

脓毒症患者血浆可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体与血清降钙素原水平变化的预后价值

常敏婵¹, 李 斌, 陈伟玲, 曾 勉*
(中山大学附属第一医院 MICU, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】观察脓毒症患者血浆可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)、血清降钙素原(PCT)水平的变化,探讨 suPAR、PCT 在脓毒症预后中的价值。【方法】测定 82 例脓毒症患者、29 例全身炎症反应综合征(SIRS)患者入组当天血浆 suPAR、血清 PCT 水平,记录 APACHE II 和 SOFA 评分。观察脓毒症存活组($n = 51$)和死亡组($n = 31$)入 ICU 第 1、3、5、7 天、出科或死亡当天血浆 suPAR、血清 PCT 变化趋势,分析 suPAR、PCT、APACHE II 和 SOFA 评分在预测死亡中的价值及相关性。【结果】脓毒症患者入组第 1 天血浆 suPAR 水平(13.89 ± 0.65 ng/mL)高于 SIRS 组(8.22 ± 0.61 ng/mL)和健康对照组(4.65 ± 0.30 ng/mL)($P < 0.001$)。脓毒症组血清 PCT 水平(19.18 ± 4.83 ng/mL)高于 SIRS 组(1.10 ± 0.77 ng/mL)($P < 0.001$)。存活组随时间延长血浆 suPAR、血清 PCT 水平呈下降趋势($P < 0.05$),而死亡组血浆 suPAR 和血清 PCT 值随时间延长在一个较高的水平上波动,各时间点血浆 suPAR 水平均高于存活组($P < 0.05$),在第 1、3、5 天,死亡组与存活组的血清 PCT 无明显差异(P 均 > 0.05),在第 7 天和出科/死亡当天,死亡组较存活组血清 PCT 升高(P 均 < 0.05)。脓毒症患者第 1 天血浆 suPAR 的工作曲线(ROC)下面积为 0.765,以血浆 suPAR 值 12.01 ng/mL 作为区分存活与死亡截点的灵敏度是 87.1%,特异度为 72.5%。suPAR 联合 APACHE II 评分区分脓毒症死亡和存活的曲线下面积(AUC)是 0.857,高于单个指标 suPAR(AUC 0.765)和 APACHE II 评分(AUC 0.83)。血浆 suPAR 分别与血清 PCT($r = 0.326, P < 0.001$)、APACHE II 评分($r = 0.492, P < 0.001$)、SOFA 评分($r = 0.386, P < 0.001$)呈正相关。【结论】动态监测血浆 suPAR 有助于早期对脓毒症患者进行预后的评估和严重程度的判断,而血清 PCT 在早期不能用于脓毒症患者预后的评估和严重程度的判断,suPAR 联合 APACHE II 评分可提高预测脓毒症死亡的效能。

关键词: 脓毒症;suPAR;降钙素原;预后

中图分类号:R515.3

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2014)05-0730-08

Dynamic Changes of Plasma Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Serum Procalcitonin in Assessment of Prognosis in Septic Patients

CHANG Minchan¹, LI Bin, CHEN Weiling, ZENG Mian*

(Medical Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To evaluate the dynamic changes of plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) and serum procalcitonin (PCT) and to investigate the prognostic significance of plasma suPAR and serum PCT in patients with sepsis. 【Methods】 The levels of plasma suPAR and serum PCT were monitored in 82 patients with sepsis and 29 patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and sequential organ failure assessment (SOFA) score were recorded. Dynamic changes in the levels of plasma suPAR and serum PCT were compared between the survivor group ($n = 51$) and non-survivor group ($n = 31$) on the 1st, 3rd, 5th, 7th day after admission to ICU and at the

收稿日期:2014-05-17

基金项目:广东省科技计划项目(S2013010015025)

作者简介:常敏婵,在读硕士研究生(现在广州中山大学附属第六医院),E-mail:changminchan@foxmail.com; * 通信作者:曾勉,硕士生导师,教授,主任医师,E-mail: zengmian2004@163.com

day of discharge or death. The value of plasma suPAR, serum PCT, APACHE II and SOFA score on predict the prognosis of septic patients were compared. Correlation analysis were carried out on plasma suPAR, serum PCT, APACHE II and SOFA score. 【Results】 The levels of plasma suPAR in septic patients (13.89 ± 0.65 ng/mL) were higher than that in SIRS patients (8.22 ± 0.61 ng/mL) and healthy control patients (4.65 ± 0.30 ng/mL) (P all < 0.001). The levels of serum PCT in septic patients (19.18 ± 4.83 ng/mL) were higher than that in SIRS patients (1.10 ± 0.77 ng/mL) ($P < 0.001$). The levels of plasma suPAR and serum PCT in survivors were in a decreasing trend ($P < 0.05$). While the levels of plasma suPAR and serum PCT in non-survivors fluctuated at a high level. At each time point, the levels of plasma suPAR in non-survivors were higher than that in survivors (P all < 0.001). There was no significant difference in the levels of serum PCT on the 1st, 3rd and 5th day between survivor group and non-survivor group (P all > 0.05), but the levels of serum PCT on 7th day and the day of discharge or death in non-survivor group were significantly higher than that in survivor group ($P < 0.05$). Receiver operator characteristic curve (ROC curve) of the level of plasma suPAR on the 1st day could distinguish survivors from non-survivors in septic patients, maximal area under curve (AUC) of plasma suPAR was 0.765. The best cut-off value of plasma suPAR to distinguish survivors from non-survivors was 12.01 ng/mL, the sensitivity was 87.1% and the specificity was 72.5%. The AUC was 0.857 when combine suPAR with APACHE II score in distinguishing survivors from non-survivors, which was higher than each single index (suPAR: AUC0.765, APACHE II score: AUC0.83). Positive correlations were found between plasma suPAR and serum PCT ($r = 0.326$, $P < 0.001$), plasma suPAR and APACHE II score ($r = 0.492$, $P < 0.001$), plasma suPAR and SOFA score ($r = 0.386$, $P < 0.001$). 【Conclusion】 Dynamic monitoring of the levels of plasma suPAR can help to assess the severity and the prognosis of sepsis in the early stage, while serum PCT can't. To combine plasma suPAR with APACHE II score may improve the predict accuracy of prognosis in sepsis.

Key words: sepsis; suPAR; procalcitonin; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2014, 35(5): 730-737]

2012年SSC严重脓毒症治疗指南指出脓毒症(Sepsis)是由感染引起的全身有害的宿主反应,包括五项指标中2项以上:一般指标(T、HR、R、神志、水肿、高血糖),炎症指标(WBC、CRP、PCT),血流动力学指标(SBP、MAP),器官功能不全指标,组织低灌注指标等^[1]。脓毒症的发病率和死亡率高,消耗了大量的医疗开支,严重影响人类的生活质量,造成了巨大健康威胁。临床上一些炎症标志物对帮助临床医生评估患者病情有重要作用,如白介素6(IL-6)、可溶性髓系细胞表达触发受体-1(sTREM-1)、降钙素原(PCT)等,PCT已被证明是指导抗生素应用的可靠指标^[2],但它在评估病情严重程度及死亡风险方面的作用还不明确。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)是尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)的可溶形式。uPAR存在于活化的免疫细胞和其他细胞表面,如内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞等^[3]。机体在炎症刺激下,uPAR经多种蛋白酶^[4]作用从细胞表面脱落而形成一种可溶性形式——suPAR。suPAR存在于人类的血液和其他体液中,包括血浆、尿液、血清、脑脊液、支气管肺泡灌洗液、唾液等。近年来的研究表明,suPAR在脓毒症患者中显著升高,可反映脓毒症的严重程度,它是否成为早期识

别脓毒症的一个标志物,有待进一步证实;亦有研究显示,suPAR在脓毒症的预后评估中可以取代SOFA评分,但是,经有效治疗病情好转的患者血suPAR水平是否下降,能否成为脓毒症预后的有效评估指标,尚未见相关文献报道。本研究旨在动态观察脓毒症患者的血浆suPAR、血清PCT水平变化,探讨血suPAR、PCT在脓毒症预后中的价值。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

收集2013年3月至2014年3月入住中山大学附属第一医院ICU住院的82例脓毒症患者,年龄 ≥ 18 岁,均符合2012年Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock的脓毒症诊断标准^[1]。同时收集29例全身炎症反应综合征(SIRS)患者,SIRS标准符合1991年ACCP/SCCM的标准^[5],选自我院体检中心、门诊年龄匹配的健康体检者15例作为对照组。

排除标准:HIV感染、已明确有实体或血液系统恶性肿瘤、类风湿性关节炎、白细胞计数 $< 1 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 、使用皮质

激素剂量相当于 1 mg/kg·d 强的松超过 1 个月、使用免疫抑制剂、进入 ICU 后在 24 h 内死亡的患者均不纳入研究。

以 28 d 为观察期,28 d 内存活的患者纳入脓毒症存活组,28 d 内死亡的患者纳入脓毒症死亡组。

入选患者及家属均告知本研究目的、方法及可能出现的风险,并签署知情同意书。因病情较重,患者本人无法签署者由其法定授权委托人代签。

1.2 检测指标及方法

所有受试者记录年龄、性别、血常规、肝肾功能、CRP、血气分析等一般指标。脓症患者于入组的第 1 天、第 3 天、第 5 天、第 7 天、出科或死亡当天记录 APACHE II 评分、SOFA 评分,并在上述时间点留取外周静脉血标本待测 suPAR、PCT;SIRS 患者仅于入组当日记录上述指标及留取血标本;健康对照组一次性留取血标本待测 suPAR。

使用含 EDTA 的真空采血管收集静脉血 2 mL,立即摇匀,离心(4 ℃、762 ×g)10 min,分离血浆,分装于小试管中,-80 ℃冻存待测血浆 suPAR;使用含促凝剂的真空采血管收集静脉血 2 mL,立即混匀,静置约 30 min 待血液凝固后离心(4 ℃、762 ×g)10 min,分离血清,待测血清 PCT。血浆 suPAR(试剂盒购自武汉 USCN 公司)水平测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法;血清 PCT(试剂购自意大利 Diasorin 公司)测定采用德国 LIAISON 全自动荧光免疫分析仪。

1.3 统计学方法

用 SPSS 13.0 for windows 软件处理,所有数据

以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。两组定量资料样本比较,用 t 检验或 Mann-Whitney u 检验。两组以上定量资料样本的比较,采用单因素方差分析,两因素相关分析用 Spearman 秩相关分析。不同时间点的指标比较采用重复测量资料的方差分析。绘制 ROC 工作曲线,计算曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度。将有意义的指标作为联合诊断的指标,通过 logistic 回归形成联合预测因子,再次构建 ROC 曲线,并确定联合诊断的曲线下面积、灵敏度和特异度。

2 结 果

2.1 患者一般情况及临床资料

82 例脓症患者,男性 51 例,女性 31 例,平均年龄(58.74 ± 1.91)岁。根据 28 d 观察期是否存活将脓毒症组 82 例患者分为存活组 51 例(男 31 例,女 20 例)和死亡组 31 例(男 20 例,女 11 例)。存活组中有 10 例在 7 d 内好转并转出 ICU,则记录出科当 d 的指标,并继续随访至出院;死亡组中有 9 例患者在 7 d 内死亡,其中 2 例在第 3 天死亡,4 例在第 5 天死亡,3 例在第 7 天死亡,其余患者在 7 天以后死亡。SIRS 患者 29 例(男性 20 例,女性 9 例),平均年龄(59.76 ± 3.37)岁;健康对照组 15 例(男性 8 例,女性 7 例),平均年龄(50.0 ± 4.38 岁)。各组年龄及性别构成比较无显著性差异(表 1)。

2.2 入组第一天各组的血浆 suPAR、血清 PCT

入组第 1 天,脓毒症组的血浆 suPAR 水平(13.89 ± 0.65) ng/mL > SIRS 组(8.22 ± 0.61) ng/mL

表 1 病例组及对照组第 1 天血 suPAR、PCT 和各项指标值

Table 1 suPAR, PCT and other indexes of patients and healthy controls on the day of admission

	Controls($n = 15$)	SIRS($n = 29$)	Sepsis($n = 82$)	F/ χ^2 /Z	P
Age (years) ¹⁾	50.0 ± 4.38	59.76 ± 3.37	58.74 ± 1.91	1.773	0.174
Male/Female ²⁾	8/7	20/9	51/31	1.058	0.589
Plasma suPAR(ng/mL) ³⁾	4.65 ± 0.30	8.22 ± 0.61	13.89 ± 0.65	53.734	< 0.001
Serum PCT(ng/mL) ⁴⁾	-	1.10 ± 0.77	19.18 ± 4.83	-5.88	< 0.001
CRP(mg/L) ⁴⁾	-	56.86 ± 13.81	94.29 ± 10.12	-2.36	0.018
APACHE II score ⁴⁾	-	8.97 ± 0.84	18.32 ± 0.92	-5.39	< 0.001
SOFA score ⁴⁾	-	6.48 ± 0.33	10.09 ± 0.43	-4.85	< 0.001
WBC($\times 10^9/L$) ³⁾	7.61 ± 0.39	9.95 ± 0.90	12.96 ± 1.02	6.82	0.033

1) One-way ANOVA 2) Chi-square test 3) Kruskal-Wallis Test 4) Mann-Whitney u Test

> 健康对照组 (4.65 ± 0.30)ng/mL (P 均 < 0.001 ; 表 1, 图 1)。脓毒症组的血清 PCT 水平 (19.18 ± 4.83)ng/mL 高于 SIRS 组 (1.10 ± 0.77)ng/mL ($P < 0.001$; 图 2)。

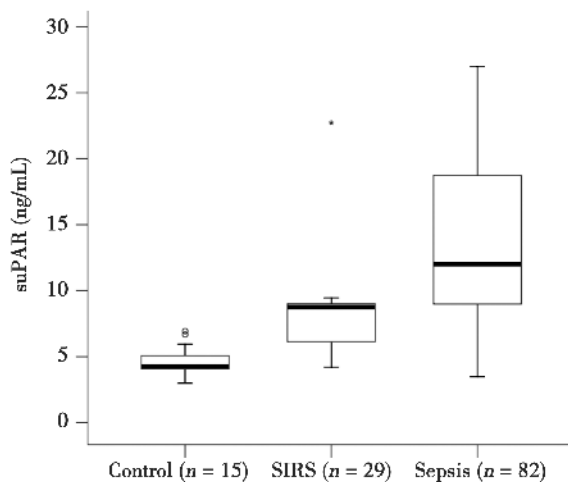


图 1 入组第 1 天健康对照组、SIRS 组和脓毒症组血浆 suPAR 的比较

Fig.1 Plasma suPAR concentrations of healthy controls, SIRS and sepsis patients on the day of admission

2.3 脓毒症患者血浆 suPAR 水平变化

脓毒症患者第 1 天血浆 suPAR 水平高于 SIRS 组及健康对照组(表 1)。组内比较:存活组的血浆 suPAR 值随住院时间逐渐下降, 出科当天水平平均低于第 1、3、5、7 天 ($P < 0.05$), 其余各时间点间 suPAR 无统计学差异 ($P > 0.05$)。死亡组的血浆 suPAR 在第 1、3、5、7 天及死亡当天在一个较高的水平上波动, 各时间点血浆 suPAR 水平无统计学差异 ($P = 0.384$)。组间比较:在各时间点死亡组的

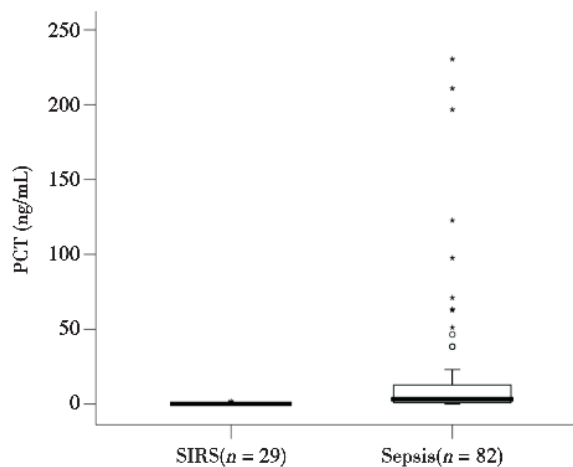


图 2 入组第 1 天 SIRS 组和脓毒症组血清 PCT 的比较
Fig.2 Serum PCT concentrations of SIRS and sepsis patients on the day of admission

血浆 suPAR 均较存活组明显升高 ($P < 0.001$, 表 2, 图 3)。

2.4 脓毒症患者血清 PCT 水平的变化

脓毒症患者第 1 天血清 PCT 水平高于 SIRS 组(表 1)。存活组的血清 PCT 值在第 1、3、5、7 天及出科当天分别为 17.33 ± 5.51 、 11.62 ± 4.68 、 10.08 ± 4.61 、 9.63 ± 4.61 、 9.13 ± 4.61 ng/mL (表 2)。存活组第 1 天的血清 PCT 高于第 3、5、7 及出科当天 (P 均 < 0.05)。从不同时间点血浆 PCT 的变化趋势图可以看出, 存活组的血清 PCT 值呈逐渐下降趋势(图 4)。

死亡组的血清 PCT 第 1、3、5、7 天及死亡当天分别为 (22.31 ± 9.11)、(13.83 ± 3.52)、(13.38 ± 3.31)、(21.04 ± 8.28)、(25.92 ± 9.95)ng/mL, 死亡组不同时间点血清 PCT 无统计学差异 ($P = 0.384$; 表 2)。从不同时间点 PCT 的变化趋势图可以看出, 死亡

表 2 脓毒症患者不同时间点血浆 suPAR 水平的变化

Table 2 Dynamic changes of plasma suPAR levels in septic patients

(ng/mL)

Group	Day1	Day 3	Day5	Day7	Discharge or death day	F	P ⁸⁾
Survivors (n = 51)	12.0 ± 5.56	11.21 ± 4.78	10.91 ± 4.02	10.64 ± 3.79	9.74 ± 3.55		
Non-survivors (n = 31)	17.0 ± 5.17	16.02 ± 5.62	17.40 ± 6.12	16.22 ± 5.26	16.80 ± 6.07		
Z	-4.00	-3.82	-4.40	-4.22	-4.77	3.73	0.016 ¹⁾
P ⁹⁾	<0.001 ³⁾	<0.001 ⁴⁾	<0.001 ⁵⁾	<0.001 ⁶⁾	<0.001 ⁷⁾	1.006	0.384 ²⁾

1) Plasma suPAR level comparison on day 1, day 3, day 5, day 7 and the day of discharge in survivors. 2) Plasma suPAR level comparison on day 1, day 3, day 5, day 7 and the day of death in non-survivors. 3) 4) 5) 6) 7) Plasma suPAR level comparison between survivors and non-survivors on each time point. 8) within group; repeated measures data of ANOVA. 9) between group; Mann-Whitney u Test.

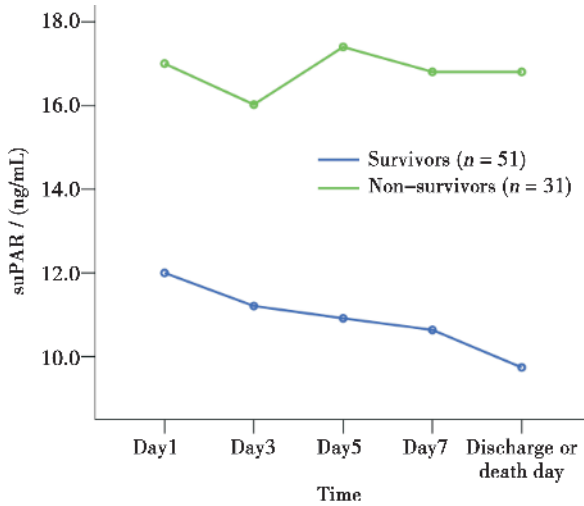


图 3 脓毒症存活组和死亡组在各时间点血浆 suPAR 的变化趋势

Fig.3 Daily variations of plasma suPAR levels between survivors and non-survivors in sepsis

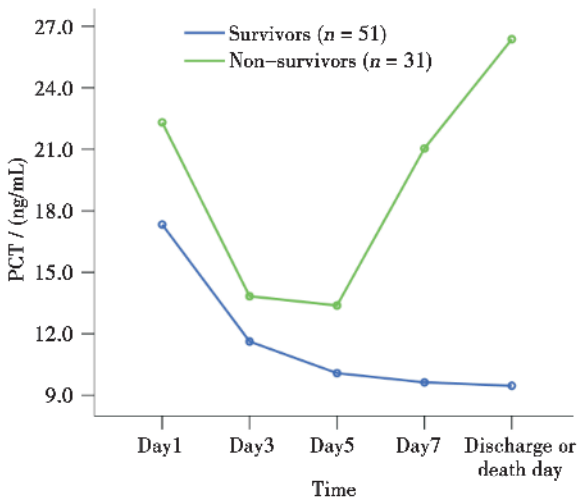


图 4 存活组与死亡组在各时间点血清 PCT 的变化趋势

Fig.4 Daily variations of serum PCT levels between survivors and non-survivors in sepsis

组的血浆 PCT 值下降后再次升高。(图 4)

在第 1、3、5 天,死亡组与存活组的血清 PCT 差异无统计学意义(p 均 >0.05),在第 7 天和出科/死亡当天,脓毒症死亡组较存活组血清 PCT 升高(P 均 <0.05 ;表 3)。

2.5 观察第 1 天血浆 suPAR 值在预测脓毒症死亡中的价值

2.5.1 单个指标预测死亡价值的比较 血浆

suPAR 值在预测死亡时曲线下面积是 0.765 ($P < 0.001$, 95%CI 0.658 ~ 0.872), 当血浆 suPAR 为 12.01 ng/mL 时,约登指数为最大($YI = 0.60$),此时血浆 suPAR 区分存活与死亡的灵敏度为 87.1%,特异度为 72.5%(图 5)。

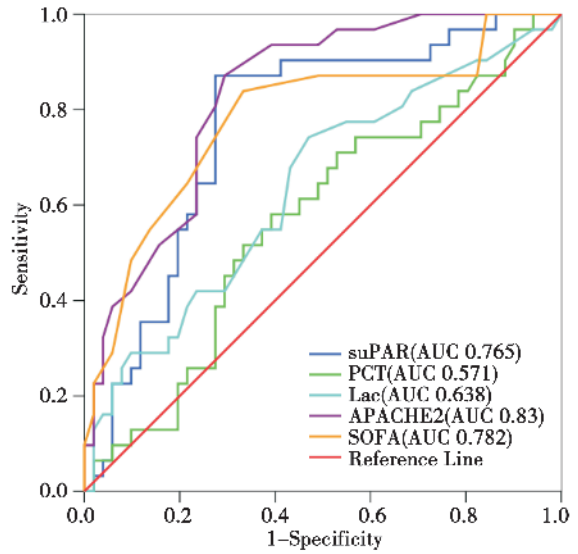


图 5 suPAR、PCT、Lac、APACHE II 评分、SOFA 评分预测脓毒症死亡的 ROC 曲线

Fig.5 ROC curve of suPAR, PCT, Lac, APACHE II score and SOFA score in predicting mortality in sepsis

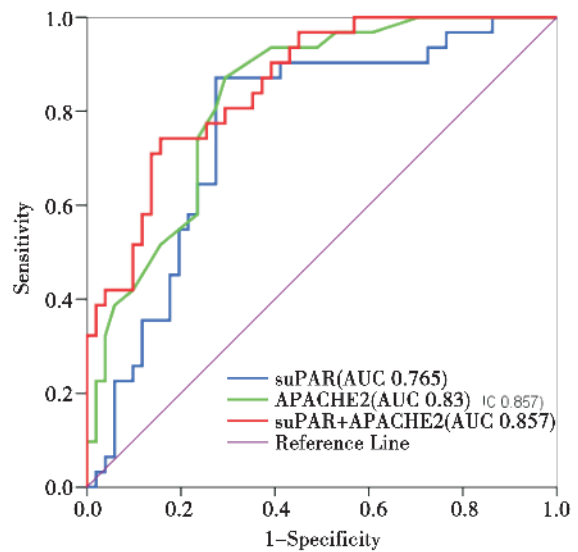


图 6 suPAR、APACHE II 评分及 suPAR 联合 APACHE II 评分在预测脓毒症死亡 ROC 曲线

Fig.6 ROC curve of suPAR, APACHE II score and suPAR, combined with APACHE II score in predicting mortality in sepsis

APACHE II 评分在区分存活与死亡的曲线下面积是 0.83 ($P < 0.001$, 95%CI 0.744 ~ 0.917), 当 APACHE II 评分为 17.5 分时, 约登指数为最大 ($YI = 0.58$), 此时 APACHE II 评分区分存活与死亡的灵敏度为 87.1%, 特异度为 70.6%。

SOFA 评分在区分存活与死亡曲线下面积是 0.782 ($P < 0.001$, 95%CI 0.673 ~ 0.890), 当 SOFA 评分为 9.5 分时, 约登指数为最大 ($YI = 0.51$), 此时 SOFA 评分区分存活与死亡的灵敏度为 83.9%, 特异度为 66.7%。

血浆 PCT 和血乳酸在区分存活和死亡时的曲线下面积分别是 0.571 ($P = 0.286$, 95%CI 0.443 ~ 0.698) 和 0.638 ($P = 0.038$, 95%CI 0.513 ~ 0.763), 因 $AUC < 0.7$, 故预测价值低。

2.5.2 suPAR 与 APACHE II 评分联合在区分存活组和死亡组中的价值比较 根据 logistic 回归分析, 设 suPAR 值、APACHE II 评分分别为 X_1 、 X_2 , 得出回归方程为 $P = 1 / [1 + e]^{-(-6.362 + 0.131X_1 + 0.206X_2)}$ (表 3)。suPAR 联合 APACHE II 评分评估, 区分脓毒症死亡和存活的曲线下面积是 0.857 ($P < 0.001$, CI 0.778~0.936), 高于单个指标 suPAR (AUC0.765) 和 APACHE II 评分 (AUC0.83), 联合两指标提高了预测效能 (图 6)。

2.6 血浆 suPAR 与病情严重程度的相关性分析

为了解血浆 suPAR 与各指标的关系, 我们采用了病例组 (SIRS 组和脓毒症组) 第 1 天的指标做相关性分析。血浆 suPAR 与血清 PCT ($r = 0.326$, $P < 0.001$)、疾病严重程度评分系统如 APACHE II 评分 ($r = 0.492$, $P < 0.001$)、SOFA 评分 ($r = 0.386$, $P < 0.001$) 呈正相关 (表 4)。

3 讨论

由于人口的老齡化、肿瘤放化疗的广泛使用、器官移植者数量增多、人工假体植入、有创性检查、广谱抗生素滥用诱发多重耐药菌增多以及激素不合理应用等因素, 导致脓毒症的发病率增加。同样, 脓毒症亦是引起高病死率的疾病之一^[6]。本研究脓毒症患者 28 d 病死率为 37.8%, 与国内外文献报道脓毒症的病死率基本一致^[7-8]。自 SSC 指南实施以来, 两年的时间内, 脓毒症的住院病死率从 37% 下降到了 30.8%^[9]。随着我们对脓毒症认识不断加深, 早期复苏集束化管理越来越被认可^[10], 早期抢救有赖于早期识别严重脓毒症/脓毒性休克的患者。

表 3 脓毒症患者存活组与死亡组在不同时间点血 PCT 的变化

Table 3 Dynamic changes of serum PCT levels in septic patients

(ng/mL)

Group	Day1	Day3	Day5	Day7	Discharge or death day	F	P ⁸⁾
Survivors (n = 51)	17.33 ± 5.51	11.62 ± 4.68	10.08 ± 4.61	9.63 ± 4.61	9.13 ± 4.61	5.58	0.02 ¹⁾
Non-survivors (n = 31)	22.31 ± 9.11	13.83 ± 3.52	13.38 ± 3.31	21.04 ± 8.28	25.92 ± 9.95	0.965	0.384 ²⁾
Z	-0.96	-1.54	-1.94	-2.36	-3.12		
P ⁹⁾	0.339 ³⁾	0.122 ⁴⁾	0.052 ⁵⁾	0.018 ⁶⁾	0.002 ⁷⁾		

1)Serum PCT level comparison on day 1, day 3, day 5, day 7 and the day of discharge in survivors. 2)Serum PCT level comparison on day 1, day 3, day 5, day 7 and the day of death in non-survivors. 3)4)5)6)7)Serum PCT level I comparison between survivors and non-survivors on each time point. 8) : within group; repeated measures data of ANOVA. 9)between group; Mann-Whitney u Test.

表 4 suPAR, APACHE II 评分的 Logistic 回归模型拟合结果

Table 4 Logistic regression analysis of suPAR and APACHE II score

	B	S.E	Wald	df	Sig.	OR	95%CI for OR	
							Lower	Upper
suPAR	0.131	0.051	6.513	1	0.011	1.140	1.031	1.260
APACHE II score	0.206	0.055	13.994	1	< 0.001	1.228	1.103	1.368
Constant	-6.362	1.446	19.356	1	< 0.001	0.002		

在本研究中,脓毒症存活者的 suPAR 呈持续下降趋势,死亡组的 suPAR 持续在一高水平上波动,提示严重脓症患者体内存在高水平 suPAR,治疗过程中若 suPAR 持续不降,预后不良,反之则预后较好。因此监测 suPAR 水平变化可判断患者的病情,预测预后。既往的研究已肯定了 suPAR 的预后价值^[11]。本研究显示通过 ROC 分析,suPAR 区分存活组和死亡组的能力弱于 APACHE II 评分,优于血乳酸、血 PCT,与 SOFA 评分接近。APACHE II 评分在预测死亡中的价值优于 SOFA 评分,这与 Duseja 的研究^[12]相似。本研究得出,suPAR 区分存活与死亡时的最佳折点为 12.01 ng/mL,此时的灵敏度为 0.871,特异度为 0.725,提示 suPAR 在识别高死亡风险的患者中具有较高的灵敏度,这与既往的研究得出的折点接近^[13]。APACHE II 评分和 SOFA 评分作为经典的评估疾病严重程度的评分系统已广泛用于临床,为临床医生判断疾病的严重程度、及时识别重症患者提供了重要依据,本文相关性分析显示,suPAR 与这两大评分系统呈正相关,提示 suPAR 与脓毒症的严重程度相关,病情越重,suPAR 值越高。它有助于帮助临床医生识别高危患者,使早期治疗成为可能。

本研究显示脓症患者血浆 suPAR 升高,升高的机制可能是由于在感染的情况下,uPAR 在白细胞表面的表达增高,它可以结合 β -整联蛋白,从而调节白细胞的粘附、游走和分化,在机体的免疫防御中发挥枢纽作用,已有基础研究证明 uPAR 的这一作用。在铜绿假单胞菌肺炎动物模型中,uPAR 基因敲除小鼠与野生小鼠相比,中性粒细胞的募集能力明显下降^[14];细胞膜表面的 uPAR 可调节抗原致敏引起的淋巴细胞向肺部的募集^[15]。以上证据表明 uPAR 在炎症反应的起始阶段(即炎症细胞的趋化和渗出)起重要作用,从而有利于感染的清除。升高的 uPAR 水平与升高的 suPAR 水平相关^[16],白细胞膜表面大量表达的 uPAR 在 GPI 锚处断裂后释放至血循环中,形成可溶性的 suPAR,suPAR 比细胞膜表面的 uPAR 更容易监测,即可在早期发现感染的存在。

suPAR 能否成为理想的标志物?既往研究显示,suPAR 的昼夜水平(24 h 中每 20 min 测一次)

是稳定的^[17];其水平不受饮食的影响^[18],提示 suPAR 具备成为生物标志物的良好特性。

PCT 是降钙素的前体,已有研究证明 PCT 可用于区分病毒与细菌感染^[19]。也可用于指导抗生素的应用、缩短抗生素治疗时间,而对患者的生存率无明显影响^[2]。本研究显示,PCT 在死亡患者中出现一过性下降后持续上升,认为可能是经过积极的治疗患者病情曾一度好转,而后由于感染加重病情难以控制,使 PCT 呈持续上升趋势。若 PCT 呈持续下降趋势,提示治疗有效,病情好转。本研究发现在脓毒症早期(第 1、3、5 天)存活组与死亡组的血 PCT 无差异,而在晚期(第 7 天和出科/死亡当天)死亡组的血 PCT 明显高于存活组,说明 PCT 在区分存活和死亡时不能作为一个早期指标。Harbarth 研究显示,PCT 在 48 h 内下降缓慢或不下降,提示预后不良^[20],这与本研究结果一致。因此,PCT 水平高低并不能反映脓毒症的严重程度,其动态变化在病情的评估中更具意义。

综上所述,血浆 suPAR 作为早期反映脓毒症严重程度和死亡风险的标志物,在危重患者中可呈高水平持续存在,其水平下降提示感染的控制与病情的好转。高水平的血清 PCT 并不能反映脓毒症的严重程度,若短期内 PCT 迅速下降,提示疾病预后良好。血浆 suPAR 联合 APACHE II 评分可提高预测脓毒症死亡的效能。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2):165-228.
- [2] Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, et al. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(6): 940-949.
- [3] Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: The molecular crystal ball[J]. Dis Markers, 2009, 27(3): 157-172.
- [4] Ragno P. The urokinase receptor: a ligand or a receptor? Story of a sociable molecule[J]. Cell Mol Life

- Sci, 2006, 63(9): 1028–1037.
- [5] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. Chest, 1992, 101(6): 1644–1655.
- [6] Dombrowskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003 [J]. Crit Care Med, 2007, 35(9): 1244–1250.
- [7] Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China [J]. Crit Care Med, 2007, 35(11): 2538–2546.
- [8] Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007) [J]. Chest, 2011, 140(5): 1223–1231.
- [9] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis [J]. Intensive Care Med, 2010, 36(2): 222–231.
- [10] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. The burden of sepsis—a call to action in support of World Sepsis Day 2013 [J]. J Crit Care, 2013, 28(4): 526–528.
- [11] Huttunen R, Syrjänen J, Vuotto R, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteremia: a prospective cohort study [J]. J Intern Med, 2011, 270(9): 32–40.
- [12] Duseja A, Choudhary NS, Gupta S, et al. APACHE II score is superior to SOFA, CTP and MELD in predicting the short-term mortality in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) [J]. J Dig Dis, 2013, 14(9): 484–490.
- [13] Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis [J]. J Infect, 2011, 63(5): 344–350.
- [14] Gyetko MR, Sud S, Kendall T, et al. Urokinase receptor-deficient mice have impaired neutrophil recruitment in response to pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. J Immunol, 2000, 165(3): 1513–1519.
- [15] Gyetko MR, Sud S, Sonstein J, et al. Antigen-driven lymphocyte recruitment to the lung is diminished in the absence of urokinase-type plasminogen activator (uPA) receptor, but is independent of uPA [J]. J Immunol, 2001, 167(10): 5539–5542.
- [16] Mustjoki S, Sidenius N, Sier CF, et al. Soluble urokinase receptor levels correlate with number of circulating tumor cells in acute myeloid leukemia and decrease rapidly during chemotherapy [J]. Cancer Res, 2000, 60(7): 7126–7132.
- [17] Riisbro R, Christensen IJ, Høgdall C, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor measurements: influence of sample handling [J]. Int J Biol Markers, 2001, 16(4): 233–239.
- [18] Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy [J]. J Med Virol, 2008, 80(2): 209–216.
- [19] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(3): 396–402.
- [20] Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, et al. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia [J]. Curr Opin Crit Care, 2006, 12(8): 446–451.

(编辑 孙慧兰)