

脓毒症患者血清二肽基肽酶 4 水平升高 对预后预测价值

郑淋 秦维 莫静雯

琼海市人民医院检验科,海南琼海 571400

摘要 目的:探讨血清二肽基肽酶 4(DPP4)水平与脓毒症患者应激性高血糖及预后的相关性。方法:选择无糖尿病史的脓毒症患者 97 例为脓毒症组,另选同期健康体检人员 97 例作为对照组。根据 28 d 预后情况,将脓毒症患者分为存活组 59 例、死亡组 38 例;根据血糖水平,分为应激性高血糖组 53 例、正常血糖组 44 例。收集所有受试者性别、年龄及脓毒症患者血清炎症因子水平、急性生理学与慢性健康状况(APACHE II)评分等资料,采用酶联免疫吸附法检测血清 DPP4 水平。采用 logistic 回归方程分析影响脓毒症患者预后的因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 DPP4、PCT 对脓毒症患者死亡的预测价值,用 Pearson 法分析血清 DPP4 与脓毒症患者血糖相关性。结果:脓毒症组血清 DPP4 水平较对照组升高($t=13.693, P<0.001$);应激性高血糖组患者血清 DPP4 水平高于正常血糖组($t=7.101, P<0.001$);相关性分析显示,脓毒症患者血清 DPP4 水平与血糖水平呈正相关($r=0.568, P<0.001$);死亡组患者血清空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 反应蛋白(CRP)、白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、DPP4 水平、APACHE II 评分显著高于存活组(P 均 <0.05);logistic 多因素分析结果显示 APACHE II 评分、FBG、DPP4 是影响脓毒症患者死亡的独立因素(P 均 <0.05);DPP4 联合 FBG 预测脓毒症患者死亡的灵敏度为 94.74%,特异性为 89.83%,曲线下面积为 0.938,高于单一指标。结论:脓毒症患者血清中 DPP4 水平升高与应激性高血糖有关,且对死亡有预测价值。

关键词 二肽基肽酶 4; 脓毒症; 应激性高血糖; 血清; 预后

中图分类号 R515.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240411

应激性高血糖是由于各种应激因素和炎症因子参加反应,导致糖代谢异常所致血糖升高,与患者不良预后有关^[1]。二肽基肽酶 4(dipeptidyl-peptidase 4, DPP4)是一种丝氨酸蛋白酶,参与糖脂代谢,与机体炎症反应、氧化应激、免疫激活等有关,参与糖尿病、肥胖、炎症性疾病等多种疾病发生发展^[2,3]。本研究探讨血清 DPP4 表达水平与脓毒症患者应激性高血糖的关系,及对预后的预测价值。

资料与方法

1. 一般资料:选择 2018 年 3 月-2021 年 2 月琼海市人民医院收治的无糖尿病史的脓毒症患者 97 例(男 51,女 46),年龄 55~85 岁,平均(74.6 ± 8.3)岁。其中肺部感染 37 例,腹腔感染 18 例,泌尿感染 15 例,血液感染 11 例,软组织感染 4 例,12 例患者合并存在其它部位的感染。根据 28 d 预后情况,分为存活组 59 例和死亡组 38 例。根据血糖水平将患者又分为应激性高血糖(空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或者连续 2 次随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L)组 53 例和正常血糖组 44 例。另选取同期健康体检

者 97 例为对照组,其中男 57 例,女 43 例,年龄 52~84 岁,平均(73.8 ± 7.6)岁。对照组与脓毒症组年龄、性别比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

纳入标准:①符合脓毒症判断标准^[4];②随访至 28 d。排除标准:①合并其他糖代谢异常;②近期服用糖皮质激素或使用免疫抑制剂;③合并自身免疫性疾病或心、肝、肾功能不全。本研究经琼海市人民医院伦理委员会批准(批号:2018-02220011)。

2. 血清 DPP4 检测:患者入院第一天采集静脉血 5 mL,对照组体检时抽取空腹血 5 mL,室温静置后,离心力 1007 g,离心 10 min,收集血清,置于 -70°C 保存备用。采用酶联免疫吸附法检测所有受试者血清 DPP4 水平,操作步骤严格按照相应试剂盒说明书进行,试剂盒批内变异系数小于 10%。人 DPP4 酶联免疫吸附法测定试剂盒购自美国 Elab-science 公司,Varioskans LUX 多功能酶标仪购自美国 Thermo 公司。

3. 其他资料收集:收集所有受试者性别、年龄及脓毒症患者感染部位, Sysmex XN9000 全自动血液分析仪检测全血白细胞(WBC)计数、血小板计数

(PLT),全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c),ELISA 法检测血清白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,免疫比浊法检测血清 C 反应蛋白(CRP)、肌酐酶法检测血清肌酐(sCr)水平、空腹血糖(FBG),仪器为贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪,并记录 APACHE II 评分等资料。

4. 统计学分析:利用 SPSS 22.0 统计学软件。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验,计数资料采用百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 logistic 回归分析脓毒症患者预后影响因素,Pearson 法分析血清 DPP4 与血糖相关性,以受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 DPP4、FBG 水平对脓毒症患者预后的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血清 DPP4 水平:脓毒症组血清 DPP4 水平较对照组高[(8.76 ± 3.52)mg/L vs (3.62 ± 1.13)mg/L, $t = 13.693$, $P < 0.001$]。
2. 血清 DPP4 水平与血糖的关系:应激性高血

糖组血清 DPP4 水平高于正常血糖组[(11.31 ± 4.25)mg/L vs (6.54 ± 2.21)mg/L, $t = 7.101$, $P < 0.001$]。相关性分析显示,脓毒症患者血清 DPP4 水平与血糖水平呈正相关性($r = 0.568$, $P < 0.001$)。

3. 存活组与死亡组临床指标比较:死亡组患者血清 FBG、HbA1c、CRP、IL-6、TNF- α 、DPP4 水平和 APACHE II 评分高于存活组(P 均 < 0.05),见表 1。

4. 脓毒症患者死亡的影响因素分析:以 28 d 内是否死亡为因变量,logistic 单因素分析显示,脓毒症患者死亡的危险因素为 APACHE II 评分、FBG、DPP4,多因素分析显示 APACHE II 评分、FBG、DPP4 是脓毒症患者死亡的独立影响因素(P 均 < 0.05),见表 2。

5. 血清 DPP4、FBG 对脓毒症患者预后的评估价值:二者联合预测的灵敏度、特异性和曲线下面积(AUC)均高于单一指标,见表 3、图 1。

讨 论

脓毒症发生后,免疫反应引起大量炎性介质释放导致全身炎性反应,DPP4 是一种新的炎性因子,

表 1 存活组与死亡组临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	存活组	死亡组	统计值	P 值
年龄(岁)	73.59 ± 7.64	75.43 ± 8.21	1.124	0.264
WBC($\times 10^9/L$)	13.62 ± 4.38	15.06 ± 4.89	1.510	0.134
PLT($\times 10^9/L$)	152.88 ± 51.54	163.25 ± 62.21	0.891	0.375
FBG(mmol/L)	8.56 ± 1.36	9.76 ± 2.21	3.314	0.001
HbA1c(%)	7.15 ± 2.31	10.43 ± 3.05	6.012	< 0.001
CRP(mg/L)	108.78 ± 25.34	121.32 ± 25.61	2.369	0.020
IL-6(ng/L)	12.64 ± 3.67	35.42 ± 9.81	16.200	< 0.001
TNF- α (ng/L)	16.21 ± 3.65	24.53 ± 6.78	7.839	< 0.001
DPP4(mg/L)	6.31 ± 1.76	12.28 ± 4.47	9.228	< 0.001
APACHE II 评(分)	24.31 ± 5.43	29.62 ± 6.35	4.397	< 0.001

表 2 影响脓毒症患者死亡的多因素 logistic 回归分析

影响因素	β 值	SE 值	Wald ² 值	OR 值	95% CI	P 值
APACHE II 评分	0.884	0.305	8.404	2.421	1.461 ~ 4.012	0.004
FBG	0.876	0.335	6.836	2.401	1.356 ~ 4.251	0.009
DPP4	0.899	0.303	8.794	2.456	1.201 ~ 5.022	0.003

表 3 血清 DPP4、FBG 对脓毒症患者预后的评估价值

项目	截断值	灵敏度(%)	特异性(%)	AUC 值	95% CI	P 值
DPP4	11.58 mg/L	86.84	84.75	0.889	0.809 ~ 0.944	< 0.001
FBG	9.0 mmol/L	81.58	74.58	0.788	0.693 ~ 0.865	< 0.001
二者联合	-	94.74	89.83	0.939	0.872 ~ 0.978	< 0.001

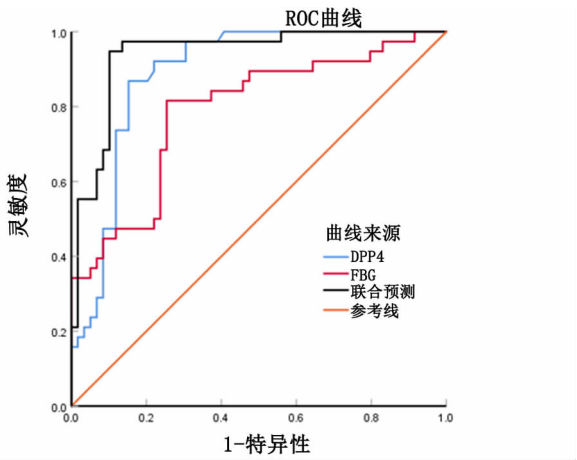


图 1 ROC 曲线分析血清 DPP4、FBG 对预后的评估价值

主要通过丝裂原活化蛋白激酶、腺苷酸活化蛋白激酶、蛋白酪氨酸激酶信号转导等发挥其生物学作用,其水平升高与动脉粥样硬化、肥胖、糖尿病等多种炎症性疾病有关^[5~7]。研究表明,在脂多糖(LPS)诱导的小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 细胞中,DPP-4 抑制剂可以通过调控 PKA/NF-KB 信号通路下调细胞的炎症反应,且 DPP4 可表达于活化的 T 细胞表面,抑制 DPP4 活性可抑制 T 细胞的活化,从而可减少细胞因子的释放^[8]。本研究中脓毒症组血清 DPP4 水平较对照组高,提示 DPP4 高水平可能与脓毒症患者体内存在炎症状态有关。本研究中应激性高血糖患者血清 DPP4 水平高于正常血糖患者,且脓毒症患者血清 DPP4 水平与血糖水平呈正相关性,提示 DPP4 水平高可能与脓毒症患者糖代谢异常有关。其可能的原因为,一方面脓毒症患者本身存在炎症反应,DPP4 可参与 T 淋巴细胞的活化及 NF-KB 信号激活,导致促炎细胞因子的分泌,加重脓毒症患者炎症反应,引发代谢紊乱,导致应激性高血糖升高;另一方面,DPP4 可使胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)失活,引起胰岛素分泌减少,导致机体胰岛素抵抗,血糖水平升高,DPP4 抑制剂类广泛用于糖尿病的治疗^[9,10]。

本研究中脓毒症死亡组患者血清 DPP4 水平显著高于存活组,提示血清 DPP4 水平可能与脓毒症

患者预后有关。logistic 多因素分析结果显示 APACHE II 评分、FBG、DPP4 是脓毒症患者死亡的独立影响因素,提示 DPP4 可作为评估脓毒症患者不良预后的生物标志物。本研究经 ROC 曲线分析显示,DPP4 预测脓毒症患者死亡的灵敏度与特异性、AUC 均高于 FBG 预测,且二者联合预测的灵敏度为 94.74%,特异性为 89.83%,AUC 为 0.938,高于单一指标,提示检测 DPP4 水平对于脓毒症患者预后具有一定预测价值,且与 FBG 联合预测效能更高。

参考文献

- 1 Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis pathophysiology chronic critical illness and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome[J]. Crit Care Med, 2017, 45(2): 253-262.
- 2 Rufinatscha K, Radlinger B, Dobner J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 impairs insulin signaling and promotes lipid accumulation in hepatocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 485(2): 366-371.
- 3 王本孝, 王俊璐, 王鹏, 等. 2 型糖尿病患者血清二肽基肽酶 4 水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(4): 309-311 + 325.
- 4 Zhang K, Zhang S, Cui W, et al. Development and validation of a sepsis mortality risk score for sepsis-3 patients in intensive care unit [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 7(1): 1-10.
- 5 汤赐俊, 张素冕, 马少林, 等. 应激性血糖升高比值对脓毒症预后的预测价值[J]. 中国急救医学, 2021, 41(2): 132-136.
- 6 程惠. 诱骗受体 3 联合中性粒细胞和淋巴细胞比值对脓毒症预后的评估价值[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(2): 142-144.
- 7 贾晓刚, 郑柳颖, 王宽, 等. 血清 DPP4、PCT 与急性冠脉综合征患者冠状动脉病变程度及新发心血管事件关系探讨[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(5): 781-784.
- 8 巩奇明, 姜艳, 潘秀虹, 等. CX3CL1/fractalkine 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制脂多糖诱导的小鼠 RAW264.7 细胞凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(2): 110-115.
- 9 Bailey CJ, Del Prato S, Wei C, et al. Durability of glycaemic control with dapagliflozin an SGLT2 inhibitor, compared with saxagliptin a DPP4 inhibitor in patients with inadequately controlled type 2 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(11): 2564-2569.
- 10 Sarkar J, Nargis T, Tania O, et al. Increased plasma dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) activity is an obesity-independent parameter for glycemic deregulation in type 2 diabetes patients [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10(1): 505-512.

(2022-05-02 收稿 2024-05-07 修回)