

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

江苏省省机关医院 程惠*, 南京 210024

摘要 目的:探讨血清诱骗受体 3(DcR3)联合血中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)在脓毒症患者预后评估中的价值。方法:收集 120 例脓毒症患者的临床资料,根据 28d 后患者生存状况分为存活组(74 例)和死亡组(46 例)。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 DcR3 水平,全自动血细胞分析仪检测中性粒细胞、淋巴细胞数量,计算 NLR。采用多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症患者死亡的危险因素,并采用 ROC 曲线分析氧合指数、急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分、血清 DcR3 水平联合血 NLR 对脓毒症患者死亡的预测价值。结果:死亡组患者氧合指数、淋巴细胞计数显著低于存活组,APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及血 NLR 明显高于存活组(均 $P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示,氧合指数、APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及血 NLR 是影响脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,氧合指数、APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及 NLR 预测脓毒症患者死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.712、0.646、0.770、0.838,最佳截断值分别为 172.71 mmHg、24.03 分、4.03 ng/mL、9.23;而血清 DcR3 水平联合 NLR 预测脓毒症患者死亡的 AUC 为 0.937,敏感度为 84.80%,特异度为 91.20%。结论:血清 DcR3 水平及 NLR 联合检测可有效评估脓毒症患者的预后。

关键词 脓毒症;诱骗受体 3;中性粒细胞和淋巴细胞比值;预后

中图分类号 R631⁺.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210214

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,病情变化快、病死率高。诱骗受体 3(decoy receptor 3,DcR3)又称肿瘤坏死因子受体 6(tumor necrosis factor receptor 6,TNFR6),T 淋巴细胞可分泌 DcR3,其水平变化与炎症进展有关^[1]。血中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)是一种炎症指标^[2]。本文探讨脓毒症患者血清 DcR3 水平联合 NLR 检测在脓毒症患者预后评估中的作用。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 4 月~2019 年 4 月江苏省省机关医院收治的 120 例脓毒症患者(男 71,女 49),年龄 45~75 岁,平均年龄(63.74 ± 8.12)岁。其中一般脓毒症 33 例,严重脓毒症 45 例,脓毒性休克 42 例。原发疾病:肺部感染 101 例,血流感染 12 例,腹腔感染 7 例。纳入标准:①均经临床确诊为脓毒症^[3];②年龄 ≥ 18 岁;③住院后存活时间 ≥ 24 h。排除标准:①长期使用免疫抑制剂治疗或近 3 个月进行抗感染治疗者;②伴有免疫系统或血液系统疾病者;③伴有急、慢性肾衰竭者;④孕产妇。本研究经医院伦理委员会批准通过,患者及家属知情并签署同意书。

方法 根据 28 d 后脓毒症患者生存状况分为

存活组(74 例)和死亡组(46 例)。收集 2 组患者性别、年龄、病情严重程度、氧合指数和急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation II,APACHE II)评分、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血糖、血肌酐及血乳酸等资料。

血清 DcR3 水平及血 NLR 测定:分别抽取患者入院后 24 h 内空腹肘静脉血 4 mL,其中 2 mL 在 3 500 r/min 离心机中离心 10 min,留取上清液并置于 -70°C 低温环境下保存待检;用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 DcR3 水平,人 DcR3 试剂盒购自上海恋心生物科技有限公司。另 2 mL 用 EDTA 抗凝,并于采血 2 h 内使用 BM830 型全自动血细胞分析仪(购自武汉盛世达医疗设备有限公司)检测 WBC、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及其绝对值,计算 NLR。

统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,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。采用多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症患者死亡的危险因素,采用 ROC 曲线分析氧合指数、APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及 NLR 对脓毒症患者死亡的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

* 通信作者:程惠,E-mail:172389012@qq.com

结 果

临床资料 2 组患者性别、年龄、病情严重程度、SOFA 评分、WBC、中性粒细胞计数、血糖、血肌酐及

血乳酸比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);死亡组患者氧合指数、淋巴细胞计数明显低于存活组,APACHE II 评分显著高于存活组(均 $P < 0.01$),见表 1。

表 1 2 组患者临床资料比较

组别	例	性别(例)		年龄(岁)	病情严重程度[例(%)]		
		男	女		一般脓毒症	严重脓毒症	脓毒性休克
存活组	74	45	29	63.51 ± 8.07	23(31.08)	28(37.84)	23(31.08)
死亡组	46	26	20	63.95 ± 8.30	10(21.74)	17(36.96)	19(41.30)

组别	例	原发疾病[例(%)]			氧合指数(mmHg)	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)
		肺部感染	血流感染	腹腔感染			
存活组	74	64(86.49)	7(9.46)	3(4.05)	195.23 ± 57.61 *	20.62 ± 5.59 *	6.99 ± 2.28
死亡组	46	37(80.43)	5(10.87)	4(8.70)	153.06 ± 44.28	27.41 ± 7.38	7.76 ± 2.53

组别	例	WBC($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	血糖(mmol/L)	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血乳酸(mmol/L)
存活组	74	15.39 ± 5.08	6.13 ± 2.03	0.90 ± 0.28 *	11.42 ± 3.73	69.89 ± 21.72	3.94 ± 1.26
死亡组	46	16.70 ± 5.51	6.90 ± 2.29	0.57 ± 0.16	12.35 ± 4.06	72.61 ± 22.39	4.28 ± 1.35

注:与死亡组比较,* $P < 0.01$

血清 DcR3 水平及 NLR 死亡组患者血清 DcR3 水平及 NLR 显著高于存活组(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者血清 DcR3 水平及 NLR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	DcR3 (ng/mL)	NLR
存活组	74	2.79 ± 0.81 *	6.83 ± 1.91 *
死亡组	46	5.44 ± 1.46	12.07 ± 3.55

注:与死亡组比较,* $P < 0.01$

影响脓毒症患者死亡的危险因素分析 以 28 d 后脓毒症患者是否死亡为因变量,氧合指数、淋巴细胞计数、APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及 NLR 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,变量赋值见表 3。结果发现氧合指数、APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及 NLR 是影响脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 3 变量赋值

变量	赋值
氧合指数	正常=0,降低=1
淋巴细胞计数	正常=0,降低=1
APACHE II 评分	正常=0,升高=1
DcR3	正常=0,升高=1
NLR	正常=0,升高=1

氧合指数、APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及 NLR 对脓毒症患者死亡的预测价值 氧合指数、APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及 NLR 预测脓毒症患者死亡的曲线下面积(AUC)从高到低依次为 NLR、DcR3、氧合指数、APACHE II 评分;且血清 DcR3 水平联合 NLR 预测脓毒症患者死亡的 AUC

为 0.937,明显高于血清 DcR3 水平($Z = 3.455, P = 0.001$)、NLR($Z = 2.214, P = 0.027$)单独预测,其预测敏感度为 84.80%,特异度高达 91.20%。见表 5、图 1。

讨 论

DcR3 是一种可溶性的肿瘤坏死因子受体超家族成员,定位于人染色体 20q13.3,属于分泌型蛋白^[4]。DcR3 是一个多向性免疫调节因子,不仅参与免疫抑制,还有促炎作用,在炎症性疾病发生、发展中起重要作用^[5,6]。谢姿等^[7]报道急性呼吸窘迫综合征患者不同病情严重程度血清 DcR3 水平高低依次为重度、中度、轻度,且死亡组患者血清 DcR3 水平远高于存活组,血清 DcR3 水平变化与急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后有关。此外,DcR3 可通过与 Fas 配体竞争性结合,抑制细胞凋亡^[8]。研究发现 DcR3 与 Fas 配体平衡失调,可降低中性粒细胞活性,抑制 T 细胞趋化性^[9]。而中性粒细胞、淋巴细胞均是参与机体炎症反应的重要细胞,两者比值 NLR 作为反映机体炎症程度的有效指标^[10],与临床疾病预后关系的研究已成为目前研究热点。李广生等^[11]报道老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血 NLR 明显高于稳定期患者,可作为评估患者病情严重程度的潜在炎症指标,并对预测患者急性加重风险具有一定临床价值。

本研究结果发现,氧合指数和淋巴细胞计数降低、APACHE II 评分升高可能与脓毒症患者病情进

表 4 影响脓毒症患者死亡的危险因素分析

变量	β	SE	wald	P	OR	95% CI
氧合指数	0.871	0.220	15.685	0.000	2.390	1.553 ~ 3.678
淋巴细胞计数	0.246	0.161	2.336	0.126	1.279	0.933 ~ 1.754
APACHE II 评分	0.781	0.256	9.300	0.002	2.183	1.322 ~ 3.605
DcR3	0.917	0.247	13.786	0.000	2.502	1.542 ~ 4.060
NLR	0.882	0.218	16.373	0.000	2.416	1.576 ~ 3.704

表 5 氧合指数、APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及 NLR 对脓毒症患者死亡的预测价值

指标	AUC	最佳截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P	95% CI
氧合指数	0.712	172.71 mmHg	76.10	63.50	0.000	0.612 ~ 0.811
APACHE II 评分	0.646	24.03 分	67.70	52.80	0.007	0.541 ~ 0.751
DcR3	0.770	4.03 ng/mL	65.20	79.70	0.000	0.683 ~ 0.857
NLR	0.838	9.23	73.90	86.50	0.000	0.760 ~ 0.916
DcR3 联合 NLR	0.937	-	84.80	91.20	0.000	0.898 ~ 0.977

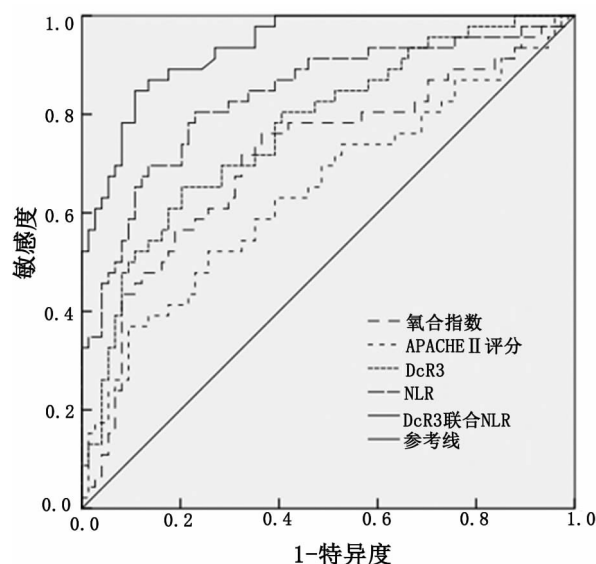


图 1 氧合指数、APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及 NLR 预测脓毒症患者死亡的 ROC 曲线

展有关。同时发现血清 DcR3 水平及血 NLR 在死亡组患者中均升高,与谢姿等^[7]、李广生等^[11]研究结果类似,提示血清 DcR3 水平及 NLR 升高可能与脓毒症患者不良预后有关。进一步研究发现,氧合指数降低、APACHE II 评分、血清 DcR3 水平及 NLR 升高均与脓毒症患者 28 d 生存状况有关,提示氧合指数、APACHE II 评分、DcR3 及 NLR 均可作为评估脓毒症患者预后的有效指标。此外,ROC 曲线分析发现,血清 DcR3 水平、NLR 单独预测脓毒症患者预后的特异性高于氧合指数和 APACHE II 评分,且血清 DcR3 水平联合 NLR 预测脓毒症患者 28 d 死亡的 AUC 高达 0.937,临床应用价值较高。本研究为单中心研究,且样本量偏小,下一步应扩大样本量进行一项多中心前瞻性研究。

参考文献

- Chen X, Wang R, Chen W, et al. Decoy receptor-3 regulates inflammation and apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway in coronary heart disease[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 2614-2622.
- Wang Y, Ju M, Chen C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(1): 273-282.
- 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]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 401-426.
- 梁冬雨, 侯彦强, 姜晓丽. HBV 相关肝炎、肝硬化及肝癌患者 DcR3 的表达及其与 Fas 的关系[J]. 检验医学, 2017, 32(3): 178-181.
- Lee PC, Yang LY, Wang YW, et al. Mechanisms of the prevention and inhibition of the progression and development of non-alcoholic steatohepatitis by genetic and pharmacological decoy receptor 3 supplementation[J]. Hepatol Res, 2017, 47(12): 1260-1271.
- Jin Z, Liu S, Zhan Q, et al. Decoy receptor 3 alleviates hepatic fibrosis through suppressing inflammation activated by NF- κ B signaling pathway[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(4): 441-447.
- 谢姿, 胡明冬, 王长征, 等. 血清 DcR3 在急性呼吸窘迫综合征预后评估中的价值[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(12): 1644-1648.
- Zhao T, Xu Y, Ren S, et al. The siRNA silencing of DcR3 expression induces Fas ligand-mediated apoptosis in HepG2 cells[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4370-4378.
- Fukuda K, Miura Y, Maeda T, et al. Decoy receptor 3 down-regulates centrosomal protein 70 kDa specifically in rheumatoid synovial fibroblasts[J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(2): 287-292.
- Inanli I, Aydin M, Çaliskan AM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder[J]. Nord J Psychiatry, 2019, 73(6): 372-379.
- 李广生, 李月川. 血小板平均体积及中性粒细胞/淋巴细胞比率联合检测在老年 AECOPD 近期预后中的临床价值[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(6): 928-932.

(2019-04-16 收稿 2020-04-16 修回)