

脓毒症患者血清硫氧还蛋白水平检测的临床意义*

武汉市第一医院 杨秀红 汤浩 范学朋*, 武汉 430022

摘要 目的:探讨脓毒症患者血清硫氧还蛋白(Trx)水平及其临床意义。方法:选择脓毒症患者80例,根据病情严重程度分为脓毒症组48例,脓毒性休克组32例。另选择同期健康体检者40例作为对照组。比较3组白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、Trx水平;比较脓毒症组与脓毒性休克组急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分以及住院病死率;比较死亡组与存活组血WBC、CRP、PCT、Trx水平;分析Trx与脓毒症患者血WBC、CRP、PCT水平、APACHE II评分、SOFA评分以及住院病死率的相关性。结果:脓毒症组与脓毒性休克组血WBC、CRP、PCT水平显著高于对照组,Trx水平显著低于对照组(均 $P < 0.05$);脓毒性休克组血WBC、CRP、PCT水平、APACHE II评分、SOFA评分以及病死率显著高于脓毒症组,Trx水平显著低于脓毒症组(均 $P < 0.05$)。与死亡组比较,存活组血WBC、CRP、PCT水平显著更低,Trx水平显著更高(均 $P < 0.05$)。Trx与WBC、CRP、PCT、APACHE II评分、SOFA评分、病死率呈显著负相关(均 $P < 0.05$)。结论:脓毒症患者血清Trx水平显著下降,且脓毒性休克患者下降更显著,Trx水平与患者病情严重程度呈显著负相关。

关键词 脓毒症;硫氧还蛋白;急性生理与慢性健康状况评分;序贯器官衰竭评估;脓毒性休克
中图分类号 R631 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200617

脓毒症是危重病患者常见的严重并发症之一,是机体对感染的异常反应引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)是一个蛋白质二硫化物还原酶,可直接清除细胞内过氧化氢及氧自由基等,调节细胞内氧化还原平衡,发挥保护细胞作用^[2]。一项动物实验结果显示 Trx-1对脓毒症能够发挥保护作用,这种保护作用可能是通过抑制内质网应激的炎症信号通路和细胞凋亡信号通路实现的^[3]。本文探讨脓毒症患者血清Trx水平及其与疾病严重程度的关系。

资料与方法

一般资料 选择2016年10月~2018年3月在武汉市第一医院住院的脓毒症患者80例为研究对象,根据患者的病情严重程度分为脓毒症组和脓毒性休克组。脓毒症组48例(男25,女23),平均年龄

(54.8 ± 15.3)岁;脓毒性休克组32例(男17,女15),平均年龄(55.2 ± 16.1)岁。另选取同期健康体检者40例(男22,女18)作为对照组,平均年龄(53.2 ± 14.9)岁。3组性别及平均年龄比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

纳入与排除标准 纳入标准:①符合脓毒症诊断标准^[4];②年龄18~70岁。排除标准:①既往患自身免疫性疾病;②肝肾功能不全、恶性肿瘤、血液病以及其他系统严重功能障碍(慢性基础疾病,非此次感染引起者)。本研究经医院伦理委员会批准,患者、健康体检者及家属均知情并签署同意书。

方法 检测3组白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、Trx水平。对照组检测指标为体检时抽血指标,另2组脓毒症患者为诊断患者脓毒症/脓毒症休克后首次(入ICU 1h内抽

表1 3组一般资料比较

组别	例	年龄(岁)	性别(例)		病死率(%)	ICU住院时间(d)	肺部感染(例)
			男	女			
对照组	40	53.2 ± 14.9	22	18	-	-	-
脓毒症组	48	54.8 ± 15.3	25	23	4.2	8.8 ± 5.6	26
脓毒性休克组	32	55.2 ± 16.1	17	15	46.9	12.1 ± 5.9	10

组别	例	腹腔感染(例)	泌尿系感染(例)	胆系感染(例)	肝脓肿(例)	APACHE II评分(分)	SOFA评分(分)
对照组	40	-	-	-	-	-	-
脓毒症组	48	15	3	3	1	14.61 ± 2.24	7.06 ± 2.16
脓毒性休克组	32	13	5	4	0	26.22 ± 4.63	11.32 ± 2.96

*基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(No:2013CFC119)

*通信作者:范学朋, E-mail:409673069@qq.com

血)检测结果。WBC采用全自动血细胞分析仪检测。CRP采用免疫荧光法检测,采用iOCHROMA Reader免疫荧光分析仪(韩国Boditech MedINC公司)分析CRP浓度。PCT采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒由上海酶联生物提供。Trx采用ELISA方法检验,试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供,所有操作严格按照说明书进行。

入组时采用急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation-II, APACHE II)评分^[5]以及序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分^[6]对患者病情进行评价。APACHE II评分越高,患者病情越严重。SOFA评分共评估6个器官,根据每个器官情况评0~4分,满分0~24分。比较脓毒症组、脓毒性休克组和对照组血WBC、CRP、PCT、Trx水平。分

析脓毒症患者Trx水平与血WBC、CRP、PCT水平的相关性。比较死亡病例与存活病例患者血WBC、CRP、PCT、Trx水平。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用F检验或t检验。计数资料采用百分数(%)或例数表示,采用 χ^2 检验,相关性分析采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血WBC、CRP、PCT、Trx水平 脓毒症组与脓毒性休克组血WBC、CRP、PCT水平显著高于对照组,且脓毒性休克组高于脓毒症组,脓毒症组与脓毒性休克组Trx水平显著低于对照组,且脓毒性休克组低于脓毒症组(均 $P < 0.05$),见表2。

表2 3组血WBC、CRP、PCT、Trx水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	WBC($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	PCT($\mu g/L$)	Trx(ng/mL)
对照组	40	5.48 \pm 1.17	6.16 \pm 1.62	0.31 \pm 0.23	9.86 \pm 2.47
脓毒性休克组	32	20.15 \pm 6.01*	153.49 \pm 46.61*	32.31 \pm 6.84*	3.30 \pm 1.14*
脓毒症组	48	15.32 \pm 5.14**	120.66 \pm 41.52**	11.32 \pm 0.75**	6.18 \pm 2.14**

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与脓毒性休克组比较,** $P < 0.05$

APACHE II及SOFA评分以及转归 脓毒性休克组APACHE II评分、SOFA评分及病死率显著高于脓毒症组(均 $P < 0.05$),见表3。

表3 脓毒症与脓毒性休克组APACHE II及SOFA评分以及转归

组别	例	APACHE II评分(分)	SOFA评分(分)	死亡[例(%)]
脓毒症组	48	14.61 \pm 2.24*	7.06 \pm 2.16*	2(4.16)*
脓毒性休克组	32	26.22 \pm 4.63	11.32 \pm 2.96	15(46.80)

注:与脓毒性休克组比较,* $P < 0.05$

死亡组与存活组血WBC、CRP、PCT、Trx水平 存活组血WBC、CRP、PCT水平显著低于死亡组,Trx水平显著高于死亡组(均 $P < 0.05$),见表4。

Trx与WBC、CRP、PCT、APACHE II评分、SOFA评分、病死率的相关性 Trx与WBC、CRP、PCT、APACHE II评分、SOFA评分、病死率呈显著负相关(均 $P < 0.05$),见表5。

讨 论

脓毒症是烧伤、创伤、感染、休克等临床危重症严重的并发症,也是导致脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的重要原因。脓毒症病情进展快,病死率

高。脓症患者体内释放大量细胞因子,产生大量促炎介质,导致过度免疫调节。细胞因子活化免疫细胞、基质细胞分泌的小分子多肽,与靶细胞受体结合发挥作用,参与免疫调节以及炎症反应。其生物作用具有双向性、网络型、多样性。在严重细菌、真菌、寄生虫感染以及脓毒症和多脏器功能衰竭时血浆PCT水平升高。在严重休克、全身性炎症反应综合征和MODS时,即使没有细菌感染或细菌性病灶,患者血浆PCT水平也会显著升高。CRP是急性时相蛋白,是目前临床上辅助诊断细菌感染的常用指标。在本次研究中,脓症患者血PCT、CRP与WBC水平显著高于对照组,而脓毒性休克患者升高更明显,与既往的研究结果相似^[7,8]。

Trx具有清除活性氧和抑制凋亡信号调节激酶1活化的作用,在氧化还原反应中扮演重要的作用^[9]。在人类红细胞中,Trx过氧化物酶作为抗氧化剂,保护红细胞免受氧化剂损伤,Trx转染人类内皮细胞后能保护细胞免受 H_2O_2 诱发的细胞毒性反应以及炎症诱发的单核细胞粘连。研究表明,氧自由基大量产生、炎性介质过度释放、免疫细胞凋亡等参与了脓毒症的发病过程,氧化应激反应在脓毒症发生发展中起重要的作用。本研究中,脓症患者

表4 死亡组与存活组血 WBC、CRP、PCT、Trx 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	WBC($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	PCT($\mu g/L$)	Trx(ng/mL)
存活组	63	16.84 \pm 3.02 *	131.55 \pm 29.47 *	13.12 \pm 3.25 *	5.42 \pm 1.16 *
死亡组	17	23.16 \pm 3.84	157.52 \pm 21.64	33.26 \pm 8.46	3.06 \pm 0.89

注:与死亡组比较,* $P < 0.05$

表5 Trx 与 WBC、CRP、PCT、APACHE II 评分、SOFA 评分、病死率的相关性分析

统计值	WBC	CRP	PCT	APACHE II	SOFA	死亡
<i>r</i>	-0.463	-0.502	-0.648	-0.674	-0.662	-0.691
<i>P</i>	0.032	0.026	0.005	0.003	0.003	0.002

Trx 水平显著低于对照组,且脓毒性休克患者下降更为显著,提示患者抗氧化能力越差,病情越严重。本结果还显示,死亡组患者 Trx 水平显著低于存活组,提示 Trx 水平与患者的预后密切相关。Chen 等^[3]的动物试验结果显示,Trx 可抑制炎症反应与细胞凋亡,提高机体的细菌清除率,增加脓毒症小鼠的生存率。有研究显示,脓毒症患者血 PCT、WBC、CRP 水平呈双相正相关关系^[7]。在本研究中,Trx 与脓毒症患者血 PCT、WBC、CRP 水平、APACHE II 评分、SOFA 评分、病死率呈显著负相关(均 $P < 0.05$)。

参考文献

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock; 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3):304-377.
- Olga B, Anton B, Mima J, et al. Design synthesis and biological evaluation of novel derivatives of dithiodiglycolic acid prepared via oxidative coupling of thiols[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2019, 34(1):665-671.

- Chen G, Li X, Huang M, et al. Thioredoxin-1 increases survival in sepsis by inflammatory response through suppressing endoplasmic reticulum stress[J]. Shock, 2016, 46(1):67-74.
- 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(9):741-756.
- Zabolotskikh IB, Musaeva TS, Denisova EA. Validity of APACHE II, APACHE III, SAPS 2, SAPS 3 and SOFA scales in obstetric patients with sepsis[J]. Anesteziol Reanimatol, 2012(6):55-57.
- McLymont N, Glover GW. Scoring systems for the characterization of sepsis and associated outcomes[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(24):527.
- 魏锋, 宫小慧, 董海涛, 等. 血清降钙素原水平对严重脓毒症患者病情及预后价值分析[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1):69, 88.
- 王胜云, 陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓毒症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, (2):97-101.
- May HC, Yu JJ, Guentzel MN, et al. Repurposing Aurano-fin, Ebselen, and PX-12 as Antimicrobial Agents Targeting the Thioredoxin System[J]. Front Microbiol, 2018, 9:336-345.

(2019-07-04 收稿 2020-09-25 修回)

(上接第 498 页)

断或提前结束,导致透析不充分、水钠潴留,是增加血液透析患者病死率的独立危险因素^[8]。PiCCO 监测中 GEDI、ITBI 与液体容量有关,可直接反映出心脏前负荷。本研究表明,根据 PiCCO 指导 CBP 脱水治疗时,避免了因盲目脱水带来的低血压等并发症的发生及进一步增加补液量以求平衡的弊端,同时也避免过度灌注导致入量增加,诱发 ARDS 及心功能不全等并发症。观察组和对照组不同时间 APACHE II 评分比较表明,在 PiCCO 的指导下行 CBP 治疗,缩短了 SAP 患者 CBP 治疗时间及住 ICU 时间,但对病死率无改善,考虑与 SAP 病死率高有关,需进一步扩大样本量观察。

参考文献

- Medow JE, Sanghvi SR, Hofmann RM. Use of high-flow continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation to control intracranial pressure by maintaining hyponatremia in a patient with a-

- cute brain injury and renal failure[J]. Clin Med Res, 2015, 13(2):89-93.
- Trepte CJ, Bachmann KA, Stork JH, et al. The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(4):717-726.
- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(1):50-53.
- 张勇, 曾维政, 王云侠, 等. 连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎合并多器官功能障碍综合征的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(2):320-323.
- Sun Y, Lu ZH, Zhang XS, et al. The effects of fluid resuscitation according to PiCCO on the early stage of severe acute pancreatitis[J]. Pancreatol, 2015, 15(5):497-502.
- 陈军, 谭德敏, 陈绵军. 急性呼吸窘迫综合征患者氧合指数、血管外肺水指数的动态变化及其临床意义[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(2):150-152.
- 李健球, 罗志辉, 李晓雷, 等. 跨肺压指导下机械通气对 ARDS 患者呼吸功能和血流动力学的影响: 一项前瞻性随机对照研究[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(1):39-44.
- 余金波, 邹建洲, 刘中华. 维持性血液透析患者透析中低血压的危险因素研究[J]. 中国血液净化, 2012, 11(4):189-193.

(2019-04-17 收稿 2020-09-02 修回)