$ 11.3 [#]	97.0 $\pm$ 9.6	76.2 $\pm$ 12.6	64.2 $\pm$ 8.7
严重脓毒症组	30	324.1 $\pm$ 56.3 ^{*#}	282.3 $\pm$ 38.9 [*]	225.0 $\pm$ 29.9 [*]	127.4 $\pm$ 18.5
脓毒症休克组	75	423.0 $\pm$ 67.4 ^{*#Δ}	342.0 $\pm$ 59.7 ^{*Δ}	235.0 $\pm$ 34.2 [*]	130.0 $\pm$ 19.3

注: 与对照组比较, [#] $P < 0.05$; 与脓毒症组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与严重脓毒症组比较, ^Δ $P < 0.05$

存活组和死亡组的透明质酸和多配体聚糖水平的比较 患者在 30 d 基线水平的基础上被分为存活组和非存活组,在入选的120例患者中,38例死

亡,82 例存活。死亡组在第 3、5、7 d 透明质酸水平高于生存组($P < 0.001$),在第 1、3、5、7 d 多配体聚糖水平高于生存组(均 $P < 0.05$),见表 4、5。

表 3 4 组多配体蛋白聚糖水平的比较

(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	第 1 d	第 3 d	第 5 d	第 7 d
对照组	30	28.2 ± 4.5			
脓毒症组	15	85.8 ± 7.8 [#]	100.7 ± 8.2	109.8 ± 8.2	96.4 ± 7.3
严重脓毒症组	30	342.1 ± 68.2 ^{#*}	342.2 ± 66.4 [*]	150.7 ± 12.2 [*]	150.7 ± 11.9 [*]
脓毒症休克组	75	653.5 ± 122.1 ^{#**Δ}	654.2 ± 123.4 ^{*Δ}	460.2 ± 109.4 ^{*Δ}	279.9 ± 78.4 ^{*Δ}

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与脓毒症组比较,^{*} $P < 0.05$;与严重脓毒症组比较,^Δ $P < 0.05$

表 4 存活组和死亡组透明质酸水平的比较

(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	第 1 d	第 3 d	第 5 d	第 7 d
存活组	82	312.6 ± 45.2	256.4 ± 37.2	143.8 ± 27.5	109.2 ± 14.9
死亡组	38	346.8 ± 55.3	432.6 ± 51.2 [*]	428.62 ± 49.7 [*]	516.4 ± 63.4 [*]

注:与存活组比较,^{*} $P < 0.01$

表 5 存活组和死亡组多配体聚糖水平的比较

(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	第 1 d	第 3 d	第 5 d	第 7 d
存活组	82	412.3 ± 66.9	343.2 ± 58.3	248.4 ± 45.1	144.9 ± 32.5
死亡组	38	782.3 ± 122.6 [*]	984.2 ± 143.7 [*]	968.9 ± 135.8 [*]	511.0 ± 79.5 [*]

注:与存活组比较,^{*} $P < 0.05$

存活组和死亡组透明质酸和多配体聚糖水平趋势 在第 1 d 到第 7 d 的后续观察中,存活组患者的透明质酸和多配体聚糖水平与第 1 d 相比有降低的趋势($P < 0.001$)。在 82 例幸存者中,73 例(89%)的透明质酸水平降低,70 例(85.4%)的多配体聚糖水平降低。当对 38 例死亡组患者的数据进行分析时,有 15 例(39.5%)的透明质酸水平升高,22 例(57.9%)的多配体聚糖水平升高。

ROC 曲线分析 在最佳截止点,计算敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比和阴性似然比。透明质酸在第 7 d 显示出曲线下的最高面积(AUC:0.838, CI:0.729-0.947),见图 1;在 438 ng/mL 的截止值处具有最高的特异性、阴性预测值和阳性似然比分别为 91%、91% 和 6.18。多配体聚糖在第 5 d 显示出曲线下的最高面积(AUC:0.775, CI:0.65 ~ 0.90),见图 1;在 878 ng/mL 截止值处,敏感性 51%、特异性 92%、阴性预测值 83%、阳性似然比 8.07。

与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性分析

透明质酸和多配体聚糖水平与 APACHE II、SOFA 评分均呈正相关性。透明质酸与 APACHE II 评分的相关系数 r 为 0.379($P < 0.001$),多配体聚糖与其相关系数 r 为 0.286($P < 0.001$)。

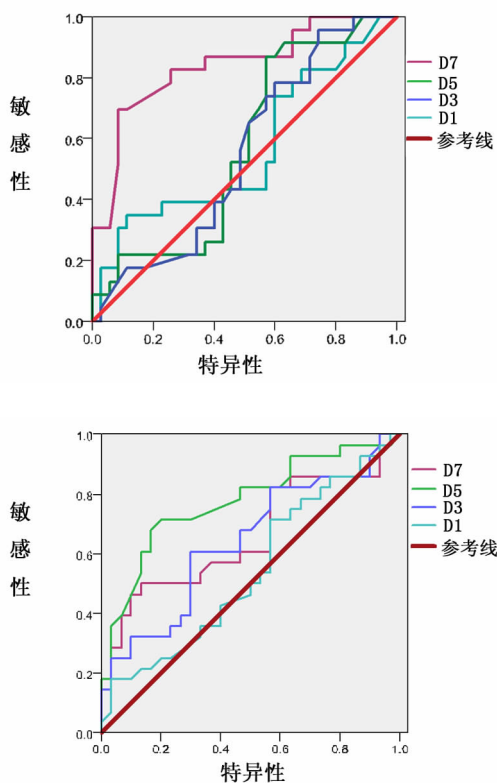


图 1 透明质酸和多配体聚糖预测病死率的 ROC 曲线

讨论

脓毒症是创伤、烧伤、休克、感染等临床急危重

症患者的严重并发症之一,也是诱发脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的重要原因^[6]。加强脓毒症的早期诊断及危险分层,已经成为降低患者病死率和提高治疗成功率的一个关键措施,受到广大学者的广泛关注和重视^[7,8]。透明质酸和多配体聚糖不仅是细菌感染的早期诊断指标,也是严重炎症状态时的早期标志物,同时还是诊断脓毒症的生物学指标之一,与其它临床传统指标相比,具有较高的特异性和敏感性^[9,10]。

本研究发现,与健康志愿者相比,透明质酸和多配体聚糖水平在所有脓毒症患者中都较对照组升高;而且严重脓毒症和脓毒性休克患者透明质酸和多配体聚糖的血清水平都显著高于脓毒症患者,这也证实了赫尔姆斯等的发现^[11]。此外,3 组患者间透明质酸和多配体聚糖水平在第 1、3、5 天均具有显著差异。这些可用于在入院时和疾病早期阶段对患者进行分类和评估,以便尽早制定特定治疗方式。

本文中死亡组患者透明质酸的血清水平和多配体聚糖水平显著高于存活组。本研究利用 ROC 分析了所有 4 个时间点(第 1、3、5、7 d)透明质酸和多配体聚糖水平,透明质酸在第 7 d,多配体聚糖在第 5 d 达到最大特异性和阴性预测值,可以最好地预测存活率,但在所有时间点(除了透明质酸的第 1 d)透明质酸和多配体聚糖水平预测存活率是高度显著的($P < 0.01$),并可用于调节管理。研究发现 APACHE II 评分、SOFA 评分可以用来预测 ICU 患者的死亡率和评估器官衰竭的严重性^[12]。本研究发现 APACHE II 评分、SOFA 评分与透明质酸和多配体聚糖水平之间有显著的正相关。Yagmur 等^[13-15]对危重患者的研究和尼森对脓毒症患者入院第 1 天的研究也得出相似的结果。可以认为透明质酸和多配体聚糖水平在脓毒症患者的起始、严重性和进展中起重要作用,并且可以作为预后标志物。

参考文献

1 Kaukonen K M, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe

- sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012 [J]. *Jama*, 2014, 311 (13): 1308-1316.
- 2 Coletta C, Módos K, Oláh G, et al. Endothelial dysfunction is a potential contributor to multiple organ failure and mortality in aged mice subjected to septic shock: preclinical studies in a murine model of cecal ligation and puncture, *Crit. Care* 18 (2014) 511-513.
- 3 Vincent JL, Nelson DR, Williams MD. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? [J]. *Critical care medicine*, 2011, 39 (5): 1050-1055.
- 4 Coletta C, Módos K, Oláh G, et al. Endothelial dysfunction is a potential contributor to multiple organ failure and mortality in aged mice subjected to septic shock: preclinical studies in a murine model of cecal ligation and puncture [J]. *Critical Care*, 2014, 18 (5): 511.
- 5 刘波, 单南冰. ICU 危重患者 APACHE II 评分变化率和临床预后的关系 [J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23 (2): 142-144.
- 6 葛勤敏, 边帆, 潘曙明. 脓毒症急性肾损伤研究进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22 (6): 460-463.
- 7 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014) [J]. *全科医学临床与教育*, 2015, 54 (4): 365-367.
- 8 贺能英, 严启滔, 郭振辉. 脓毒症的免疫反应与炎症 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015 (6): 435-438.
- 9 刘慧琳, 刘桂花等. 降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24 (5): 298-301.
- 10 彭春红, 李云, 张湘燕, 等. MEDS 评分结合血清降钙素原对脓毒症早期诊断和预后价值的评价 [J]. *贵州医药*, 2014, 38 (6): 487-490.
- 11 Boissiere-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, et al. Endothelial dysfunction in sepsis [J]. *Current vascular pharmacology*, 2013, 11 (2): 150-160.
- 12 Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy [J]. *British journal of anaesthesia*, 2012; aer515.
- 13 Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases [J]. *Annals of biomedical engineering*, 2012, 40 (4): 840-848.
- 14 Sallissalmi M, Tenhunen J, Yang R, et al. Vascular adhesion protein - 1 and syndecan - 1 in septic shock [J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2012, 56 (3): 316-322.
- 15 Yagmur E, Koch A, Haumann M, et al. Hyaluronan serum concentrations are elevated in critically ill patients and associated with disease severity [J]. *Clinical biochemistry*, 2012, 45 (1): 82-87.

(2016-12-28 收稿 2018-08-31 修回)