

可溶性 CD73 与脓毒性休克的交互作用对 90 d 病死率的影响

——来自前瞻性 FINNAKI 研究的二次分析

杨其霖¹ 张尹州² 孔田玉¹ 陈晓华¹ 陈伟燕¹ 刘卫江¹ 张振辉¹ 熊旭明¹
温德良¹ 陈晓辉³

¹ 广州医科大学附属第二医院重症医学科, 广东广州 510260; ² 广州医科大学, 广东广州 511436; ³ 广州医科大学附属第二医院急诊科, 广东广州 510260

通信作者: 陈晓辉, Email: cxhg168@126.com

【摘要】目的 基础研究表明,可溶性 CD73(sCD73)可抑制炎症反应,限制持续免疫细胞激活引起的过度组织损伤。芬兰一项前瞻性观察性急性肾损伤(FINNAKI)研究表明,sCD73与脓毒症 90 d 病死率无关。本研究通过对 FINNAKI 研究数据进行二次分析,旨在进一步探讨 sCD73 水平与脓症患者 90 d 病死率的关系在脓毒性休克与非脓毒性休克中是否一致。**方法** FINNAKI 研究是 2011 年 9 月 1 日至 2012 年 2 月 1 日在芬兰 17 个重症监护病房(ICU)进行的一项前瞻性观察性队列研究,该研究患者的脓毒症/脓毒性休克诊断参照脓毒症 1.0(Sepsis-1)诊断标准,收集该研究中患者的一般资料、治疗情况、并发症及 90 d 病死率等资料。为了评估 sCD73 与 90 d 病死率的关系在脓毒性休克和非脓毒性休克患者中的区别(即交互作用),采用似然比检验,将乘积项(sCD73×脓毒性休克或非脓毒性休克)纳入多因素 Logistic 回归方程,进行交互检验;采用脓毒症 3.0(Sepsis-3)诊断标准进行敏感性分析;采用广义相加模型(GAM)对脓毒性休克和非脓毒性休克患者中 sCD73 与 90 d 病死率关系的交互作用进行验证。**结果** 共纳入 588 例连续入院的严重脓毒症/脓毒性休克患者,90 d 死亡 164 例,90 d 病死率为 27.89%。基于 Sepsis-1 诊断标准,非脓毒性休克患者 159 例,脓毒性休克患者 429 例。与非脓毒性休克患者比较,脓毒性休克患者血乳酸(Lac)水平、序贯器官衰竭评分(SOFA)、1 d 液体平衡及机械通气、12 h 急性肾损伤(AKI)、肾脏替代治疗(RRT)、术后入 ICU 比例均明显升高,急诊入 ICU 比例明显降低。基于 Sepsis-3 诊断标准,非脓毒性休克患者 383 例,脓毒性休克患者 205 例;两组间临床资料分析结果与基于 Sepsis-1 的分析结果类似。基于 Sepsis-1,非脓毒性休克与脓毒性休克患者 90 d 病死率差异无统计学意义[23.90%(38/159)比 29.37%(126/429), $P>0.05$];但基于 Sepsis-3,脓毒性休克患者 90 d 病死率明显高于非脓毒性休克患者[37.56%(77/205)比 22.72%(87/383), $P<0.01$]。多因素 Logistic 回归分析和交互检验显示,无论使用 Sepsis-1 还是 Sepsis-3,在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中,调整了所有混杂因素后(除合并症数量),sCD73 与 90 d 病死率的关系显著不同,即存在交互作用,Sepsis-1 和 Sepsis-3 的交互检验 P 值分别为 0.046、0.027。在非脓毒性休克患者中,sCD73 与 90 d 病死率呈正向关联[Sepsis-1:优势比(OR)=1.46,95%可信区间(95%CI)为 0.99~2.13, $P=0.053$;Sepsis-3:OR=1.34,95%CI 为 1.02~1.74, $P=0.034$]。在脓毒性休克患者中,sCD73 与 90 d 病死率有负向关联趋势(Sepsis-1:OR=0.91,95%CI 为 0.69~1.20, $P=0.494$;Sepsis-3:OR=0.80,95%CI 为 0.55~1.17, $P=0.249$)。GAM 模型验证结果与 Logistic 回归方程交互检验结果一致。**结论** 在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中,sCD73 与 90 d 病死率的关系显著不同,即存在交互作用。在非脓毒性休克患者中,sCD73 与 90 d 病死率呈正向关联;在脓毒性休克患者中,sCD73 与 90 d 病死率有负向关联趋势。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 可溶性 CD73; FINNAKI 研究; 交互作用

基金项目: 广东省自然科学基金(2017B030311019); 广东省科技发展专项(2017-215); 广东省广州市医学重点学科建设项目(2016-27, 2021-2023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200417-00307

The interaction between soluble CD73 and 90-day mortality from patients with non-septic shock and sepsis shock: a secondary analysis from the prospective FINNAKI study

Yang Qilin¹, Zhang Yinzhou², Kong Tianyu¹, Chen Xiaohua¹, Chen Weiyan¹, Liu Weijiang¹, Zhang Zhenhui¹, Xiong Xuming¹, Wen Deliang¹, Chen Xiaohui³

¹Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong, China; ²Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, Guangdong, China; ³Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong, China

Corresponding author: Chen Xiaohui, Email: cxhg168@126.com

【Abstract】 Objective Fundamental researches have shown that soluble CD73 (sCD73) can inhibit inflammatory response and limit excessive tissue damage caused by continuous immune cell activation. A Finnish prospective,

observational study of acute kidney injury (FINNAKI) showed no association between sCD73 and 90-day mortality in sepsis patients. Clinical data of this study was used for secondary analysis to explore whether the relationship between sCD73 and 90-day mortality was consistent in septic shock and non-septic shock patients. **Methods** The FINNAKI study was a prospective, observational cohort study conducted in 17 intensive care units (ICUs) in Finland from September 1st, 2011 to February 1st, 2012. Sepsis/septic shock was defined according to Sepsis-1 definition. Demographic characteristics, treatment, comorbidities and 90-day mortality of the patients were analyzed. To evaluate the difference (interaction test) between the relationship of sCD73 and 90-day mortality in septic shock and non-septic shock patients, likelihood ratio test was used to integrate the product term (sCD73 × septic shock or non-septic shock) into multivariable Logistic regression. Sensitivity analysis was performed with the definition of Sepsis-3. The interaction between sCD73 and 90-day mortality in patients with septic shock and non-septic shock were verified by generalized additive model (GAM). **Results** A total of 588 patients with severe sepsis/septic shock were enrolled. 164 patients died in 90 days, and the 90-day mortality was 27.89%. Based on the Sepsis-1 definition, there were 159 non-septic shock patients and 429 septic shock patients. Compared with the non-septic shock patients, lactate (Lac) level, sequential organ failure assessment (SOFA) score, fluid balance on the first day, and ratio of mechanical ventilation, 12-hour acute kidney injury (AKI), renal replacement therapy (RRT), and postoperative ICU transition in the septic shock patients were significantly increased and the proportion of emergency admission to ICU was significantly decreased. Based on the Sepsis-3 definition, there were 383 non-septic shock patients and 205 septic shock patients; the results of clinical data analysis between the two groups were similar to those based on Sepsis-1. Based on Sepsis-1, there was no significant difference in 90-day mortality between non-septic shock and septic shock patients [23.90% (38/159) vs. 29.37% (126/429), $P > 0.05$]. However, based on Sepsis-3, the 90-day mortality of patients with septic shock was significantly higher than that of patients with non-septic shock [37.56% (77/205) vs. 22.72% (87/383), $P < 0.01$]. Multivariate Logistic regression analysis and interaction test showed that after adjusting all confounding factors (except the number of complications) in non-sepsis shock and sepsis shock patients, sCD73 and 90-day mortality were significantly different in both Sepsis-1 and Sepsis-3. The P values for interaction tests were 0.046 and 0.027, respectively. In patients with non-septic shock, sCD73 tended to be positively associated with 90-day mortality [Sepsis-1: odds ratio (OR) = 1.46, 95% confidence interval (95%CI) was 0.99–2.13, $P = 0.053$; Sepsis-3: OR = 1.34, 95%CI was 1.02–1.74, $P = 0.034$]. In septic shock patients, sCD73 tended to be negatively associated with 90-day mortality (Sepsis-1: OR = 0.91, 95%CI was 0.69–1.20, $P = 0.494$; Sepsis-3: OR = 0.80, 95%CI was 0.55–1.17, $P = 0.249$). The results of GAM model validation were consistent with the results of Logistic regression equation cross validation. **Conclusions** The relationship between sCD73 and 90-day mortality is significantly different from patients with non-sepsis shock and sepsis shock. In patients with non-sepsis shock, sCD73 is trend to positively associated with 90-day mortality, and there is a negative trend between sCD73 and 90-day mortality in patients with septic shock.

[Key words] Sepsis; Sepsis shock; Soluble CD73; FINNAKI cohort; Interaction

Fund program: Guangdong Natural Science Foundation (2017B030311019); Science and Technology Development Project of Guangdong Province (2017–215); Key Medical Construction Project of Guangzhou City, Guangdong Province (2016–27, 2021–2023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200417-00307

脓毒症是由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。全球每年有数百万人患脓毒症,而且死亡人数超过患病人数的1/4^[2]。脓毒性休克是脓毒症更加严重的形式,其潜在的循环和细胞/代谢异常可显著增加病死率^[3]。

CD73 又称外 5'-核苷酸酶,存在于多种组织和细胞中,包括外周血、脾脏、淋巴结、胸腺和骨髓中的白细胞,可催化一磷酸腺苷 (AMP) 水解为腺苷和磷酸盐^[4]。在炎症和缺氧条件下,CD73 的激活可抑制炎症,从而限制持续免疫细胞激活引起的过度组织损伤^[5]。从细胞膜释放的可溶性 CD73 (sCD73) 被认为不仅可以增加作用范围,还可以增强抗炎酶活性^[6]。此外, sCD73 活性对预测重症急性胰腺炎的发展具有较高的应用价值^[7]。

本研究针对一篇已发表论文^[8]的开源数据进行二次分析。在原文中,研究者发现 sCD73 与急性肾损伤 (AKI) 和 90 d 病死率无关^[8]。基于不同的科学假设,本研究以 sCD73 为自变量,90 d 病死率为

结局变量,分别以脓毒症 1.0 (Sepsis-1) 和脓毒症 3.0 (Sepsis-3) 诊断标准定义脓毒性休克,其他协变量与原文一致,旨在探讨 sCD73 与脓毒症患者 90 d 病死率的关系在脓毒性休克和非脓毒性休克中是否一致。

1 资料与方法

1.1 数据来源: 研究原始数据来自 *Soluble CD73 in critically ill septic patients: data from the prospective FINNAKI study*^[8]。原文作者已将原始数据的所有权授权给 *PLoS One* 杂志,该数据集可公开获取用于二次数据分析。赫尔辛基大学附属医院外科系伦理委员会在芬兰全国范围内批准了原始研究方案。

1.2 研究人群: 原始研究设计为 2011 年 9 月 1 日至 2012 年 2 月 1 日在芬兰 17 个重症监护病房 (ICU) 进行的一项前瞻性观察性急性肾损伤 (FINNAKI) 研究^[8]。原始研究排除了以下患者: ① 有终末期肾病需要维持性透析的患者; ② 器官捐献者; ③ 曾接受中级医疗护理者; ④ 入住 ICU 曾接受肾脏替代治疗 (RRT) 者; ⑤ 从其他 ICU 转诊并在其他 ICU

完成了研究数据收集者;⑥未在芬兰长期居住或因语言能力不足而无法签署知情同意文件者。最终纳入588例在入住ICU时和入住ICU 24 h留取了血标本,且在入住ICU 5 d内符合严重脓毒症/脓毒性休克诊断标准的连续入院患者^[8]。

1.3 收集数据:收集患者的一般资料、治疗情况、并发症及90 d病死率。

1.4 sCD73的测定:原始研究在夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)的基础上进行改进,提出了一种新的sCD73测定方法,即解离增强镧系元素荧光免疫检测(DELFI)法,通过DELFI法检测sCD73水平,结果显示,在随机抽取的42例患者样本中,sCD73蛋白含量与sCD73活性明显相关,提示可以使用sCD73蛋白含量代替sCD73活性^[8]。

1.5 相关诊断标准:原始研究中严重脓毒症的诊断标准为美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)标准,即Sepsis-1。主管医生在患者入ICU后每日进行脓毒症筛查,直到符合诊断标准为止^[8]。Sepsis-1中的脓毒性休克需根据患者血管活性药物(去甲肾上腺素、多巴胺或肾上腺素)的使用情况进行定义。Sepsis-3将脓毒症定义为感染合并器官功能障碍,可表现为序贯器官衰竭评分(SOFA)增加2分或以上^[1],在本研究中我们假设所有患者的基线SOFA评分为0分^[1]。Sepsis-3中的脓毒性休克可通过使用血管活性药物(去甲肾上腺素、多巴胺或肾上腺素)及血乳酸(Lac)水平 >2 mmol/L来判断^[1]。采用Sepsis-3进行敏感性分析。采用改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准^[9],使用每日测定的血肌酐(SCr)水平和每小时记录1次的尿量对AKI进行筛查和分期。

1.6 统计学分析:使用R 3.6.1和Empower Stats V2统计软件进行数据分析。由于sCD73呈偏态分布,故对sCD73的数值进行 \log_2 正态转换。分类变量以百分比(%)表示。连续变量呈正态分布时以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,呈非正态分布时以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示。单因素方差分析、Kruskal-Wallis检验和 χ^2 检验分别用于比较正态分布的连续变量、非正态分布的连续变量及分类变量。为了评估sCD73与90 d病死率的关系在脓毒性休克和非脓毒性休克患者中的区别(交互作用),采用似然比检验,将乘积项(sCD73 \times 脓毒性休克或非脓毒性休克)纳入多因素Logistic回归方程进行交互检验。根据观察性研究报告规范(STROBE)指

南原则,使用扩展的多因素Logistic回归模型对不同协变量进行调整^[10]。多变量分析前对共线性进行评估,方差膨胀系数(VIF) ≥ 5 表示存在多重共线性。采用广义相加模型(GAM)对脓毒性休克和非脓毒性休克患者中sCD73与90 d病死率关系的交互作用进行验证。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征(表1):588例严重脓毒症/脓毒性休克患者中,男性383例(占65.14%),女性205例(占34.86%);中位年龄65(54,75)岁;中位sCD73为5.11(3.30,8.25) μ g/L;90 d病死率为27.89%(164/588)。基于Sepsis-1,非脓毒性休克患者159例,脓毒性休克患者429例;与非脓毒性休克患者比较,脓毒性休克患者Lac水平、SOFA评分、1 d液体平衡及机械通气、12 h AKI、RRT、术后入ICU比例均明显升高,急诊入ICU比例明显降低(均 $P<0.05$)。基于Sepsis-3,非脓毒性休克患者383例,脓毒性休克患者205例;与非脓毒性休克患者比较,脓毒性休克患者年龄、Lac、SOFA评分、1 d液体平衡及机械通气、12 h AKI、RRT比例均明显升高(均 $P<0.01$)。根据Sepsis-1,非脓毒性休克与脓毒性休克患者90 d病死率比较差异无统计学意义($P>0.05$);而根据Sepsis-3,脓毒性休克患者90 d病死率则明显高于非脓毒性休克患者($P<0.01$)。

2.2 sCD73与90 d病死率的关系在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中显著不同(表2):在多因素Logistic回归分析中发现,合并症数量的VIF ≥ 5 ,表明存在共线性,在进一步分析中排除了“合并症数量”。在按脓毒性休克分层的扩展多因素Logistic模型中观察到,基于Sepsis-1,在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中,sCD73与90 d病死率之间存在交互作用(7个模型中交互似然比检验,均 $P<0.05$)。在构建的7个模型中,非脓毒性休克患者sCD73每升高1个单位(\log_2 转换),90 d病死率升高0.46~0.67倍〔优势比(OR)为1.46~1.67〕,说明非脓毒性休克患者基线sCD73与90 d病死率呈正向关联。在脓毒性休克患者中,当调整了所有混杂变量后(性别、年龄、Lac、SOFA评分及1 d液体平衡、机械通气、急诊入ICU、12 h AKI、RRT、术后入ICU、免疫抑制、高血压、动脉硬化、收缩性心力衰竭、血栓性疾病、糖尿病、慢性肾脏疾病、慢性肝衰竭、类风湿性疾病、肾移植和恶性肿瘤比例),sCD73与90 d病死率的关系有负向关联趋势,但此关联并无统计学意

义〔模型七: $OR=0.91$, 95% 可信区间(95%CI)为 $0.69 \sim 1.20$, $P>0.05$ 〕。基于 Sepsis-3, 在调整了所有混杂变量后(性别、年龄、Lac、SOFA 评分及 1 d 液体平衡、机械通气、急诊入 ICU、12 h AKI、RRT、术后入 ICU、免疫抑制、高血压、动脉硬化、收缩性心力衰竭、血栓性疾病、糖尿病、慢性肾脏疾病、慢性肝衰竭、类风湿性疾病、肾移植和恶性肿瘤比

例), sCD73 与 90 d 病死率的关系在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中也不相同(模型七: 交互检验 $P<0.05$)。在非脓毒性休克患者中, sCD73 与 90 d 病死率呈正向关联(模型七: $OR=1.34$, 95%CI 为 $1.02 \sim 1.75$, $P=0.034$); 在脓毒性休克患者中, sCD73 与 90 d 病死率有负向关联趋势(模型七: $OR=0.80$, 95%CI 为 $0.55 \sim 1.17$, $P>0.05$)。

表 1 基于不同诊断标准的非脓毒性休克与脓毒性休克患者临床资料比较

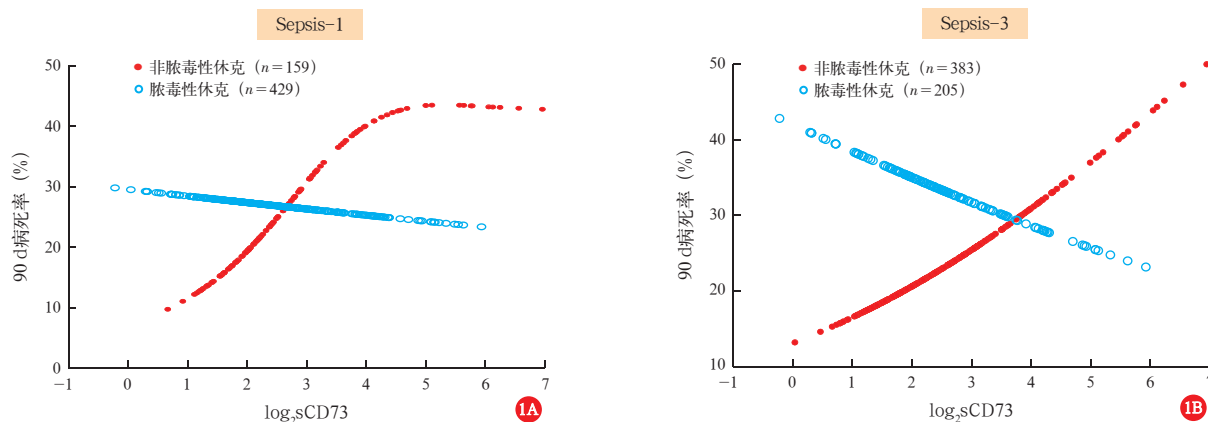
指标	合计 (n=588)	Sepsis-1		$\chi^2/Z/t$ 值	P 值	Sepsis-3		$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
		非脓毒性休克 (n=159)	脓毒性休克 (n=429)			非脓毒性休克 (n=383)	脓毒性休克 (n=205)		
男性[例(%)]	383(65.14)	103(64.78)	280(65.27)	0.110	0.912	245(63.97)	138(67.32)	0.110	0.417
年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	65(54, 75)	64(50, 75)	65(55, 75)	-1.244	0.327	63(52, 74)	68(58, 76)	-1.244	<0.001
$\log_e sCD73(\bar{x} \pm s)$	2.51 ± 1.14	2.68 ± 1.24	2.45 ± 1.10	2.155	0.032	2.50 ± 1.11	2.52 ± 1.21	-0.179	0.858
Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	1.63(1.05, 2.94)	1.30(0.85, 1.98)	1.80(1.10, 3.20)	-2.976	<0.001	1.28(0.90, 1.70)	3.63(2.60, 5.83)	-2.976	<0.001
SOFA [分, $M(Q_L, Q_U)$]	8.0(6.0, 10.0)	5.0(3.0, 7.0)	9.0(7.0, 11.0)	-13.707	<0.001	7.0(5.0, 9.0)	10.0(8.0, 12.0)	-13.707	<0.001
合并症数量 [种, $M(Q_L, Q_U)$]	1(0, 2)	1(0, 2)	1(0, 2)	0.199	0.815	1(0, 2)	1(0, 2)	0.199	0.110
1 d 液体平衡 [mL, $M(Q_L, Q_U)$]	975.0 (-25.0, 2846.0)	476.5 (-300.2, 1997.5)	1301.0 (55.5, 3161.2)	-4.216	<0.001	595.0 (-157.0, 2141.5)	1900.0 (364.5, 4083.0)	-4.216	<0.001
机械通气[例(%)]	412(70.07)	75(47.17)	337(78.55)	-7.736	<0.001	247(64.49)	165(80.49)	-7.736	<0.001
急诊入 ICU [%(例)]	97.11(571)	99.37(158)	96.27(413)	1.997	0.046	97.39(373)	96.59(198)	1.997	0.579
12 h AKI [例(%)]	315(53.57)	53(33.33)	262(61.07)	-5.328	<0.001	170(44.39)	145(70.73)	-5.328	<0.001
RRT [%(例)]	14.97(88)	6.29(10)	18.18(78)	-3.624	<0.001	9.92(38)	24.39(50)	-3.624	<0.001
术后入 ICU [例(%)]	147(25.00)	17(10.69)	130(30.30)	-4.971	<0.001	89(23.24)	58(28.29)	-4.971	0.177
免疫抑制 [%(例/例)] ^a	6.37(37/181)	5.06(8/158)	6.86(29/423)	-0.786	0.431	6.04(23/381)	7.00(14/200)	-0.786	0.651
高血压 [%(例/例)] ^a	50.68(296/584)	47.80(76/159)	51.76(220/425)	-0.852	0.393	49.21(188/382)	53.47(108/202)	-0.852	0.328
动脉硬化 [%(例/例)] ^a	14.43(84/582)	17.09(27/158)	13.44(57/424)	1.112	0.266	13.91(53/381)	15.42(31/201)	1.112	0.622
收缩性心力衰竭 [%(例/例)] ^a	10.67(62/581)	14.65(23/157)	9.20(39/424)	1.893	0.059	10.00(38/380)	11.94(24/201)	1.893	0.471
血栓性疾病 [%(例/例)] ^a	6.83(40/586)	9.49(15/158)	5.84(25/428)	1.556	0.120	6.54(25/382)	7.35(15/204)	1.556	0.712
糖尿病 [例(%)]	148(25.17)	38(23.90)	110(25.64)	-0.432	0.666	94(24.54)	54(26.34)	-0.432	0.632
慢性肾脏疾病 [例(%)]	41(6.97)	11(6.92)	30(6.99)	-0.032	0.975	24(6.27)	17(8.29)	-0.032	0.358
慢性肝衰竭 [%(例/例)] ^a	5.33(31/582)	3.77(6/159)	5.91(25/423)	-1.022	0.306	4.19(16/382)	7.50(15/200)	-1.022	0.091
类风湿性疾病 [%(例/例)] ^a	7.23(42/581)	5.70(9/159)	7.80(33/423)	-0.871	0.383	5.77(22/381)	10.00(20/200)	-0.871	0.062
肾移植 [例(%)]	6(1.02)	1(0.63)	5(1.17)	-0.579	1.000	5(1.31)	1(0.49)	-0.579	0.670
恶性肿瘤 [例(%)]	77(13.10)	18(11.32)	59(13.75)	-0.776	0.437	49(12.79)	28(13.66)	-0.776	0.767
90 d 病死率 [%(例)]	27.89(164)	23.90(38)	29.37(126)	1.727	0.189	22.72(87)	37.56(77)	14.632	<0.001

注: sCD73 为可溶性 CD73, Lac 为血乳酸, SOFA 为序贯器官衰竭评分, ICU 为重症监护病房, AKI 为急性肾损伤, RRT 为肾脏替代治疗; a 代表部分数据缺失

表 2 基于不同诊断标准 sCD73 与 90 d 病死率的关系在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中的交互检验

模型	Sepsis-1					Sepsis-3				
	非脓毒性休克 (n=159)		脓毒性休克 (n=429)		交互检验 P 值	非脓毒性休克 (n=383)		脓毒性休克 (n=205)		交互检验 P 值
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值		OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	
模型一	1.52(1.14 ~ 2.02)	0.004	1.09(0.90 ~ 1.31)	0.391	0.051	1.35(1.10 ~ 1.66)	0.004	1.01(0.80 ~ 1.27)	0.938	0.066
模型二	1.61(1.20 ~ 2.17)	0.002	1.09(0.90 ~ 1.32)	0.358	0.028	1.38(1.12 ~ 1.71)	0.003	1.04(0.82 ~ 1.31)	0.763	0.076
模型三	1.67(1.20 ~ 2.31)	0.002	0.92(0.74 ~ 1.14)	0.441	0.002	1.36(1.08 ~ 1.71)	0.009	0.88(0.68 ~ 1.16)	0.369	0.016
模型四	1.62(1.15 ~ 2.27)	0.005	0.96(0.75 ~ 1.22)	0.729	0.012	1.36(1.07 ~ 1.72)	0.011	0.95(0.69 ~ 1.30)	0.737	0.073
模型五	1.54(1.08 ~ 2.17)	0.016	1.00(0.78 ~ 1.28)	0.999	0.046	1.34(1.05 ~ 1.72)	0.017	1.02(0.73 ~ 1.41)	0.922	0.176
模型六	1.52(1.07 ~ 2.16)	0.021	0.92(0.71 ~ 1.20)	0.534	0.024	1.33(1.03 ~ 1.71)	0.029	0.88(0.63 ~ 1.25)	0.485	0.060
模型七	1.46(0.99 ~ 2.13)	0.053	0.91(0.69 ~ 1.20)	0.494	0.046	1.34(1.02 ~ 1.74)	0.034	0.80(0.55 ~ 1.17)	0.249	0.027

注: sCD73 为可溶性 CD73, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; 模型一代表未调整协变量, 模型二代表调整性别、年龄, 模型三代表模型二 + 序贯器官衰竭评分(SOFA), 模型四代表模型三 + 血乳酸(Lac), 模型五代表模型四 + 1 d 液体平衡, 模型六代表模型五 + 肾脏替代治疗(RRT)、机械通气、12 h 急性肾损伤(AKI)、急诊入重症监护病房(ICU)和术后入 ICU, 模型七代表模型六 + 免疫抑制、高血压、动脉硬化、收缩性心力衰竭、血栓性疾病、糖尿病、慢性肾脏疾病、慢性肝衰竭、类风湿性疾病、肾移植和恶性肿瘤



注：sCD73 为可溶性 CD73

图 1 基于 Sepsis-1(1A)或 Sepsis-3(1B)诊断标准 sCD73 与 90 d 病死率的关系在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中的交互作用

2.3 sCD73 与 90 d 病死率 在脓毒性休克和非脓毒性休克中关系的验证(图 1):GAM 分析显示,无论是基于 Sepsis-1 还是脓毒症 Sepsis-3,在脓毒性休克和非脓毒性休克患者中, sCD73 与 90 d 病死率之间均存在交互作用,与 Logistic 回归方程交互检验结果一致。

3 讨论

本研究中使用多因素 Logistic 回归法分析了脓毒症患者 sCD73 与 90 d 病死率之间的关系,并以脓毒性休克分层,进行交互检验,结果显示,无论是基于 Sepsis-1 还是 Sepsis-3 的脓毒性休克诊断标准,均表明 sCD73 与 90 d 病死率的关系在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中并不相同。在非脓毒性休克患者中, sCD73 与 90 d 病死率呈正向关联;在脓毒性休克患者中, sCD73 与 90 d 病死率有负向关联趋势。

分层分析或者亚组分析是临床研究中的重要方法。本研究中利用分层分析结合 GAM 模型发现, sCD73 与 90 d 病死率的关系在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中存在相反趋势,即在非脓毒性休克患者中,二者呈正向关联;而在脓毒性休克患者中,二者则有负向关联趋势。如将所有人群纳入多因素 Logistic 回归方程,没有进行分层分析,正向和负向关联很可能会相互抵消,从而得出阴性结果。

目前脓毒症的诊断标准主要依赖临床判断^[1], 诊断为脓毒症的患者常常存在较大的异质性^[11-12]。随着对脓毒症研究的深入,脓毒症亚型已逐渐被识别^[12]。Sweeney 等^[13]通过基因差异表达发现脓毒症可分为炎症型、适应型和凝血病型,其中以炎症型休克发生率和病死率最高。浙江大学医学院附属邵逸夫医院章仲恒教授团队^[14]根据临床指标将脓毒症分为 4 种亚型,第 3 型脓毒症的特征为血流动

力学不稳定,液体复苏治疗效果最好。上述研究提示,不同类型的脓毒症病理生理以及治疗方法可能存在差异^[12]。结合本研究结果提示,免疫抑制分子 sCD73 与 90 d 病死率的关系在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中可能显著不同,很好地解释了现阶段脓毒症药物在临床试验中出现的矛盾,即抗炎治疗 and 免疫增强似乎都有较好的结果^[15-16]。

炎症反应是机体重要的防御反应,适度的炎症反应可阻止病原微生物蔓延,稀释毒素,清除坏死组织,恢复组织器官功能。中山大学第一附属医院管向东教授团队^[16]研究表明,在脓症患者中,使用胸腺肽 $\alpha 1$ 增强免疫治疗可降低 28 d 病死率。该研究结果提示免疫增强治疗可使脓症患者获益,这也反证了本研究中的结论。在本研究中,非脓毒性休克患者 sCD73 水平升高意味着免疫抑制效应可能随之增强,机体缺乏免疫反应,导致 90 d 病死率升高。而在另一项研究中发现,使用抑制免疫药物氢化可的松联合氟氢可的松可降低脓毒性休克患者 90 d 病死率^[15]。该结果也与本研究中 sCD73 水平升高会导致脓毒性休克患者 90 d 病死率降低的结果类似。

sCD73 在脓症患者中的分子机制仍未明确。前期研究表明, CD73 通过磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号途径促进乳腺癌和肝癌细胞的增殖或迁移^[17-18]; 同时有文献报道,上调的 PI3K/Akt 信号在脓毒症中具有保护作用^[19]。综合以上证据,我们推测 sCD73 通过 PI3K/Akt 途径参与了炎症过程的调控。

本次二次分析的原始研究使用的是 Sepsis-1 诊断标准。杜斌教授团队^[20]进行的一项流行病学

研究表明,基于 Sepsis-1 与 Sepsis-3 诊断患者的发病率和病死率差异较大,所以本研究采用 Sepsis-3 进行敏感性分析,结果基本一致,说明本研究结果稳定可靠。

本研究还显示,基于 Sepsis-1,非脓毒性休克与脓毒性休克患者 90 d 病死率差异无统计学意义;而基于 Sepsis-3,非脓毒性休克与脓毒性休克患者 90 d 病死率差异显著。考虑 Sepsis-3 较 Sepsis-1 更能分辨脓毒性休克患者,与国内的其他研究结果一致^[21]。

本研究有一些局限性:首先,由于原始研究是观察性研究,本研究只能提供脓毒症患者 sCD73 与 90 d 病死率的相关关系,无法推导因果关系^[22];其次,由于原始人群中只有芬兰人,因此可能无法推广到其他种族群体;最后,由于原始数据的局限性,我们无法研究血浆中其他炎性标志物〔如白细胞介素和 C-反应蛋白(CRP)〕的水平及其与 sCD73 和 90 d 病死率的可能关联。

4 结论

在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中, sCD73 与 90 d 病死率的关系显著不同,即存在交互作用。在非脓毒性休克患者中, sCD73 与 90 d 病死率呈正向关联;而在脓毒性休克患者中, sCD73 与 90 d 病死率则有负向关联趋势。sCD73 在非脓毒性休克和脓毒性休克患者中对预后的不同影响值得进行进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[2] 安欣,章志丹,马晓春. 2016 国际脓毒症和感染性休克管理指南与日本脓毒症诊疗指南之异同 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (4): 289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.001.
An X, Zhang ZD, Ma XC. Comparison between the international and the Japanese guidelines for the management of sepsis and septic shock 2016 [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (4): 289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.001.

[3] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.

[4] Thompson LF, Eltzschig HK, Ibla JC, et al. Crucial role for ecto-5'-nucleotidase (CD73) in vascular leakage during hypoxia [J]. J Exp Med, 2004, 200 (11): 1395-1405. DOI: 10.1084/jem.20040915.

[5] Allard D, Chrobak P, Allard B, et al. Targeting the CD73-adenosine axis in immuno-oncology [J]. Immunol Lett, 2019, 205: 31-39. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.05.001.

[6] Schneider E, Rissiek A, Winzer R, et al. Generation and function of non-cell-bound CD73 in inflammation [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1729. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01729.

[7] Maksimov M, Kyhälä L, Nieminen A, et al. Early prediction of persistent organ failure by soluble CD73 in patients with acute pancreatitis [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (12): 2556-2564. DOI:

10.1097/CCM.0000000000000550.

[8] Vaara ST, Hollmén M, Korhonen AM, et al. Soluble CD73 in critically ill septic patients—data from the prospective FINNAKI study [J]. PLoS One, 2016, 11 (10): e0164420. DOI: 10.1371/journal.pone.0164420.

[9] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2 (1): 1-138.

[10] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies [J]. BMJ, 2007, 335 (7624): 806-808. DOI: 10.1136/bmj.39335.541782.AD.

[11] 杨镒宇. 不同病原导致和多因素影响的机体应答反应能一样吗?——脓毒症的异质性与多样性 [J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24 (7): 499-503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2017.07.005.
Yang YY. Could the responses for different pathogen with multiple affecting predisposing factors be similar?: the heterogeneity or diversity of sepsis [J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2017, 24 (7): 499-503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2017.07.005.

[12] 夏照帆,朱峰. 脓毒症异质性刍议 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32 (1): 1-4. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.01.001.
Xia ZF, Zhu F. Towards the heterogeneity of sepsis [J]. J Med Postgrad, 2019, 32 (1): 1-4. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.01.001.

[13] Sweeney TE, Azad TD, Donato M, et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters [J]. Crit Care Med, 2018, 46 (6): 915-925. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003084.

[14] Zhang Z, Zhang G, Goyal H, et al. Identification of subclases of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis [J]. Crit Care, 2018, 22 (1): 347. DOI: 10.1186/s13054-018-2279-3.

[15] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (9): 809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716.

[16] Wu J, Zhou L, Liu J, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial [J]. Crit Care, 2013, 17 (1): R8. DOI: 10.1186/cc11932.

[17] Yu J, Wang X, Lu Q, et al. Extracellular 5'-nucleotidase (CD73) promotes human breast cancer cells growth through AKT/GSK-3 β /catenin/cyclinD1 signaling pathway [J]. Int J Cancer, 2018, 142 (5): 959-967. DOI: 10.1002/ijc.31112.

[18] Ma XL, Shen MN, Hu B, et al. CD73 promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis via activating PI3K/AKT signaling by inducing Rap1-mediated membrane localization of P110 β and predicts poor prognosis [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12 (1): 37. DOI: 10.1186/s13045-019-0724-7.

[19] Jiang S, Zhu W, Li C, et al. α -Lipoic acid attenuates LPS-induced cardiac dysfunction through a PI3K/Akt-dependent mechanism [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 16 (1): 100-107. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.03.024.

[20] 田洪成,周建芳,杜斌. 新旧脓毒症诊断标准的流行病学比较: 基于北京市公共卫生信息中心数据库的回顾性队列研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (9): 1072-1077. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.003.
Tian HC, Zhou JF, Du B. Epidemiological comparison between the new and the old diagnostic criteria for sepsis: a retrospective cohort study based on the database of Beijing Public Health Information System [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (9): 1072-1077. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.003.

[21] 宋麦芬,张羽,郭玉红,等. Sepsis 3.0 对 ICU 脓毒症患者诊断及预后评估的验证 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.003.
Song MF, Zhang Y, Guo YH, et al. Test of Sepsis 3.0 for diagnosis and prognosis of the septic patients in the intensive care unit [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (1): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.003.

[22] 徐勇勇,刘丹红. 观察性研究方法 with 医院资料的统计分析 [J]. 中国医院统计, 2004, 11 (4): 293-297. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5253.2004.04.002.
Xu YY, Liu DH. Analysis of hospital data by statistical methods for observational studies [J]. Chin J Hosp Stat, 2004, 11 (4): 293-297. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5253.2004.04.002.

(收稿日期: 2020-04-17)