

CD14⁺单核细胞人白细胞 DR 抗原在脓毒症早期检测中的临床意义

苏磊 周殿元 唐柚青 文强 白涛 孟繁苏 唐丽群 段鹏凯

【摘要】 目的 探讨脓毒症早期免疫抑制状态的监测方法及与预后的关系。**方法** 36 例脓毒症患者入住重症监护室(ICU)当日,采用流式细胞仪检测其 CD14⁺单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)水平,同时进行急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分,通过相关分析比较两者评价脓毒症预后的临床价值。**结果** 36 例脓毒症患者入住 ICU 时 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达 <30% 者占 16.67% (6/36 例), APACHE I 评分为 (24.17±4.45) 分,两者之间的相关系数 (r) = 0.212, P = 0.687; 所有患者均死亡。CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达 <40% 者占 27.78% (10/36 例), APACHE I 评分为 (23.50±4.30) 分,两者之间 r = -0.251, P = 0.484; 病死率为 80% (8/10 例)。**结论** CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达 <30% 是免疫抑制的判断指标,对脓毒症预后的判断可能优于 APACHE I 评分。脓毒症发病早期存在原发性免疫抑制,提示经典代偿性抗炎反应综合征(CARS)假说可能需要进一步补充和完善。

【关键词】 脓毒症; 原发性免疫抑制; CD14⁺单核细胞人白细胞 DR 抗原; 急性生理学与慢性健康状况评分系统 I

Clinical value of monitoring CD14⁺ monocyte human leukocyte antigen (locus) DR levels in the early stage of sepsis SU Lei*, ZHOU Dian-yuan, TANG You-qing, WEN Qiang, BAI Tao, MENG Fan-su, TANG Li-qun, DUAN Peng-kai. * Department of Gastroenterology, South Hospital, South Medical University, Guangzhou 510010, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship of monitoring CD14⁺ monocyte human leukocyte antigen (locus) DR (HLA-DR) and the outcome in the early stage of sepsis. **Methods** Thirty-six definitely diagnosed septic patients in intensive care unit (ICU) were included. CD14⁺ monocyte HLA-DR levels were detected by flow cytometer on the first day of the study, and acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) scores were evaluated. Their clinical values in predicting the outcome of the disease were assessed through correlation analysis. **Results** Among 36 sepsis patients CD14⁺ monocyte HLA-DR level <30% was found in 6 patients (16.67%). The average APACHE I score was 24.17±4.45 (r = 0.212, P = 0.687), all of them die, CD14⁺ monocyte HLA-DR level <40% was 27.78% (10/36), the scores of APACHE I score was 23.50±4.30 (r = -0.251, P = 0.484), and the mortality rate was 80% (8/10). **Conclusion** CD14⁺ monocyte HLA-DR level <30% is an immunosuppressive index. In predicting the outcome of sepsis, it might be better than APACHE I scores. Immunosuppression is primarily found in the early stage of sepsis, suggesting that the classical compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) hypothesis needs to be revised and improved.

【Key words】 sepsis; CD14⁺ monocyte human leukocyte antigen (locus) DR; acute physiology and chronic health evaluation I score

脓毒症(sepsis)已成为医院、尤其是重症监护室(ICU)的主要死亡原因之一^[1]。近年来的研究证实,脓毒症不仅存在促炎/抗炎反应导致的非特异性免疫功能亢进,还存在着特异性免疫抑制,其后果是对感染的易感性增加及加速患者死亡,正确评价免疫状态是针对脓毒症进行免疫干预和成功治疗的关键。Volk 等^[2]证明以 CD14⁺单核细胞人白细胞 DR

抗原(HLA-DR) <30% 为阈值能够可靠地筛选出脓毒症免疫抑制的患者,对该类患者进行免疫刺激治疗能够有效逆转免疫抑制和改善预后。林洪远等^[3]也同胸腺 5 肽进行了相似的研究。本研究将分析 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 与急性生理学和慢性健康状况评分 I (APACHE I) 之间的相关性,评价其对脓毒症早期免疫抑制状态的诊断意义。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准: 2003 年 12 月—2005 年 12 月收入 ICU 的脓毒症患者 36 例。其中男 28 例,女 8 例;平均年龄 (50.76±28.67) 岁。脓毒症诊断参照美国胸科医师协会/危重病医学会 (ACCP/SCCM)

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(05000139)

作者单位:510010 广州,南方医科大学南方医院消化内科(苏磊,周殿元);广州军区广州总医院 ICU(唐柚青,文强,白涛,孟繁苏,唐丽群,段鹏凯)

作者简介:苏磊(1960-),男(汉族),吉林长春人,主任医师。

于 1991 年推荐的标准^[4]。感染证据是指存在感染灶或有细菌学检查结果。

1.2 病例排除标准:①年龄<18 岁者;②肿瘤及慢性腹泻患者;③器官移植患者,或长期使用影响免疫功能药物(如肾上腺皮质激素)者。

1.3 临床观察指标:制定统一的病例观察表,记录患者的年龄、性别、原发病、病程、住院转归等一般情况,包括患者入 ICU 时及治疗过程中的直肠温度、呼吸、脉搏、平均动脉压、白细胞计数、血细胞比容、动脉血气分析、血钾、血钠、血肌酐等指标与 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 的指标检测同步进行,并记录患者的 APACHE II 评分^[5]。

1.4 机体免疫状态的评价指标:采用流式细胞仪(FACS Calibur, 美国 BD 公司)检测 CD14⁺单核细胞 HLA-DR。具体操作步骤:取乙二胺四乙酸(EDTA)-K3 静脉抗凝血 2 ml 送检;用裂解液溶解红细胞,将细胞配制成 1×10^6 白细胞悬液;同型对照管同步进行,0.5 ml 全血加 20 μ l CD14/藻红蛋白(PE)、20 μ l 鼠 IgG1/异硫氰酸荧光素(FITC);测定管 0.5 ml 全血加 20 μ l CD14/PE、20 μ l HLA-DR/FITC,室温作用 15 min;以 1 ml 鞘液与悬液充分混匀后上机分析。以同型对照管 CD14/PE 设门,确定阴性细胞区域,统计测定管细胞图中右上象限 HLA-DR/FITC⁺/PE⁺ 双阳性细胞百分率。

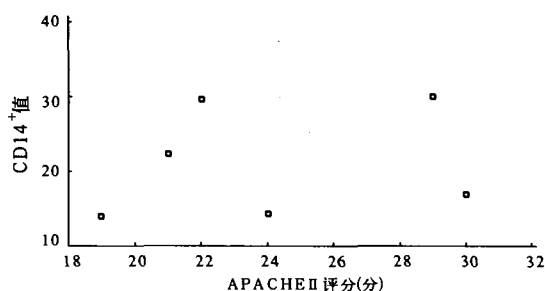
1.5 统计学处理:采用 SPSS 10.0 数据分析软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两均数间比较采用 *t* 检验;两观察值间相关性采用 Pearson 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。两者对预后判断的分析采用工作特征曲线(ROC 曲线)下面积表示。

2 结果

2.1 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 检测分析:脓毒症患者全组入 ICU 时 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<30%者占 16.67%(6/36 例),均值为 21.18 ± 7.38 ,患者全部死亡,APACHE II 评分为(24.17 ± 4.45)分;CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<40%者占 27.78%(10/36 例),均值为 26.30 ± 8.89 ,病死率为 80%(8/10 例),APACHE II 评分为(23.50 ± 4.30)分。两组 APACHE II 评分比较差异无显著性。

2.2 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平与 APACHE II 评分的相关性分析及 CD14⁺值和 APACHE II 评分值的 ROC 曲线分析:CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<30%时,CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平与 APACHE II 分值之间的相关系数(r)=0.212, P =0.687;CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<40%时,

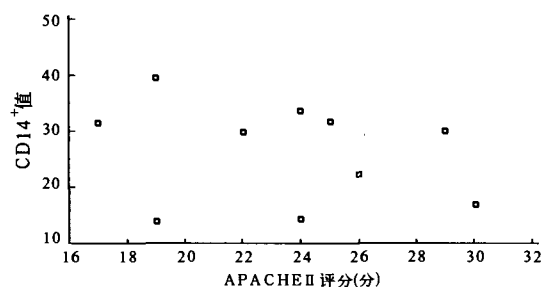
两者 $r=-0.251$, $P=0.484$ (见图 1,图 2)。脓症患者入 ICU 时 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<40%时,CD14⁺值和 APACHE II 评分值的 ROC 曲线下面积分别是 0.813 和 0.219,CD14⁺值 ROC 曲线下的面积大(图 3)。CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<30%者全部死亡,故不做 ROC 曲线分析。



注: $r=0.212$, $P=0.687$

图 1 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<30%时 CD14⁺值和 APACHE II 分值的相关性分析

Figure 1 Correlation analysis of CD14⁺ value and APACHE II score in sepsis patients at CD14⁺ monocyte HLA-DR<30%



注: $r=-0.251$, $P=0.484$

图 2 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<40%时 CD14⁺值和 APACHE II 分值的相关性分析

Figure 2 Correlation analysis of CD14⁺ value and APACHE II score in sepsis patients at CD14⁺ monocyte HLA-DR<40%

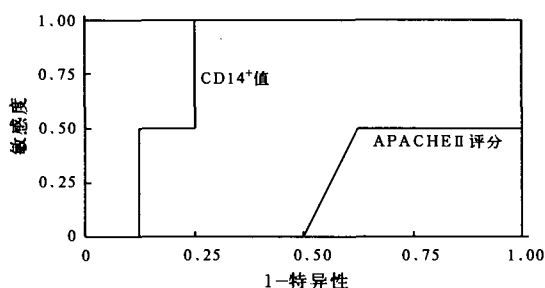


图 3 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<40%时 CD14⁺值和 APACHE II 评分值对预后预测的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curves of CD14⁺ value and APACHE II score for predicting outcome of patients at CD14⁺ monocyte HLA-DR<40%

3 讨论

脓毒症是创伤、烧伤、休克、感染等临床急危重

症患者的严重并发症之一,是诱发脓毒症休克、多器官功能障碍综合征(MODS)的重要原因。早期人们认为 SIRS 是脓毒症发生和发展的中心环节,因此将注意力集中在促炎因子上。但是大规模的临床抗炎治疗研究并未取得预期的结果,更无法解释同时发生的免疫功能紊乱。就此,1996 年 Bone^[6,7]提出了代偿性抗炎反应综合征(CARS)的假说,指出机体在释放促炎介质的同时还释放大量的抗炎介质(综合表现为非特异性免疫功能亢进),CARS 中抗炎反应的对抗作用有助于防止 SIRS 引起的促炎反应所造成的自身损伤。但当抗炎介质释放过量时,则引起继发性特异性免疫抑制,使机体对感染的易感性增加,结果可能从另一个方面诱发或加重 MODS 的器官损害。CARS 假说认为脓毒症可以存在截然不同的免疫状态。

CARS 的假说得到了一些研究者支持。1996 年 Volk 等^[2]提出 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平是甄别脓毒症免疫状态的重要指标,以表达水平<30%作为阈值,可筛选出患者免疫抑制状态,且与不良预后有密切关系。Hynninen 等^[8]也认为 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平与脓毒症预后密切相关。Lekkou 等^[9]指出,CD14⁺单核细胞 HLA-DR 不仅是入院时脓毒症早期预后指标,也是动态评价指标。关于免疫抑制的发生时间,Heidecke 等^[10]认为,术后脓毒症患者发病时就存在明显的免疫抑制,而不是继发性,这种免疫抑制与 T 细胞功能障碍有关。Weighardt 等^[11]的研究同样证实,术后患者在脓毒症发生即刻出现免疫抑制,该原发性免疫抑制状态与单核细胞功能缺陷有关。

由于 Lekkou 等^[9]报道采用 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<40%的界值作为脓毒症的免疫状态及预后指标;>40%存活,否则死亡。因此本研究采用 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<30%和<40%两个指标作为脓毒症早期免疫状态的判定和比较。结果显示,脓毒症患者入 ICU 当日 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<30%者占 16.67%,提示脓毒症早期存在原发性免疫抑制,所有患者均死亡;<40%者占 27.78%,病死率为 80%。

APACHE II 评分是判断疾病严重程度及推测预后的评分系统。脓毒症患者入 ICU 时 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<30%者的 APACHE II 评分与<40%患者相当。进一步通过 ROC 曲线下面积分析评价 CD14⁺水平和 APACHE II 评分对脓毒症预后的判断价值,当 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表

达<40%时,CD14⁺和 APACHE II 评分的 ROC 曲线下面积分别是 0.813 和 0.219,提示该 CD14⁺水平对病情预后的价值可能高于 APACHE II 评分;而当<30%时,所有患者均死亡,结合表达<40%结果分析,提示 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<30%可能是脓毒症预后判断的更可靠指标。

综上,CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平是临床上判定脓毒症患者是否合并免疫抑制的有意义指标,CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达<30%与预后有密切关系。脓毒症患者发病时部分存在原发性免疫抑制,与文献报道相同^[2,8],与 Bone 提出的 CARS 假说不相符合,提示有关内容可能需要修正。也为脓毒症免疫调理、进行免疫刺激时间等提出了新的思考。

参考文献:

- Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29:1303-1310.
- Volk H D, Reinke P, Krausch D, et al. Monocyte deactivation: rationale for a new therapeutic strategy in sepsis[J]. Intensive Care Med, 1996, 22(Suppl 4):S474-481.
- 林洪远, 郭旭生, 姚咏明, 等. CD14⁺单核细胞人类白细胞抗原-DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15:135-138.
- Bone R C, Balk R A, Cerra F B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101:1644-1655.
- LeGall J R, Loirat P, Alperovitch A. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1986, 14:754-755.
- Bone R C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS[J]. Crit Care Med, 1996, 24:1125-1128.
- Bone R C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [J]. Ann Intern Med, 1996, 125:680-687.
- Hynninen M, Pettila V, Takkunen O, et al. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis[J]. Shock, 2003, 20:1-4.
- Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, et al. Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections [J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2004, 11:161-167.
- Heidecke C D, Hensler T, Weighardt H, et al. Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection[J]. Am J Surg, 1999, 178:288-292.
- Weighardt H, Heidecke C D, Emmanuilidis K, et al. Sepsis after major visceral surgery is associated with sustained and interferon- γ resistant defects of monocyte cytokine production[J]. Surgery, 2000, 127:309-315.

(收稿日期:2006-07-17 修回日期:2006-10-26)

(本文编辑:李银平)