

高水平血清诱骗受体 3 预示脓毒症休克患者病情严重*

段亚楠 秦妮* 米婷, 陕西西安 710003

西安市中心医院重症医学科

摘要 目的:探讨诱骗受体 3(DCR3)对严重脓毒症/脓毒症休克患者病情和预后的预测价值。方法:选取西安市中心医院 ICU 2016 年 9 月-2018 年 9 月收治的严重脓毒症患者 100 例,按照是否发生感染性休克分为严重脓毒症组 48 例,脓毒症休克组 52 例,脓毒症休克组根据 1 个月生存情况又分为存活组 36 例和死亡组 16 例。同时选取 50 例同期健康体检者为对照组。采用酶联免疫法、化学发光法、IMMAGE800 特种蛋白仪检测所有入选者治疗前、后不同时间血清 DCR3、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)水平。结果:治疗前,与对照组比较,严重脓毒症组和脓毒症休克组患者血清 DCR3、PCT 和 CRP 水平显著升高;且脓毒症休克组高于严重脓毒症组(P 均 <0.05)。治疗后 1、3、7 d,与严重脓毒症组比较,脓毒症休克组患者血清 DCR3、PCT 和 CRP 水平较高(P 均 <0.05)。存活组患者治疗后第 1、3、7 d 血清 DCR3、PCT 和 CRP 水平显著低于死亡组(P 均 <0.05)。结论:与严重脓毒症患者比较,脓毒症休克患者 DCR3、PCT、CRP 水平显著升高,治疗过程中血清 DCR3 水平变化敏感,可能指导临床治疗。

关键词 脓毒症; 脓毒症休克; 诱骗受体 3; 预后

中图分类号 R515.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210412

High level of serum DCR3 can predict the severity of patients with sepsis/septic shock DUAN Yan-an, QIN Ni*, MI Ting. Department of Critical Care Medicine, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China
Corresponding author: QIN Ni, E-mail: vpkjv1@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between decoy receptor 3 (DCR3) and severity of severe sepsis/septic shock patients and the predictive value of DCR3 in the disease prognosis. Methods: Totally, 100 patients with severe sepsis were divided into severe sepsis group (48 cases) and septic shock group (52 cases) according to the severity of septic shock. According to the one-month survival, the septic shock group was divided into survival subgroup (36 cases) and death subgroup (16 cases). At the same time, 50 cases of healthy control group were selected. The levels of serum DCR3, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) before and after treatment were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), chemiluminescence and IMMAGE 800 special protein analyzer. Results: Compared with the control group and severe sepsis group, the levels of serum DCR3, PCT and CRP in septic shock group increased significantly. Compared with severe sepsis group, serum DCR3, PCT and CRP levels in septic shock group increased significantly, and the differences were significant ($P < 0.05$). After 1st, 3rd and 7th day of treatment, the levels of serum DCR3, PCT and CRP in septic shock group were significantly higher than those in severe sepsis group, and the differences were significant ($P < 0.05$). The levels of serum DCR3, PCT and CRP in survival subgroup were significantly lower than those in death subgroup on the 1st, 3rd and 7th day after treatment, and the differences were significant ($P < 0.05$). Conclusions: Compared with patients with severe sepsis, the levels of DCR3, PCT and CRP in patients with severe sepsis/septic shock are significantly increased, and the change of serum DCR3 level during treatment is sensitive, which may guide the clinical treatment.

Key words Sepsis; Septic shock; Decoy receptor 3; Prognosis

脓毒症是全身性炎症反应,脓毒症休克临床上病死率高达 30% ~ 50%^[1]。血降钙素原(PCT)和 C 反应蛋白(CRP)是脓毒症早期识别指标,但在鉴别脓毒症和预后判断方面仍然存在不足^[2]。血清诱骗受体 3(decoy receptor 3, DCR3)属于可溶性肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族成员^[3]。本研究拟探

讨血清 DCR3 水平与严重脓毒症/脓毒症休克患者病情严重程度及预后的关系,报道如下。

资料与方法

一般资料 选西安市中心医院 ICU 取收治的严重脓毒症患者 100 例,按照感染程度分为:严重脓

* 基金项目:陕西省科学技术厅项目(No:2017SF-070)

* 通信作者:秦妮, E-mail: vpkjv1@163.com, 陕西省西安市新城区西五路 161 号

毒症组 48 例(男 28,女 20),年龄 22~52 岁,平均(35.3±8.5)岁;脓毒症休克组 52 例(男 30,女 22),年龄 22~50 岁,平均(35.6±7.7)岁;选取同期健康体检者 50 例(男 25,女 25),年龄 20~50 岁,平均(36.1±7.5)岁,为健康对照组。3 组性别、年龄差异无统计学意义(P 均>0.05)。脓毒症休克组根据随访 1 个月的生存情况,分为存活组 36 例(男 20,女 16)和死亡组 16 例(男 10,女 6),2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。本研究通过医院伦理委员会批准,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》,且研究参与者知情并签署协议书。

纳入标准:严重脓毒症、脓毒症休克诊断符合《中国严重脓毒症/脓毒症休克治疗指南(2014)》^[4]。排除标准:①有免疫系统或血液系统疾病;②接受抗凝治疗;③有糖皮质激素或免疫抑制剂长期服用史;④孕妇、哺乳期患者及儿童;⑤有严重心、肝、肾等病变;⑥精神异常。

主要试剂及仪器 CRP(M410280)试剂盒 IM-MAGE800 特种蛋白仪购自美国贝克曼库尔特公司;DCR3 ELISA 试剂盒购自上海瓦兰生物科技;PCT 试剂盒(电化学发光法)、Elecsys E170 化学发光仪购自瑞士罗氏公司;酶标仪 BIO-RAD 680 型购自美国伯乐公司。

样本采集与保存 所有受试者在入院后第 1 天、治疗 1、3、7 d 后次日清晨空腹抽取静脉血 6 mL,装于无菌真空管中,静置 25 min,然后 4℃、12 000 转/min,在半径 10 cm 离心机中离心 15 min。收集上层血清,保存于超低温冰箱中,为后续试验备用。

检测指标 采用酶联免疫法检测血清 DCR3 水平,采用化学发光仪检测 PCT 水平,采用 IM-MAGE800 特种蛋白仪检测 CRP 水平。

统计学分析 运用 SPSS 18.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 脓毒症休克组、严重脓毒症组患者基础疾病、感染部位和感染菌种比较,差异无统计学意义(P 均>0.05),见表 1。

3 组治疗前血清 DCR3、PCT、CRP 水平 严重脓毒症组、脓毒症休克组患者血清 DCR3、PCT、CRP 水平显著高于对照组,且脓毒症休克组高于严重脓毒症组(P 均<0.05),见表 2。治疗 1、3、7 d 后,脓毒症休克组血清 DCR3、PCT、CRP 水平高于严重脓毒症组(P 均<0.05);脓毒症休克组血清 DCR3、

表 1 2 组一般临床资料比较

组别	例	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		感染部位[例(%)]		
			男	女	高血压	糖尿病	冠心病
严重脓毒症组	48	35.3±8.5	28	20	7(14.58)	6(12.50)	1(2.08)
脓毒症休克组	52	35.6±7.7	30	22	8(15.38)	9(17.31)	2(3.85)
F 值	—	0.115	0.867		0.013	0.452	0.267
P 值	—	0.891	0.648		0.911	0.501	0.606

组别	例	基础疾病[例(%)]					
		肺部	腹腔	泌尿道	血液	颅内	多个部位
严重脓毒症组	48	30(62.50)	12(25.00)	2(4.17)	4(8.33)	2(4.17)	2(4.17)
脓毒症休克组	52	24(46.15)	12(23.08)	2(3.85)	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)
F 值	—	2.685	0.051	0.007	0.891	0.432	0.432
P 值	—	0.101	0.822	0.935	0.345	0.511	0.511

组别	例	感染菌种[例(%)]								
		鲍曼不动杆菌	金黄色葡萄球菌	铜绿假单胞菌	肺炎克雷伯菌	嗜麦芽窄食单胞菌	大肠埃希菌	表皮葡萄球菌	真菌	屎肠球菌
严重脓毒症组	48	13(27.08)	4(8.33)	7(14.58)	6(12.50)	3(6.25)	4(8.33)	5(10.42)	7(14.58)	2(4.17)
脓毒症休克组	52	15(28.85)	6(11.54)	5(9.62)	9(17.31)	3(5.77)	2(3.85)	4(7.69)	11(21.15)	2(3.85)
F 值	—	0.038	0.285	0.583	0.452	0.010	0.891	0.226	0.730	0.007
P 值	—	0.844	0.594	0.445	0.501	0.919	0.345	0.634	0.393	0.935

CRP 水平随时间逐渐降低(P 均 <0.05),PCT 水平逐渐升高(P 均 <0.05),见表 3。

表 2 3 组治疗前血清 DCR3、PCT、CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	DCR3	PCT	CRP
		(ng/mL)	(ng/mL)	(mg/L)
对照组	50	0.8 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1	22.2 $\pm$ 6.3
严重脓毒症组	48	5.3 $\pm$ 0.9 [*]	2.8 $\pm$ 0.8 [*]	92.7 $\pm$ 14.4 [*]
脓毒症休克组	52	7.7 $\pm$ 1.6 ^{**}	15.4 $\pm$ 10.9 ^{**}	103.5 $\pm$ 15.2 ^{**}

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

表 3 2 组治疗中血清 DCR3、PCT、CRP 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例	DCR3 (ng/mL)		
		D1	D3	D7
脓毒症休克组	48	7.0 $\pm$ 2.1 [*]	6.3 $\pm$ 1.1 ^{**}	5.8 $\pm$ 0.7 ^{**}
严重脓毒症组	52	4.9 $\pm$ 1.3	4.3 $\pm$ 1.0 [#]	1.1 $\pm$ 0.89 [#]

组别	例	PCT (μg/L)		
		D1	D3	D7
脓毒症休克组	48	13.9 $\pm$ 3.0 [*]	16.8 $\pm$ 3.1 ^{**}	21.5 $\pm$ 4.1 ^{**}
严重脓毒症组	52	2.6 $\pm$ 0.7	2.0 $\pm$ 0.4 [#]	1.4 $\pm$ 0.2 [#]

组别	例	CRP (mg/L)		
		D1	D3	D7
脓毒症休克组	48	106.4 $\pm$ 13.8 [*]	96.5 $\pm$ 14.3 ^{**}	88.9 $\pm$ 13.5 ^{**}
严重脓毒症组	52	90.2 $\pm$ 14.3	82.5 $\pm$ 12.5 [#]	49.6 $\pm$ 13.3 [#]

注:与严重脓毒症组同时间段比较,^{*} $P < 0.05$;与同组 D1 比较,[#] $P < 0.05$;与同组 D3 比较,[&] $P < 0.05$

脓毒症休克患者治疗中血清 DCR3、PCT、CRP 水平变化 治疗 1、3、7 d 后,死亡组血清 DCR3、PCT、CRP 水平高于存活组(P 均 <0.05);且死亡的脓毒症休克患者血清 DCR3、PCT、CRP 水平随时间逐渐上升(P 均 <0.05),存活组逐渐下降(P 均 <0.05),见表 4。

表 4 脓毒症休克患者血清 DCR3、PCT、CRP 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例	DCR3 (ng/mL)		
		D1	D3	D7
死亡组	16	7.9 $\pm$ 1.7 [*]	9.0 $\pm$ 1.1 ^{**}	9.9 $\pm$ 1.2 ^{**}
存活组	36	6.2 $\pm$ 1.9	4.9 $\pm$ 1.7 [#]	2.3 $\pm$ 1.0 [#]

组别	例	PCT (μg/L)		
		D1	D3	D7
死亡组	16	17.0 $\pm$ 7.9 [*]	23.1 $\pm$ 8.7 ^{**}	38.8 $\pm$ 16.7 ^{**}
存活组	36	11.8 $\pm$ 6.1	9.4 $\pm$ 3.6 [#]	7.7 $\pm$ 2.4 [#]

组别	例	CRP (mg/L)		
		D1	D3	D7
死亡组	16	109.7 $\pm$ 16.5 [*]	116.4 $\pm$ 17.5 ^{**}	124.3 $\pm$ 19.3 ^{**}
存活组	36	88.3 $\pm$ 17.5	68.5 $\pm$ 15.5 [#]	56.5 $\pm$ 14.2 [#]

注:与存活组同时间段比较,^{*} $P < 0.05$;与同组 D1 比较,[#] $P < 0.05$;与同组 D3 比较,[&] $P < 0.05$

讨 论

TNFR 家族的 DCR3 在应激反应中表达水平上

调,以消除机体炎症,维持体内平衡^[5]。DCR3 有三种配体,分别是 FasL、LIGHT 和 TL1A,与这些配体结合,可以阻止 DCR3 与细胞表面受体作用,从而抑制细胞凋亡^[6]。Gao 等^[7]研究发现,来自革兰氏阴性或阳性菌抗原的脂多糖(LPS)可通过 TLR2 以剂量依赖性方式诱导 DCR3 的产生和释放,从而激活 C-Jun 氨基末端蛋白激酶(JNK)和转录因子 NF-κB 等细胞外信号调节,这也解释了 DcR3 水平随脓毒症严重程度增加而增加。Gao 等^[7]报道 DCR3 水平上调,与脓症患者病情严重程度密切相关。一些血浆 DCR3 水平上升的脓症患者血浆 PCT 水平正常,DCR3 有助于早期诊断脓毒症,尤其当脓症患者 PCT 为阴性时。Kim 等^[8]发现,与全身炎症反应综合征患者相比,脓症患者血浆 DCR3 水平显著升高,猜想 DCR3 水平可能成为脓毒症的标志物。Zhao 等^[9]研究发现脓毒症组患者血浆 DCR3 水平显著高于全身炎症反应综合征组和对照组患者。本研究发现,严重脓毒症组、脓毒症休克组患者血清 DCR3 水平均显著高于对照组,且脓毒症休克组患者显著高于严重脓毒症组。提示 DCR3 水平随患者病情程度加重而升高,DCR3 水平可能与脓毒症严重程度有关。本研究中,治疗 1、3、7 d 后脓毒症休克患者血 DCR3 水平持续下降,但死亡患者显著高于存活者,提示 DCR3 可能更适合用于脓毒症休克患者的病情和预后评估。若治疗后脓毒症休克患者血清 DCR3 水平未明显下降,则患者治疗效果差,死亡风险可能较大。

参 考 文 献

1 王龙廷,郭凯.脓毒症液体复苏终点指标研究与限制性液体管理[J].临床急诊杂志,2015,16(2):160-164.

2 Bloos F,Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis[J]. Virulence,2014,5(1):154-160.

3 Liang DY,Hou YQ,Lou XL,et al. Decoy receptor 3 improves survival in experimental sepsis by suppressing the inflammatory response and lymphocyte apoptosis[J]. PLOS ONE,2015,10(6):e0131680.

4 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,2015,54(6):401-426.

5 Speeckaert MM,Speeckaert R,Laute M,et al. Tumor necrosis factor receptors: biology and therapeutic potential in kidney diseases[J]. Am J Nephrol,2012,36(3):261-270.

6 Hou Y,Liang D,Liu Y,et al. Up-regulation of DcR3 in microbial toxins-stimulated HUVECs involves NF-κB signalling [J]. BMC Biochem,2018,19(1):13-20.

7 Gao L,Yang B,Zhang H,et al. DcR3, a new biomarker for sepsis, correlates with infection severity and procalcitonin[J]. Oncotarget,2018,9(13):10934-10944.

8 Kim S,Mi L,Zhang L,et al. Specific elevation of DcR3 in sera of sepsis patients and its potential role as a clinically important biomarker of sepsis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2012,73(4):312-317.

9 Zhao JJ,Lou XL,Chen HW,et al. Diagnostic value of decoy receptor 3 combined with procalcitonin and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for sepsis[J]. Cell Mol Biol Lett,2018,23(1):22-31.

(2019-09-19 收稿 2021-03-20 修回)