

可溶性 CD14 亚型、白介素-6 和 C 反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值

延安大学附属医院 王小军 王海晶*,延安 716000

摘要 目的:探讨血可溶性 CD14 亚型(sCD14-ST)、白细胞介素 6(IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)对脓毒症休克患者的病情和预后的评估价值。方法:选择脓毒症休克患者 55 例和全身炎症反应综合征(SIRS)患者 42 例,同时选择 50 例健康者,比较 3 组受试者血 sCD14-ST、IL-6、CRP 水平的差异,通过受试者工作特征曲线评估各指标对脓毒症休克患者的病情和预后的评估价值。结果:sCD14-ST 与肌酐、ICU 治疗期间肾脏替代治疗天数、白细胞计数(WBC)、CRP、IL-6、胆红素等临床和实验室参数相关。SIRS、脓毒症休克患者外周血中的 sCD14-ST、IL-6、CRP 水平呈显著增加的趋势,且脓毒症休克患者明显高于 SIRS 患者。ICU 治疗第 1 天,sCD14-ST 水平对脓毒症休克病情的预测价值与 IL-6、CRP 相当;ICU 治疗第 3 天,sCD14-ST 的预测价值明显优于 CRP,与 IL-6 的预测价值相当;ICU 治疗第 8 天,sCD14-ST 的预测价值明显优于 IL-6 和 CRP。sCD14-ST 对预后评估价值显著优于 IL-6 和 CRP。ICU 治疗第 1 天,IL-6 和 CRP 对 30 d 和 6 个月的病死率具有较准确的预判;ICU 治疗第 3 天,IL-6 对 30 d 的病死率具有较准确评估价值;其他时间点 IL-6 和 CRP 的预测能力均不理想(治疗第 3 天和第 8 天 CRP 的 AUC 分别为 0.61、0.66;治疗第 8 天 IL-6 的 AUC 为 0.65)。结论:血 sCD14-ST、IL-6 和 CRP 水平对脓毒症休克患者在重症监护治疗的第 1 周具有较高的预测和预后评估价值。与 IL-6、CRP 比较,血 sCD14-ST 水平在 ICU 治疗第 1、3、8 天对脓毒症休克的预测和预后评估更具有价值。

关键词 脓毒症休克;预后评估;可溶性 CD14 亚型;白细胞介素-6; C 反应蛋白

中图分类号 R631 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210111

The evaluation value of soluble CD14 subtype, interleukin-6 and C-reactive protein on prognosis of septic shock

WANG Xiao-jun, WANG Hai-jing*. Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

Abstract Objective: To investigate the value of CD14 subtype (presepsin), interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in the diagnosis and prognosis evaluation of septic shock patients. Methods: Totally 55 septic shock patients and 42 systemic inflammatory response syndrome (SIRS) patients were enrolled in this study, and 50 healthy patients were selected as the control group. The differences in presepsin, IL-6 and CRP levels among three groups were statistically analyzed to evaluate the value of these biomarkers in the diagnosis and prognosis of septic shock. Results: Presepsin was related to creatinine level, days of renal replacement therapy during ICU treatment, WBC, CRP, IL-6, bilirubin and other clinical and experimental parameters. The levels of presepsin, IL-6 and CRP in SIRS and septic shock patients significantly increased, and the concentration in septic shock patients was significantly higher than that in SIRS patients. The diagnostic value of presepsin levels to septic shock was comparable to that of IL-6 and CRP at day 1 of ICU treatment. At day 3 of ICU treatment, the diagnostic value of presepsin was significantly better than that of CRP, but still not significantly different from that of IL-6. The diagnostic value of presepsin was significantly higher than that of IL-6 and CRP at day 8. The prognostic value of presepsin was numerically greater than IL-6 and CRP. At day 1 of ICU treatment, IL-6 and CRP had a good predictive value for the mortality at day 30 and month 6. At day 3 of ICU treatment, IL-6 had a good 30-day mortality predictive value. However, at other time points, the predictive capacity of IL-6 and CRP was not ideal (AUC was less than 0.75). Conclusion: The detection of presepsin, IL-6 and CRP levels had diagnostic and predictive value for septic shock patients in the first week of ICU treatment. The presepsin is more valuable for the diagnosis and prognosis evaluation of sepsis shock at days 1, 3 and 8 of ICU treatment than IL-6 and CRP.

Key words Septic shock; Prognosis evaluation; CD14 subtype (presepsin); Interleukin 6; C-reactive protein

* 通信作者:王海晶, E-mail: wanghaijing198701@163.com

脓毒症休克发病机制及病情演变极其复杂,诊断、预测和治疗具有不确定性^[1,2],而生物标志物在预测脓毒症休克、病情评价、抗生素应用及预后评估方面具有重要的价值^[3,4]。血可溶性 CD14 亚型 (sCD14-ST),即 Presepsin^[5-8],对脓毒症、严重脓毒症和脓毒症休克的病情预测能力显著^[9-11]。本研究评价血 sCD14-ST、白介素 (IL)-6 和 C 反应蛋白 (CRP)对脓毒症休克患者的病情和预后的评估价值。

资料与方法

一般资料 收集 2016 年 2 月~2018 年 9 月在延安大学附属医院诊治的 55 例脓毒症休克患者作为脓毒症休克组,其中女 26 例,男 29 例,平均年龄 (58.4 ± 8.9) 岁;同时收集全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 患者 42 例作为 SIRS 组,其中女 20 例,男 22 例,平均年龄 (61.2 ± 7.9) 岁。脓毒症休克组中,原发感染部位为肺 26 例 (47.3%),腹部 10 例 (18.2%),尿路 8 例 (14.5%),皮肤 3 例 (5.5%),心脏 2 例 (3.6%) 及其他感染 6 例 (10.9%);SIRS 患者肺部感染 18 例 (42.9%),腹部感染 12 例 (28.6%),宫腔感染 6 例 (14.3%),外伤 3 例 (7.1%) 及其他感染 3 例 (7.1%)。所有患者的诊断均参照美国胸科协会/危重病医学会 (ACCP/SCCM) 共识会议的诊断标准^[12],排除年龄 < 18 岁、尿毒症、恶性肿瘤、免疫抑制性疾病等患者和孕妇。采用急性生理和慢性健康评估 (acute physiology and chronic health evaluation scoring system II, APACHE II) 评分记录患者疾病严重程度^[13]。同期纳入健康体检者 50 例为对照组,其中女 23 例,男 27 例,平均年龄 (54.2 ± 9.2) 岁。所有参与者均知情并签署同意书,本研究经医院伦理道德委员会审核通过。

方法 脓毒症休克组入院 24 h 内 (第 1 天)、第 3 天和第 8 天使用枸橼酸钠 (EDTA) 抗凝血管采集静脉血,3 000 转/min 离心 15 min,留取血浆于 -80℃ 冰箱保存,用于检测 CD14-ST 水平;同时使用普通采血管采集静脉血,5 000 转/min 离心 15 min,取上层血清样本,保存于 -80℃,用于 IL-6 和 CRP 水平的检测。CD14-ST 和 IL-6 采用 ELISA 法检测,试剂购自英国剑桥 Abbexa 公司和美国 R&D 公司。CRP 用免疫透射比浊法进行检测,试剂购自芬兰 Orion Diagnostica 公司。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件,计

量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布资料组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组比较采用 kruskal-wallis H 检验。2 组数据间的相关性用 Pearson 相关分析法。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估各指标对脓毒症病情的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

APACHE II 评分与预后 脓毒症休克组 APACHE II 评分高于 SIRS 组 [(28 ± 3) 分 vs (22 ± 2) 分];脓毒症休克组 30 天和 6 个月死亡例数分别为 30 例 (54.5%) 和 41 例 (74.5%),高于 SIRS 组的 16 例 (38.1%) 和 16 例 (38.1%)。

Presepsin 与临床和实验室参数的关系 ICU 治疗第 1 天,脓毒症休克和 SIRS 患者 sCD14-ST 与临床和实验室参数显著相关,见表 1,2。

表 1 治疗第 1 天脓毒症休克组 CD14-ST 与各参数的相关性

指标	r	P
肌酐	0.47	0.002
WBC	0.31	0.001
CRP	0.26	0.003
IL-6	0.51	0.02
胆红素	0.31	0.04
肾脏替代治疗天数	0.39	0.01
重症监护天数	0.26	0.001
机械通气	0.20	0.002
儿茶酚胺治疗天数	0.23	0.01

表 2 治疗第 1 天 SIRS 组 sCD14-ST 与各参数的相关性

指标	r	P
肌酐	0.29	0.003
WBC	0.20	0.01
CRP	0.31	0.05
IL-6	0.38	0.0001
胆红素	0.21	0.005
肾脏替代治疗天数	0.45	0.01
重症监护天数	0.17	0.002
机械通气	0.13	0.04
儿茶酚胺治疗天数	0.30	0.002

预测价值 3 组 sCD14-ST、IL-6、CRP 水平分布,见图 1。SIRS 组、脓毒症休克组血 sCD14-ST、IL-6、CRP 水平高于对照组,且脓毒症休克组明显高于 SIRS 组 (均 $P < 0.05$)。

ICU 治疗第 1 天,sCD14-ST 水平对脓毒症休克病情的预测价值与 IL-6、CRP 相当;治疗第 3 天,sCD14-ST 组明显优于 CRP,与 IL-6 无差异;治疗第 8 天,sCD14-ST 明显优于 IL-6 和 CRP ($P < 0.05$),见表 3。

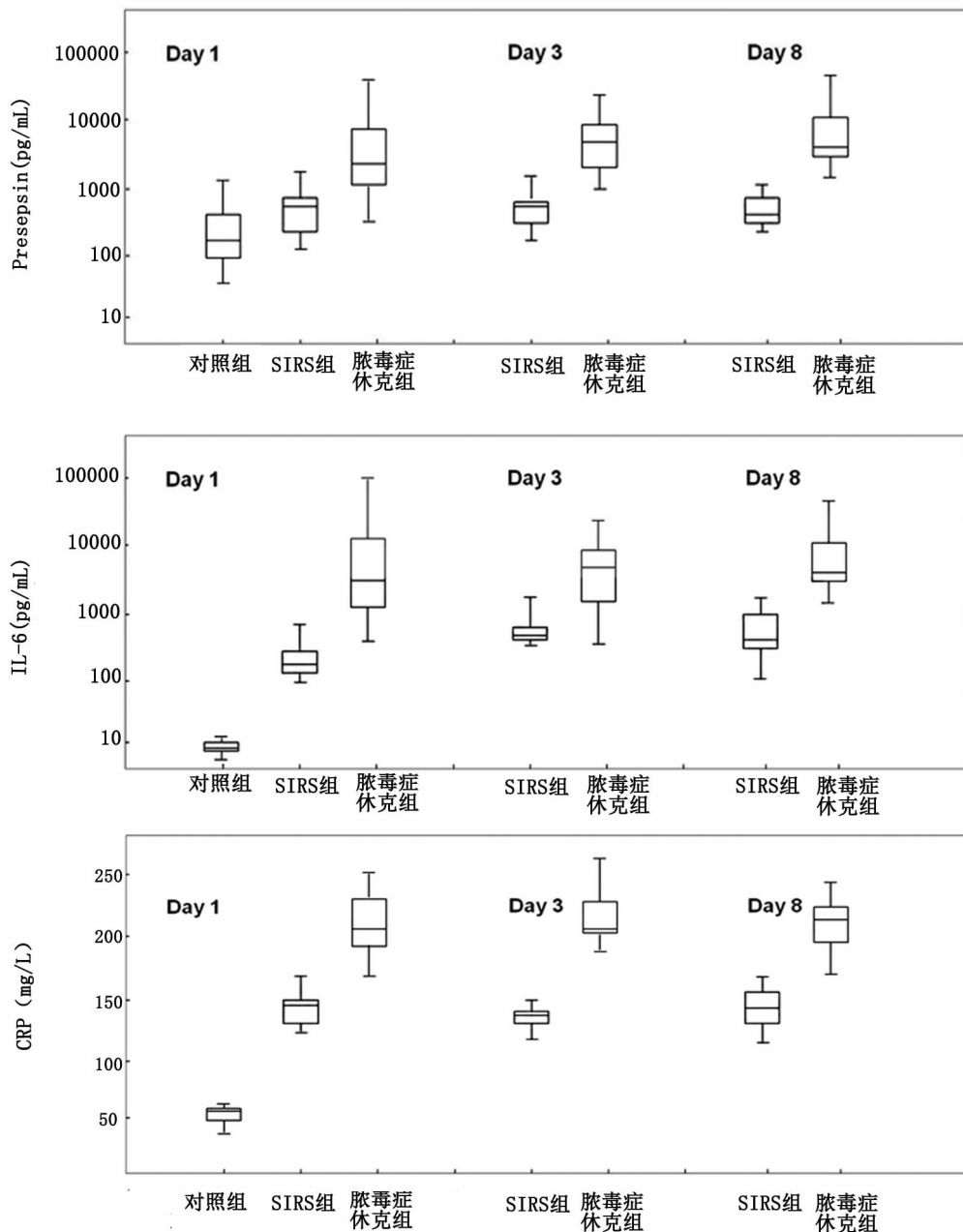


图1 3组 presepsin、IL-6 和 CRP 的水平分布

表3 3种生物标志物预测病情的AUC值

标志物	第1天	第3天	第8天
sCD14-ST	0.85	0.89	0.80
IL-6	0.81	0.85	0.69
CRP	0.79	0.65	0.64

注:曲线下的面积AUC设定为 ≥ 0.75

Presepsin、IL-6 和 CRP 对预后的评估价值 患者均完成了6个月的随访。所有患者30d后全因病死率为47.4% (46/97), 6个月后为58.8% (57/97)。死亡患者的血sCD14-ST水平明显高于存活患者($P < 0.05$)。

sCD14-ST 的预后评估价值显著优于 IL-6 和 CRP (sCD14-ST AUC 均 > 0.75)。ICU 治疗第1天, IL-6 和 CRP 对30d和6个月病死率的预测准确性较高; ICU 治疗第3天 IL-6 有较准的预后评估。其他时间点 IL-6 和 CRP 的预测价值均不理想 (均 AUC < 0.75), 见表4,5。

表4 3种生物标志物对30d预后的预测价值

标志物	第1天	第3天	第8天
sCD14-ST	0.82	0.80	0.83
IL-6	0.80	0.76	0.65
CRP	0.79	0.61	0.66

表5 3种生物标志物对6个月预后的预测价值

标志物	第1天	第3天	第8天
sCD14-ST	0.79	0.84	0.82
IL-6	0.59	0.60	0.68
CRP	0.55	0.65	0.63

讨论

Liu 等^[14]研究发现 sCD14-ST 水平对脓毒症休克的预测能力最好,其将预测脓毒症休克的阈值设定为 550 pg/mL,灵敏性为 86%。Ulla 等^[15]评估了 106 例在急诊科的 SIRS、脓毒症、重度脓毒症、脓毒症休克患者,揭示 sCD14-ST 的最佳预测阈值为 600 pg/mL,灵敏性为 79%。本研究中,在 ICU 治疗的第 3 天,sCD14-ST 水平对脓毒症休克的鉴别预测价值较低。这可能是由于 sCD14-ST 的半衰期较长,在重症监护治疗的第 3 天仍然保持较高的浓度;也可能是受到脓毒症休克患者急性肾损伤的影响^[16]。在治疗的第 8 天,sCD14-ST 再次显示对脓毒症休克患者的预测价值。Endo 等^[17,18]评估了细菌感染患者与非细菌感染患者的 sCD14-ST、IL-6 水平,发现所有炎症生物标志物在细菌感染患者中均显著升高。

脓毒症的肝外细菌感染约占黄疸病例的 20%,而且脓症患者血中胆红素常常升高^[19,20]。本研究发现 sCD14-ST 和胆红素之间具有显著相关性,从而反映了脓毒症休克患者病情的严重程度。研究发现,与 PCT 和 APACHE II 评分相比,sCD14-ST 是 28 d 全因病死率非常有价值的预后生物标志物 (sCD14-ST, $AUC = 0.66$; PCT, $AUC = 0.68$, APACHE II, $AUC = 0.72$)^[14,17]。Ulla 等^[15]也证实,若患者的 sCD14-ST 水平 ≥ 1000 pg/mL,其 60 d 后死亡风险将会明显增加。Masson 等^[21]发现,在脓毒症休克死亡患者中,sCD14-ST 水平不断升高,并对 28 d 和 90 d 全因病死率具有显著预测价值。因此,脓毒症休克幸存者在出院后的数月或数年内死亡的风险仍在增加^[22,23]。因此,在 ICU 治疗的第 1 周对血 sCD14-ST、IL-6 和 CRP 进行监测可能有助于更好地预测这些患者的半年病程。

综上所述,sCD14-ST、IL-6 和 CRP 对脓毒症休克患者第 1 周的病情具有独立的预测和预后评估价值。与 IL-6、CRP 相比,在 ICU 治疗第 1、3、8 天的 sCD14-ST 水平对脓毒症休克的病情预测和预后评估更具有价值。

参考文献

- 1 Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives [J]. J Crit Care, 2017, 40(1): 229-242.
- 2 王晓鹏,陈腾飞,罗丹,等. 基于不同辨证体系的脓毒症休克中医病机探析[J]. 中国中医急症, 2018, 27(1): 101-104.
- 3 Angus, Derek C, Tom Van der Poll. Severe sepsis and septic shock [J]. New Engl J Med, 2013, 369(9): 840-851.
- 4 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. [J]. Crit Care Med, 2017, 43(3): 486-552.
- 5 Ig DGR, Torrella PE, Acebes SR, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic marker of infection and sepsis in the emergency department [J]. Clinica Chimica Acta, 2017, 464(1): 6-11.
- 6 Yang HS, Hur M, Yi A, et al. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: systematic review and meta-analysis [J]. Plos One, 2018, 13(1): 191486-191447.
- 7 Matera G, Quirino A, Peronace C, et al. Soluble CD14 subtype-a new biomarker in predicting the outcome of critically ill septic patients [J]. Am J Med Sci, 2017, 353(6): 543-551.
- 8 罗舒华, 劳期迎, 曹殿青. presepsin (sCD14-亚型) 在临床中的应用及研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2018, 31(11): 1594-1596.
- 9 郑忠骏, 叶立刚, 张茂. 可溶性 CD14 亚型在脓毒症中应用的最新进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 1(6): 530-533.
- 10 Charles PE, Sébastien Gibot. Predicting outcome in patients with sepsis: new biomarkers for old expectations [J]. Crit Care, 2014, 18(1): 108.
- 11 Li JL, Li G, Jing XZ, et al. Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model [J]. J Int Med Res, 2018, 46(6): 2410-2422.
- 12 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Intens Care Med, 2003, 29(4): 530-538.
- 13 侯百东, 刘大为. APACHEI 评分在危重病患者治疗中的应用及其意义 [J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9(12): 735-735.
- 14 Liu B, Chen YX, Yin Q, et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in an emergency department [J]. Crit Care, 2013, 17(5): 2441-2448.
- 15 Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study [J]. Crit Care, 2013, 17(4): 1681-1688.
- 16 Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, et al. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: The need for adapted threshold values? [J]. Clinica Chimica Acta, 2014, 427(1): 34-36.
- 17 Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study [J]. J Infect Chemother, 2012, 18(6): 891-897.
- 18 Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, et al. Presepsin (sCD14-ST) in pre-operative diagnosis of abdominal sepsis [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(10): 2053-2062.
- 19 吴英林, 赵晓琴, 覃桦. ICU 脓毒症相关性肝损伤的临床研究 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(5): 40-42.
- 20 Tsr VE, Wiersinga WJ, Scicluna BP, et al. Biomarkers in Sepsis [J]. Crit Care Clin, 2018, 34(1): 139.
- 21 Masson S, Caironi P, Spanuth E, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the albumin italian outcome sepsis trial [J]. Crit Care, 2014, 18(1): R6.
- 22 Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis [J]. Virulence, 2014, 5(1): 154-160.
- 23 Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy [J]. J Intensive Care, 2017, 5(1): 51.

(2019-04-22 收稿 2020-02-09 修回)