

脓毒症患者血浆可溶性髓系细胞表达的触发受体-1 水平及意义

王洪霞 李真玉

【摘要】 目的 观察脓毒症患者血浆可溶性髓系细胞表达的触发受体-1(sTREM-1)动态变化,探讨其与感染相关器官功能衰竭评分系统(SOFA)评分对预后的评价。方法 采用前瞻性随机对照研究。选择 2009 年 5 月至 2010 年 6 月天津医科大学第二医院重症监护病房(ICU)收治的 32 例脓毒症患者,根据 28 d 转归分为生存组(21 例)和死亡组(11 例),检测患者入院后 1、3、7 d 的血小板计数(PLT),并进行 SOFA 评分;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆 sTREM-1 浓度。以同期 25 例健康体检者作为对照。结果 对照组 PLT 为 $(248.88 \pm 48.62) \times 10^9/L$, sTREM-1 为 $25.7(21.5, 53.3) \text{ ng/L}$ 。脓毒症死亡组 PLT ($\times 10^9/L$) 1 d 时即明显下降,且随病情进展呈下降趋势(1、3、7 d 分别为 95.77 ± 47.42 、 91.92 ± 35.78 、 82.31 ± 31.04), SOFA 评分(分)亦随之下降(1、3、7 d 分别为 12.36 ± 4.30 、 10.90 ± 5.32 、 7.87 ± 4.60), sTREM-1 (ng/L) 1 d 时即明显升高,且随病程进展呈上升趋势[1、3、7 d 分别为 $360.5(262.2, 434.5)$ 、 $373.5(263.1, 495.6)$ 、 $496.6(380.0, 571.8)$];生存组 PLT ($\times 10^9/L$) 3 d 时降低后有所升高(1、3、7 d 分别为 152.94 ± 85.59 、 136.18 ± 75.30 、 165.41 ± 61.36), SOFA 评分(分)则逐渐下降(1、3、7 d 分别为 6.76 ± 2.71 、 4.29 ± 2.31 、 2.52 ± 1.03), sTREM-1 (ng/L) 峰值出现在 1 d 时,然后随病程进展逐渐下降[1、3、7 d 分别为 $204.1(175.0, 269.6)$ 、 $164.0(145.9, 194.2)$ 、 $81.5(62.1, 109.0)$]。与生存组比较,死亡组各时间点 PLT 明显下降, SOFA 评分、sTREM-1 明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。血浆 sTREM-1 水平与 PLT 呈显著负相关($r = -0.257$, $P = 0.042$),与 SOFA 评分呈显著正相关($r = 0.736$, $P = 0.002$)。结论 脓毒症患者 sTREM-1 水平在发病早期即明显升高,其动态变化联合 SOFA 评分可能更有助于判断预后。

【关键词】 脓毒症; 髓系细胞表达的触发受体-1,可溶性; 预后

Clinical study on plasma soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with sepsis
WANG Hong-xia, LI Zhen-yu. Department of Emergency, the Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: WANG Hong-xia, Email: wanghongxia6699@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the dynamic changes in plasma soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), and to approach the effect on predicting outcome of the patient with sepsis combined with sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score. Methods Using prospective, randomly control study design, 32 patients admitted to intensive care unit (ICU) of the Second Hospital of Tianjin Medical University suffering from sepsis between May 2009 and June 2010 were collected. They were divided into survival group ($n=21$) and non-survival group ($n=11$) according to 28-day survival. Platelet count (PLT) was determined on the 1st, 3rd, 7th day and SOFA score was assessed. Levels of sTREM-1 in plasma were measured by enzyme linked immunosorbant assay (ELISA). Twenty-five health volunteers served as controls. Results The PLT was $(248.88 \pm 48.62) \times 10^9/L$ and the level of sTREM-1 was $25.7(21.5, 53.3) \text{ ng/L}$ in the control group. In non-survivors, the level of PLT ($\times 10^9/L$) was significantly lower on 1st day with a tendency of depression (the level on 1st, 3rd, 7th day was 95.77 ± 47.42 , 91.92 ± 35.78 , 82.31 ± 31.04 , respectively), SOFA score decreased gradually (the score on 1st, 3rd, 7th day was 12.36 ± 4.30 , 10.90 ± 5.32 , 7.87 ± 4.60 , respectively). On the contrary, the level of sTREM-1 (ng/L) was significantly higher on 1st day with a tendency of elevation [the level on 1st, 3rd, 7th day was $360.5(262.2, 434.5)$, $373.5(263.1, 495.6)$, $496.6(380.0, 571.8)$, respectively]. In survivors, PLT ($\times 10^9/L$) began to decrease on the 3rd day, and then it increased (the level on 1st, 3rd, 7th day was 152.94 ± 85.59 , 136.18 ± 75.30 , 165.41 ± 61.36 , respectively), SOFA score lowered gradually (the score on 1st, 3rd, 7th day was 6.76 ± 2.71 , 4.29 ± 2.31 , 2.52 ± 1.03 , respectively), the peak level of sTREM-1 (ng/L) appeared on the 1st day, then it decreased gradually [the level on 1st, 3rd, 7th day was $204.1(175.0, 269.6)$, $164.0(145.9, 194.2)$, $81.5(62.1, 109.0)$, respectively]. PLT was significantly lower, and SOFA score and sTREM-1 were significantly higher in non-survivors than those of survivors at different time points ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The level of sTREM-1 showed obvious negative correlation with PLT ($r = -0.257$, $P = 0.042$), positive correlation with SOFA score ($r = 0.736$, $P = 0.002$). Conclusion The plasma sTREM-1 concentration was elevated at the early stage in patients with sepsis. Dynamic changes in sTREM-1 level combined with SOFA score may be helpful in predicting outcome of the patient with sepsis.

【Key words】 Sepsis; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Prognosis

脓毒症致器官功能障碍的发病机制目前尚未完全明确。近年研究发现,髓系细胞表达的触发受体-1 (TREM-1)介导了炎症反应和脓毒症,可溶性髓系细胞表达的触发受体-1(sTREM-1)在脓毒症诊断和预后中有重要意义^[1-5],是近年来该领域的研究热点。本研究旨在观察脓症患者血浆 sTREM-1 动态变化,探讨 sTREM-1 与血小板计数(PLT)、感染相关器官功能衰竭评分系统(SOFA)评分等临床参数的关系,以期为脓毒症的研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:本研究采用前瞻性随机对照研究方法。选择 2009 年 5 月至 2010 年 6 月本院重症监护病房(ICU)收治的 32 例脓症患者,根据 28 d 预后分为生存组和死亡组,并选择同期 25 例健康体检者作为对照。脓毒症诊断参照 2001 年国际脓毒症定义会议制定的标准^[6]。剔除住院时间 < 24 h 者、肿瘤患者、严重外伤以及重大手术(包括心脏手术、胰腺炎、烧伤)患者。本研究符合医学伦理学标准,并经过医院伦理委员会批准。

1.2 检测指标及方法:所有患者于入院 1、3、7 d 检测 PLT,收集临床资料,进行 SOFA 评分。同时采集静脉血 2 ml,离心取血浆,于 -80 °C 冰箱保存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 sTREM-1 浓度,严格按照试剂盒(美国 R&D 公司产品)说明书进行操作。随访 28 d,记录随访期间死于脓毒症的例数。

1.3 统计学处理:正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析(one-way ANOVA);非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis *H* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 进行相关性分析。应用 SPSS 16.0 统计分析软件进行数据处理,以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:32 例脓症患者中,男 19 例,女 13 例;年龄 23~82 岁,平均(64.8 ± 14.3)岁;其中生存组 21 例,死亡组 11 例,病死率为 34.4%。对照组 25 例中,男 14 例,女 11 例;年龄 20~77 岁,平均(61.6 ± 13.9)岁。3 组性别构成、年龄比较无明显差异,有可比性。

2.2 脓症患者 PLT 变化(表 1):脓毒症患者的 PLT 明显低于对照组;死亡组 PLT 随病程进展逐渐下降,且明显低于生存组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 不同预后脓症患者临床参数变化比较

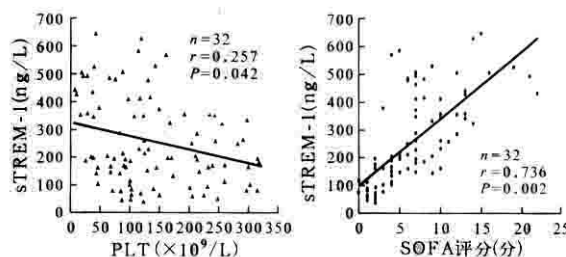
组别	时 间	例 数	PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	SOFA 评分 ($\bar{x} \pm s$,分)	sTREM-1 [$M(Q_R)$,ng/L]
对照组		25	248.88 ± 48.62		25.7(21.5, 53.3)
生存组	1 d	21	152.94 ± 85.59	6.76 ± 2.71	204.1(175.0,269.6) ^b
	3 d	21	136.18 ± 75.30 ^a	4.29 ± 2.31	164.0(145.9,194.2) ^b
	7 d	21	165.41 ± 61.36	2.52 ± 1.03	81.5(62.1,109.0) ^a
死亡组	1 d	11	95.77 ± 47.42 ^{bc}	12.36 ± 4.30 ^d	360.5(262.2,434.5) ^d
	3 d	11	91.92 ± 35.78 ^{bc}	10.90 ± 5.32 ^d	373.5(263.1,495.6) ^{bd}
	7 d	11	82.31 ± 31.04 ^{bc}	7.87 ± 4.60 ^d	496.6(380.0,571.8) ^{bd}

注:PLT,血小板计数;SOFA 评分,感染相关器官功能衰竭评分系统评分,sTREM-1,可溶性髓系细胞表达的触发受体-1,与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与生存组同期比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;空白代表无此项

2.3 脓症患者 SOFA 评分变化(表 1):生存组、死亡组脓症患者随病程进展 SOFA 评分均逐渐降低,且组内 1、3、7 d SOFA 评分比较差异均有统计学意义($F_1 = 4.129, P_1 = 0.024; F_2 = 3.841, P_2 = 0.036$)。死亡组 1、3、7 d SOFA 评分均显著高于生存组(均 $P < 0.01$)。

2.4 脓症患者血浆 sTREM-1 动态变化(表 1):生存组、死亡组 sTREM-1 水平均明显高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。生存组 sTREM-1 峰值出现在 1 d,并随病程进展逐渐下降;死亡组 1 d 时 sTREM-1 水平即明显升高,且随病程进展有上升趋势;生存组与死亡组 1、3、7 d 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

2.5 脓症患者血浆 sTREM-1 水平与临床参数的相关性(图 1):sTREM-1 水平与 PLT 呈显著负相关($r = -0.257, P = 0.042$),与 SOFA 评分呈显著正相关($r = 0.736, P = 0.002$)。



注:sTREM-1,可溶性髓系细胞表达的触发受体-1,PLT,血小板计数,SOFA 评分,感染相关器官功能衰竭评分系统评分

图 1 脓症患者血浆 sTREM-1 与 PLT 和 SOFA 评分的相关性

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.05.009

基金项目,天津市医药卫生科技计划项目(09KZ93)

作者单位,300211 天津医科大学第二医院急诊科

通信作者,王洪霞,Email,wanghongxia6699@sina.com

3 讨论

TREM-1 是一种可选择性表达于中性粒细胞和部分单核细胞的糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族,与 TREM-2 同为 TREM 家族的主要成员。2001 年 Bouchon 等^[2]首次报告 TREM-1 作为介导脓毒症的关键介质触发并扩大了炎症反应,研究结果显示机体在感染时中性粒细胞和单核/巨噬细胞表面表达 TREM-1 显著增加。

有研究证明,在区分脓毒症和非感染性炎症时,sTREM-1 是一个非常意义的早期参数。检测血浆 sTREM-1 浓度诊断脓毒症和脓毒性休克均非常准确,当血浆 sTREM-1 水平高于 60 $\mu\text{g/L}$ 时,比其他临床和实验室诊断指标〔如 C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等〕更能准确地预示感染和脓毒症,其敏感性和特异性分别为 96%、89%^[3],且入院 1 d 血浆 sTREM-1 水平与脓毒症严重程度相关^[4]。进一步对脓毒症患者进行连续的 sTREM-1 水平检测发现,死亡组患者入 ICU 时血浆 sTREM-1 水平明显低于存活组;但随病程发展,血浆 sTREM-1 水平保持稳定甚至上升,而存活组血浆 sTREM-1 水平呈进行性下降^[5]。本研究结果则显示,脓毒症患者早期血浆 sTREM-1 水平即明显升高,且死亡组显著高于存活组;随病程进展,存活组 sTREM-1 水平进行性下降,死亡组有升高趋势。表明 sTREM-1 水平的变化趋势可以预示脓毒症患者的预后。

尽管 sTREM-1 在脓毒症早期诊断和预后中具有重要意义,但 sTREM-1 的来源尚不完全清楚,目前有两种观点^[7-8]:一种观点认为,sTREM-1 是由 TREM-1 mRNA 剪接变异翻译而成;另一种观点则认为,sTREM-1 是由 TREM-1 降解或 TREM-1 的胞外区脱落而来。sTREM-1 在血液中与未知的 TREM-1 配体相结合,抑制了配体与细胞膜上的 TREM-1 结合,最终阻止了炎症信号的转导,这可能是 TREM-1 炎症信号通路激活的调节方式之一。一般认为,TREM-1 的配体可能是病原微生物的产物或是炎症反应产生的内源性分子。研究发现,人 TREM-1 天然配体成分可能为细菌细胞壁 LPS^[9]。Haselmayer 等^[10]发现,血小板可能表达 TREM-1 配体。血小板是外周血中对理化因素较敏感的成分,对细菌内毒素尤其敏感,在严重感染早期即可有变化,脓毒症患者 PLT 进行性下降提示病情危重,预后差^[11]。本研究结果显示,sTREM-1 与 PLT 呈显著负相关,考虑原因为 sTREM-1 与血小板上的配体结合,导致血小板激活、释放有形成分、破坏增多。

SOFA 评分是反映脓毒症严重程度及预后的有效指标^[12],其分值越高,病情越重,预后越差。本研究结果显示,血浆 sTREM-1 水平与 SOFA 评分呈正相关,说明 sTREM-1 水平在一定程度上能反映脓毒症患者的病情严重程度;随病程进展,存活组患者 sTREM-1 进行性下降,死亡组则有上升趋势,因此,将 sTREM-1 与 SOFA 评分联合应用可能对预测脓毒症患者的预后会有更大的价值。

综上所述,sTREM-1 在脓毒症诊断和评估预后中具有重要意义,但目前关于 TREM-1 的相关研究尚处于初级阶段,是否能成为脓毒症理想的治疗靶点尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge, inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*, 2000, 164, 4991-4995.
- [2] Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*, 2001, 410, 1103-1107.
- [3] Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1, its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med*, 2004, 141, 9-15.
- [4] Dimopoulou I, Orfanos SE, Pelekanou A, et al. Serum of patients with septic shock stimulates the expression of Trem-1 on U937 monocytes. *Inflamm Res*, 2009, 58, 127-132.
- [5] Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med*, 2005, 33, 792-796.
- [6] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med*, 2003, 31, 1250-1256.
- [7] Gingras MC, Lapillonne H, Margolin JF. TREM-1, MDL-1 and DAP12 expression is associated with a mature stage of myeloid development. *Mol Immunol*, 2002, 38, 817-824.
- [8] Begum NA, Ishii K, Kurita-Taniguchi M, et al. Mycobacterium bovis BCG cell wall-specific differentially expressed genes identified by differential display and cDNA subtraction in human macrophages. *Infect Immun*, 2004, 72, 937-948.
- [9] 余志辉, 黄红川, 毛璞, 等. 细菌细胞壁人髓系细胞触发受体-1 天然配体的研究. *中国危重病急救医学*, 2010, 22, 335-339.
- [10] Haselmayer P, Grosse-Hovest L, von Landenberg P, et al. TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood*, 2007, 110, 1029-1035.
- [11] 王洪霞, 刘健, 马树林, 等. 血小板水平在危重病临床检测中的意义. *中国危重病急救医学*, 2006, 18, 251.
- [12] 邢豫宾, 戴路明, 赵芝焱, 等. 血清降钙素原和常用炎症指标结合 SOFA 评分对脓毒症早期诊断和预后价值的评价. *中国危重病急救医学*, 2008, 20, 23-28.

(收稿日期, 2011-02-14)

(本文编辑, 李银平)